

「ビジクリア配合錠」適正使用のお願い

2011年3-4月

製造販売元 ゼリア新薬工業株式会社

重大な副作用『急性腎不全、急性リン酸腎症』の 高リスク患者に関する注意について

経口腸管洗浄剤「ビジクリア配合錠」の投与による重篤な「急性腎不全、急性リン酸腎症」等の副作用の発現につきましては、要因として考えられる高リスク患者について2009年5月に「警告」欄等へ追記するなどして注意喚起を図ってきました。

今般、使用成績調査の途中集計結果が得られたため、副作用報告の集積状況と共にお知らせいたします。また、高リスク患者に該当する可能性のある患者について、「腎血流量・腎機能に影響を及ぼす薬剤を使用している患者」と「循環血液量の減少（脱水等）のある患者」を「慎重投与」へ追記することとしましたのであわせてお知らせいたします。本資料をご参照いただき、本剤による重篤な「急性腎不全、急性リン酸腎症」等の副作用が発現しやすいとされる高リスクに該当する患者へのご使用にあたっては、予め十分な問診・診察の上、慎重に投与していただきますようお願いいたします。

謹白

「ビジクリア配合錠」ご使用にあたってのお願い

引き続き以下の点について十分にご留意ください。

- ◆以下の急性腎不全、急性リン酸腎症の高リスクに該当する可能性のある患者への使用にあたっては、予め十分な問診・診察の上、慎重に投与してください。
 1. 高齢者
 2. 循環血液量の減少（脱水等）
 3. 腎疾患（→【禁忌】透析患者を含む重篤な腎機能障害のある患者、急性リン酸腎症のある患者）
 4. 活動期の大腸炎のある患者
 5. 腎血流量・腎機能に影響を及ぼす薬剤を使用している患者
（利尿剤、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン受容体阻害薬、NSAIDs等）
- ◆「急性腎不全、急性リン酸腎症」等の発症予防には十分な水分補給が効果的です。全身状態不良等の理由で十分な水分が摂取できない患者は高リスクと考えられます。
- ◆大腸内視鏡検査施行後（帰宅後）に、腎機能低下を疑わせるような所見（浮腫、尿量減少、持続する全身倦怠感等）があらわれた場合には、速やかに受診していただくよう患者への説明をお願いいたします。

なお、今般の副作用報告の集積状況及び使用成績調査の途中集計（2010年8月31日現在）の結果、高齢者（65歳以上）かつ高血圧治療中の患者に関しては、急性腎不全等の副作用の発現頻度が高くなる傾向が見られましたので、このような患者については十分注意してください。

* 本剤をご使用の際には、添付文書の警告・禁忌を含む「使用上の注意」を必ずご確認ください。

■ 急性腎不全、急性リン酸腎症等の副作用収集状況

本剤の発売から 2011 年 2 月末までに、本剤との関連性が否定できない重篤な急性腎不全、急性リン酸腎症等（以下、「急性腎不全等」）の副作用が 29 例（使用成績調査 8 例、自発報告 21 例）収集されました。

急性腎不全等が発現した患者の傾向について検証したところ、「高齢者（65 歳以上）」が 20 例、「高血圧を併存している患者」は 23 例が該当していました。

なお、「高齢者」において「高血圧を併存している患者」症例は 17 例でした（表 1）。

＜表 1 高リスク因子該当症例数＞

高リスク因子	該当症例数	高リスク因子	該当症例数
高齢者	20 例	高齢者	20 例
腎疾患	2 例	ACEI	0 例
活動期の大腸炎	3 例	ARB	14 例
胃腸管閉塞症	0 例	利尿剤	6 例
腎血流量・腎機能に影響を及ぼす薬剤	21 例	NSAIDs	4 例
ACEI	0 例	高血圧	17 例
ARB	18 例		
利尿剤	7 例		
NSAIDs	5 例		
高血圧	23 例		

