重篤副作用疾患別対応マニュアル

間質性肺炎

（肺臓炎、胞隔炎、肺線維症）

平成 18 年 11 月

（令和元年 9 月改定）

厚生労働省

本マニュアルの作成に当たっては、学術論文、各種ガイドライン、厚生労働科学研究事業報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の保健福祉事業報告書等を参考に、厚生労働省の委託により、関係学会においてマニュアル作成委員会を組織し、一般社団法人日本病院薬剤師会とともに議論を重ねて作成されたマニュアル案をもとに、重篤副作用総合対策検討会で検討され取りまとめられたものである。

○一般社団法人日本呼吸器学会マニュアル作成委員会

上甲　剛　　公立学校共済組合近畿中央病院放射線診断学・科長
須田　隆文　　浜松医科大学内科学第二講座・教授（委員長）
田坂　定智　　弘前大学大学院医学研究科呼吸器内科学講座・教授
服部　登　　広島大学大学院分子内科学講座・教授
花岡　正幸　　信州大学学術研究院医学系医学部内科学第一教室・教授

（敬称略）

○一般社団法人日本病院薬剤師会

林　　昌洋　　国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長
新井　さやか　千葉大学医学部附属病院薬剤部
飯久保　尚　　東邦大学医療センター大森病院薬剤部長補佐
小原　拓　　東北大学病院薬剤部准教授
萱野　勇一郎　大阪府済生会中津病院薬剤部長
後藤　伸之　　福井大学医学部附属病院薬剤部教授・薬剤部長
谷藤　亜希子　神戸大学医学部附属病院薬剤部薬剤主任
濱　　敏弘　　がん研有明病院院長補佐・薬剤部長
舟越　亮寛　　医療法人鉄蕉会　亀田総合病院薬剤管理部長
矢野　良一　　福井大学医学部附属病院薬剤部副薬剤部長
若林　進　　杏林大学医学部付属病院薬剤部

（敬称略）

○重篤副作用総合対策検討会

飯島　正文　　昭和大学名誉教授 新百合ヶ丘総合病院 皮膚疾患研究所所長
※五十嵐　隆　国立成育医療研究センター理事長
犬伏　由利子　一般財団法人消費科学センター理事
上野　茂樹　　日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 PV 部会副部会長
薄井　紀子　　東京慈恵会医科大学教授

笠原　忠	自治医科大学客員教授・慶應義塾大学名誉教授
木村　健二郎	独立行政法人地域医療機能推進機構東京高輪病院院長
城守　国斗	公益社団法人日本医師会 常任理事
黒岩　義之	財務省診療所所長
齋藤　嘉朗	国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部部長
島田　光明	公益社団法人日本薬剤師会常務理事
多賀谷　悦子	東京女子医科大学呼吸器内科学講座教授・講座主任
滝川　一	帝京大学医療技術学部学部長
林　昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長
森田　寛	お茶の水女子大学名誉教授／堀野医院副院長

※座長　（敬称略）

本マニュアルについて

従来の安全対策は、個々の医薬品に着目し、医薬品毎に発生した副作用を収集・評価し、臨床現場に添付文書の改訂等により注意喚起する「警報発信型」、「事後対応型」が中心である。しかしながら、

① 副作用は、原疾患とは異なる臓器で発現することがあり得ること

② 重篤な副作用は一般に発生頻度が低く、臨床現場において医療関係者が遭遇する機会が少ないものもあること

などから、場合によっては副作用の発見が遅れ、重篤化することがある。

厚生労働省では、従来の安全対策に加え、医薬品の使用により発生する副作用疾患に着目した対策整備を行うとともに、副作用発生機序解明研究等を推進することにより、「予測・予防型」の安全対策への転換を図ることを目的として、平成１７年度から「重篤副作用総合対策事業」をスタートしたところである。

本マニュアルは、本事業の第一段階「早期発見・早期対応の整備」（４年計画）として、重篤度等から判断して必要性の高いと考えられる副作用について、患者及び臨床現場の医師、薬剤師等が活用する治療法、判別法等を包括的にまとめたものである。今般、一層の活用を推進するため、関係学会の協力を得つつ、最新の知見を踏まえた改定・更新等を実施したものである。

記載事項の説明

本マニュアルの基本的な項目の記載内容は以下のとおり。ただし、対象とする副作用疾患に応じて、マニュアルの記載項目は異なることに留意すること。

患者の皆様

・ 患者さんや患者の家族の方に知っておいて頂きたい副作用の概要、初期症状、早期発見・早期対応のポイントをできるだけわかりやすい言葉で記載した。

医療関係者の皆様

【早期発見と早期対応のポイント】

・ 医師、薬剤師等の医療関係者による副作用の早期発見・早期対応に資するため、ポイントになる初期症状や好発時期、医療関係者の対応等について記載した。

【副作用の概要】

・　副作用の全体像について、症状、検査所見、病理組織所見、発生機序等の項目毎に整理し記載した。

【副作用の判別基準（判別方法）】

・　臨床現場で遭遇した症状が副作用かどうかを判別（鑑別）するための基準（方法）を記載した。

【判別が必要な疾患と判別方法】

・　当該副作用と類似の症状等を示す他の疾患や副作用の概要や判別（鑑別）方法について記載した。

【治療法】

・　副作用が発現した場合の対応として、主な治療方法を記載した。
　ただし、本マニュアルの記載内容に限らず、服薬を中止すべきか継続すべきかも含め治療法の選択については、個別事例において判断されるものである。

【典型的症例】

・　本マニュアルで紹介する副作用は、発生頻度が低く、臨床現場において経験のある医師、薬剤師は少ないと考えられることから、典型的な症例について、可能な限り時間経過がわかるように記載した。

【引用文献・参考資料】

・　当該副作用に関連する情報をさらに収集する場合の参考として、本マニュアル作成に用いた引用文献や当該副作用に関する参考文献を列記した。

※　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/

間質性肺炎

英語名：Interstitial pneumonia：IP
同義語：肺臓炎（pneumonitis）、胞隔炎（alveolitis）、肺線維症（pulmonary fibrosis）

A．患者の皆様へ

ここでご紹介している副作用は、まれなもので、必ず起こるものではありません。ただ、副作用は気づかずに放置していると重くなり健康に影響を及ぼすことがあるので、早めに「気づいて」対処することが大切です。そこで、より安全な治療を行う上でも、本マニュアルを参考に、患者さんご自身、またはご家族に副作用の黄色信号として「副作用の初期症状」があることを知っていただき、気づいたら医師あるいは薬剤師に連絡してください。

