2
重要な副作用等に関する情報

令和２年５月19日に改訂を指導した医薬品の使用上の注意のうち重要な副作用等について，改訂内容等とともに改訂の根拠となった症例の概要等に関する情報を紹介します。

1 アパルタミド

販売名（会社名）	アーリーダ錠60mg（ヤンセンファーマ株式会社）
薬効分類等	その他の腫瘍用薬
効能又は効果	遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌 遠隔転移を有する前立腺癌

《**使用上の注意**（下線部追加改訂部分）》

（旧記載要領）

［重要な基本的注意］（新設）

中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN），多形紅斑等の重度の皮膚障害があらわれることがあるので，皮疹発現時には早期に皮膚科医に相談し，本剤の休薬又は投与中止を考慮すること。また，皮膚の異常が認められた場合には，速やかに医療機関を受診するよう，患者に指導すること。

［副作用（重大な副作用）］

重度の皮膚障害：中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN），多形紅斑等の重度の皮膚障害があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと。

〈参　　考〉

直近約11か月（令和元年５月～令和２年３月）の副作用報告であって，因果関係が否定できないもの。

中毒性表皮壊死融解症　２例（うち死亡１例）

企業が推計した過去１年間の推定使用患者数：約15万人

販売開始：令和元年５月

【症例1】

No.	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
1	男 70代	前立腺癌 （リンパ節転移，高脂血症，糖尿病）	240mg 期間不明 ↓ 中止	**中毒性表皮壊死融解症** 既往歴：脱水，錐体外路障害，意識障害，低ナトリウム血症，深部静脈血栓症，緑内障，高尿酸血症 アレルギー歴（薬剤，食品等）：なし 投与約1年半前　前立腺癌と診断。左外腸骨リンパ節転移あり。診断時PSA：48.16ng/mL，グリーソンスコア：5+5。 投与約5ヵ月前　デガレリクス酢酸塩によるCAB療法開始。 投与約3ヵ月前　泌尿器科にてアビラテロン酢酸エステル（本剤投与開始前日まで），プレドニゾロン，ランソプラゾール（本剤投与開始2日前まで）投与開始。 投与約1ヵ月前　前立腺癌リンパ節転移による左外腸骨静脈血栓を認めた。デガレリクス酢酸塩休薬。 日付不明　画像検査実施。直腸浸潤を認めた。 投与開始日　本剤（240mg/日）投与開始（夜に服用）。 日付不明　前立腺癌の進展により，水腎症発現。 投与20日目　外来受診時に患者より，投与16日目頃から，夜に発現し，翌朝に消失を繰り返す発疹（両上肢，大腿内側）について相談があり，ベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン軟膏を処方。発疹は軽度であったため，本剤240mg/日にて投与継続。併用薬プレドニゾロン5mg/日投与継続。 日付不明　発疹（両上肢，大腿内側）の転帰回復。 投与27日目（発現日）　全身紅斑，発熱（39.5℃），発熱による振戦が発現。 日付不明（投与中止日）　本剤及び併用薬の投与中止。 発現2日後　救急外来受診。中毒性表皮壊死融解症（TEN）と診断。CK上昇，Cr上昇を認める。 【転院前臨床所見】 体表面積に対し95%に表皮剥離，顔以外の全身に紅斑，左足びらん，口腔内びらんを認める。眼球結膜充血あり。39℃台の発熱あり。ニコルスキー現象：陽性。感染症検査（血液培養）：陰性。 肝機能及び腎機能が低下し，多臓器不全の状態で，直ちに他院へ転院。転院後，皮膚生検実施。 ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン1g/日）3日間施行。 【転院後臨床所見】 体表面積に対し100%に表皮びらんを認め，口腔内，肛門，生殖器の粘膜びらんを認める。眼球結膜充血あり，ドライアイ著明。40℃の発熱あり。咽頭痛あり。 日付不明　抗SS-A抗体上昇及び著明なドライアイより，シェーグレン症候群の疑いと判断。 発現5日後　大量免疫グロブリン療法5日間施行。 発現6日後　感染症検査（動脈ライン）：staphylococcus capitis陽性。ウイルス検査：陰性。抗SS-A抗体：1810。 発現9日後　発現2日後に検体採取した皮膚生検結果を入手。病理にてTENと最終診断。 ベタメタゾン8mg/日投与開始。 発現10日後　感染症検査（気管痰）：陰性。 発現14日後　血漿交換療法2回施行。感染症検査（尿）：陰性。 発現16日後　TEN発現時以降，38℃以上の発熱が継続。ICUでの管理を要する状態。血漿交換療法施行。 発現18日後　ベタメタゾン6mg/日に減量。 発現約20日後　大量免疫グロブリン療法1回施行。 発現25日後　セミパルス療法（プレドニゾロン40mg/日）5日間施行。 日付不明　眼局所ステロイド投与。 発現27日後　DLST実施。本剤：弱陽性。 発現28日後　血漿交換療法2回施行。 日付不明　口腔内，生殖器のびらん回復。敗血症，真菌感染あり。CMV抗原：陽性。 発現30日後　プレドニゾロン40mg/日投与（～発現45日後まで）。CT所見：肺，副腎に前立腺癌転移。 発現33日後　大量免疫グロブリン療法5日間施行。 発現39日後　コリネバクテリウムによる菌血症がみられ，ダプトマイシン投与開始。 発現約41日後　皮膚が赤みがかり，角膜・結膜の上皮障害が発現。 発現44日後　眼科医により，角膜びらんの新生が確認された。 発現45日後　体表面積に対し60%に表皮びらん（赤みが増している），結膜充血，角膜・結膜上皮障害を認める。38℃以上の発熱あり（上下変動あり）。 発現47日後　感染症検査（動脈ライン）：staphylococcus epidermidis（MRSE）陽性。循環が不安定なため，心エコー施行。異常所見なし。 発現54日後　鎮静薬投与により鎮静状態にあったため，血圧低下をきたし，循環不全に至った。 TENによる循環不全，多臓器不全，敗血症により死亡。TENの転帰死亡。
	併用被疑薬：ボノプラザンフマル酸塩 併用薬：プレドニゾロン，デガレリクス酢酸塩，酸化マグネシウム，ルビプロストン，アピキサバン，イルベサルタン，リナグリプチン，オメガ-3脂肪酸エチル			

