

## 8. 引用文献・参考資料

○引用文献：

1. 工藤翔二: 日本人にとっての薬剤性肺障害. 日内会誌 2006; 95: 1058-32.
2. IV 章. 薬剤性肺障害の臨床病型と主な原因薬剤. A. 間質性肺炎. 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き(第2版). 編: 日本呼吸器学会・薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第2版作成委員会. メディカルレビュー社. 2018.
3. Drug-Induced Lung Injury. Clinical characteristics of DLI: What are the clinical features of DLI? Springer. 2018.
4. Inoue A, Saijo Y, Maemondo M, *et al*: Severe acute interstitial pneumonia and gefitinib. Lancet 2003; 361: 137-9.
5. Perez-Alvarez R, Perez-de-Lis M, Diaz-Lagares C, *et al*: Interstitial lung disease induced or exacerbated by TNF-targeted therapies: analysis of 122 cases. Seminars in arthritis and rheumatism 2011; 41: 256-64.
6. Naidoo J, Wang X, Woo KM, *et al*: Pneumonitis in Patients Treated With Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. J Clin Oncol 2017; 35: 709-17.
7. II 章. 薬剤性肺障害の診断・鑑別診断. D. 胸部画像所見. 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き(第2版). 編: 日本呼吸器学会・薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第2版作成委員会. メディカルレビュー社. 2018.
8. **Myers J**, Pathology of drug-induced lung disease. Katzenstein and Askin's Surgical Pathology of Non-neoplastic Lung Disease. Philadelphia: WB Saunders Company. 1997; 81-111.
9. Gruchalla RS: Drug metabolism, danger signals, and drug-induced hypersensitivity. J Allergy Clin Immunol 2001; 108: 475-88.

10. III 章. 薬剤性肺障害の治療法と予後. D. 胸部画像所見. 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き(第2版). 編: 日本呼吸器学会・薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第2版作成委員会. メディカルレビュー社. 2018.
11. Cohen MH, Williams GA, Sridhara R, *et al*: FDA drug approval summary: gefitinib (ZD1839) (Iressa) tablets. *Oncologist* 2003; 8: 303-6.
12. Takeda K, Negoro S, Tamura T, *et al*: Phase III trial of docetaxel plus gemcitabine versus docetaxel in second-line treatment for non-small-cell lung cancer: results of a Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG0104). *Ann Oncol* 2009; 20: 835-41.
13. ゲフィチニブの安全使用のための専門家からの提言. : 専門家会議最終報告. アストラゼネカ社. 2003;
14. : 漢方製剤の間質性肺炎について. 医薬品等安全性情報 No.146. 厚生省医薬品安全局 (平成 10 年 3 月).
15. Shidara K, Hoshi D, Inoue E, *et al*: Incidence of and risk factors for interstitial pneumonia in patients with rheumatoid arthritis in a large Japanese observational cohort, IORRA. *Mod Rheumatol* 2010; 20: 280-6.
16. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, *et al*: Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377: 1919-29.
17. Yamada Y, Shiga T, Matsuda N, *et al*: Incidence and predictors of pulmonary toxicity in Japanese patients receiving low-dose amiodarone. *Circ J* 2007; 71: 1610-6.

表 1. 各薬剤の薬剤性肺障害の危険因子<sup>2)</sup>

薬剤	Gefitinib	Leflunomide	Bleomycin	Methotrexate	Amiodalone	Tocilizumab
危険因子	男性 喫煙歴 既存の間質性病変 化学療法歴	男性 高年齢（65歳以上） 喫煙歴 既存の間質性病変 低アルブミン	高年齢（70歳以上） 既存の間質性病変 腎障害 放射線治療 高濃度酸素吸入 投与量	高年齢（60歳以上） 糖尿病 既存の間質性病変 低アルブミン DMARDsの使用歴	男性 高年齢（40歳以上） 既存の肺病変（間質性病変を含む） 低肺機能 肺手術 ヨード造影剤 投与量	高年齢（65歳以上） 既存の間質性病変

