

注意を要する有害事象とその対策

間質性肺疾患

- 間質性肺疾患があらわれ、死亡例も報告されています。その中には、間質性肺疾患を発症し、本剤を休薬した後、再投与後に間質性肺疾患を再発して、死亡に至った症例があります。
- 呼吸困難、咳嗽、発熱などの症状があらわれた場合、主治医に速やかに連絡するよう患者に説明してください。
- 間質性肺疾患が疑われた場合、速やかに呼吸器専門医と連携し適切な処置を行ってください。
- 類薬である抗PD-1抗体の前治療歴がある非小細胞肺癌患者で、上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤(EGFR-TKI)を投与した際に、死亡に至る間質性肺疾患が発現した症例が複数報告されています。

発現例数(発現割合)

単独投与時

例数(%)

悪性黒色腫	国際共同臨床試験 (716試験; n=483)		国際共同臨床試験 (054試験; n=509)		海外臨床試験 (002, 006試験; n=912)	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
免疫性肺疾患	2(0.4)	0	0	0	0	0
間質性肺疾患	0	0	1(0.2)	1(0.2)	2(0.2)	1(0.1)
肺臓炎	8(1.7)	1(0.2)	16(3.1)	3(0.6)	18(2.0)	7(0.8)
非小細胞肺癌	国際共同臨床試験 (024, 042試験; n=790)		国際共同臨床試験 (010試験; n=682)			
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上		
間質性肺疾患	7(0.9)	2(0.3)	3(0.4)	0		
器質性肺炎	2(0.3)	1(0.1)	0	0		
肺臓炎	55(7.0)	24(3.0)	28(4.1)	14(2.1)		
古典的ホジキンリンパ腫	国際共同臨床試験 (204試験; n=148)		国際共同臨床試験 (087試験; n=210)			
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上		
間質性肺疾患	3(2.0)	2(1.4)	0	0		
肺臓炎	13(8.8)	6(4.1)	6(2.9)	0		
尿路上皮癌	国際共同臨床試験 (045試験; n=266)					
	全Grade		Grade 3 以上			
間質性肺疾患	1(0.4)		1(0.4)			
肺臓炎	10(3.8)		5(1.9)			
MSI-High固形癌	国際共同臨床試験 (164試験コホートA; n=61)		国際共同臨床試験 (158試験; n=94)			
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上		
肺臓炎	1(1.6)	0	4(4.3)	1(1.1)		

頭頸部癌	国際共同臨床試験 (048試験併用群; n=276)			
	全Grade		Grade 3 以上	
間質性肺疾患	3(1.1)		2(0.7)	
肺臓炎	12(4.3)		2(0.7)	
食道癌	国際共同臨床試験 (590試験; n=370)			
	全Grade		Grade 3 以上	
間質性肺疾患	2(0.5)		2(0.5)	
肺臓炎	21(5.7)		7(1.9)	
トリプルネガティブ乳癌	国際共同臨床試験 (522試験 術前/術後薬物療法; n=783)		国際共同臨床試験 (355試験 CPS≥10集団; n=219)	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
間質性肺疾患	1(0.1)	0	0	0
肺臓炎	16(2.0)	7(0.9)	3(1.4)	2(0.9)
子宮体癌	国際共同臨床試験 (775試験; n=406)			
	全Grade		Grade 3 以上	
肺臓炎	5(1.2)		3(0.7)	
子宮頸癌	国際共同臨床試験 (826試験; n=307)			
	全Grade		Grade 3 以上	
免疫性肺疾患	1(0.3)		0	
肺臓炎	5(1.6)		1(0.3)	

有害事象名はMedDRA version 25.0、GradeはCTCAE version 4.0に基づく

発現時期

単独投与時

間質性肺疾患		発現例数	最初に発現するまでの日数 中央値[範囲]
悪性黒色腫	国際共同臨床試験 (716試験; n=483)	10	169[25 - 365]
	国際共同臨床試験 (054試験; n=509)	17	112[24 - 348]
	海外臨床試験 (002, 006試験; n=912)	20	169.5[29 - 419]
非小細胞肺癌	国際共同臨床試験 (024, 042, 010試験; n=1472)	94	65.5[5 - 816]
古典的ホジキンリンパ腫	国際共同臨床試験 (204試験; n=148)	16	94[4 - 587]
	国際共同臨床試験 (087試験; n=210)	6	76.5[29 - 162]
尿路上皮癌	国際共同臨床試験 (045試験; n=266)	11	117[8 - 358]
MSI-High固形癌	国際共同臨床試験 (164試験コホートA, 158試験; n=155)	5	125[105 - 190]

