

●症 例

エンコラフェニブ/ビニメチニブによる薬剤性肺障害が疑われた1例

後藤 希* 飯島 淳司 三上 智
長崎 公彦 太田 智陽 小沢 直也

要旨：症例は73歳男性。悪性黒色腫に対してBRAF/MEK阻害薬であるエンコラフェニブ/ビニメチニブ(encorafenib/binimetinib)の併用療法が開始された。2ヶ月後に嘔気が出現し1ヶ月休薬、内服を再開した1週間後より咳嗽、呼吸困難が出現したため当科を紹介受診した。胸部CTで両側びまん性のすりガラス影を認め、人工呼吸器管理のもとステロイドパルス療法を行い改善が得られた。経過からエンコラフェニブ/ビニメチニブによる薬剤性肺障害が疑われ、貴重な症例と考えられたため報告する。

キーワード：エンコラフェニブ、ビニメチニブ、薬剤性肺障害

Encorafenib, Binimetinib, Drug-induced lung disease

緒 言

エンコラフェニブ(encorafenib)とビニメチニブ(binimetinib)の併用療法は、v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1(BRAF)遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫に対し、わが国で2019年1月に承認された分子標的薬である。エンコラフェニブは分裂促進因子活性化プロテインキナーゼ(mitogen-activated protein kinase: MAPK)の、ビニメチニブは細胞外シグナル制御キナーゼ(extracellular signal-regulated kinase: ERK)のリン酸化をそれぞれ阻害し、腫瘍増殖を抑制させる。副作用として皮膚悪性腫瘍、眼障害、心機能障害、横紋筋融解症、肝機能障害などの報告がある¹⁾が、間質性肺疾患(interstitial lung disease: ILD)の報告例は少ない。今回、我々はエンコラフェニブ/ビニメチニブ併用療法による薬剤性肺障害が疑われた1例を経験したので報告する。

症 例

患者：73歳、男性。

主訴：呼吸困難。

家族歴：なし。

既往歴：高血圧症。

内服薬：アムロジピン(amlodipine)5mg 1×朝、エンコラフェニブ50mg 1×朝、ビニメチニブ15mg 1×朝。

生活歴：喫煙歴20本/日を65歳まで40年間。自宅は木造築50年、風通し・日当たりは良好。ペット飼育歴なし。

職業歴：60歳まで漁師。

現病歴：20XX-2年11月に鼻尖部・鼻翼部悪性黒色腫と診断され、他院皮膚科で腫瘍切除術を施行された。BRAF遺伝子変異陽性を認め、20XX-1年2月よりBRAF阻害薬のダブラフェニブ(dabrafenib)とMEK阻害薬のトラメチニブ(trametinib)の併用療法を開始した。同年11月に右鼻腔内に再発を認め、2nd lineとしてペムプロリズマブ(pembrolizumab)を4コース施行した。その間、20XX年1月にKL-6 700U/mLと上昇を認め、胸部CTなどの精査が行われたがILDの所見は認められなかった。同年3月に右中内深頸リンパ節に再発を認め、4月より3rd lineとしてエンコラフェニブとビニメチニブの併用療法を開始した。嘔気、心窩部不快感が強く内服継続が困難となったため6月に一時休薬し、1ヶ月後に症状が消失したため内服を再開した。内服再開1週間後より発熱、咳嗽が出現し、徐々に呼吸困難の増悪を認めた。近医を受診し、経皮的動脈血酸素飽和度(SpO₂)60%程度と低酸素血症を指摘され、当科紹介となった。

入院時現症：身長160cm、体重63.5kg。体温38.9℃、血圧131/84mmHg、脈拍110/min・整、呼吸数20/min、SpO₂86%(リザーバーマスク10L/min下)。意識清明。表在リンパ節触知せず。胸部聴診上、cracklesは聴取せず。心雑音なし。下腿浮腫なし。

入院時検査所見(Table 1)：白血球数は12,200/μL(好

連絡先：後藤 希

〒436-8555 静岡県掛川市菖蒲ヶ池1-1

中東遠総合医療センター呼吸器内科

*現所属：名古屋第一赤十字病院呼吸器内科

(E-mail: nozomigoto.328@gmail.com)

(Received 8 Sep 2020/Accepted 16 Nov 2020)

