

# 薬剤性急性肺障害・間質性肺炎とは

- 薬剤により引き起こされる、肺胞隔壁を主体とする炎症で、肺胞のガス交換機能が障害される。
- 発症機序については、不明な点が多い。薬剤やその代謝物による直接細胞障害作用やアレルギー・免疫反応が関与する。
- 抗がん剤の他、抗生剤や漢方薬など様々な薬剤で起こり得る。
- 症状は、発熱、空咳、呼吸困難など。重篤な場合には致死的となることもある。

# ゲフィチニブによる急性肺障害・間質性肺炎

## 西日本胸部腫瘍臨床研究機構の報告

- 1976 例 (02.8-02.12)
- 急性肺障害 3.2% 死亡率 1.3%

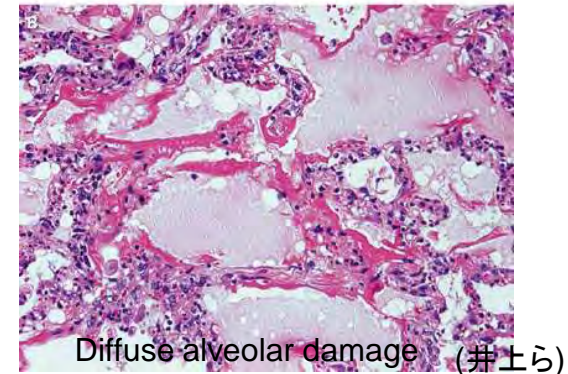
## アストラゼネカ社の調査報告

- 3322 例 (03.6-03.12)
- 急性肺障害 5.8% 死亡率 2.5%

## 国立がん研究センター中央病院(02.7-04.12)

- 366 例 (02.7-04.12)
- 急性肺障害 4.4% 死亡率 2.2%

- \* 米国 ~24000 例 (Forsythe, 2004)
- 急性肺障害 0.36% 死亡率 0.06%



## 他の抗がん剤による肺障害

ブレオ	10.2%
ペブレオ	6.9%
ナベルビン	2.5%
カルセド	2.2%
ジェムザール	1.5%
イリノテカン	1.3%

## 肺障害の人種差:ドセタキセル+ゲムシタビン療法

日本 (n=65)	12.3 %	(Takeda 08)
欧米 (n=155)	5.2 %	(Pujor 05)

## 肺がん化学療法による治療関連死亡 (あらゆる副作用によるものを含む)

- 一般に1-2%程度とされる

# 添付文書の「重大な副作用」の記載内容

薬剤名	「重大な副作用」欄に記載されている内容	記載の 順番
イレッサ	間質性肺炎（頻度不明）：間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。	4/4
アムルピシン	間質性肺炎（0.1～5%未満） 間質性肺炎が発現することがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。	2/3
イリノテカン	間質性肺炎（0.9%）があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	4/6
ドセタキセル	間質性肺炎（0.1%）・・・間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	5/16
セファゾリン （抗菌剤）	間質性肺炎、PIE症候群：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎、PIE症候群（各0.1%未満）等があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。	8/9
小柴胡湯 （漢方製剤）	間質性肺炎（0.1%未満）：発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常（捻髪音）等があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、速やかに胸部X線等の検査を実施するとともに副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、発熱、咳嗽、呼吸困難等があらわれた場合には、本剤の服用を中止し、ただちに連絡するよう患者に対し注意を行うこと。	1/4
レフルノミド* （抗リウマチ剤）	間質性肺炎（頻度不明※）・・・致死的な間質性肺炎が報告されているので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状やKL-6、CRP、LDH等の検査値の異常が認められた場合には、速やかに胸部X線等の検査、動脈血酸素分圧（PaO <sub>2</sub> ）の検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにカリニ肺炎との鑑別診断（β-Dグルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。	6/7

[\*] 肺障害の発現率は国内：1.8%、海外：0.017%

# イレッサと薬害エイズとの相違

	イレッサ	薬害エイズ	(参考) ソリブジン
薬効	<b>抗がん剤</b>	血液製剤 (非加熱)	抗ウィルス薬
対象	進行肺がん	血友病等	带状疱疹等
効果	一部の肺がんにて極めて高い効果 (同効薬なし)	血液凝固因子補充 (海外に加熱製剤あり)	類薬より高い効果
リスク	<b>明記した副作用</b> 急性肺障害・間質性肺炎	<b>HIV混入による感染</b> <b>リスクの隠ぺい</b>	抗癌剤5-FUと相互作用 予測可能・機序明確
製剤の問題	製剤自体に問題なし	<b>製剤自体の欠陥</b> (直ちに回収されるべき)	製剤自体に問題なし
講じた対策			
(1)承認時	添付文書「重大な副作用」に「間質性肺炎」を記載	<b>なし</b>	添付文書「禁止事項」に「5-FU併用で重篤な副作用」を記載
(2)市販後	市販直後調査の実施 緊急安全性情報	<b>薬害への対応なし</b>	<b>市販後に併用違反が発生</b> 緊急安全性情報
現在	現在でも世界各国で使用 多くの患者が恩恵を受ける	製剤は回収され、 現在は使用されず	製剤は回収され、 自主的に承認取り下げ

