

痙攣発作 安全の手引き

監修医

横浜市立大学附属市民総合医療センター泌尿器・腎移植科教授
上村 博司 先生



前立腺癌治療剤

薬価基準収載

アーリーダ[®]錠60mg

劇薬 処方箋医薬品^{*} Erleada[®] tablets 60mg アパルタミド錠

※注意—医師等の処方箋により使用すること



*:遠隔転移を有する前立腺癌

2.禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

- 痙攣発作は、本剤における重大な副作用です。
- 動物を用いた非臨床試験において、本剤高用量投与(240mg/日投与時の定常状態における平均C_{max}の約5倍)で痙攣発作が観察されています。
- 痙攣発作を発現した場合には、本剤の投与は直ちに中止してください。また、本剤の投与継続及び再投与は避けてください。

安全性評価に用いられた第3相臨床試験

国際共同第Ⅲ相試験(ARN-509-003試験)

試験概要：PSA倍加時間が10カ月以下の遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌患者を対象にアンドロゲン除去療法の併用下で本剤とプラセボの有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験

国際共同第Ⅲ相試験(PCR3002試験)

試験概要：骨転移が少なくとも1カ所確認された遠隔転移を有する前立腺癌(去勢抵抗性を除く)患者を対象にアンドロゲン除去療法の併用下で本剤とプラセボの有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験

臨床試験における除外基準

ARN-509-003試験、PCR3002試験における除外基準は以下のとおりでした。

- ・ 痙攣発作の既往を有するか、又は痙攣発作を起こしやすくする可能性のある状態(無作為化前1年以内の脳卒中、脳動静脈奇形、シュワン細胞腫、髄膜腫、又は手術や放射線療法による治療を必要とする可能性のある他の良性の中樞神経系疾患あるいは髄膜疾患等)の患者
- ・ 痙攣発作の閾値を下げる事が知られている薬剤で治療を受けている患者

臨床試験における痙攣発作発現時の対応

ARN-509-003試験、PCR3002試験において痙攣発作が認められた場合はGradeを問わず投与を完全に中止することとしました。

臨床試験時に痙攣発作を認めた症例の詳細

● ARN-509-003試験

痙攣発作は本剤群でのみ803例中2例(0.2%)に認められました。発現症例の詳細は、下表のとおりでした。

No.	事象 (PT)	投与量 (mg/日)	投与開始から発現日までの期間 (日)	本剤の投与期間(日)	発現時重症度 (Grade)	本剤との因果関係	転帰	本剤継続の有無
1	痙攣発作	240	475	477	1	あり	回復	投与中止
2	痙攣発作	240	354	336	2	なし	回復	投与中止

MedDRA Ver 19.1
GradelはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる。

臨床試験[ARN-509-003]において、日本人では痙攣発作は認められませんでした。

● PCR3002試験

痙攣発作は本剤群で524例中3例(0.6%)、プラセボ群で527例中2例(0.4%)に認められました。本剤群での発現症例の詳細は、下表のとおりでした。

No.	事象 (PT)	投与量 (mg/日)	投与開始から発現日までの期間 (日)	本剤の投与期間(日)	発現時重症度 (Grade)	本剤との因果関係	転帰	本剤継続の有無
1	痙攣発作	240	159	158	2	あり	回復	投与中止
2	痙攣発作	240	650	649	3	あり	未回復	投与中止
3	痙攣発作	240	266	256	2	なし	回復	休薬

MedDRA Ver 20.0
GradelはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる。

臨床試験[PCR3002]において、日本人では痙攣発作は認められませんでした。

参考 痙攣発作の作用機序

アパルタミド及び代謝物M3(N-脱メチル体)は、GABA開口性クロライドチャンネルのピクロトキシン結合部位に結合します。ピクロトキシン結合部位への結合を介してGABA開口性クロライドチャンネルを阻害する化合物は、動物及びヒトに痙攣を引き起こすことが報告されています¹⁻³⁾。(痙攣はマウス及びイヌの反復投与毒性試験におけるアパルタミドの高用量群でみられており、GABA_A受容体に対する阻害作用を介するものと考えられています。)

- 1) Joy RM, et al.: Neurobehav Toxicol. 2: 117-124, 1980.
- 2) Mohamed F, et al.: J Toxicol Clin Toxicol. 42: 955-963, 2004.
- 3) Suñol C, et al.: Toxicol Appl Pharmacol. 100: 1-8, 1989.

