

テラビック[®]錠 250mg 適正使用に関する重要なお知らせ

2012 年 5 月

田辺三菱製薬株式会社

テラビック[®]錠 250mg 投与中における 急性腎不全等の重篤な腎機能障害について

C 型慢性肝炎治療薬「テラビック[®]錠 250mg」（以下、テラビックと記載）は、2011 年 11 月 28 日の販売開始以降、3,358 例の患者に使用されており、急性腎不全 7 例を含む重篤な腎機能障害*が 17 例報告されております(2012 年 5 月 8 日時点) **(添付 1)**。

*：血中クレアチニン値あるいは血中尿素窒素値（BUN）の増加が副作用の重篤度分類基準（薬安第 80 号、1992 年 6 月 29 日）の「グレード 3」に該当する症例あるいは副作用名として「急性腎不全」または「腎不全」の症例を指します。医療機関より報告された腎障害に関する症例は 331 例であり、そのうち独立行政法人医薬品医療機器総合機構へ報告した症例は 63 例です。

テラビック投与中における急性腎不全等の重篤な腎機能障害について、下記の事項にご留意ください。

投与開始 1 週間以内は、週 2 回、腎機能検査を実施してください

- ・重篤な腎機能障害は投与開始早期（1 週間以内）に多く見られます。（図 1 参照）
- ・テラビック投与時には定期的な腎機能検査の実施、特に投与開始 1 週間以内では少なくとも週 2 回の腎機能検査実施をお願いします。
- ・血中クレアチニンの顕著な増加等が認められた場合は、リスク・ベネフィットをご考慮のうえ、テラビックの投与を中止するなど適切な処置を行って下さい。

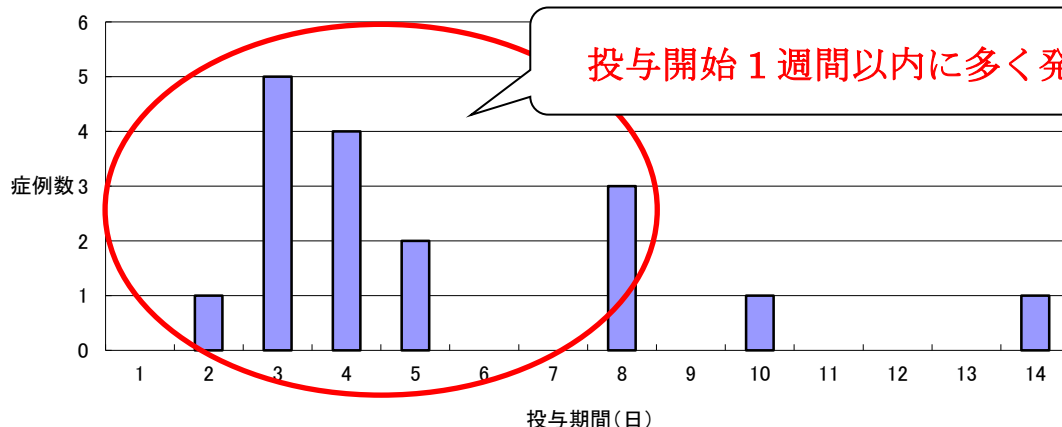


図 1. 腎機能障害発現時期

■急性腎不全等の重篤な腎機能障害の概要〔2012年5月8日時点〕

1) 副作用の内訳

急性腎不全等の重篤な腎機能障害 17 例 19 件の内訳は、急性腎不全 7 件、腎障害 6 件、腎機能障害 2 件、血中尿素増加 2 件、腎不全 1 件、血中クレアチニン増加 1 件です。

2) 腎機能障害発現時期

急性腎不全等の重篤な腎機能障害 17 例において、腎機能障害が発現した時期は、テラビックの投与開始 1 週以内に 12 例、投与開始 2 週目では 5 例に発現しています（図 1 参照）。

3) 患者背景

急性腎不全等の重篤な腎機能障害 17 例の患者背景は、以下のとおりです。

性別	男性 13 例、女性 4 例
年齢	中央値 61 歳（最小 54 歳、最大 78 歳）
体重	中央値 63.5 kg（最小 39 kg、最大 78 kg）
テラビックの投与開始量	2250mg/日 15 例、1500mg/日 2 例

4) 臨床検査値の変動

急性腎不全等の重篤な腎機能障害 17 例における血中クレアチニン値は、テラビック投与前の中央値（最小、最大）が 0.85 mg/dL（0.50 mg/dL、1.26 mg/dL）であるのに対し、最大変化時の中央値（最小、最大）は 4.03 mg/dL（1.95 mg/dL、8.70 mg/dL）です（図 2）。

また、eGFR は、テラビック投与前の中央値（最小、最大）が 70.3 mL/分/1.73 m²（45.5 mL/分/1.73 m²、95.9 mL/分/1.73 m²）であるのに対し、最大変化時の中央値（最小、最大）は 13.0 mL/分/1.73 m²（4.2 mL/分/1.73 m²、28.7 mL/分/1.73 m²）です（図 2）。

