

## 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6月18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、病理診断専門医1名、循環器専門医1名  
その他： ベルケイドの医学専門家4名、症例の担当医2名

#### 【審議対象】

- ・2006年12月1日 - 2007年5月31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6例
- ・特定使用成績調査結果の集計・解析方針について

#### 【審議結果】

- ・ベルケイドによる肺障害が疑われる6症例（男性2、女性4、年齢50-60歳代）が検討された。6例のうち2例は前回までの継続審議の症例であり、残り4例が新たに入手された症例であった。また6例のうち死亡例が1例あり、剖検は実施されていない。検討された6例のうち1例は、本剤投与開始時に軽度の間質性肺炎の存在が疑われ、本剤投与後に気道壁肥厚及び間質性陰影の増強を示した。これまでに観察された本剤に起因する肺障害症例と同様に本剤に起因する薬剤性肺障害と考えられ、早期のステロイドの投与により回復がみられた。また1例は気管支血管周囲の斑状のすりガラス陰影や小葉中心性の陰影を示しながら気道壁の肥厚や血管束の肥厚が目立たず、従来 velcade で報告のある肺障害のパターンの軽症例の可能性も考えられたが、過敏性肺炎などのその他の機序の関与も考えられた。1例は本剤に起因する間質性肺障害が考えられた。ただしこれまでの報告例とは異なり、過敏性肺臓炎の機序によると考えられた。2例は低酸素血症と考えられ、1例は併用薬の可能性が最も考えられたが、2例とも本剤の関与は否定されなかった。これらの症例には、発熱と低酸素血症以外の症状がほとんど認められず、ステロイド投与に反応していた。サイトカインの関与などが検討されたがこの点の結論を得なかった。1例は、肺水腫と考えられ、原疾患の関与が最も考えられた。
- ・企業よりベルケイドの中間報告等の集計および解析計画が紹介され、おおむね了承された。

