

分 担 研 究 報 告

厚生労働科学研究費補助金  
医薬品・医療器械レギュラトリーサイエンス総合研究事業

薬剤性肺障害に関する包括的研究  
分担研究報告  
薬剤性肺障害の臨床的研究

分担研究者 巽 浩一郎  
千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 教授  
黒須 克志 (千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学)

### 研究要旨

薬剤性肺障害の原因としては抗癌剤によるものが多く (23 例中16例: 69.5%)、大部分の症例は胸部high resolution CT(HRCT) にて両側非区域性スリガラス陰影を呈していた。HRCTによるパターン分類では、non-specific interstitial pneumonia(NSIP)パターンが14例(60.9%)と最も多く、hypersensitivity pneumonia(HP)パターン3例(13.0%)、diffuse alveolar damage(DAD)パターン3例(13.0%)であった。ペメトレキセート、ベバシズマブ併用例とレフルノミド、エタネルセプト併用例の2例(8.7%)において、両側広範囲に辺縁部に存在する organizing pneumonia(OP)パターンが認められた。DADパターンを呈したテムシロリムスの1症例とドセタキセルの1症例は、人工呼吸器の使用、ステロイドパルスなどの加療が行われるも、治療反応性が乏しく、薬剤性肺障害の進行により死亡の転機となった。その他の症例においては、治療反応性が良好なことから、慎重な臨床経過観察による薬剤性肺障害の早期発見は臨床的に重要であることが示唆された。

#### A. 研究目的

肺癌治療やその他の難治性疾患の治療目的に導入された新規薬剤による薬剤性肺障害は、近年増加傾向が認められる。そのため、薬剤性肺障害に関して、胸部画像所見や臨床所見を中心に検討を加え、肺障害発生様式について臨床的な解析を行った。

#### B. 研究方法

2010年4月から2012年12月までに千葉大学医学部附属病院における薬剤性肺障害症例の臨床経過、胸部HRCT 画像、治療反応性について検討を行った。なお、本研究は、「薬剤性肺障害における遺伝子マーカーに関する遺伝子学的検討等に係る研究」にて千葉大学医学部倫理委員会にて承認を得ている。

## C. 研究結果

薬剤性肺障害を生じた薬剤としては、抗癌剤による肺障害が16例(単剤投与14例、併用投与2例)と最も多く認められた。抗癌剤の単剤投与においては、ドセタキセル(タキサン系抗癌剤)4例、ペメトレキセート(葉酸代謝拮抗性抗癌剤)3例、エベロリムス(mTOR阻害剤)2例、テムシロリムス(mTOR阻害剤)2例、パクリタキセル(タキサン系抗癌剤)1例、テガフル・ギメラシル・オテラシル(TS-1:5-FUリン酸化酵素阻害代謝拮抗性抗癌剤)1例、エルロチニブ(上皮成長因子受容体阻害剤)1例であった。抗癌剤の併用療法においては、ペメトレキセートとベバシズマブ(抗VEGF ヒト化モノクロナール抗体)の併用が1例、FOLFIRI(5-FU、レボフォリナート、イリノテカン)療法が1例であった。その他の薬剤による肺障害は7例(単剤投与6例、併用投与1例)であった。単剤投与においては、インフリキシマブ(抗ヒトTNF $\alpha$ モノクロナール抗体)2例、コハク酸メチルプレドニゾロン(副腎皮質ホルモン)1例、ブイフェンド(アゾール系抗真菌薬)1例、アログリプチン(DPP-4阻害剤)1例、半夏瀉心湯1例であった。併用療法においては、レフルノミド(抗リュウマチ剤)とエタネルセプト(完全ヒト型可溶性TNF $\alpha$ レセプター製剤)の併用が1例であった。

胸部HRCTでは、大部分の症例が両側非区域性にスリガラス陰影が認められた。HRCTによるパターン分類では、non-specific interstitial pneumonia (NSIP) パターンが14例(60.9%)と最も多く、hypersensitivity pneumonia (HP) パターン3例(13.0%)、diffuse alveolar damage (DAD) パターン3例(13.0%)、organizing pneumonia (OP) パターン2例(8.7

%)であった。また、ペメトレキセートによる2症例のうちの1症例は両側広範囲に肺泡出血を呈した症例であった。OPパターンを呈したのは、ペメトレキセートとベバシズマブ併用例と、レフルノミドとエタネルセプト併用例であった。テムシロリムスの2症例のうち1例とドセタキセル単剤による3症例中1例、ボリコナゾール症例は、両側広範囲にスリガラス陰影に牽引性気管支拡張症の構造改変所見が強くDADパターンと考えられた。大部分の症例が原因薬剤の中止やステロイドパルス療法の併用によって改善が認められ、ステロイドの反応性は良好であったが、DADパターンを呈したテムシロリムスの1症例とドセタキセルの1症例においては、人工呼吸器の使用、ステロイドパルスなどの加療が行われるも病変の進行により死亡の転機となった。

## D. 考察

薬剤性肺障害の原因薬剤としては抗癌剤によるものが大部分であった。基礎疾患に間質性肺炎やCOPDを合併している症例が散見され、放射線照射や他の抗癌剤による加療後の2ndラインや3rdラインに薬剤性肺炎が生じている症例が大部分であった。両側広範囲にDAD patternを呈した2症例の死亡例以外は、治療反応性が良好であった。

## E. 結論

慎重な臨床経過観察による薬剤性肺障害の早期発見は臨床的に重要であることが示唆された。

## F. 健康危険情報

なし



## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Tanabe N, Sugiura T, Jujo T, Sakao S, Kasahara Y, Kato H, Masuda M, Tatsumi K. Subpleural perfusion as a predictor for a poor surgical outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 141(4):929-934, 2012.