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Serology		BALF	
WBC	12,200/ μ L	CRP	13.83 mg/dL	Total cell count	2.46×10^5 /mL
Neut	88.6 %	Procalcitonin	0.837 ng/mL	Macrophage	78.2 %
Lym	5.4 %	KL-6	1,015 U/mL	Lym	16.2 %
Eos	0.1 %	SP-D	363.7 ng/mL	Neut	4.0 %
Mono	5.5 %	BNP	36.6 pg/mL	Eos	1.6 %
RBC	434×10^4 / μ L	ANA	(-)	CD4/CD8 ratio	1.7
Ht	38.6 %	RF	5 U/mL	Culture of bacteria	(-)
Hb	12.9 g/dL	MPO-ANCA	0.1 U/mL	Culture of mycobacteria	(-)
Plt	46.2×10^4 / μ L	PR3-ANCA	0.1 U/mL		
		β -D-glucan	74.3 pg/mL	DLST	
Biochemistry		SARS-CoV-2 PCR	(-)	Encorafenib	160 cpm, SI 1.3
T-bil	0.5 mg/dL	C7-HRP	(-)	Binimetinib	200 cpm, SI 1.7
AST	46 U/L	<i>Legionella ag</i> (urine)	(-)	Control	121 cpm
ALT	21 U/L				
LDH	585 U/L	Arterial blood gas			
BUN	22.7 mg/dL	(reservoir mask O ₂ 10L/min)			
Cr	1.52 mg/dL	pH	7.445		
TP	5.3 g/dL	PaCO ₂	27.6 Torr		
Alb	2.4 g/dL	PaO ₂	62.1 Torr		
Na	141 mmol/L	HCO ₃ ⁻	18.5 mmol/L		
K	4.3 mmol/L	BE	-4.1 mmol/L		
Cl	110 mmol/L				
Ca	8.4 mg/dL				

SARS-CoV-2: severe acute respiratory syndrome coronavirus-2, BALF: bronchoalveolar lavage fluid, DLST: drug-induced lymphocyte stimulation test, SI: stimulation index.

中球88.6%)と上昇を認めた。生化学ではCRPは13.83mg/dLと上昇し、LDH、KL-6、SP-Dは585U/L、1,015U/mL、363.7ng/mLとそれぞれ上昇を認めた。自己抗体はすべて陰性であった。動脈血液ガス分析では酸素リザーバーマスク10L/min投与下でPaO₂ 62.1Torrと酸素分圧の低下を認めた。

胸部CT (Fig. 1A)：両側びまん性にすりガラス影、網状影を認めた。病変は一様に分布し、胸膜直下はスケアされていた。蜂巣肺や牽引性気管支拡張所見は認めなかった。

入院後経過：経過、画像所見より当科受診2週間前から内服しているエンコラフェニブ/ビニメチニブによる薬剤性肺障害を疑い、内服薬はすべて中止した。高度の酸素化不良を認めたが、新型コロナウイルス感染症 (coronavirus disease 2019 : COVID-19) が否定できるまで high-flow nasal cannulaの使用は控え、早期に挿管、人工呼吸器管理を開始した。細菌性肺炎も否定できないと考えレボフロキサシン (levofloxacin : LVFX) 500mg/日の点滴投与を開始した。明らかなCOVID-19患者との接触歴はなく、画像所見やsevere acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) PCR検査、臨床経過も併せてCOVID-19は否定的と判断した。気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage : BAL) を施行し、気管支

肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage fluid : BALF) 所見では総細胞数 2.46×10^5 /mL、細胞分画はマクロファージ78.2%、リンパ球16.2%、好中球4.0%、好酸球1.6%で、CD4/CD8比は1.7であった。喀痰、BALFの培養から有意菌は検出されなかった。血液検査で β -D-グルカンの上昇を認めたが、BALFのGrocott染色で真菌や*Pneumocystis*嚢子はみられず、ニューモシスチスPCR検査も陰性であった。 β -D-グルカンは入院後の再検で基準値内(13.7pg/mL)であり、入院時の値は偽陽性と判断した。BAL施行後よりステロイドパルス療法 [メチルプレドニゾロン (methylprednisolone : mPSL, 1g/日 \times 3日間)] を開始した。LDHとCRPは速やかに低下し、呼吸状態も改善、第3病日に抜管し第9病日に酸素投与を終了した。胸部CT所見 (Fig. 1B) も改善を認め、ステロイド量を漸減しプレドニゾロン (prednisolone : PSL) 30mg/日で退院となった。ステロイドパルス前に施行した末梢血リンパ球における薬剤リンパ球刺激試験 (drug-induced lymphocyte stimulation test : DLST) は、エンコラフェニブで陰性 (SI 1.3)、ビニメチニブで疑陽性 (SI 1.7) であった。

