

テラビック®錠 250mg 適正使用に関するお知らせ

2013年2月

田辺三菱製薬株式会社

テラビック®錠 250mg 投与例における 重篤な感染症への注意喚起について

平素は弊社製品につきまして格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

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、9,941例の患者に使用されており、敗血症を含む重篤な感染症が85例報告されております（2013年4月30日時点）。

テラビックを含む3剤併用療法では、易感染性となり、感染症及び感染症の増悪を誘発し敗血症に至ることがありますので、感染症の発現には下記事項のとおり十分ご留意ください。

テラビックを含む3剤併用療法では、易感染性となり、感染症及び感染症の増悪を誘発し敗血症に至ることがありますので、十分な観察を行ってください。

- 3剤併用療法中には、臨床症状（発熱等）及び定期的な白血球分画測定、CRP値測定など十分な観察を行い、感染症の早期発見に留意していただき、異常が認められた場合には投与中止、抗菌薬投与など、適切な処置を行ってください。
- 敗血症等の特に重篤な感染症発現例には、高齢者や、経口ステロイド投与が行われている例もありました。

■重篤な感染症の発現状況（2013年4月30日時点）

1) 重篤な感染症の内訳〔表1参照〕

重篤な感染症は85例（102件）*に認められ、主なものは敗血症17例、腎盂腎炎16例、肺炎16例、尿路感染13例等でした。特に敗血症17例では、4例は腎盂腎炎を、3例は尿路感染を伴っていました。

* 転帰死亡は5例（敗血症4例及び死因調査中1例）に認められています。敗血症4例のうち1例は中毒性表皮壊死融解症（TEN）を伴う症例であり、本症例については「テラビック錠 250mg 使用上の注意改訂のお知らせ（2012年12月発行）」をご参照ください。

表1. 重篤な感染症発現状況

副作用名	発現件数	副作用名	発現件数
敗血症* ¹	17	帯状疱疹	4
腎盂腎炎* ²	16	気管支炎	4
肺炎* ³	16	サイトメガロウイルス感染	2
尿路感染* ⁴	13	胃腸炎	2
蜂巣炎	6	壊死性筋膜炎	2

発現件数が1件の副作用は、ガス壊疽、サイトメガロウイルス性腸炎、リンパ節結核、咽頭炎、感染性脊椎炎、感染性腹膜炎、結核性胸膜炎、細菌感染、細菌性心膜炎、全身性カンジダ、虫垂炎、糖尿病性壊疽、脳膿瘍、肺結核、肺膿瘍、皮下組織膿瘍、鼻咽頭炎、副鼻腔炎、膀胱炎でした。

*1：ブドウ球菌性敗血症、敗血症性ショックを含む

*2：急性腎盂腎炎を含む

*3：サイトメガロウイルス性肺炎を含む

*4：大腸菌性尿路感染を含む

2) 敗血症の概要〔表2参照〕

敗血症を発現した17例の年齢の中央値は64歳であり、多くの症例が高齢者でした。17例中9例が発現までに経口ステロイドを使用しており、転帰は17例中12例が回復・軽快、1例が未回復、4例が死亡でした。死亡の4例中2例は高齢者で、4例中3例で経口ステロイドを使用していました。

表2. 敗血症発現例の概要

発現例数	17例
性別	男性7例、女性10例
年齢	中央値64歳（最大70歳、最小44歳）
合併症* ¹	高血圧7例、不眠症3例、糖尿病2例
発現までの経口ステロイド使用の有無	有9例、無8例
テラビック初回投与量	2250mg/日3例、1500mg/日14例
投与開始～発症までの日数	中央値72日目（最大127日目、最小10日目）
転帰	回復・軽快12例* ² 、未回復1例、死亡4例* ³

*1：2例以上の合併症を記載しました。

*2：回復・後遺症ありの1例を含みます。

*3：2012年11月30日時点からの追加2例のうち1例は、当初は敗血症の転帰は軽快とご報告いただきましたが、その後に敗血症が持続していたとご報告いただきました。他の1例は、痔瘻からの感染が原因で敗血症性ショックにより死亡に至りました。

テラビック[®]錠 250mg 投与例における重篤な感染症について

東北大学加齢医学研究所
抗感染症薬開発研究部門
教授 渡辺 彰 先生

テラビック[®]錠 250mg（以下、テラビックと記載）を含むペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンとの3剤併用療法では、敗血症などの重篤な感染症が発症することがあります。

特に敗血症は、腎盂腎炎といった尿路感染症、肺炎などの呼吸器感染症が主な感染巣として知られており、これらは3剤併用療法で認められる感染症です。

3剤併用療法では、以下の点に留意いただき、感染症の早期診断・早期治療を行うことが重要です。

1. 感染症のマーカーとなる白血球分画やCRP値などの定期的なモニターの実施や発熱などの臨床症状を十分に観察することが必要です。
2. 発熱、倦怠感、咳など、「いつもと違うな」と思う臨床症状が認められたら、速やかに主治医の診断を受けるよう患者さんに指導してください。
3. 一般的に高齢者や経口ステロイドを併用している場合は免疫機能が低下していることから、特に感染症の発現に留意することが必要です。
4. 重篤な感染症が認められたら、薬剤の投与中止や速やかな抗菌薬の投与など適切な処置を行ってください。

