

症例報告

アベマシクリブ投与中に重篤な間質性肺疾患をきたしたが救命しえた1例

乾 友浩¹⁾, 井上寛章¹⁾, 磯村祐太²⁾, 行重佐和香¹⁾, 宮本直輝¹⁾,
笹 聡一郎¹⁾, 三崎万理子¹⁾, 後藤正和¹⁾, 鳥羽博明¹⁾, 滝沢宏光¹⁾

¹⁾ 徳島大学大学院医歯薬学研究部胸部・内分泌・腫瘍外科学

²⁾ 同 呼吸器・膠原病内科学

(令和6年5月23日受付) (令和6年7月1日受理)

CDK4/6阻害剤であるアベマシクリブがホルモン受容体陽性かつHER2陰性の手術不能または再発乳癌に対して使用できるようになり、無増悪生存期間が有意に延長し、予後の改善が認められている。しかし、一部の症例では薬剤性間質性肺疾患をきたすことがあり、時には重症化することもあるため注意が必要である。症例は75歳女性。ホルモン受容体陽性HER2陰性再発乳癌に対しアベマシクリブ+レトロゾール内服開始後11ヵ月目に、呼吸困難感が出現し当院に救急搬送された。来院時、PCO₂: 24.5mmHg, PO₂: 61.2mmHgでI型呼吸不全をきたしており、CTでは両側肺野に牽引性気管支拡張を伴う広範なすりガラス影を認めていた。薬剤性間質性肺疾患の診断で、人工呼吸管理下にステロイドパルス療法を行った。3度のステロイドパルスを行い症状は徐々に改善、在宅酸素療法を導入し自宅退院をすることができた。本症例では重篤な間質性肺疾患を発症したが、速やかに治療を開始することができ救命することができた。

CDK4/6阻害薬であるアベマシクリブは、ホルモン受容体陽性かつHER2陰性の手術不能または再発乳癌に対して保険適用が認められている。CDK4/6阻害薬はホルモン受容体陽性HER2陰性再発乳癌の無増悪生存期間を有意に延長し、全生存期間の延長も報告されている¹⁾。有害事象は一般的に管理が容易とされているが、時に重篤な間質性肺炎をきたすことが報告されている¹⁾。2018年11月30日にわが国で発売以来、本剤に起因すると考えられる間質性肺疾患(Interstitial Lung Disease: ILD)が相次いで報告された²⁾。アベマシクリブが原因と考えられるILDの重症例を経験したので報告する。

症 例

75歳女性

主訴: 倦怠感, 呼吸困難感

既往歴: 高血圧

アレルギー歴: 特になし 飲酒・喫煙歴なし

家族歴: 特になし

現病歴: 右乳癌cT4bN0M0 Stage III Bに対して術前化学療法後(S-1+ドセタキセル)に右乳房部分切除術と腋窩郭清を施行した。最終診断はypT2N1M0 Stage II B, Nuclear Grade I, ER (100%), PgR (1%), HER2 (1+), Ki-67 (5%)であった。術後補助療法として放射線治療とアナストロゾール1mg/dayを内服していたが、術後3年3ヵ月で胸椎への転移性骨腫瘍が出現した。術後8年6ヵ月より6th lineとしてレトロゾール+アベマシクリブ300mgを開始した。アベマシクリブ開始時点では肺疾患の既往はなく、CTでも肺疾患を疑う所見は認めなかった。1コース目よりGrade3好中球減少を認めたため2週間投与1週間休薬の投与スケジュールで投与を継続していた。アベマシクリブ投与開始後11ヵ月目に倦怠感、食欲不振が出現。2日間自宅で様子をみていたが、呼吸困難感が出現し動けなくなったため当院に救急搬送となった。

現症: BT: 38.9 °C, HR: 109, BP: 102/59mmHg, SpO₂: 86% (酸素投与10L), 両側肺にfine crackleを聴取した。CTでは両側肺野全体に牽引性気管支拡張を伴う広範なすりガラス状陰影を認めた(図1)。血液ガス所見でpH: 7.498, PCO₂: 24.5mmHg, PO₂: 61.2mmHg, HCO₃: 18.6mmol/l, とI型呼吸不全を



