

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業 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と考えられた。また、肺障害のパターンも薬剤によって特徴の見られるものもある。今年度は最近一年間に得られた新たな情報を検討し、考察するとともに、病態に関しても若干の検討を加えた。

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調査し、特徴を把握する。

B. 研究方法

1) 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。

2) 肺がんの領域では、分子標的治療薬以外の抗がん薬のうち、全例調査が実施されていないものとして、今年度はペメトレキセドを選び、自施設における投与例全症例を調査し、施設単

位での薬剤性肺障害の発現状況について検討した。

3) 薬剤性肺障害の病態として、薬物の血管内皮細胞への直接的な影響も推測される。分子標的治療薬のなかではボルテゾミブ肺障害の画像所見が特徴的なパターンとしてcapillary leak syndrome様パターンあるいは非心原性肺水腫パターンを示すことが報告されている（Mukai H, et al. Rinsho Ketsueki. 2011;52(12):1859-69.）。これらは稀な肺障害の画像パターンであり、特に血管透過性が亢進した病態が推測されるものである。そこで、ボルテゾミブが血管透過性亢進を直接的に起こすのかについて基礎実験を追加し、血管内皮細胞株（HUVEC）を用いてCultrex® in vitro 血管透過性アッセイキット（Trevigen, Inc.）により検討した。透過性の測

定はボルテゾミブのほかブレオマイシン、テムシロリムス、クリゾチニブ、ゲフィチニブについても実施した。

(倫理面への配慮)

自施設(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、個人情報特定されない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

平成24年度に報告した分子標的治療薬の全例調査(中間成績を含む)に基づいた薬剤性肺障害の発現状況が薬剤ごとに異なることを報告した。今年度は、この1年間で得られた新しいデータを確認した。

既に非小細胞肺癌に対して承認されていたエルロチニブは、その後膀胱がんの適応を取得し、ゲムシタビンとの併用で膀胱がんで使用されている。膀胱がんを対象とした全例調査(中間解析結果)では、間質性肺疾患の発現頻度は6.07%であり、間質性肺疾患を発現した19例の転帰は、回復9例、軽快5例、未回復3例、死亡2例とされている(<http://chugai-pharm.jp/hc/ss/pr/safe/report/tar/index.html>)。非小細胞肺癌の全例調査結果(間質性肺疾患の発現頻度は4.5%、発現例の死亡率34.8%)と比較すると、膀胱がんでは間質性肺疾患の発現頻度は高いが、膀胱がんの方が死亡率は低く予後は比較的良好な傾向が見られる。同じ薬剤であるが、対象疾患が異なることで間質性肺疾患の発現状況が異なる結果となっている。

ALK融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌を適応症とするクリゾチニブは全例調査が実施中で中間集計結果等は公表されていないが、間質性肺疾患の発現症例一覧(2014年1月24日:http://pfizerpro.jp/cs/sv/lc-pro/safety/c_safety_info.html)によれば、報告された症例が83例ありそのうち転帰死亡は13例とされる(調査中の症

例を除き、調査終了症例に限れば間質性肺疾患発現例63例中12例(19%)が死亡となる)。正確な発現頻度は不明であるが、2014年1月17日の調査登録例数が1475例であることから、5%を超える症例に発現しているものと推測される。

2) ペメトレキセドの肺障害

ペメトレキセドは、悪性胸膜中皮腫の治療薬として承認され、発売後に全例調査が実施された。その後、ペメトレキセドは非小細胞肺癌に対しても適応を取得したが、非小細胞肺癌を対象とした全例調査は実施されていない。ペメトレキセドによる肺障害の発現状況が悪性胸膜中皮腫と非小細胞肺癌とで異なる可能性も考えられ、施設単位での全症例を調査し発現状況を提示する意義はあると考え当施設で調査した。

2009年6月から2013年2月までに当科でペメトレキセドを投与した非小細胞肺癌の全症例125例を対象にカルテ調査を行った。肺障害は125例中1例(0.8%)に発現していた。肺障害の重症度はGrade4(CTCAE ver4.0)であり、ステロイドパルス療法、エンドキサンパルス療法のほか、PMX療法を併用し救命することができた。肺障害発現例は、既存の肺に間質性肺炎があった症例であった。調査症例125例中、間質性肺炎の合併例は4例含まれており、4例中1例で肺障害を発症しているため、この4例について背景因子を調査した。その結果、ペメトレキセド投与後に肺障害を発症した症例は、化学療法前の経過中に間質性肺炎の進行を認めていたが、肺障害を発症しなかった他の3例では明らかな進行を認めなかった。