■重篤な感染症の概要

<敗血症>

患者		1日投与量	副作用	
性・年齢	使用理由 (合併症)	投与期間	経過及び処置	
女 60歳代	C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 (臍管内乳頭粘液性腫瘍)	1,500mg 85日間	敗血症、高尿酸血症、発疹、紅斑、播種性血管内凝固、急性呼吸窮迫症候群、腎盂腎炎、腎障害、肝障害 肝細胞癌の既往歴あり。インターフェロン+リバビリンの前治療歴なし。	
			3剤併用療法 投与開始日 投与5日目 投与6日目 時期不明 投与8日目 投与15日目 時期不明 投与38日目 投与40日目 投与47日目 投与52日目 投与58日目 投与64日目 投与79日目 投与81日目 投与85日目 (投与中止日) 中止3日後 中止4日後 中止5日後 中止6日後 中止7日後 中止8日後 中止9日後 中止10日後	本剤 1500mg/日、リバビリン 400mg/日、ペグインターフェロン α -2b 80 μ g/週療法開始。 高尿酸血症発現。尿酸値 7.3 mg/dL。 フェブキソスタット (10mg/日)開始。 フェブキソスタット(10mg/日、～投与 85 日目)経口投与。 尿酸値 6.2 mg/dL と改善。 発疹 (点状皮疹(両下腿)) 発現。両下腿点状皮疹出現。 【重症度】 グレード 1 : 体表面積の 50%以下(限局性) 【そう痒感】 無 点状皮疹(両下腿)軽快。 両上肢～胸腹部に浸潤性不整形紅斑出現。 【重症度】 グレード 3 : 体表面積の 50%を超える 【そう痒感】 有 当院皮膚科を受診し、フェキソフェナジン塩酸塩 (120mg/日、～投与 85 日目、経口)、プレドニゾロン (30mg/日、～投与 58 日目、経口)、クロバタゾールプロピオン酸塩軟膏 0.05%開始となった。 皮疹消退傾向あり。 クロバタゾールプロピオン酸塩軟膏 0.05%(25g/日頓用、経皮投与)。 皮疹さらに消退し、褐色調となる。 皮疹軽快のため、プレドニゾロン (20mg/日、～投与 64 日目、経口)に減量。 皮疹軽快のため、プレドニゾロン (15mg/日、経口)に減量。 ペグインターフェロン α -2b 最終投与。 関節痛、悪感、食欲低下出現。当科外来受診せず。 腎盂腎炎、敗血症、播種性血管内凝固、急性呼吸窮迫症候群、腎障害、肝障害発現。再度高尿酸血症発現。 当科外来受診時に、関節痛、悪感、食欲低下症状および、肝障害、脱水、CRP 上昇、好中球上昇、腎障害を認め、尿培養検査で、E.coli、プロテウスミラビリスが検出され、血液培養でプロテウスミラビリスが検出されたことから、腎盂腎炎による敗血症と診断。当科緊急入院となった。 本日をもって、本剤とリバビリンを中止した。 急性呼吸窮迫症候群を発症。ICU 入室にて NPPV (非侵襲的陽圧換気療法) 集中管理となった。腎機能の改善に伴い 抗生剤の用量増量。 高尿酸血症未回復。 プレドニゾロン (10mg/日、経口) に減量。 非侵襲的陽圧での呼吸管理するも PaO ₂ 改善なく、気管内挿管を実施。人工呼吸管理となる (持続陽圧呼吸療法+プレッシャーサポート)。 ビリルビン上昇傾向改善なく、Tbil 13.6 mg/dL と上昇。 低血圧、副腎皮質機能不全のためプレドニゾロン内服 10→15mg/day に増量。酸素化は横ばいも肝機能障害増悪。 再度 38℃台の熱発あり。血液検査上 CRP 改善、血小板数改善傾向も、肝機能障害は更に増悪。 入院加療中。 敗血症、播種性血管内凝固、急性呼吸窮迫症候群、腎盂腎炎、腎障害、肝障害未回復。浸潤性不整形紅斑軽快。 夜間に 39℃超の熱発あり。 敗血症性ショック。昇圧剤、アルブミン製剤投与も尿量保てず。血圧も低下。 敗血症により、永眠。
併用薬：ペグインターフェロン*、リバビリン*、ウルソデオキシコール酸、アムロジピンバシル酸塩、イミダプリル塩酸塩、ボラプレジンク、フェブキソスタット				

*併用被疑薬

<臨床検査値①>

	投与 1 日前	投与 5 日目	投与 8 日目	投与 12 日目	投与 22 日目	投与 29 日目	投与 35 日目	投与 42 日目	投与 50 日目	投与 57 日目	投与 64 日目	投与 71 日目	投与 79 日目
白血球数(/mm ³)	4000		3000	2800	2700	3100	4600	5700	5400	4700	5900	4700	4900
好中球数(/mm ³)	2800		1590	1512	1755	1736	3220	4446	4644	3901	5251	4136	3675
好中球(%)	70		53	54	65	56	70	78	86	83	89	88	75
赤血球数(10 ⁴ /mm ³)													
ヘモグロビン量(g/dL)	10.9		11.5	12.1	11.0	11.9	11.7	12.2	12.0	11.8	11.7	11.0	10.2
ヘマトクリット値(%)													
血小板数(10 ⁴ /mm ³)	14.6		13.0	14.3	14.1	14.4	14.9	17.7	13.1	14.5	13.1	17.1	24.2
PT(%)													
PT-INR													
APTT(sec)													
D ダイマー(μg/mL)													
CRP(mg/dL)			0.06								4.12		
CK(CPK)(IU/L)													
尿酸(mg/dL)	5.8	7.3	6.2	4.9	5.1		5.4	5.8	5.7		4.2		
Na(mEq/L)													
K(mEq/L)													
Cl(mEq/L)													
BUN(mg/dL)									18		19		
血清クレアチニン(mg/dL)	0.62		0.62	0.60	0.63		0.67	0.79	0.68		0.76		
糸球体濾過値(mL/min)													
総蛋白(g/dL)													
アルブミン(g/dL)													
総ビリルビン(mg/dL)											1.0		
直接ビリルビン(mg/dL)													
AST(GOT)(IU/L)	98												
ALT(GPT)(IU/L)	110												
ALP(IU/L)													
LAP(IU/L)													
γ-GTP(IU/L)													
コリンエステラーゼ(IU/L)													
LDH(WU)													
血糖(mg/dL)													
FIO2(%)													
血液 pH													
PaCO2(mmHg)													
PaO2(mmHg)													
血液ガス tHB(g/dL)													
血液ガス Hct(%)													
HCO3(mmol/L)													
ABE(mEq/L)													
SBE(mEq/L)													
AnGap(mmol/L)													
尿中β2-マイクログロブリン(μg/L)													
β-N-アセチルグルコサミナーゼ(IU/L)													
尿中ナトリウム(mEq/day)													
尿中カリウム(mEq/day)													
尿中尿素窒素(g/day)													
尿中クレアチニン(mg/day)													
尿中尿酸(mg/day)													
尿中総蛋白(mg/day)													
尿量(mL/day)													
尿混濁(定性)													
尿比重													
尿 pH													
尿蛋白(定性)													
尿蛋白(mg/dL)													
尿糖(定性)													
尿ケトン体(定性)													
尿潜血(定性)													
尿潜血(定量)(mg/dL)													
尿ウロビリノーゲン(定性)													
尿ウロビリノーゲン(mg/dL)													
尿ビリルビン(定性)													
尿ビリルビン(mg/dL)													
尿亜硝酸塩(定性)													
尿沈渣(赤血球)(*1)													
尿沈渣(白血球)(*1)													
尿沈渣(扁平上皮)(*1)													
尿沈渣(尿細管上皮)(*1)													
尿沈渣(封入体細胞)(定性)													
尿沈渣(硝子円柱)(*2)													
尿沈渣(顆粒円柱)(*2)													
尿沈渣(上皮円柱)(*2)													
尿沈渣(細菌類)(定性)													

