

適正使用ガイド

監修医

横浜市立大学附属市民総合医療センター泌尿器・腎移植科診療教授

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

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

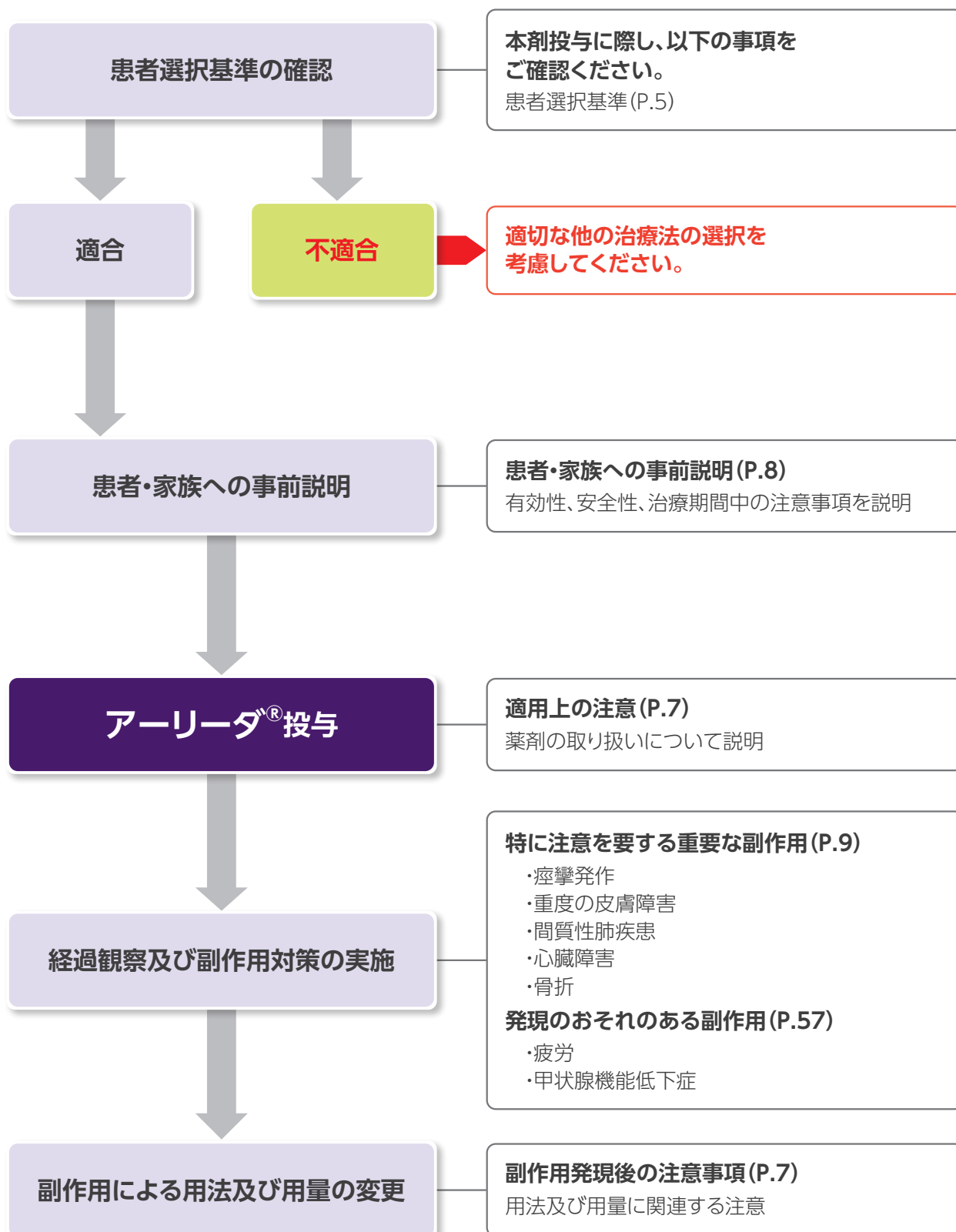
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 ニルマトレルビル・リトナビル、エンシトレルビル フマル酸、レナカパビル
ナトリウムを投与中の患者[10.1 参照]

2025年2月改訂

アーリーダ®による治療の流れと注意事項

本剤の投与に際しては、治療上の必要性を十分に検討の上、本剤の投与の可否を判断してください。



CONTENTS

アーリーダ [®] による治療の流れと注意事項	2
適正使用に関するお願い	4
アーリーダ [®] 治療を開始前の確認事項	5
(1) 患者選択基準	5
(2) 効能又は効果	7
(3) 用法及び用量	7
(4) 適用上の注意	7
患者・家族への事前説明	8
(1) インフォームド・コンセント	8
(2) 飲み忘れた場合	8
特に注意を要する重要な副作用	9
■ 痙攣発作	9
■ 重度の皮膚障害	12
■ 間質性肺疾患	32
■ 心臓障害	36
■ 骨折	49
発現のおそれのある副作用	57
■ 疲労	57
■ 甲状腺機能低下症	59
副作用発現状況一覧	63
アーリーダ [®] 関連皮疹マネジメント	74
1. 市販後に報告された皮疹の副作用	76
2. 皮疹発現時の対応	79
3. アーリーダ [®] 治療時の注意点と患者さんへの説明	85
4. スキンケア	86

適正使用に関するお願い

アーリーダ®錠60mg（一般名：アパルタミド；以下、本剤）は、非ステロイド性抗アンドロゲン剤であり、アンドロゲン受容体（androgen receptor；AR）のリガンド結合部位に直接結合することにより作用を発揮します。

本剤は、「遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌」の効能又は効果で2019年3月に製造販売承認を取得、2020年5月に「遠隔転移を有する前立腺癌」に関する効能又は効果が追加承認されました。

本剤の特に注意すべき副作用には、痙攣発作、重度の皮膚障害、間質性肺疾患、心臓障害、骨折があります。

本ガイドでは、本剤の適正使用の推進と投与患者における安全確保のために、本剤の副作用のうち、特に注意すべき副作用を中心に、本剤を処方される際の注意事項を解説しています。

なお、本ガイドは本剤の電子添文に記載されている内容を補足的に説明するものです。本剤のご使用に際しては、最新の電子添文及び本「適正使用ガイド」を熟読の上、適正使用をお願いいたします。

