

テラビック[®]錠 250mg 適正使用に関するお知らせ

2012 年 10 月
田辺三菱製薬株式会社

テラビック[®]錠 250mg による 重症薬疹に関する注意喚起の件 ～皮膚科専門医との連携の徹底について～

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）については、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併用投与により、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）等の全身症状を伴う重篤な皮膚障害が発現するおそれがあることから、テラビックを含む 3 剤併用療法を行う際には、重篤な皮膚障害の発現には十分にご留意頂くとともに、皮膚科専門医との連携の上、ご使用いただくよう、お願いしております。

今般、テラビック投与中に「中毒性表皮壊死融解症（TEN）」の報告が 2 例あり、そのうち 1 例は死亡に至った症例であったことから、本剤使用に際しては、引き続き、重篤な皮膚障害の発現に十分ご留意頂くとともに、早期に皮膚科専門医との連携を行っていただき、適切な処置を行っていただきますようお願い申し上げます。

テラビックの使用に際しては、必ず皮膚科専門医との連携を行ってください。

- グレード1から3へ急激に悪化し死亡に至った症例も報告されているので、グレード1の皮膚障害の時点でも必要に応じて皮膚科に紹介してください。
- グレード2以上の皮膚障害が発現した場合は、すみやかに皮膚科専門医と連携の上、適切な処置を行ってください。

■ 皮膚障害のグレード表とグレード別対応フローチャート

診断・処置

体表面積に対する罹患面積(%)および症状でグレードを判定します。グレード2以上の皮膚障害と判定された場合、皮膚科医に紹介した上で、適切な診断・処置を実施してください。またグレード1の場合であっても、必要に応じて皮膚科医に紹介してください。