Li Q, Kawamura K, Yamanaka M, Okamoto S, Yang S, Yamauchi S, Fukamachi T, Kobayashi H, Y, Takiguchi Y, Tatsumi K, Shimada H, Hiroshima K, Tagawa M. Upregulated p53 expression activates apoptotic pathways in wild-type p53-bearing mesothelioma and enhances cytotoxicity of cisplatin and pemetrexed. *Cancer Gene Ther.* 19 (3): 218-228, 2012.

Johnson JA, Hemnes AR, Perrien DS, Schuster M, Robinson LJ, Gladson S, Loibner H, Bai S, Blackwell TR, Tada Y, Harral JW, Talati M, Lane KB, Fagan KA, West J. Cytoskeletal defects in BMPR2-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 302(5): L474-484, 2012.

Sakao S, Tanabe N, Kasahara Y, Tatsumi K. Survival of Japanese patients with pulmonary arterial hypertension after the introduction of endothelin receptor antagonists and/or phosphodiesterase type-5 inhibitors. *Intern Med* 51:2721-2726, 2012.

Nagakawa H, Shimozato O, Yu L, Wada A, Kawamura K, Li Q, Chada S, Tada Y, Takigu-

chi Y, Tatsumi K, Tadawa M. Expression of a murine homolog of apoptosis-inducing human IL-24/MDA-7 in murine tumors fails to induce apoptosis or produce anti-tumor effects. *Cell Immunol.* 275:90-97, 2012.

Ashinuma H, Takiguchi Y, Kitazono S, Kitazono-Saitoh M, Kitamura A, Chiba T, Tada Y, Kurosu K, Sakaida E, Sekine I, Tanabe N, Iwama A, Yokosuka O, Tatsumi K. Antiproliferative action of metformin in human lung cancer cell lines. *Oncol Rep* 28:8-14, 2012.

Yamanaka M, Tada Y, Kawamura K, Li Q, Okamoto S, Chai K, Yokoi S, Liang M, Fukamachi T, Kobayashi H, Yamaguchi N, Kitamura A, Shimada H, Hiroshima K, Takiguchi Y, Tatsumi K, Tagawa M. E1B-55 Kda-Defective Adenoviruses Activate p53 in Mesothelioma and Enhance Cytotoxicity of Anticancer Agents. *J Thorac Oncol.* 7(12):1850-1857, 2012.

Maruoka M, Sakao S, Kantake M, Tanabe N, Kasahara Y, Kurosu K, Takiguchi Y, Masuda M, Yoshino I, Voelkel NF, Tatsumi K. Characterization of myofibroblasts in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 159: 119-127, 2012.

Kitazono-Saitoh M, Takiguchi Y, Kitazono S, Ashinuma H, Kitamura A, Tada Y, Kurosu K, Sakaida E, Sekine I, Tanabe N, Tagawa M, Tatsumi K. Interaction and cross-resistance of cisplatin and pemetrexed in malignant

- pleural mesothelioma cell lines. *Oncol Rep* 28:33-40, 2012.
- Okamoto S, Kawamura K, Li Q, Yamanaka M, Yang S, Fukamachi T, Tada Y, Tatsumi K, Shimada H, Hiroshima K, Kobayashi H, Tagawa M. Zoledronic acid produces antitumor effects on mesothelioma through apoptosis and S-Phase arrest in p53-independent and ras prenylation-independent manners. *J Thorac Oncol.* 7(5):873-882, 2012.
- Ishizaki S, Kasuya Y, Kuroda F, Tanaka K, Tsuyusaki J, Yamauchi K, Matsunaga H, Iwamura C, Nakayama T, Tatsumi K. Role of CD69 in acute lung injury. *Life Sci* 90:657-665, 2012.
- Jujo T, Sakao S, Kantake M, Maruoka M, Tanabe N, Kasahara Y, Kurosu K, Masuda M, Harigaya K, Tatsumi K. Characterization of sarcoma-like cells derived from endarterectomized tissues from patients with CTEPH and establishment of a mouse model of pulmonary artery intimal sarcoma. *Int J Oncol* 41:701-711, 2012.
- Kono C, Yamaguchi T, Yamada Y, Uchiyama H, Kono M, Takeuchi M, Sugiyama Y, Azuma A, Kudob S, Sakurai T, Tatsumi K. Historical changes in epidemiology of diffuse pan-bronchiolitis. *Sarcoidosis vasculitis and diffuse lung diseases.* 29: 16-25, 2012.
- Shigeta A, Tada Y, Wang JY, Ishizaki S, Tsuyusaki J, Yamauchi K, Kasahara Y, Iesato K, Tanabe N, Takiguchi Y, Sakamoto A, Tokuhisa T, Shibuya K, Hiroshima K, West J, Tatsumi K. CD40 amplifies Fas-mediated apoptosis: a mechanism contributing to emphysema. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 303(2):L141-151, 2012.
- Igari H, Watanabe A, Segawa S, Suzuki A, Watanabe M, Sakurai T, Watanabe M, Tatsumi K, Nakayama M, Suzuki K, Sato T. Immunogenicity of a monovalent A/H1pdm vaccine with or without prior seasonal influenza vaccine administration. *Clin Vaccine Immunol.* Epub Aug 1, 2012.
- Sugiura T, Tanabe N, Matsuura Y, Shigeta A, Kawata N, Jujo T, Yanagawa N, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K. Role of 320-slice computerd tomography in the diagnostic of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest.* Epub Oct 22, 2012.
- Fessel JP, Hamid R, Wittmann BM, Robinson LJ, Blackwell T, Tada Y, Tanabe N, Tatsumi K, Hennes AR, West JD. Metabolomic analysis of bone morphogenetic protein receptor type 2 mutations in human pulmonary endothelium reveals widespread metabolic reprogramming. *Pulmonary Circulation* 2(2):201-213, 2012.
- Ishida K, Masuda M, Tanabe N, Matsumiya G, Tatsumi K, Nakajima N. Long-term outcome after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J*



Thorac Cardiovasc Surg 144(2):321-326, 2012.

