

| No. | 患者       |               | 1日投与量<br>投与期間      | 副作用                 |   |
|-----|----------|---------------|--------------------|---------------------|---|
|     | 性・年齢     | 使用理由<br>(合併症) |                    | 経過及び処置              |   |
| 1   | 女<br>80代 | 乳癌<br>(高血圧)   | 1mg<br>約2年5カ<br>月間 | <b>間質性肺炎</b>        |   |
|     |          |               |                    | 乳癌手術。左乳房部分切除。       |   |
|     |          |               |                    | 投与開始日               | 本剤投与開始。   |
|     |          |               |                    | 投与2年4ヵ月後<br>(発現日)   | 間質性肺炎を発症。CTで両側肺野に間質影あり。<br>＜間質性肺炎に対する診断＞<br>診断方法：X線，CT<br>診断した際に鑑別を要した疾患：ウイルス性肺炎，細菌性肺炎，肺水腫，心不全<br>ステロイド治療：奏効（プレドニゾン10～20mg/日） |
|     |          |               |                    | 投与2年5ヵ月後<br>(投与中止日) | 外科定期受診の際に上記を指摘され，呼吸器内科受診。本剤投与中止。  |
|     |          |               |                    | 中止5日後               | 乾性咳，湿性咳，ラ音あり。   |
|     |          |               |                    | 中止7日後               | 入院。   |
|     |          |               |                    | 中止9日後               | X線で改善なし。  |
|     |          |               |                    | 中止10日後              | プレドニゾン10mg投与開始。   |
|     |          |               |                    | 中止12日後              | DLST：本剤，オルメサルタンメドキシミル（+）のため<br>内服全て中止。乾性咳，湿性咳，ラ音あり。   |
|     |          |               |                    | 中止14日後              | 間質性肺炎は未回復。  |
|     |          |               |                    | 中止19日後              | 乾性咳，湿性咳，ラ音あり。   |
|     |          |               |                    | 中止26日後              | ラ音あり。   |