DMARDs: disease-modifying antirheumatic drugs

表 2. 薬剤性間質性肺炎をおこす主な薬剤

種類	薬剤名
分子標的薬	EGFR-TKI (gefitinib, erlotinib など) , mTOR 阻害薬 (everolimus, temsirolimus など) , プロテアソーム阻害薬 (bortezomib)
抗リウマチ薬	Leflunomide, methotrexate e (MTX), penicillamine, 金製剤
殺細胞性抗がん剤	Bleomycin, popleomycin, docetaxel, gemcitabine
抗不整脈薬	Amiodarone
免疫チェックポイント阻害薬	Nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab
免疫抑制薬	Cyclophosphamide
漢方薬	小柴胡湯
抗菌薬	Minomycin
その他	Interferon

EGFR-TKI: epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor

mTOR: mammalian target of rapamycin

表 3. 薬剤性間質性肺炎の臨床病型と主な原因薬剤 (2) から改変して引用)

	臨床病型	薬剤
主要な臨床病型	DAD パターン	Gefitinib, erlotinib, amiodarone, methotrexate (MTX), leflunomide, cyclophosphamide (CPA), bleomycin (BLM), gemcitabine (GEM), cetuximab, panitumumab
	OP パターン	Amiodarone, BLM, MTX, CPA, 金製剤, salazosulfapyridine (SASP), penicillamine, nivolumab
	NSIP パターン	Amiodarone, MTX, penicillamine, 金製剤, SASP
	HP パターン	Gefitinib, MTX 他
稀な臨床病型	UIP パターン	Amiodarone, nitrofurantoin
	PPFE パターン	CPA, carmustine (BCNU), daptomycin,
	AFOP パターン	Amiodarone, BLM, abacavir, sirolimus, nivolumab,

AIP: acute interstitial pneumonia, DAD: diffuse alveolar damage, COP: cryptogenic organizing pneumonia, OP: organizing pneumonia, NSIP: nonspecific interstitial pneumonia, HP: hypersensitivity pneumonia, UIP: usual interstitial pneumonia, PPFE: pleuroparenchymal fibroelastosis, AFOP: acute fibrinous and organizing pneumonia

表 4. 本邦における薬剤性肺障害の頻度

	薬剤	頻度 (%)
EGFR-TKI 薬	Gefitinib	3.98*
	Erlotinib	4.52*
	Afatinib	4.4**
	Osimertinib	5.8**
	Crizotinib	5.9**
	Alectinib	3.84*
抗リウマチ薬	Methotrexate	0.4 (RA) <sup>15)</sup>
	Salazosulfapyridine	0.03*
	Iguratimod	0.52*
	Bucillamine	0.06*
	Leflunomide	1.8*
殺細胞性抗がん薬	Paclitaxel	0.54*
	Docetaxel	0.6*
	Amrubicin	2.2*
	Gemcitabine	1.0*
	Pemetrexed	3.6*
	Vinorelbine	2.5*
	Peplomycin	6.9*
	Bleomycin	10.2*
	Cisplatin	<0.1*
	Carboplatin	0.1*
	S-1	0.3*
mTOR 阻害薬	Everolimus	28.3*
	Temsirolimus	17.1*
免疫チェックポイント阻害薬	Nivolumab	5.8** (肺がん)
	Pembrolizumab	5.6*
	Ipilimumab	3.7** (悪性黒色腫)
	Atezolizumab	8.9*
	Durvalumab	13.9 (放射線肺臓炎を含む) *** <sup>16)</sup>
生物学的製剤	Infliximab	0.5*

	Etanercept	0.6*
	Tocilizumab	0.5*
	Abatacept	0.3*
抗不整脈薬	Amiodarone	10.6 <sup>17)</sup>

EGFR-TKI: epidermal growth factor-receptor tyrosine kinase inhibitor, RA: rheumatoid arthritis,