間質性肺疾患		発現 例数	最初に発現するまでの日数 中央値[範囲]
腎細胞癌	国際共同臨床試験 (564試験; n=488)	11	152[28 - 253]
頭頸部癌	国際共同臨床試験 (048試験単独群; n=300)	18	148[16 - 611]
食道癌	国際共同臨床試験 (181試験 CPS $\geq$ 10かつ扁平上皮癌集団; n=85)	8	67[23 - 188]
MSI-High結腸・直腸癌	国際共同臨床試験 (177試験; n=153)	6	228.5[56 - 453]
TMB-High固形癌	国際共同臨床試験 (158試験グループA-J; n=105)	4	369[71 - 581]
原発性縦隔大細胞型 B細胞リンパ腫	海外臨床試験, 国内臨床試験 (170, A33試験; n=60)	1	12[12 - 12]

併用投与時

間質性肺疾患		発現 例数	最初に発現するまでの日数 中央値[範囲]
非小細胞肺癌	国際共同臨床試験 (189, 407試験; n=683)	36	127.5[5 - 374]
腎細胞癌	国際共同臨床試験 (426試験; n=429)	12	199[126 - 527]
	国際共同臨床試験 (581試験; n=352)	19	141[33 - 336]
頭頸部癌	国際共同臨床試験 (048試験併用群; n=276)	15	154[14 - 461]
食道癌	国際共同臨床試験 (590試験; n=370)	23	149[3 - 616]
トリプルネガティブ乳癌	国際共同臨床試験 (522試験 術前/術後薬物療法; n=783)	17	167[22 - 537]
	国際共同臨床試験 (355試験 CPS $\geq$ 10集団; n=219)	3	106[50 - 185]
子宮体癌	国際共同臨床試験 (775試験; n=406)	5	251[221 - 453]
子宮頸癌	国際共同臨床試験 (826試験; n=307)	6	452.5[189 - 545]