*1: 個/視野 (400 倍)

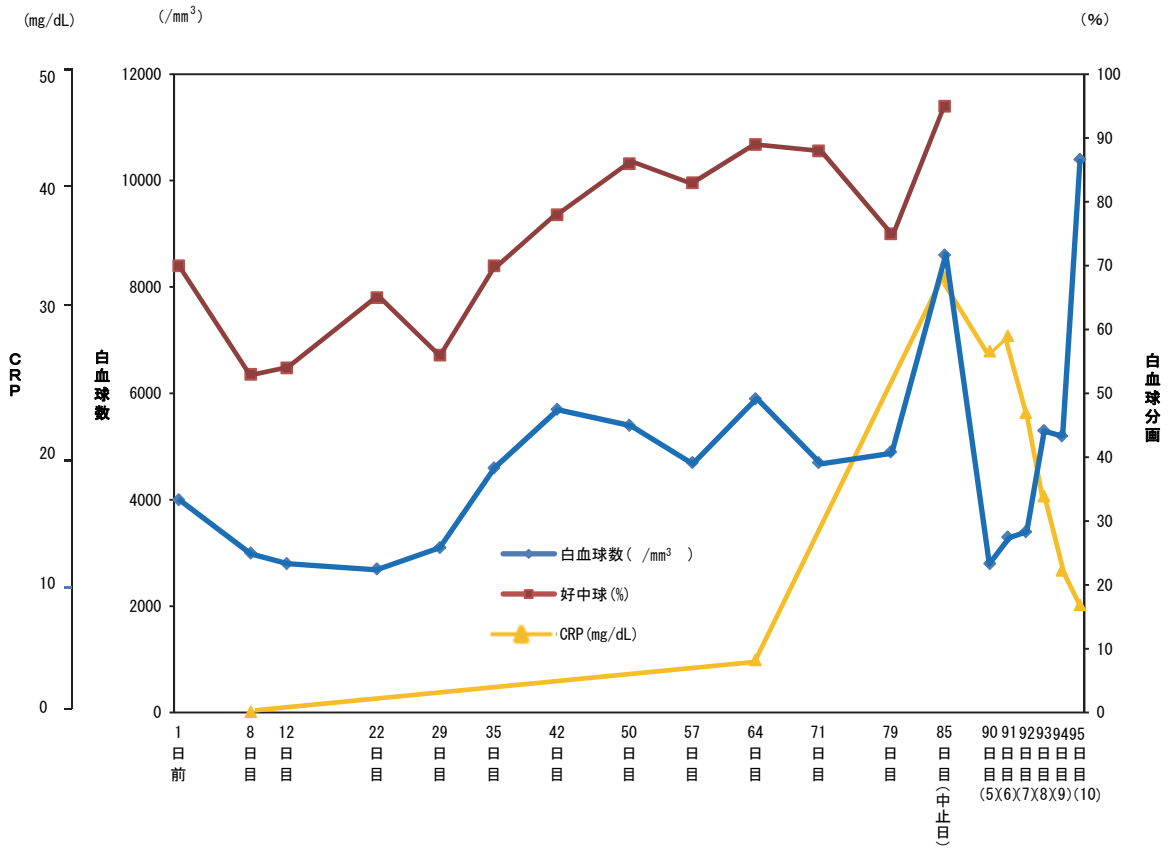
*2: 個/視野 (100 倍)