Sakairi Y, Saegusa F, Yoshida S, Takiguchi Y, Tatsumi K, Yoshino I. Evaluation of a learning system for endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. Respir Investig 50(2):46-53, 2012.

Kawabata Y, Takemura T, Hebisawa A, Sugita Y, Ogura T, Nagai S, Sakai F, Kanauchi T, Colby TV, Desquamative Interstitial Pneumonia Study Group (Tatsumi K, et al). Desquamative interstitial pneumonia may progress to lung fibrosis as characterized radiologically. Respiriology 17: 1214-1221, 2012.

Sakao S, Tatsumi K. Molecular mechanisms of lung-specific toxicity induced by epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. Oncol Lett 4(5): 865-867, 2012.

Jujo T, Sakao S, Oide T, Tatsumi K. Metastatic gastric cancer from squamous cell lung carcinoma. Intern Med 51:1947-1948, 2012.

## 2. 学会発表

抗癌剤による薬剤性肺炎が疑われた症例についての検討（日本呼吸器学会雑誌 Vol. 1増刊号・p357・Mar 10・2012）

## H. 知的財産の出願・登録状況特許取得

### 1. 特許取得

なし

## 2. 実用新案登録

なし

## 3. その他

なし

# 薬剤性肺障害に関する包括的研究 分担研究報告 抗がん薬・分子標的治療薬による 薬剤性肺障害の解析・評価に関する研究

分担研究者 弦間 昭彦  
日本医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 教授

## 研究要旨

抗がん薬は薬剤性肺障害の代表的な原因薬剤である。特に近年開発が盛んである分子標的治療薬はほとんどの薬剤で肺障害を起こすことが知られている。発売直後には不明である使用実態下での発現状況については、現在積極的に行われている全例調査の結果から正確な情報として得られてきている。本研究では、分子標的治療薬を中心とする新規抗がん薬による肺障害の実態について、発現率と予後の面から資料の検討を行い、薬剤ごとに大きく異なることと考えられた。分子標的治療薬の中でもmTOR阻害薬の肺障害は特異なプロファイルを示しており、病態に関しても今後さらに検討していく予定である。

### A. 研究目的

抗がん薬、特に分子標的治療薬の使用実態下における薬剤性肺障害の発現状況について把握する。

広く使用される抗がん薬のうち全例調査が実施されていないものとしてゲムシタビン、アムルピシンを選び、当院当科における投与例全症例を全例調査に準じ調査し、施設単位での薬剤性肺障害の発現状況について、分子標的治療薬との異同を検討した。

### B. 研究方法

抗がん薬、特に分子標的治療薬による薬剤性肺障害に着目し、薬剤ごとの発現状況（発現率と死亡率）について検討をおこなった。検討は各製薬企業が公表している製造販売後調査成績（主に全例調査成績）に基づいて行った。また、肺がんの領域では、分子標的治療薬以外の

#### （倫理面への配慮）

当施設（日本医科大学付属病院）の患者を対象とした調査研究に関しては、疫学研究に関する倫理指針に則り、個人情報 that 特定されることのないようデータを管理した。



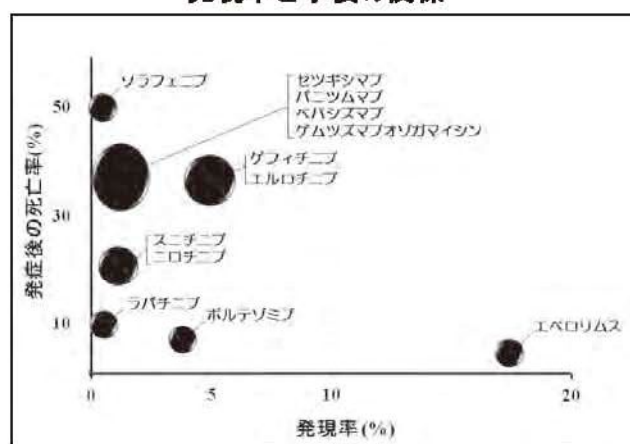
## C. 研究結果

### 1) 分子標的治療薬

ゲフィチニブ以降の分子標的治療薬では、これまでにほとんどの薬剤に全例調査が実施され、中間成績を含め、発現状況に関するデータが公表されつつある。薬剤ごとに、肺障害の発現率および予後を調査し、発現率と発現後の死亡率を視覚的にとらえると下図のとおりとなる

(Saito Y and Gemma A. Int J Clin Oncol. 2012 ;17(6) :534-41より引用改変)。

分子標的治療薬による肺障害の  
発現率と予後の関係



急性肺障害・間質性肺炎で問題となったゲフィチニブや、類薬である非小細胞肺癌に対するエルロチニブでは、いずれも発現率が5%程度、発症後1/3が死亡に至っている。また、発売前に個人輸入で使用していた際に肺障害が高率に発現し(4/13例<Miyakoshi S, et al. Blood. 2006;107(9):3492-4. >, 7/46例<Gotoh A, et al. Int J Hematol. 2006;84(5):406-12. >)、死亡例も発生したため(各々2/4例、3/7例)問題となったボルテゾミブでは、市販後の全例調査の成績としては、発現率3.77%、発症後の死亡率6.5%と、それほど高くない結果となっている。その他、発現率が比較的低い(1%前後あるいは1%未満)薬剤として、ソラフェニブ、

セツキシマブ、パニツムマブ、ベバシズマブ、スニチニブ、ニロチニブおよびラパチニブなどがあるが、それらの肺障害発症後の死亡率は約10%から50%までと幅広い分布であった。一方、特異なプロファイルとして、mTOR阻害薬であるエベロリムスがあり、著しく高い発現率を示しているが、他の薬剤と比較して発症後の死亡率は低く、予後は比較的良好である。