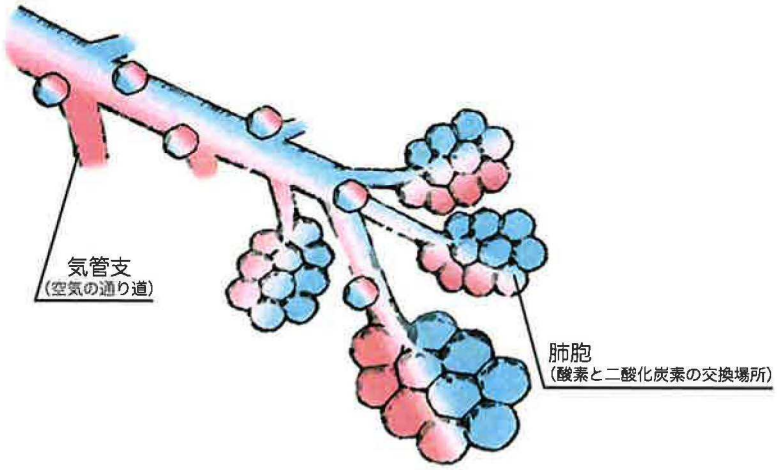
「間質性肺炎」は、肺胞という肺の一番奥の小さな袋（酸素を取り入れる場所）の壁が厚くなって、酸素が取り込みにくくなる病気です。壁が厚くなる原因としては、白血球などが集まる炎症や、壁そのものが硬くなる線維化などがあります。

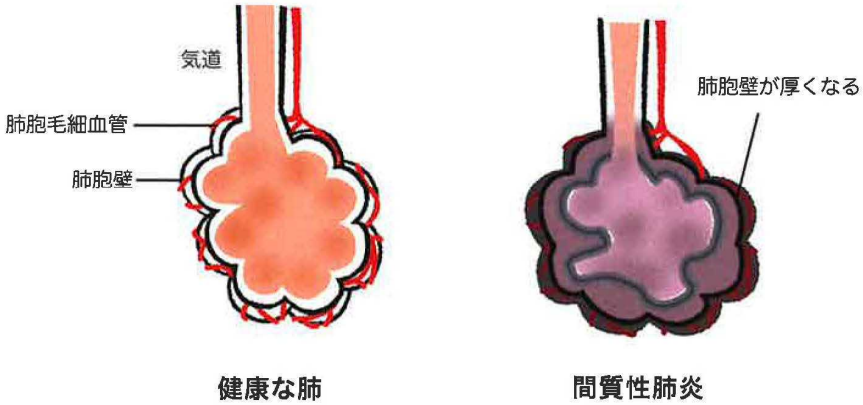
「間質性肺炎」は、医薬品によって引き起こされる場合もあります。原因となる医薬品としては、抗がん剤（分子標的薬を含む）、抗生物質、抗不整脈薬、抗リウマチ薬、漢方薬などがありますが、総合感冒薬（かぜ薬）のような市販の医薬品でもみられることがあります。ですから、何らかのお薬を服用していて、次のような症状がみられた場合には、放置せずに医師・薬剤師に連絡してください。

「空咳（からせき）が出る」、「階段を登ったり、少しはやく歩いたりすると息が苦しくなる」、「発熱する」などの症状がみられ、特にこれらの症状が、薬を飲んでから、急に出現したり、持続する場合。

１．間質性肺炎とは？

肺は、直径 0.1～0.2 ㎜ ほどの肺胞と呼ばれる小さな袋がブドウの房のように集まって出来ているスポンジのような臓器です。ブドウの茎が、空気を吸い込む気管支に相当します。肺胞の壁（肺胞壁）はとても薄く、毛細血管が網の目のように取り囲んでいます。吸い込んだ空気中の酸素は、肺胞壁から血液中に取り込まれます。間質性肺炎は、この肺胞壁に炎症や線維化が起こり、結果的に肺胞の壁が厚くなり、酸素が取り込みにくくなり、動脈血液中の酸素が減少した状態（低酸素血症）となり呼吸が苦しくなります。症状が一時的で治る場合もありますが、進行して肺線維症（肺が線維化を起こして硬くなってしまった状態）になってしまう場合もあります。





主な症状として、「空咳（痰のない咳）」、「息切れ（呼吸困難）」、「発熱」の３つが知られています。息切れは、最初は運動時、あるいは坂道や階段を上がる時にみられますが、進行すると歩くだけでも息切れを感じるようになります。発熱はみられないこともあります。

間質性肺炎は、関節リウマチ、皮膚筋炎・多発性筋炎、強皮症などの膠原病、アスベストの吸入など原因がわかっている場合もありますが、特発性間質性肺炎といって原因不明のものが多くみられます。

間質性肺炎は医薬品によっても起こります。多くの医薬品が原因になりますが、代表的なものとしては、抗がん剤（経口剤、点滴用剤）、抗リウマチ薬、インターフェロン製剤、漢方薬（小柴胡湯など）、解熱消炎鎮痛薬（アスピリンなど）、抗生物質、抗不整脈薬（アミオダロン）などがあります。総合感冒薬（かぜ薬）のような市販の医薬品でみられることもあります。

医薬品によって間質性肺炎が起こる仕組みには、大きく２つあると考えられています。一つは、ある種の抗がん剤などのように、細胞を直接傷害する医薬品によって肺の細胞自体が傷害を受けて生じるもので、医薬品を使用してからゆっくり（数週間～数年）発症するものです。もう一つは、薬に対する一種のアレルギーのような免疫反応が原因となるもので、多くは、医薬品の使用後早期（1～2週間程度）に発症するものです。ただ、実際には発症機序がよく分かっていないものが多いのが現状です。

２．早期発見と早期対応のポイント

「空咳が出る」、「階段を登ったり、少し無理をしたりすると息切れがする・息苦

しくなる」、「発熱する」などがみられ、これらの症状が急に出現したり、持続したりするような場合で、医薬品を服用している場合には、放置せずに医師、薬剤師に連絡をしてください。