<臨床検査値②>

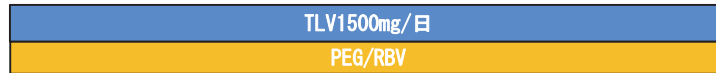
	投与 中止日 (85日目)	中止 4日後 (89日目)	中止 5日後 (90日目)	中止 6日後 (91日目)	中止 7日後 (92日目)	中止 8日後 (93日目)	中止 9日後 (94日目)			中止 10日後 (95日目)				
白血球数(/mm ³)	8600		2800	3300	3300	3400	5300	5200				10400		
好中球数(/mm ³)	8170													
好中球(%)	95													
赤血球数(10 ⁴ /mm ³)			273	252	252	297	311	286				237		
ヘモグロビン量(g/dL)	9.2		8.3	7.9	7.9	9.3	9.8	9.0				7.7		
ヘマトクリット値(%)			24.4	22.5	22.6	26.9	28.3	26.2				22.3		
血小板数(10 ⁴ /mm ³)	6.1		3.2	2.6	2.3	2.5	2.9	2.6				2.9		
PT(%)			48.6		51.1	54.6	55.3	45.6				24.7		
PT-INR			1.41		1.38	1.34	1.33	1.45				2.17		
APTT(sec)			31.8		33.2	36.3	37.2	43.2				61.4		
Dダイマー(μg/mL)			42.5					65.9				114.3		
CRP(mg/dL)	34.1		28.30		29.51	23.48	16.95	11.13				8.43		
CK(CPK)(IU/L)			54		34	151	69	51				96		
尿酸(mg/dL)	13.4													
Na(mEq/L)			168		163	163	164	163				163		
K(mEq/L)			3.1		2.7	3.1	3.9	4.3				5.9		
Cl(mEq/L)			130		126	126	130	134				124		
BUN(mg/dL)	79		49		59	54	51	52				73		
血清クレアチニン(mg/dL)	2.12		1.02		1.12	1.09	1.11	1.26				2.34		
糸球体濾過値(mL/min)			42.34		38.22	39.37	38.60	33.60				17.07		
総蛋白(g/dL)			5.0		5.2	4.9	5.0	4.6				4.7		
アルブミン(g/dL)			2.6		2.1	2.4	2.2	2.2				2.8		
総ビリルビン(mg/dL)	3.5		13.6		14.7	20.4	26.1	29.2				33.8		
直接ビリルビン(mg/dL)			9.4		10.3	14.2	18.1	20.4				23.6		
AST(GOT)(IU/L)			205		135	169	226	261				357		
ALT(GPT)(IU/L)			102		94	94	113	134				138		
ALP(IU/L)			365		378	548	908	1170				1156		
LAP(IU/L)			142		132	179	234	229				187		
γ-GTP(IU/L)			143		113	172	269	275				222		
コリンエステラーゼ(IU/L)			105		83	77	76	62				42		
LDH(WU)			1074		998	1220	1653	1705				1910		
血糖(mg/dL)			137		162	189	188	149				64		
FIO2(%)								50.0	55.0	55.0	55.0	60.0	60.0	60.0
血液 pH								7.464	7.473	7.481	7.401	7.262	7.294	7.163
PaCO2(mmHg)								23.3	22.4	19.6	17.9	20.7	19.7	20.5
PaO2(mmHg)								61.3	63.9	68.4	63.5	60.9	62.8	64.4
血液ガス tHB(g/dL)								8.0	8.2	8.7	9.0	8.1	7.3	7.4
血液ガス Hct(%)								24.8	25.5	26.9	27.9	25.3	22.9	23.2
HCO3(mmol/L)								16.5	16.2	14.5	10.8	9.0	9.3	7.1
ABE(mEq/L)								-6.0	-6.1	-7.6	-12.4	-16.6	-15.9	-20.1
SBE(mEq/L)								-6.6	-6.8	-8.4	-13.2	-16.8	-16.1	-20.1
AnGap(mmol/L)								16.3	16.6	16.7	19.9	28.5	28.1	26.3
尿中β2-マイクログロブリン(μg/L)	50725	47608												
β-N-アセチルグルコサミニダーゼ(IU/L)	22.42	26.40												
尿中ナトリウム(mEq/day)		37												
尿中カリウム(mEq/day)		38.2												
尿中尿素窒素(g/day)		9.695												
尿中クレアチニン(mg/day)		627.5												
尿中尿酸(mg/day)		532.0												
尿中総蛋白(mg/day)		1058												
尿量(mL/day)		1430												
尿混濁(定性)	1+	-												
尿比重	1.012	1.014												
尿 pH	6.5	6.0												
尿蛋白(定性)	1+	1+												
尿蛋白(mg/dL)	50	30												
尿糖(定性)	NORMAL	NORMAL												
尿ケトン体(定性)	-	-												
尿潜血(定性)	1+	1+												
尿潜血(定量)(mg/dL)	0.10	0.10												
尿ウロビリノーゲン(定性)	1+	1+												
尿ウロビリノーゲン(mg/dL)	2.0	2.0												
尿ビリルビン(定性)	-	2+												
尿ビリルビン(mg/dL)		2.0												
尿亜硝酸塩(定性)	-	-												
尿沈渣(赤血球)(*1)	10-19/HPF	1-4/HPF												
尿沈渣(白血球)(*1)	30-49/HPF	1/2-5/HPF												
尿沈渣(扁平上皮)(*1)	10-19	1-4												
尿沈渣(尿細管上皮)(*1)	1-4	1-4												
尿沈渣(封入体細胞)(定性)		+												
尿沈渣(硝子円柱)(*2)	1-4	5-9												
尿沈渣(顆粒円柱)(*2)	1-4	1/2-6												
尿沈渣(上皮円柱)(*2)	1/2-5	1-4												
尿沈渣(細菌類)(定性)	3+	-												

*1: 個/視野 (400倍)

*2: 個/視野 (100倍)