以上のように、多数の分子標的治療薬が臨床で使用されるようになってきているが、薬剤ごとに肺障害の発現率、肺障害発症後の予後は異なることがわかった。

### 2) ゲムシタピンおよびアムルピシン

ゲフィチニブ以前の抗がん薬については、全例調査などの使用実態下における正確性の高い安全性成績は少ないため、今年度は肺癌治療薬であるゲムシタピンとアムルピシンについて調査した。

#### ① ゲムシタピン

1999年から2010年までに当科でゲムシタピンを投与した非小細胞肺癌172例を対象にカルテ調査を行った。化学療法のレジメンは、ゲムシタピン単独療法が30例、他の抗癌剤との併用療法が142例であった。172例中、肺障害は5例(2.9%)に発現しており、ゲムシタピン単独群では30例中2例、併用群は142例中3例であった。肺障害の転帰は、4例が軽快、1例が死亡であった。肺障害発現例は、間質性肺疾患の合併はなく、胸部放射線照射の既往もなかった。肺障害の発症例と非発症例とで、背景因子の比較検討を行ったが、肺障害の明らかな危険因子の特定はできなかった。

#### ② アムルピシン

2002年から2011年までに当科でアムルピシン



を投与した肺がん症例68例を対象にカルテ調査を行った。68例中小細胞肺がんが56例、非小細胞肺がんが12例であり、アムルピシン単独療法が49例、他の抗癌剤との併用療法が19例であった。68例中、肺障害は4例（5.8%）に発現しており、転帰は4例とも軽快であった。肺障害発症例と非発症例とで背景因子を比較検討したが、喫煙量（pack-years）が発症例で高い傾向（各々 $97.9 \pm 53.2$ 、 $54.4 \pm 28.6$ 、 $p=0.095$ ）を示したが、そのほか、年齢、性別、喫煙歴の有無、PS、前治療歴の有無、放射線照射歴の有無、肺気腫・間質性肺疾患合併の有無などで統計学的な有意差は認めなかった。発症例4例とも肺気腫を合併していたが、間質性肺疾患の合併はなかった。

#### D. 考 察

ゲフィチニブの急性肺障害・間質性肺炎で問題となったことを契機に、分子標的治療薬による肺障害がクローズアップされて以来10年が経過した。この間に新規の分子標的治療薬は20品目程度上市され、肺障害の副作用は重点的に注意喚起されている。今回、分子標的治療薬の肺障害の発現状況を調査するにあたり、医薬品の安全性監視の一環として近年積極的に行われている市販後の全例調査方式による使用成績調査結果に基づいて検討をおこなった。市販後の全例調査データを用いた理由は、①臨床試験データでは、被験者数が少ないことおよび厳重な選択基準に拘束されていることから、使用実態下の成績を必ずしも予測しえないこと、②全例調査であれば、一般的な使用成績調査と異なり、選択バイアスを小さくできることから、使用実態下の状況をより正確に反映したデータと考えられるためである。検討した結果、がん化学療法における分子標的治療薬の肺障害が、薬剤ご

とで発現率と予後の関係が異なることが把握できた。なかでもmTOR阻害薬の肺障害のプロファイルは特異である。mTOR阻害薬の肺障害は予後良好ではあるものの、発現率が高い結果として、治療の中断あるいは治療方法の変更を余儀なくされるといった問題も併せ持っている。このことは、がん治療上の重大な問題であるため、mTOR阻害薬の肺障害については、病態も含めて今後さらなる検討が必要と考えられる。

その他、肺がん領域において良く使用される抗がん薬のなかで、市販後に全例調査が行われておらず、かつ使用実態下での肺障害に関する報告が少ない抗がん薬として、ゲムシタビンとアムルピシンを選択し、我々の施設単位での全投与症例を対象に、肺障害の発現状況について検討した。

ゲムシタビンについては、過去に報告されている施設単位で算出された肺障害の発現に関するデータによれば、118例中9例（7.6%）（内訳は肺がん62例中5例および膵がん56例中4例）の発現が見られ、死亡例は見られていない。背景因子としては、間質性肺疾患の既往および胸部放射線照射の既往が発現に関連する危険因子とされている（Umemura S, et al. J Cancer Res Clin Oncol. 2011;137(10):1469-1475.）。我々の施設のデータの方が、肺障害の発現率は低い傾向にあり、施設間差が見られた。

アムルピシンについては、過去に報告されている施設単位で算出された肺障害の発現に関するデータによれば、100例中7例（7%）の発現率であり、発症した7例中3例が死亡に至ったとされ、危険因子としては肺線維症の合併が特定されている（Yoh K, et al. J Thorac Oncol. 2010; 5(9): 1435-1438.）。我々の施設におけるデータとの比較では、発現率は同様であるが、我々の施設では間質性肺疾患の合併例から



は肺障害の発現はなく、また肺障害発症後も全例が軽快している点が異なった。

以上、市販後の全例調査に比較すれば規模の小さなデータであるが、調査する施設によって結果は異なり、施設間差が見られることがわかった。使用実態下での発現状況については、全例調査あるいは施設単位またはいくつかの施設で共同の全投与例を対象とした調査結果を出していくことが、肺障害のエビデンス構築に必要と考えられた。

## E. 結 論

分子標的治療薬の肺障害は、薬剤によって発現率と予後が異なるため、市販後に集積された安全性情報を通じて、正確な発現状況を把握していくことが重要である。そのほかの抗がん薬に関しては、使用頻度の高い抗がん薬で、使用実態下での肺障害に関する正確な情報が少ないものであれば、施設単位あるいは複数の施設での全投与症例を調査し、データを出していくことが肺障害のエビデンス構築に重要であると考えられる。

## F. 健康危険情報

特になし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Saito Y, Gemma A. Current status of DILD in molecular targeted therapies. *Int J Clin Oncol.* 2012 ;17(6):534-41.
- 2) Saito Y, Kunugi S, Suzuki Y, Narita K, Miura Y, Minegishi Y, Kimura G, Kondo Y, Azuma A, Fukuda Y, Gemma A. Granuloma-forming Interstitial Pneumonia that Occurred One Year After the Start of Everolimus-

Therapy. *Intern Med.* 2013;52(2)263-7.