■ 急性腎不全等発現症例の要因分析（使用成績調査途中集計より）

上記、傾向を踏まえ、本剤の製造販売後調査として実施している使用成績調査の途中集計（2010 年 8 月 31 日現在、安全性評価対象症例 10,758 例 急性腎不全等症例 8 例（急性腎不全発現率:0.07%））をもとに、高リスク因子および「高血圧併存」の有無による急性腎不全等の発現率について集計・解析を行いました（表 2）。その結果、「高齢者」、「腎血流量・腎機能に影響を及ぼす薬剤（「利尿剤使用」、「ARB 使用）」、「高血圧併存」の「有」の患者では、「無」の患者より、急性腎不全等の発現率が有意に高いという結果が認められました。

<表 2 高リスク因子別 急性腎不全発現状況一覧>

項目	カテゴリ	症例数	急性腎不全等 発現症例数	急性腎不全等 発現率(%)	χ^2 検定
全体	—	10,758	8	0.07	—
高齢者	非高齢者	6,478	1	0.02	P<0.01
	高齢者	4,259	7	0.16	
	不明・未記載	21	0	0.00	
利尿剤・ARB・ ACEI・NSAIDs の使用	無	9,531	3	0.03	P<0.01
	有	1,227	5	0.41	
	不明・未記載	0	0	—	
利尿剤使用	無	10,594	7	0.07	P<0.05
	有	164	1	0.61	
	不明・未記載	0	0	—	
ARB 使用	無	9,944	3	0.03	P<0.01
	有	814	5	0.61	
	不明・未記載	0	0	—	
ACEI 使用	無	10,605	8	0.08	N.S.
	有	153	0	0.00	
	不明・未記載	0	0	—	
NSAIDs 使用	無	10,532	8	0.08	N.S.
	有	226	0	0.00	
	不明・未記載	0	0	—	
高血圧	無	8,794	1	0.01	P<0.01
	有	1,745	7	0.40	
	不明・未記載	219	0	0.00	
腎障害	無	10,470	8	0.08	N.S.
	有	69	0	0.00	
	不明・未記載	219	0	0.00	
炎症性腸疾 (潰瘍性大腸炎、 クローン病など)	無	10,048	8	0.08	N.S.
	有	491	0	0.00	
	不明・未記載	219	0	0.00	

使用成績調査の途中集計(2010年8月31日現在、安全性評価対象例 10,758例)より集計

更に、「高齢者」において「高血圧併存」の有無による急性腎不全等の発現率を集計・解析したところ、以下のとおり、「高血圧併存-有」群では、「無」より、急性腎不全の発現率が有意に高いという結果が認められました(表3)。

<表 3 「高齢者」かつ「高血圧併存」での急性腎不全発現状況>

項目	カテゴリ	症例数	急性腎不全等 発現症例数	急性腎不全等 発現率(%)	χ^2 検定
全体	—	10,758	8	0.07	—
高齢者 高血圧	無	3,033	1	0.03	P<0.01
	有	1,126	6	0.53	
	不明・未記載	100	0	0.00	