・安全性評価に用いられた臨床試験一覧

試験番号	Phase	対象	概要
ARN-509-003	第Ⅲ相	遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌（nmCRPC）患者1,207例 ※日本人55例	<日本を含む国際共同> 二重盲検無作為化プラセボ対照比較検証試験 <用法・用量> ADTとの併用で本剤[軟カプセル剤*又はフィルムコーティング（FC）剤] 240mgを1日1回経口投与
ARN-509-001	第Ⅰ/Ⅱ相	第Ⅰ相パート： 遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）患者30例 第Ⅱ相パート： 遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌（nmCRPC）患者、遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）患者97例	<海外> 非盲検非無作為化用量漸増試験 <用法・用量> 第Ⅰ相パート ADTとの併用で本剤（軟カプセル剤*又はFC剤）30、60、90、120、180、240mgを1日1回又は300、390、480を1日2回経口投与 第Ⅱ相パート ADTとの併用で本剤（軟カプセル剤*又はFC剤）240mgを1日1回経口投与
PCR1019	第Ⅰb相	遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）又は遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌（nmCRPC）患者45例	<海外> 非盲検非無作為化QT/QTc評価試験 <用法・用量> ADTとの併用で本剤（FC剤）240mgを1日1回経口投与
PCR1008	第Ⅰ相	遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）患者6例	<国内> 非盲検非無作為化試験 <用法・用量> ADTとの併用で本剤（軟カプセル剤*又はFC剤）240mgを1日1回経口投与
PCR3002	第Ⅲ相	転移性去勢感受性前立腺癌（mCSPC）患者1,052例 ※日本人51例	<日本を含む国際共同> 二重盲検無作為化プラセボ対照比較検証試験 <用法・用量> ADTとの併用で本剤240mgを1日1回経口投与

* 試験実施中に製剤保管の利便性等を考慮し剤形が軟カプセルからフィルムコーティング（FC）錠に変更された。剤形の変更による本剤の有効性及び安全性の評価に明確な差異は認められず、評価対象として両製剤のデータが採用された。なお、市販製剤はFC錠であり、軟カプセルは国内外未承認である。

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（抜粋）

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。

アーリーダ[®]治療を開始前の確認事項

アーリーダ[®]による
治療の流れと注意事項

適正使用に関する
お願い

アーリーダ[®]治療を
開始前の確認事項

患者・家族への
事前説明

特に注意を要する
重要な副作用

発現のおそれのある
副作用

副作用発現状況一覧

アーリーダ[®]関連
皮疹・マネジメント

(1)患者選択基準

●禁忌/特定の背景を有する患者

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 ニルマトレルビル・リトナビル、エンシトレルビル フマル酸、レナカパビルナトリウムを投与中の患者
[10.1参照]

9.1 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1.1 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]
- 9.1.2 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]
- 9.1.3 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、11.1.5参照]

9.3 肝機能障害患者

- 9.3.1 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。

本剤投与開始前に患者選択基準として「2. 禁忌」、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項を参照し、適正な患者を選択してください。

関連情報については以下もご参照ください。

痙攣発作：P.9

間質性肺疾患：P.32

●相互作用

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]

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ニルマトレルビル・リトナビル パキロビッドパック [2.2参照]	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強するおそれがある。 ニルマトレルビル・リトナビルからCYP3A阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。 また、ニルマトレルビル・リトナビルの血中濃度が低下することで、抗ウイルス作用の消失や耐性出現のおそれがある。 やむを得ず併用する際には、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、副作用の発現やニルマトレルビル・リトナビルの作用の減弱に十分注意すること。	ニルマトレルビル・リトナビルがCYP3Aによる本剤の代謝を競合的に阻害する。 また、本剤がCYP3Aを誘導する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エンシトレルビル フマル酸 ゾコーバ [2.2参照]	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがある。 また、エンシトレルビルの血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。	エンシトレルビルのCYP3A阻害作用により、本剤の代謝を阻害する。 また、本剤のCYP3A誘導作用により、エンシトレルビルの代謝が促進される。
レナカパビルナトリウム シュンレンカ [2.2参照]	レナカパビルの血中濃度が低下するため、作用が減弱し、レナカパビルに対する耐性出現のおそれがある。	本剤がCYP3A及びP-gpを誘導する。

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 クロピドグレル等 [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ので、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ので、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、 シンバスタチン等 [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、 ジアゼパム、 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、 セレコキシブ等 [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、 ダビガトラン、 ジゴキシン等 [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、 アトルバスタチン等 [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。

(2) 効能又は効果

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について確認すること。

(3) 用法及び用量

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、本剤を休薬、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 ^{注)}	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。 ・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。

(4) 適用上の注意

- 薬剤交付時は、PTPシートから取り出して服用するよう指導してください。
- PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されています。

患者・家族への事前説明

(1) インフォームド・コンセント

本剤を投与する患者さんやご家族の方に対しては、投与前に必ず治療法や本剤の有効性・安全性について十分に説明し、同意を得てから投与を開始してください。

また、発現する可能性のある副作用についても、具体的な説明を行ってください。

(2) 飲み忘れた場合

- ・本剤の服用を忘れ、12時間以内に思い出した場合にのみ、1回分の用量を服用してください。12時間を経過してしまった場合は、次の日に通常の1日分の用量を服用してください。2日分の用量は服用しないでください。
- ・本剤の服用を2日以上忘れた場合、直ちに医師に知らせるように指導してください。診察後は状況に応じて投与再開を検討してください。

特に注意を要する重要な副作用

● 痙攣発作

- 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。

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い可能性がある状態(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枢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ことで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。

アーリーダ®による
治療の流れと注意事項

適正使用に関する
お願い

アーリーダ®治療を
開始前の確認事項

患者・家族への
事前説明

特に注意を要する
重要な副作用

発現のおそれのある
副作用

副作用発現状況一覧

アーリーダ®関連
皮疹マネジメント

臨床試験時に痙攣発作を認めた症例の詳細

● ARN-509-003試験(nmCRPC)

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

GradeはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる。

nmCRPC：遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌

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(mCSPC)

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

GradeはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる。

mCSPC：転移性去勢感受性前立腺癌

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。

● ARN-509-001、PCR1019、PCR1008試験(nmCRPC又はmCRPC)

臨床試験[ARN-509-001、PCR1019、PCR1008]において、痙攣発作は認められませんでした。

nmCRPC：遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌、mCRPC：転移性去勢抵抗性前立腺癌

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)
 - ・ ブプロピオン*
 - ・ 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

厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル「痙攣・てんかん」
<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1c27.pdf> (2009年5月版)

● 重度の皮膚障害

- 臨床試験において、皮膚障害が高頻度で認められています。また、Grade 3以上の重度の皮膚障害も認められています。
- 本剤投与中は、そう痒、皮疹等の皮膚症状を観察してください。
- 皮膚障害発現時には早期に皮膚科医に相談し、重度の皮膚障害が疑われる場合は、直ちに本剤の投与を中止し、皮膚科医と連携し、適切な処置を行っていただきますようお願いいたします。

発現状況

● ARN-509-003、ARN-509-001、PCR1019試験(nmCRPC又はmCRPC)