- 3) 齋藤 好信, 弦間 昭彦 医薬品副作用学(第2版)-薬剤の安全使用アップデート- 副作用概論 薬効群別副作用 抗がん薬 肺障害 日本臨床(0047-1852)70巻増刊6 医薬品副作用学 159項-165項 2012年
- 4) 弦間 昭彦 医薬品副作用学(第2版)-薬剤の安全使用アップデート- 特論 癌分子標的治療薬の副作用 日本臨床70巻増刊6 医薬品副作用学 751項-765項 2012年
- 5) 齋藤 好信, 弦間 昭彦 間質性肺炎と臨床検査 抗癌剤による間質性肺炎 臨床検査第56巻9号 997項-1000項 2012年
- 6) 齋藤 好信, 弦間 昭彦 呼吸器内科に聞く! 見逃せない病態と対処法 間質性肺炎(乳癌治療との関係から) *Cancer Board 乳癌* 第5巻2号 166項-169項 2012年
- 7) 齋藤 好信, 弦間 昭彦 【分子標的薬の有害事象とその対策】分子標的薬による肺毒性とその対策 *臨床外科* 第67巻7号 897項-901項 2012年
- 8) 齋藤 好信, 弦間 昭彦 乳癌薬物療法における支持療法⑤ 間質性肺炎 乳癌の臨床第27巻6号 703項-707項 2012年
- 9) 齋藤 好信, 弦間 昭彦 分子標的治療薬の副作用マネジメントのコツ 呼吸器系副作用 泌尿器外科 第25巻11号 2099項-2104項 2012年

### 2. 学会発表

- 1) 三浦 由記子, 豊川 優, 小齊平 聖治, 野呂 林太郎, 峯岸 裕司, 齋藤 好信, 功刀 しのぶ, 福田 悠, 吾妻 安良太, 弦間 昭彦 当施設におけるアムルビシンによる薬剤性肺障害の検討. 第52回日本呼吸器学会学術講演会 2012年4月東京



## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金  
医薬品・医療器械レギュラトリーサイエンス総合研究事業

**薬剤性肺障害に関する包括的研究  
分担研究報告**

研究分担者 徳田 均  
社会保険中央総合病院呼吸器内科部長

### 研究要旨

研究協力施設として、薬剤性肺障害と診断された患者で当研究への同意を得られた6名の患者から、血液サンプルを採取し、主任研究施設に送付した。同時に臨床経過、データの詳細を記入した個人票を作成し、送付した。

主任研究施設で背景となる遺伝子解析が進行中である。

#### A. 研究目的

難治疾患・癌疾患治療に導入された新規の薬剤は、その効果も優れている反面、重篤な薬剤性肺障害の報告が増加している。これら薬剤性肺障害の発生頻度については、遺伝的要因が関与している可能性が考えられる。

本研究では、薬剤性肺障害に関与する共通の遺伝的背景を検討する。薬剤投与により薬剤性肺障害を起こした群と、起こさなかった群の遺伝的背景を比較することで、肺障害誘発に関与する候補遺伝子を検討し、肺障害発症機序を解明する。

#### B. 研究方法

平成24年4月から平成25年3月までの間に、社会保険中央総合病院で、薬剤性肺障害と診断（診断は「薬剤性肺障害の評価、治療についてのガイドライン（日本呼吸器学会、2006）」、

およびその改訂版「薬剤性肺障害の診断、治療の手引き（日本呼吸器学会、2012.5）に則る）された患者のうち、同意が得られた患者について、血液サンプルを採取する。同時に臨床経過、データの詳細を記入した個人票を作成し、これらを主任研究施設に送付する。主任研究施設では、血液からDNAを抽出し、HLA-DNAタイピングを行い、肺障害発症群、非発症群でその頻度を比較する。

#### C. 研究結果

平成24年4月から平成25年1月現在で、薬剤性肺障害の診断基準を充たす症例につき、患者に説明を行い、同意の得られた6名について、血液サンプル及び詳細な個人票を作成し、信州大学第一内科に送付した。

その内訳は、メトトレキサート(リウマトレックス®) 2例、エタネルセプト(エンブレル®) 1例、メサラジン1例、バルサルタン1例、セフ



アゾリン1例であった。現在信州大学第一内科にて解析が進行中である。

人権面の配慮として、個人情報保護には格段の意を用い、主任研究施設には患者の個人名は知らせず、当院の整理番号のみを伝えた。

また、患者への説明については、所定の説明用紙を用い、研究目的、方法、意義、利益と不利益、将来の研究への再利用の可否、などにつき、詳細な説明を行い、理解を得た上で、同意書に署名を得た。

#### D. 考 察

主任研究施設での解析結果を待ちたい。

#### E. 結 論

主任研究施設での解析結果を待ちたい。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

現在のところ、この主題に関しては、発表はない。

薬剤性肺障害関連の論文としては、

Shunsuke Mori ・ Hitoshi Tokuda ・ Fumikazu Sakai ・ Takeshi Johkoh ・ Akio Mimori ・ Norihiro Nishimoto ・ Sadatomo Tasaka ・ Kazuhiro Hatta ・ Hidekazu Matsushima ・ Shunji Kaise ・ Atsushi Kaneko ・ Shigeki Makino ・ Seiji Minota ・ Takashi Yamada ・ Shinobu Akagawa ・ Atsuyuki Kurashima ・ and the NTM-BIORA (NTM infection in Biologic-treated RA patients) Study Investigators  
Radiological features and therapeutic

responses of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease in rheumatoid arthritis patients receiving biological agents: a retrospective multicenter study in Japan  
Mod Rheumatol. 2012 Sep;22(5):727-37