【症例２】

No.	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
2	男 80代	前立腺癌 （リンパ節転移，腹膜播種，骨髄異形成症候群，骨盤転移，肺転移，骨転移，肺癌，心不全）	240mg 42日間 ↓ 180mg 11日間 ↓ 中止	**中毒性表皮壊死融解症** 既往歴：慢性閉塞性肺疾患，直腸癌，血小板減少症 アレルギー歴：なし 投与約8年半前　前立腺癌cT4N1M1b，Stage D2と診断。 投与約7ヵ月前　ランソプラゾール15mg/日の投与開始。 投与開始日　本剤（240mg/日）投与開始。 投与43日目（発現日）　下肢のむくみのため，フロセミド20mg/日の投与開始。下肢から体幹部に小さな発赤疹が発現，腹部まで進展。他院よりベポタスチンベシル酸塩を処方中。本剤を180mg/日に減量し投与継続。 日付不明　肺炎発現。 発現６日後　肺炎に伴い，呼吸不全悪化。 発現８日後　皮疹悪化のため，救急外来受診。意識清明，体温37.2℃。頭部，顔面，体幹，四肢に多数の発赤疹あり。オロパタジン塩酸塩５mg内服を処方。 発現10日後（投与中止日）　朝に本剤を投与（最終投与）。泌尿器科外来受診。口蓋に口内炎散在。四肢体幹に暗赤色の癒合傾向のある皮疹あり，やや膨隆。顔面発赤疹・浮腫，眼球結膜充血が認められ，40.1℃の発熱あり。スティーヴンス・ジョンソン症候群を疑い，緊急入院。全ての併用薬の投与を中止。 皮膚科医へコンサルト。プレドニゾロン30mg/日内服（内服時むせ込みがあり，アンピシリン・スルバクタム併用），d-クロルフェニラミンマレイン酸塩点滴，ファモチジン点滴投与開始。L-乳酸ナトリウムリンゲル液投与（４日間）。 DLST実施。本剤：陽性，ランソプラゾール：陰性，フロセミド：陰性。 中止１日後　38.1℃の発熱，顔面のむくみ，体幹部発赤疹。口腔内がただれ，水分のむせ込みがあり内服困難のため，プレドニゾロン同量で内服から点滴へ変更。 中止２日後　臀部や背部の表皮剥離が出現。眼球粘膜の発赤あり。発熱持続。 皮膚科医と相談の上，ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン１g/日）３日間施行，大量免疫グロブリン療法（グロブリン製剤25g/日）５日間施行。 歯科口腔外科医へコンサルト。口腔粘膜の広範囲にびらん形成を認めた。びらんへの感染予防のため口腔ケアを継続し，口唇にジメチルイソプロピルアズレン軟膏，口腔内に保湿剤を塗布。 中止３日後　びらん，紅斑が拡大。顔面，背部，臀部中心に表皮剥離を認めた。38.6℃の発熱。 CVカテーテル挿入。プレドニゾロン80mg/日に処方変更。 眼科医へコンサルト。粘膜疹あり。ガチフロキサシン点眼，ベタメタゾン点眼処方。 感染症検査（喀痰，カテーテル，皮膚）：レンサ球菌，コリネバクテリウム陽性。 