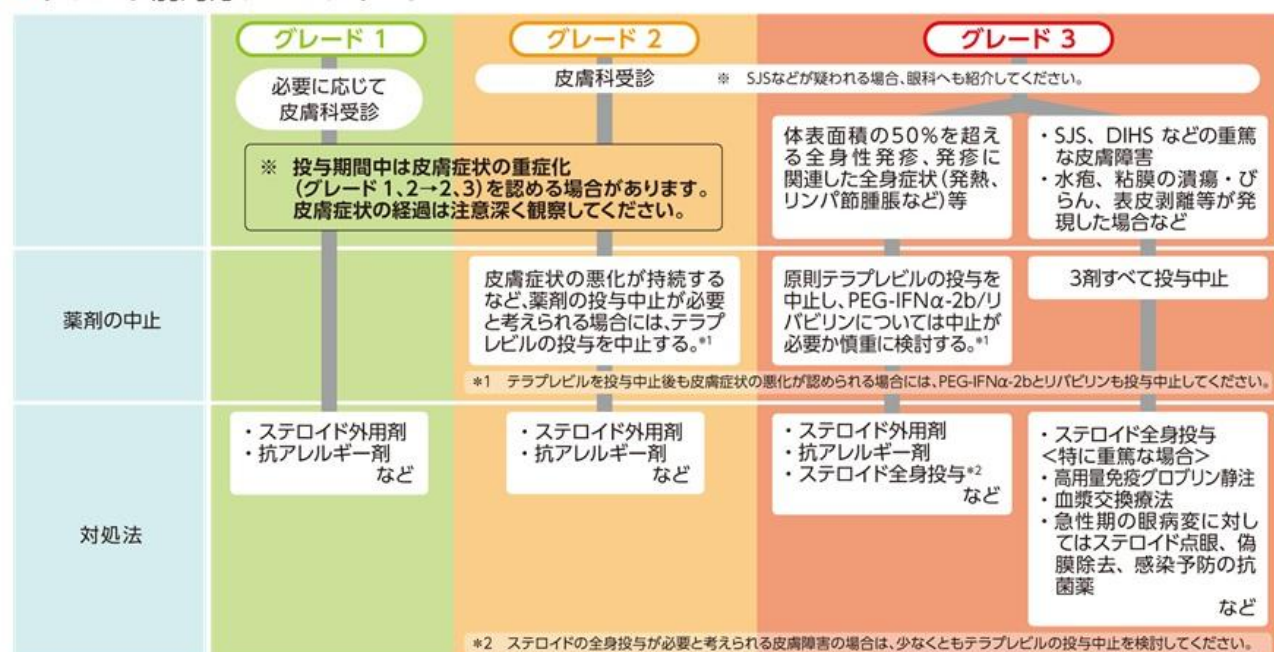
● グレード表

検討する項目	重症度	グレード 1	グレード 2	グレード 3
罹患面積		・体表面積の50%以下 ・限局性	・多発性またはびまん性	・体表面積の50%を超える全身性発疹
そう痒感		そう痒感は重症度分類の判定には入れない		
全身症状		—	・軽微な全身症状	・発疹の出現や増悪に関連した新規の著明な全身症状(発熱やリンパ節腫脹など)
粘膜病変		—	・潰瘍・びらんをともなわない病変	・粘膜の潰瘍・びらん・血痂
眼病変		—	—	・発疹の出現や増悪に関連した眼病変(結膜充血、眼脂など)
表皮剥離		—	—	・表皮剥離(表皮壊死や、表皮と真皮の分離を認めるもの)
標的病変*		—	—	・標的病変*
水 疱		—	—	・小水疱、水疱
その他の特徴		—	—	・浸潤をともなう紫斑

※ 浮腫性紅斑の中心部が暗紅色又は褐色を呈し、標的のようにみえる病変

皮膚粘膜眼症候群(SJS)、中毒性表皮壊死症(TEN)、薬剤性過敏症候群(DIHS)、急性汎発性発疹性膿疱症(AGEP)、重症型の多形紅斑(EM)及びその他生命を脅かすと考えられる皮膚症状が発現した場合又はそれらの発現が疑われた場合はグレード3と判定する。

● グレード別対応フローチャート



出典：テラプレビル適正使用ガイド

■ 重篤な皮膚障害の概要（詳細）

中毒性表皮壊死融解症（TEN） 症例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	
男 60 歳代	C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 (不眠症) (高血圧) (高尿酸血症) (アレルギー性鼻炎)	1,500mg 56 日間 1,000mg 7 日間	中毒性表皮壊死融解症、発熱、倦怠感、血中尿酸増加、腎機能障害、紅斑、下痢、食欲減退、多臓器不全、	
			インターフェロン+リバビリンの前治療歴あり。	
			投与開始日	テラビック 1,500mg/日、リバビリン 800mg/日、ペグインターフェロンα-2b 1.4μg/kg/週にて治療開始。発熱、倦怠感発現。
			投与6日目	前回、2 剤療法施行時、副作用症状として、皮疹、浮腫等あったため、テラビックを 1500mg/日と減量で開始した。
			投与15日目	開始当初より皮膚掻痒感、上下肢に発赤疹ありプレドニゾロン (20mg、～73 日目) 内服開始。グレード 1。
			投与50日目	症状改善にてプレドニゾロン 10mg に減量となる。
			投与57日目	顔面に皮疹。外用薬にて経過観察。
			投与64日目 (発現日)	顔面、大腿部に皮疹。左上腕 IFN 刺入部中心に潰瘍形成。テラビック 1000mg/日に減量。減量していたプレドニゾロンを 20mg に再増量。 ケトプロフェン経皮鎮痛消炎剤 (1 枚/日、～73 日目) 貼付。ベタメタゾン・ゲンタマイシン軟膏 (1.2g/日、～73 日目) 塗布。
			投与67日目	皮膚症状悪化。両上肢に潰瘍伴う発疹。顔面に皮疹。テラビック中止し、グリチルリチン酸 iv 施行。
			投与70日目	プロチゾラム口腔内崩壊錠 (0.25mg/日、～72 日目) 経口投与。
			投与71日目	グリチルリチン酸注 (80ml/日、～73 日目) 静注。
			投与72日目	四肢に発疹出ており、皮膚潰瘍も伴っていたため、入院のうえメチルプレドニゾロンパルスを開始。注射用メチルプレドニゾロン (1000mg/日、～70 日目) 静注。
			投与73日目	ブドウ糖加アセート維持液注 (200ml/日、～73 日目)、ビタミン製剤静注用 (1V/日、～73 日目)、ヘパリン 10 単位 (10ml/日、～73 日目) 静注。
			投与74日目	ジクロフェナクナトリウム (25mg/日頓用、～71 日目) 投与。
			併用薬 (併用被偽薬) : ペグインターフェロンα-2b、リバビリン	
			経口摂取可、全身状態安定。両上肢の潰瘍あるも、やや改善傾向。	
			ロキソプロフェン錠 (180mg/日、～72 日目) 経口投与。注射用メチルプレドニゾロン (500mg/日、～72 日目) 静注。	
			急速に病態悪化し、両上肢の潰瘍・皮疹の増悪と、両下肢に水疱を伴った表皮壊死が広がる。	
			リバビリン投与中止。	
			ジクロフェナクナトリウム (25mg/日頓用、～73 日目) 投与。	
前日夕食まで摂れていた経口摂取も困難となる。				
急速に全身の表皮壊死が始まっていた。				
グレード 3、そう痒感有、水疱、表皮剥離⇒体表面積の 40%、多臓器不全				
緊急時対応の流れに従い、連携先皮膚科がある B 病院へ転院となる。				
四肢・体幹の表皮が熱傷のように剥離、水疱を形成し、圧迫のみで表皮剥離する状態であった。				
ペグインターフェロンα-2b 投与中止。				
高カロリー輸液 (1003ml/日)、電解質輸液 (500ml/日)、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム注 0.5%10ml (10ml/日)、トラネキサム酸注 (250mg/日)、セファゾリンナトリウム注射用 1g (1g/日)、生食液注 (100ml/日)、人免疫グロブリン G 静注用 (2500mg/日)、注射用メチルプレドニゾロン (1000mg/日) 静注。				
中毒性表皮壊死症疑いにより死亡。				