※次項に、自発報告にて収集した症例の概要を掲載していますので、ご参照くださいますようお願いいたします。

症例概要 — 「重篤な急性腎不全」の副作用症例—

患者	総投与量 投与期間	症状・経過及び処置	備考
女性・67歳 (使用理由) 大腸内視鏡検査 の前処置 (原疾患) 大腸ポリープ (合併症) 高血圧症 肝細胞癌 C型肝炎 橋本病 左股関節痛 骨粗鬆症 胃潰瘍 不眠症 発熱 (既往歴) 子宮筋腫手術 卵巣嚢腫	50g 1日間	<p>急性腎不全、低カルシウム血症</p> <p>投与10日前 肝細胞癌の治療目的として入院。 投与4日前 肝細胞癌治療としてミリプラチン水和物使用し肝動脈閉塞術を施行。また、腹痛、発熱がみられ、解熱鎮痛剤（フルルビプロフェンアキセチル）投与。C型肝炎に対して、ウルソデオキシコール酸、グリチルリチン・グリシン・L-システインの投与を開始（8日間）。 本剤投与日 発熱に対して解熱剤を使用。腹痛は認めず。 午後、本剤50錠を2Lの水で服用後、大腸ポリープ検査目的にて大腸内視鏡検査を実施。その結果、多発ポリープを認めるものの、いずれも5mm以下であり、経過観察とした。 その後、水分を十分摂取するも、排尿はほとんどなかった。 投与1日後 10:00 前日の大腸内視鏡検査後、排尿がないとの申告あり。 12:00 血液検査にて、BUN：39.9mg/dL、Cr：3.60mg/dL、尿酸：11.1mg/dL、Ca：7.0mg/dLと急性腎不全と考えられるデータ変化を認めた。 13:00 生食1,500mL点滴、フロセミド注射20mg×2回による治療開始。診察上浮腫なく、胸部X線上、心胸比の増加なし（CTR≒49.2%） 22:00 in total 約2,000mL（生食1,500mL点滴+飲水500mL）、尿量600mL。血液検査にてBUN：39.5mg/dL、Cr：3.91mg/dL、Ca：6.5mg/dL、P：9.2mg/dLと増悪。低カルシウム血症進行あり、カルチコール注（40mL）投与。ファモチジン投与中止とし、オメプラゾールを開始。バルサルタン・ヒドロクロチアジド配合剤、メロキシカムの投与も中止とした。 投与2日後 8:00に血圧180mmHg前後と高値。尿毒症症状と考えられる嘔気・嘔吐、水分貯留に伴う呼吸苦・腹部膨満感を認めた。 血液検査にてBUN：39.1mg/dL、Cr：4.30mg/dLと腎機能悪化。胸部X線上、心胸比増加（CTR=56.5%）。Ca：8.7mg/dLであり、低カルシウム血症は回復と判断。 泌尿器科医と相談し、午後より血液透析開始。自覚症状は透析後より改善。（透析実施日；投与2～4、7、9、11日後、計6回） 投与4日後 尿量1,000mL前後と少な目であった。 投与5日後 尿量約2,000mLと良好。 投与14日後 BUN：24.3mg/dL、Cr：1.58mg/dL。CTR：49.7%であり、透析施行せず。 投与16日後 BUN：27.2mg/dL、Cr：1.43mg/dL、CTR：48.6%。透析用カテーテル抜去。 投与18日後 BUN：24.6mg/dL、Cr：1.28mg/dLにて、急性腎不全は軽快と判断。</p>	国内 自発 報告
併用薬剤：バルサルタン・ヒドロクロチアジド配合剤、シルニジピン、レボチロキシジンナトリウム水和物、メロキシカム、アルファカルシドール、ファモチジン、オメプラゾール、ゾルピデム酒石酸塩、フルルビプロフェンアキセチル、ウルソデオキシコール酸、グリチルリチン・グリシン・L-システイン			

項目名	単位	正常域	投与 1日前	投与 1日後 (12:00)	投与 1日後 (22:00)	投与 2日後	投与 3日後 (透析前)	投与 7日後 (透析前)	投与 11日後 (透析前)	投与 14日後	投与 16日後	投与 18日後
BUN	mg/dL	7.0-24.0	20.7	39.9	39.5	39.1	17.9	26.3	22.2	24.3	27.2	24.6
Cr	mg/dL	0.40-0.90	0.88	3.60	3.91	4.30	3.36	3.71	1.91	1.58	1.43	1.28
尿酸	mg/dL	3.5-6.9		11.1		9.8	5.3	7.8	7.5			9.1
尿蛋白	mg/dL	-	-	+				±				±
Ca	mg/dL	8.6-10.4	10.0	7.0	6.5	8.7	8.1	8.7	8.3			9.1
P	mg/dL	2.5-4.4	4.6	9.2	9.2	8.9	4.7	3.2	3.7			4.1
Na	mEq/L	135-147	135	135		128	136	131	134			137
K	mEq/L	3.3-4.8	4.3	3.5		3.2	3.8	3.5	2.7			4.1
Cl	mEq/L	98-108	99	98		95	101	95	94			102