考 察

BRAF/MEK阻害薬であるエンコラフェニブ/ビニメチ



Fig. 1 Chest computed tomography (CT) scan findings. (A) Chest CT scan obtained on admission showing diffuse ground-glass opacities and interlobular septal thickening. (B) Chest CT scan obtained on day 18 showing reduced ground-glass opacities and residual fibrosis in the bilateral lower lobes.

ニブの併用療法は、*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫に対して有効な治療である。MAPK経路の*BRAF*と、その下流にある*MEK*を同時に阻害し腫瘍増殖を抑制させる効果がある²⁾。2019年1月に承認された新しい分子標的薬であるが、主な副作用として皮膚悪性腫瘍、眼障害、心機能障害、横紋筋融解症、肝機能障害などが挙げられ、ILDの発症は稀である¹⁾。国際共同第Ⅲ相試験で、エンコラフェニブ/ビニメチニブ併用療法の副作用として重篤なILDは認めなかったが、192例中1例(0.5%)で治験薬の休薬に至ったILDを認めた^{3)~5)}。エンコラフェニブ単剤群で、ILDは192例中1例(0.5%)の報告があるのみで、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grade 2以下であった³⁾⁴⁾。ビニメチニブ単剤療法においても、ILDは1.9% (5/269例)の頻度で生じる稀な副作用と報告されており、このうちGrade 3以上は1.1% (3/269例)であった⁵⁾⁶⁾。また、検索の限り国内外においてエンコラフェニブとビニメチニブの併用療法に関連した、人工呼吸器管理を要する重篤なILDの報告は認めなかった。

本症例はエンコラフェニブ/ビニメチニブの内服に関連して症状が出現し、ステロイドパルス療法への反応が良好であった。内服中止後は再燃を認めていない経過から、薬剤性肺障害の可能性が最も高いと考えられた。膿性痰などの感染徴候にも乏しく、BALF細胞分画で好中球低

値であったこと、各種培養から有意菌が検出されなかったことから細菌感染も否定的と考え、抗生剤は早期に終了した。DLSTの結果については、薬剤性肺障害と診断された症例における陽性率は55~70%程度と低いことが報告されており⁷⁾、薬剤性肺障害を否定する根拠にはならないと考えた。

薬剤性肺障害は急性~亜急性に発症し、さまざまな画像パターンを呈するため、薬剤歴の詳細な聴取が重要である。本症例ではエンコラフェニブ/ビニメチニブ以前にダブラフェニブ、トラメチニブ、ペムプロリズマブの投与を行っており、これらによる薬剤性肺障害の可能性についても検討した。ダブラフェニブ/トラメチニブの製造販売後調査集計において1.94% (6/310例)でILDの報告があり、うち1例がGrade 3以上であった⁸⁾。ペムプロリズマブの市販直後調査(悪性黒色腫および非小細胞肺癌)の最終報告(計3,603例)によると、期間中に202例のILDが報告され、死亡例は24例で、発現日不明を除いた22例中13例は投与開始から2週間以内に発現していた⁹⁾。本症例は、3剤の投与から半年~1年以上経過しており、時期や頻度からこれらによる薬剤性肺障害の可能性は低いと考えた。