皮膚障害の発現割合(有害事象)は、下表のとおりでした。

有害事象	ARN-509-003				ARN-509-001		PCR1019	
	本剤群 (n=803)		プラセボ群 (n=398)		本剤群 (n=100)		本剤群 (n=45)	
	全Grade	Grade≥3	全Grade	Grade≥3	全Grade	Grade≥3	全Grade	Grade≥3
皮膚障害	191 (23.8)	42 (5.2)	22 (5.5)	1 (0.3)	25 (25.0)	4 (4.0)	3 (6.7)	0
発疹	87 (10.8)	10 (1.2)	13 (3.3)	1 (0.3)	11 (11.0)	0	2 (4.4)	0
斑状丘疹状皮疹	43 (5.4)	15 (1.9)	2 (0.5)	0	3 (3.0)	0	0	0
全身性皮疹	19 (2.4)	7 (0.9)	1 (0.3)	0	7 (7.0)	0	1 (2.2)	0
蕁麻疹	16 (2.0)	2 (0.2)	1 (0.3)	0	1 (1.0)	0	0	0
斑状皮疹	10 (1.2)	5 (0.6)	1 (0.3)	0	3 (3.0)	1 (1.0)	0	0
そう痒性皮疹	11 (1.4)	1 (0.1)	2 (0.5)	0	0	0	0	0
結膜炎	7 (0.9)	0	0	0	2 (2.0)	0	0	0
丘疹性皮疹	4 (0.5)	1 (0.1)	1 (0.3)	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
皮膚剥脱	4 (0.5)	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0
多形紅斑	4 (0.5)	2 (0.2)	0	0	0	0	0	0
紅斑性皮疹	3 (0.4)	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0
口内炎	3 (0.4)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
性器発疹	3 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
薬疹	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.3)	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
口腔内潰瘍形成	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.3)	0	1 (1.0)	0	0	0
膿疱性皮疹	2 (0.2)	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0
類天疱瘡	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.3)	0	0	0	0	0
水疱	1 (0.1)	0	1 (0.3)	0	1 (1.0)	0	0	0
丘疹	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚びらん	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
剥脱性皮膚炎	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
小水疱性皮疹	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0

MedDRA Ver 19.1

GradeはNCI-CTCAE Ver 4.03[ARN-509-003、PCR1019]、Ver 4.0[ARN-509-001]に準じる。

nmCRPC：遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌、mCRPC：転移性去勢抵抗性前立腺癌

n(%)

〈日本人〉

臨床試験 [ARN-509-003 (日本人)、PCR1008] において、皮膚障害の発現割合 (有害事象) は、下表のとおりでした。

有害事象	ARN-509-003				PCR1008	
	本剤群 (n=34)		プラセボ群 (n=21)		本剤群 (n=6)	
	全Grade	Grade≥3	全Grade	Grade≥3	全Grade	Grade≥3
皮膚障害	19 (55.9)	5 (14.7)	0	0	4 (66.7)	0
斑状丘疹状皮疹	8 (23.5)	2 (5.9)	0	0	0	0
全身性皮疹	6 (17.6)	1 (2.9)	0	0	1 (16.7)	0
発疹	4 (11.8)	0	0	0	2 (33.3)	0
薬疹	1 (2.9)	1 (2.9)	0	0	0	0
多形紅斑	1 (2.9)	0	0	0	0	0
斑状皮疹	1 (2.9)	1 (2.9)	0	0	0	0
皮膚びらん	1 (2.9)	0	0	0	0	0
皮膚剥脱	1 (2.9)	0	0	0	0	0
蕁麻疹	1 (2.9)	0	0	0	0	0
口内炎	0	0	0	0	1 (16.7)	0
中毒性皮疹	0	0	0	0	1 (16.7)	0

MedDRA Ver 19.1

GradeはNCI-CTCAE Ver 4.03 [ARN-509-003]、Ver 4.0 [PCR1008] に準じる。

n (%)

アーリーダ®による
治療の流れと注意事項

適正使用に関する
お願い

アーリーダ®治療を
開始前の確認事項

患者・家族への
事前説明

特に注意を要する
重要な副作用

発現のおそれのある
副作用

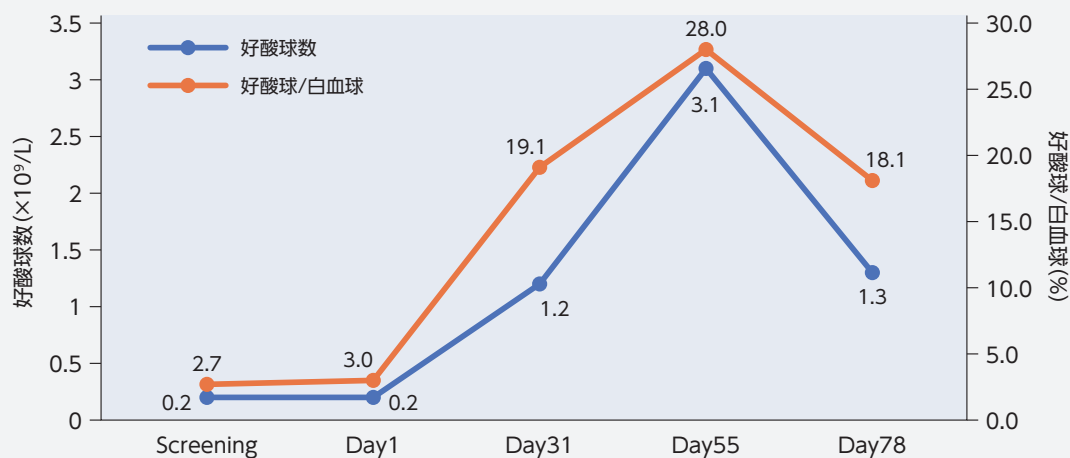
副作用発現状況一覧

アーリーダ®関連
皮疹マネジメント

参考 本剤投与患者で認められた皮疹[ARN-509-003試験(日本人)]

年齢	: 80歳代
身長・体重	: 156.7cm、63.3kg
ステージ	: T3bN0M0
診断時Gleasonスコア	: 5+5=10
ベースライン時PSA値	: 4.07ng/mL
PSA倍加時間	: 3.2カ月
前立腺癌治療歴	: ホルモン療法 (ビカルタミド、ゴセレリン酢酸塩、 リュープロレリン酢酸塩、フルタミド)
併用薬	: クロナゼパム、ロルメタゼパム、タムスロシン塩酸塩、ケトプロフェン、 エチゾラム
本剤開始用量	: 240mg
症例経過	: Day113後に皮疹、発赤、そう痒感は消失した。

症例経過



本剤240mg (51日間投与)

Day52より休薬

Day78投与中止

斑状丘疹状皮疹
Grade 2

斑状丘疹状皮疹
Grade 3

Day52

Day113回復

Day25~Day51: 27日間

<処置>

Day25~Day31: クロルヘキシジングルコン酸塩20% 必要時塗布

Day31~Day51: レスタミンコーチゾン 必要時塗布

Day52~Day113: 62日間

<症状>

Day52: 皮疹発現前にそう痒感

<処置>

Day52: ジフロラゾン酢酸エステル 1日1回塗布

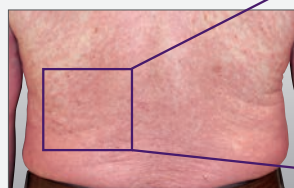
Day52~Day112: オロパタジン塩酸塩10mg 1日2回服用

ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル 1日2回塗布

白色ワセリン 1日2回塗布

掲載薬剤の効能又は効果、用法及び用量は各薬剤の電子添文をご参照ください。

▶ 皮疹発現 Day52 (Grade 3)