受診する際には、服用した医薬品の種類、服用からどのくらいたっているのか、息切れ・呼吸困難の程度などを医師に知らせてください。

なお、間質性肺炎を起こす可能性がある医薬品、例えば、抗がん剤（分子標的薬を含む）、抗リウマチ薬、小柴胡湯（しょうさいことう）、アミオダロンなどでの治療を受ける方は、あらかじめ、担当医から使用する医薬品の種類、その特徴、効果、間質性肺炎を含めた副作用とその早期発見のための検査計画などの説明があると思いますので、その指示に従ってください。

※　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/

※　独立行政法人医薬品医療機器総合機構法に基づく公的制度として、医薬品を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用により入院治療が必要な程度の疾病等の健康被害について、医療費、医療手当、障害年金、遺族年金などの救済給付が行われる医薬品副作用被害救済制度があります。

（お問い合わせ先）

独立行政法人　医薬品医療機器総合機構 救済制度相談窓口

https://www.pmda.go.jp/kenkouhigai.html

電話：0120－149－931（フリーダイヤル）[月～金] 9時～17時（祝日・年末年始を除く）

B．医療関係者の皆様へ

1．早期発見と早期対応のポイント

薬剤性の間質性肺炎を早期に発見し、対応するためには、患者側や薬剤側のリスク因子や、薬剤投与から本症を発症するまでの好発時期などを理解しておく必要がある。また、薬剤性間質性肺炎で初期にみられる乾性咳嗽、労作時呼吸困難などの症状については患者に十分注意するよう説明し、これらの症状がみられた場合に、本症を疑い、血液検査、胸部X線写真、動脈血酸素飽和度などの検査を直ちに行い、必要であれば胸部CTと気管支鏡などその他の検査を施行する。薬剤性間質性肺炎は、致死的になる場合もあり、早期発見、早期対応が極めて重要となる。

(1) 患者側のリスク因子

一般に、日本人は、欧米人や他のアジア人と比較し、重篤な薬剤性間質性肺炎を起こしやすく、本症の発症には遺伝的素因が関与している可能性が推測されている[1)]。現在まで、様々な薬剤において薬剤性間質性肺炎を惹起するリスク因子が研究されてきた。表１に代表的な薬剤のリスク因子を示すが、「既存の間質性病変」の存在がすべての薬剤に共通したリスク因子となっている[2)]。薬剤一般に共通して、「既存の間質性病変」は本症発症の重要なリスク因子であることを理解しておく必要があり、そのような患者への薬剤投与はリスクとベネフィットと十分勘案した上で行うべきである。また、その他のリスク因子としては、高齢、男性、喫煙、低肺機能、低栄養などがあるが、一部は薬剤によって異なる。

(2) 薬剤側のリスク因子

薬剤の種類としては、基本的には、すべての薬剤が薬剤性間質性肺炎を発症させる可能性があるが、本邦での原因薬剤の頻度を調べると、抗悪性腫瘍薬がほぼ半数を占め、続いて関節リウマチ治療薬、漢方薬、抗不整脈薬の順であったと報告されている（図 1）[3)]。とくに間質性肺炎の発症頻度が高い、あるいは重症化しやすい代表的な薬剤を表 2 に示す[2)]。この中で，EGF 受容体チロシンキナーゼ阻害薬（epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor: EGFR-TKI）やレフルノミドなどは致死的な間質性肺炎を起こすことが知られている.

薬剤の投与量に関しては、細胞障害性に本症を発症する薬剤には一般に量反応関係が認められるとされており、代表的な薬剤としてアミオダロン(1 日量 400 mg 以上)、ブレオマイシン（総投与量 400-500 mg/m^2）などがある。一方、免疫学的な機序で本症を発症する薬剤には、投与量と発症リスクとの関連はない。

図 1.

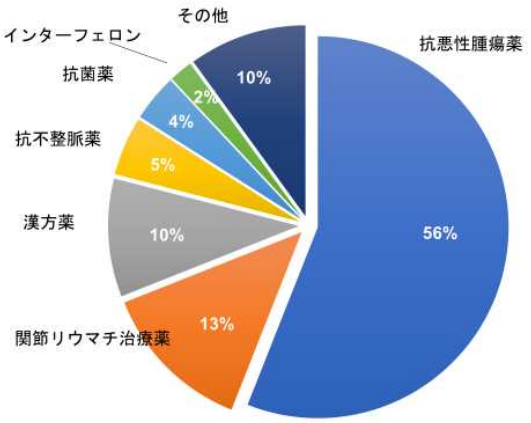


図 1. 本邦における薬剤性間質性肺炎（165 例）の原因薬剤の頻度　(3)より引用、一部改変）

(3) 副作用の好発時期

薬剤投与から間質性肺炎の発症までの期間は、一般的には、免疫反応の関与が考えられる抗菌薬、解熱消炎鎮痛薬、抗リウマチ薬（金製剤、メトトレキサート）、インターフェロン、漢方薬（小柴胡湯）などでは 1～2 週間、細胞障害性薬剤である抗悪性腫瘍薬、抗不整脈薬（アミオダロン）では数週間から数年で発症することが多いとされる。EGFR-TKI であるゲフィチニブでは４週間（特に２週間）以内に発症することが多い。アミオダロンやシクロホスファミドなどでは薬剤投与後数年を経て発症する場合もある。また、実際には、同じ薬剤でも発症までの期間に幅がみられる。

(4) 患者もしくは家族等が早期に認識しうる症状

薬剤投与中に、患者が乾性咳（空咳）や、息切れ・呼吸困難などを訴えた場合は、間質性肺炎の発症を疑う。また、発熱や皮疹を伴うこともある。

(5) 早期発見に必要な検査と実施時期

薬剤服用後、患者が予想外の発熱、息切れ・呼吸困難、乾性咳などを訴えた場合は、ただちに、血液検査を行い、CRP などの炎症所見に加え、KL-6、SP-D などの間質性肺炎の血清マーカーを検索すると同時に、動脈血酸素飽和度の測

定や胸部X線写真の撮影を行う。陰影の性状や広がりなどを評価するために、積極的な胸部 CT の撮影が勧められる。また、専門施設においては、原病や、感染症などとの鑑別のために、気管支肺胞洗浄（bronchoalveolar lavage: BAL）や経気管支肺生検（transbronchial lung biopsy: TBLB）などが施行されることもある。