予防・観察

以下に示す合併症・既往歴や併用薬のある患者では、本剤投与の適否を検討してください。

- ▶ てんかんや痙攣発作を起こしたことのある患者
- ▶ 脳損傷、脳卒中等を起こしている患者、又は起こしたことのある患者
- ▶ 本剤以外に服用している薬剤(特に痙攣発作の閾値を低下させる薬剤；下記参照)がある患者
 - ・ アミノフィリン/テオフィリン
 - ・ 非定型抗精神病薬(例：クロザピン、オランザピン、リスペリドン)
 - ・ プロピオン*
 - ・ 炭酸リチウム
 - ・ メペリジン*、ペチジン塩酸塩
 - ・ フェノチアジン系抗精神病薬(例：クロルプロマジン塩酸塩、メソリダジン*、チオリダジン*)
 - ・ 抗うつ薬(例：アミトリプチリン塩酸塩、デシプラミン*、ドキセピン*、イミプラミン塩酸塩、マプロチリン塩酸塩、ミルタザピン)

* 国内未承認

〈投与開始前〉

本剤投与にあたっては、以下の内容を患者及び患者の家族等に指導してください。

- ・ 痙攣発作の症状、対処方法
- ・ 投与中には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意が必要であること

痙攣発作が治まらない場合には、直ちに医療機関を受診するよう指導してください。

〈投与中の症状観察〉

本剤投与中は、痙攣発作に関連する症状の観察を十分に行ってください。

- ・ 意識障害
- ・ 筋肉のこわばりやつぱり(全身又は手・足・顔面等の一部) 等

処置

- ・ 本剤特有の処置はありません。痙攣発作を認めた場合には、本剤の投与を中止してください。
- ・ 痙攣の発作の多くは一過性で、数分～数十分で自然に鎮まるとされていますが、この間、患者を側臥位とし着衣を緩めて吐物の誤嚥を防いでください。
- ・ 痙攣発作の原因(痙攣発作を引き起こす可能性のある併用薬、合併症)を確認してください。

参考 **関連ガイドライン**

独立行政法人医薬品医療機器総合機構webサイト 重篤副作用疾患別対応マニュアル(医療関係者向け)
「痙攣・てんかん」

<http://www.pmda.go.jp/files/000144881.pdf> (2009年5月版)

<文献請求先及び問い合わせ先>

ヤンセンファーマ株式会社

メディカルインフォメーションセンター

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

フリーダイヤル 0120-183-275 FAX 0120-275-831

(土・日・祝日および会社休日を除く)

医薬品情報サイト www.janssenpro.jp



前立腺癌治療剤

薬価基準収載

アーリーダ®錠60mg

劇薬 処方箋医薬品® Erleada® tablets 60mg アパルタミド錠

※注意—医師等の処方箋により使用すること

日本標準品分類番号	874291	承認番号	23100AMX00311000
承認年月	2019年3月	薬価収載年月	2019年5月
販売開始年月	2019年5月	有効期間	24ヵ月
貯法	室温保存		

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	アーリーダ錠60mg
有効成分	(1錠中) アパルタミド60mg
添加剤	ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウム、結晶セルロース、ケイ酸処理結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール(部分けん化)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三酸化鉄、黒酸化鉄

3.2 製剤の性状

色・剤形	淡黄緑色～灰緑色のフィルムコーティング錠			
外形	表面	裏面	側面	
大きさ	長径 (mm)	短径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (g)
	16.8	8.7	6.0	0.721
識別コード	AR60			

4. 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

* 5. 効能又は効果に関連する注意

[17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。特に、遠隔転移を有する前立腺癌患者への投与に際しては、臨床試験に組み入れられた患者の外科的又は内科的去勢術に係る治療歴等について確認すること。

6. 用法及び用量

通常、成人にはアパルタミドとして1日1回240mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、本剤を休業、減量又は中止すること。

減量して投与を継続する場合の投与量

減量レベル	投与量
通常投与量	240mg
1段階減量	180mg
2段階減量	120mg

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度*	処置
痙攣発作	—	本剤の投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 3 又は4の場合	本剤の投与をGrade 1以下又はベースラインに回復するまで休業する。なお、再開する場合には、以下の基準を参考に、本剤の減量等を考慮すること。 ・初回発現後に回復し再開する場合、減量せずに投与する。 ・再発後に回復し再開する場合、1段階減量し投与する。

注) GradeはNCI-CTCAE ver4.0に準じる。

7.2 外科的又は内科的去勢術と併用しない場合の有効性及び安全性は確立していない。

8. 重要な基本的注意

- 本剤は内分泌療法剤であり、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。
- 痙攣発作があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。[11.1.1参照]
- 心臓障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は適宜心機能検査(心電図、心エコー等)を行うなど、患者の状態を十分に確認すること。[11.1.2参照]
- 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認及び胸部X線検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。また、患者に副作用について説明するとともに、間質性肺疾患の初期症状が発現した場合には、速やかに医療機関を受診するよう説明すること。[9.1.3、11.1.4参照]
- 重度の皮膚障害があらわれることがあるので、皮膚発現時には早期に皮膚科医に相談し、本剤の休業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。[11.1.3参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 合併症・既往歴等のある患者
 - てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者
痙攣発作を起こすおそれがある。[11.1.1参照]
 - 痙攣発作を起こしやすい患者(脳損傷、脳卒中等の合併又はこれらの既往歴のある患者等)
痙攣発作を誘発するおそれがある。[11.1.1参照]
 - 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者
間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。[8.4、11.1.4参照]
 - 肝機能障害患者
 - 重度の肝機能障害患者
本剤は主として肝臓で代謝される。また、重度の肝機能障害患者に対する臨床試験は実施していない。
- 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
- 高齢者
患者の状態を観察しながら投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下していることが多い。