アパルタミドの遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌患者に対する臨床成績
(ARN-509-003試験、承認時評価資料)
横浜市立大学附属市民総合医療センター 上村博司先生ご提供

アーリーダ®による
治療の流れと注意事項

適正使用に関する
お願い

アーリーダ®治療を
開始前の確認事項

患者・家族への
事前説明

特に注意を要する
重要な副作用

発現のおそれのある
副作用

副作用発現状況一覧

アーリーダ®関連
皮疹マネジメント

● PCR3002試験(mCSPC)

皮膚障害の発現割合(有害事象)は、下表のとおりでした。

有害事象	PCR3002			
	本剤群 (n=524)		プラセボ群 (n=527)	
	全Grade	Grade≥3	全Grade	Grade≥3
皮膚障害	142 (27.1)	33 (6.3)	45 (8.5)	3 (0.6)
発疹	80 (15.3)	6 (1.1)	19 (3.6)	1 (0.2)
全身性皮疹	34 (6.5)	14 (2.7)	5 (0.9)	2 (0.4)
斑状丘疹状皮疹	17 (3.2)	8 (1.5)	5 (0.9)	0
結膜炎	10 (1.9)	0	5 (0.9)	0
口内炎	7 (1.3)	0	4 (0.8)	0
そう痒性皮疹	6 (1.1)	1 (0.2)	3 (0.6)	0
皮膚剥脱	5 (1.0)	0	1 (0.2)	0
蕁麻疹	4 (0.8)	0	4 (0.8)	0
丘疹性皮疹	4 (0.8)	0	1 (0.2)	0
口腔内潰瘍形成	3 (0.6)	0	0	0
水疱	3 (0.6)	0	0	0
多形紅斑	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0
薬疹	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0
剥脱性発疹	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
中毒性皮疹	2 (0.4)	0	0	0
斑状皮疹	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
紅斑性皮疹	1 (0.2)	0	0	0
性器発疹	1 (0.2)	0	0	0
膿疱性皮疹	1 (0.2)	0	0	0
丘疹	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
蝶形皮疹	1 (0.2)	0	0	0
剥脱性皮膚炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
皮膚反応	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
全身性エリテマトーデス皮疹	1 (0.2)	0	0	0
毛孔性皮疹	0	0	1 (0.2)	0

MedDRA Ver 20.0

GradeはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる。

mCSPC：転移性去勢感受性前立腺癌

n(%)

〈日本人〉

臨床試験 [PCR3002 (日本人)]において、皮膚障害の発現割合 (有害事象)は、下表のとおりでした。

有害事象	PCR3002			
	本剤群 (n=28)		プラセボ群 (n=23)	
	全Grade	Grade≥3	全Grade	Grade≥3
皮膚障害	14 (50.0)	5 (17.9)	2 (8.7)	0
発疹	7 (25.0)	1 (3.6)	0	0
斑状丘疹状皮疹	3 (10.7)	1 (3.6)	0	0
全身性皮疹	4 (14.3)	2 (7.1)	0	0
多形紅斑	2 (7.1)	2 (7.1)	0	0
口内炎	3 (10.7)	0	2 (8.7)	0
蕁麻疹	1 (3.6)	0	0	0
水疱	1 (3.6)	0	0	0

MedDRA Ver 20.0

GradeはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる。

n (%)

アーリーダ®による
治療の流れと注意事項

適正使用に関する
お願い

アーリーダ®治療を
開始前の確認事項

患者・家族への
事前説明

特に注意を要する
重要な副作用

発現のおそれのある
副作用

副作用発現状況一覧

アーリーダ®関連
皮疹マネジメント

初回発現までの期間

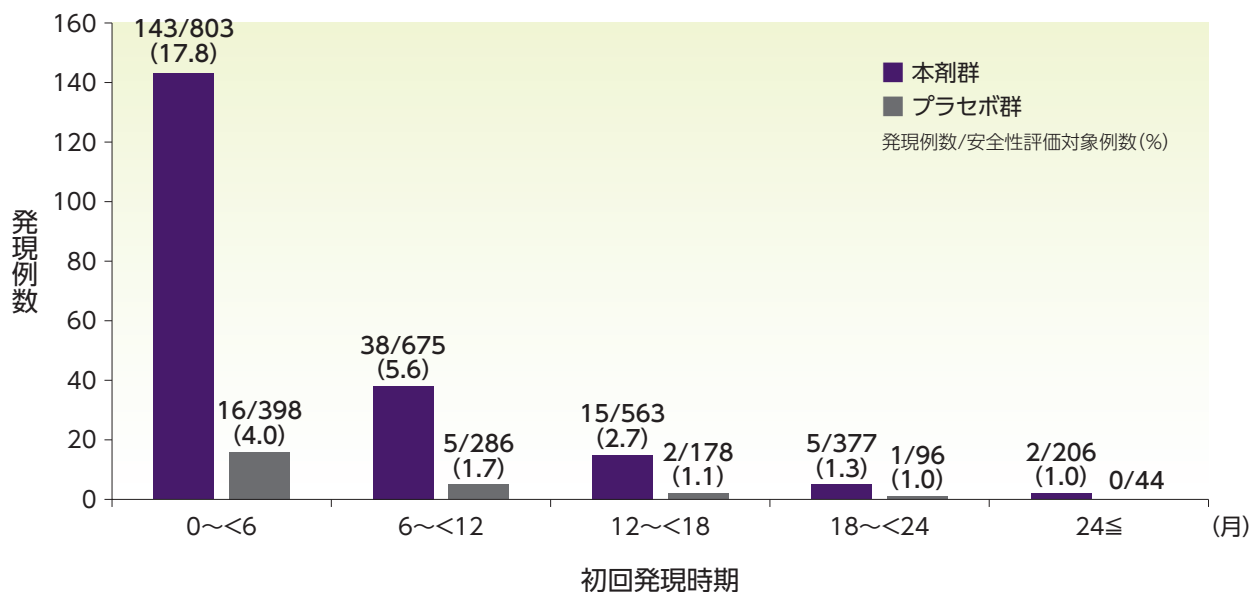
● ARN-509-003試験(nmCRPC)

