

The Informed Prescriber



正しい治療と薬の情報



医薬品・治療研究会

Sep. 2008 Vol.23 No.9

Critical Choices in Drugs and Therapeutic Alternatives

提携誌

Adverse Drug Reaction Bulletin (英) / Arznei-telegramm (独)

Der Arzneimittelbrief (独) / Arzneiverordnung in der Praxis (独)

Australian Prescriber (豪) / Drug & Therapeutics Bulletin (英)

Drugs Bulletin (印) / Pharma-Kritik (瑞) / La Revue Prescrire (仏)

Drug Bulletins Review (WHO)

ゲフィチニブ(イレッサ)は承認前に 肺虚脱～肺傷害が判明していた

動物実験結果と臨床試験における肺虚脱・急性肺傷害死亡例より

浜 六郎*

非小細胞性肺癌用抗がん剤ゲフィチニブ(商品名イレッサ)の問題点について、これまで、本誌¹⁾および『薬のチェックは命のチェック』速報版²⁾、日本薬剤疫学会^{3,5)}などにおいてしばしば取り上げてきた。

2008年5月には化学療法+放射線療法後のプラセボ対照ランダム化比較試験(RCT)であるSWOG-S0023試験が論文として公表され⁶⁾、2008年8月1日の薬事・食品衛生審議会の安全対策調査会が開催され、ゲフィチニブとドセタキセルを比較した非劣性試験(V1532試験)の詳細分析結果が公表された⁷⁾。また、9月10日には、V-15-32試験⁸⁾および、vinorelbineを対象としたランダム化比較試験(INVITE試験)⁹⁾の結果が論文として公表された。このほか、アジア人非喫煙者で未治療例に対してカルボプラチン+パクリタキセルを対照としゲフィチニブ単独の効果を比較したIPASS試験の予備解析結果¹⁰⁻¹²⁾に関する情報がインターネット上で流されている。これらの結果判明したことについては、次号で解説する¹²⁾。

ここでは、ゲフィチニブ(イレッサ)による肺傷害を中心とした害をなぜ防ぐことができなかったかについて検討してきた約6年間の研究結果をまとめる。なお、本稿は、2007年日本薬剤疫学会において発表した「ゲフィチニブ(イレッサ)の承認と肺虚脱～肺傷害、薬害防止と薬剤疫学の役割」⁵⁾を基本に、その後判明した情報をもとに加筆したものである。

方法⁵⁾:承認申請概要¹³⁾、アストラゼネカ社ホームページ公開の毒性試験full paper¹⁴⁾、民事裁判過程で開示された承

認申請概要別冊¹⁵⁾、expanded access program (EAP)や承認後の有害事象例ケースカードを調査。イレッサの作用機序とされるEGFRと、その欠損や阻害による肺組織への影響をみた文献、承認以降の公表ランダム化比較試験(RCT)結果を収集し、どの時期にいかなる事実が知られ薬害防止に役立てられたかを検討した。

(1) 毒性試験以前の重要な知見

(a) EGFR欠損マウスが肺虚脱で死亡 (Mietinen論文:95年)

1995年に公表されていたMietinenらによる論文¹⁶⁾は、EGFRの役割に関する重要な論文でありメーカーも読んでいた。この研究ではEGFR欠損マウスの生後の状態が詳細に観察された結果、EGFR欠乏が肺胞のサーファクタント欠乏を招き、肺虚脱をきたして死亡につながりうる事が強く示唆された。対照正常マウスの出生時体重は平均1.5gであったのに対して、EGFR欠損マウス中、出生時体重が0.4～0.5gの極小マウスは生後直ちに死亡。出生時体重が約0.8gの小さいマウスは呼吸困難を呈しながら

2日間で死亡。対照とはほぼ同じ程度の体重(1.2～1.5g)は3～4日は余り異常なかったが、その後衰弱して8日までに死亡した。

2日程度しか生きられなかった出生時体重平均0.8gの小さいマウスは、主に呼吸困難を呈して死亡した。解剖では、呼吸障害の程度に応じた肺胞の虚脱を認めており、肺の一部が虚脱した例が提示されている(論文には明示されていないがおそらく、いずれかの肺葉が虚脱したものであると思われる)。虚脱肺胞の肺胞上皮は分厚く、細胞数が多く、サーファクタントタンパク(SP-A,SP-C)が染色された肺胞細胞(成熟II型細胞)がわずかしら認められなかった。すなわち、I型細胞は減少し、サーファクタントを産生しないII型細胞の未熟型と思われる細胞が大部分であった。

