

|           |             |          |                 |   |   |                                 |             |             |       |
|-----------|-------------|----------|-----------------|---|---|---------------------------------|-------------|-------------|-------|
| 識別番号・報告回数 | B-070000599 | 第3報      | 関連報告番号          | 2007年04月04日   | 重篤  | 医学的確認                           | 死亡日         | 2007年03月29日 | 機構処理欄 |
| 最新情報入手日   | 2007年07月31日 | 身長<br>cm | 第一報入手日          | 2007年04月04日   | ◎ 死に至るもの<br>生命を脅かすもの<br>入院又は入院期間の延長が<br>必要なもの | 報告された死因 (死亡の場合)<br>白血球数減少<br>肺炎 | 2007年03月29日 | 2007年03月29日 | 機構処理欄 |
| 副作用       | 15日         | 過去の副作用歴  | 原疾患・合併症・<br>既往歴 | 永続的又は顕著な障害・<br>機能不全に陥るもの<br>先天異常を来すもの<br>その他の医学的に重要な状態  |   |                                 |             |             |       |
| 発現国(情報源)  | 日本 (日本)     | 体重<br>Kg |                 | インフルエンザ<br>免疫芽球性T<br>細胞性リンパ腫<br>汎血球減少症<br>麻疹性イシレウス<br>H1V感染<br>肺炎<br>高血圧<br>損傷<br>非喫煙者<br>輸血<br>放射線療法<br>腸管手術<br>肛門直腸手術 |   |                                 |             |             |       |
| 患者略名      | M. N.       |          |                 |   |   |                                 |             |             |       |
| 性別        | 女性          |          |                 |   |   |                                 |             |             |       |
| 年齢        | 68歳         | 曝露時の妊娠期間 |                 |   |   |                                 |             |             |       |

| 医薬品情報    |            |     |    |     |         |    |          |          |         |
|----------|------------|-----|----|-----|---------|----|----------|----------|---------|
| 販売名      | 一般名        | 被疑薬 | 経路 | 剤型  | 投与量     |    | 投与期間     |          | 医薬品使用理由 |
|          |            |     |    |     | 投与量/回   | 回数 | 開始日      | 終了日      |         |
| タミフル     | リン酸オセルタミビル | S   | 経口 | CAP | 75mg/1回 | 1日 | 07/03/27 | 07/03/27 | インフルエンザ |
| プレドニゾロン  | プレドニゾロン    | 〇   | 経口 | TAB | 40mg/1回 | 1日 | 07/02/24 | 07/02/26 |         |
| プレドニゾロン  | プレドニゾロン    | 〇   | 経口 | TAB | 30mg/1回 | 1日 | 07/02/27 | 07/03/08 |         |
| プレドニゾロン  | プレドニゾロン    | 〇   | 経口 | TAB | 25mg/1回 | 1日 | 07/03/09 | 07/03/27 |         |
| プレドニゾロン  | プレドニゾロン    | 〇   | 経口 | TAB | 20mg/1回 | 1日 | 07/03/28 | 07/03/27 |         |
| ガンマグロブリン | 人免疫グロブリン   | 〇   | 不明 | XXX |         |    | 07/03/27 |          |         |

| 副作用/有害事象 |                          |                           |      |          |     |                 |                 |    |  |
|----------|--------------------------|---------------------------|------|----------|-----|-----------------|-----------------|----|--|
| 重要性      | 副作用/有害事象名<br>(MedDRA-PT) | 副作用/有害事象名<br>(MedDRA-LLT) | 持続期間 | 発現日      | 転帰日 | 投与開始からの<br>時間間隔 | 最終投与からの<br>時間間隔 | 転帰 |  |
| 重・重      | 白血球数減少<br>(白血球減少)        | 白血球減少                     |      | 07/03/28 |     |                 |                 | 死  |  |
| 重・重      | 肺炎<br>(肺炎増悪)             | 肺炎増悪                      |      | 07/03/28 |     |                 |                 | 死  |  |