今回の委員会（2007年6月18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	最も疑われる要因 ※参照	
a	男 60代	間質性肺炎	可能性大	間質性肺疾患	1. 本剤	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 新規症例である。</li> <li>・ 発現時、両側性のすりガラス陰影が多発し、下肺野により多く認められた。小葉中心性の粒状影も見られた。</li> <li>・ 気道・血管壁の肥厚は認められず、心のう水あり、胸水をごく少量認めた。</li> <li>・ 感染症と薬剤が検討されたが、<math>\beta</math>-D グルカンなどの検査結果よりカリニ、細菌性などの感染症は考えにくい。KL-6の上昇あり。</li> <li>・ 気管支血管周囲に広がる小粒状陰影や斑状のすりガラス陰影が主体で、気管支血管束の肥厚や気道壁の肥厚は目立たない。従来 velcade で報告のある肺障害の軽症例である可能性もあるが、別の機序たとえば過敏性肺炎などの機序も関与しているかもしれない。</li> <li>・ ステロイドパルス療法で回復したが、継続治療中である。</li> </ul>
b	男 60代	腫瘍崩壊に伴う急性呼吸不全	可能性大	低酸素血症	1. 本剤 (否定はできない)	<p>(前回検討症例) &lt;前回コメント&gt;</p> <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はなく、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、SpO<sub>2</sub>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、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> <p>&lt;今回コメント&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 前回検討後、腫瘍崩壊に伴う急性呼吸不全と報告事象名が変更された。</li> <li>・ 肋骨骨折の痛みなどはあったが、吸気不良を引き起こすほどの訴えはなかったことが確認された。吸気不良の原因は不明である。</li> <li>・ 心不全や感染症も検討したが、疑うような結果ではなかった。</li> <li>・ 気道内腔狭窄や間質性肺炎を思わせるような陰影は画像上認められない。</li> <li>・ 肺血栓塞栓症や肺血管攣縮等の血管系の事象も否定できない。</li> <li>・ 事象は低酸素血症で、他に要因はなく、本剤との因果関係は否定できない。</li> <li>・ ハイドロコートの投与で回復した。</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	最も疑われる要因 ※参照	
c	女 60代	肺炎 骨髄抑制	可能性小	肺水腫	4. 原疾患	<p>(前回検討症例)            &lt;前回までのコメント&gt;            ・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はある。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。            ・情報不足のため、画像等の詳細情報入手後、再検討を行う。            ・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。</p> <p>&lt;今回コメント&gt;            ・CTR の拡大、両側の浸潤影、胸水があり、肺門部中心で末梢が比較的 spare されており、心不全・肺水腫が考えられる。            ・Overhydration による心不全が考えられるが、輸液量等が不明である。            ・発現後に CT がなく心のう水の貯留は確認できない。            ・末梢血中に腫瘍細胞が 77%あるという原疾患が大変進行した状況であり、その関与が考えられる。アミロイドーシスの可能性も考えられる。            ・本剤の可能性は完全には否定できないが、積極的に疑うものではない。            ・死亡の転帰をたどったが、剖検は行われなかった。</p>
d	女 60代	間質性肺炎	ほぼ確実	低酸素血症	2. 併用薬 (ロキソニン)	<ul style="list-style-type: none"> <li>新規症例である。</li> <li>画像上、肺に明らかな陰影は認められない。わずかなスリガラス様陰影があるが、吸気不足のためとも考えられる。</li> <li>発熱、酸素の低下と血圧の低下が見られるが、呼吸器の症状はない。</li> <li>一過性の症状であり、ベルケイドの投与延期で回復し、継続投与が行われた。</li> <li>画像上の変化がなく、発熱以外呼吸器症状がないことなど、経過を含め症例 b との類似性も考えられた。</li> <li>軽度の低酸素血症の存在が疑われるが、肺循環動態による影響も考えられる。</li> <li>初回投与後に事象が発現し、2週間以内に回復した。その後6サイクルまで本剤を投与された。併用薬の関与が疑われ、本剤の関与も否定できない。</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	最も疑われる要因 ※参照	
e	女 50代	間質性肺炎	可能性大	間質性肺疾患	1. 本剤	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 新規症例である。</li> <li>・ 全肺野に極めて淡い均等なスリガラス様陰影が認められた。カリニ肺炎には淡すぎる所見である。血管の肥厚などは認められなかった。</li> <li>・ いわゆる HP (Hypersensitivity pneumonitis、過敏性肺臓炎) のパターンと考えられ、薬剤性の肺臓炎でよくみられる。それ以外の原因は考えにくい。</li> <li>・ 本剤による間質性肺疾患 (ILD) と考えられる。</li> <li>・ デキサメタゾンの投与で回復した。</li> </ul>
f	女 60代	間質性肺炎	可能性大	間質性肺疾患	1. 本剤	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 新規症例である。</li> <li>・ 本剤開始時に既に軽の間質性肺炎を合併していた可能性があり、無気肺はなし。</li> <li>・ 発現時心のう水、胸水はなく、気道壁が少し厚くなっている。ここで間質性変化があったと考える。</li> <li>・ 従来の本剤による間質性肺疾患に最も類似している</li> <li>・ 早期のステロイドパルス療法で改善している。</li> <li>・ 本剤でこれまでに報告されてきた間質性肺疾患に類似しており、そのように考える。</li> </ul>

※最も疑われる要因： 1. 本剤 2. 併用薬 3. 合併症 4. 原疾患 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】

- ・ 今回の症例検討では、これまで本剤で報告されてきた肺障害とは異なる機序、過敏性肺臓炎 (HP) と考えられる症例が報告された。また本剤でこれまで報告されてきた症例に類似の肺障害例も報告されている。どちらの場合も、ステロイド治療で改善を認めている。しかし、初期症状では発熱と血中酸素濃度の低下があるが、一定のパターンは認められていない。KL-6 などのバイオマーカーの変化を含め、初期の検査値の変動にも一定したパターンは認められていない。今後の検討が必要である。
- ・ 今後の症例検討時には、間質性肺炎の症例だけでなく、喘鳴、呼吸困難、咳嗽なども検討すること。

ベルケイド肺障害第三者評価委員会 委員長

署名日：2007年6月27日

署名： 工藤 翔二