3剤併用療法開始からの日数【 () 内はテラビック投与中止からの日数】



本剤(テラビック) : TLV
 ペグインターフェロン α-2b:PEG
 リバビリン : RBV

<腎盂腎炎>

患者		1日投与量	副作用
性・年齢	使用理由 (合併症)	投与期間	経過及び処置
女 60歳代	C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 (合併症なし)	2,250mg 7日間 1,500mg 58日間	腎盂腎炎 インターフェロン+リバビリンの前治療歴あり。 ペグインターフェロンα-2bとリバビリン併用療法を開始。Late responderと判断し72週まで投与を継続したが、最終的には再燃した。副作用として甲状腺機能低下症が出現。約1年後からレボチロキシンナトリウム25μgを内服。 3剤併用療法 投与開始日 投与7日目 投与13日目 投与41日目 投与48日目 投与55日目 投与62日目 投与64日目 (投与中止日) 中止1日後 中止2日後 中止3日後 中止4日後
本剤 2250mg/日、リバビリン 800mg/日、ペグインターフェロンα-2b 1.5μg/kg/週の併用療法開始。 通常量で投与開始したが、入院中に発疹はないがかゆみ強く、食欲減退、嘔気などの消化器症状が出現し、全身倦怠感の出現と合わせて、3週目に本剤を 1500mg/日に減量した。しかし、ペグインターフェロンα-2b とリバビリンは同じ量で投与継続した。5回目の治療でHCVRNA <1.2と低下。 そう痒症発現。 【重症度】未記載 【そう痒感】有 食欲不振回復。 再度食欲減退発現。 第7回目のペグインターフェロンα-2b 皮下注射時から食欲低下、全身の特定できないかゆみ(薬疹は認めない)、全身倦怠感、顔の発赤なども含めて、プレドニゾロン(20mg/日、～投与61日目、経口)処方。 プレドニゾロンで全身状態改善された。そう痒症軽快。 診察時には腎機能障害もなく、積極的に治療継続の意欲があり、発熱もなく継続することとした。HCVRNAも陰性化し、本人満足。 受診時、食欲不振は改善(しかし少しは継続)。口内炎発現。 別の消化器内科医師の診察で、一週間前から微熱あり、38度になったこともあるが他に症状ないことから、アセトアミノフェン処方される。 3剤療法中止。 全身倦怠感あり、脱水症状と発熱にて救急外来受診し、腎機能障害(BUN 85.6mg/dL、血清クレアチニン 6.0 mg/dL)のため緊急入院した。集中治療室に入室。IVC 虚脱しており、高度の脱水を伴っているものと判断し点滴1日3000mLを開始。 腎盂腎炎発現し抗生剤で治療開始。尿量50mL→700mL→1000mLへと増加傾向。意識は清明となり、腎機能障害は一時的に改善した。 高度の炎症反応あり、本日よりセフェピム塩酸塩水和物投与。CRP 27.8mg/dL。 緊急入院時の使用薬剤として、トロンボモジュリン、オメプラゾールを処方された。 乏尿であったものから、尿量500mL～1000mLと排尿あり。低アルブミン血症(アルブミン1.7g/dL)もあり、アルブミン補充を行った。尿量は維持していた。 経過中、血小板が3.3 →1.5x10 ⁴ /mm ³ と低下したため、DICと診断した。 尿量確保し、SpO ₂ も改善し、飲水もあり状態はやや改善。 昨日までは尿量維持され、vitalは安定していたが、朝方より急に血圧の低下し乏尿が出現した。採血にてHb 4.8g/dLと急に低下あり。消化管出血による出血性ショックが考慮された。 CRP 14.7 mg/dL、口内炎、腎機能障害、腎盂腎炎、脱水未回復。 腎盂腎炎、DIC、消化管出血により死亡。			
併用薬：ペグインターフェロン*、リバビリン*、モサプリドクエン酸塩水和物、ポラブレジンク、リボフラビン、フルスルチアミン			

*併用被疑薬

<病理解剖検査結果>

臨床診断：尿路感染症、腎前性ショック

剖検診断：急性腎盂腎炎・敗血症・DIC、肝硬変（B～F型様肝硬変）、代償期

剖検所見：

A. 敗血症・DIC

- 1) 腎（左 250g 右 250g）急性化膿性腎盂腎炎：腎乳頭～腎皮質に広範な壊死・化膿巣あり。組織学的には、皮質膿瘍、微小膿瘍（遠位尿細管）、糸球体内膿瘍・血栓、小血管内の血栓。G 陽性菌：陰性。
- 2) 膀胱・尿管：粘膜～粘膜下層に好中球を含む炎症細胞浸潤。
- 3) 脾炎（220g）：うっ血、白脾髄残存、担鉄細胞、好中球浸潤。

B. 肝硬変、代償期（1,780g）

- 1) B型～F型様肝硬変：[隔壁を伴う小型偽小葉（2～4mm大）形成あり、間質の幅は狭い。間質にはリンパ球浸潤、偽胆管増生あり]。
- 2) 脾腫（220g）。
- 3) 腹水貯留（200mL）。食道 Varix（-）。

C. その他の所見

1. 心肥大（480g）、心嚢液貯留（20mL、黄色透明）、弁膜に疣贅なし。心筋虚血性線維化（散在性）、冠動脈粥状硬化（最大20%狭窄）。
2. うっ血肺（左 250g 右 330g）、胸水貯留（左 0mL 右 300mL）。
3. 食道・胃・大腸：出血源なし。
4. 胆嚢結石、2個。
5. 大腸：管状腺腫（5mm大）、内腔に凝血塊なし。
6. 骨髄：正形成性骨髄。
7. 大動脈：粥状硬化症。
8. 甲状腺（18g）：コロイド少量、副腎（左 13g 右 14g）、睪：著変なし。
9. 子宮：平滑筋腫、血管内血栓。