副作用・感染症の発現状況、症状及び処置等の経過

身長・体重：不明

MedDRA

Version (10.0)

| 識別番号・報告回数               | 第3報  | 関連報告番号 | 重篤 | 医学的確認 | 死亡日 | 2007年03月29日 | 機構処理欄 |
|-------------------------|--|--------|----|-------|-----|-------------|-------|
| 副作用・感染症の発現状況、症状及び処置等の経過 |  |        |    |       |     |             |       |
| 2005/02                 | Angioimmunoblastic T cell lymphomaと診断。   |        |    |       |     |             |       |
| 2005/03/03              | THP-COP療法開始。無効にてCHASE療法2コース施行しリンパ節は縮小したが、汎血球減少が持続したため、以後無治療で外来フォローされていた。全身にリンパ節腫大が残存し汎血球減少も持続したが、自覚症状なく経過観察された。                        |        |    |       |     |             |       |
| 2006/08下旬               | 発熱を繰り返す。   |        |    |       |     |             |       |
| 2006/09/23              | 播種性帯状疱疹を合併。  |        |    |       |     |             |       |
| 2006/09/27              | 播種性帯状疱疹のため緊急入院。ACV diviにて皮疹改善するも発熱、リンパ節腫大が増悪し、リンパ節生検にてリンパ腫再発と診断。汎血球減少にて化学療法を断念し、NSAIDs、thalidomide使用するも無効。                             |        |    |       |     |             |       |
| 2006/11/20              | デキサメサゾン大量療法施行し寛解状態となった。  |        |    |       |     |             |       |
| 2006/12/21              | 高血糖にてインスリン自己注射を開始。   |        |    |       |     |             |       |
| 2006/12/30              | 入院以降、汎血球減少の著明な増悪を認め輸血、G-CSF投与を頻回に行った。骨髄穿刺を頻回に施行するもリンパ腫浸潤所見なく、aplastic anemia様所見であり原因不明であった。脾腫による血球破壊も考慮し脾照射試みたが血球改善は得られなかったがいったん退院。    |        |    |       |     |             |       |
| 2007/01/01              | 入院希望あり、再入院となった。  |        |    |       |     |             |       |
| 2007/01/19              | 入院以降、汎血球減少に対して継続加療していたが発熱するようになった。GTを実施し腸炎、腸閉塞様の所見を認めた。  |        |    |       |     |             |       |
| 2007/01/22              | sIL-2Rも徐々に上昇傾向であったためリンパ腫再燃を疑い、PSL 40mg po開始した。これにより解熱した。CMVアンチゲネミアが陽性化。  |        |    |       |     |             |       |
| 2007/01/24              | CMVアンチゲネミアが陽性化したため、CMV感染合併を疑い、ガンシクロビルを開始した。  |        |    |       |     |             |       |
| 2007/01/26              | Xp上腸閉塞所見改善傾向を認めたことから食事を再開。   |        |    |       |     |             |       |
| 2007/01/29              | CMVアンチゲネミアは著明に改善していた。  |        |    |       |     |             |       |
| 2007/01/31              | 腹痛が出現。嘔吐も頻回となったため消化器内科にコンサルトし、Xp、GTにて腸管穿孔に伴う腸閉塞と診断された。   |        |    |       |     |             |       |
| 2007/02/01              | 消化器外科に転科し緊急開腹術施行された。回腸末端より約90cmの小腸に穿孔部位を3箇所以上(約5mm、2mm)を認め腸液の流出が認められた。腸管切除、人工肛門造設術施行された。その後、腹痛、嘔気は改善。                                  |        |    |       |     |             |       |
| 2007/02/06              | 2月6日血液内科へ転科となった。   |        |    |       |     |             |       |
| 2007/02/07              | 経過よりCMV腸炎による腸管穿孔を疑ったが、CMV抗原血症改善していたためガンシクロビルを中止した。同日から外科指示にて食事開始した。術前よりPSL中止されており、そのまま経過観察とした。人工肛門より腸液漏出が多量にあり輸液を要した。発熱、ORP高値が持続した。リンパ |        |    |       |     |             |       |

