

前立腺癌治療剤

ア-リーダ[®]錠 60mg

(一般名:アパルタミド)

市販直後調査結果概要のお知らせ

(市販直後調査期間:2019年5月30日~2019年11月29日)

【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

製造販売元:ヤンセンファーマ株式会社

プロモーション提携:日本新薬株式会社

【お問い合わせ先】

ヤンセンファーマ株式会社 ヤンセンコールセンター

〒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 0120-183-275

受付時間 9:00~17:40 (土・日・祝日および会社休日を除く)

先生 各位

謹啓

時下、益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。平素は格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

前立腺癌治療剤「アーリーダ錠®60mg」（一般名：アパルタミド、以下「本剤」）は、「遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌」の効能・効果で2019年3月26日に承認を取得し、2019年5月30日の販売開始より、市販直後調査（以下「本調査」）を実施してまいりました。この度、本調査は2019年11月29日をもって終了いたしましたので、本調査期間中に収集しました副作用報告のまとめをご報告させていただきます。先生方には、本調査に多大なるご協力を賜りましたことを厚く御礼申し上げます。

弊社におきましては、引き続き本剤の安全管理情報の収集・提供に努め、安全確保を推進していく所存でございます。

謹白

本資料をご参照いただくにあたって

- 本資料は、本剤承認時から2019年11月29日までの期間中に、ヤンセンファーマ株式会社が収集した副作用報告を基に集計したものです。また、今後の追加情報の収集に伴い内容が変更される可能性があります。
- 副作用名は、先生方より報告された事象名を基に、MedDRA/J（国際医薬用語集）を用いヤンセンファーマ株式会社でコード分類しています。MedDRA/J Ver22.1にて集計しています。
- 重篤性は、先生方より非重篤として報告していただいても、ヤンセンファーマ株式会社にて再評価し、重篤と判断させていただいている場合がございます。

1. 調査の概要

本調査の概要を表1に示します。

表1 市販直後調査の概要

医薬品名	アーリーダ錠
調査期間	2019年5月30日～2019年11月29日
調査対象医療機関	756施設
推定使用患者数	約1,500例

2. 副作用発現状況

本調査期間中に収集された副作用（本剤との因果関係が否定できない有害事象）は、340例530件であり、主な副作用（20件以上）は、「発疹」144件、「倦怠感」43件、「疲労」25件、「前立腺特異性抗原増加」21件、「食欲減退」20件、「そう痒症」20件、「そう痒性皮疹」20件でした。重篤な副作用は101例136件であり、主な重篤な副作用（5件以上）は、「発疹」29件、「前立腺癌」9件、「骨転移」6件、「そう痒性皮疹」5件でした（表2参照）。

転帰死亡は、8例11件（「マラスムス」2件、「白血病」、「肺転移」、「悪性新生物」、「転移」、「間質性肺疾患」、「呼吸不全」、「死亡」、「倦怠感」及び「突然死」各1件）でした。

表2 副作用発現状況一覧

器官別大分類	副作用名(基本語)	重篤度		発現件数 合計
		重篤	非重篤	
感染症および寄生虫症	* 虫垂炎	1	0	1
	* 蜂巣炎	2	0	2
	* 帯状疱疹	0	1	1
	* 上咽頭炎	0	1	1
	* 肺炎	2	0	2
	* 尿路感染	1	0	1
	* 細菌性肺炎	1	0	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	* 白血病	1	0	1
	* 骨転移	6	0	6
	* 肺転移	1	0	1
	* リンパ節転移	1	0	1
	* 悪性新生物	1	0	1
	* 中枢神経系転移	1	0	1
	* 前立腺癌	9	0	9
	* 転移	3	0	3
血液およびリンパ系障害	* 貧血	1	0	1
	* 発熱性好中球減少症	1	0	1
内分泌障害	* 甲状腺障害	1	0	1
代謝および栄養障害	* 脱水	0	1	1
	* マラスムス	2	0	2
	* 栄養補給障害	0	1	1
	* 食欲減退	1	19	20
精神障害	* 無感情	0	1	1
	* 幻覚	1	0	1
	* 不眠症	0	3	3
	* 睡眠障害	0	1	1
	* タバコ乱用	0	1	1
神経系障害	* 意識変容状態	1	0	1
	* 脳梗塞	2	0	2
	* 浮動性めまい	0	8	8
	* 体位性めまい	0	1	1
	* 味覚不全	0	1	1
	* 頭痛	0	1	1
	* 感覚鈍麻	0	4	4