中毒性表皮壊死融解症 (TEN) 症例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	
女 50 歳代	C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善	1,500mg 39 日間	中毒性表皮壊死融解症、細菌性咽頭炎、サイトメガロウイルス検査陽性、血中β-D-グルカン増加、高尿酸血症、貧血、便秘、痔核	
			インターフェロン+リバビリンの前治療歴あり。	
			投与開始日	テラビック 1,500mg/日、リバビリン 400mg/日、ペグインターフェロン α -2b 1.4 μ g/kg/週にて治療開始。
			投与4日目	腹部に発赤、掻痒出現。ベタメタゾン軟膏 (0.05%) (適宜/日頓用、塗布)、 α -ペリリン類似物質軟膏 (適宜/日頓用、塗布) 処方。 高尿酸血症発現。UA 7.2と上昇。アロプリノール (200mg/日、 $\sim$ 71日目まで) 経口投与開始。
			投与6日目	体幹側胸部 $\sim$ 腰背部、手指にそう痒を伴う紅色丘疹あり。皮膚科医によりグレード2と診断。クロベタゾール軟膏 (0.05%) (適宜/日頓用、 $\sim$ 、塗布) 処方される。
			投与8日目	皮疹拡大ないことを皮膚科医により確認
			投与15日目	貧血発現。 皮疹消退傾向あり。抗アレルギー剤継続。 リバビリン (200mg/日) 投与変更。
			投与29日目	37.4 $^{\circ}$ C、頸部リンパ節腫脹あり
			投与30日目	顔面の眼周囲をのぞく紅斑出現。37.5 $^{\circ}$ Cの発熱。 フェキソフェナジン錠、クロベタゾール軟膏投与。
			投与31日目	ツロブテロールテープ (2mg/日、 $\sim$ 84日目、貼布)、プレドニゾロン軟膏 (適宜/日、 $\sim$ 82日目、塗布)、ルリコナゾール液 (適宜/日、塗布) 投与
			投与33日目	38.0 $^{\circ}$ C以上の発熱。 全身に粟粒大 $\sim$ 米粒大皮疹あり。 フェキソフェナジン中止 $\rightarrow$ レボセチリジン錠 (5mg/日、経口) に変更。
			投与34日目	好酸球 10.6% (白血球 3770) に増加。顔面皮疹改善傾向。
			投与36日目	プレドニゾロン (20mg/日、経口) 開始 プレドニゾロン 10mg $\rightarrow$ 減量。
			投与38日目	ペグインターフェロンアルファ α -2b 投与中止。 紅斑再度出現。プレドニゾロン 20mg $\rightarrow$ 増量。プレドニゾロン軟膏、クロベタゾールスカルプローション (適宜/日、塗布) 併用。
			投与39日目	滲出性紅斑出現。レボセチリジン 2T に増量。
			投与40日目	増悪。グレード3の判定。入院にて治療中。 びまん性紅斑、辺縁に浸潤。口腔内上口蓋に紫斑。 ペグインターフェロン、リバビリン、テラビックすべて中止。
			投与41日目	皮膚科入院。プレドニゾロン 60mg $\rightarrow$ up、白血球 8200 (好酸球 7.3%) オロパタジン OD (10mg/日、経口) 投与。
			投与42日目	プレドニゾロン (50mg/日、 $\sim$ 51日目、経口) 投与。
			投与52日目	プレドニゾロン 40mg $\rightarrow$ 減量。 咽頭痛出現、リンパ節腫脹 $+$ 。
			投与59日目	38 $^{\circ}$ C以上の発熱。 細菌性咽頭炎 (インフルエンザ桿菌 $+$) に対して、セフトリアキソン製剤 (2g/日、 $\sim$ 66日目、静注) 点滴開始。
			投与60日目	プレドニゾロン (60mg/日、 $\sim$ 62日目、経口) 投与。 口唇、口腔内のびらん出現。 フルオロメトロン点眼液 0.1% (適宜/日頓用、 $\sim$ 89日目、点眼)、オフロキサシン眼軟膏 0.3% (適宜/日頓用、 $\sim$ 76日目、塗布) 投与。
			投与61日目	皮膚生検 表皮壊死あり。 亜鉛華 (10%) 単軟膏 (適宜/日頓用、 $\sim$ 67日目、塗布) 投与。
			投与63日目	ステロイドパルス (メチルプレドニゾロン 1000mg/日 $\times$ 3日間、 $\sim$ 65日目、静注) 投与。アセトアミノフェン (300mg/日頓用、 $\sim$ 71日目、経口) 投与。
			投与64日目	陰部びらん確認。
			投与65日目	口腔内びらん改善。