2. 副作用の概要

薬剤性間質性肺炎は、1980 年以前にはブレオマイシンや金製剤による報告が多く、それ以後は抗菌薬、解熱消炎鎮痛薬、漢方薬、インターフェロン、各種抗悪性腫瘍薬、免疫抑制薬など多くの薬剤による報告がなされた。また、その後、EGFR-TKI であるゲフィチニブなど分子標的薬による重症の間質性肺炎や[4)]、さらに最近では、抗 TNF 製剤に代表される生物学的製剤（バイオ医薬品）、抗 PD-1 抗体などの免疫チェックポイント分子を標的とした抗体製剤による薬剤性間質性肺炎も報告されるようになった[5, 6)]。

(1) 自覚症状

咳（特に乾性咳嗽）、息切れ、発熱などがみられる。また、発疹を伴うこともある。

(2) 身体所見

胸部で fine crackles（捻髪音）を聴取することが多い。呼吸不全が高度の場合は、チアノーゼ、頻呼吸、補助呼吸筋の使用がみられる。

(3) 検査所見

白血球の増加、CRP 上昇などの炎症所見や、LDH の上昇、肝機能障害などを伴うことがある。但し、慢性に発症する場合、必ずしも炎症所見を示さない。KL-6、SP-D、SP-A などの間質性肺炎の診断に用いられる血清マーカーが上昇することが多い。呼吸機能検査ではしばしば拘束性障害や拡散障害を来す。重症例では、低酸素血症を呈する。

(4) 画像検査所見

薬剤性間質性肺炎は多彩な画像所見を呈するが、基本的にはその所見は非特異的である。陰影の性状や広がりを把握するためには、胸部 CT、とくに高解像度 CT（high resolution CT: HRCT）が有用である。本症の HRCT 所見は、特発性間質性肺炎（idiopathic interstitial pneumonias: IIPs）や、過敏性肺

炎（hypersensitivity pneumonitis: HP）、急性好酸球性肺炎（acute eosinophilic pneumonia: AEP）などがCT所見に準じて、びまん性肺胞傷害パターン（diffuse alveolar damage: DAD）、非心原性肺水腫パターン（non-cardiac pulmonary edema: NCPE）、過敏性肺炎パターン（HP）、器質化肺炎パターン（organizing pneumonia: OP）、非特異性間質性肺炎パターン（nonspecific interstitial pneumonia: NSIP）、急性好酸球性肺炎パターン（AEP）などに分類され、これらの画像パターンによって予後や治療反応性が異なることが示されている[7)]。しかし、同じ薬剤でも異なった画像パターンを呈したり、同じ画像パターンで必ずしも臨床経過などが一致しない場合もある。また、臨床上重要なのは、致死的なびまん性肺胞傷害パターンとそれ以外との鑑別であり、前者は急速進行性で拡張した気管支透亮像や牽引性気管支拡張がみられることが鑑別点となる

(5) 病理検査所見

肺の病理所見は、好酸球性肺炎（eosinophilic pneumonia：EP）、器質化肺炎（OP）、びまん性肺胞傷害（DAD）、通常型間質性肺炎（usual interstitial pneumonia：UIP）、剥離性間質性肺炎（desquamative interstitial pneumonia：DIP）、非特異性間質性肺炎（NSIP）、肉芽腫形成、など多彩な所見を示し[8)]、とくにびまん性肺胞傷害（DAD）を呈する場合は予後不良である。画像パターンと同様に、同じ薬剤でも異なった病理パターンを呈することがある。

(6) 発生機序

薬剤性間質性肺炎の発症機序、病態生理については、一部の薬剤を除いて十分にはわかっていない。一般的には、直接的細胞障害作用（薬剤自体、他の薬剤との相互作用、代謝の異常などによる薬剤の蓄積）と間接的細胞障害作用（アレルギーなど）の二つの機序が考えられている。前者では、抗悪性腫瘍薬のような細胞障害性薬剤によって肺の細胞自体が傷害を受けて生じるもので、薬剤を使用してから発症まで慢性（数週間～数年）に経過することが多い。一方、後者は、薬剤に対する免疫反応が原因と考えられるもので、多くは薬剤がハプテンとして抗原性を獲得し、肺障害を惹起する。この場合、薬剤使用後、比較的短期間（1～2週間程度）に発症する。最近では、両者が混在した病態も推定されている[9)]。

(7) 医薬品ごとの特徴

ゲフィチニブや、レフルノミド、ブレオマイシンなどは、急性に発症するDADパターンの予後不良の間質性肺炎を発症することが多い（表3）。パクリタキセルやメトトレキサートは、急性から亜急性発症のHPパターンをしばしば示す。ニボルマブなどの免疫チェックポイント阻害薬は亜急性に発症するOPパターンを呈することが報告されている。ニトロフラントインなどでは、慢性に経過するUIPパターンがみられる。但し、これらは１対１対応ではなく、同じ薬剤でも異なった臨床像を示すことが少なくない。

(8) 副作用発現頻度

本邦における薬剤による肺障害／間質性肺炎の頻度を表 4 に示す。薬剤によって頻度は大きく異なり、エベロリムスやテムシロリムスなどの mTOR（mammalian target of rapamycin）阻害薬では17 ~28%、ブレオマイシンやペプレオマイシンなどの殺細胞性抗がん剤では7 ~10%、アミオダロンでは10%と高いことが報告されている。ゲフィチニブなどのEGFR-TKIや、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。

また、最近の傾向として、薬剤性間質性肺炎発症のリスク因子が広く認識されるようになり、例えば、既存の間質性病変をもつ患者への投与などが控えられるようになって、一部の薬剤では本症の発症頻度が低くなりつつある。

3. 副作用の判別基準（判別方法）

薬剤投与中に、乾性咳嗽、労作時呼吸困難などが出現し、胸部X線写真で新たな陰影が出現した場合、薬剤性の間質性肺炎を必ず疑うことが重要である。次に、間質性肺炎の血清マーカーであるKL-6、SP-Dなどを測定すると共に、さらに、CT検査（HRCT）を行い、必要であれば気管支肺胞洗浄（BAL）、経気管支肺生検（TBLB）なども施行し、診断を進める。但し、画像所見も含め、BAL所見、組織所見において薬剤性間質性肺炎に特異的なものはない。とくに、薬剤の関与を明らかにするためには、薬剤の投与時期、期間と、間質性肺炎発症との関連について詳細に問診を行うことが最も重要である。また、薬剤を中止した後に、自然経過で改善がみられれば、薬剤性間質性肺炎を診断する根拠となる。原因薬剤の同定に関しては、薬剤リンパ球刺激試験（drug lymphocyte stimulation test：DLST）を用いることがあるが、一般に免疫学的機序で発症する薬剤性間質性肺炎でしか陽性にならず、また、薬剤によっては非特異的に陽性、陰性となるものもあり、その結果の解釈は一定していない。