#### H. 知的財産権の出願登録状況

特に無い。

厚生労働科学研究費補助金  
医薬品・医療器械レギュラトリーサイエンス総合研究事業

薬剤性肺障害に関する包括的研究  
分担研究報告  
薬剤性肺障害の疫学調査の立案・実行、  
資料の回収・分析、遺伝子学的検討

研究分担者 斎藤 嘉朗  
国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 部長  
研究協力者 黒瀬 光一  
国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 室長

## 研究要旨

本邦における薬剤性の間質性肺疾患の発生状況を明らかにする一法として、薬事法に基づくPMDAへの報告数が多い医薬品品目を、公開試料から集計した。エベロリムス、テムシロリムス、エルロチニブ等の近年、承認された医薬品に加えて、メトトレキサート、ドセタキセル、アミオダロン、ゲムシタビン等の報告数が多かった。また、間質性肺疾患患者の検体を用いてゲノム網羅的関連解析を行い、1番染色体において多重検定補正後も有意な21 SNPsを見出した。このうち5 SNPsは免疫関連遺伝子上あるいは近傍に位置していた。

## A. 研究目的

臨床試験段階では患者数が十分でない、患者背景が類似している等の理由から、比較的頻度の低い重篤副作用は検出されない可能性がある。重篤副作用のうち、間質性肺疾患は、肺胞の壁や周辺（間質）に炎症が起こり、ガス交換ができずに低酸素血症をきたし呼吸困難に陥るものである。症状が進行すると、肺線維症に至る場合があり、発生機序としては、主として抗腫瘍薬による細胞障害型と免疫反応に起因するアレルギー型が考えられている。従来の医薬品から新しい分子標的薬や抗体医薬まで、多くの

医薬品が原因となりうる。さらに、ある種の医薬品では、その発生頻度が白人等に比して、日本人で高いことも報告されている。従って、本邦における間質性肺疾患の発生状況を明らかにし、さらに関連する遺伝因子を見いだして発症しやすい患者を明らかにすることは重要である。

重篤副作用が発生すると、薬事法第77条4の2の規定に従い、製造販売業者は医薬品医療機器総合機構（PMDA）に報告する義務を有しており、PMDAはこれらをラインデータとして公開している。また国立衛研では、厚生労働省、



PMDA、日本製薬団体連合会等の協力の下、信州大学との共同研究として、全国より間質性肺疾患の資試料を収集している。

本研究では、上記PMDAが公開している間質性肺疾患が疑われる発症数を集計し、報告数が多い医薬品を明らかにする。また患者試料の遺伝子解析結果のうち、IL-10やIL-6受容体等の免疫炎症関連遺伝子も存在する1番染色体に着目し、ゲノム網羅的遺伝子多型測定結果の解析を行った。

## B. 研究方法

### (1) PMDA公表資料の解析

PMDAのホームページ ([http://www.info.pmda.go.jp/fsearchnew/jsp/menu\\_fukusayou\\_base.jsp](http://www.info.pmda.go.jp/fsearchnew/jsp/menu_fukusayou_base.jsp)) 上で公開されている医薬品毎の集計値において、2012年度の集計数が5件以上かつ2011年度に10件以上（2011年度に未販売のものを除く）の医薬品を選定し、当該医薬品に関して、2004年度以降の集計値を収集した。なお、2012年度は、2012年4月1日から2012年8月31日までの5ヶ月間の集計値である。表1に示した薬効分類は、日本標準商品分類番号の薬効分類番号に基づく。なお、PMDAより公開されている報告副作用数は、1)企業経由および医療機関経由など、重複して副作用が報告されるケースは重複してカウントされる可能性がある、2)法律で義務づけられているものの、全ての副作用症例が報告されているとは確認されていない、3)個別に医薬品と副作用との関連性を評価したものではなく、企業等からの報告数である、等の注意を要するものである。

### (2) 遺伝子多型測定結果の解析

間質性肺疾患患者18例を対象にイルミナ社2.5Mアレイによるゲノム網羅的遺伝子多型

(SNP)測定を行った結果を用いて、関連解析を行い、1番染色体に着目し検討を行った。

解析対象SNPsは、

コールレート $\geq 0.95$

マイナーアレル頻度 $\geq 0.001$

ハーディーワインベルク平衡 $\geq 0.001$

の条件を満たす1,401,249 SNPsとした。

関連解析は、コ克蘭・アーミテージ(傾向性)検定\*により行った。

\*ケース(患者)群とコントロール(健康人)群との間でリスクアレルの増加(或いは減少)傾向に差があるかどうかの検定。

多重検定の補正については、ボンフェローニ(BF)の不等式により有意水準を設定した。すなわち、検定全体の有意水準を0.05とし、これを検定数(SNPの数)1,401,249で割った値、 $3.568 \times 10^{-8}$ を各検定の有意水準とした。

### (倫理面での配慮)

本研究は、匿名化されたヒト試料(血液より抽出したゲノムDNA)および患者情報を用いた研究であるため、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に基づき、機関研究倫理審査委員会に申請し、承認を得た上で研究を遂行している(受付番号205、課題名:「間質性肺疾患の発症に関連するバイオマーカーの探索研究」)。