表 2 副作用発現状況一覧（続き）

器官別大分類	副作用名(基本語)	重篤度		発現件数 合計
		重篤	非重篤	
神経系障害	* 意識消失	1	0	1
	痙攣発作	2	0	2
	* 傾眠	0	2	2
	* くも膜下出血	1	0	1
	* 認知障害	0	1	1
	味覚障害	0	8	8
耳および迷路障害	* 耳鳴	0	1	1
	* 聴覚不全	0	1	1
	* 耳不快感	0	1	1
心臓障害	* 不整脈	1	0	1
	心不全	4	0	4
	* 動悸	0	4	4
	* 頻脈	0	1	1
	心障害	0	1	1
血管障害	高血圧	3	4	7
	* 低血圧	0	1	1
	ほてり	0	3	3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	* 咳嗽	0	1	1
	* 呼吸困難	0	4	4
	* 間質性肺疾患 ^{注1)} ^{注2)}	1	0	1
	間質性肺疾患 ^{注1)}	3	0	3
	* 呼吸障害	1	0	1
	* 呼吸不全	1	0	1
胃腸障害	* 腹部不快感	0	1	1
	* 腹痛	0	1	1
	下痢	0	8	8
	* 消化不良	0	1	1
	悪心	0	4	4
	* 口内炎	1	2	3
	* 口腔粘膜びらん	0	1	1
	肝機能異常	0	2	2
肝胆道系障害	* 肝障害	0	1	1
	皮膚および皮下組織障害	0	1	1
皮膚および皮下組織障害	* 水疱	0	1	1
	薬疹	0	4	4
	* 皮膚乾燥	0	1	1
	* 湿疹	1	1	2
	* 皮脂欠乏性湿疹	0	1	1
	紅斑	1	5	6
	多形紅斑	3	0	3
	* 多汗症	0	2	2
	* 汗疹	0	1	1
	* 手掌・足底発赤知覚不全症候群	1	0	1
	* 粧糠疹	0	1	1
	そう痒症	1	19	20
	* 乾癬	0	1	1
	発疹	29	115	144
	紅斑性皮疹	1	3	4
	斑状丘疹状皮疹	2	3	5
	丘疹性皮疹	0	1	1
	そう痒性皮疹	5	15	20
	* 皮膚変色	0	1	1
	* 蕁麻疹	1	1	2

表 2 副作用発現状況一覧（続き）

器官別大分類	副作用名(基本語)	重篤度		発現件数 合計	
		重篤	非重篤		
皮膚および皮下組織障害 筋骨格系および結合組織 障害	* 苔癬様角化症	2	0	2	
	関節痛	0	2	2	
	* 筋力低下	0	1	1	
	* 頸部痛	1	0	1	
腎および尿路障害	* 四肢不快感	0	1	1	
	* 血尿	0	1	1	
	* 膀胱出血	1	0	1	
	* 尿閉	1	0	1	
生殖系および乳房障害	* 腎機能障害	1	0	1	
	* 陰嚢浮腫	1	0	1	
一般・全身障害および投 与部位の状態	無力症	0	2	2	
	* 胸痛	0	1	1	
	* 状態悪化	1	1	2	
	* 死亡	1	0	1	
	疲労	2	23	25	
	* 歩行不能	0	1	1	
	* 倦怠感 ^{注2)}	1	0	1	
	倦怠感	2	40	42	
	* 浮腫	0	3	3	
	* 末梢性浮腫	2	4	6	
	* 発熱	3	3	6	
	* 突然死	1	0	1	
	* 口渇	0	1	1	
	* 末梢腫脹	0	1	1	
	* 体調不良	0	1	1	
	臨床検査	* 血中クレアチニン増加	0	1	1
		血圧上昇	0	1	1
		* C-反応性蛋白増加	0	1	1
		* 好酸球数増加	0	1	1
* 心拍数不整		0	1	1	
* 肝機能検査異常		1	0	1	
* 尿中メタネフリン増加		0	1	1	
* 好中球数減少		1	0	1	
* 前立腺特異性抗原増加		3	18	21	
体重減少		0	3	3	
* 体重増加		0	1	1	
* 白血球数減少		1	0	1	
* 白血球数増加		0	1	1	
* 尿中ノルメタネフリン増加		0	1	1	
* 尿中バニリルマンデル酸増加		0	1	1	
* 全身健康状態異常		0	1	1	
傷害、中毒および処置合 併症		転倒	1	1	2
		骨折	1	0	1
		* 損傷	0	1	1
	脊椎圧迫骨折	1	0	1	
	腰椎骨折	1	0	1	
社会環境	* 運動不能	2	0	2	
合 計		136	394	530	

*: 現行の「使用上の注意」から予測できない副作用

【MedDRA Ver.22.1】

注1) 2019年11月15日付の「使用上の注意」改訂にて、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注
意」、及び「4. 副作用」の「1) 重大な副作用」の項に「間質性肺疾患」を追記しました。

注2) 「使用上の注意」に記載がありますが、重篤性「死亡」又は「死亡の恐れ」に該当するため、
予測できない副作用と判断しました。

3. 医薬品リスク管理計画書に基づく安全性検討事項別の副作用発現状況

本剤の医薬品リスク管理計画書で定めている安全性検討事項（リスク）に設定している事象について、本調査期間中に収集された副作用発現状況を表3に示します。

表3 医薬品リスク管理計画書におけるリスク別の集計結果

リスク分類	リスク名称	発現件数		
		重篤	非重篤	総計
重要な特定されたリスク	痙攣発作	2	0	2
	重度の皮膚障害	42	145	187
	間質性肺疾患 ^{注)}	4	0	4
重要な潜在的リスク	心臓障害	7	15	22
	骨折	3	0	3
重要な不足情報	設定なし			