解剖の目的：

- (1)感染の状態、(2)貧血の原因

コメント：

- (1)感染の状態：腎盂・尿管・膀胱の急性化膿性炎症。
- (2)貧血について：骨髄抑制はない。消化管出血で明らかなものはない。脱水・低栄養状態。

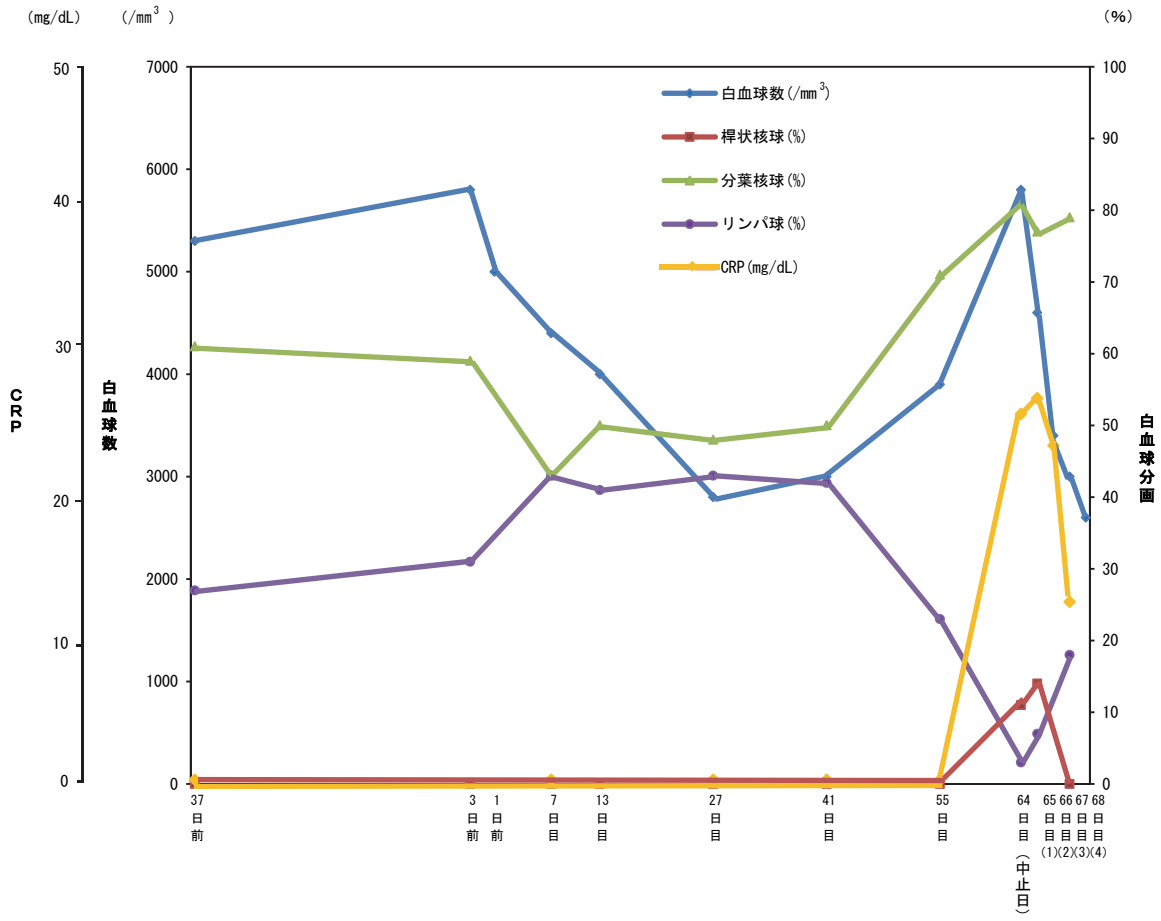
<臨床検査値①>

	投与 86日前	投与 37日前	投与 3日前	投与 前日	投与 7日目	投与 13日目	投与 27日目	投与 41日目	投与 55日目	中止 1日後 (65日目)	中止 2日後 (66日目)	中止 3日後 (67日目)	中止 4日後 (68日目)	
尿酸(mg/dL)		5.3			7.7		8.2	7.2	7.9					
総蛋白(g/dL)		7.7	7.8				7.8	7.6	6.9		4.7		4.6	
アルブミン(g/dL)		4.4	4.4				4.2	4.1	3.7		1.7		2.3	
ALP(IU/L)		236	216				236	193	209		208		168	
AST(GOT)(IU/L)		51	42		23		20	18	17	25	19	29	54	
ALT(GPT)(IU/L)		75	56		31		29	24	29	37	24	21	28	
LDH(IU/L)		257	250				210	190	187		368		466	
γ-GTP(IU/L)		59	71				61	64	64		83		61	
総ビリルビン(mg/dL)		0.7	0.5		0.5		0.6	0.7	0.6	1.8	1.8	2.1	2.3	
直接ビリルビン(mg/dL)		0.1	0.1				0.1	0.1	0.1		1.2		1.6	
BUN(mg/dL)	15.6	12.1	11.8		13.9		18.6	13.8	18.5	85.6	93.0	103.8	126.3	
血糖(mg/dL)		104	102		87			81	102	144	76	74	53	
血清クレアチニン(mg/dL)	0.6	0.6	0.5		0.7		0.8	0.8	1.0	6.0	6.2	6.4	6.7	
アミラーゼ(IU/L)		87	102		133		217	177	219	237	309	473	1030	
CK(CPK)(IU/L)		86	104		34		85	69	45	172	94	201	414	
Na(mEq/L)	143	140	143		138		141	140	139	124	122	121	123	
Cl(mEq/L)	107	102	106		103		103	109	104	88	89	92	90	
K(mEq/L)	4.0	4.3	4.1		3.8		3.6	3.0	3.4	3.7	3.7	4.4	6.3	
白血球数(/mm ³)		5300	5800	5000	4400	4000	2800	3000	3900	5800	4600	3400	3000	2600
赤血球数(10 ⁴ /mm ³)	443	461	434	438	466	442	411	356	314	280	230	223	153	136
ヘモグロビン量(g/dL)	14.1	14.8	13.9	13.6	14.5	14.0	12.9	11.1	9.9	9.0	7.2	7.1	4.8	4.4
ヘマトクリット値(%)	40.9	42.9	41.0	40.8	43.6	40.7	37.5	32.6	29.4	26.0	21.2	20.6	14.2	12.6
平均赤血球容積(fL)		93.1	94.4	93.1	93.5	92.0	91.3	91.4	93.6	92.8	92.3	92.1	92.8	92.2
平均赤血球色素量(pg)		32.1	32.1	31.2	31.2	31.7	31.3	31.3	31.7	32.1	31.4	31.6	31.6	31.9
平均赤血球色素濃度(%)		34.5	33.9	33.5	33.3	34.4	34.3	34.2	33.8	34.5	34.0	34.3	34.0	34.6
血小板数(10 ⁴ /mm ³)	12.8	10.6	11.3	11.6	8.6	8.6	7.1	7.7	6.8	3.3	2.1	1.5	1.7	1.9
MPV(fL)		8.3	8.4	8.2	9.0	9.0	8.9	8.6	7.6	9.8	9.3	9.8	10.1	9.9
前骨髄芽球(%)		0	0		0	0	0	0	0	0	0		0	
前骨髄球(%)		0	0		0	0	0	0	0	0	0		0	
骨髄球(%)		0	0		0	0	0	0	0	0	0		0	
後骨髄球(%)		0	0		0	0	0	0	0	0	0		0	
桿状核球(%)		0	0		0	0	0	0	0	11	14		0	
分葉核球(%)		61	59		43	50	48	50	71	81	77		79	
好酸球(%)		2	2		1	0	0	0	0	1	0		1	
好塩基球(%)		0	0		1	0	0	0	0	0	0		0	
単球(%)		10	8		12	9	9	8	6	4	2		2	
リンパ球(%)		27	31		43	41	43	42	23	3	7		18	
赤芽球(%)		0	0		0	0	0	0	0	0	0		0	
CRP(mg/dL)		0.3			0.3		0.3	0.3	0.3	27.8	28.9	25.6	14.7	
CRP(定性)		-			-		-	-	-	+++++	+++++	+++++	+++++	
PT(sec)		11.9	12.2				11.7	11.9	11.9	12.8	14.5		18.3	
PT-INR		1.00	0.98				0.95	0.97	0.97	1.08	1.15		1.50	
PT(%)		101	105				115	110	110	83	69		42	
PT (コントロール)(sec)		11.9	12.2				12.0	12	12.2	11.9	12.2		11.8	
収縮期血圧(mmHg)							123	116	132					
拡張期血圧(mmHg)							78(70)	71(77)	82					
A/G 比		1.33					1.17	1.17	1.16					
コリンエステラーゼ(IU/L)		290	303				561	573	401					
総コレステロール(mg/dL)		167	303				210	214	211					
中性脂肪(mg/dL)		111	130				178	234	344					
ヒアルロン酸(ng/ml)							468	297	757					
アンモニア窒素(μg/dL)								61	45					
ヘモグロビン HbA1C(%)		5.1	5.2				5.8	5.8	5.8					
網赤血球数(%)							7	16	24					
FT3(pg/mL)		2.6					2.4	2.1	2.3					
FT4(ng/dL)		1.6					1.2	1.3	1.2					
TSH(μ U/mL)		4.40					14.64	22.13	6.39					
AFP(ng/mL)		10	10				6	6	5					