EGFR欠損マウスでのこの所見は、ヒト未熟児呼吸窮迫症候群と極めて類似した所見であること、別の報告では、EGFを母動物に投与しておくことと新生仔が呼吸窮迫症候群にならずに済むが、EGFの自己抗体を投与しておくことと呼吸窮迫症候群を生じる。これらの事実から、EGFRが肺の発達に重要な役割を有していることがこの論文の考察で述べられている。

この所見は、出生時におけるEGFR欠損状態で生じたことであるが、成人にお

アトルバスタチン	101	抗てんかん薬	97	バルプロ酸	97,98
インフリキシマブ	100,101	コルチコステロイド	102	ビタミンK ₁	98
エトスクシミド	99	サーファクタント	93	フェニトイン	98,99
オキシカルバゼピン	98,99	ジクロフェナク	101	フェノバルビタール	99
オランザピン	100	シンバスタチン	100,101	フルコナゾール	100
ガバペンチン	98	スクワレン	100	プレオマイシン	96
カベシタピン	101	セフトリアキソン	100	プレガバリン	98
カルバマゼピン	98,99,101	ゾニサミド	98	プロピルチオウラシル	102
カルボプラチン	93	チアガピン	98	ベグインターフェロンα-2b	101
カンデサルタン	100	チザニジン	102	ベナセプリル	101
クエチアピン	102	ドセタキセル	93,100	メトトレキサート	102
クラリスロマイシン	101,102	トピラム酸	98,99	葉酸	98
グレープフルーツ	101	ニフェジピン	100	ラモトリジン	98
クロナゼパム	99	パクリタキセル	93	リツキシマブ	101
ゲフィチニブ	93	バルビツール酸	98	レベチラセタム	98,99

目次

ゲフィチニブ(イレッサ)は承認前に肺虚脱～肺傷害が判明していた	93
妊娠中および授乳中の抗てんかん薬	97
CAPSULE	100

*NPO法人医薬ビジランスセンター

いてもEGFR欠損状態で同様のことが生じることは当然予想されることである。その理由は、成人に生じた組織損傷は、前駆細胞の成熟細胞への分化・増殖により欠損細胞を補充し修復されるが、EGFR欠損状態ではその過程が阻害されるからである。

組織学¹⁷⁾の分野では、(1)ヒト成人肺細胞のII型細胞が内胚葉由来の未分化な立方上皮から分化すること、(2)II型細胞がI型細胞に分化すること、(3)I型細胞の傷害・障害やII型細胞の傷害・障害が軽度ならII型細胞の分裂・分化により補給されること、(4)しかし、肺胞II型細胞の傷害・障害程度が大きい場合にはII型細胞よりさらに未熟な前駆細胞の分裂・増殖により補給されることが当時判明していた。これは、1990年発行の人体組織学¹⁷⁾の次の記載(筆者まとめ)から十分うかがうことができる。

ヒトの発生過程においては、肺の腺様期後期になると気道末梢の細胞は立方形になり細胞内グリコゲン顆粒の量が減少する。22週には立方上皮の中にII型細胞に分化する細胞が認められるようになる。ヒトのI型細胞とII型細胞が内胚葉由来の未分化な立方上皮から分化することは以上のごとく明らかである。小動物の発生では、さらにII型細胞からI型細胞への分化が観察され、実験的条件においても確認されているので、ヒトの場合も同様な分化が起こっている可能性が大である。肺胞の傷害が高度の時は呼吸細気管支細胞から肺胞上皮が再生される。イエウサギの気管から農薬を注入し高度に肺を傷害すると、肺胞へ続く呼吸気管支の無繊毛立方上皮細胞の増生が投与3日目に始まる。5～7日目には腺様構造を形成する。9日目には分化が始まり、12日目には2種類の肺胞上皮細胞に分化し、肺胞が再生される。一時期形成される「腺様構造」は、胎児肺の腺様期の構造に類似する。完全に胎児期の細胞とは一致しないものの、「肺胞の胎児化」ともいわれる。

(b) サーフアクタント(SP-B)欠損マウスが無呼吸に(Tokieda論文¹⁸⁾:97年)

肺胞内面にはサーフアクタントが存在し、その界面活性作用により肺胞の膨張が可能となっている。肺サーフアクタントタンパクにはA,B,C,Dの4種類があり、このうち量はA(SP-A)とD(SP-