## 臨床検査値

|   | 投与<br>約2年<br>3ヵ月後 | 投与2年<br>5ヵ月後<br>(投与中止日) | 中止<br>5日後 | 中止<br>9日後 | 中止<br>12日後 | 中止<br>19日後 | 中止<br>26日後 |
|---|-------------------|-------------------------|-----------|-----------|------------|------------|------------|
| 総蛋白 (g/dL)                              | 7.2               | 6.8                     | 6.9       | 6.4       | 6.4        | —          | —          |
| BUN (mg/dL)                             | 15                | 12                      | 13        | 15        | 16         | —          | —          |
| 血清クレアチニン (mg/dL)                        | 0.48              | 0.51                    | 0.56      | 0.58      | 0.53       | —          | —          |
| 尿酸 (mg/dL)                              | 3.9               | —                       | —         | —         | —          | —          | —          |
| 総コレステロール (mg/dL)                        | —                 | 225                     | 215       | 208       | 202        | —          | —          |
| LDL-コレステロール (mg/dL)                     | 110               | 133                     | —         | —         | —          | —          | —          |
| HDL-コレステロール (mg/dL)                     | —                 | 85                      | —         | —         | —          | —          | —          |
| トリグリセライド (mg/dL)                        | 95                | 70                      | —         | —         | —          | —          | —          |
| ZTT (U)                                 | 9.4               | —                       | —         | —         | —          | —          | —          |
| 総ビリルビン (mg/dL)                          | 0.6               | 0.8                     | 0.7       | 1         | 0.8        | —          | —          |
| AST (GOT) (IU/L)                        | 19                | 19                      | 18        | 18        | 15         | —          | —          |
| ALT (GPT) (IU/L)                        | 12                | 13                      | 11        | 13        | 10         | —          | —          |
| Al-P (IU/L)                             | 261               | 265                     | 264       | 219       | 213        | —          | —          |
| LDH (IU/L)                              | 220               | 222                     | 231       | 176       | 187        | —          | —          |
| コリンエステラーゼ (ChE) (IU/L)                  | 221               | —                       | —         | —         | —          | —          | —          |
| γ-GTP (IU/L)                            | 14                | —                       | —         | —         | —          | —          | —          |
| CPK (IU/L)                              | 70                | —                       | —         | —         | 34         | —          | —          |
| アミラーゼ (IU/L)                            | 118               | —                       | —         | —         | —          | —          | —          |
| Na (mEq/L)                              | 144               | 142                     | 141       | 142       | 141        | —          | —          |
| K (mEq/L)                               | 4.5               | 4.5                     | 4.1       | 4.1       | 4          | —          | —          |
| Cl (mEq/L)                              | 106               | 104                     | 104       | 105       | 104        | —          | —          |
| Ca (mg/dL)                              | 10.2              | —                       | —         | —         | —          | —          | —          |
| 血糖 (mg/dL)                              | —                 | 97                      | 96        | 96        | 87         | —          | —          |
| アルブミン (g/dL)                            | 4                 | 4                       | 4         | 3.9       | 3.8        | —          | —          |
| 乳糜                                      | —                 | (—)                     | (—)       | (—)       | (—)        | —          | —          |
| 溶血                                      | —                 | (—)                     | (—)       | (—)       | (—)        | —          | —          |
| KL-6 (U/mL)                             | —                 | 823                     | —         | —         | —          | —          | —          |
| リウマチ因子定量 (IU/mL)                        | —                 | 4                       | —         | —         | —          | —          | —          |
| CRP (mg/dL)                             | —                 | 0.75                    | 0.22      | 0.12      | 0.08       | —          | —          |
| IgG (mg/dL)                             | —                 | 1352                    | —         | —         | —          | —          | —          |
| IgE (IU/mL)                             | —                 | 17                      | —         | —         | —          | —          | —          |
| 抗核抗体 (倍)                                | —                 | 40                      | —         | —         | —          | —          | —          |
| β-D-グルカン (pg/mL)                        | —                 | <5.0                    | —         | —         | —          | —          | —          |
| 甲状腺刺激ホルモン (TSH) (μIU/mL)                | 1.209             | —                       | —         | —         | —          | —          | —          |
| 遊離サイロキシン (FT <sub>4</sub> ) (ng/dL)     | 1.28              | —                       | —         | —         | —          | —          | —          |
| 遊離トリヨードサイロニン (FT <sub>3</sub> ) (pg/mL) | 3.1               | —                       | —         | —         | —          | —          | —          |

|   |       |      |        |      |        |        |        |
|---|-------|------|--------|------|--------|--------|--------|
| サイログロブリン (ng/mL)                          | 160.5 | —    | —      | —    | —      | —      | —      |
| CEA (ng/mL)                               | 2.2   | —    | —      | —    | —      | —      | —      |
| CA15-3 (U/mL)                             | 8.8   | —    | —      | —    | —      | —      | —      |
| 白血球数 (/mm <sup>3</sup> )                  | 4300  | 3700 | 4000   | 3300 | 4700   | —      | —      |
| 好酸球 (%)                                   | 3.5   | 4.5  | 4.7    | 6    | 3.2    | —      | —      |
| 好塩基球 (%)                                  | 1.2   | 1.1  | 0.7    | 1.5  | 0.8    | —      | —      |
| リンパ球 (%)                                  | 30.4  | 36.8 | 37.1   | 39.9 | 40.4   | —      | —      |
| 単球 (%)                                    | 6.5   | 6.9  | 12.4   | 8.4  | 6.3    | —      | —      |
| 好中球 (%)                                   | 58.4  | 50.7 | 45.1   | 44.2 | 49.3   | —      | —      |
| 赤血球数 (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> ) | 385   | 402  | 370    | 399  | 388    | —      | —      |
| ヘモグロビン (g/dL)                             | 11.8  | 12.3 | 11.4   | 12.3 | 11.8   | —      | —      |
| ヘマトクリット (%)                               | 37.3  | 37.7 | 34.2   | 37.2 | 36.2   | —      | —      |
| 血小板数 (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> ) | 25.8  | 26.1 | 26.6   | 25.8 | 24.9   | —      | —      |
| MCV (fL)                                  | 97    | 93   | 92     | 93   | 93     | —      | —      |
| MCH (pg)                                  | 30.6  | 30.6 | 30.8   | 30.8 | 30.4   | —      | —      |
| MCHC (%)                                  | 31.6  | 32.6 | 33.3   | 33.1 | 32.6   | —      | —      |
| HbA1c (%)                                 | —     | 5.4  | —      | —    | —      | —      | —      |
| ICTP (ng/mL)                              | 5.1   | —    | —      | —    | —      | —      | —      |
| SP-A (ng/mL)                              | —     | —    | 115.6  | —    | —      | —      | —      |
| PS  | —     | —    | 1      | —    | —      | —      | —      |
| 体重 (kg)                                   | —     | —    | 53     | —    | —      | —      | —      |
| 血圧 (mmHg)                                 | —     | —    | 152/78 | —    | 113/64 | 130/72 | 126/62 |
| 脈拍 (回/分)                                  | —     | —    | 88     | —    | 74     | 74     | 80     |
| 最高体温 (°C)                                 | —     | —    | 36.4   | —    | 36.8   | 36.6   | 36.4   |

