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9月26日（水）（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・腫瘍部門）　教授　工藤　翔二
委　　員：　呼吸器専門医3名、血液専門医2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

【審議対象】
1. 特定使用成績調査結果の中間集計結果について
2. 市販後安全管理体制検討会（2007年8月18日開催）での検討結果について
3. 症例評価小委員会の設置、委員会規約の改定等について
4. 呼吸器関連有害事象に関する検討（本年9月25日までに入手した審議に必要な情報のうち肺障害が疑われる症例　5例）について

【審議結果】

議題1：　2007年8月7までに収集および検討された特定使用成績調査の中間結果を報告し、現状並びに対応について検討した結果、特に留意すべき指摘等もなく、報告内容は了承された。

議題2：　2007年8月18日に開催された市販後安全管理体制検討会の検討内容及び結果を報告し検討した結果、特に留意すべき指摘等もなく、報告内容は了承された。

議題3：　本委員会に下部組織（症例評価小委員会）を設置すること並びに設置に伴う規約の改定ついて説明し、会社提案について検討した結果、会社案は了承された。但し、小委員会構成メンバーである各専門領域の専門医各2名の日程調整が困難な場合において本委員会メンバーが代理出席をすること、かつ小委員会構成メンバーについて各本委員会メンバーよりご推薦を頂くことが委員長より提案され、本委員会において了承された。この承認を受け、今後、事前準備会を画像診断専門医他、推薦された小委員会構成メンバーを中心に開催することとなった。

議題4：　本年9月25日までに入手した審議に必要な情報のうち肺障害が疑われる症例（ベルケイドによる肺障害が疑われる5例（男性3例、女性2例、年齢50-80歳代）について検討した結果、以下の判定並びに付記事項が確認された。

なお、5例とも新たに入手された症例であった。また5例のうち死亡例が2例あり、剖検は実施されていない。5例のうち1例は、びまん性肺胞障害（DAD）様の所見が見られた。Capillary Leak Syndrome（CLS）ではなく、他の薬剤でも見られるDADである。しかしこのような急速な経過を辿る症例は多くない。これまでに本剤で報告されたものとは異なると考える。2例は、呼吸困難、発熱、SpO_2の低下を認めるが、間質性変化を含む画像上の変化に乏しく低酸素血症と考えられた。低酸素血症の原因については、肺塞栓症を含めて検討されたが不明である。1例は合併する心不全の悪化に敗血症などの感染症が合併した可能性が高いと考えられた。1例は本剤による直接的な肺障害ではなく、本剤投与後の白血球の低下に伴い二次的に感染症が合併した可能性が高いと考えられた。

今回の委員会（2007年9月26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	女 60代	急性間質性肺炎	可能性大	DAD型肺障害	1．本剤	・投与前には間質性陰影はない。 ・心拡大および循環動態の変化(SVCの拡大)あるも肺水腫は否定的。 ・斑状のConsolidationおよびスリガラス陰影と牽引性気管支拡張を認める。 ・Capillary Leak Syndrome(CLS)ではなく、通常のびまん性肺胞障害（DAD）様パターンである。 ・薬剤性肺障害の可能性大である。
b	男 80代	間質性肺炎 細菌性肺炎	可能性大 不明	心不全の悪化/軽微な肺炎像(敗血症)	3．合併症	・投与前に心拡大を認め、間質性陰影はない。 ・投与後には上大静脈拡張および両側性に胸水があり、循環動態の変化が考えられる。 ・右下葉に斑状の浸潤影（肺炎を疑う）があるが、スリガラス陰影は見られない。 ・薬剤性肺障害を積極的に疑う所見なし。

※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以外の要因を記載）

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	男 50代	急性肺障害	可能性大	低酸素血症	1．本剤	・投与前に左下葉に索状陰影を認める。 ・左背側のスリガラス様陰影？はおそらく吸気不十分のためと考えられる。 ・両側胸水を認め、気道の変化はなく、画像上の変化に乏しい。 ・肺塞栓の可能性も疑われるが証拠はない(LDH高値)。 ・低酸素血症が発現した理由は不明である。 ・良好な回復を見せた。
d	男 80代	肺障害	不明	感染性肺炎	1．本剤	・ 投与前より陳旧性結核病巣あり。 ・ 右上葉と左下葉にair bronchogramを伴った区域性の浸潤影がり、一週間後に消退を認めた。 ・ 心陰影の拡大は認めない。 ・本剤投与後の好中球減少(660/μL)に伴う二次的な肺感染症と考えられる。 ・本剤による直接的な肺障害でないと考える。
e	女 60代	間質性肺炎	可能性大	低酸素血症	1．本剤	・ 投与前に右中葉に索状陰影を認める。 ・ 右下葉の亜区域性の浸潤陰影は、画像の経時的変化から感染症（肺炎）が考えられる。 ・ 両側スリガラス陰影と報告された所見は吸気不十分の可能性が考えられる。 ・ 間質性肺炎は否定的である。 ・低酸素血症が認められ、感染性肺炎で一元的には説明できない。 ・低酸素血症の原因は不明である。 ・良好な回復を見せた。

※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以外の要因を記載）

【安全対策，適正使用に係わる提言内容】

- 本年 8 月 18 日開催された市販後安全管理体制検討会での検討結果を本委員会は基本的に支持する。
- 今回の 5 例に加え、これまでの検討症例を振り返ってみると、いわゆる市販前にベルケイド投与による特徴的な肺所見（CLS のような典型的な所見）とは異なった所見があるように窺える。例えば、肺障害症例に共通の所見として発熱があるが、本剤投与後には半数近くで発熱が見られるため、肺障害発現の目安にすることは困難である。また、これまでに低酸素血症と評価された報告が 2 例あり、本日の症例とあわせて 4 例になる。呼吸困難、発熱、SpO2 の低下を認め、吸気不十分以外に間質の変化など画像上の変化に乏しいことが共通に認められる。吸気不十分および低酸素血症の原因は不明であるが、早期に回復し予後がよいことから、骨折や神経障害などによる原因は考えにくい。これらの症例では肺塞栓の所見は明らかに認められていないが、その可能性も検討すべきであると考える。
- 従って、これまでの検討症例を再度確認し、肺塞栓症が疑われる症例も含め、低酸素血症を疑う症例について、発現時の状態、特に PaO_2、$PaCO_2$、酸素吸入の有無等に関するデータを再調査し、別途、再検討する。

ベルケイド肺障害第三者評価委員会　委員長

署名日：2007 年 10 月 9 日　　署名：[illegible]