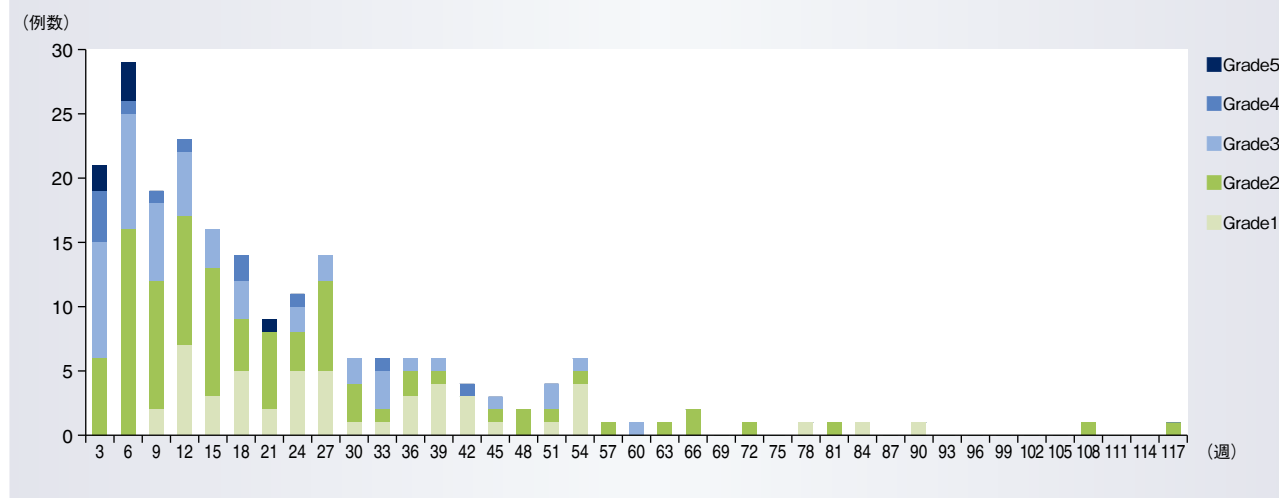
間質性肺疾患の初回発現時期

本資料に掲載の各適応症に対する臨床試験は P.5参照

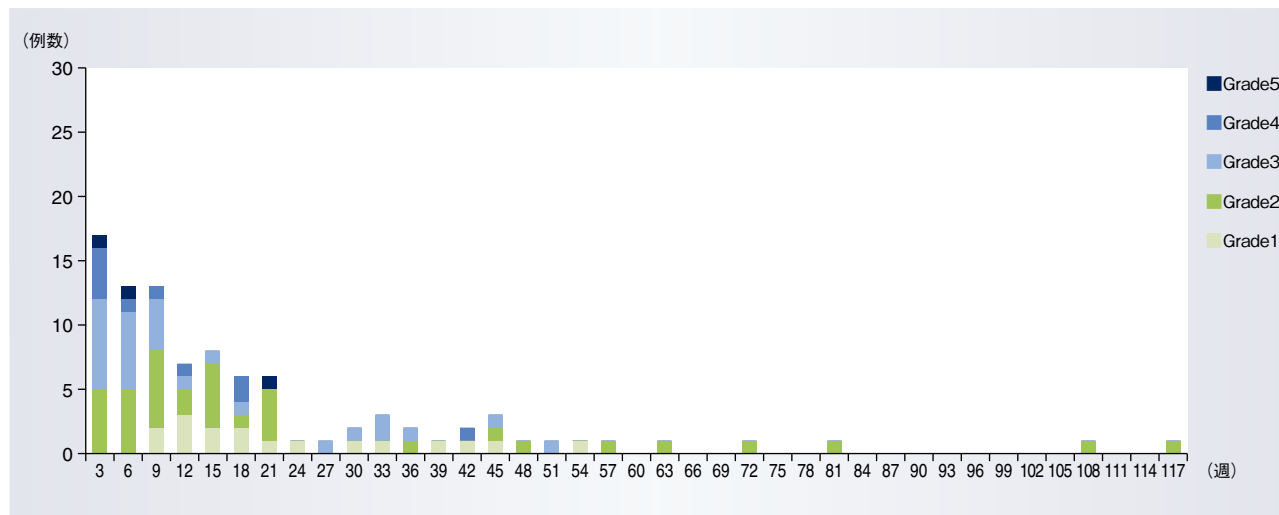
単独投与時

非小細胞肺癌では他の適応症に比し、間質性肺疾患発現のリスク要因を有することがあるため、グラフを分けて示します。適応症に関わらず、間質性肺疾患の発現について本剤の投与開始初期より注意深く観察してください。