図1 Thoracic CT on admission

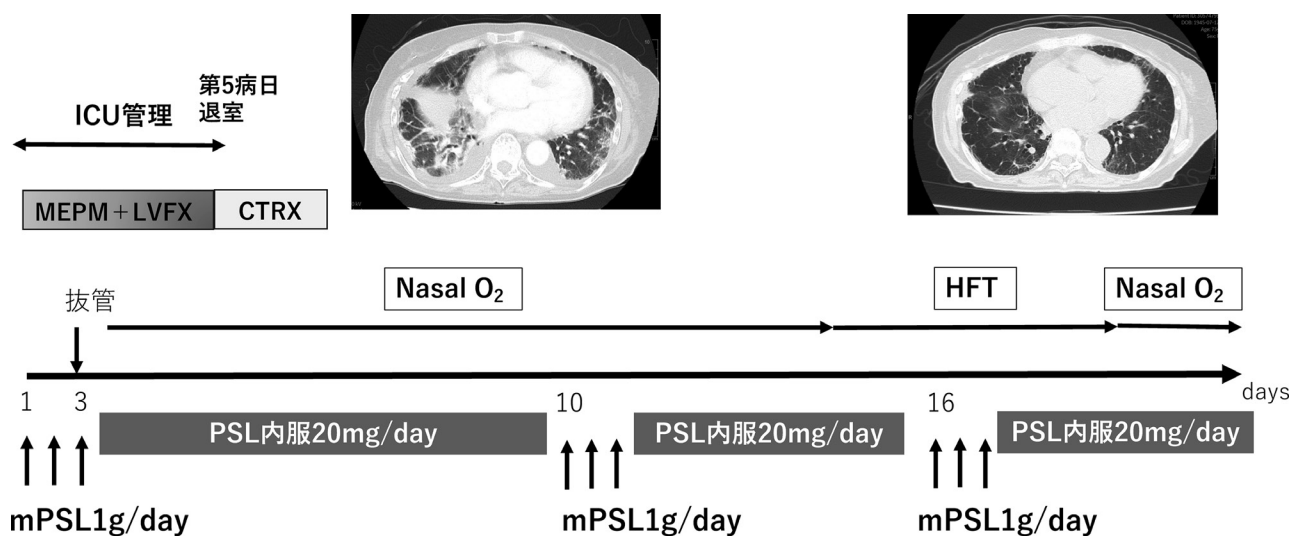


図2 Progress after hospitalization

呈しており、血液検査ではKL-6：1773U/ml，SP-D：192ng/ml，と高値であった。BNP：781pg/mlと高値であったが心臓超音波検査にて心機能は保たれており、心不全は否定された。感染症も否定はできなかったが、レトロゾールよりアベマシクリブによる間質性肺疾患の頻度が高いこと、血液検査、画像所見からアベマシクリブによる薬剤性間質性肺疾患（DAD型：diffuse alveolar damage pattern）と診断された。

酸素投与10L/分でも呼吸状態が保てず挿管，人工呼吸管理となった。乳腺外科，呼吸器内科共診となり，入院日よりステロイドパルス（メチルプレドニゾロン（mPSL）1g/day 3日間）を施行した。第3病日には呼吸状態が改善し人工呼吸器を離脱，抜管となった。抜管後は高流量酸素療法（HFT）に切り替えたが，直ちに離脱可能で通常の酸素投与で呼吸状態は安定していた。プレドニゾロン（PSL）20mg/dayを維持量として開始

したが，再度呼吸状態の増悪があり第10～12病日に再度ステロイドパルスを施行し，HFT再導入となった。第16～18病日に3度目のステロイドパルスを施行し，その後は呼吸状態が安定しPSL内服を漸減することができた（図2）。リハビリテーションを開始し，第47病日に療養目的に転院となった。転院時にはPSL12.5mg/day，酸素投与は経鼻3L/分まで漸減していた。転院療養後は在宅酸素療法を導入し，自宅退院となった。乳癌に対する治療はタモキシフェン内服に変更し，間質性肺炎の増悪なく乳癌治療を継続している。

