

識別番号 _____ 年月日 _____

担当医等の意見	報告企業の意見
<p>肺炎の性状（特に放射線照射部の右肺遠位）、発現時期、経過所見より基本的に放射線肺臓炎と考えられる。但し、併用抗癌剤（特にタキソール）が放射線肺臓炎の発現に悪影響を及ぼした可能性は十分ある。イレッサについては、投与期間が短く、かつ発熱までの期間が長いことより、有害事象の発現に及ぼした影響は少ないと考えられるが否定はできない。</p>	<p>「間質性肺炎」は既知で重篤な事象のため、30日報告に該当すると判断した。</p> <p>「間質性肺炎」は、発現時期及び部位より放射線療法によるものと考えられ、本剤を再投与しているが、再発していないことから本剤との関連性は否定的と考える。</p>

処置と今後の対策	参考事項
<p>間質性肺炎については「重大な副作用」の項に記載し注意喚起していたが、間質性肺炎を含む肺障害が発現しこれらの症例の中には服薬開始後早期に症状が発現し急速に進行する症例がみられたので、今回警告欄等に以下のとおり記載し、緊急安全性情報による伝達を行った。</p> <p>【警告】 本剤の投与により急性肺障害、間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部X線検査等を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、患者に対し副作用の発現について十分説明すること。（「重要な基本的注意」および「重大な副作用」の項参照）</p> <p>【使用上の注意】 重要な基本的注意 (1) 急性肺障害、間質性肺炎等の重篤な副作用が起こることがあり、致命的な経過をたどることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸状態、咳および発熱等の有無）を十分に観察し、定期的に胸部X線検査を行うこと。また、必要に応じて胸部CT検査、動脈血酸素分圧（PaO2）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（A-aDO2）、肺拡散能力（DLco）などの検査を行い、急性肺障害、間質性肺炎等が疑われた場合には、直ちに本剤による治療を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。 (2) 本剤を投与するにあたっては、本剤の副作用について患者に十分に説明するとともに、臨床症状（息切れ、呼吸困難、咳および発熱等の有無）を十分に観察し、これらが発現した場合には、速やかに医療機関を受診するように患者を指導すること。</p> <p>重大な副作用 1) 急性肺障害、間質性肺炎（頻度不明^{※1}）：急性肺障害、間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部X線検査等を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>	<p>特になし。</p>

<p>使用上の注意の記載状況等 イレッサ錠 250 の添付文書記載状況 国内添付文書に「間質性肺炎」記載あり CCSI に「間質性肺炎」記載あり デバケン、ザンタック、タキソール、パラブラチンに「間質性肺炎」の記載あり 他剤に記載なし</p>	<p><<累計件数>> 間質性肺炎、肺障害：256件</p>
---	--