中止４日後　他院皮膚科に転院。転院時，肺炎（画像所見から間質性肺疾患は除外）を認めた。喀痰あり。 【臨床所見】 体表面積に対し50-60%に紅斑，水疱，びらんの皮膚病変を認め（びらんの範囲：15%），体表面積に対し10-30%に表皮剥離，口腔内，生殖器の粘膜症状を認める。背部，臀部に真皮まで至る皮膚潰瘍あり。結膜炎（ステロイド点眼で軽快），結膜充血，めやに（眼分泌物），眼瞼の発赤腫脹あり。38.0℃以上の発熱あり。咽頭痛，呼吸苦，顔面浮腫あり。ニコルスキー現象：陽性。 皮膚（表皮から皮下脂肪組織まで採取）病理所見より，TENとして矛盾しないと判断。 感染症検査（喀痰培養，咽頭培養）：Candida albicans陽性（少量）。 中止６日後　肺炎の転帰回復。 中止７日後　ベタメタゾン８mg/日静注投与。 中止８日後　ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン１g/日）施行。 中止10日後　血漿交換療法施行。 中止11日後　ベタメタゾン12mg/日投与開始，血漿交換療法施行。改善傾向となった。 中止13日後　血漿交換療法施行。 中止14日後　誤嚥性肺炎発現。喀痰（少量）あり。胸部X線検査：左肺透過性低下。尿カテーテル感染あり。 中止15日後　ベタメタゾン10mg/日に減量，血漿交換療法施行。肺炎による38.3℃の発熱あり。 中止17日後　ベタメタゾン８mg/日に減量。 中止20日後　ベタメタゾン６mg/日に減量。 中止21日後　炎症は収まり，病変の面積は50-60%程度から10-20%程度となった。潰瘍は残存し，感染がみられている。経口で食事をとれず経管栄養の状態。 中止23日後　両大腿部と両肩に淡い環状の紅斑が残存。ベタメタゾン４mg/日に減量（～中止40日後まで）。 中止25日後　両大腿部の紅斑が再燃。誤嚥性肺炎の症状悪化。ADL低下。感染症検査：ブドウ球菌陽性。 中止26日後　再燃した紅斑に対し，血漿交換療法２日間施行。 中止28日後　再燃した紅斑に対し，大量免疫グロブリン療法（25g/日）５日間施行。誤嚥性肺炎の症状悪化。 日付不明　治療により会話ができる程度まで回復したが，その後状態悪化。感染症による血尿，下血が発現したため，輸血，アルブミン製剤投与。心不全（合併症）が悪化したため，カルペリチド投与。 中止35日後　サイトメガロウイルス再活性化が発現。 中止40日後　右臀部の潰瘍は残存。その他の部位は上皮化がみられた。TENの転帰軽快。ベタメタゾン3.5mg/日に減量。 中止41日後　誤嚥性肺炎による呼吸不全のため死亡。剖検なし。
	併用被疑薬：ランソプラゾール，フロセミド，ガランタミン臭化水素酸塩 併用薬：芍薬甘草湯，アムロジピンベシル酸塩，トラセミド，アンブロキソール塩酸塩，プレドニゾロン，ベポタスチンベシル酸塩			