<臨床検査値②>

	投与 86日前	投与 37日前	投与 3日前	投与 前日	投与 7日目	投与 13日目	投与 27日目	投与 41日目	投与 55日目	中止 1日後 (65日目)	中止 2日後 (66日目)	中止 3日後 (67日目)	中止 4日後 (68日目)
PIVKA-II(mAU/ml)		20					14	15	12				
血清鉄(μg/dL)		175											
フェリチン(ng/mL)		80											
LDL コレステロール (mg/dL)			104										
IgG(mg/dL)												734	
IgA(mg/dL)												225	
IgM(mg/dL)												24	
補体 (C3) (mg/dL)												98.3	
補体 (C4) (mg/dL)												28.1	
血清補体価(CH50)(mg/dL)												40	
APTT(sec)										38.0	36.4		39.1
APTT(CNT)(sec)										27.8	26.0		27.5
尿中クレアチニン(mg/dL)											20		
β-N-アセチルグルコサミ ニダーゼ(IU/L)											27.9		
フィブリノーゲン(mg/dL)										682	632		474
フィブリン分解産物 (μg/mL)										26.2	30.0		70.0
D ダイマー(μg/mL)										9.2	11.8		34.5
尿色調(定性)										淡黄褐色	淡黄褐色		淡黄
尿混濁(定性)										微濁	微濁		清
尿比重										1.018	1.011		1.010
尿蛋白(定性)										+++	+++		++
尿糖(定性)										-	-		-
尿ケトン体(定性)										-	-		-
尿ビリルビン(定性)										-	-		-
尿潜血(定性)										+++	+++		+++
尿蛋白(mg/dL)										1143	867		168
尿糖(mg/dL)										-	-		-
尿沈渣(赤血球) (*1)										5-9	50-99 HPF		50-99 HPF
尿沈渣(白血球) (*1)										100-	20-49/ HP		5-9 HPF
尿沈渣(細菌類) (*1)										+++	-		-
尿沈渣 (酵母) (定性)										-	-		-
尿沈渣赤血球数(/mm ³)										185.6	2035.4		551.2
尿沈渣白血球数(/mm ³)										12480.9	1244.1		136.3
尿沈渣上皮細胞数(/mm ³)										323.4	24.8		10.4
尿沈渣円柱数(/mm ³)										4.7	0.5		0.3
尿沈渣細菌数(/mm ³)(個)										99215.7	14367.6		1959.2
尿中ナトリウム(mEq/L)											57		72
尿中クロール(mEq/L)											41		62
尿中カリウム(mEq/L)											7.5		17.3
BNP(pg/mL)													1787.3
ASO													152
抗核抗体(倍)													40>
HOMO(倍)													40>
SPEC(倍)													40>
細胞質型 (抗核抗体) (定性)													-
紡錘体型 (抗核抗体) (定性)													-
ゴルジ体型 (抗核抗体) (定性)													-

*1: 個/視野 (400倍)



3剤併用療法開始からの日数 【 () 内はテラビック投与中止からの日数 】

TLV2250mg/日	1500mg/日
PEG/RBV	

本剤(テラビック) : TLV
 ペグインターフェロン α-2b:PEG
 リバビリン : RBV

【参考】

外傷から感染し敗血症性ショックにより死亡に至った症例(2013年5月追加記載)