臨床検査値データ

検査項目	単位	標準値 (下限)	標準値 (上限)	[2002/06/18]	[2002/07/25]	2002/08/05	2002/08/26	2002/08/30	2002/09/02	2002/09/09	2002/09/17
白血球数	/mm ³	2900	9400	7500	2700	3400	6600	3600	3400	14900	16800
:好中球	%			72.4	39.0	66.0	90.8	74.0	78.4	94.0	100.0
桿状核	%	3	7					63.0			86.0
分葉核	%	43	55					11.0			14.0
好酸球	%			0.7	0	0.6	0.2		4.1		
好塩基球	%			0.1	0	0.3	0		1.2		
単球	%			4.7	5.0	6.0	1.7	3.0	10.4	1.0	
リンパ球	%	30	40	22.1	56.0	27.1	7.3	20.0	5.9	3.0	
赤血球数	×10 ⁴ /mm ³	3.25	5.29	4.96	4.61	4.47	3.97	4.41	3.80	3.40	3.58
ヘモグロビン	g/dL	10.4	16.3	15.2	14.2	13.8	12.4	13.6	11.5	10.3	11.1
ヘマトクリット	%	31.2	48.7	45.3	40.8	40.4	35.7	40.2	33.5	29.8	32.1
血小板数	×10 ⁴ /mm ³	9.6	34.8	21.7	23.1	17.9	14.3	16.5	18.9	16.9	11.1
PT		0.91	1.24	0.92							
総蛋白	g/dL			7.5	6.4	6.3	6.4	7.2	5.9	5.8	5.9
アルブミン	g/dL			4.3	3.6	3.9	3.7	3.9	3.0	3.2	3.3
GOT [AST]	U/L	13	29	24	17	17	15	26	36	38	42
GPT [ALT]	U/L	8	28	32	39	36	38	41	52	92	151
LDH	U/L	129	241	140	139	191	258	347	318	363	354
ALP	U/L	118	335	164	151	167	155	159	146	185	162
γ-GTP	U/L	9	54	36	47	50	46	50	42	47	111
総ビリルビン	mg/dL	0.2	1.0	0.8	1.1	0.8	1.4	1.5	0.6	0.5	0.7
直接ビリルビン	mg/dL			0.1		0.0	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0
総コレステロール	mg/dL			251							
トリグリセライド	mg/dL			104							
BUN	mg/dL	8	22	16	25	26	22	18	18	24	25
血清クレアチニン	mg/dL	0.6	1.1	1.0	0.9	1.0	0.9	1.1	0.9	0.8	0.7
血中尿酸	mg/dL	3.6	7.8	6.2	5.6	4.0	6.5	5.3	5.6	3.7	3.5
Na	mEq/L	136	144	136	137	136	140	130	136	138	135
K	mEq/L	3.6	4.8	3.6	4.4	4.5	4.1	4.8	4.2	3.5	4.3
Cl	mEq/L	99	109	100	97	99	88	95	98	95	97
Ca	mEq/L			9.3		8.9	8.7	8.9	8.3	8.6	
CRP		0	0.2		0.8	0.0	0.4	10.2	20.0	1.0	0.3

□:投与前 _:発現日

医薬品副作用・感染症症例票

B02-8716 ①

46

識別番号	B02-8716	年月日	14年10月31日	登録番号		年月日	情報入手日	2002年10月2日	同一症例番号	B02-8043	年月日	14年10月31日	死・感・重未・先・癌・改・OTC
------	----------	-----	-----------	------	--	-----	-------	------------	--------	----------	-----	-----------	------------------

患者略名		入院	妊娠 無	医療機関所在地		職業		医薬品副作用歴	有 クラリス(薬疹)	主な既往歴・患者の体質等	有 (胆嚢炎、胆石症 [1989年手術])	(厚生労働省処理欄)
------	--	----	------	---------	--	----	--	---------	------------	--------------	-----------------------	------------