初回発現までの期間(有害事象)は、下表のとおりでした。

	本剤群 (n=803)	プラセボ群 (n=398)
初回発現までの期間、中央値(月)	2.69	2.74

nmCRPC：遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌

臨床試験[ARN-509-003]において、初回発現時期別の発現例数及び発現割合(有害事象)は、下図のとおりでした。



〈日本人〉

- 臨床試験[ARN-509-003]の日本人集団では、皮膚障害の多くは本剤投与開始から3カ月以内に発現しました。

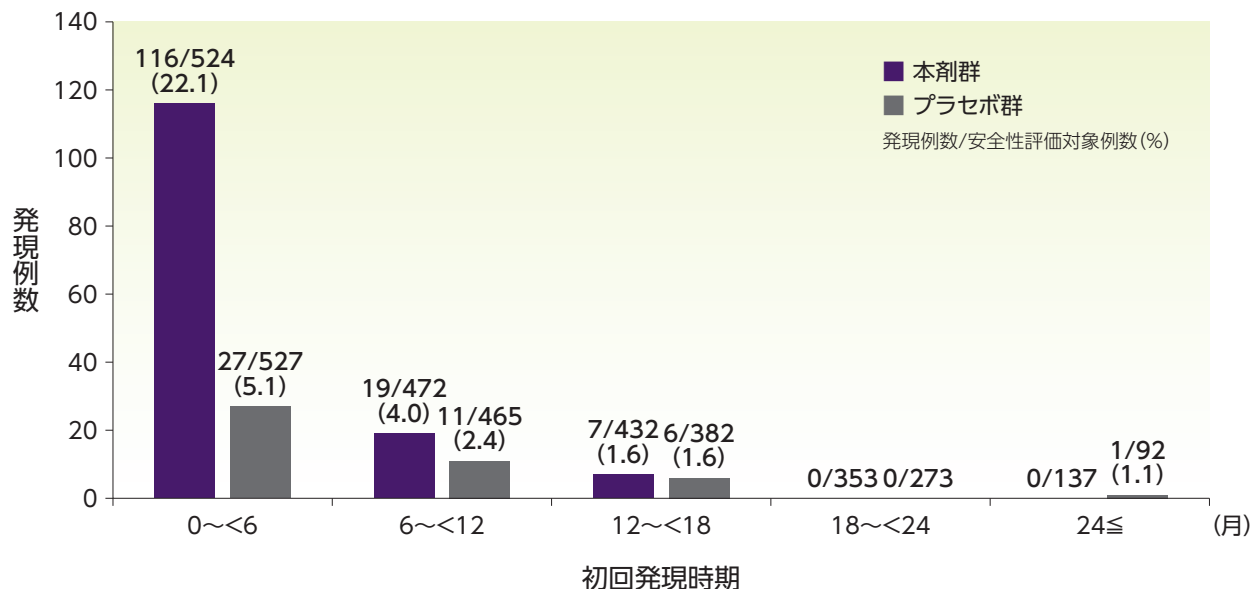
● PCR3002試験(mCSPC)

初回発現までの期間(有害事象)は、下表のとおりでした。

	本剤群 (n=524)	プラセボ群 (n=527)
初回発現までの期間、中央値(日)	80.5	141.0

mCSPC：転移性去勢感受性前立腺癌

臨床試験[PCR3002]において、初回発現時期別の発現例数及び発現割合(有害事象)は、下図のとおりでした。



〈日本人〉

臨床試験[PCR3002]において、日本人集団の初回発現までの期間(有害事象)は、下表のとおりでした。

	本剤群 (n=28)	プラセボ群 (n=23)
初回発現までの期間、中央値(日)	60.0	303.5

アーリーダ®による
治療の流れと注意事項

適正使用に関する
お願い

アーリーダ®治療を
開始前の確認事項

患者・家族への
事前説明

特に注意を要する
重要な副作用

発現のおそれのある
副作用

副作用発現状況一覧

アーリーダ®関連
皮疹マネジメント

本剤又はプラセボの処置(休薬/減量/中止)

● ARN-509-003、PCR1008試験(nmCRPC又はmCRPC)

臨床試験[ARN-509-003]において、本剤又はプラセボの処置は、下表のとおりでした。

	本剤群 (n=803)		プラセボ群 (n=398)	
	全Grade	Grade≥3	全Grade	Grade≥3
皮膚障害を発現した患者、n	191	42	22	1
休薬	53(27.7)	26(61.9)	5(22.7)	1(100.0)
減量	22(11.5)	11(26.2)	1(4.5)	0
中止	17(8.9)	14(33.3)	0	0

GradeはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる。

nmCRPC：遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌、mCRPC：転移性去勢抵抗性前立腺癌

n(%)

〈日本人〉

臨床試験[ARN-509-003(日本人)]において、本剤又はプラセボの処置は、下表のとおりでした。

	本剤群 (n=34)		プラセボ群 (n=21)	
	全Grade	Grade≥3	全Grade	Grade≥3
皮膚障害を発現した患者、n	19	5	0	0
休薬	11(57.9)	3(60.0)	—	—
減量	4(21.1)	1(20.0)	—	—
中止	3(15.8)	2(40.0)	—	—

GradeはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる。

n(%)

- 臨床試験[PCR1008]では、休薬に至った皮膚障害が6例中2例(33.3%)に認められました(Grade 1、Grade 2が各1例)。減量、中止に至った皮膚障害は認められませんでした。

● PCR3002試験(mCSPC)

臨床試験[PCR3002]において、本剤又はプラセボの処置は、下表のとおりでした。

	本剤群 (n=524)		プラセボ群 (n=527)	
	全Grade	Grade≥3	全Grade	Grade≥3
皮膚障害を発現した患者、n	142	33	45	3
休薬	39(27.5)	23(69.7)	4(8.9)	2(66.7)
減量	25(17.6)	19(57.6)	3(6.7)	2(66.7)
中止	8(5.6)	7(21.2)	1(2.2)	1(33.3)

GradeはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる。

mCSPC：転移性去勢感受性前立腺癌

n(%)

〈日本人〉

臨床試験[PCR3002(日本人)]において、本剤又はプラセボの処置は、下表のとおりでした。

	本剤群 (n=28)		プラセボ群 (n=23)	
	全Grade	Grade≥3	全Grade	Grade≥3
皮膚障害を発現した患者、n	14	5	2	0
休薬	6(42.9)	5(100.0)	0	—
減量	3(21.4)	3(60.0)	0	—
中止	2(14.3)	2(40.0)	0	—

GradeはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる。

n(%)

皮膚障害に対する処置

● ARN-509-003試験(nmCRPC)

臨床試験[ARN-509-003]における処置は、下表のとおりでした。

	本剤群 (n=803)		プラセボ群 (n=398)	
	全Grade	Grade≥3	全Grade	Grade≥3
皮膚障害を発現した患者、n	191	42	22	1
皮膚障害に対する処置				
局所性ステロイド	65(34.0)	18(42.9)	5(22.7)	1(100.0)
全身性ステロイド	33(17.3)	17(40.5)	4(18.2)	1(100.0)
抗ヒスタミン薬	67(35.1)	28(66.7)	4(18.2)	1(100.0)

GradeはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる。

nmCRPC：遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌

n(%)