mTOR: mammalian target of rapamycin

\* : 添付文書、インタビューフォーム使用成績調査、特定使用成績調査、全例調査などから

\*\* : 特定使用成績調査、全例調査の中間報告から

\*\*\* : 肺がんを対象とした化学放射線治療後の使用

**参考 1 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、医薬品医療機器等法）第 68 条の 10 に基づく副作用報告件数（医薬品別）**

○注意事項

- 1) 医薬品医療機器等法 第 68 条の 10 の規定に基づき報告があったものうち、PMDAの医薬品副作用データベース（英名：Japanese Adverse Drug Event Report database、略称；JADER）を利用し、報告の多い推定原因医薬品（上位 20 位）を列記したもの。
- 注) 「件数」とは、報告された副作用の延べ数を集計したもの。例えば、1症例で肝障害及び肺障害が報告された場合には、肝障害1件・肺障害1件として集計。また、複数の報告があった場合などでは、重複してカウントしている場合があることから、件数がそのまま症例数にあたりえないことに留意。
- 2) 医薬品医療機器等法に基づく副作用報告は、医薬品の副作用によるものと疑われる症例を報告するものであるが、医薬品との因果関係が認められないものや情報不足等により評価できないものも幅広く報告されている。
- 3) 報告件数の順位については、各医薬品の販売量が異なること、また使用法、使用頻度、併用医薬品、原疾患、合併症等が症例により異なるため、単純に比較できないことに留意すること。
- 4) 副作用名は、用語の統一のため、ICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 21.1に記載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。

年度	副作用名	医薬品名	件数
平成 28 年度 (平成 31 年 3 月集計)	間質性肺疾患	ニボルマブ（遺伝子組換え）	412
		エベロリムス	213
		オシメルチニブメシル酸塩	101
		メトトレキサート	98
		パクリタキセル（アルブミン懸濁型）	77
		セツキシマブ（遺伝子組換え）	64
		ゲムシタビン塩酸塩	54
		パニツムマブ（遺伝子組換え）	37
		ペメトレキセドナトリウム水和物	34
		アミオダロン塩酸塩	32
		トラスツズマブ（遺伝子組換え）	31
		アフアチニブマレイン酸塩	30
		ドセタキセル水和物	30
		ゲフィチニブ	29
		ベバシズマブ（遺伝子組換え）	29
		エルロチニブ塩酸塩	26



		ラムシルマブ（遺伝子組換え）	25
		テムシロリムス	24
		テガフル・ギメラシル・オテラシル	23
		カリウム配合剤	
		タクロリムス水和物	22
		その他	1106
	合計		2497
平成 29 年度 （平成 31 年 3 月集計）	間質性肺 疾患	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）	486
		ニボルマブ（遺伝子組換え）	364
		エベロリムス	192
		メトトレキサート	99
		オシメルチニブメシル酸塩	92
		パクリタキセル（アルブミン懸濁型）	67
		ゲフィチニブ	51
		パクリタキセル	49
		セツキシマブ（遺伝子組換え）	46
		ドセタキセル水和物	43
		ゲムシタビン塩酸塩	40
		パニツムマブ（遺伝子組換え）	39
		オキサリプラチン	36
		アミオダロン塩酸塩	32
		ラムシルマブ（遺伝子組換え）	30
		アピキサバン	27
		イリノテカン塩酸塩水和物	26
		エリ布林メシル酸塩	26
		フルオロウラシル	26
		トラスツズマブ（遺伝子組換え）	25
ベバシズマブ（遺伝子組換え）	25		
	その他	1195	
	合計		3016

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

## 参考2 ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver. 21.1 における主な関連用語一覧

日米EU医薬品規制調和国際会議 (ICH) において検討され、取りまとめられた「ICH国際医薬用語集 (MedDRA)」は、医薬品規制等に使用される医学用語 (副作用、効能・使用目的、医学的状态等) についての標準化を図ることを目的としたものであり、平成16年3月25日付薬食安発第0325001号・薬食審査発第0325032号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長通知「「ICH国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」の使用について」により、薬機法に基づく副作用等報告において、その使用を推奨しているところである。

名称	英語名
○PT：基本語(Preferred Term) 間質性肺疾患	Interstitial lung disease
○LLT：下層語 (Lowest Level Term) びまん性間質性肺炎 間質性肺炎 間質性肺炎増悪 間質性肺疾患 間質性肺線維症 間質性肺臓炎 急性びまん性浸潤性肺疾患 慢性間質性肺炎 濾胞性細気管支炎	Pneumonia interstitial diffuse Interstitial pneumonia Interstitial pneumonia aggravated Interstitial lung disease Interstitial pulmonary fibrosis Interstitial pneumonitis Acute diffuse infiltrative lung disease Chronic interstitial pneumonia Follicular bronchiolitis