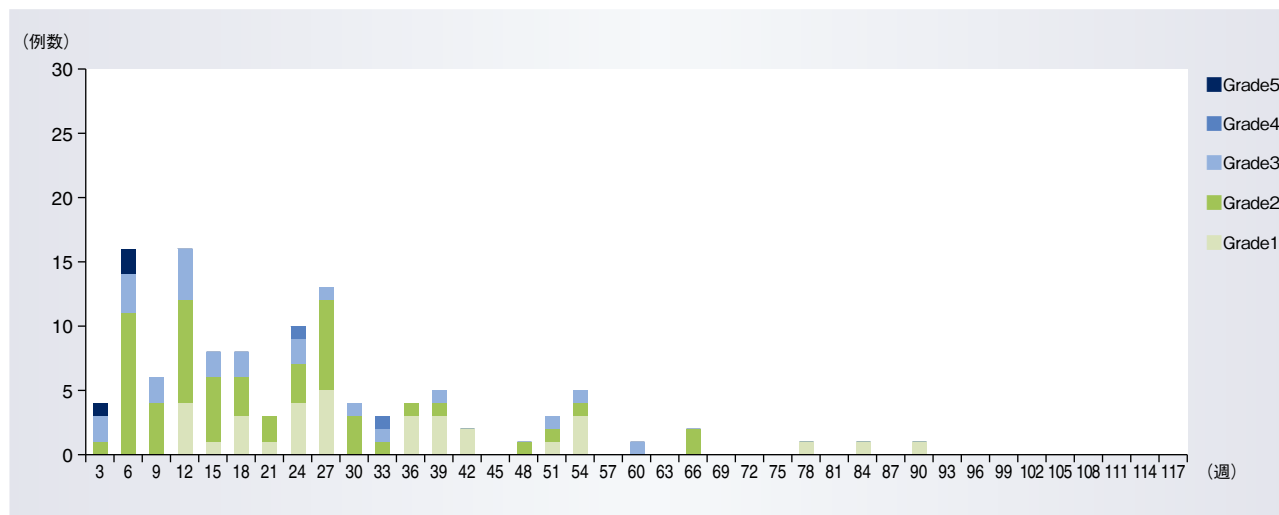
● 全適応症



● 非小細胞肺癌



● 非小細胞肺癌以外の適応症*



データは、非小細胞肺癌以外の適応症に対する臨床試験での発現状況 (3,717例中117例) に基づく

*内訳は次ページを参照

● 内訳 (非小細胞肺癌以外の適応症)

がん種 (解析対象例数)	初回発現時期 (週) Grade毎 の発現例数	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	55 以降
悪性黒色腫 (n=1,904)	All (n=47)	0	8	2	5	3	3	0	3	9	1	2	1	2	2	0	1	3	1	1
	G1 (n=13)				1	1	1		1	4			1		2			1	1	
	G2 (n=23)		6	1	3	1	1		2	4	1	1		1			1	1		
	G3 (n=11)		2	1	1	1	1			1		1		1				1		1
古典的ホジ キンリンパ腫 (087試験; n=210)	All (n=6)	0	3	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	G2 (n=6)		3				1	1	1											
尿路上皮癌 (n=266)	All (n=11)	2	1	1	0	0	2	1	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	1	0
	G1 (n=3)							1					1						1	
	G2 (n=2)						1						1							
	G3 (n=5)	1	1	1			1		1											
	G5 (n=1)	1																		
MSI-High 固形癌 (n=155)	All (n=5)	0	0	0	0	1	2	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	G1 (n=2)						2													
	G2 (n=2)							1			1									
	G3 (n=1)					1														
腎細胞癌 (564試験; n=488)	All (n=11)	0	1	0	2	2	0	0	2	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0
	G1 (n=2)												1	1						
	G2 (n=5)		1		1	2				1										
	G3 (n=2)				1				1											
	G4 (n=2)								1			1								
頭頸部癌 (n=300)	All (n=18)	1	1	1	5	0	0	0	3	2	0	0	0	2	0	0	0	0	1	2
	G1 (n=8)				1				3	1				2						1
	G2 (n=5)			1	2					1										1
	G3 (n=4)	1			2														1	
	G5 (n=1)		1																	
食道癌 (n=85)	All (n=8)	0	2	1	2	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	G1 (n=1)				1															
	G2 (n=6)		1	1	1	1				2										
	G5 (n=1)		1																	
MSI-High 結腸・直腸癌 (n=153)	All (n=6)	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1
	G1 (n=2)				1														1	
	G2 (n=4)			1		1													1	1
TMB-High 固形癌 (n=105)	All (n=4)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2
	G1 (n=2)																			2
	G2 (n=1)				1															
	G3 (n=1)										1									
原発性 縦隔大細胞型 B細胞リンパ腫 (n=60)	All (n=1)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	G2 (n=1)	1																		