〈日本人〉

臨床試験[ARN-509-003(日本人)]における処置は、下表のとおりでした。

	本剤群 (n=34)		プラセボ群 (n=21)	
	全Grade	Grade≥3	全Grade	Grade≥3
皮膚障害を発現した患者、n	19	5	0	0
皮膚障害に対する処置				
局所性ステロイド	13(68.4)	4(80.0)	—	—
全身性ステロイド	0	0	—	—
抗ヒスタミン薬	11(57.9)	4(80.0)	—	—

GradeはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる。

n(%)

● PCR3002試験(mCSPC)

臨床試験[PCR3002]における処置は、下表のとおりでした。

	本剤群 (n=524)		プラセボ群 (n=527)	
	全Grade	Grade≥3	全Grade	Grade≥3
皮膚障害を発現した患者、n	142	33	45	3
皮膚障害に対する処置				
局所性ステロイド	61(43.0)	23(69.7)	10(22.2)	2(66.7)
全身性ステロイド	29(20.4)	15(45.5)	7(15.6)	2(66.7)
抗ヒスタミン薬	54(38.0)	19(57.6)	6(13.3)	2(66.7)

GradeはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる。

mCSPC：転移性去勢感受性前立腺癌

n(%)

〈日本人〉

臨床試験[PCR3002(日本人)]における処置は、下表のとおりでした。

	本剤群 (n=28)		プラセボ群 (n=23)	
	全Grade	Grade≥3	全Grade	Grade≥3
皮膚障害を発現した患者、n	14	5	2	0
皮膚障害に対する処置				
局所性ステロイド	13(92.9)	5(100.0)	1(50.0)	—
全身性ステロイド	3(21.4)	2(40.0)	0	—
抗ヒスタミン薬	6(42.9)	2(40.0)	0	—

GradeはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる。

n(%)

アーリーダ®による
治療の流れと注意事項

適正使用に関する
お願い

アーリーダ®治療を
開始前の確認事項

患者・家族への
事前説明

特に注意を要する
重要な副作用

発現のおそれのある
副作用

副作用発現状況一覧

アーリーダ®関連
皮疹マネジメント

転帰

● ARN-509-003試験(nmCRPC)

転帰は、下表のとおりでした。

	本剤群 (n=803)	プラセボ群 (n=398)
皮膚障害を発現した患者	191	22
死亡	0	0
未回復	28	2
回復	145	18
回復したが、後遺症あり	8	1
軽快	10	1
不明	0	0

*回復は、重症度がGrade 1以下又はベースラインに回復するまでとされました。

nmCRPC：遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌

n

- 臨床試験[ARN-509-003]において、死亡に至った皮膚障害は認められませんでした。

● PCR3002試験(mCSPC)

転帰は、下表のとおりでした。

	本剤群 (n=524)	プラセボ群 (n=527)
皮膚障害を発現した患者	142	45
死亡	0	0
未回復	37	7
回復	95	37
回復したが、後遺症あり	6	0
軽快	4	1
不明	0	0

*回復は、重症度がGrade 1以下又はベースラインに回復するまでとされました。

mCSPC：転移性去勢感受性前立腺癌

n

- 臨床試験[PCR3002]において、死亡に至った皮膚障害は認められませんでした。

臨床試験時に重篤な皮膚障害を認めた症例の詳細

● ARN-509-003試験(nmCRPC)

重篤な皮膚障害は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	多形紅斑	240	41	29	3	あり	回復	投与中止
2	口腔内潰瘍形成	240	401	401	3	なし	回復	投与中止

MedDRA Ver 19.1

GradeはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる。

nmCRPC：遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌

臨床試験[ARN-509-003]において、日本人では重篤な皮膚障害は認められませんでした。

● PCR3002試験(mCSPC)

重篤な皮膚障害は本剤群で524例中2例(0.4%)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	薬疹	240	86	576	3	あり	回復	休薬・減量
2	全身性皮疹	240	39	39	3	あり	後遺症	投与中止

MedDRA Ver 20.0

GradeはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる。

mCSPC：転移性去勢感受性前立腺癌

臨床試験[PCR3002]において、日本人では重篤な皮膚障害は認められませんでした。

アーリーダ®による
治療の流れと注意事項

適正使用に関する
お願い

アーリーダ®治療を
開始前の確認事項

患者・家族への
事前説明

特に注意を要する
重要な副作用

発現のおそれのある
副作用

副作用発現状況一覧

アーリーダ®関連
皮疹マネジメント

国内市販後で報告された「重篤な皮膚障害(中毒性表皮壊死融解症)」症例概要

〈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・70代 原疾患：前立腺癌 合併症：リンパ節転移(左外腸骨)、高脂血症、糖尿病 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(左外腸骨静脈血栓)、緑内障、高尿酸血症 アレルギー歴(薬剤、食品等)：なし アパルタミド 1日投与量：240mg(1日1回)	<p>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、グリーンスコア：5+5。</p> <p>投与約5カ月前 デガレリクス酢酸塩によるCAB療法開始。</p> <p>投与約3カ月前 泌尿器科にてアピ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。</p> <p>投与約1カ月前 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。</p> <p>日付不明 画像検査実施。直腸浸潤を認めた。</p> <p>投与1日目 本剤(240mg/日)投与開始(夜に服用)。</p> <p>日付不明 前立腺癌の進展により、水腎症発現。</p> <p>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。</p> <p>日付不明 発疹(両上肢、大腿内側)の転帰回復。</p> <p>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。</p> <p>日付不明 本剤及び併用薬の投与中止。</p> <p>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。</p> <p>肝機能及び腎機能が低下し、多臓器不全の状態、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。</p> <p>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。</p> <p>発現5日後 大量免疫グロブリン療法5日間施行。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>発現10日後 感染症検査(気管痰)：陰性。</p> <p>発現14日後 血漿交換療法2回施行。感染症検査(尿)：陰性。</p> <p>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。</p> <p>発現18日後 ベタメタゾン6mg/日に減量。</p> <p>発現約20日後 大量免疫グロブリン療法1回施行。</p> <p>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。</p> <p>日付不明 眼局所ステロイド投与。</p> <p>発現27日後 DLST実施。本剤：弱陽性。</p> <p>発現28日後 血漿交換療法2回施行。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>発現33日後 大量免疫グロブリン療法5日間施行。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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)。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
併用薬(被疑薬)：ボノプラザンフマル酸塩、プレドニゾロン、デガレリクス酢酸塩、酸化マグネシウム、ルピプロストン、アピキサパン、イルベサルタン、リナグリプチン、オメガ-3脂肪酸エチル	