注) 本調査期間中の国内副作用集積状況を踏まえて、2020年1月10日付で重要な特定されたリスクに追加しました。

4. 安全性検討事項（リスク）毎の副作用発現状況詳細

4.1 痙攣発作

本調査期間中に報告された痙攣発作は、2例2件（全て重篤）でした（表4参照）。2例の概要を表5に示します。

表4 痙攣発作の発現件数

器官別大分類	副作用名（基本語）	発現件数		
		重篤	非重篤	総計
神経系障害	痙攣発作	2	0	2
総計		2	0	2

表5 痙攣発作症例の概要

No.	患者年齢	合併症（既往歴）	本剤投与量	副作用名（基本語）	発現までの期間	症状	転帰	本剤処置	副作用に対する治療
1	90代	悪性新生物	120 mg/日	痙攣発作	3日	痙攣のような症状	回復	中止	なし
2	70代	（痙攣発作（てんかん））	240 mg/日	痙攣発作	約1時間	悪心・不快感（前駆症状）、1分以内の意識消失を併発	回復	中止	不明

4.1.1 痙攣発作の対策

- ・ 本剤投与前に、てんかん等の痙攣性疾患、脳損傷、脳卒中等の合併又は既往、痙攣を起こしやすい薬剤服用の有無を確認してください。これらの患者におきましては、本剤投与前に投与適否を検討し、投与する場合は、特に注意深く観察してください。
- ・ 本剤投与中は、痙攣発作があらわれることがあるので、意識障害や筋肉のこわばり・つっぱり等の症状を注意深く観察してください。
- ・ 本剤投与中は、痙攣発作があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意してください。
- ・ 痙攣発作が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、投与継続及び再投与は避けてください。

4.2 重度の皮膚障害

本調査期間中に報告された皮膚障害は、186例187件（重篤42件、非重篤145件）でした（表6参照）。

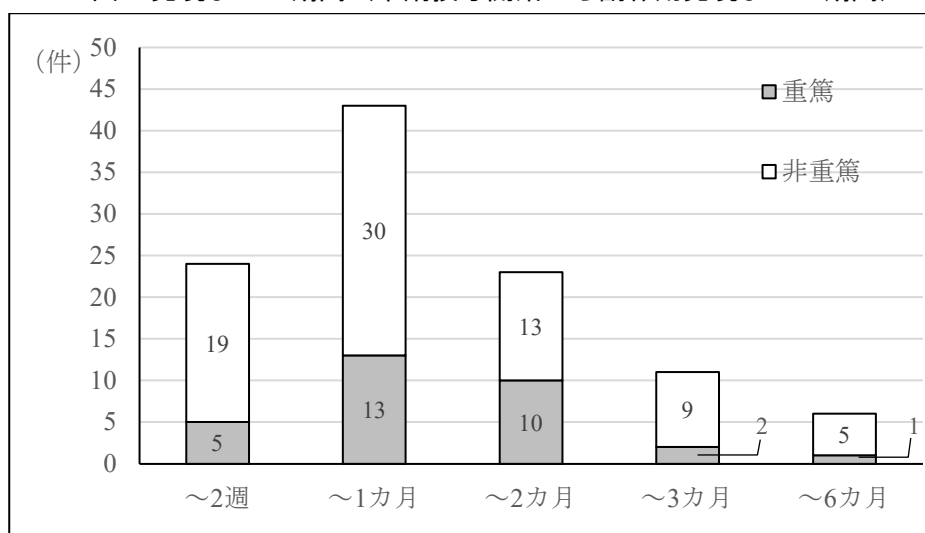
表6 皮膚障害の発現件数

器官別大分類	副作用名（基本語）	発現件数		
		重篤	非重篤	総計
胃腸障害	口内炎	1	2	3
皮膚および皮下組織障害	水疱	0	1	1
	薬疹	0	4	4
	多形紅斑	3	0	3
	発疹	29	115	144
	紅斑性皮疹	1	3	4
	斑状丘疹状皮疹	2	3	5
	丘疹性皮疹	0	1	1
	そう痒性皮疹	5	15	20
	蕁麻疹	1	1	2
	総計		42	145

4.2.1 発現までの期間（本剤投与開始から副作用発現までの期間）

皮膚障害187件のうち発現までの期間不明80件を除いた107件において、67件が本剤投与開始後1カ月以内に発現しています（図1参照）。

図1 発現までの期間（本剤投与開始から副作用発現までの期間）



4.2.2 発現部位

発現部位は、体幹、四肢、頭部（頸部、口内炎）、顔面、全身への発現が報告されました（表7参照）。

表7 発現部位

発現部位	重篤	非重篤	総計
体幹	5	34	39
全身	15	20	35
体幹及び四肢	10	20	30
四肢	3	20	23
頭部	1	4	5
その他 ^{注)}	1	6	7
不明	7	41	48
総計	42	145	187