### 参考3 医薬品副作用被害救済制度の給付決定件数

#### ○注意事項

- 1) 平成25年度～平成29年度の5年間に給付が決定された請求事例について原因医薬品の薬効小分類（原則として上位5位）を列記したものの。
- 2) 一般的な副作用の傾向を示した内訳ではなく、救済事例に対する集計であり、単純に医薬品等の安全性を評価又は比較することはできないことに留意すること。
- 3) 1つの健康被害に対して複数の原因医薬品があるので、請求事例数とは合致しない。
- 4) 副作用による健康被害名は、用語の統一のため、ICH国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver. 21.0に記載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。
- 5) 薬効小分類とは日本標準商品分類の医薬品及び関連製品（中分類87）における分類で、3桁の分類番号で示され、医薬品の薬効又は性質を表すものである。

年度	副作用による健康被害名	原因医薬品の薬効小分類 (分類番号)	件数
平成25～29年度 (令和元年6月集計)	間質性肺疾患	漢方製剤 (520)	100
		解熱鎮痛消炎剤 (114)	95
		他に分類されない代謝性医薬品 (399)	70
		消化性潰瘍用剤 (232)	36
		主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの (613)	29
		その他	293
		合計	623

※ 副作用救済給付の決定に関する情報は独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページにおいて公表されている。

(<https://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0043.html>)

## 参考4 医薬品副作用被害救済制度について

### ○「医薬品副作用被害救済制度」とは

病院・診療所で処方された医薬品、薬局などで購入した医薬品、又は再生医療等製品（医薬品等）を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用による入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。

昭和55年5月1日以降（再生医療等製品については、平成26年11月25日以降）に使用された医薬品等が原因となって発生した副作用による健康被害が救済の対象となります。

### ○救済の対象とならない場合

次のような場合は、医薬品副作用被害救済制度の救済給付の対象にはなりません。

- 1) 医薬品等の使用目的・方法が適正であったとは認められない場合。
- 2) 医薬品等の副作用において、健康被害が入院治療を要する程度ではなかった場合などや請求期限が経過した場合。
- 3) 対象除外医薬品による健康被害の場合（抗がん剤、免疫抑制剤などの一部に対象除外医薬品があります）。
- 4) 医薬品等の製造販売業者などに明らかに損害賠償責任がある場合。
- 5) 救命のためにやむを得ず通常の使用量を超えて医薬品等を使用し、健康被害の発生があらかじめ認識されていたなどの場合。
- 6) 法定予防接種を受けたことによるものである場合（予防接種健康被害救済制度があります）。なお、任意に予防接種を受けた場合は対象となります。

### ○「生物由来製品感染等被害救済制度」とは

平成16年4月1日に生物由来製品感染等被害救済制度が創設されました。創設日以降（再生医療等製品については、平成26年11月25日以降）に生物由来製品、又は再生医療等製品（生物由来製品等）を適正に使用したにもかかわらず、その製品を介して感染などが発生した場合に、入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。感染後の発症を予防するための治療や二次感染者なども救済の対象となります。制度のしくみについては、「医薬品副作用被害救済制度」と同様です。

### ○7種類の給付

給付の種類は、疾病に対する医療費、医療手当、障害に対する障害年金、障害児養育年金、死亡に対する遺族年金、遺族一時金、葬祭料の7種類があります。

○給付の種類と請求期限

- ・ 疾病（入院治療を必要とする程度）について医療を受けた場合

医療費	副作用による疾病の治療に要した費用（ただし、健康保険などによる給付の額を差し引いた自己負担分）について実費償還として給付。
医療手当	副作用による疾病の治療に伴う医療費以外の費用の負担に着目して給付。
請求期限	医療費→医療費の支給の対象となる費用の支払いが行われたときから5年以内。 医療手当→請求に係る医療が行われた日の属する月の翌月の初日から5年以内。

- ・ 障害（日常生活が著しく制限される程度以上のもの）の場合  
（機構法で定める等級で1級・2級の場合）

障害年金	副作用により一定程度の障害の状態にある18歳以上の人の生活補償などを目的として給付。
障害児養育年金	副作用により一定程度の障害の状態にある18歳未満の人を養育する人に対して給付。
請求期限	なし