実臨床では、元々、間質性肺炎が存在する場合はその増悪、あるいは薬剤と関連のない新たな間質性肺炎の発症、感染症、心不全などのその他の病態などとの鑑別が重要であるが、困難なことが少なくない。

4. 判別が必要な疾患と判別方法

「元々、間質性肺炎が存在する場合はその増悪」、あるいは「薬剤と関連のない新たな間質性肺炎の発症」、「感染症」、「心不全などのその他の病態」との鑑別が重要である。

(1) 判別が必要な疾患

① 原疾患の増悪

元々、間質性肺炎が存在する場合（特発性間質性肺炎〔IIPs〕、関節リウマチ、皮膚筋炎・多発筋炎、全身性エリテマトーデス、強皮症、混合性結合組織病、シェーグレン症候群など膠原病に合併した間質性肺炎、過敏性肺炎など）は、その増悪。

② 薬剤性でない新たな間質性肺炎の発症

薬剤とは関係なく発症した急性間質性肺炎（AIP）や、特発性器質化肺炎（COP）、特発性非特異性間質性肺炎（idiopathic NSIP）などの特発性間質性肺炎（IIPs）。過敏性肺炎、リンパ脈管筋腫症、サルコイドーシスなど。

③ 感染症

ニューモシスチス肺炎、サイトメガロウイルス肺炎、非定型肺炎（マイコプラズマ、クラミドフィラなど）。細菌性肺炎（レジオネラ肺炎などを含む）、真菌症など。

④ その他の疾患

心不全による肺水腫や、浸潤性粘液性腺癌（肺胞上皮癌）、癌性リンパ管症等の悪性腫瘍、肺胞蛋白症など。

(2) 判別方法

最も重要なポイントは問診で、薬剤服用と間質性肺炎発症の関連を詳細に聴取する。また、薬剤性以外の間質性肺炎を除外するために、環境曝露や職業歴、膠原病を示唆する症状・身体所見の有無などのチェックを行う。さらに、感染症を鑑別するために、必要に応じて喀痰検査（一般細菌、抗酸菌、ニューモシスチス等）、尿中抗原（レジオネラ等）、β-D-グルカン、サイトメガロアンチゲネミアなどの検査をする。また、胸部X線写真・胸部CT(HRCT)

などの画像検査に加え、血液検査（血算、白血球分画、CRP、KL-6、SP-D、BNP等）、呼吸機能検査なども行う。

可能であれば気管支鏡検査にて気管支肺胞洗浄（BAL）、経気管支肺生検（TBLB）を施行する。肺感染症、悪性腫瘍、過敏性肺炎、その他の肺疾患（リンパ脈管筋腫症、肺胞蛋白症、サルコイドーシスなど）の鑑別や確定診断につながる有用な情報が得られることがある。

5. 治療方法

治療としては、まず原因と推測される薬剤を中止することである。薬剤を中止しても改善しない場合、あるいは呼吸不全を呈する症例では、副腎皮質ステロイド投与が考慮される。臨床病型、発症機序などから治療法を選択する指針も提唱されているが（図 2）[10]、実際にはそれらを判別するのは困難なことも少なくない。一般的には、重症の呼吸不全を呈する症例には、メチルプレドニゾロン（1g/日、3 日間）のパルス療法などの大量ステロイド投与が行われることが多い。これらの治療に抵抗性の症例では、免疫抑制薬や好中球エラスターゼ阻害薬の投与、ポリミキシン B 固定化繊維カラム（polymyxin B-immobilized fiber column: PMX）療法など行われることもあるが、まだ、一定の見解は得られていない。

また、mTOR 阻害薬や一部の免疫チェックポイント阻害薬などでは、無症状で軽症の薬剤性間質性肺炎（grade 1）の場合、薬剤の投与継続も可能とされている。

図２.

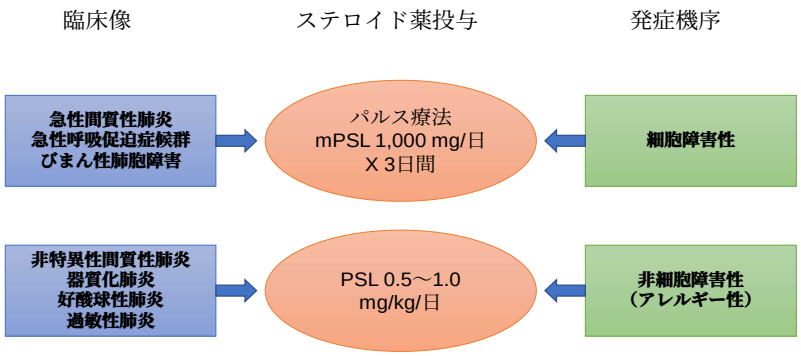


図 2. 薬剤性肺障害の治療（10)より引用）　mPSL: methylprednisolone, PSL: prednisolone

処方例：

① メチルプレドニゾロン　1 g/日 3 日間（点滴静注）→引き続き②の治療へ

② プレドニゾロン　0.5 ~1 mg/kg 体重/日（内服）

症状が安定したら 2 割ずつ 2～4 週ごとに漸減。

6. 典型的症例概要

ミノマイシン（症例１）、ドセタキセル（症例２）、ゲフィチニブ（症例３）、ペンブロリズマブ（症例４）による薬剤性間質性肺炎の症例を呈示する。

【症例１】52 歳、男性

X 年 6 月にマダニに右そけい部を噛まれ、マダニ咬傷として、6 月 30 日からミノマイシンを内服した。7 月 13 日から発熱、乾性咳嗽、労作時呼吸困難が出現し、翌日に救急外来を受診した。

来院時、39℃の発熱を認め、軽度の fine crackles を聴取した。血液検査では、WBC 11,160 /・L（neut 87%、 eos 1%、lym 10%、mono 2%）、CRP 10.8 mg/dL、KL-6 110 U/mL、SP-D 83 ng/mL。動脈血ガス（室内気）は、pH 7.41、PaO_2 78 Torr、$PaCO_2$ 34 Torr。

受診時の胸部 X 線写真（図 3．A）では、陰影は右肺に強く、すりガラス影を背景に一部、浸潤影（consolidation）を認める。HRCT 写真（図 4．A）では、周囲にすりガラス影を伴い、胸膜側に強い濃厚影を呈し、OP（器質化肺炎）パターンと考えられた。気管支肺胞洗浄（BAL）では、総細胞数 11 X 10^5 /mL BALF と増加し、マクロファージ 65%、リンパ球 26%、好中球 1%、好酸球 8%とリンパ球と好酸球分画の増加がみられた。経気管支肺生検（TBLB）では、軽度の好酸球浸潤を伴う器質化肺炎を認めた。

ミノマイシンによる薬剤性間質性肺炎を疑い、本剤の中止のみで経過を見たところ、自覚症状は速やかに改善し、薬剤中止後 14 日目の画像所見では陰影はほぼ消失した（図 3．B と図 4．B）。

図３.