D)が多いが、これらは親水性でオプソニンとして作用し食食能の促進にかかわり、細胞表面張力に重要な役割をしているのはB(SP-B)とC(SP-C)である¹⁹⁾。

SP-Bが正常のマウスとSP-Bが遺伝的に欠損したマウスの生後の呼吸状態を10分毎に点数をつけて比較した実験がある¹⁸⁾。呼吸状態のスコアとして、呼吸状態について、0点(無呼吸)、1点(あえぎ呼吸)、2点(持続呼吸)、皮膚の色について、0点(blue)、1点(dusky:黒ずんでいる)、2点(ピンク色)で点数化した。正常マウスは、10分後、20分後、30分後に平均2.5点、3.2点、3.4点と上昇した。一方、SP-B欠損マウスは、それぞれ平均0.5点、0.4点、0点(無呼吸、皮膚色がblue)となった。すなわち、30分後には呼吸不全で全て死亡した¹⁸⁾。

したがって、これらの事実から、成人においてもEGFRの阻害を受けるとサーフアクタントの産生が低下し、肺虚脱、呼吸窮迫症候群、呼吸困難、無呼吸等を生じる可能性が十分推察できていたといえる。

(2) 反復毒性試験の開示請求

承認申請概要¹³⁾では、動物実験でイヌ6か月毒性試験の肺相対重量/白血球数との正の用量-反応関係から肺病変の存在が疑われ、臨床試験の早期の段階から呼吸窮迫症候群や、無呼吸、死亡につながる呼吸困難などの症例があったため、筆者は有害事象ケースカードとともに毒性試験full paperの開示をメーカーに対して求めたが開示されず、情報公開法請求をしても開示されなかった。このため2003年8月、不開示の取り消しを求め医薬品・治療研究会、NPO法人医薬ビジュランスセンター(薬のチェック)、薬害オンブズパーソン会議が合同で提訴した²⁰⁾。控訴係属中であるが、この間、民事裁判の過程で2005年3月、毒性試験結果が開示された¹⁴⁾。

(3) 反復毒性試験結果：

反復毒性試験結果で最も顕著な病変は、イヌ6か月試験で高用量群の1頭が10日目に死亡(切迫屠殺)。死因が記載されず、肺病変は「慢性肺炎」とされたが、客観的組織所見の記載もなく、若いイヌがわずか10日で慢性肺炎は起こりえない。前薬の肺虚脱所見と考えられた。このイヌの例を経験した直後から、高用量群の1日用量を25mg/kgから

15mg/kgに減量している。ラットでも高用量群(25mg/kg)で1匹が8週目に衰弱して屠殺され9週目から15mg/kgとしたが、屠殺動物の死因となる病変が記載されなかった。15mg/kgに減量後も3匹が死亡し(屠殺され)、そのうち1匹に肺胞浮腫が認められた。イヌでもラットでも肺胞マクロファージが有意に増加していた。ラットでは対照群0%(0/40)に対して高用量群は25%(10/40)($p=0.00072$)、イヌでは対照群0%(0/8)に対して高用量群37.5%(3/8)であった。Mantel-Haenzel法による統合 χ^2 乗値は12.56($p=0.00039$)であった。この著しい所見は、脱落した肺胞細胞の異物処理機能をマクロファージの増加で代償しているためと考えられ、意味のある確実な肺病変であった。

したがって、EGFR欠損マウスと同様の肺虚脱を動物でも認め、ヒトでも同様に肺虚脱、急性肺傷害が起こりうると思われる知見が、前臨床試験段階から判明していたと考えられる。

(4) 肺虚脱の毒性データが治験医師に提示されなかった

ある物質をヒトに応用する際には、その作用機序に伴う重要な毒性所見は、当然、治験担当医に提示されるべきものである。しかしながら、ゲフィチニブの場合には、効果に関係すると主張された「EGFR阻害作用」から類推され、かつ実際に動物に現れた肺虚脱、肺胞マクロファージ増加など肺毒性所見が承認申請概要¹³⁾にも記載されなかった。イヌやラットの肺虚脱など肺病変に関して、メーカーと国は、未だにゲフィチニブとの関係を否定したままなので、治験担当医師には全く提示されなかったのは明らかである。

(5) 毒性試験/臨床試験の時期：

患者を対象とした最初のI相試験(0005と日本のV1511)は、6か月毒性試験の終了を待たず開始された¹⁵⁾。II相はI相終了前に開始。毒性試験の教訓やI相の教訓が生かされることなく治験が進行した可能性がある。

(6) 臨床試験における有害事象例の検討

筆者は、当初から有害事象症例の個々のケースカードの開示を求めていたが、未だに開示されていない。民事裁判の過程でも、原告は有害事象症例の個々のケ

ースカートの開示を請求しているがやはり開示されていない。提出されたのは、承認申請概要の「別冊」¹⁵⁾である。これには、個々の有害事象例について、narrative ではなく、有害事象が時系列的に記され、その発症日、持続期間、重篤度、因果関係などが記載されている。もちろんケースカードよりは情報量は少ないものの承認申請概要よりはるかに情報量が多く、個々の例に関して、時系列的な症状の経過をある程度知ることができたので、これを用いて因果関係の再評価を試みた。