考 察

アベマシクリブの第Ⅲ相試験であるMONARCH 3試験において，ILD関連の有害事象は11例（3.4%），グレード3以上は2例（0.6%），死亡は1例（0.3%）であっ

た¹⁾。一方、市販後調査結果（平成30年11月～令和元年11月）によると、推定使用患者3800例の内82例85件（約2.2%）にILD関連の有害事象が発生しており、その内「重篤」は死亡13例を含む46例と、より重症化する割合が高い結果であった²⁾。Raschiら³⁾のFDA Adverse Event Report Search Systemを用いた市販後安全性研究では、ILD症例（25503例）の内0.6%（161例）がCDK4/6阻害剤を使用していた。アベマシクリブ投与症例のILD発現頻度は2.1%に対して、他のCDK4/6阻害剤（パルボシクリブ、リボシクリブ）では0.3%であったと報告されている。またCDK4/6阻害剤によるILD症例の52%はアジア/日本人であり、さらにアベマシクリブのILD症例に限れば82%がアジア/日本の症例であった。その報告の多くは65歳以上の高齢患者で発生したと報告されている。このようにアベマシクリブは他のCDK4/6阻害薬よりILDの頻度が高いといえる。またアジア/日本人に多く、これは遺伝的感受性や日本における市場規模が関連していると考えられる。

発症時期に関しては、アベマシクリブでは中央値50日と報告されており、パルボシクリブ（85日）、リボシクリブ（253日）と比べ早期に発症する⁴⁾。またILD症例のほとんどが投与開始3ヵ月以内であったとの報告もあるが⁵⁾、自験例では開始から45週と比較的晩期での発症で、どの時期にも発症するリスクがあることに注意しなければならない。

ILDの治療については、原則として原因薬剤の中止を行う。薬剤中止後にも症状が不変または増悪した場合、および低酸素血症を伴う場合などは副腎ステロイドの使用を考慮する。PaO₂<60Torrの呼吸不全を呈する場合や、DAD型を呈する場合はステロイドパルス療法を行った後PSL治療に移行する⁶⁾。市場調査によればILD症例82例のうちステロイドパルス施行したのは23例で、そのうち11例（48%）は死亡しており予後不良であった²⁾。第三者評価会議でCT判定を受けた症例の内、死亡例4例全例がDAD型であった。自験例もDAD型であったがステロイドパルス療法が奏功し救命しえた。

CDK4/6阻害薬によるILDの発生機序については未だ解明されていない。アベマシクリブ、パルボシクリブ、リボシクリブの3剤の治療用途はほぼ同等であるが異なる点がある。1つは投与スケジュールで、アベマシクリブは休薬期間無く継続することに対して、パルボシクリブ、リボシクリブは3週間投与1週間休薬のスケジュールとなっている。2つ目としては、アベマシ

クリブは薬理学的特性が異なっており、他の2剤と比較してCDK4/6に対する作用が強い一方、特異性が低く、CDK1, CDK7, CDK9にも阻害作用を与える^{7,8)}。またグリコーゲン合成キナーゼ3 α/β やカルモジュリン依存性プロテインキナーゼIIなど他のキナーゼにも作用することが知られている⁷⁻¹⁰⁾。ILDの発症頻度や発症時期の違いはこれらの相違点に関連していると考えられている。

結 語

アベマシクリブ投与中に重篤な間質性肺疾患をきたしたが、呼吸器内科と連携し早期の治療介入ができたため救命しえた1例を経験した。重篤化・死亡例も少なくない病態であるので呼吸機能やKL-6をはじめとした血清マーカー、胸部画像評価した上での開始が望ましい。また、高齢患者に対しては特に慎重なモニタリングが必要である。ILDを発症した際には早期の治療介入ができるよう、呼吸器専門医と直ちに連携できる診療体制を構築しておくことが重要と考えられる。