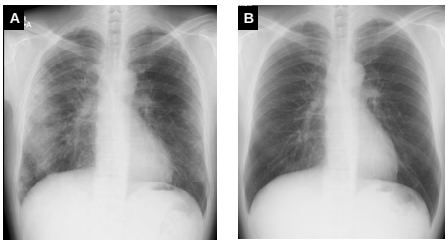


図４.

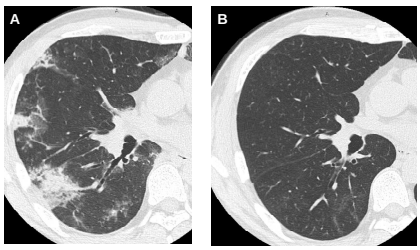


図 3. 症例１. A：ミノマイシン投与 14 日後（来院時）、B：ミノマイシン中止 14 日後.

図 4. 症例１. A：ミノマイシン投与 14 日後（来院時）、B：ミノマイシン中止 14 日後.

【症例２】63 歳、男性

X 年 7 月に左乳癌（cT1N0M0、Stage I）と診断され、左乳房切除術＋所属リンパ節郭清を行われた。9 月から、術後補助化学療法としてドセタキセルを投与されたところ、11 月初旬から発熱（38°C）、乾性咳嗽が出現し、呼吸器内科紹介となった。

来院時、38.5°Cの発熱を認めたが、聴診所見は異常なかった。血液検査では、WBC 7,740 /・L（neut 67%、 eos 1%、baso 1%、lym 21%、mono 11%）、CRP 5.9 mg/dL、KL-6 856 U/mL、SP-D 151 ng/mL。動脈血ガス（室内気）は、pH 7.42、PaO_2 67 Torr、$PaCO_2$ 40 Torr。

本剤投与前の胸部 X 線（図 5.A）と比較すると、紹介時の胸部 X 線（図 5.B）では極めて軽微ではあるが、両肺にすりガラス影を認めた。紹介時の HRCT（図 6.B）では、本剤投与前の写真（図 6.A）と比較すると、広範囲のすりガラス影がみられ、画像的には HP（過敏性肺炎）パターンと考えられた。気管支肺胞洗浄（BAL）では、総細胞数 32 X 10^5 /mL BALF と著増し、マクロファージ 52%、リンパ球 41%、好中球 4%、好酸球 3%とリンパ球分画の著増を認めた。経気管支肺生検（TBLB）では、非特異的な胞隔炎の所見であった。各種培養等の細菌学的検査はすべて陰性であり、真菌などの血清マーカーも上昇を認めなかった。

以上より、ドセタキセルの薬剤性間質性肺炎を疑った。低酸素血症を認めたことから、本剤を中止すると共に、プレドニゾロン（PSL）40 mg/日（0.7mg/kg/日）の投与を開始し、以後漸減したところ、陰影はほぼ消失した。

図5.

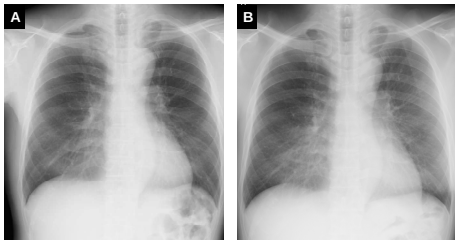


図6.

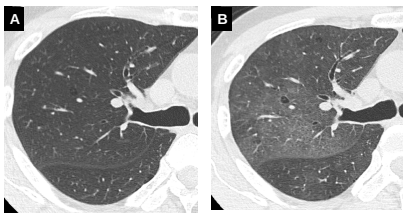


図5. 症例2. A：ドセタキセル投与前、B：ドセタキセル投与後（当科紹介時）.

図6. 症例2. A：ドセタキセル投与前、B：ドセタキセル投与後（当科紹介時）.

【症例3】82歳、男性

X年10月の検診にて胸部異常影を指摘され、当科を受診した。左下葉に2cm大の結節影を認め、気管支鏡等の検査にて肺腺癌（cT2aN0M0、Stage IB）と診断し、呼吸器外科にて左下葉切除＋リンパ節郭清が行われた。また、切除組織ではEGFR エクソン19の欠失（del19）の遺伝子異常が確認された。その後、X+2年3月、左副腎転移で再発を認め、呼吸器外科へ再入院となった。X+2年4月よりEGFR-TKIであるゲフィチニブの投与が開始されたところ、同年6月より微熱、乾性咳嗽が出現し、その後、呼吸困難もみられるようになった。胸部X線上、びまん性のすりガラス影を認め、ゲフィチニブによる薬剤性間質性肺炎を疑われ、当科紹介となった。

紹介時、37.9℃の発熱を認め、胸部では軽度のfine crackles を聴取した。血液検査ではWBC 6,250 /・L（neut 74%、 eos 2%、baso 1%、lym 17%、mono 6%）、CRP 10.8 mg/dL、KL-6 1,784 U/mL、SP-D 211 ng/mL。動脈血ガス（経鼻カニュラ：2 L/分）は、pH 7.49、PaO_2 57 Torr、$PaCO_2$ 30 Torr。

紹介時の胸部X線（図7.B）では、本剤投与前の胸部X線（図7.A）と比較すると、広範囲のすりガラス影 ～微細粒状影の出現を認めた。HRCT では、非区域性に広がるすりガラス影のなかに牽引性気管支拡張所見がみられ、DAD（びまん性肺胞傷害）パターンを呈していた（図 8）。気管支肺胞洗浄（BAL）では、総細胞数 42 X 10^5 mL BALFと著増し、マクロファージ72%、リンパ球20%、好中球6%、好酸球2%と軽度のリンパ球増加を認めた。各種培養等の細菌学的検査はすべて陰性であり、真菌などの血清マーカーも上昇を認めなかった。

以上より、ゲフィチニブによる薬剤性間質性肺炎を疑い、メチルプレドニゾロン 1g/日X3日間のパルス療法を施行し、引き続き、PSLの後療法を行った。

治療により、一時的に陰影は改善したものの、その後増悪し、入院 28 日目に呼吸不全で死亡した。

図7.