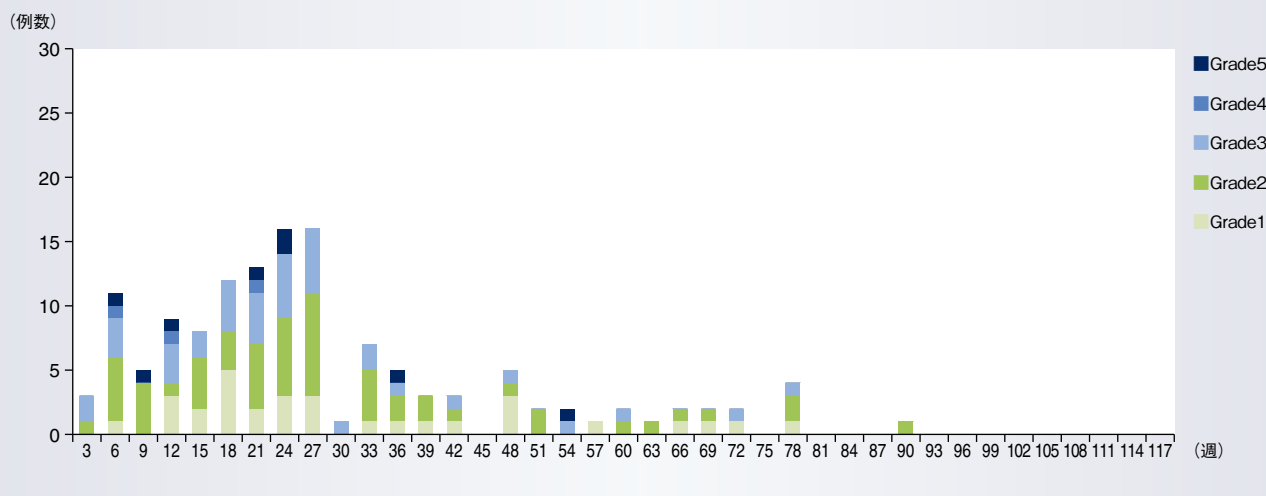
表内の数値は3週間毎の合計発現例数を示す(例:初回発現時期3週の数値は1-3週目の合計発現例数を示す)

表内に記載のないGradeの発現例数は0例

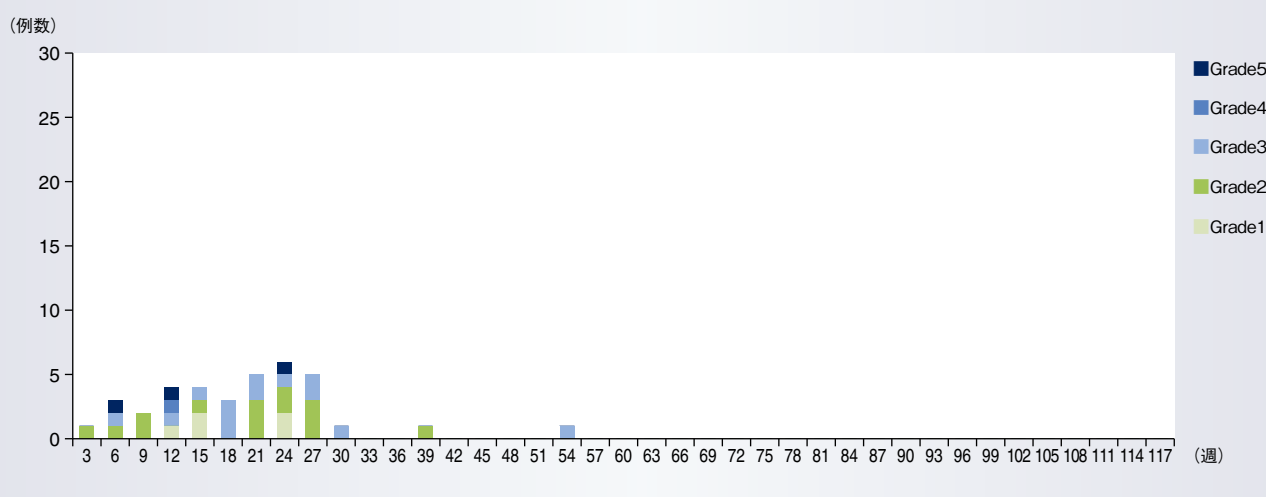
併用投与時

非小細胞肺癌では他の適応症に比し、間質性肺疾患発現のリスク要因を有することがあるため、グラフを分けて示します。適応症に関わらず、間質性肺疾患の発現について本剤の投与開始初期より注意深く観察してください。