| 識別番号・報告回数   | 第3報 | 関連報告番号 | 重篤 | 医学的確認 | 死亡日 | 2007年03月29日 | 機構処理欄  |                |
|---|-----|--------|----|-------|-----|-------------|--------|----------------|
| 副作用・感染症の発現状況、症状及び処置等の経過   |     |        |    |       |     |             |        |                |
| <p>           節腫大は認めず原疾患の増悪は否定的であった。<br/>           2007/02/11<br/>           左側腹部～背部に痛み、圧痛出現。T-bil 7.5mg/dlまで上昇し、CT、超音波施行したが特異的所見なく胆嚢炎が疑われ、絶食とする。<br/>           2007/01/30<br/>           MEPMを投与。<br/>           2007/02/11<br/>           CPZ/SBTに変更。<br/>           2007/02/12<br/>           圧痛は消失しており、黄疸も改善傾向となり薬剤性肝障害が疑われた。しかしその後も高熱が続く。<br/>           2007/02/15<br/>           PZFXに変更した。<br/>           2007/02/16<br/>           Gaシンチでは回盲部に集積亢進を認める。<br/>           2007/02/18<br/>           培養ではMRSA、腸球菌が陽性でありPZFX中止しTEICに変更した。<br/>           2007/02/20<br/>           CMV抗原血症の再増加を認めたためガンシクロピルを再開。<br/>           2007/02/21<br/>           CTにて腹水の増加と肝内SOL認められ腹膜炎持続、肝腫瘍合併が疑われた。外科コンサルトしたが腹水穿刺では漏出性腹水が疑われたためドレナージの適応はないと判断された。<br/>           2007/02/23<br/>           解熱傾向はなく、すみやかにCMV抗原血症改善したためガンシクロピル投与終了とした。<br/>           2007/02/24<br/>           切除臓管の病理組織像ではリンパ球浸潤が認められ、発熱、CRP上昇は抗生剤長期投与抵抗性であり原疾患の関与を疑い、PSL 40mg (1mg/kg)を開始した。<br/>           2007/02/26<br/>           その後解熱しCRPも低下傾向となり全身状態も改善したが、胆道系酵素の上昇を認めた。<br/>           2007/02/27<br/>           胆道系酵素の上昇を認めたため、抗生剤変更 (TEIC→VCM) しPSL 30mgに減量した。同日肝臓内科コンサルトしたところ肝SOLは転移性腫瘍の可能性がありと診断されたが、ひとまず経過をみる方針とした。<br/>           2007/03/04<br/>           3月に入って食事も増え、栄養状態も徐々に改善傾向になりVCMを終了とした。<br/>           2007/03/09<br/>           PSL 25mgに減量した。CMV抗原血症の再増加を認めたため、ガンシクロピルを再開した。<br/>           2007/03/15<br/>           再び発熱出現し、その後微熱が続いた。<br/>           2007/03/18<br/>           CMV抗原血症改善にてガンシクロピルを中止した。<br/>           2007/03/19<br/>           1月下旬から右眼で影のようなものが見えると訴えあり眼科紹介していたが、視力低下が進行するため眼科紹介したところ眼底にリンパ腫浸潤を疑わせる所見が認められたと返信があった。同日CT再検したものの肝腫瘍変化は認めなかった。         </p> |     |        |    |       |     |             |        |                |
|   |     |        |    |       |     |             | MedDRA | Version (10.0) |

|           |            |     |        |    |       |     |             |       |
|-----------|------------|-----|--------|----|-------|-----|-------------|-------|
| 識別番号・報告回数 | B-07000599 | 第3報 | 関連報告番号 | 重篤 | 医学的確認 | 死亡日 | 2007年03月29日 | 機構処理欄 |
|-----------|------------|-----|--------|----|-------|-----|-------------|-------|

副作用・感染症の発現状況、症状及び処置等の経過

2007/03/22  
 経皮的肝生検を施行した。同日から高熱が持続するようになる。

2007/03/26  
 全身Gaシンチでは左眼窩～上顎洞にかけての集積亢進（耳鼻科にて副鼻腔炎を指摘）以外異常集積は認められなかった。汎血球減少も持続するため同日骨髓穿刺施行したが異型細胞の浸潤は認められなかった。同日血液培養を施行しCFPM開始した。