(注)掲載薬剤の効能又は効果、用法及び用量は各薬剤の電子添文をご参照ください。

アーリーダ®による
治療の流れと注意事項

適正使用に関する
お願い

アーリーダ®治療を
開始前の確認事項

患者・家族への
事前説明

特に注意を要する
重要な副作用

発現のおそれのある
副作用

副作用発現状況一覧

アーリーダ®関連
皮疹マネジメント

〈症例2：軽快症例〉

患者背景	副作用の発現状況、症状等の経過	
男・80代	投与約8年半前	前立腺癌cT4N1M1b、Stage D2と診断。
原疾患：前立腺癌	投与約7ヵ月前	ランソプラゾール15mg/日の投与開始。
	投与1日目	本剤(240mg/日)投与開始。
合併症：リンパ節転移、腹膜転移、骨髄異形成症候群、骨盤転移、肺転移(疑い)、骨転移(胸椎辺縁、左第8肋骨、右仙腸関節)、肺癌(疑い)、心不全	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。他院よりペボ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。
既往歴：慢性閉塞性肺疾患、直腸癌、血小板減少症	発現10日後	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。ステイブンス・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。
アレルギー歴：なし	発現11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、プレドニゾン同量で内服から点滴へ変更。
前治療歴： ・ピカルタミド ・エストラムスチンリン酸ナトリウム ・ドセタキセル ・エチニルエストラジオール ・エンザルタミド ・アビラテロン酢酸エステル ・放射線療法(部位：前立腺、総線量：56Gy/28分割)	発現12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(メチルプレドニゾン1g/日)3日間施行、大量免疫グロブリン療法(免疫グロブリン製剤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。
	発現13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。
	発現14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)。
	発現16日後	肺炎の転帰回復。
	発現17日後	ベタメタゾン8mg/日静注投与。
	発現18日後	ステロイドパルス療法(メチルプレドニゾン1 g/日)施行。
	発現20日後	血漿交換療法施行。
	発現21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。
	発現23日後	血漿交換療法施行。
	発現24日後	誤嚥性肺炎発現。喀痰(少量)あり。胸部X線検査：左肺過透性低下。
	発現25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。
	発現27日後	ベタメタゾン8mg/日に減量。
	発現30日後	ベタメタゾン6mg/日に減量。
	発現31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、感染がみられていた。経口で食事をとれず経管栄養の状態。
	発現33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(～発現50日後まで)。
	発現35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。
	発現36日後	再燃した紅斑に対し、血漿交換療法2日間施行。
	発現38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。
	発現45日後	サイトメガロウイルス再活性化が発現。
	発現50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。
	発現51日後	誤嚥性肺炎による呼吸不全のため死亡。剖検なし。
併用薬(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、芍薬甘草湯、アムロジピンベシル酸塩、トラセミド、アンブロキシール塩酸塩、プレドニゾン、ペボタスチンベシル酸塩		

※本剤の効能又は効果は遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌又は遠隔転移を有する前立腺癌です。
(注)掲載薬剤の効能又は効果、用法及び用量は各薬剤の電子添文をご参照ください。

アーリーダ®による
治療の流れと注意事項

正しい使用に関する
お願い

アーリーダ®治療を
開始前の確認事項

患者・家族への
事前説明

特に注意を要する
重要な副作用

発現のおそれのある
副作用

副作用発現状況一覧

アーリーダ®関連
皮疹・マネジメント

国内市販後で報告された「重篤な皮膚障害(薬剤性過敏症症候群)」症例概要

〈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・70代	投与1日目 (皮膚科初診約7カ月前)	去勢抵抗性前立腺癌に対し、本剤(240mg/日)投与開始。
原疾患：去勢抵抗性 前立腺癌	投与140日目(発現日) (皮膚科初診約2カ月前)	上肢や腹部に小豆大の浮腫性紅斑が出現。薬剤性過敏症症候群発現。本剤の投与中止。
合併症：なし	発現約2週間後 (皮膚科初診約1カ月前)	本剤休薬により皮疹は褪色したため、本剤を120mg/日に減量し投与再開。
既往歴：前立腺癌、 肺癌、慢性閉塞性肺 疾患、慢性腎障害、 下肢閉塞性動脈硬 化症、痛風	発現約1カ月後 (皮膚科初診約1カ月前)	皮疹が再燃したため、本剤投与中止。エンザルタミド120mg/日に変更。
	日付不明	プレドニゾロン10mg/日の投与を開始されたが、皮疹の改善なし。
	発現約1～2カ月後 (皮膚科初診5日前)	皮疹が増悪し、全身に拡大。
アパルタミド 1日投与量： 240mg(1日1回) →120mg(1日1回)	発現約2カ月後 (皮膚科初診日)	救急外来を受診し、同日皮膚科へ紹介された。 略全身に著明な落屑を伴うびまん性の潮紅がみられた。38.6℃の発熱を伴った。眼球結膜 充血や口腔内びらんはみられなかった。触診で明らかなリンパ節腫脹はなかった。 血圧130/82mmHg、心拍数111/min、SpO2 98%、意識清明。 白血球数：11,100/μL(好酸球：4.3%、異型リンパ球なし)、AST：26U/L、ALT：25U/L、 ALP：218U/L、LDH：299U/L、BUN：23.8mg/dL、Cre：1.79mg/dL(皮疹出現前Cre： 1.49mg/dL)、CRP：8.57mg/dL。
	皮膚科初診1日後	左上腕皮膚生検の病理組織学的所見：表皮の肥厚や表皮突起の不規則な延長、真皮上層 の炎症細胞浸潤がみられた。表皮内にリンパ球が浸潤し、表皮細胞間浮腫やケラチノサイトの 個細胞壊死がみられた。浸潤するリンパ球の大部分はCD4陰性、CD8陽性であった。診 断：本剤による紅皮症型薬疹。 入院後、プレドニゾロン30mg/日内服による治療を開始。その後速やかに解熱。
	皮膚科初診10日後	皮疹は褪色傾向であったため、プレドニゾロン20mg/日に減量。
	皮膚科初診12日後	再燃はなく、退院。
	皮膚科初診22日後	発熱と潮紅の再燃がみられ、再入院の上、プレドニゾロン40mg/日に増量。
	皮膚科初診23日後	解熱。
	皮膚科初診27日後	再度発熱があり、呼吸状態が増悪した。呼吸器内科へコンサルテーションを実施。 胸部CTで右肺優位の両肺すりガラス陰影がみられ、本剤による薬剤性間質性肺炎の可能 性が考慮された。
	皮膚科初診28日後	メチルプレドニゾロン1g/日を3日間投与。
	皮膚科初診31日後	プレドニゾロン40mg/日に減量。
	皮膚科初診32日後	発熱と呼吸状態の急激な増悪がみられ、高流量の酸素投与でも酸素化保持が困難な状態 であった。β-Dグルカンが上昇しており、ニューモシス肺炎の合併が疑われ、アトパコン の投与開始。皮疹は、改善が乏しくびまん性の潮紅が遷延していた。
	皮膚科初診34日後	CMV抗原：陽性。同時期に測定したHHV6-DNA、HHV7-TgG、HIV1/2-IgG：陰性。 特異ウイルスの再活性化があり、DIHSと診断(RegiSCARによるDRESSスコア：5点)。プレ ドニゾロンは徐々に漸減する方針とした。
	皮膚科初診38日後	プレドニゾロン35mg/日に減量。サイトメガロウイルス肺炎の合併も疑われ、バルガンシク ロピルの投与開始。その後、呼吸状態は徐々に改善。
	皮膚科初診41日後	EBV-DNA：陽性。
	皮膚科初診49日後頃	呼吸状態が定常化し、正常皮膚部分が拡大した。
	皮膚科初診52日後	プレドニゾロン32.5mg/日に減量。 β-Dグルカンの低下、CMV抗原の陰性化がみられ、アトパコンの投与を終了。
	皮膚科初診58日後	バルガンシクロピルの投与を終了。
	皮膚科初診63日後	肺病変の器質化のため安静時酸素投与が必要であり、労作時に酸素化の著明な低下がみら れることから自宅退院は困難と考えられ、転院となった。(皮疹は回復には至っていない)
	日付不明	転院先で永眠された。薬剤性過敏症症候群、薬剤性間質性肺炎の可能性の転帰は死亡。