			投与66日目 投与69日目 投与70日目 投与72日目 投与73日目 投与74日目 投与75日目 投与80日目 投与84日目 投与85日目 投与87日目 投与88日目 投与91日目 投与97日目 投与107日目	プレドニゾロン（60mg/日、～68 日目）内服、セフトリアキソン製剤終了。 紫紅色調の皮疹拡大、口腔内、陰部のびらんも悪化。 血漿交換、ステロイドパルス開始。 メチルプレドニゾロン（1000mg/日、～71 日目、静注）、キシロカイン注ボリアンブ 1%（10ml/日、～71 日目、手術時の局所注入）、ヒドロコルチゾン注射用（100mg/日、～71 日目、透析回路内）、グルコン酸カルシウム注 8.5%（10ml/日、～71 日目、透析回路内）投与。 サイトメガロアンチゲネミア 17+11。 ガンシクロビル（500mg/日、～88 日目、静注）投与。 水溶性プレドニゾロン注射用（90mg/日、～79 日目、点滴）投与開始。 スルファメトキサゾール・トリメトプリム製剤 1 錠。 フェンタニル注射用 10 μg/ml/日、ケタミン静注用 0.75mg/ml/日、リドカイン点滴用 7mg/ml/日静注投与。 キシロカインゼリー2%（適量/日頓用、～78 日目、塗布）、親水軟膏（適量/日頓用、～78 日目、塗布）、ベタメタゾン・ゲンタマイシン軟膏（適量/日頓用、～78 日目、塗布）投与。 皮疹の悪化（体幹、四肢の紅斑赤み↑）。 人免疫グロブリンG（10g/日、～79 日目、静注）投与。 プレドニゾロン 80mg に減量。 採血にてサイトメガロアンチゲネミア 11+8、β-D グルカン 28.6 と高値。 水溶性プレドニゾロン注射用（80mg/日、～84 日目、点滴）投与。 スルファメトキサゾール・トリメトプリム製剤錠（12 錠分 3/日、～86 日目、経口）を開始。 β-D グルカン正常値、サイトメガロ陰性。 プレドニゾロン 65mg へ減量。 ヘパリン類似物質ローション（適宜/日頓用、～91 日目、塗布）、水溶性プレドニゾロン注射用（65mg/日、～87 日目、点滴）投与。 スルファメトキサゾール・トリメトプリム製剤錠（1 錠/日、経口）へ減量。 プレドニゾロン（50mg/日、～90 日目）内服へ。ガンシクロビル終了。 プレドニゾロン（40mg/日、～96 日目、経口）へ減量。 プレドニゾロン（30mg/日、経口）へ減量。 皮疹は色素沈着化、びらんなし。口腔内びらん改善。陰部；潰瘍改善。 TEN 軽快。
併用薬（併用被偽薬）：不明				