投与開始前 【胸部X線】：(肺野縮小)なし

投与2年4ヵ月後 【胸部CT】：両側肺野に間質影あり。(陰影分布)両側性/下肺野/胸膜下, (陰影の性状)スリガラス影(淡い浸潤影)

投与中止日 【DLST】小青竜湯：疑陽性, 本剤：(+), オルメサルタンメドキシミル：(+), 【胸部X線】：(肺野縮小)なし, (陰影分布)両側性/下肺野, (陰影の性状)スリガラス影(淡い浸潤影), 【胸部CT】：(陰影分布)両側性/下肺野/胸膜下, (陰影の性状)スリガラス影(淡い浸潤影)

中止5日後 【胸部X線】：(肺野縮小)なし, (陰影分布)両側性/下肺野, (陰影の性状)スリガラス影(淡い浸潤影)

中止9日後 【胸部X線】：改善なし

中止12日後 【胸部X線】：(肺野縮小)なし, (陰影分布)両側性/下肺野, (陰影の性状)スリガラス影(淡い浸潤影)

中止19日後 【胸部X線】：(肺野縮小)なし, (陰影分布)両側性/下肺野, (陰影の性状)スリガラス影(淡い浸潤影)

中止26日後 【胸部X線】：(肺野縮小)なし, (陰影分布)両側性/下肺野, (陰影の性状)スリガラス影(淡い浸潤影)

併用薬：オルメサルタンメドキシミル, アレンドロン酸ナトリウム水和物, 小青竜湯, メナテトレノン, アルファカルシドール

| No.    | 患者                       |                                | 1日投与量<br>投与期間                  | 副作用                    |   |
|--------|--------------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------------|---|
|        | 性・年齢                     | 使用理由<br>(合併症)                  |                                | 経過及び処置                 |   |
| 2      | 女<br>70代                 | 乳癌<br>(糖尿病, 高<br>血圧, 高脂血<br>症) | 1mg<br>884日間<br>(=約2年<br>5ヵ月間) | <b>門脈血栓症, 腸間膜静脈血栓症</b> |   |
|        |                          |                                |                                | 投与36日前                 | 左乳癌にて手術。<br>手術所見: T <sub>1</sub> N <sub>0</sub> M <sub>x</sub> , Stage1<br>病理診断: ER(+), PGR(+), HER2(-) |
|        |                          |                                |                                | 投与開始日                  | 本剤投与開始。   |
|        |                          |                                |                                | 投与880日後<br>(発現日)       | 肝障害, 高カリウム血症, 白血球増加, 高血糖にて入院。<br>その後, 嘔吐, 腹痛あり。<br>門脈・上腸間膜静脈血栓症, 小腸壊死発現。                                |
|        |                          |                                |                                | 投与883日後<br>(投与中止日)     | 転院。CTにて上記診断により緊急手術。本剤投与中止。  |
|        |                          |                                |                                | 中止1日後                  | ダルテパリンナトリウム投与開始。  |
|        |                          |                                |                                | 中止12日後                 | CT施行し, 血栓縮小を確認。ワルファリンカリウム投与開始。  |
| 中止16日後 | 退院。門脈・上腸間膜静脈血栓症, 小腸壊死軽快。 |                                |                                |                        |   |