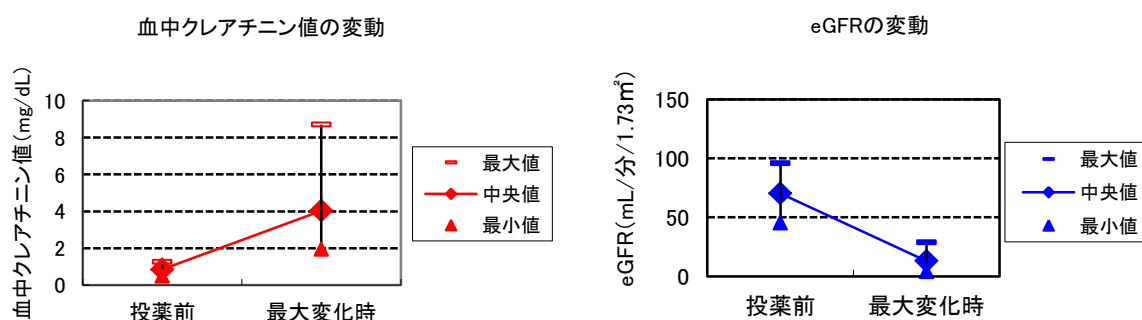


図 2. 臨床検査値の変動

5) 処置の状況・転帰

急性腎不全等の重篤な腎機能障害に関する副作用 17 例における処置は、本剤の投与中止が 16 例、本剤の投与量減量が 1 例です。また、補液が 9 例、透析が 1 例に実施されています。

転帰は、回復・軽快が 14 件、未回復 2 件（調査中の 3 件を除く）です。

6) 症例の概要

① 症例No.1

患者		1日投与量 投与期間	副作用	
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
女 50歳代	C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 (腎結石症) (胆石症) (中耳炎) (自己免疫性甲状腺炎) (喘息) (慢性膵炎)	2,250mg 5日間	倦怠感、発熱、発疹、嘔吐、血中クレアチニン増加、C-反応性蛋白増加、血中尿素増加 インターフェロン+リバビリンの前治療歴あり。 投与開始前日の臨床検査値：Hb 12.7g/dL、血中クレアチニン値0.97 mg/dL。尿酸値8.6 mg/dL。BUN20 mg/dL。 投与開始日 (投与1日目) テラビック(2250mg/日)、リバビリン(400mg/日)、ペグインターフェロンアルファ-2b(1.5μg/kg)投与開始。 投与2日目 37°C前後の発熱、倦怠感。 投与3日目 発疹発現。 【重症度】グレード1:体表面積の50%以下(限局性) 【そう痒感】無 嘔吐、微熱、倦怠感、胃部不快感。メトクロプラミド錠5mg(5mg/日頓用、～投与7日目)経口処方。 投与4日目 嘔吐。 投与5日目 CRP値上昇、BUN値上昇発現。 (発現日) 血中クレアチニン値5.7mg/dLまで上昇。テラビックによる急性腎障害。BUN77mg/dL。CRP5.79mg/dL。ペグインターフェロンアルファ-2b、リバビリン、テラビック投与中止。 腎臓内科医師に診察依頼。以前より右腎萎縮は指摘されていたが、治療を要するものではなかった。バルサルタン一旦中止。アロプリノール300mg→100mgへ減量。ファモチジン口腔内崩壊錠からランソプラゾール口腔内崩壊錠に変更。酸化マグネシウム製剤一旦中止。オロパタジン塩酸塩処方。補液、尿量測定等で経過をみた。 ブドウ糖-電解質輸液500mL(500mL/日、～投与6日目)、乳酸リンゲル輸液500mL(500mL/日)静注投与。 大腿、下腿、上肢、背中等を中心に発赤性小発疹多数出現。痛み・かゆみなし。 嘔吐。 投与6日目 皮疹の増悪なし。嘔吐。 37.3°Cの発熱。クレアチニン値5.38mg/dL、BUN80mg/dLに上昇。 オロパタジン塩酸塩錠5mg(10mg/日)、オロパタジン塩酸塩OD錠5mg(5mg/日、～投与12日目)経口投与。生食500mL(500mL/日、～投与9日目)、ビタメジン静注用(1バイアル/日、～投与9日目)静注投与。 投与7日目 尿増加。倦怠感、食欲不振。 朝38°C台の発熱から36.6°Cに低下。嘔吐回復。 スルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウム静注用1g(1g/日、～投与12日目)静注投与。 投与9日目 発熱回復。 投与12日目 発疹、倦怠感回復。 投与13日目 オロパタジン塩酸塩OD錠5mg(10mg/日)経口投与。 投与15日目 データ、全身状態ともに改善。 クレアチニン値上昇、BUN値上昇軽快。CRP値上昇回復。	
併用薬：ファモチジン、レボチロキシジンナトリウム水和物、バルサルタン、酪酸菌配合剤、クエン酸第一鉄ナトリウム、カモスタットメシル酸塩、ゾルピデム酒石酸塩、レバミピド、デキストロメトर्फェン臭化水素酸塩水和物、メコバラミン、カリジノゲナーゼ、テオフィリン、酸化マグネシウム、アロプリノール、ランソプラゾール				