## C. 研究結果

### (1) PMDA公表資料の解析

自発報告の集計結果(2012年度の集計数が5件以上かつ2011年度に10件以上(2011年度に未販売のものを除く))であった29品目を表1に示す。薬効別では上位29品目中、20品目を腫瘍用薬が占めている。また別の特徴として、パニツプマブ等の抗体医薬品が6例、ゲフィチニブ等の低分子分子標的薬が5例と、近年の承認



数・使用数の増加に伴い、上位を占めるようになってきた。

2004年度に285件報告されたゲフィチニブはそれ以降減少傾向にあり、エルロチニブも最近では減少傾向にある。一方で、エベロリムスおよびテムシロリムスによる報告件数が増えている。メトトレキサート、ドセタキセル、アミオダロン、ゲムシタビン、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム、オキサリプラチン等による報告件数は、ほぼ横ばいである。漢方製剤では、防風通聖散の報告が多かった。

一方、当所での資試料集積のため製薬企業より報告を受けた間質性肺疾患症例の被疑薬で、上位11位まで（7件以上）は、ゲフィチニブ、イマチニブ、アダリムマブ、ゲムシタビン、ソラフェニブ、アミオダロン、パクリタキセル、ベバシズマブ、テガフル・ギメラシル・オテラシル、フルオロウラシル、エベロリムスであり、ソラフェニブ以外は、表1中に含まれており、ほぼ同様の傾向であると考えられた。

## (2) 遺伝子多型測定結果の解析

間質性肺疾患患者18例の被疑薬について表2に示した。また図1に、解析した1番染色体上の各SNPに対するP値の $-\log_{10}$ の値について、プロットものを示した。図1の高い位置にある（p値の低い）SNPsほど間質性肺疾患発症との関連が強いことをあらわしている。BF補正後も有意となるSNPsが21種見出され、このうち免疫関連の遺伝子上に位置するSNPsが3種（遺伝子は、インターロイキン22受容体 $\alpha$ 1（IL22RA1）、CD2、CD53）、遺伝子の直近に位置するSNPsが2種（同、Complement factor H-related4（CFHR4）、CD1D）であった。

## D. 考 察

### (1) PMDA公表資料の解析

薬事法に基づくPMDAへの報告数が直近で多い医薬品品目を、ホームページでの公開試料から集計した。抗体医薬品や低分子分子標的薬等が約40%を占めており、新たな被疑薬となっていることが明らかとなった。一方で、メトトレキサート、ドセタキセル、アミオダロン、ゲムシタビン等を被疑薬とする報告も依然として多く、分子標的薬に加えて、これら薬物治療の基本となる医薬品に関しても、発症の予測・予防等の対策を行うべきであると考えられた。また販売当初、問題となったゲフィチニブを被疑薬とする報告は、ドセタキセルやゲムシタビン等の他の抗腫瘍薬と、近年は同程度となっており、緊急安全性情報や添付文書の改訂等の行政施策、および日本肺癌学会の「ゲフィチニブ使用に関するガイドライン」等が奏効していると考えられた。

一方、当所での資試料集積のため製薬企業より報告を受けた間質性肺疾患症例の被疑薬は、上記薬事法に基づく報告数と、おおむね同様であった。

### (2) 遺伝子多型測定結果の解析

多重検定の補正後も有意となった21 SNPsのうち、第1位、2位、10位、13位、17位はそれぞれCFHR4直近、CD2上、CD53上、IL22RA1上、CD1D直近にあり、いずれも免疫関連遺伝子であった。CFHR4は補体成分であるC3bおよびC3dと結合することが報告されており、C3bの不活性化においてH因子のコファクター活性を増強する事が報告されている。CD2は全ての末梢血T細胞表面、多くのNK細胞に発現しており、抗原提示細胞上に発現するLFA-3（CD58）抗原を認識



する接着分子である。CD53は、細胞表面タンパクであり、T細胞、NK細胞において、CD2が発するシグナルの伝達に関与し、増殖調節に役割を果たすとの報告がある。IL22RA1は、IL22受容体の構成要素であり、呼吸器の上皮細胞に発現している。IL22と結合して炎症惹起と抑制の両作用を有する。CD1DはHLAクラスI様の分子であり、樹状細胞、単球、胸腺細胞で発現し、脂質抗原をT細胞に提示する。これら免疫関連分子と間質性肺疾患発症との因果関係については現時点では不明である。

本解析においては、約140万SNPsを対象にゲノムワイド関連解析を行ったが、解析結果の信頼性という点では、サンプル数は十分とは言えない。このことは、図1のプロットに顕著なピークが認められなかったこと、および、QQ-plotの形状 (data not shown) から推定された。また、ケース群のサンプル数が十分でなかったことから、薬剤毎の解析を行う事ができなかった。

た。これらの点を克服すべく、今後、さらに検体を集積し、解析を進めていく必要がある。また、他の染色体についても、今後解析を進める予定である。

## E. 結 論

### (1) PMDA公表資料の解析

直近で薬事法に基づくPMDAへの報告数が多い医薬品品目を、公開試料から集計した。エベロリムス、テムシロリムス、エルロチニブ等の近年、承認された医薬品に加えて、メトトレキサート、ドセタキセル、アミオダロン、ゲムシタビン等の従来から用いられている医薬品の報告数も多かった。

