

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  
薬剤性肺障害に関する包括的研究  
総合分担研究報告

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

薬剤性肺障害の代表的な原因薬剤である抗がん薬・分子標的治療薬を対象に発現状況を調査し、解析した。新規分子標的治療薬が続々と開発され上市されるが、発売直後には肺障害の発現状況は正確に把握できないことが多い。しかし、これまで行われてきた全例調査の結果から正確な発現状況のデータが得られてきている。特に肺障害の発現頻度と予後の情報は治療のリスク・ベネフィットの判断においても重要性が高い。また、薬剤によって肺障害の画像パターンに特徴的な所見が見られるものもあることがわかってきた。薬剤性肺障害の病態を探究するうえでも臨床的特徴を詳細に検討することは重要と考えられる。

### 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調査し、特徴を把握する。

### B. 研究方法

- 1) 分子標的治療薬による薬剤性肺障害を中心に、薬剤ごとの発現状況(発現率と死亡率)について検討した。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、ゲムシタビン、アムルビ

シン、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。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 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) 分子標的治療薬の肺障害

分子標的治療薬の全例調査に基づいた薬剤性肺障害の発現状況が薬剤ごとに大きく異なることが確認できた。代表的なものを表 1 に示す。発現頻度に関しては、mTOR 阻害薬のエベロリムスが 22.9% と突出しており、分子標的治療薬以外の薬剤でも類を見ない程の高い発現頻度である (2012年3月31日までの集積症例)。しかし、エベロリムスの肺障害は予後の点では良好であり、他の薬剤と比較して死亡率が低い。一方、発現頻度は低いが、予後不良な薬剤としてソラフェニブ、パニツムマブ、セツキシマブがある。

表 1 分子標的治療薬の肺障害

	発現頻度	死亡率
エベロリムス	22.9%	2.9%
エルロチニブ	非小細胞肺癌 4.5%	34.8%
	膀胱がん 6.07%	10.5%
ボルテゾミブ	3.77%	7.2%
パニツムマブ	1.3%	51.3%
セツキシマブ	1.2%	41.7%
ソラフェニブ	腎細胞がん 0.33%	50.0%
	肝細胞がん 0.62%	
ラパチニブ	0.54%	11.1%
ペパシズマブ	0.52%	35.7%

(中間報告を含む)

また、エルロチニブは、非小細胞肺癌と膀胱がんとで肺障害の予後が異なることが明らかとなった。

### 2) 分子標的治療薬以外の抗がん薬

自施設で、肺癌を対象にゲムシタビン、アムルビシン、ペメトレキセドを投与された患者全例を対象に、肺障害の発現について調査した結果、ゲムシタビン、アムルビシン、ペメトレキセドの肺障害発現頻度は各々 2.9% (5/172例)、5.8% (4/68例)、0.8% (1/125例) であった。いずれも肺障害の発現例数が少なく、危険因子の特定は難しかったが、アムルビシンでは喫煙量 (pack-years) が肺障害発現例で高い傾向 (各々  $97.9 \pm 53.2$ 、 $54.4 \pm 28.6$ ,  $p=0.095$ ) を示した。また、ペメトレキセドは、肺障害を発現した症例は 1例のみであったが、この症例は既存の間質性肺炎があった。ペメトレキセドを投与された 125例中 4例に既存の間質性肺炎が認められたため、詳細に臨床経過を検討した結果、肺障害を発現した症例は、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。肺障害の発現と既存の間質性肺炎の病勢との関連が示唆された。

### 3) 病態に関する基礎的検討

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、抗がん薬の影響について検討した。抗がん薬はボルテゾミブのほか、ブレオマイシン、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、ボルテゾミブでは有意に血管透過性亢進が認められた。

## D. 考察

分子標的治療薬の肺障害に関する情報は市販後の全例調査を中心に正確な発現状況が把握されてきており、薬剤ごとの特性も明らかとなっ



てきた。特に肺障害の発現頻度や予後（致死率）の情報は安全性管理の上で重要な情報である。本研究では多くの分子標的治療薬について調査したが、特筆すべきはのエベロリムスの肺障害とエルロチニブの肺障害が挙げられる。エベロリムスは約20%に肺障害を発現するが、致死的となることは少なく、無症候性ないし軽症例が比較的多い。肺障害のマネージメントも独特であり、無症状であればエベロリムスの継続投与が許容され、症状を有する肺障害でも中止後に肺障害が軽快すればエベロリムスを再投与する選択肢が残されている点は、従来の肺障害のマネージメントと異なっており、注意が必要である。エベロリムスは当初腎細胞がんを適応症として承認されたが、その後隣神経内分泌腫瘍、結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫・腎血管筋脂肪腫が適応追加となり、今後さらに乳がんなど他のがん腫にも適応が拡大されようとしている。幅広く使用されるようになると、肺障害の症例が増加し、適切なマネージメントの啓発がより重要になると思われる。

エルロチニブはゲフィチニブと同じEGFRチロシンキナーゼ阻害薬であり、非小細胞肺癌患者における肺障害の発現状況はどちらも同様である。しかし、隣がんにおけるエルロチニブの肺障害は発現頻度こそ高いものの、致死的な肺障害は非小細胞肺癌と比較して少ない。なぜこのような差が生じるのかは不明であるが、非小細胞肺癌と隣がんとは投与量が異なること、肺がんでは喫煙率が高いことなどが関係しているのかもしれない。今後詳細な検討が必要である。

肺がんで使用される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ゲムシタピン、アムルピシン、ペメトレキセドを選び、自施設内で全投与例について調査を行い、発現頻度、予後などを明らかにした。一施設での検討では症例数が限られ、発症危険因子の特定などに限界があるため、多施設での検討

により正確かつ詳細な情報を得ることが望ましい。

薬剤性肺障害の予後や画像パターンは様々であり、病態は一様ではない。例えば肺障害の予後が不良な薬剤では、病理学的にびまん性肺胞傷害のパターンを示す割合が大きいものと推測される。ボルテゾミブの肺障害では様々な画像パターンを示すなかで、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。他の薬剤では稀な所見であり、ボルテゾミブに特徴的である。病態のメカニズムとして、ボルテゾミブ投与後離脱時のNF- $\kappa$ B活性化によるTNF- $\alpha$ 、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- $\kappa$ 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.）が、本研究における基礎実験と過去の報告（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

ゲフィチニブの急性肺障害・間質性肺炎の問題からはじまった薬剤性肺障害に対する警戒から、この10年余りの間に多くの分子標的治療薬が開発されると同時に、市販後の大規模な全例調査を通じて、薬剤性肺障害の実態が明らかにされてきた。mTOR阻害薬のように、肺障害の特性に応じたマネージメントも必要であり、今後も薬剤性肺障害の実態調査を継続する必要性があると考えられた。また、薬剤性肺障害の病態は十分に解明されておらず、重要な課題として残っている。臨床的特徴は病態解明の手がかりとして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) 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
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 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
- 14) 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
- 15) 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
- 16) 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 当施設におけるアムルピ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
- 2) 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