# イレッサの承認時からの安全対策

承認までに得られた情報に基づき、次の適切な安全対策を実施していた。

添付文書「重大な副作用」に  
「間質性肺炎」を記載

死に至る可能性もある「間質性肺炎」をあらかじめ使用上の注意に記載（承認時に国内外で死亡が認められている）

（医師であれば、致命的なことはわかる。）

重大な副作用の個々の内容に優劣はなく、記載されていれば、医療従事者として順番は関係ない（4番目だから問題ではない）

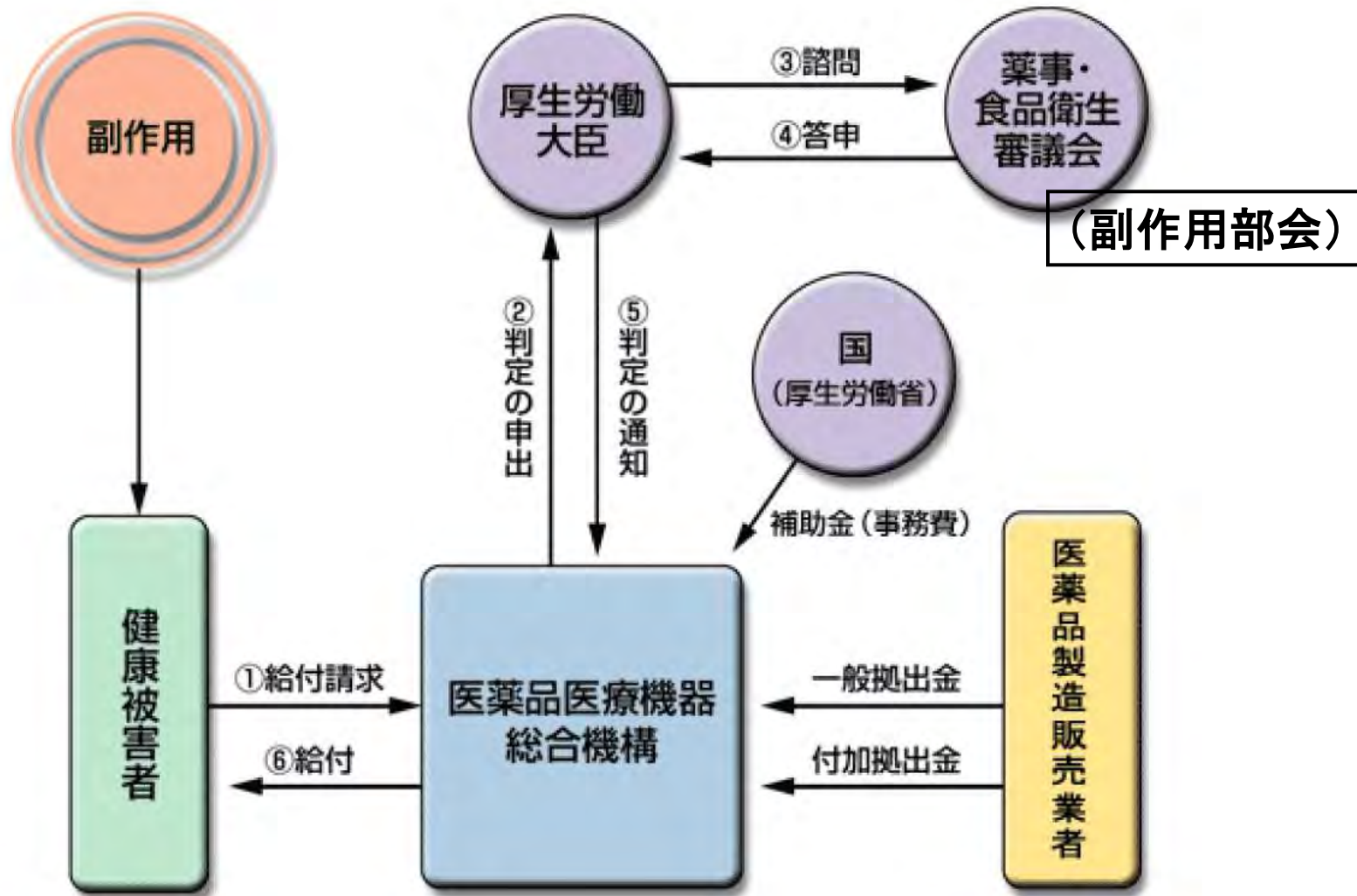
市販直後調査の実施

市販直後6ヶ月間は、メーカーの情報担当者に2週間程度の頻度で納入全医療機関に適切使用を促し、迅速な副作用情報を収集

全例調査より、より綿密かつ積極的な安全対策を実施

なお、イレッサでは、がん化学療法に熟知した医師により使用すること等は、承認時に注意していないが、審査報告書等によれば、承認時点で他の抗がん剤で見られる重篤な血液障害等は見られていなかったためである。

# 医薬品副作用被害救済制度



抗がん剤、免疫抑制剤など一部対象除外医薬品がある