一般的に痔瘻等の外傷は感染源となりうることから、本剤を含む3剤併用療法開始前には、外傷の有無の確認を確実に行っていただくことが重要です。

参考までに、担当医師は本剤との因果関係を否定されていますが、痔瘻からの感染が原因で敗血症性ショックにより死亡に至った症例の概要を以下に紹介します。

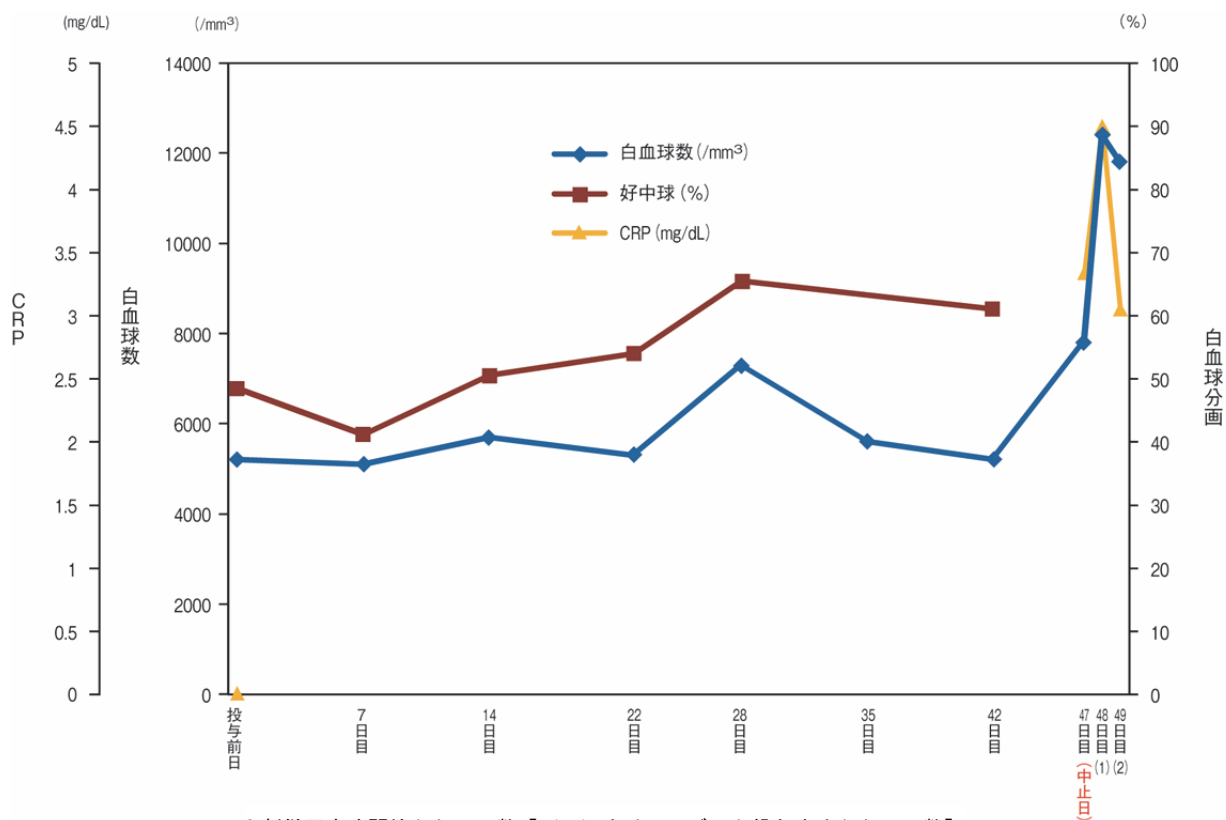
＜敗血症ショックの症例概要＞

患者		1日投与量 投与期間	有害事象	
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 (痔瘻)	1,500mg 46日間	感染性腸炎、壊死性筋膜炎(フルニエ症候群)、敗血症性ショック	
			3剤併用療法開始	本剤(1,500mg/日)投与開始。
			投与42日目	特に平常とかわりなし。気管支喘息も落ち着いている。
			投与47日目 (投与中止日)	感染性腸炎で下痢をした際に創部(痔瘻)より感染して敗血症となり、その後熱発。 6:00 家人と車で来院。血圧 60-20mmHg、心拍数 122bpm、体温 41°C。 6:30 来院中にショックとなり救命センターへ入院。 血培実施(結果:グラム陰性菌(+)(大腸菌))。 抗生剤投与とショックの治療を行う。 8:00 血圧 70-30mmHg、心拍数 131bpm、体温 40°C。 13:00 血圧 90-40mmHg、心拍数 120bpm、体温 40°C。 15:00 血圧 80-30mmHg、心拍数 124bpm、体温 40°C。 20:00 治療反応せず、Septic Lung となり挿管する。 血圧 80-30mmHg、心拍数 131bpm、体温 40°C。 本剤投与中止。
中止1日後	6:00 血圧 90-30mmHg、心拍数 124bpm、体温 40°C。 8:00 血圧 80-30mmHg、心拍数 140bpm、体温 39°C。 9:00 血圧 80-30mmHg、心拍数 126bpm、体温 39°C。 肛囲の発赤、腫脹が広がっており痔ろうからの感染によるフルニエ症候群と診断したが、その時点で vital の維持も難しかった。			
中止2日後	11:00 血圧測定不能、心拍数 VF、体温 37°C。 13:53 治療に反応せず亡くなる。敗血症性ショックにより永眠された。			
		<div style="border: 1px dashed black; padding: 5px;"> <p>＜菌検索＞ 【検体種類】 静脈血、便 【菌種】 大腸菌 【培養方法・結果】 培養：陽性</p> </div>		
		<div style="border: 1px dashed black; padding: 5px;"> <p>＜医師コメント＞ 以前より痔瘻があった。投与47日目に感染性腸炎で下痢をした際にそこから感染して、敗血症性ショックとなった。投与42日目のWBCは5,200/mm³で顆粒球も3,172/mm³あり、治療が感染性腸炎の誘因になったとは考えにくい。</p> </div>		
併用薬:リバビリン、ペグインターフェロン α-2b、モンテルカストナトリウム、プレドニゾロン				

<臨床検査値>

検査項目名	検査日	投与開始前日	投与7日目	投与14日目	投与22日目	投与28日目	投与35日目	投与42日目	投与47日目 (投与中止日)	中止1日後	中止2日後
ヘモグロビン量 (g/dL)		14.2	13.6	13.6	12.4	12.5	13.5	12.6			
白血球数 (/mm ³)		5,200	5,100	5,700	5,300	7,300	5,600	5,200	7,800	12,400	11,800
好中球数 (/mm ³)		2,522	2,101	2,884	2,862	4,782		3,172			
好中球 (%)		48.5	41.2	50.6	54.0	65.5		61.0			
血小板数 (10 ⁴ /mm ³)		9.1	7.1	7.5	4.7	7.8	5.9	4.3			
血糖 (mg/dL)								115			
BUN (mg/dL)		13	12	14	9	10		10			
血清クレアチニン (mg/dL)		0.53	0.66	0.64	0.61	0.66		0.66			
糸球体濾過値 (mL/min)		90	71	73	77	70		70			
尿酸 (mg/dL)		4.0	7.9	7.7	8.1	9.5		9.4			
AST(GOT) (IU/L)		133									
ALT(GPT) (IU/L)		100									
CRP (mg/dL)		<0.03							3.34	4.50	3.05
エンドトキシン (pg/mL)									>1000		

<好中球 (%) 及び CRP の推移>



3 剤併用療法開始からの日数【 () 内はテラビック投与中止からの日数】

TLV1500mg/日
PEG/RBV

本剤(テラビック) : TLV
 ペグインターフェロン α-2b:PEG
 リバビリン : RBV

T13E-1

2013 年 5 月更新