

## ベルケイド肺障害第三者評価委員会

### 審議結果

委員会開催日： 2007年3月12日（月）（定例開催）

#### 【参加者】

委員長： 日本医科大学 内科学講座（呼吸器・感染・腫瘍内科部門） 教授 工藤 翔二  
委員： 呼吸器専門医2名、血液専門医3名、画像診断専門医2名  
その他： ベルケイドの医学専門家3名

#### 【審議対象】

2006年12月1日 - 2007年3月7日に審議に必要な情報を入手した肺障害が疑われる症例10例

#### 【審議結果】

ベルケイドによる肺障害が疑われる10症例（男性5、女性5、年齢50-80歳代）が検討された。10例のうち5例は前回からの継続審議の症例であり、残り5例が新たに入手された症例であった。また10例のうち死亡例が5例あり、1例で剖検が実施された。

前回検討症例5例のうち3例については、新たな情報が十分には収集されず症例の検討には至らず、現時点では前回の検討結果に変更がないことを確認した。3例のうち1例は、ベルケイド投与時にすでに多発性骨髄腫が白血化していたことが投与開始後に確認された。このような症例では病状が急激に進行し、薬剤が有効でも腫瘍崩壊症候群などの発生の可能性が高く、ベルケイド投与の可否を十分検討すべきとの意見が出された。

また、検討を行った2例のうち1例は、当初間質性肺炎疑いとして報告されていたが、その後報告医から間質性肺炎ではなかったとの情報が報告され、了承された。

検討された6例のうち2例は、胸水・心嚢水貯留、気道壁肥厚を示し、ベルケイドに起因する”Capillary Leak Syndrome”類似の病態が考えられ、2例とも早期のステロイドの投与により回復がみられた。また2例は既存の心不全の悪化が主体であると考えられた。1例は細菌性肺炎の可能性が最も高いと考えられた。1例は結論に至らず、追加情報を収集の上、次回検討となった。

今回の委員会（2007年3月12日）で審議された症例の一覧

NO	性・年齢	担当医判定		委員会判定		委員会付記事項
		副作用名	ベルケイドとの因果関係	考えられる事象名	疑われる原因 ※参照	
a	女 60代	間質性肺炎	可能性大	薬剤性肺障害 /心不全・肺水腫/感染症 (CMV等)	薬剤性肺障害： 1. 本剤による 心不全・肺水腫： 5. その他（偶発的） 感染症（CMV等）： 5. その他（偶発的）	（前回検討症例。今回検討なく、コメントの変更なし）
				感染性肺炎	5. その他（偶発的）	
b	女 70代	間質性肺炎	可能性大	感染性肺炎	5. その他（偶発的）	（前回検討症例。今回検討なく、コメントの変更なし）
				心不全悪化	3. 合併症による	
				肺高血圧症	2. 併用薬による	
c	女 60代	肺炎 呼吸苦	可能性小 不明	薬剤性肺障害	1. 本剤による	<p>（前回検討症例）</p> <p>&lt;前回コメント&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・胸水は減少しているが、肺門優位の陰影増強を認めた。陰影の性質は市販前に検討した「ベルケイドとの関連が否定できない肺障害」症例に類似しており薬剤性肺障害の可能性がある。β-D-グルカンは正常値であったことより、ニューモシスティス肺炎は否定的。その後の胸水増加はOverhydrationと考える。</li> <li>・情報不足のため、画像等の詳細情報入手後、再検討を行う。</li> </ul> <p>&lt;追加コメント&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・新たな情報ではないが、本症例ではベルケイド投与時に多発性骨髄腫が白血化していたことが投与開始後に確認されている。このような症例では病状が急激に進行し、薬剤が有効でも腫瘍崩壊症候群などの発生の可能性が高く、ベルケイド投与の可否を十分検討すべきとの意見がだされた。</li> </ul>