### (2) 遺伝子多型測定結果の解析

ゲノム網羅的多型解析結果 (約140万SNPs) を用いて、間質性肺疾患発症と関連するSNPsの解析を行った。一番染色体上でBF補正後も有意

表1 薬事法に基づく間質性肺疾患症例のPMDAへの報告数

医薬品名	薬効分類(代表例)	年度 <sup>a)</sup>								
		2012 <sup>b)</sup>	2011	2010	2009	2008	2007	2006	2005	2004
メトトレキサート 内用薬	代謝拮抗剤	42	60	50	59	72	76	93	108	119
エベロリムス 内用薬	他に分類されないその他の代謝性医薬品	40	81	112	1	0	0	-	-	-
テムシロリムス 注射薬	その他の腫瘍剤	34	99	12	-	-	-	-	-	-
ドセタキセル水和物 注射薬	抗腫瘍性植物成分製剤	31	69	65	55	43	55	55	37	46
アミオダロン塩酸塩 内用薬	不整脈剤	27	46	43	40	50	33	53	35	40
エルロチニブ塩酸塩 内用薬	その他の腫瘍剤	23	65	66	134	244	45	-	-	-
ゲムシタビン塩酸塩 注射薬	代謝拮抗剤	22	86	51	60	57	68	53	70	58
ペムレキセドナトリウム水和物 注射薬	代謝拮抗剤	19	33	40	48	6	6	1	-	-
ペバシズマブ(遺伝子組換え) 注射薬	その他の腫瘍剤	19	19	25	13	24	10	-	-	-
テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤 内用薬	代謝拮抗剤	16	32	42	35	37	51	38	22	27
エタネルセプト(遺伝子組換え) 注射薬	他に分類されないその他の代謝性医薬品	16	29	37	35	27	35	42	35	-
ゲフィチニブ 内用薬	その他の腫瘍剤	15	63	57	65	106	95	126	185	285
インフリキシマブ(遺伝子組換え) 注射薬	その他の消化器官用薬	15	24	19	12	16	15	18	13	18
クロビドグレル硫酸塩 内用薬	その他の血液・体液用薬	13	13	15	21	26	7	1	-	-
オキサリプラチン 注射薬	その他の腫瘍剤	9	27	28	23	38	31	21	10	-
イマチニブメシル酸塩 内用薬	その他の腫瘍剤	9	15	26	23	16	14	16	17	23
フルオロウラシル 注射薬	代謝拮抗剤	9	15	27	14	29	9	7	8	7
セツキシマブ(遺伝子組換え) 注射薬	その他の腫瘍剤	9	14	15	55	10	-	-	-	-
クリゾチニブ 内用薬	その他の腫瘍剤	8	-	-	-	-	-	-	-	-
アダリムマブ(遺伝子組換え) 注射薬	他に分類されないその他の代謝性医薬品	8	20	27	34	4	-	-	-	-
ダビガトランエテキシラートメタンサルホン酸塩 内用薬	血液凝固阻剤	8	19	-	-	-	-	-	-	-
パニツマブ(遺伝子組換え) 注射薬	その他の腫瘍剤	7	42	36	-	-	-	-	-	-
カベシタピン 内用薬	代謝拮抗剤	7	10	9	5	5	2	1	5	5
シタグリプチンリン酸塩水和物 内用薬	糖尿病薬	6	30	10	1	-	-	-	-	-
イリテカン塩酸塩水和物 注射薬	抗腫瘍性植物成分製剤	6	28	29	24	38	15	24	19	15
ボルテゾミブ 注射薬	その他の腫瘍剤	6	12	15	9	18	13	9	-	-
防風通聖散 内用薬	漢方製剤	6	12	2	4	4	3	2	1	1
パクリタキセル 注射薬	抗腫瘍性植物成分製剤	5	17	31	30	29	29	26	46	34
ピカルタミド 内用薬	その他の腫瘍剤	5	13	11	11	8	12	12	11	9

<sup>a)</sup>「-」は未発売を示す

<sup>b)</sup>2012年度に関しては、2012年4月1日～2012年8月31日までの5ヶ月間の集計値

な21 SNPsを見出し、このうち5 SNPsは免疫関連遺伝子上或いは近傍に存在した。より信頼性の高い結果を得るためには、さらに患者試料の集積が必要であると考えられた。

## F. 健康危険情報

該当無し

## G. 研究発表

1. 論文発表  
該当無し
2. 学会発表  
該当無し

## H. 知的財産権の出願・登録状況

該当無し

表2 ケース群の被疑薬と件数

件数	被疑薬
3	エベロリムス
2	パクリタキセル/カルボプラチン
2	柴胡加竜骨牡蛎湯<サイコカリュウコツボレイトウ>
2	ドセタキセル
1	イマチニブ
1	UFT(テガフル/ウラシル)
1	TS-1(テガフル/ギメラシル/オテラシルカリウム)
1	シタグリプチン
1	清心蓮子飲<セイシンレンシンイン>/柴朴湯<サイボクトウ>
1	エルロチニブ
1	プレオマイシン
1	ピオグリタゾン/テルミサルタン
1	オキサリプラチン/TS-1/ロイコボリン

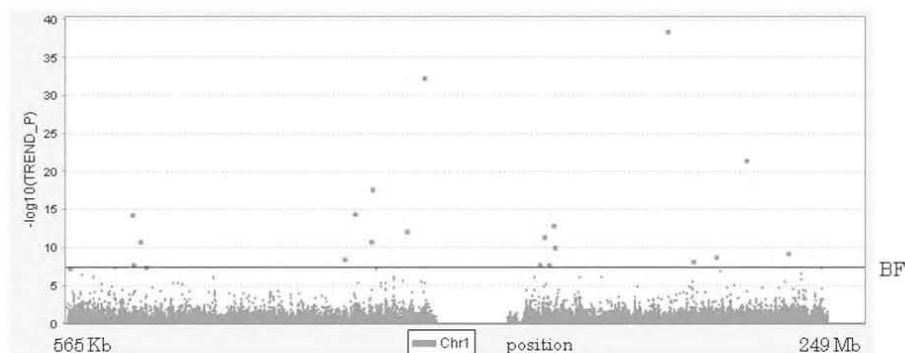


図1. 間質性肺疾患の発症と関連する1番染色体上のSNPとP値の分布  
横軸は1番染色体上のSNPの位置、縦軸はP値の $-\log_{10}$ を示す。BFは多重検定に対するボンフェローニ補正の有意水準を示す。