例えば、第I相試験(0005)では、ゲフィチニブが2サイクル投与され(14日投与、14日休止の繰り返し)、その間、咳や呼吸困難、口内炎など種々の症状が出現し、休止期には有害事象の多くが消失し、新たな有害事象は出現しなかった。2サイクル目には、口内炎や食欲不振、体重減少、低蛋白血症などが生じ、2サイクル目終了後には口内炎が悪化、呼吸困難や発熱、悪寒に引き続き、68日目(投与終了後26日目)に急性呼吸窮迫症候群(ARDS)を生じ、興奮状態となり死亡した。

また、I/II相試験(0011)において、吸引性肺炎で死亡したとされた例は、「別冊」では、2日目に口内炎や皮膚乾燥出現。14日目グレード3の腹痛とグレード3の胆道系検査値異常、22日グレード2の嘔気・嘔吐、24日中止したが、26日目グレード4の無呼吸を生じ、同日死亡。「吸引性肺炎による死亡」の記載はない。

第II相試験の一つ(IDEAL-2)では肺虚脱を思わせる電撃例が何例か報告されている。たとえば、57歳男性は250mgを開始翌日に低酸素血症となり、4日目にグレード4の呼吸困難・心停止をきたして死亡した。また、69歳男性は250mgを開始し2日目に発熱、無呼吸で中止したがその5日目に肺傷害で死亡した。15例の有害事象死亡例中、これら肺虚脱を思わせる電撃例2例、急性呼吸窮迫症候群3例を含め、13例が重篤な急性肺傷害による死亡であった。この事実は承認申請概要では全く知りえない。

(7) 肺虚脱, ARDS ~ DAD, 間質性肺炎, 肺線維症の発症機序の考察

ゲフィチニブによる肺傷害は当初より一般に急性肺傷害/間質性肺炎とされている²¹⁾。さらに急性の場合には、臨床試験段階から、無呼吸を伴う急性の肺虚脱

を思わせる例、急性呼吸窮迫症候群の病名が付けられた例がある^{13,15)}。また市販後にも電撃的な例が報告されている。たとえば、ゲフィチニブを使用開始7時間後には呼吸困難の症状が出現し9時間後にはPaO₂が41.3 mm Hg(酸素吸入なし)となり、22時間後に心肺停止で死亡した例²²⁾がある。また、ゲフィチニブ開始翌日に軽度の呼吸不快感を覚え、さらにその翌日には突然著明な低酸素血症(PaO₂52torr)を伴う呼吸困難が生じ、ステロイドパルス療法を用いたが20日後に死亡した例²³⁾もある。後者²³⁾は病理組織学的にびまん性肺胞傷害(Diffuse Alveolar Damage:DAD)の所見があり、ヒアリン膜、肺胞上皮の脱落と再生像、肺胞腔への肺胞マクロファージの集積が認められている。急性肺傷害・間質性肺炎のうち、DADのパターンをとる場合には予後不良であるとされる²⁴⁾。また一方、線維化の強い例が報告されている²⁵⁾。

動物実験でも、急性の肺虚脱を思わせる例¹⁶⁾から、肺胞浮腫を伴う呼吸窮迫症候群様の組織像¹⁶⁾、肺中隔化生(肺中隔は肺胞細胞と間質を合わせたものである)ので、「中隔化生」の用語そのものが不適切であるので、「間質化生」、すなわち、「炎症反応のない間質むき出しの状態」と推察する)の例¹⁶⁾、プレオマイシンの肺線維症をゲフィチニブが増強するといった肺線維症の例²⁶⁾も存在する。