NO	性・年齢	担当医判定		委員会判定		委員会付記事項
		副作用名	ベルケイドとの因果関係	考えられる事象名	疑われる原因 ※参照	
d	男 70代	呼吸不全 頻脈 心不全	可能性小 可能性小 可能性小	心不全  肺水腫	3. 合併症による  3. 合併症による (心不全)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・前回からの継続審議症例であり、画像が入手された。</li> <li>・ベルケイド投与前に心不全および肺水腫を合併し治療中の症例で、ベルケイド投与当日に発熱がみられている。投与前から認められる心不全に肺水腫が合併したものと考えられ、本剤との関連は否定できると考える。</li> </ul>
e	男 50代	腫瘍崩壊症候群	不明	—	—	<ul style="list-style-type: none"> <li>・前回からの継続審議症例である。報告副作用名が変更された。</li> <li>・間質性肺炎疑いまたは腫瘍崩壊症候群として当初は報告されていたが、その後報告医より間質性肺炎ではなかったとの情報が報告され、了承された。</li> </ul>
f	男 70代	胸水貯留 胸部異常陰影 アスペルギルス 抗原陽性	不明 未判定 不明	肺炎(感染性)  心不全	5. その他(偶発的)  3. 合併症による	<ul style="list-style-type: none"> <li>・胸水および胸部異常陰影として報告された症例である。</li> <li>・両側性の胸水は既存の心不全の悪化が、また区域性限局性の陰影は感染性の肺炎が考えられ、本剤との関連は否定できると考える。</li> </ul>
g	男 50代	間質性肺炎	ほぼ確実	“Capillary leak syndrome”	1. 本剤による	<ul style="list-style-type: none"> <li>・画像所見より心陰影の大きさに変動がないなど、心・循環動態に著しい変動なしに両側性の胸水、少量の心嚢水、血管壁及び気道壁の肥厚が見られている。しかし血管や気道周囲には浸潤影は見られていない。血管壁、気管支内膜直下の浮腫から始まり、胸水、心嚢水へ進展する” Capillary Leak Syndrome” 類似の病態が疑われ、その軽い段階と考える。これが進むとびまん性肺胞障害(DAD)になるのかもしれないが、間質性肺炎には分類しない。</li> <li>・KL-6などのバイオマーカーに変動はないが、LDHだけが著明に上昇している。</li> <li>・本剤の関与が大変疑われる。治療としてステロイドがよく効いている。発熱がいつ発現したかが重要であり、確認が必要である。</li> </ul>

NO	性・年齢	担当医判定		委員会判定		委員会付記事項
		副作用名	ベルケイドとの因果関係	考えられる事象名	疑われる原因※参照	
h	男 60代	間質性肺炎疑い TLS 疑い	可能性大 可能性大			<ul style="list-style-type: none"> <li>・間質性肺炎または腫瘍崩壊症候群として報告された症例である。</li> <li>・発現後の画像は吸気不良で、その原因は不明である。気道壁や血管壁の肥厚なく、胸部陰影にも左右差が見られる。</li> <li>・臨床検査から腫瘍崩壊症候群の診断を支持する所見はない。KL-6などのバイオマーカーに変動はない。</li> <li>・肺のコンプライアンスの低下にはサイトカインの変動なども考えられる。</li> <li>・発症時の悪寒、戦慄、SpO2の低下は説明がつかず、現時点では結論がだせない。</li> <li>・吸気不良の原因を探るべく当時の呼吸状態や、前述の症例gと同様に重要と考える発熱などの情報を収集した上で、次回審議で再度検討する。</li> </ul>
i	女 80代	間質性肺炎 肺炎	可能性大 不明	間質性肺炎	1. 本剤による	<ul style="list-style-type: none"> <li>・報告医は臨床経過から間質性肺炎も考慮にいれていたと思われるが、今回本剤に起因する間質性肺炎を積極的に疑うものではないと考える。画像上の区域性限局性の病変は感染性肺炎が最も疑われる。</li> <li>・剖検結果などの追加情報の入手を期待する。</li> </ul>
				肺炎	5. その他（偶発的）	
j	女 60代	間質性肺炎 心不全	可能性大 可能性小	“Capillary leak syndrome”	1. 本剤による	<ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤投与半年前に pneumocystis によると思われる間質性肺炎の既往があり、今回間質性肺炎および心不全として報告された。</li> <li>・事象発現時のCTRの拡大はわずかだが、両側性に胸水があり、含気が低下している。</li> <li>・ステロイドの投与で一旦軽快し、その後再燃している。2度の症状発現時とも血管壁の肥厚が見られた。ステロイドの有効性がうかがわれる。</li> <li>・軽度な“Capillary Leak Syndrome”類似の病態と考えられ、本剤の関与が強く疑われた。</li> <li>・pneumocystis 肺炎の再燃としては画像が非典型的で、特に鑑別診断として疑う理由はない。本剤投与前から KL-6が高値である症例で、KL-6 と “Capillary Leak Syndrome” との関連は確立されていない。</li> </ul>

※疑われる原因別： 1. 本剤による 2. 併用薬による 3. 合併症による 4. 原疾患による 5. その他（1-4 以外の原因を記載）

【安全対策、適正使用に係わる提言内容】

- ・今回の検討結果から、本剤の関与が疑われる肺障害は血管壁、気管支粘膜直下の浮腫などの“Capillary Leak Syndrome”類似の透過性亢進型肺水腫の関与が考えられ、他の薬剤で報告されている間質性肺炎とは異なる病態・機序の関与が想定された。治療ではステロイドへの反応もよく、早期のステロイド治療で回復が見込めると考えられた。
- ・今回検討した症例でも本剤による肺障害が疑われる症例には、発熱、SpO<sub>2</sub>の低下などがみられている。このような症例を今後早期に確認、治療していくために、共通して見られる症状、検査所見を特定していくことが重要であり、発熱やSpO<sub>2</sub>、KL-6、LDHなどの検査値等がマーカーになり得る情報かを検討していく必要があると考えられた。

ベルケイド肺障害第三者評価委員会 委員長

署名日：2007年3月20日

署名：工藤 朝子