注) 「顔面及び体幹」3件、「頭部及び体幹」2件、「顔面及び四肢」1件、「頭部、顔面及び体幹」1件が報告されました。

4.2.3 転帰及び本剤投与処置

転帰は、回復・軽快122件、未回復18件、不明47件でした。転帰回復・軽快に至っている122件のうち、80件は抗ヒスタミン内服薬、ステロイド外用薬等による治療あり、16件は治療なし、26件は治療有無が不明でした（図2参照）。

本剤投与処置は、投与中止119件、継続43件、減量8件、不明17件でした（表8参照）。投与継続にて転帰回復・軽快に至っている34件のうち、20件はステロイド外用薬や抗ヒスタミン内服薬等による治療が実施されていました。

図2 転帰及び治療有無

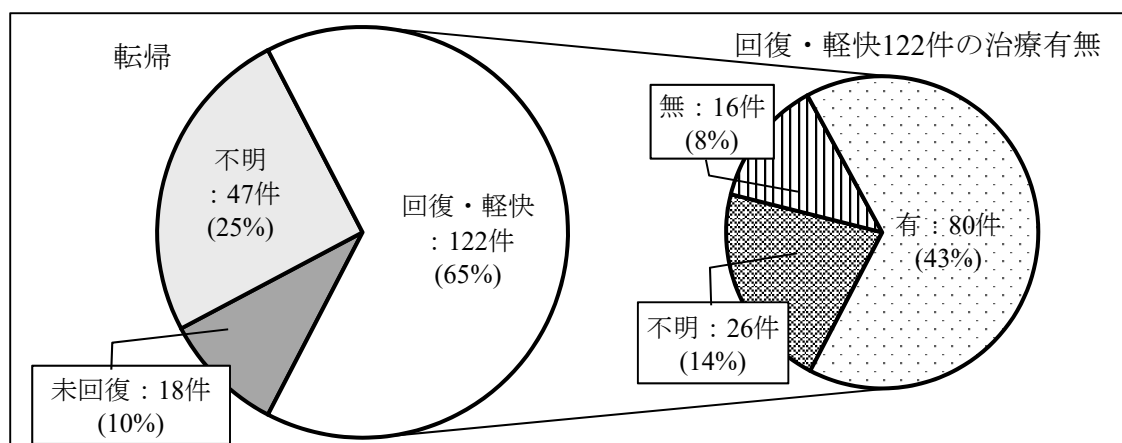


表8 転帰及び本剤処置

本剤処置	回復・軽快	未回復	死亡	不明	総計
継続	34	2	0	7	43
減量	5	2	0	1	8
中止	76	13	0	30	119
不明	7	1	0	9	17
総計	122	18	0	47	187

また、皮膚障害 187 件のうち 28 件では、本剤投与中止後に再投与が行われました。再投与開始時の本剤投与量は、投与中止前の投与量から変更なし 5 件、減量 20 件、不明 3 件でした。また、28 件のうち、2 件では抗ヒスタミン剤併用、2 件ではステロイド併用にて再投与が開始されました。28 件のうち 10 件で、再投与後に皮膚障害の再発が認められました。

4.2.4 症例経過

皮膚障害の代表例として、以下に提示しました。

【症例 1：重篤症例】

患者背景	副作用名（基本語）：発疹、貧血、倦怠感	
	経過及び処置	
男・70代 原疾患：前立腺癌 合併症：貧血 既往歴：間質性肺疾患	投与開始前 投与開始日 日付不明 <u>投与 13 日目</u> 中止 10 日後 日付不明 中止 31 日後 日付不明	元々血球が低かった患者。 前立腺癌に対し本剤（240 mg /日）投与開始。 貧血悪化発現。 皮疹発現。体と顔に出ている。皮疹は Grade 3 の発現であったが、皮膚科よりコンサルを受け、下記の処方にて処置。本剤投与中止。入院など行うことなく対処。 【皮疹処置薬（1週間処方）】 ・ ビラスチン錠 20 mg 1 錠 1 回 ・ クロバタゾールプロピオン酸エステル軟膏 0.05 % 50g + 白色ワセリン 500g（顔以外） ・ アルクロメタゾンプロピオン酸エステル軟膏 0.1 %（顔） 倦怠感発現。 皮疹は、処置薬開始から約 1 週間で著明な改善が見られ、回復状態となった。皮疹の転帰回復。 好酸球は 4 %（投与前）から 7 %（皮疹発現時）へ軽度上昇がみられたが、施設基準値内であり、好酸球の上昇はみられなかった。また、体重は 71 kg であり、極端に体重が軽い症例ではない。 前立腺特異性抗原（PSA）は著明な低下が見られ、投与中止したが 0.06 と低値である。 貧血悪化の転帰未回復。倦怠感の転帰軽快。再投与の有無：無。
併用薬：有無不明		