したがって、ゲフィチニブによる肺傷害・障害のスペクトルは、ヒトでも動物でも、

- 1) 急性肺虚脱(による電撃的無呼吸~呼吸不全)
- 2) 急性呼吸窮迫症候群(ARDS)型~びまん性肺胞障害(DAD)型

- 3) その他の間質性肺炎型(ILD)
- 4) 肺線維症型(器質性病変)(PF)にわたると考えられる。

これらの病態にかかわる肺胞細胞の基本的機能は、

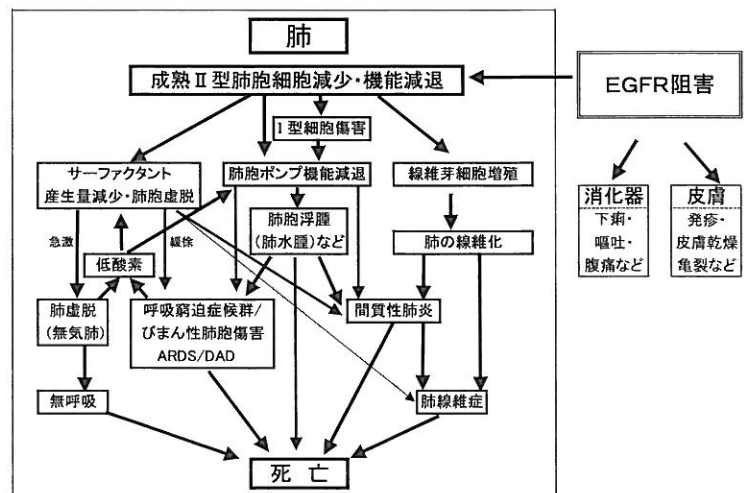
- A)サーファクタントの産生(II型細胞)²⁷⁾
 - B)水ポンプ作用により肺胞内の水を毛細血管に汲み出す(I型とII型)²⁸⁻³⁰⁾
 - C)線維芽細胞の増殖を抑制している(II型)^{26,31,32)}
 - D)II型細胞がI型細胞に分化²⁷⁾
 - E)低酸素血症はII型細胞の水ポンプ作用を可逆的に低下させる³⁰⁾
- である。

EGFR阻害による肺傷害・障害の機序を考察する鍵となる基本的作用は、このような機能をもった肺胞細胞、特に成熟肺胞II型細胞への成熟障害、成熟肺胞II型細胞の数の減少、I型細胞への分化障害などを中心とするII型肺胞細胞の機能障害であろう。その結果、

- A)肺胞内サーファクタントが減少し、肺胞の拡張不全が生じ低酸素血症となる(高度な場合は無呼吸となる¹⁹⁾)。
- B)肺胞内の水汲出しが障害され肺胞水腫を招き、低酸素がさらにこれを加速。
- C)線維芽細胞の増殖抑制が低下するため線維芽細胞が増殖して間質の線維が増生。
- D)I型細胞減少が生じ、換気不全、水汲出し不全から低酸素血症を招き、A)およびB)を加速。

そのため、
上記の変化は時間的なずれがあるものの、II型肺胞細胞の障害の速度と程度に応じて生じてくるため、上記4病態(肺虚脱, ARDS ~ DAD, 間質性肺炎, 肺線維症)が生じうる(図1)。

図1: EGFR阻害により起こりうる肺の病変とその機序のまとめ



なお、

1) 急性肺虚脱は主にA) サーファクタント産生の急激な低下による大量の肺胞虚脱を主因とし、

4) 肺線維症型病変はII型細胞による線維芽細胞の抑制がなくなり線維化が促進されるためと考えられる。特発性肺線維症患者では、肺胞II型細胞が比較的早期にアポトーシスするため、それが線維の増生につながると考えられている³⁰⁾が、II型細胞の傷害・障害の程度が緩やかであると肺胞虚脱や肺胞浮腫が少ないが、線維芽細胞の抑制減退が長期にわたると、線維化の要素が強くなると考えられる。

一方、2) ARDSと3) 間質性肺炎は、1) 肺虚脱と4) 肺線維症の中間として、A) 肺胞虚脱、B) 肺胞水腫、C) 肺線芽細胞増殖が混在する病変ととらえる。

2) ARDS(急性呼吸窮迫症候群)型では肺胞虚脱と肺胞浮腫の要素が特に大きいと考えられる(急性肺虚脱よりもやや時間をかけて肺胞虚脱が発現する)。

3) 間質性肺炎は、ARDSとオーバーラップするが、ARDSより線維化の要素がより強い病変と考えればよいのではないか。

そして、これら肺病変の重症度はゲフィチニブの血中濃度と多少関係はあるが、むしろ間質性肺炎の既往や放射線療法後であることの方がより強く関係している。したがって肺病変の重症度を左右する要因としてはサーファクタント産生を中心とする肺胞II型細胞の予備能の違いが大きく関係しているものと思われる。

る。

EGFR欠損マウスの呼吸障害と新生児呼吸窮迫症候群との類似性が論じられた¹⁶⁾が、敗血症や放射線障害、高サイトカイン血症などによる広範な血管内皮細胞の傷害や肺胞細胞の一次的傷害であっても、その後サーファクタントの欠乏が生じて肺胞虚脱、肺胞浮腫を招き、低酸素血症をきたして呼吸機能が低下し、血管内皮細胞や肺胞細胞の傷害が生じる。新生児呼吸窮迫症候群はサーファクタント不足から始まるが、急性呼吸窮迫症候群では種々の原因による血管内皮細胞や肺胞細胞の傷害から始まるのが異なるだけで、結果として生じる病像は似ている(図2)¹⁸⁾。