■詳細は添付文書をご参照ください。
■添付文書の改訂に十分ご留意ください。

製造販売元 (文献請求先・製品情報お問い合わせ先)

ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2
www.janssen.com/japan
www.janssenpro.jp (医薬品情報)

©Janssen Pharmaceutical K.K. 2019-2020

10. 相互作用

本剤は主にCYP2C8、CYP3A及びカルボキシエステラーゼにより代謝される。また、本剤は、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A、P糖蛋白(P-gp)、Breast Cancer Resistance Protein(BCRP)及び有機アニオン輸送ポリペプチド1B1(OATP1B1)を誘導する。[16.4、16.7.7参照]

10.2 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP2C8阻害剤 クロロトケレル等 [16.7.7参照]	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。CYP2C8阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。やむを得ずCYP2C8阻害剤を併用する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤のCYP2C8阻害作用により、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP3A阻害剤 イトラコナゾール、リトナビル、クラリスロマイシン等 [16.7.1参照]	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。CYP3A阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。やむを得ずCYP3A阻害剤を併用する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤のCYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP3Aの基質となる薬剤 ミダゾラム、ダルナビル、フェロジピン、シンパスタチン等 [16.7.2参照]	これらの薬剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。	本剤のCYP3A誘導作用により、これらの薬剤の代謝が誘導され、血中濃度が低下する可能性がある。
CYP2C19の基質となる薬剤 オメプラゾール、ジアセラム、ランソプラゾール等 [16.7.3参照]	これらの薬剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。	本剤のCYP2C19誘導作用により、これらの薬剤の代謝が誘導され、血中濃度が低下する可能性がある。
CYP2C9の基質となる薬剤 ワルファリン、フェニトイン、セロキシブ等 [16.7.4参照]	これらの薬剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。	本剤のCYP2C9誘導作用により、これらの薬剤の代謝が誘導され、血中濃度が低下する可能性がある。
P-gpの基質となる薬剤 フェキシフェナジン、ダヒトラン、ジコキシチン等 [16.7.5参照]	これらの薬剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。	本剤がP-gpを誘導してこれらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。
BCRP及びOATP1B1の基質となる薬剤 ロスバスタチン、アルバスタチン等 [16.7.6参照]	これらの薬剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。	本剤がBCRP及びOATP1B1を誘導してこれらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。
痙攣発作の閾値を低下させる薬剤 [11.1.1参照]	痙攣発作を誘発するおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤は、痙攣発作の閾値を低下させる。

11. 副作用

次の副作用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。

11.1 重大な副作用

- * 11.1.1 痙攣発作 (0.2%) [8.2、9.1.1、9.1.2、10.2参照]
- * 11.1.2 心臓障害
狭心症(0.2%)、心筋梗塞(0.2%)、心房細動(0.2%)、心不全(0.3%)等の心臓障害があらわれることがある。[8.3参照]
- * 11.1.3 重度の皮膚障害
中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN) (頻度不明)、多形紅斑(0.3%)等の重度の皮膚障害があらわれることがある。[8.5参照]
- 11.1.4 間質性肺疾患 (頻度不明)
異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、必要に応じて、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施するとともに、適切な処置を行うこと。[8.4、9.1.3参照]

* 11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満
内分泌障害		甲状腺機能低下症
代謝及び栄養障害	食欲減退	高コレステロール血症、高トリグリセリド血症
* 皮膚及び皮下組織障害	皮疹(18.2%)、そう痒症	脱毛症
神経系障害		味覚異常
血管障害	ほてり	高血圧
胃腸障害		悪心、下痢
* 筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、筋痙攣
* 一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労(18.8%)	無力症、体重減少
傷害、中毒及び処置合併症		転倒、骨折

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、生殖器の萎縮、変性、無精子又は精子減少が認められている。また、ラットを用いた受胎能試験において、副生殖器官(凝固腺、精囊、前立腺)の小型化、精巣上体の重量減少、精子数の減少、精子運動性の低下、交尾率及び受胎率の低下が認められている。

20. 取扱い上の注意

小児の手の届かない所に保管すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

**56錠 [8錠 (PTP) × 7]

**2020年7月改訂(第2版)

*2020年5月改訂

プロモーション提携

日本新薬株式会社

〒601-8550 京都市南区吉野西ノ庄門口町14
http://www.nippon-shinyaku.co.jp

ELD-0004

ELD-Pug1MAF3.1E