販売名 (企業名)	一般名	S O	使用方法				使用理由 原疾患には下線 合併症には 〇	副作用・ 感染症名	年月日	副作用・感染症の発現状況、症状及び処置等の経過
			経路	一日量	開始	終了				
イレッサ錠250 (アストラゼネカ)	ゲフィチニブ	S	PO	250mg	2002/09/05	2002/09/29	肺腺癌			肺障害NOS (生命を脅かす事象)
テルネリン (日本ががけー)	塩酸チザニジン	O	PO	3mg	2002/08/16	2002/09/29	癌性疼痛	2002/01頃	肩こり、右肩痛出現。	近医で頸椎C3に骨破壊指摘される。 当院整形外科を初診。 入院。 同部位生検にて、転移性骨腫瘍と診断される。原発検索中、胸部CTに異常影を認める。 頸椎生検後の滲出液に対し、セフゾン (300mg/day) 投与 (~9/9)。 気管支内視鏡検査施行。肺生検にて肺腺癌と診断される。 整形外科より呼吸器内科に転科。 イレッサ投与開始。 水様下痢出現する。セレキノン (300mg/day)、ラックビー (3g/day)、ペリチーム (3 cap.) 投与で落ち着いていた。 (~9/29) 外泊する。外出時37℃、Sat. O ₂ :97%。 夕刻より、激しい咳。微熱あり (37.5℃)。自宅で我慢する。 朝より、咳止まらず、呼吸困難出現。 14:00 帰院する。帰院時 Sat. O ₂ :85% (room air)。 O ₂ 6L/min投与で pH7.406, PCO ₂ 35.0, PO ₂ 53.4, Sat. O ₂ 87.3%。胸部X-P上 両肺野間質影増強。WBC:14840, CRP:8.40, LDH:631 にてイレッサによる急性 肺障害疑い、イレッサ中止し、リザーパーマスク 10L/min. 実施。Sat. O ₂ :90% ステロイドパルス (ソルメドロール 1g×3days) 開始した。同時にフルマリン 1g×2/day開始。 2002/10/01 咳はやや落ち着き、リザーパーマスク 8L/minにてSat. O ₂ 98%にまで回復し、 X-P上でも軽度改善した。 2002/10/02 X-P上間質影が残るため、プレドニン40mg/day開始する。 2002/10/07 自覚症状ほぼなくなり、X-P上も左肺にわずかな間質影残るのみとなる。 2002/10/08 プレドニン30mgとする。Room airでもSat. O ₂ :98%となり、O ₂ は中止とする。 今後、プレドニンは早めに中止する予定。
サイトテック (ファルマシア)	ミソプロストール	O	PO	600µg	2002/08/16	2002/09/29	胃粘膜保護	2002/06/12		
ムコスタ (大塚製薬)	レバミピド	O	PO	300mg	2002/08/16	継続	胃粘膜保護	2002/07/22		
アムロジン (住友製薬)	ベシル酸アムロジピン	O	PO	5mg	2002/08/12	2002/09/29	(高血圧)	2002/07/24		
ホルタレンSR (同仁医薬)	ジクロフェナクナトリウム	O	PO	50mg	2002/07/25	2002/09/29	癌性疼痛	2002/08/06		
オイグルコン (日本ロシュ)	グリベンクラミド	O	PO	2.5mg	2002/07/30	2002/09/02	(糖尿病)	2002/08/15		
ダオニール (アベンティス)	グリベンクラミド	O	PO	1.25mg	2002/09/03	継続	(糖尿病)	2002/08/16		
ガスターD (山之内製薬)	ファモチジン	O	PO	40mg	2002/07/25	2002/09/04	胃粘膜保護	2002/09/05		
							(多発性骨転移)	2002/09/10		
								2002/09/27		
								2002/09/28		
								2002/09/29		

その他の治療	無	再投与	無	転帰	回(2002年10月10日)
--------	---	-----	---	----	----------------

識別番号 _____ 年月日 _____

B02-876②

担当医等の意見

イレッサ投与後25日目に出現。併用薬が多いため、同定は難しいが、イレッサが疑わしい。

報告企業の意見

「間質性肺炎」は既知の重篤な事象であり、30日報告に該当すると判断した。
得られている経過からは、本剤以外に間質性肺炎を引き起こす原因と考えられる因子がなく、本剤に起因した間質性肺炎であった可能性は否定できないと考える。

処置と今後の対策

間質性肺炎については「重大な副作用」の項に記載し注意喚起していたが、間質性肺炎を含む肺障害が発現しこれらの症例の中には服薬開始後早期に症状が発現し急速に進行する症例がみられたので、今回警告欄等に以下のとおり記載し、緊急安全性情報による伝達を行った。

【警告】
本剤の投与により急性肺障害、間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部X線検査等を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、患者に対し副作用の発現について十分説明すること。（「重要な基本的注意」および「重大な副作用」の項参照）