以上の作用機序を想定した場合、肺線維症の発症に対して、プレオマイシンによる肺線維症をむしろ抑制するとの動物実験の結果³³⁾が矛盾する結果としては唯一といえよう。線維芽細胞にもEGFRが存在する³¹⁾ため、抑制解除より抑制が強い場合は一時的にゲフィチニブが線維芽細胞の増殖を抑制する可能性は否定できない。しかし、ゲフィチニブがプレオマイシンの肺線維症を増加したとの実験ではゲフィチニブを3週間使用した³⁶⁾のに比し、この実験ではゲフィチニブの使用期間が2週間と短い³³⁾。実験期間が1週間異なるだけで線維の出方は大きく異なる可能性があるため、プレオマイシンによる肺線維症を増強するとの結果と矛盾するとは言えない。

むしろ、Suzukiら²⁶⁾の報告では単に、(1)ゲフィチニブがプレオマイシンによ

る肺線維症を増強しただけでなく、(2)ゲフィチニブは肺胞II型細胞の増殖を抑制すること(プレオマイシンによる肺線維症が増強したのは線維芽細胞に対する肺胞II型細胞の抑制作用が減退したためと推察されている)、(3)線維芽細胞の増殖が逆に肺胞II型細胞の増殖を刺激する³⁵⁾とされているが、ゲフィチニブはプレオマイシンで生じた線維増生後の肺胞上皮細胞の再生を阻害することをも証明した。

したがって、他の知見とよりよく整合するSuzukiら²⁶⁾の報告の信頼性は高い。

(8) 有害事象と害反応(副作用)

新しい作用機序の物質を人に使用し認められた不都合な事象は、単なる有害事象ではなく、関連は否定しえず、ICHの定義上adverse reaction(害反応/副作用)である。

まして、ゲフィチニブでは、毒性試験以前にEGFR欠損マウス、サーファクタント欠乏マウスで肺虚脱による死亡が判明していた。

そのうえ、毒性試験でも肺虚脱でイスが死亡し、そのため用量を25mg/kgから15mg/kgへと大幅減量するという実験計画の重大な変更が行われた。またラットでも高用量群で死亡がありそのため同様の用量変更がなされたが、その後も肺胞浮腫による死亡などがあつた。

これらを考慮し、動物実験結果が臨床試験における有害事象の判定に生かされていたならば、電撃的無呼吸などによる死亡、急性呼吸窮迫症候群による死亡などを含めて積極的に関連のある害反応と判定すべきであった。

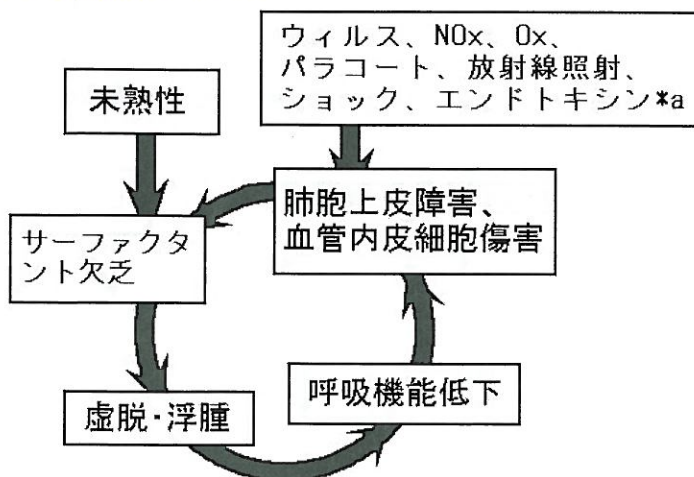
これらの極めて関連性の強い有害事象(すなわち害反応例)の90%以上を「関連が完全否定される有害事象」としたことは異常である。

毒性試験、臨床試験ともに、その有害事象の判定方法について根本的に再考を要すると考える。

参考文献

- 1) TIP[正しい治療と薬の情報]http://www.tip.gr.jp/02年12月号,03年1月号,2月号,5月号,05年1月号,3月号,5月号,6月号,06年2月号
- 2)「薬のチェックは命のチェック」インターネット速報版http://npojip.org/contents/sokuho/1.html No1, No2(2002.12), No4-No7(03.1), No9-16(03.2 ~ 03.5), No30(03.8), No47-48(05.1), No50-56(05-3), No74(07.1)
- 3) 別府宏樹ら, ゲフィチニブの生存期間に対する影響に関する臨床試験の総合評価, 薬