文 献

- 1) Goetz, M. P., Toi, M., Campone, M., Sohn, J., *et al.*: MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol.*, **35**: 3638-46, 2017
- 2) ベージニオ®（アベマシクリブ）市販後1年間の間質性肺疾患発現状況に関する調査結果概要のお知らせ 2019年11月
- 3) Raschi, E., Fusaroli, M., Ardizzoni, A., Poluzzi, E., *et al.*: Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors and interstitial lung disease in the FDA adverse event reporting system: a pharmacovigilance assessment. *Breast Cancer Research and Treatment.*, **186**: 219-227, 2021
- 4) 日本イーライリリー株式会社安全管理責任者. ベージニオ®錠適正使用ガイド補遺 - 間質性肺炎 -. 2019年9月
- 5) Matsuno, O.: Drug-induced interstitial lung disease: mechanisms and best diagnostic approaches. *Respir Res.*, **13**(1): 39, 2012
<https://doi.org/10.1186/1465-9921-13-39>. 2012 May

- 31
- 6) 堀益靖, 服部登: 薬剤性間質性肺炎. 日内会誌, 110 : 1099-1105, 2021
- 7) VanArsdale, T., Boshoff, C., Arndt, K. T., Abraham, R. T.: Molecular pathways : targeting the cyclin D-CDK4/6 axis for cancer treatment. Clin. Cancer Res., 21 (13) : 2905-10, 2015
- 8) Chong, Q. Y., Kok, Z. H., Bui, N. L., Xiang, X., *et al.* : A unique CDK4/6 inhibitor : current and future therapeutic strategies of abemaciclib. Pharmacol Res., 156 : 104686, 2020
- 9) Gebbia, V., Valerio, M. R., Firenze, A., Vigneri, P. : Abemaciclib : safety and effectiveness of a unique cyclin-dependent kinase inhibitor. Expert Opin Drug Saf., 19 : 945-954, 2020
- 10) Roskoski, R. Jr. : Properties of FDA-approved small molecule protein kinase inhibitors : a 2020 update. Pharmacol Res., 152 : 104609, 2020

A case of severe interstitial lung disease developed during administration of abemaciclib but successfully rescued

Tomohiro Inui¹⁾, Hiroaki Inoue¹⁾, Yuta Isomura²⁾, Sawaka Yukishige¹⁾, Naoki Miyamoto¹⁾, Souichirou Sasa¹⁾, Mariko Misaki¹⁾, Masakazu Goto¹⁾, Hiroaki Toba¹⁾, and Hiromitsu Takizawa¹⁾

¹⁾Department of Thoracic, Endocrine Surgery and Oncology, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan

²⁾Department of Respiratory Medicine and Rheumatology Graduate School of Biomedical Sciences Tokushima University, Tokushima, Japan

SUMMARY

Abemaciclib, Selective cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitor has become available for use in hormone receptor-positive and HER2-negative unresectable or recurrent breast cancer, significantly extending progression-free survival and improving prognosis. However, caution is necessary as in some cases it may cause drug-induced interstitial lung disease, occasionally leading to severe exacerbations. The case involves a 75-year-old female who was emergency transported to our hospital due to dyspnea occurring 11 months after initiating abemaciclib + letrozole therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative recurrent breast cancer. Upon arrival, she presented with type I respiratory failure with PCO₂ : 24.5 mmHg, PO₂ : 61.2 mmHg, and CT revealing ground-glass opacities in both lung fields. Diagnosed with drug-induced interstitial lung disease, she underwent endotracheal intubation followed by steroid pulse therapy. After three rounds of steroid pulses, symptoms gradually improved, allowing for discharge home with oxygen supplementation. Despite the development of severe interstitial lung disease in this case, prompt initiation of treatment facilitated successful life-saving intervention.

Key words : abemaciclib, cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitor, breast cancer, interstitial lung disease