薬剤性肺障害の原因として抗癌剤は代表的であり、なかでも分子標的薬による報告は多い。また、日本人では欧米人や他のアジア人と比較して分子標的薬による重篤

なILDを起こしやすいことが知られている¹⁰⁾。薬剤性肺障害の発症機序として分子標的薬の細胞毒性がII型肺胞上皮細胞に直接影響を与える可能性が示唆されており¹¹⁾、特に日本人における遺伝的要因が推測されている¹²⁾。また、免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor : ICI) のニボルマブ (nivolumab) の前治療歴がある患者において、上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor : EGFR) 阻害薬による薬剤性肺障害のリスクが高いことが知られている¹³⁾¹⁴⁾。本症例では抗programmed cell death 1 (PD-1) 抗体のペムプロリズマブの前治療歴があり、このことが薬剤性肺障害の発症に関連した可能性があると考えられた。近年、悪性腫瘍領域においてさまざまな分子標的薬が新たに開発され、各領域でICIに続いて投与するケースもしばしば認められる。エンコラフェニブ/ビニメチニブによるILDがICI投与に影響されるどうかの文献的報告はないが、本症例のようにICI治療後に分子標的薬を投与するケースでは、既存の間質性肺炎、喫煙歴などのリスク因子をより慎重に評価すべきであろう。また、エンコラフェニブ/ビニメチニブは最近*BRAF*変異陽性進行大腸癌に対して抗EGFRモノクローナル抗体のセツキシマブ (cetuximab) を加えた3剤併用療法の有効性が明らかとなり¹⁵⁾、今後使用頻度が高くなる可能性がある。症例の蓄積とともに、エンコラフェニブ/ビニメチニブによる薬剤性肺障害の発症リスクについてさらなる検討が必要である。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) 小野薬品工業株式会社. ビラフトビ[®]カプセル 50mg, 75mg・メクトビ[®]錠15mg適正使用ガイド. 2020年11月.
- 2) 皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン改訂委員会 (メラノーマ診療ガイドライングループ). 皮膚悪性腫瘍ガイドライン第3版 メラノーマ診療ガイドライン 2019. 2019 ; 1802.
- 3) Dummer R, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with *BRAF*-mutant melanoma (COLUMBUS): a multi-

- centre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 603-15.
- 4) 小野薬品工業株式会社. ビラフトビカプセル50mgに係る医薬品リスク管理計画書. 2020年8月.
- 5) 小野薬品工業株式会社. メクトビ錠15mgに係る医薬品リスク管理計画書. 2020年8月.
- 6) Dummer R, et al. Binimetinib versus dacarbazine in patients with advanced *NRAS*-mutant melanoma (NEMO): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 435-45.
- 7) 日本呼吸器学会薬剤性肺障害の診断・治療の手引き作成委員会. 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第2版 2018. 2018 ; 18.
- 8) ノバルティスファーマ株式会社. タフィンラーカプセル及びメキニスト錠 特定使用成績調査 (CDRB436E1402, *BRAF*遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌) の中間集計結果. 2020年3月.
- 9) MSD株式会社, 大鵬薬品工業株式会社. キイトルーダ[®]点滴静注20mg・100mg市販直後調査の結果報告. 2017年10月.
- 10) Kudoh S, et al. Interstitial lung disease in Japanese patients with lung cancer: a cohort and nested case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1348-57.
- 11) Rosenow EC 3rd, et al. Drug-induced pulmonary disease. *Semin Respir Infect* 1995; 10: 86-95.
- 12) Azuma A, et al. Basis of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis in Japanese patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1397-8.
- 13) Oshima Y, et al. EGFR-TKI-associated interstitial pneumonitis in nivolumab-treated patients with non-small cell lung cancer. *JAMA Oncol* 2018; 4: 1112-5.
- 14) 日本呼吸器学会薬剤性肺障害の診断・治療の手引き作成委員会. 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第2版 2018. 2018 ; 73.
- 15) Van Cutsem E, et al. Binimetinib, encorafenib, and cetuximab triplet therapy for patients with *BRAF* V600E-mutant metastatic colorectal cancer: safety lead-in results from the phase III BEACON colorectal cancer study. *J Clin Oncol* 2019; 37: 1460-9.

Abstract**A case of suspected drug-induced lung disease caused by encorafenib and binimetinib**

Nozomi Goto*, Atsushi Iijima, Satoshi Mikami,
Kimihiro Nagasaki, Tomoaki Ota and Naoya Ozawa

Department of Respiratory Medicine, Chutoen General Medical Center

* Present address: Department of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Nagoya Daiichi Hospital

A 73-year-old man was administered combination therapy with encorafenib/binimetinib (BRAF/MEK inhibitors) beginning in April 20XX. Two months later, owing to medication-induced nausea, he discontinued this medication for one month. He developed cough and dyspnea one week after he resumed medication intake, and chest computed tomography revealed ground-glass opacities in both lungs. Administration of steroid pulse therapy and mechanical ventilation resulted in improved symptoms and imaging findings, and we diagnosed the patient with drug-induced (encorafenib/binimetinib combination) lung disease. To our knowledge, this is a rare report of drug-induced lung disease secondary to encorafenib/binimetinib administration.