【症例 2：非重篤、再投与症例】

患者背景	副作用名（基本語）：そう痒性皮疹、倦怠感	
	経過及び処置	
男・80代 原疾患：前立腺癌 合併症：不明 既往歴：不明 前治療歴：アピラテロン、女性ホルモン剤	投与開始日 <u>投与 15 日目</u> 中止約 7 日後 再開約 30 日目 再開約 86 日目 再開約 87 日目	本剤（240 mg /日）投与開始。 本剤投与 2 週間で Grade 1-2 程度の皮疹が顔、足以外の体幹部及び腕に発現。 本剤は休薬。対症療法として d-クロルフェニラミンマレイン酸塩、フェキソフェナジン塩酸塩、ベタメタゾンを処方。 中止後 1 週間ほどでほぼ全快。皮疹の転帰回復。 180 mg /日にて本剤投与再開。 240 mg /日に本剤増量。 倦怠感発現、 Grade 2 の皮疹が前腕、大腿に発現（痒みあり）。 180 mg /日に本剤減量。 患者希望（詳細不明）により本剤の投与中止。 倦怠感、皮疹（再発）の転帰不明。
併用薬：有無不明		

4.2.5 重度の皮膚障害の対策

- ・ 本剤投与中は、そう痒、皮疹等の皮膚症状を注意深く観察してください。
- ・ 皮膚障害が認められた場合には、皮膚症状への対処や本剤の休薬、減量又は中止等をご検討ください。特に粘膜病変や水疱が認められた場合には、皮膚科医への受診をご検討ください。

副作用が発現した場合、減量して投与を継続する場合の投与量は以下となります。

<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	240 mg
1段階減量	180 mg
2段階減量	120 mg

<副作用発現時の用量調節基準>

程度	処置
Grade3 又は 4 の場合	本剤の投与を Grade1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。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。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 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。

4.3 間質性肺疾患

本調査期間中に報告された間質性肺疾患は、4例4件（いずれも重篤）でした（表9参照）。4例の概要を表10に示します。4例のうち2例が、間質性肺疾患を合併する患者のため、副作用名が「間質性肺炎増悪」として報告されました。

表9 間質性肺疾患の発現件数

器官別大分類	副作用名（基本語）	発現件数		
		重篤	非重篤	総計
呼吸器、胸郭および縦隔障害	間質性肺疾患	4	0	4
総計		4	0	4

表10 間質性肺疾患の概要

No.	年齢	副作用名（基本語）	発現までの期間	転帰	本剤処置	備考
1	80代	間質性肺疾患 報告事象名： 間質性肺炎	37日	死亡	中止	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 関連する合併症 なし ◆ 本剤投与前の前治療 リュープロレリン酢酸塩、ビカルタミド、フルタミド、エンザルタミド、ゴセレリン酢酸塩、アピラテロン酢酸エステル ◆ 鑑別診断に関連する検査結果 [胸 X/CT] 分布：びまん性、陰影：すりガラス影、両肺野の間質濃度増強あり [血液検査（最悪値）] KL-6：4998 U/mL、SP-D：228 ng/mL、SP-A：135 ng/mL、CRP：16.15 mg/dL [感染症検査] 血液培養：陰性、尿培養：陰性 ◆ 副作用に対する治療 ステロイドパルス療法、タゾバクタム・ピペラシリン水和物、ドリペネム水和物、イトラコナゾール、酢酸維持液、酸素投与

表 10 間質性肺疾患の概要（続き）

No.	年齢	副作用名 (基本語)	発現 までの 期間	転帰	本剤 処置	備考
2	70代	間質性肺疾患 報告事象名： 間質性肺炎増悪	65日	軽快	中止	<p>◆ 関連する合併症 間質性肺疾患</p> <p>◆ 本剤投与前の前治療 フルタミド、ドセタキセル、エンザルタミド</p> <p>◆ 鑑別診断に関連する検査結果 [胸 X/CT] 分布：両側性、陰影：すりガラス影 [血液検査（最悪値）] KL-6：1551 U/mL、SP-D：104 ng/mL、SP-A：測定なし、CRP：10.49 mg/dL [感染症検査] 鏡検・培養（喀痰）：Streptococcus pneumoniae (2+)、MSSA (Few) 血液検査：β-D グルカン 1.87 pg/mL、CMV 抗原(C10,C11) (-) 血清検査：尿中肺炎球菌莢膜抗原 (-)、尿中レジオネラ LP (-)、インフルエンザ(A/B) 鼻腔(-)</p> <p>◆ 副作用に対する治療 ステロイドパルス療法、タゾバクタム・ピペラシリン水和物、レボフロキサシン水和物、セフトリアキソンナトリウム水和物、酸素投与</p>
3	80代	間質性肺疾患 報告事象名： 間質性肺炎	80日	回復	中止	<p>◆ 関連する合併症 なし</p> <p>◆ 本剤投与前の前治療 ビカルタミド、アピラテロン酢酸エステル、プレドニゾロン</p> <p>◆ 鑑別診断に関連する検査結果 [胸 X] 分布：片側性、心臓・肺、陰影：左下肺野に浸潤影 [胸 CT] 分布：両側性、陰影：両側肺野の胸膜下主体に網状影・すりガラス影 [病理組織所見] 間質の線維化、肺胞壁の線維性肥厚 [血液検査（最悪値）] KL-6：606 U/mL、SP-D：147 ng/mL、SP-A：47.4 ng/mL、CRP：4.46 mg/dL [感染症検査] 気管支鏡検査：常在菌の検出あり、結核菌の検出なし</p> <p>◆ 副作用に対する治療 プレドニゾロン</p>
4	90代	間質性肺疾患 報告事象名： 間質性肺炎 (増悪)	33日	軽快	中止	<p>◆ 関連する合併症 間質性肺疾患</p> <p>◆ 本剤投与前の前治療 ビカルタミド</p> <p>◆ 鑑別診断に関連する検査結果 [胸 X/CT] 分布：びまん性、右肺上、陰影：すりガラス影 [血液検査（最悪値）] KL-6：285 U/mL、SP-D：321 ng/mL、SP-A：68 ng/mL、CRP：1.11 mg/dL</p> <p>◆ 副作用に対する治療 ステロイドパルス療法、クラブラン酸カリウム・アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン</p>