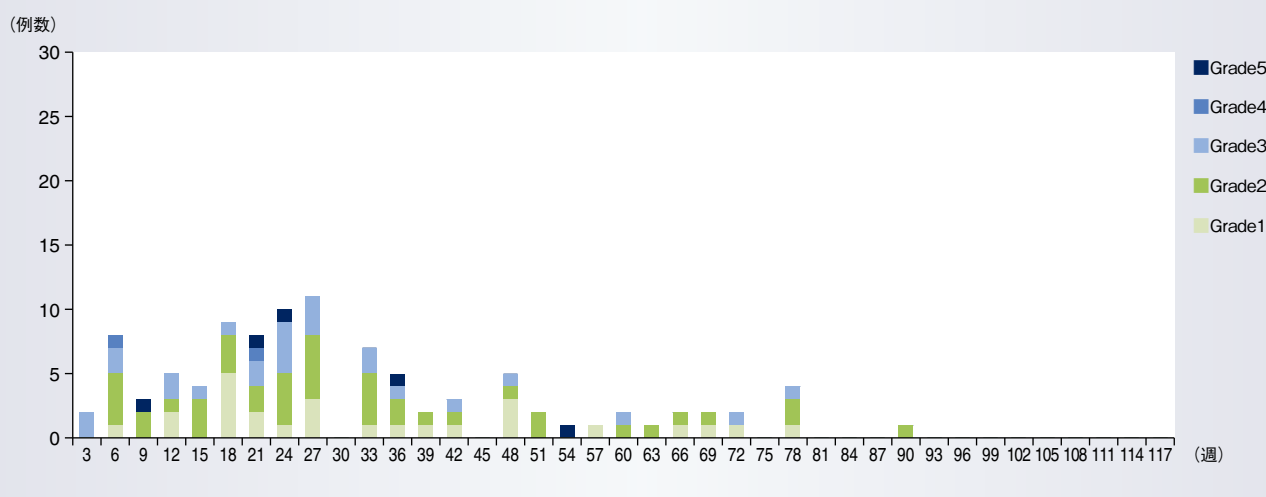
全適応症



非小細胞肺癌



非小細胞肺癌以外の適応症*



● 内訳 (非小細胞肺癌以外の適応症)

がん種 (解析対象例数)	初回発現時期 (週) Grade毎 の発現例数	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	55 以降
腎細胞癌 (426試験; n=429)	All (n=12)	0	0	0	0	0	1	0	3	2	0	1	0	1	0	0	0	1	1	2
	G1 (n=3)						1			1										1
	G2 (n=7)								2	1		1		1				1		1
	G3 (n=1)								1											
	G5 (n=1)																		1	
腎細胞癌 (581試験; n=352)	All (n=19)	0	2	0	2	2	3	2	0	3	0	0	1	0	2	0	2	0	0	0
	G1 (n=7)				1		2						1		1		2			
	G2 (n=6)		1			1	1			2					1					
	G3 (n=4)				1	1		1		1										
	G4 (n=2)		1					1												
頭頸部癌 (n=276)	All (n=15)	1	2	1	1	1	0	0	2	0	0	4	0	1	0	0	1	0	0	1
	G1 (n=6)				1				1			1		1			1			1
	G2 (n=5)		1			1			1			2								
	G3 (n=3)	1	1									1								
	G5 (n=1)			1																
食道癌 (n=370)	All (n=23)	1	1	1	1	0	2	5	4	3	0	0	2	0	0	0	1	0	0	2
	G1 (n=4)							2		1										1
	G2 (n=10)			1	1		1	2	1	1			1				1			1
	G3 (n=7)	1	1				1	1	2	1										
	G5 (n=2)								1				1							
トリプル ネガティブ 乳癌 (522試験 術前/術後 薬物療法; n=783)	All (n=17)	0	3	0	1	1	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	5
	G1 (n=3)		1				2													
	G2 (n=7)		2			1				1								1		2
	G3 (n=6)				1				1								1			3
	G5 (n=1)							1												
トリプル ネガティブ 乳癌 (355試験; n=219)	All (n=3)	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	G1 (n=1)									1										
	G2 (n=2)			1			1													
子宮体癌 (n=406)	All (n=5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0	1	0	0	0	0	1
	G2 (n=2)												1							1
	G3 (n=3)											1	1		1					
子宮頸癌 (n=307)	All (n=6)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	4
	G1 (n=2)																			2
	G2 (n=3)											1								2
	G3 (n=1)									1										

表内の数値は3週間毎の合計発現例数を示す (例:初回発現時期3週の数値は1-3週目の合計発現例数を示す)