### 臨床検査値

|   | 投与<br>42日前 | 投与<br>224日後 | 投与<br>336日後 | 投与<br>497日後 | 投与<br>735日後 | 投与<br>868日後 | 投与<br>877日後 | 投与883日後<br>(投与中止日) |       |
|---|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------------|-------|
|   |            |             |             |             |             |             |             |                    | 昼     |
| 総ビリルビン (mg/dL)                            | 0.3        | 0.39        | 0.24        | 0.41        | 0.36        | 0.39        | 0.81        | 0.6                | 0.58  |
| 直接ビリルビン (mg/dL)                           | 0.02       | 0.04        | 0.02        | 0.04        | 0.05        | 0.05        | 0.1         | 0.1                | 0.12  |
| AST (GOT) (IU/L)                          | 20         | 24          | 17          | 33          | 21          | 40          | 52          | 17                 | 17    |
| ALT (GPT) (IU/L)                          | 23         | 32          | 20          | 50          | 22          | 117         | 108         | 26                 | 23    |
| 血糖 (mg/dL)                                | 261        | 181         | 285         | 168         | 360         | 235         | 300         | 438                | 390   |
| 血清クレアチニン (mg/dL)                          | 0.9        | 0.9         | 1           | 0.9         | 1           | 1.3         | 1.2         | 1.2                | 1     |
| BUN (mg/dL)                               | 20.8       | 18.7        | 20.7        | 22.2        | 23.2        | 25.4        | 24.8        | 26.4               | 25    |
| 総コレステロール (mg/dL)                          | 166        | 141         | 171         | 141         | 152         | 155         | 167         | 117                | 94    |
| トリグリセライド (mg/dL)                          | 245        | 193         | 253         | 118         | 183         | 192         | 84          | —                  | 62    |
| CRP (mg/dL)                               | —          | —           | —           | —           | —           | —           | —           | 10.4               | 15    |
| 白血球数 (/mm <sup>3</sup> )                  | 9100       | 11400       | 10900       | 10700       | 12200       | 11300       | 15200       | 36500              | 33800 |
| 顆粒球 (%)                                   | —          | —           | —           | —           | —           | —           | 69          | 95                 | —     |
| リンパ球 (%)                                  | —          | —           | —           | —           | —           | —           | 21          | 2                  | —     |
| 単球 (%)                                    | —          | —           | —           | —           | —           | —           | 8           | 3                  | —     |
| 好酸球 (%)                                   | —          | —           | —           | —           | —           | —           | 2           | —                  | —     |
| 赤血球数 (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> ) | 403        | 389         | 423         | 398         | 467         | 457         | 462         | 505                | 460   |
| ヘモグロビン (g/dL)                             | 12.3       | 11.7        | 12.9        | 12.2        | 14.2        | 13.9        | 14.1        | 15.3               | 14    |
| ヘマトクリット (%)                               | 37.6       | 35.6        | 38.7        | 36.3        | 42.9        | 42.7        | 42.7        | 46.1               | 41.5  |
| 血小板数 (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> ) | 34.8       | 35.4        | 35.1        | 37.2        | 41.9        | 41          | 29.5        | 21.9               | 23.8  |
| 出血時間 (min)                                | 2          | —           | —           | —           | —           | —           | —           | —                  | —     |
| APTT (sec)                                | 32.2       | —           | —           | —           | —           | —           | —           | 34.2               | —     |
| PT (sec)                                  | 10.1       | —           | —           | —           | —           | —           | —           | 14.3               | —     |
| PTINR (INR)                               | 0.85       | —           | —           | —           | —           | —           | —           | 1.21               | —     |
| フィブリノーゲン (mg/dL)                          | —          | —           | —           | —           | —           | —           | —           | 229                | —     |
| D-ダイマー (µg/mL)                            | —          | —           | —           | —           | —           | —           | —           | 5.2                | —     |

併用薬: グリメピリド, ヒューマンモノコンポーネントインスリン, カンデサルタンシレキセチル, アトルバスタチンカルシウム水和物