- ・ 死亡した場合

遺族年金	生計維持者が副作用により死亡した場合に、その遺族の生活の立て直しなどを目的として給付。
遺族一時金	生計維持者以外の方が副作用により死亡した場合に、その遺族に対する見舞等を目的として給付。
葬祭料	副作用により死亡した人の葬祭を行うことに伴う出費に着目して給付。
請求期限	死亡の時から5年以内。ただし、医療費、医療手当、障害年金または障害児養育年金の支給の決定があった場合には、その死亡の時から2年以内。

○救済給付の請求

給付の請求は、副作用によって重篤な健康被害を受けた本人またはその遺族が直接、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）に対して行います。

○必要な書類（医師の診断書・投薬・使用証明書・受診証明書等）

救済給付を請求する場合は、発現した症状及び経過と、それが医薬品を使用したことによるものだという関係を証明しなければなりません。そのためには、副作用の治療を行った医師の診断書や処方を行った医師の投薬・使用証明書、あるいは薬局等で医薬品を購入した場合は販売証明書が必要となりますので、請求者はそれらの書類の作成を医師等に依頼し、請求者が記入した請求書とともに、PMDA に提出します。また、医療費・医療手当を請求する場合は、副作用の治療に要した費用の額を証明する受診証明書も必要となります。

請求書、診断書などの用紙は、PMDA のホームページからダウンロードすることができます。

<https://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0004.html>

改訂履歴

年月日	改訂理由																									
平成 18 年 11 月	新規作成																									
令和元年 9 月	改定版公表																									
令和 2 年 3 月	<p>誤記訂正            (訂正内容) 15 ページ</p> <p><b>【誤】</b>            (8) 副作用発現頻度            (中略)            ニボルマブなどの免疫チェックポイント阻害薬は大凡 3～10%である。但し、デュルバルマブは、肺がんにおいて化学放射線治療後に投与した場合、70%台の発症頻度となっている。インフリキシマブなどの生物学的製剤（バイオ医薬品）は 1 % 以下である。</p> <p><b>【正】</b>            (8) 副作用発現頻度            (中略)            ニボルマブなどの免疫チェックポイント阻害薬は大凡 3～14%である。インフリキシマブなどの生物学的製剤（バイオ医薬品）は 1 % 以下である。</p>																									
令和 2 年 3 月	<p>誤記訂正            (訂正内容) 29 ページ</p> <p><b>【誤】</b>            表 4. 本邦における薬剤性肺障害の頻度</p> <table border="1" data-bbox="443 1344 1417 1639"> <thead> <tr> <th></th> <th>薬剤</th> <th>頻度 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>(略)</td> <td>(略)</td> <td>(略)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">免疫チェックポイント阻害薬</td> <td>(略)</td> <td>(略)</td> </tr> <tr> <td>Durvalumab</td> <td>73.6 (放射性肺臓炎を含む) <sup>***16)</sup></td> </tr> <tr> <td>(略)</td> <td>(略)</td> <td>(略)</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>【正】</b>            表 4. 本邦における薬剤性肺障害の頻度</p> <table border="1" data-bbox="443 1832 1417 2031"> <thead> <tr> <th></th> <th>薬剤</th> <th>頻度 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>(略)</td> <td>(略)</td> <td>(略)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">免疫チェックポイント阻害薬</td> <td>(略)</td> <td>(略)</td> </tr> <tr> <td>Durvalumab</td> <td>13.9 (放射線肺臓炎</td> </tr> </tbody> </table>		薬剤	頻度 (%)	(略)	(略)	(略)	免疫チェックポイント阻害薬	(略)	(略)	Durvalumab	73.6 (放射性肺臓炎を含む) <sup>***16)</sup>	(略)	(略)	(略)		薬剤	頻度 (%)	(略)	(略)	(略)	免疫チェックポイント阻害薬	(略)	(略)	Durvalumab	13.9 (放射線肺臓炎
	薬剤	頻度 (%)																								
(略)	(略)	(略)																								
免疫チェックポイント阻害薬	(略)	(略)																								
	Durvalumab	73.6 (放射性肺臓炎を含む) <sup>***16)</sup>																								
(略)	(略)	(略)																								
	薬剤	頻度 (%)																								
(略)	(略)	(略)																								
免疫チェックポイント阻害薬	(略)	(略)																								
	Durvalumab	13.9 (放射線肺臓炎																								

			を含む) ***16)
	(略)	(略)	(略)