4.3.1 症例経過

間質性肺疾患の代表例として、以下に提示しました。

【症例1：死亡症例】

患者背景	副作用の発現状況、症状等の経過								
男・80代 原疾患：前立腺癌 合併症：心房細動、 良性前立腺肥大症 既往歴：不整脈 アレルギー歴：無 アルコール歴：不明 喫煙歴：無 アパルタミド 1日投与量：240 mg (1日1回)	前治療歴： 投与約12年前：放射線療法実施（部位：前立腺、線量：70 Gy / 35 Fr）。 投与約12年前：リユープロレリン酢酸塩投与（投与期間不明）。 投与約6年2カ月前：リユープロレリン酢酸塩（投与期間不明）、ビカルタミド（約3年7カ月）投与。 投与約2年10カ月前：ゴセレリン酢酸塩投与（約2年3カ月）。 投与約2年7カ月前：フルタミド投与（約3カ月）。 投与約2年4カ月前：エンザルタミド投与（約1年1カ月）。 投与約1年3カ月前：アピラテロン酢酸エステル投与（約1年3カ月）。								
	投与開始約12年前	前立腺生検、Gleason score 3+3、PSA：4.5 ng/mL、cT1N0M0。							
	投与開始約5年前	肺炎で入院歴あり。							
	投与開始約3カ月前	CT検査実施。転移なしを確認。							
	投与開始1日前	胸部X線検査実施。異常所見：無。							
	本剤投与開始日	本剤投与開始直前の ECOG PS：0。本剤（240 mg/日）投与開始。							
	投与18日目	体が疲れやすく、体がはれぼったいと訴えあり。全身状態の悪化を認める。							
	投与約3週間後	下肢筋力低下、食欲低下、倦怠感出現。							
	投与23日目	再診。少し食欲低下、倦怠感あり。デガレリクス酢酸塩、本剤を2週間処方。CRP：9.35 mg/dL。							
	投与32日目	倦怠感により食欲減退発現。前立腺癌治療のため、本剤は投与継続。							
	投与37日目 (発現日)	間質性肺炎発現。発現時の臨床症状として、呼吸困難、発熱、食欲低下あり。即日入院し、酢酸維持液（点滴静脈注射）500 mL×2を投与開始。胸部X線検査実施。異常所見：有（分布：びまん性、陰影：すりガラス影）。体重減少、運動耐久力低下、倦怠感あり。本剤を120 mg/日に減量。							
	発現3日後 (投与中止日)	呼吸状態悪化。胸部CT及び胸部X-P上、間質性肺炎を疑う所見だった。AM 9：30、体温：38.0°C、喘鳴(+)、SpO2：84%、CRP：15.60 mg/dL。酸素3 L投与。タゾバクタム・ピペラシリン水和物4.5 gを投与開始。夕方、本剤投与中止。SpO2：94%。							
	発現4日後	胸部X-P、胸部CT検査実施。異常所見：有（分布：びまん性、陰影：すりガラス影）。両肺野の間質濃度の増強あり。感染症検査実施。血液培養：陰性、尿培養：陰性。CRP：15.10 mg/dL、KL-6：2701 U/mL、SpO2：88%。AM 12:00、間質性肺炎、呼吸状態悪く、他院へ転院。SpO2：88%まで減少、酸素4 Lに増量。SpO2：95%。間質性肺炎の治療として3日間メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム1 g/日の投与を実施するも、状態改善せず。抗菌薬、酸素5 L投与。SpO2：92%、徐々に状態は悪くなっていった。							
	発現5日後	ドリペネム水和物開始。							
	発現7日後	酸素4 L投与、SpO2：98%。プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム60 mg/日開始。							
	発現11日後	酸素5 L投与、SpO2：96%。胸部X-Pは変わりなし。							
	発現20日後	CRP：7.93 mg/dL、KL-6：4998 U/mL。イトラコナゾール投与開始。							
	発現21日後	タゾバクタム・ピペラシリン水和物開始。							
	発現23日後	酸素15 L投与、SpO2: 90%台前半。体温：38.5°C。sBP/dBP：118/74 mmHg。							
	発現24日後	AM 4:00より心拍低下あり。 AM 5:13に間質性肺炎による呼吸不全により死亡確認。剖検：無。							
併用薬：リバーロキサバン、ダビガトランエテキシラートメタンサルホン酸塩、ジゴキシシン、デガレリクス酢酸塩、ボノブラザンフマル酸塩、デキサメタゾン、レバミピド、シロドシン									
臨床検査値：									
検査項目	単位	基準値	投与開始約6カ月前	投与18日目	投与23日目	投与37日目 (発現日)	発現3日後 (投与中止日)	発現4日後	発現20日後
KL-6	U/mL	500未満	—	—	—	—	—	2701	4998
SP-A	ng/mL	43.8未満	—	—	—	—	—	133	135
SP-D	ng/mL	110未満	—	—	—	—	—	228	143
CRP	mg/dL	0.14以下	0.03	3.55	9.35	16.15	15.60	15.10	7.93
LDH	IU/L	124-222	349	363	376	322	—	376	426
WBC	/uL	3300-8600	7100	5840	8540	9150	—	9400	6800