表内に記載のないGradeの発現例数は0例

臨床症状・検査所見

(1) 臨床症状・身体所見^{1,2)}

咳、呼吸困難、発熱、背部下肺野を中心に捻髪音 (fine crackles)、SpO₂低下など

(2) 画像検査所見^{1,2)}

すりガラス様陰影や浸潤影が主体

(3) 臨床検査所見¹⁾

軽度の炎症反応亢進(CRP、赤血球沈降速度(ESR))、好酸球増加、血清KL-6、SP-A、SP-D値の上昇

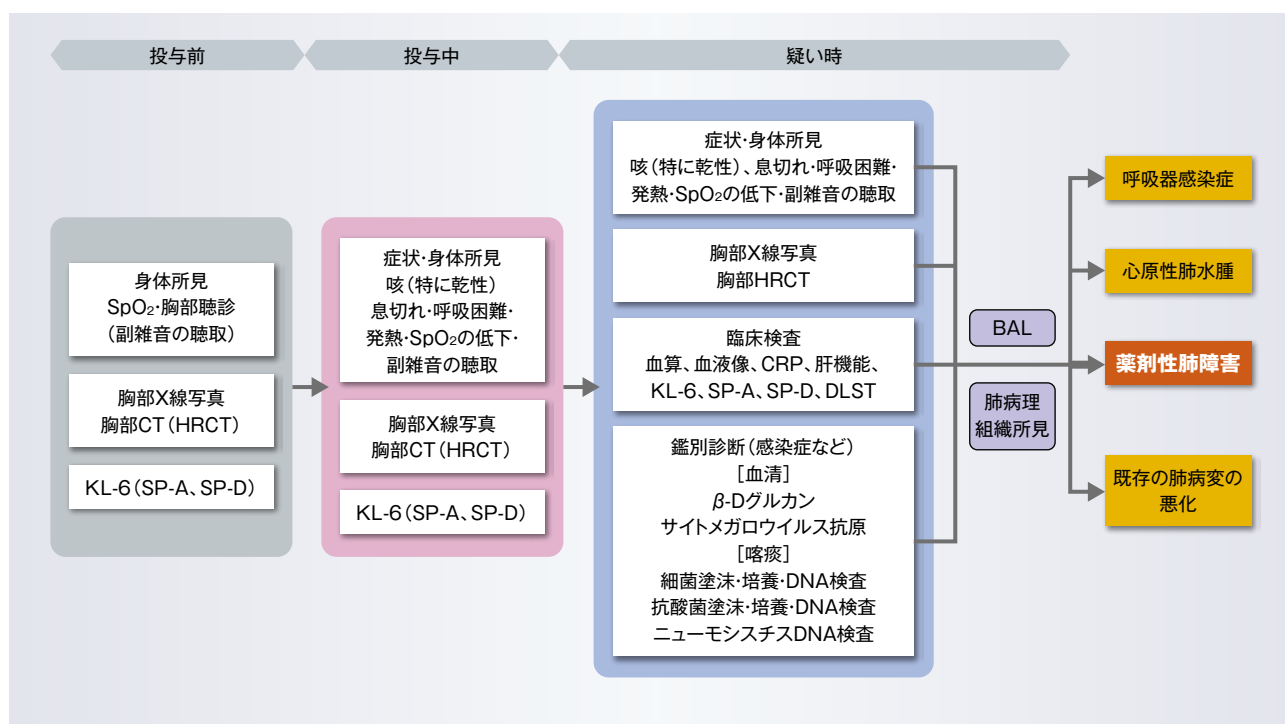
(4) 呼吸機能検査所見¹⁾

拘束性換気障害、肺拡散能の低下

参考文献

- 1) 日本呼吸器学会薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第2版作成委員会:薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版(2018)
- 2) Brahmer JR. et al.: *J Clin Oncol.* 36: 1714, 2018

参考：薬剤性肺障害の診断のためのフローチャート¹⁾



KL-6: HRCT画像の慢性間質性肺炎パターンにおいてKL-6は上昇すると報告されている。

DLST (drug lymphocyte stimulation test): 薬剤リンパ球刺激試験

BAL (bronchoalveolar lavage): 気管支肺胞洗浄

参考文献

- 1) 日本呼吸器学会薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第2版作成委員会:薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版(2018)

対処法

一般的注意:

間質性肺疾患が疑われる場合は、呼吸器専門医に相談し、本剤の投与に関連した間質性肺疾患であることが否定されるまで、以下を参考に適切な管理を行うことが重要です。

原疾患の増悪や感染症といった他の原因の除外診断を行うことや、感染症合併の場合には、その治療を並行して行うことを検討してください。**抗菌薬投与のために、副腎皮質ホルモン剤による間質性肺疾患の治療開始が遅延しないよう留意してください。**

- 臨床試験時に規定されていた以下の対処法（一部改変）を参考にしてください。

肺臓炎の Grade (CTCAE v4.0)	本剤の処置	対処方法	フォローアップ
Grade 1 症状がない；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない	・必要に応じて休薬を検討する。	・呼吸器専門医に相談する。	・症状の発現及び画像の変化を注意深く観察する。
Grade 2 症状がある；内科的治療を要する；身の回り以外の日常生活動作の制限	・休薬する ^{※1} 。 ・再発性のGrade 2の場合には本剤の投与を中止する。	・呼吸器専門医に相談する。 ・副腎皮質ホルモン剤を投与する（初回用量：プレドニゾロン換算1～2mg/kg）。	・徴候及び症状を注意深く観察する。 ・Grade 1以下まで回復した場合、副腎皮質ホルモン剤の漸減を開始し、4週間以上かけて漸減する ^{※3} 。日和見感染予防を行う。
Grade 3 高度の症状がある；身の回りの日常生活動作の制限；酸素を要する Grade 4 生命を脅かす；緊急処置を要する（例：気管切開/挿管）	・本剤の投与を中止する。	・入院治療を行う。 ・呼吸器専門医に相談する。 ・副腎皮質ホルモン剤を投与する（初回用量：プレドニゾロン換算1～2mg/kg）。重度又は生命を脅かす場合、副腎皮質ホルモン剤の静脈内投与を開始し、その後ステロイドを経口投与する ^{※2} 。	

- ※1： 副腎皮質ホルモン剤による治療開始後12週以内に、Grade 1以下に回復しプレドニゾロン換算10mg/日以下まで減量できた場合には、本剤の投与再開を検討する。
- ※2： 重症例の場合には、静注メチルプレドニゾロン500～1,000mgを3日間連日投与するパルス療法を検討し、パルス療法後は、プレドニゾロン換算0.5～1mg/kgで継続し、反応をみながら漸減する[日本呼吸器学会薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第2版作成委員会：薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版(2018)]。副腎皮質ホルモン剤によって管理ができなかった場合には、他の免疫抑制療法を検討する。副腎皮質ホルモン剤の開始により48時間以内に改善が認められない場合、追加で免疫抑制剤の投与を検討する（インフリキシマブ^{*}など）[Brahmer JR. et al.: *J Clin Oncol.* 36: 1714, 2018]。[キイトルーダ[®]投与後に発現した間質性肺疾患に対して免疫抑制剤の有効性は確立されておらず、いずれも保険未収載です。]
- ※3： 急速な副腎皮質ホルモン剤の減量による間質性肺疾患の増悪が報告されているため、漸減及び治療終了のタイミングは慎重に検討すること。

再投与の留意事項

Grade 1以下に回復後、投与を再開し間質性肺疾患を再燃・増悪する例も報告されているため、投与再開は下記留意事項に基づき、慎重に検討すること。

- ・間質性肺疾患の回復を確認する際は、胸部単純X線のみならずCTでの確認を考慮する。胸部単純X線のみでは、間質性肺疾患の経過の確認が困難な場合がある。
- ・一般的な薬剤性肺障害のリスク因子^{*}を複数有する患者への再投与を留意する。
*年齢60歳以上、既存の肺病変（特に間質性肺炎）、肺手術後、呼吸機能の低下、酸素投与、肺放射線照射、腎障害の存在
- ・再投与にあたっては、合併症や患者状態、休薬前の治療効果などを考慮し、慎重に判断する。
- ・Grade 3以上の間質性肺疾患を発現した症例では本剤の投与を中止し、再投与しない。

*インフリキシマブの主な効能又は効果は以下のとおりです。

効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患：

関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎、尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病、川崎病の急性期

次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限り）：

中等度から重度の活動期にある患者、外瘻を有する患者

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限り）