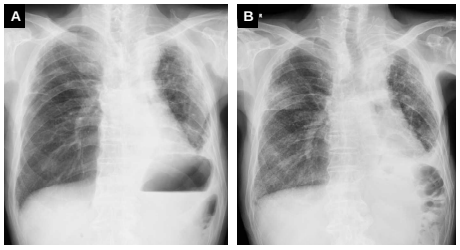


図8.

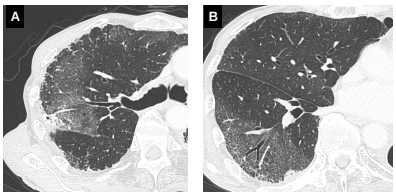


図 7. 症例３．A：ゲフィチニブ投与前、B：ゲフィチニブ投与後（当科紹介時）.

図 8. 症例３．ゲフィチニブ投与後（当科紹介時）.

【症例４】72 歳、男性

X 年 3 月、検診にて胸部異常影を指摘され、精査のため紹介となった。画像検査にて、左下葉の腫瘤影と縦隔・肺門部リンパ節腫脹を認め、気管支鏡等の検査により、肺腺癌（cT2aN3M1c、Stage IV）と診断された。EGFR 変異、ALK 転座などは認めず、PD-L1 の発現率は 75%以上であった。同年 6 月より、抗 PD-1 抗体製剤のペムブロリズマブの投与を開始した。腫瘍の縮小効果は得られていたが、同年 10 月はじめより、乾性咳嗽と労作呼吸困難が出現した。胸部 X 線上、治療前の写真（図 9.A）と比較すると、右上肺野に新たな浸潤影の出現がみられた（図 9.B）。胸部 CT では、胸膜に接する非区域性の浸潤影（図 10.A）や、reverse halo sign を伴う濃厚影を認め（図 10.B）、OP（器質化肺炎）パターンを呈していた。

発熱はなかったが、胸部では右背部で fine crackles を聴取した。血液検査では WBC 13,900 /・L（neut 84%、 eos 2%、baso 1%、lym 7%、mono 6%）、CRP 1.8 mg/dL、KL-6 505 U/mL、SP-D 89 ng/mL。動脈血ガス（室内気）は、pH 7.42、PaO_2 70 Torr、$PaCO_2$ 41 Torr。気管支肺胞洗浄（BAL）では、総細胞数 22 X 10^5 /mL BALF と著増し、マクロファージ 69%、リンパ球 22%、好中球 6%、好酸球 3%とリンパ球分画の増加を認めた。経気管支肺生検（TBLB）では、器質化肺炎（OP）所見がみられた。また、各種培養等の細菌学的検査はすべて陰性であった。

以上より、ペムブロリズマブによる薬剤性間質性肺炎を疑い、本剤を中止すると共に、PSL 30 mg（0.5 mg/kg/日）の投与を行った。呼吸器症状ならびに画像所見は速やかに改善し、以後、PSL は 3 ヶ月間で漸減中止した。

図９．

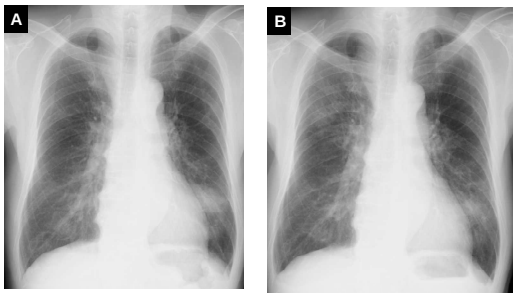


図１０．

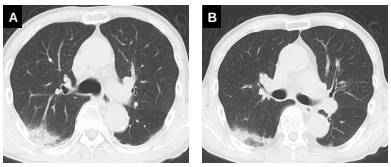


図 9. 症例４．A：ペムブロリズマブ投与前、B：ペムブロリズマブ投与 4 ヶ月後.

図 10. 症例４．ペムブロリズマブ投与 4 ヶ月後.

7. その他の重要事項

(1) 一般的事項

薬剤による間質性肺炎は場合によっては死に至ることもある。医薬品投与前に十分な全身評価を行い、抗悪性腫瘍薬などのような間質性肺炎の発症が予想される場合には、投与前に HRCT や血清マーカーなどによる評価が必要である。さらに、定期的な検査で、早期に発症を捉え、発症した際は直ちに対処することが大切である。

(2) 薬剤性肺障害の人種差

以前より、日本人では薬剤性肺障害の頻度が高いことが指摘されていた。ゲフィチニブにおいては、日本人ではその発生頻度が 2～4%、死亡率が 1～2%であるのに対し、欧米白人ではそれらの頻度が 10 分の 1 から 6 分の 1 程度であると報告され[11)]、日本人に多い MUC4 遺伝子反復配列内の挿入配列との関連が示唆されている。こうした人種差は、他の薬剤、例えばレフルノミドや、ドセタキセル、ゲムシタビンなどにおいても認められている[12)]。

(3) 薬剤性肺障害の発症リスク因子と予後因子

薬剤性肺障害では、発症のリスク因子と、発症後の予後因子が知られている。発症のリスク因子としては、一般に、高齢、既存の肺病変（特に間質性肺炎、肺線維症）の存在、低肺機能、肺への放射線照射、抗悪性腫瘍薬の多剤併用療法、腎障害などがある。また、アミオダロン、ブレオマイシン、ブスルファン、

ニトロソウレア類などの細胞障害性の肺障害をおこす薬剤では、肺障害発生に量反応関係が認められるため、総投与量に留意する必要がある。これらの薬剤は一般に細胞毒性を呈し、一定量を超えると細胞毒性が発生すると考えられている。しかし、多くの薬剤性肺障害では、使用量や期間と肺障害の発生には関連性を認めない。予後因子としては、一般に DAD パターンを呈する場合は予後不良とされている。また、ゲフィチニブでは、男性、喫煙歴、既存の間質性病変の存在、PS（performance status）不良などが予後不良因子であった[13]。