【症例 2：回復症例】

患者背景	副作用の発現状況、症状等の経過				
<p>男・80代</p> <p>原疾患：前立腺癌 合併症：良性前立腺肥大症、高血圧</p> <p>既往歴：無 喫煙歴：有（30代から40代まで）</p> <p>アパルタミド 1日投与量：240 mg（1日1回）</p>	<p>前治療歴： 投与約4年3カ月前：ビカルタミド投与（約3年2カ月）。 投与約1年1カ月前：アピラテロン酢酸エステル、プレドニゾロン投与（約1カ月）。 投与約1年前：ビカルタミド投与（約1年、本剤投与開始前日まで）。</p> <hr/> <p>投与開始3日前 前立腺癌検査のため、MRI検査実施。所見：前立腺癌の転移なし。</p> <p>投与1日目 本剤投与開始前の ECOG PS：0。Aクリニックにて本剤（240 mg/日）投与開始。</p> <p>投与24日目 脈の不整を主訴にB病院循環器科受診。脈の不整の検査を目的として、胸部X線検査実施。異常所見：無。脈の不整の治療のため、ベラパミル塩酸塩頓用。</p> <p>日付不明 高血圧の治療のため、B病院にてカンデサルタン シレキセチル・アムロジピンベシル酸塩配合錠投与。</p> <p>投与74日目 脈の不整の治療のため、ビソプロロールフマル酸塩投与開始。</p> <p>投与80日目 <u>（発現日）</u> 検診のため、B病院にて胸部X線検査実施。異常所見：有（分布：片側性、心臓・肺、陰影：左下肺野浸潤影）。投与24日目の胸部X線検査結果と比較し、肺野が白くなっていた。間質性肺炎発現。症状はなし。</p> <p>発現5日後 Aクリニックにて本剤を2週間分継続処方。CRP：4.46 mg/dL。</p> <p>発現約8日後 息切れ、息苦しさの症状発現。咳嗽、発熱はなし。</p> <p>発現15日後 息苦しさを主訴に再度B病院受診。血液、心電図に変化なし。</p> <p>発現16日後 <u>（投与中止日）</u> B病院にて胸部CT検査実施。異常所見：有（両側肺野の胸膜下主体に網状影、すりガラス影）。間質性肺炎と考えられた。明らかな腫瘍及び有意な大きさの胸部腫大リンパ節はなし。左側に少量の胸水あり。女性化乳房、動脈硬化性の石灰化あり。本剤の投与中止。自覚症状は乏しく、酸素濃度は正常。KL-6：539 U/mL。 自己免疫関連検査実施。MPO-ANCA：陰性、C-ANCA：陰性、抗SS-A抗体：陰性、抗SS-B抗体：陰性、抗DNA抗体：<2 IU/mL。</p> <p>発現22日後 間質性肺炎が疑われたため、C病院呼吸器科に紹介受診。 自己免疫関連検査実施。MPO-ANCA：陰性、PR-3-ANCA：陰性、抗Jo-1抗体：陰性、抗SCL70抗体：陰性、核酸抗体：<20倍。 CRP：0.29 mg/dL。</p> <p>発現28日後 C病院呼吸器内科に入院。リンパ球幼若化検査：陰性。</p> <p>発現29日後 KL-6：606 U/mL、SP-A：47.4 ng/mL、SP-D：147.0 ng/mL、抗トリコスボロン・アサヒ抗体：陰性、IgG4：17 mg/dL。 心エコー検査実施。所見：三尖弁閉鎖不全症（軽度）であるが、左室収縮能良好であり、肺高血圧症を疑う所見は認められず、異常はない。</p> <p>発現30日後 病理組織検査実施。 気管支鏡検査実施。常在菌は検出されたが、結核菌の検出はなし。 気管支洗浄液細胞分画結果：好中球1.0%、リンパ球46.0%、マクロファージ53.0%、好酸球0.0%。</p> <p>発現33日後 病理組織診断の報告書入手し、結果を基に間質性肺炎と確定。 病理組織診断：間質性肺炎。 理組織検査所見：間質の線維化、肺胞壁の線維性肥厚。</p> <p>日付不明 間質性肺炎に対する治療としてプレドニゾロン30 mg/日、ファモチジン（胃潰瘍予防）を経口投与開始。ステロイドパルス療法、抗生剤治療の実施はなし。</p> <p>発現35日後 <u>（回復日）</u> 間質性肺炎の転帰回復。退院。</p> <p>回復35日後 画像検査実施し、画像上にて間質性肺炎の回復を確認できたため、プレドニゾロン投与量を30 mg/日から5 mg/日に減量。</p>				
併用薬：タムスロシン塩酸塩、ジアゼパム、カンデサルタンシレキセチル・アムロジピンベシル酸塩配合剤、ビソプロロールフマル酸塩					
臨床検査値：					
検査項目	単位	基準値	投与85日目	中止6日後	中止13日後
KL-6	U/mL	500未満	—	—	606.0
SP-A	ng/mL	43.8未満	—	—	47.4
SP-D	ng/mL	110未満	—	—	147.0
CRP	mg/dL	0.30以下	4.46	0.29	0.83
LDH	IU/L	115-245	—	224	209
WBC	/uL	3900-9700	—	7100	7000
Neu	%	48.0-61.0	—	71.4	69.8