3) 血管内皮細胞透過性に及ぼす抗がん薬の影響

薬剤性肺障害は、一般論として細胞障害性機序と免疫細胞活性化の機序とが提唱されている。実際にはこれらの詳細なメカニズムの解明は進んでいない。薬剤は経口または経静脈投与

されるため、肺内では血行性に薬物の暴露が起こる。したがって肺内の血管内皮細胞は肺障害の発生において何らかの関与があると推測される。これまでの研究報告、調査等において、肺障害の画像解析が詳細に検討された薬が散見される。分子標的治療薬のなかではボルテゾミブの画像所見が特徴的なパターンとしてcapillary leak syndrome様パターンあるいは非心原性肺水腫パターンを示すことが報告されている (Mukai H, et al. Rinsho Ketsueki. 2011;52(12):1859-69.)。これらは肺障害のなかでも稀な画像パターンであり、特に血管透過性が亢進した病態を推測されるものである。そこで、ボルテゾミブが血管透過性亢進を起こしやすいのかについて、血管内皮細胞株(HUVEC)を用いてCultrex® in vitro血管透過性アッセイキット (Trevigen, Inc.)により検討した。ボルテゾミブのほか、いくつかの他の抗がん薬 (プレオマイシン、テムシロリムス、ゲフィチニブ、クリゾチニブ) についても実験したが、ボルテゾミブでは細胞のviabilityに影響のない濃度かつ臨床用量の血中濃度に近い条件下 (20ng/mL) でも有意に透過性亢進が認められた (図1)。

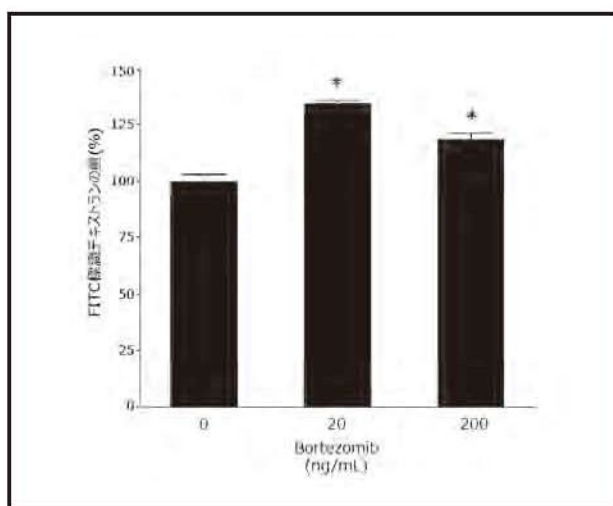


図 1

D. 考察

今年度は、新たに得られた分子標的治療薬の肺障害に関する情報として、エルロチニブの肺

がんにおける発現状況が最も興味深いものであった。エルロチニブはゲフィチニブに続いて二番目に発売されたEGFRチロシンキナーゼ阻害薬である。非小細胞肺癌におけるエルロチニブの肺障害は4.5%に発現し、発現した症例の死亡率は34.8%であったが、これはゲフィチニブと同様の数値であるため、EGFRチロシンキナーゼ阻害薬はおおよそこの程度の発現状況であろうと考えられた。しかし、腺がんを対象としたエルロチニブの全例調査 (中間解析結果) では、肺障害の発現頻度こそ6.07%と高いものの、発症後の転帰は死亡率は10%強 (19例中2例) であり、非小細胞肺癌におけるエルロチニブの肺障害とは致死率の点で異なる結果となった。同じ薬剤でも対象疾患によって肺障害の発現状況が異なる要因が何かしらあるはずであるが、詳細は全例調査の最終結果を踏まえてさらに検討されると思われる。

ペメトレキセドの肺障害については、自施設で検討した結果0.8%と低い頻度であった。既に報告されている悪性胸膜中皮腫を対象とした全例調査における肺障害の発現頻度は1.1% (Pemetrexed ILD Advisory Boardによる検討)、非小細胞肺癌の特定使用成績調査 (全例調査ではない) における肺障害の発現頻度は2.6%であり、これらと比較して大きな違いはないものと考えられた。自施設での非小細胞肺癌に対するペメトレキセド使用例では4例に既存の間質性肺炎があり、4例中1例で肺障害が発現した。この1例は治療前の経過のなかで間質性肺炎の進行を認めており、他の肺障害を起こさなかった3例では間質性肺炎の進行は認めなかった。症例数が少ないため、結論づけることは難しいが、肺障害の危険因子とされる既存の間質性肺炎は、病勢が明らかかな場合には化学療法後に肺障害を発現するリスクが高い可能性が示唆された。