図2：新生児呼吸窮迫症候群と急性呼吸窮迫症候群*^bにおいて生じる病態のサイクル



新生児の症候群では胎児期の肺が未熟なために消費されたサーファクタントを補充することができないことから病態が始まるが、急性の症候群では、種々の原因に起因して肺胞上皮が傷害されることでこのサイクルが始まる(Corrin Bら¹⁶⁾, "Pathology of the Lung"2005より引用)

*a: エンドトキシンは筆者が追加

*b: 急性呼吸窮迫症候群は以前、「成人呼吸窮迫症候群」と呼ばれていた

剤疫学, 11(suppl):s68-69, 2006

4) 浜六郎ら, ゲフィチニブのヒトにおける肺毒性は動物実験から確実に予想できたーラット, イヌ毒性試験からみた肺毒性所見について, 薬剤疫学, 11(suppl):s70-71, 2006

5) 浜六郎, ゲフィチニブ(イレッサ)の承認と肺虚脱~肺傷害, 薬害防止と薬剤疫学の役割, 薬剤疫学, 12(suppl):s72-73, 2007

6) Kelly K, Chansky K, Gaspar LE et al. Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemoradiotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer: SWOG S0023. *J Clin Oncol*. 2008 May 20;26(15):2450-6. Epub 2008 Mar 31.

7) 平成20年度第2回薬事・食品衛生審議会安全対策調査会
http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/08/s0801-4.html
資料3: http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/08/dl/s0801-4c.pdf

8) Maruyama R, Saijo N, Fukuoka M et al. Phase III study, V-15-32, of gefitinib versus docetaxel in previously treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008 Sept 10; 26:4244-52.

9) Crino L, Cappuzzo F et al. Gefitinib versus vinorelbine in chemotherapy-naïve elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer (INVITE): A randomized phase II study. *J Clin Oncol* 2008 Sept 10;26:4253-60.

10) がんナビ: http://cancer.nikkei.co.jp/news/ipass_1.html

11) 欧州臨床腫瘍学会のニュース記事
http://www.esmo.org/view-news.html?tx_tnews[tt_news]=435 & tx_tnews[backPid]=885 & cHash=ece1e168cf

12) 浜六郎, ゲフィチニブ(イレッサ)の無効を示す新たなデータ, TIP「正しい治療と薬の情報」(次号に掲載予定)

13) アストラゼネカ社, イレッサ錠250に関する資料(承認申請概要)
http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g020706/index.html?submit=%C9%BD%BC%A8

14) 2005年3月当時アクセス可能であったが, 現在は不明.

主要所見は、『薬のチェックは命のチェック』速報版No50(2005.3.6号)
http://npojip.org/sokuho/050305.html
および
同 No52(2005.3.15)
http://npojip.org/sokuho/050315.html
参照

15) アストラゼネカ社, イレッサ錠250に関する承認申請概要, 別冊(民事裁判で提出された資料)

16) Miettinen PJ, Berger JE, Meneses J. et al. Epithelial immaturity and multiorgan failure in mice lacking epidermal growth factor receptor. *Nature*. 1995 Jul 27;376(6538):337-41

17) 鈴木昭男, 水野俊雄編集, 人体組織学「呼吸器・泌尿器」, 朝倉書店, 1990年

18) Tokieda K, Whitsett JA, Clark JC, Weaver TE, Ikeda K, McConnell KB, Jobe AH, Ikegami M, Iwamoto HS. Pulmonary dysfunction in neonatal SP-B-deficient mice. *Am J Physiol*. 1997 Oct;273(4 Pt 1):L875-82.

19) Corrin B et al ed, Pathology of the lung 2nd ed. Churchill Livingstone-Elsevier, 2005

20) 『薬のチェックは命のチェック』速報版No30(2004.8.4号)
http://npojip.org/sokuho/030804.html

21) AstraZeneca, ゲフィチニブ(イレッサ錠250)の急性肺障害・間質性肺炎(ILD)に関する専門家会議中間報告(2003年1月31日作成)

22) ゲフィチニブ安全性問題検討会(2002.12.25)
http://www.mhlw.go.jp/shingi/2002/12/s1225-10.html
資料No.11 間質性肺炎及び急性肺障害に関する副作用症例票(症例14)

23) Aoe K, Hiraki A, Murakami T, Maeda T, Umemori Y, Katayama H, Eda R, Takeyama H. Sudden onset of interstitial lung disease induced by gefitinib in a lung cancer patient with multiple drug allergy. *Anticancer Res*. 2005 Jan-Feb;25(1B):415-8.