4.3.2 間質性肺疾患の対策

- 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）の有無を確認し、胸部 X 線検査の実施等、患者の状態を十分に観察してください。
- 本剤を服用中の患者又は家族に対して、間質性肺疾患の初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）が発現した場合には、速やかに医療機関を受診いただくよう指導してください。
- 間質性肺疾患が疑われた場合には、呼吸器専門医と連携し、本剤の投与を中止し、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施するとともに、適切な処置を行ってください。

4.4 心臓障害

本調査期間中に報告された心臓障害関連事象は、21 例 22 件（重篤 7 件、非重篤 15 件）でした（表 11 参照）。重篤 7 例 7 件の概要を表 12 に示します。

表 11 心臓障害の発現件数

器官別大分類	副作用名（基本語）	発現件数		
		重篤	非重篤	総計
心臓障害	心不全	4	0	4
	動悸	0	4	4
	頻脈	0	1	1
	心障害	0	1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	胸痛	0	1	1
	浮腫	0	3	3
	末梢性浮腫	2	4	6
	突然死	1	0	1
	末梢腫脹	0	1	1
総計		7	15	22

表 12 心臓障害の概要

No.	患者年齢	副作用名（基本語）	合併症（既往歴）	発現までの期間	転帰	本剤処置	副作用に対する治療
1	80 代	心不全	心房細動 高血圧 (心不全)	34 日	軽快	中止	利尿剤（アブセミド）、 ビソプロロールフマル酸塩、 フェブキシソスタット、 エドキサバントシル酸塩水和物
2	不明	心不全	(心房細動)	不明	不明	不明	不明
3	高齢者	心不全	(心不全)	不明	不明	継続	利尿薬（トルバプタン）
4	80 代	心不全	不明	20 日	不明	中止	不明
5	60 代	末梢性浮腫	関節痛	11 日	軽快	中止	不明
6	不明	末梢性浮腫	不明	18 日	軽快	中止	不明
7	90 代	突然死 →解剖未実施、 死因は不明	高血圧	22 日	死亡	中止	不明

4.4.1 心臓障害の対策

- 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）を行い、患者の状態を注意深く観察してください。
- 心房細動、心不全、心筋梗塞等の心臓障害を合併する患者におきましては、特に注意深く観察してください。

4.5 骨折

本調査期間中に報告された骨折関連事象は、3例3件（全て重篤）でした（表13参照）。3例の概要を表14に示します。

表13 骨折の発現件数

器官別大分類	副作用名（基本語）	発現件数		
		重篤	非重篤	総計
傷害、中毒および処置合併症	骨折	1	0	1
	脊椎圧迫骨折	1	0	1
	腰椎骨折	1	0	1
総計		3	0	3

表14 骨折の概要

No.	患者年齢	副作用名（基本語）	発現部位	発現までの期間	転帰	本剤処置	副作用に対する治療
1	80代	脊椎圧迫骨折	胸椎	88日	軽快	中止	テリパラチド酢酸塩 保存的治療 リハビリテーション
2	高齢者	腰椎骨折 →外傷的骨折	第一腰椎	不明	未回復	不明	不明
3	不明	骨折 →転倒による骨折	不明	不明	不明	中止	不明

5. まとめ

本調査期間中に収集された副作用（本剤との因果関係が否定できない有害事象）は、340例530件であり、主な副作用（20件以上）は、「発疹」144件、「倦怠感」43件、「疲労」25件、「前立腺特異性抗原増加」21件、「食欲減退」20件、「そう痒症」20件、「そう痒性皮疹」20件でした。重篤な副作用は101例136件であり、主な重篤な副作用（5件以上）は、「発疹」29件、「前立腺癌」9件、「骨転移」6件、「そう痒性皮疹」5件でした。

また、本調査期間中に死亡例を含む重篤な間質性肺疾患が報告され、2019年11月15日付の「使用上の注意」改訂にて、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、及び「4. 副作用」の「1) 重大な副作用」の項に「間質性肺疾患」を追記しております。いま一度、間質性肺疾患の発現にご注意いただきますようお願い申し上げます。

本剤のご使用にあたっては、患者様の安全性確保のため、引き続き適正使用へのご理解とご協力を重ねてお願い申し上げます。