(4) 漢方薬による間質性肺炎

本邦においては、約 140 種類の漢方薬が保険診療の下で使用可能であり、多くの漢方薬が用いられてきた。その中で 1996 年、慢性肝炎患者に対して投与された小柴胡湯による間質性肺炎が報告されたことを受けて緊急安全性情報が出された。また、オウゴン及びカンゾウを含む漢方薬が薬剤性肺炎を起こしやすいことが知られている。そこで, 広く薬剤性肺炎の報告のある漢方薬についても、これまで添付文書の改訂が行われ、医薬品等安全性情報として「漢方製剤による間質性肺炎について」として医療関係者に対し注意喚起が図られた[14]。現在、漢方薬の添付文書において使用上の注意として「重大な副作用―間質性肺炎」と記載されたものは、小柴胡湯の他に、乙字湯、大柴胡湯、柴胡桂枝湯、柴胡桂枝乾姜湯、半夏瀉心湯、黄連解毒湯、小青竜湯、大建中湯、柴朴湯、牛車腎気丸、柴苓湯、清肺湯などの計 30 となっている。また、1992 年に C 型肝炎に対しインターフェロンの保険適用が認められた後に、インターフェロンと小柴胡湯の併用により間質性肺炎による死亡例が多発し、1994 年両者の併用療法は禁忌となった。

(5) 医薬品医療機器等法第 68 条の 10 に基づく副作用報告（参考１の表）

医薬品医療機器等法第 68 条の 10 に基づく副作用報告の中で、間質性肺炎は 2016 年度が 2,497 例、2017 年度が 3,016 例と非常に多数例の報告があり、かつその数が増加してきている。原因薬剤は多岐にわたるが、最近の大きな特徴としてニボルマブやペムブロリズマブなどの免疫チェックポイント薬（抗 PD-1 抗体など）の頻度が高くなっており、2017 年度では全報告例の３割を占めるに至っている.

8. 引用文献・参考資料

〇引用文献：

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 arer the clinincal 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. Philaderphia: 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 [2)]

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 高齢（65 歳以上） 喫煙歴 既存の間質性病変 低アルブミン	高齢（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, pepleomycin，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**
ALK-TKI 薬	Crizotinib	5.77**
	Alectinib	3.84*
抗リウマチ薬	Methotrexate	0.4（RA）[15]
	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	11.6*
	Temsirolimus	17.3*
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	2.9***
	Durvalumab	13.9 （放射線肺臓炎を含む）****[16]
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***** [17)]

EGFR-TKI: epidermal growth factor-receptor tyrosine kinase inhibitor, ALK-TKI：anaplastic lymphoma kinase 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

***：添付文書（非小細胞肺がんにおける頻度）

****：肺がんを対象とした化学放射線治療後の使用

*****：5 年間継続投与後の頻度であり、アミオダロン肺障害としての頻度

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）

〇注意事項

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らないことに留意。

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に収載されている用語（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
		アファ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
		テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤	23
		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
		エリブリンメシル酸塩	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、医学的状態等）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	Pneumonia interstitial diffuse
間質性肺炎	Interstitial pneumonia
間質性肺炎増悪	Interstitial pneumonia aggravated
間質性肺疾患	Interstitial lung disease
間質性肺線維症	Interstitial pulmonary fibrosis
間質性肺臓炎	Interstitial pneumonitis
急性びまん性浸潤性肺疾患	Acute diffuse infiltrative lung disease
慢性間質性肺炎	Chronic interstitial pneumonia
濾胞性細気管支炎	Follicular bronchiolitis

参考３　医薬品副作用被害救済制度の給付決定件数

〇注意事項

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。

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に収載されている用語（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	生計維持者以外の人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、その死亡のときから 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

<table>
<tr><th>年月日</th><th>改訂理由</th></tr>
<tr><td>平成 18 年 11 月</td><td>新規作成</td></tr>
<tr><td>令和元年 9 月</td><td>改定版公表</td></tr>
<tr><td>令和 2 年 3 月</td><td>誤記訂正
(訂正内容) 15 ページ
【誤】
(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。

【正】
(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。</td></tr>
<tr><td>令和 2 年 3 月</td><td>誤記訂正
(訂正内容) 29 ページ
【誤】
表4.本邦における薬剤性肺障害の頻度
<table><tr><th></th><th>薬剤</th><th>頻度 (%)</th></tr><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) ***16)</td></tr><tr><td>(略)</td><td>(略)</td><td>(略)</td></tr></table>
【正】
表4.本邦における薬剤性肺障害の頻度
<table><tr><th></th><th>薬剤</th><th>頻度 (%)</th></tr></table></td></tr>
</table>

	(略)	(略)	(略)
免疫チェックポイント阻害薬	(略)	(略)	(略)
		Durvalumab	13.9 (放射線肺臓炎を含む) ***[16]
	(略)	(略)	(略)

訂正内容) 29、30 ページ

【誤】

表4.本邦における薬剤性肺障害の頻度

	薬剤	頻度 (%)
EGFR-TKI 薬	(略)	(略)
	Crizotinib	5.9**
	Alectinib	3.84*
(略)	(略)	(略)
mTOR 阻害薬	Everolimus	28.3*
	Temsirolimus	17.1*
免疫チェックポイント阻害薬	(略)	(略)
	Atezolizumab	8.9*
	Durvalumab	13.9 (放射線肺臓炎を含む) ***[16]
(略)	(略)	(略)
抗不整脈薬	Amiodarone	10.6 [17]

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

【正】

表4.本邦における薬剤性肺障害の頻度

	薬剤	頻度 (%)
EGFR-TKI 薬	(略)	(略)
ALK-TKI 薬	Crizotinib	5.77**

	Alectinib	3.84*
(略)	(略)	(略)
mTOR 阻害薬	Everolimus	11.6*
	Temsirolimus	17.3*
免疫チェックポイント阻害薬	(略)	(略)
	Atezolizumab	2.9***
	Durvalumab	13.9 (放射線肺臓炎を含む) ****[16]
(略)	(略)	(略)
抗不整脈薬	Amiodarone	10.6*****[17]

EGFR-TKI: epidermal growth factor-receptor tyrosine kinase inhibitor, ALK-TKI：anaplastic lymphoma kinase 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

***：添付文書（非小細胞肺がんにおける頻度）

****：肺がんを対象とした化学放射線治療後の使用

*****：5 年間継続投与後の頻度であり、アミオダロン肺障害としての頻度