24) Endo M, Johkoh T, Kimura K, Yamamoto N. Imaging of gefitinib-related interstitial lung disease: multi-institutional analysis by the West Japan Thoracic Oncology Group. *Lung Cancer*. 2006 May;52(2):135-40. Epub 2006 Mar 29.

25) Nagaria NC, Cogswell J, Choe JK, Kasimis B. Side effects and good effects from new chemotherapeutic agents. Case 1. Gefitinib-induced interstitial fibrosis. *J Clin Oncol*. 2005 Apr 1;23(10):2423-4.

26) Suzuki H, Aoshiba K, Yokohori N, Nagai A. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibition augments a murine model of pulmonary fibrosis. *Cancer Res*. 2003 Aug 15;63(16):5054-9.

27) 坂井建雄, 井上速人監訳, ジュンケイラ組織学第2版, 2007, 丸善

28) Borok Z, Hami A, Danto SI, Lubman RL, Kim KJ, Crandall ED. Effects of EGF on alveolar epithelial junctional permeability and active sodium transport. *Am J Physiol*. 1996 Apr;270(4 Pt 1):L559-65.

29) Danto SI, Borok Z, Zhang XL, Lopez MZ, Patel P, Crandall ED, Lubman RL. Mechanisms of EGF-induced stimulation of sodium reabsorption by alveolar epithelial cells. *Am J Physiol*. 1998 Jul;275(1 Pt 1):C82-92.

30) Zemans RL, Matthay MA. Bench-to-bedside review: the role of the alveolar epithelium in the resolution of pulmonary edema in acute lung injury. *Crit Care*. 2004, 8:469-77. Epub 2004 Jun 30.

31) Pan T, Mason RJ, Westcott JY, Shannon JM. Rat alveolar type II cells inhibit lung fibroblast proliferation in vitro. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2001 Sep;25(3):353-61.

32) Idiopathic pulmonary fibrosis: an epithelial/fibroblastic cross-talk disorder. *Respir Res*. 2002;3:3. Epub 2001 Oct 11.

33) Ishii Y, Fujimoto S, Fukuda T. Gefitinib prevents bleomycin-induced lung fibrosis in mice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Sep 1;174(5):550-6. Epub 2006 Jun 1.

34) Hollenberg MD, Cuatrecasas P. Epidermal growth factor: receptors in human fibroblasts and modulation of action by cholera toxin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1973 Oct;70(10):2964-8.

35) Shannon JM, Pan T, Nielsen LD, Edeen KE, Mason RJ. Lung fibroblasts improve differentiation of rat type II cells in primary culture. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2001 Mar;24(3):235-44.

妊娠中および授乳中の抗てんかん薬

- * Cecilie M Lander: Antiepileptic drugs in pregnancy and lactation
- ** Australian Prescriber 2008; 31(3): 70-72)

はじめに

妊娠時におけるてんかんコントロールの不良は, 母体にとっても, 児にとっても重大な問題であり, 場合によっては生命を脅かす恐れもある。妊娠中のてんかん患者の多くは, 最低1種類以上の抗てんかん薬を服用している。これらの人々のゴールは, 母体が健康で発作がないと同時に, 胎児にも傷害が起こらないことである。そのためには次のような, いささか相反する問題を同時に考慮しなければならない。

- 母親のてんかんを適切に治療するためには, 妊娠期間中を通じて, 最適な抗てんかん薬を有効用量で用いる必要がある。そのためには, 当該患者がてんかん症候群の中のどんなタイプであるかを正しく診断すると同時に, 妊娠前・妊娠中・分娩後にわたって抗てんかん薬の薬物動態を知ること
- 抗てんかん薬が, 妊娠中または授乳中に, 発達中の児に対して, およぼす全ての有害作用を避けたり, 最小限にとどめること

胎児異常

抗てんかん薬を服用している女性でてんかん患者は, 胎児に異常を生じる危険性が, 他の女性に比べて2~3倍高くなる。複数の抗てんかん薬を使用している場合は, 単剤治療の場合に比し, そのリスクがさらに高くなる。

抗てんかん薬を使用している女性の3~7%は, 先天性心疾患や神経管欠損, 泌尿生殖系欠損, 口蓋裂または口唇裂等のメジャーな奇形児を生じる。高用量(>1400mg/H)のバルプロ酸を服用している女性ではこのリスクがかなり高くなる。

ここ30年以上にわたって積み重ねられてきた多くの文献によれば, 胎児性抗てんかん薬症候群や奇形の原因は, さま