薬剤性肺障害の病態は様々であるが、肺障害誘発の端緒として薬剤の直接的あるいは間接的

な血管内皮障害の関与も想定される。最近の詳細な画像解析から、薬剤によっては特徴的なパターンを示すものが存在することがわかってきており、ボルテゾミブの肺障害では、一部に非心原性肺水腫様、capillary leak syndrome様のパターンが見られることが知られ、他の薬剤では稀な特徴的所見である。今回、薬剤による直接的な血管内皮障害について、血管透過性を指標としてボルテゾミブをはじめいくつかの抗がん薬で検討したが、ボルテゾミブでは血管透過性亢進が確認された。すでにボルテゾミブはHUVECのG2/M期に働き細胞増殖を抑制する作用と血管透過性亢進作用を有することが報告されており (Tamura D, et al. *Cancer Sci.* 2010;101(6):1403-8)、実験条件は異なるものの、血管透過性亢進の点については今回の検討でも再現された。ボルテゾミブで見られる非心原性肺水腫様あるいはcapillary leak syndrome様の肺障害は、ボルテゾミブ投与後離脱時のNF- κ B活性化によるTNF- α 、IL-6等のサイトカイン発現に伴う炎症の誘導やボルテゾミブまたは代謝物によるNF- κ Bや様々なシグナル伝達経路への影響による肺胞上皮傷害などが提唱されている (Dun X, et al. *Hematol Oncol.* 2010;28(1):49-52.)。今回の基礎実験の検討と過去の報告 (Tamura D, et al. *Cancer Sci.* 2010;101(6):1403-8.) とから、Dunらの提唱以外に直接的な血管透過性亢進作用も肺障害の病態に関与している可能性が示唆された。

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。今年度はエルロチニブの肺障害に関して、非小細胞肺癌と腺癌とで予後が異なることがわかった。エルロチニブ以外にも今後は同じ薬剤でも投与対象が異なり、対象疾患ごとに肺障害の発現状況が異なるケースが出てくる可能性があり、注意深い観察が必要と考えられた。また、薬剤性肺障害の病態の

詳細は不明な部分が多い。得られた臨床的特徴から病態を探ることも重要と考えられる。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yoshizawa K, Mukai HY, Miyazawa M, Miyao M, Ogawa Y, Ohyashiki K, Katoh T, Kusumoto M, Gemma A, Sakai F, Sugiyama Y, Hatake K, Fukuda Y, Kudoh S. Bortezomib therapy-related lung disease in Japanese patients with multiple myeloma: Incidence, mortality and clinical characterization. *Cancer Sci.* 2013 Dec 14. doi: 10.1111/cas.12335.
- 2) Shiozawa T, Tadokoro J, Fujiki T, Fujino K, Kakihata K, Masatani S, Morita S, Gemma A, Boku N. Risk factors for severe adverse effects and treatment-related deaths in Japanese patients treated with irinotecan-based chemotherapy: a postmarketing survey. *Jpn J Clin Oncol.* 2013 May;43(5):483-91.
- 3) Saito Y, Nagayama M, Miura Y, Ogushi S, Suzuki Y, Noro R, Minegishi Y, Kimura G, Kondo Y, Gemma A. A case of pneumocystis pneumonia associated with everolimus therapy for renal cell carcinoma. *Jpn J Clin Oncol.* 2013; 43(5):559-62.
- 4) 齋藤 好信, 弦間 昭彦 がん診療UP TO DATE- 第V章 副作用のマネジメント 6. 肺毒性 日経メディカルブックス 778項-786項 2013年
- 5) 齋藤 好信, 弦間 昭彦 Everolimusによる肺障害 臨床的特徴, 診断, 治療について Annual Review 2013 呼吸器 中外医学社 125項-130項 2013年
- 6) 齋藤 好信, 弦間 昭彦 抗がん薬(分子標的治療薬)による肺障害 アレルギー・免疫

- 6) 齋藤 好信, 弦間 昭彦 抗がん薬(分子標的治療薬)による肺障害 アレルギー・免疫 第20巻3号 389項-395項 2013年
- 7) 齋藤 好信, 弦間 昭彦 【抗がん剤外来治療コンセプトシート2013】 外来での有害事象管理 BortezomibとmTOR阻害薬による間質性肺疾患 医学のあゆみ 第246巻9号 794項-799項 2013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 当施設におけるペメトレキセドによる薬剤性肺障害の検討. 第110回日本内科学会総会・講演会 2013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