【使用上の注意】
重要な基本的注意
(1) 急性肺障害、間質性肺炎等の重篤な副作用が起こることがあり、致命的な経過をたどることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸状態、咳および発熱等の有無）を十分に観察し、定期的に胸部X線検査を行うこと。また、必要に応じて胸部CT検査、動脈血酸素分圧（PaO2）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（A-aDO2）、肺拡散能力（DLco）などの検査を行い、急性肺障害、間質性肺炎等が疑われた場合には、直ちに本剤による治療を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。

(2) 本剤を投与するにあたっては、本剤の副作用について患者に十分に説明するとともに、臨床症状（息切れ、呼吸困難、咳および発熱等の有無）を十分に観察し、これらが発現した場合には、速やかに医療機関を受診するように患者を指導すること。

重大な副作用
1) 急性肺障害、間質性肺炎（頻度不明^{※1}）：急性肺障害、間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部X線検査等を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

使用上の注意の記載状況等
イレッサ錠250の添付文書記載状況
「間質性肺炎」の記載あり
CDSに「間質性肺炎」の記載あり。
他剤記載なし。

〈累積報告件数〉
「間質性肺炎」：国内38件、海外なし

参考事項

本報告は、同一症例報告である。
報告日：2002年10月31日
識別番号：B02-8043
[追加・変更点]
副作用名

臨床検査値データ

B02-87.6③

検査項目	単位	標準値 (下限)	標準値 (上限)	[2002/08/20]	2002/09/09	2002/09/24	2002/09/29	2002/09/30	2002/10/02	2002/10/07
白血球数	/mm ³	3500	9700	8670	9250	9320	14840	13550	20910	12330
好中球	%	42	74	66.4	71.8	70.8	82.2	80.0	90.0	84.3
好酸球	%	0	7	6.1	3.9	8.8	7.1	1.0	0	0.4
好塩基球	%	0	2	0.2	0.2	0.1	0.4	0	0	0
単球	%	1	8	4.5	5.1	4.0	3.0	5	4.0	3.6
リンパ球	%	18	50	22.8	19.0	16.3	7.3	12.0	6.0	11.7
赤血球数	×10 ⁴ /mm ³	376	516	443	419	465	442	473	390	403
ヘモグロビン	g/dL	11.2	15.2	13.7	12.8	14.4	13.6	14.4	11.7	12.2
ヘマトクリット	%	34.3	45.2	40.3	37.8	43.4	40.2	42.5	35.5	37.0
血小板数	×10 ⁴ /mm ³	14	37.9	29.7	22.2	25.9	20.5	19.6	23.6	25.6
総蛋白	g/dL	6.5	8.2	6.1	5.7	6.4				4.1
アルブミン	g/dL	3.7	5.5	4.0	3.8	4.3				2.7
GOT [AST]	IU/L	10	40	28	26	22	24	22	18	23
GPT [ALT]	IU/L	5	45	62	59	38	28	36	36	63
LDH	IU/L	220	430	415	387	375	631	551	505	505
ALP	IU/L	104	338	509	417	603		341		259
γ-GTP	IU/L	8	32	76	40					
総ビリルビン	mg/dL	0.2	1.0	0.5	0.4	0.4	0.5	0.5		
総コレステロール	mg/dL	150	219	204						
BUN	mg/dL	8	20	7.8	10.2	13.1	32.2	39.5	45.4	18.1
血清クレアチニン	mg/dL	0.6	1.0	1.1	1.2	1.4	1.8	1.9	1.5	1.1
血中尿酸	mg/dL	0	7.0	6.6						
Na	mEq/L	135	145	145	143	142	138	137	137	140
K	mEq/L	3.5	5.0	3.7	3.5	3.9	4.0	4.3	4.5	4.4
Cl	mEq/L	98	108	107	107	108	104	102	102	106
Ca	mEq/L	4.1	5.0	4.3	4.2	4.5		3.9	3.8	3.7
CRP	mEq/L	0	0.45	0.31	0.20	0.77	8.40	9.65	1.70	0.25

[] : 投与前 _ : 発現日