測定日	投与開始日	5日目	6日目	7日目	9日目	12日目	15日目
血清クレアチニン(mg/dL)		0.97	5.70	5.38	3.19	1.71	1.23
BUN(mg/dL)		20	77	80	51	20	13
尿酸(mg/dL)		8.6	9.5	9.9	9.0	5.8	6.0

②症例No.2

患者		1日投与量 投与期間	副作用	
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
男 50歳代	C型慢性肝炎 におけるウイルス血症の改善 (高血圧)	2,250mg 5日間 1,500mg 継続	血中クレアチニン増加、血中尿素増加、血中尿酸増加、発疹	
			インターフェロン+リバビリンの前治療歴あり。 投与開始前日の臨床検査値：Hb 14g/dL 投与開始日(投与1日目) テラビック(2250mg/日)、ペグインターフェロンアルファ-2b(1.5μg/kg/週)投与開始。 発熱発現。ロキソプロフェン(60mg/日頓用)経口投与。 投与3日目(発現日) 血清クレアチニン、BUN、尿酸上昇あり。 血液検査実施。BUN 28.1 mg/dL、尿酸値 8.5 mg/dLに上昇。 発熱軽快。 投与4日目 両上肢に発疹出現。 【重症度】グレード2:体表面積の50%以下(多発性/びまん性) 【そう痒感】有 レボセチリジン塩酸塩(5mg/日)経口投与。 投与5日目 掻痒感あり。クロタミトン・ヒドロコルチゾン配合クリーム(適量)塗布投与。 投与6日目 血液検査実施。さらに上昇(血清クレアチニン 2.04 mg/dL、BUN 41.6 mg/dL、尿酸 12.9 mg/dL)のためテラビック 2250mg/日から 1500mg/日へ減量、および500mLの補液を行った。 発疹が両上肢、単径部、腹部、背部に広がる。レボセチリジン塩酸塩をオロパタジン塩酸塩(10mg/日)経口投与に変更。モサプリドクエン酸塩(15mg/日)経口投与。 輸液(500mL/日、～投与14日目)静注投与。 投与7日目 血清クレアチニン、BUN、尿酸値の値は低下。 投与8日目 血清クレアチニン、BUN、尿酸値の値はさらに低下した。 投与9日目 発疹変化なし。 投与36日目 発疹回復。	
併用薬：テルミサルタン、ラベプラゾールナトリウム				

測定日	投与1日前	3日目	6日目	7日目	8日目	15日目	22日目	29日目	36日目
血清クレアチニン(mg/dL)	1.16	1.71	2.04	1.71	1.51	1.67	1.55	1.55	1.37
BUN(mg/dL)	18.1	28.1	41.6	38.4	29.5				17.2
尿酸(mg/dL)	5.2	8.5	12.9	11.2	9.0	10.1	9.9	7.7	7.5

添付1 市販後の急性腎不全等の重篤な腎機能障害の症例一覧表
 [2012年5月8日時点]

No.	性別	年齢	副作用(PT)	投与開始から発現までの日数	転帰	本剤以外の被疑薬	合併症(PT)
1	女	57歳	腎障害 腎障害	3 69	軽快 軽快	レベトール	不眠症 鉄欠乏性貧血 高脂血症
2	女	74歳	急性腎不全	8	回復		高血圧 不眠症
3	男	66歳	腎障害	4	回復	レベトール ペグインターフェロン アルファ -2b(遺伝子組換え) クラリチン	高血圧
4	男	63歳	腎不全	4	調査中	レベトール ペグイントロン	鉄欠乏性貧血 2型糖尿病
5	女	58歳	急性腎不全	2	軽快		胃食道逆流性疾患 高血圧 高脂血症
6	男	56歳	腎障害	14	回復		糖尿病性腎症 糖尿病 高血圧
7	男	59歳	急性腎不全	3	軽快		高血圧 糖尿病
8	男	61歳	腎障害	8	調査中		胆石症
9	男	63歳	腎障害	4	回復		高血圧 甲状腺機能低下症
10	男	54歳	血中尿素増加	3	軽快	ペグインターフェロン アルファ -2b(遺伝子組換え)	高血圧
11	女	58歳	血中尿素増加 血中クレアチ ニン増加	5 5	軽快 軽快	レベトール ペグイントロン	腎結石症 胆石症 中耳炎 自己免疫性甲状腺炎 喘息 慢性膵炎
12	男	59歳	急性腎不全	10	軽快		不眠症 緑内障 高血圧
13	男	60歳	腎機能障害	5	調査中	レベトール	高血圧 高尿酸血症
14	男	69歳	腎機能障害	4	軽快	レベトール ペグイントロン	2型糖尿病 高血圧
15	男	78歳	急性腎不全	8	未回復	レベトール ペグイントロン	高血圧 糖尿病
16	男	67歳	急性腎不全	3	軽快		心房細動 高血圧
17	男	65歳	急性腎不全	3	未回復	ペグイントロン レベトール	

今後の調査の進行、詳細な情報の検討により、本情報が変更になる可能性がありますので、あらかじめご了承くださいませようお願いします。