2007/03/27  
 IVHカテーテルも抜去し末梢ルートに変更した。病棟内でインフルエンザが流行しており、インフルエンザ抗原検査を施行したところA型陽性の所見を得た。発症が3月22日と考えられたが発熱が遷延していることと免疫不全状態を鑑み、同日夕方から本剤を開始した。個室に収容し免疫不全にてガンマグロブリン製剤も投与した。

2007.03.28  
 PSL 20mgとしたが、同日朝から低酸素血症、低血圧が出現。CTにて右上葉以外に肺炎像、両側胸水貯留を認めた。PZFX+VCM+MCFGIに変更し、エラスポールも開始。急激なWBCの減少を認めた。βDグルカン陰性、尿中レジオネラ抗原も陰性であった。後日判明したが血中アスペルギルス抗原が陽性であった。喀痰からはMRSAが検出されていた。

2007/03/29  
 呼吸不全進行し、朝方にはシヨック状態となり気管内挿管、人工呼吸管理とした。シヨックから離脱できず同日10時すぎから心マッサージ、ボスミン投与など必要となり、家族立会いのもとで蘇生中止し、13時9分に死亡確認した。病理解剖をすすめたが家族の同意得られず。そのまま退院する運びとなった。

|   |            |     |   |            |      |
|---|------------|-----|---|------------|------|
| 識別番号・報告回数   | B-07000599 | 第3報 | 一般的名称   | リン酸オセルタミビル | 該当なし |
| 担当医等の意見   |            |     | 報告企業等の意見  |            |      |
| <p>本例は原疾患（リンパ腫）と治療による汎白血球減少がベースにあり、易感染状態であった。また原疾患による腫瘍熱も見られたが、2007年3月22日からの発熱は同室者にインフルエンザ患者が発生していたこと、患者鼻粘膜からウイルスが検出されたことからインフルエンザによる発熱であった可能性がある。3月27日本剤投与した。3月22日よりノイトロジン100μg継続投与していたにもかかわらず3月28日WBC420/μlと激減している。同日からシロツク状態となり炎症反応著増していたことから、敗血症による血球減少、あるいはインフルエンザウイルス感染による血球減少は否定できないが、本剤の影響の可能性も否定できない。併用薬としては3月9日から3月18日までデノシンを使用しており、それによる血球減少の可能性も大いにありうると考える。肺炎の増悪は血球減少進行が誘因となつたと思われる。</p> |            |     | <p>本剤投与後に発現していることから、本剤との因果関係は否定できないが、本剤投与開始前より汎白血球減少が認められており、原疾患およびその治療による影響が大きいと考えられる。また、剖検が行われていないため死因が特定されず、評価困難である。</p> |            |      |
| 今後の対応   |            |     |   |            |      |
| 今後とも同様の副作用の収集に努め評価していく。   |            |     |   |            |      |
| 送信者による診断名/症候群及び/又は副作用/有害事象の再分類  |            |     | 第一次情報源により報告された副作用/有害事象  |            |      |
|   |            |     | 白血球減少、肺炎増悪  |            |      |
| 累積報告件数・使用上の注意記載状況等  |            |     |   |            |      |
| <p>本症例は2007年4月5日にFAX報告を行い、2007年4月6日に未完了報告を行った症例である。</p> <p>1. 使用上の注意記載状況<br/> 本剤：(国内) &lt;重大な副作用&gt; 肺炎、白血球減少 (GDS) pneumonia、leucopenia<br/> デノシン：(国内) &lt;重大な副作用&gt; 重篤な白血球減少</p> <p>2. 累積報告件数<br/> 肺炎：(国内) 7件 (本件を含む) (外国) 8件<br/> 白血球減少：(国内) 20件 (本件を含む) (外国) 1件</p>  |            |     |   |            |      |
| 引用文献  |            |     | 資料一覧  |            |      |
|   |            |     |   |            |      |
|   |            |     | Version (10.0)  |            |      |