併用薬：プレドニゾロン、レボセチリジン塩酸塩、ミラベグロン、ウルソデオキシコール酸、ラベプラゾールナトリウム、L-カルボシステイン、チオ
トロピウム臭化物水和物・オロダテロール塩酸塩、サルボグレラート塩酸塩、アロプリノール、酸化マグネシウム、センノシド

(注)掲載薬剤の効能又は効果、用法及び用量は各薬剤の電子添文をご参照ください。

〈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	
男・80代	日付不明	皮疹出現の1年以上前からゴセリン酢酸塩（投与量不明）、シロドシン（投与量不明）の投与開始。
原疾患：遠隔転移を伴う前立腺癌（転移性去勢感受性前立腺癌）	投与1日目	転移性去勢感受性前立腺癌のため、本剤（240mg/日）投与開始。
合併症：なし	投与38日目（発現日）	薬剤性過敏症候群（DIHS）、咽頭痛発現。全身に紅斑、皮疹が発現。喉の痛みがありCOVID感染を疑い、かかりつけ医を受診。コロナは恐らく陰性。セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物が処方され、投与43日目までそれを服用していた。主治医へ連絡せず放置。
既往歴：高血圧、脂質異常症、糖尿病、前立腺癌、膀胱癌	投与43日目（発現5日後）	倦怠感、胆管消失症候群発現。発熱もあり、食事をとることも困難となった。救急外来を受診し、そのまま緊急入院。救急外来対応時に主治医に確認し、本剤の投与を中止。セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物（投与量不明）の投与中止。
アレルギー歴：なし		体温：38.3℃。顔面全体は赤く腫脹しており、体幹には淡い紅斑、両下肢全体には融合した紅斑を認めた（体表面積に対し90%の範囲）。粘膜疹は認めず、左右の頸部、腋窩部、鼠径部にリンパ節腫脹を触知した。紅斑が治った色素沈着部にまた新たな紅斑が入り混じっている状態。
アパルタミド 1日投与量： 240mg（1日1回） →180mg（1日1回）		皮膚生検所見（右大腿紅斑部）：表皮基底層に液状変性、リンパ球を主体とした炎症細胞浸潤、表皮内の個細胞壊死を認めた。真皮浅層の血管周囲には好酸球、リンパ球、組織球の浸潤を認めた。 診断結果：Interface dermatitis。
	発現6日後	CT（頸部胸部腹部単純）：頸部、鎖骨上窩、腋窩、縦隔リンパ節腫大あり。軽度肝脾腫あり。
	日付不明	微生物学的検査：HBsAg（-）、HBsAb（-）、HBcAb（-）、HCVAb（-）。 TARC（Th2ケモカイン）：29700pg/mLと著明高値。
	発現11日後	プレドニゾロン70mg/日（静注）投与開始。
	発現12日後	本剤投与中止後も回復せず、ゴセリン酢酸塩、シロドシンの投与中止。
	発現13日後	好酸球数は上昇傾向でかなり重篤な状態。
		ウイルス検査実施。HSV：陰性、EBV：陰性、HHV6-DNA：陰性。 CMV：活動疑い（CMV IGG：121、CMV IGM：0.04、CMVアンチゲネミア：陰性）。
	発現14日後	皮疹は増悪し、発現5日後と比較して、より濃い色調の紅斑を認めた。発熱も遷延し、好酸球数も上昇し49%（1162個/μL）となった。
	発現16日後	皮膚生検所見（左手背紅斑部）：初回生検時と比較して、表皮基底層の液状変性、リンパ球を主体とした炎症細胞浸潤などの所見は強くなり、個細胞壊死も増加していた。
	発現17日後	診断結果：Interface dermatitis。
	発現19日後	プレドニゾロン70mg1日3回（経口）投与開始。
	発現21日後	メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム1000mg/日（静注）のパルス投与開始（～発現18日後）。DLST（本剤）：陰性。
	発現24日後	血漿交換療法1回目実施。
	発現25日後	血漿交換療法2回目実施。プレドニゾロン70mg/日を投与（～発現20日後）。
	発現26日後	プレドニゾロン60mg/日を投与（～発現26日後）。
	発現27日後	血漿交換療法3回目実施。
	発現31日後	体温：38.9℃。以降は体温が下がり、その後は発熱していない様子。
	発現33日後	血漿交換療法を合計3回施行したところ、皮疹は改善し、解熱が得られ、好酸球数も低下した。
	発現34日後	大量ガンマグロブリン療法を5日間実施。
	発現36日後	プレドニゾロン50mg/日を投与（～発現36日後）。
	発現37日後	ALP高値が遷延し、肝生検を施行したところ、類洞への好中球・リンパ球の高度な浸潤および、肝内胆管の消失を認めた。胆管消失症候群と診断。
	発現41日後頃	発現33日後より、最大1日10回の水様便を認めた。
	発現45日後	HHV6-DNA：陰性。
	発現47日後	サイトメガロウイルス腸炎発現。
	日付不明	プレドニゾロン40mg/日を投与（～発現44日後）。
	発現48日後	CMVアンチゲネミア：陽性。サイトメガロウイルス腸炎と診断。ガンシクロビル、バルガンシクロビルで治療し腸炎症状は軽快。
	発現51日後	プレドニゾロン35mg/日を投与（～発現51日後）。
	発現52日後	HHV6-DNA：陰性。
	発現53日後	皮膚症状については、経過中HHV6の再活性化を認めなかった点を除いて、DIHS/DRESSの特徴に合致し、DIHS/DRESSと診断（RegiSCARスコア：9点）。
	発現60日後	大腸生検実施。診断結果：サイトメガロウイルス腸炎。
		CMV IGG>250、CMV IGM：0.08。
		プレドニゾロン30mg/日を投与（～発現64日後）。
		CMV：活動疑い、HSV：陰性、EBV：陰性。
		DLST（本剤）：陰性。

（注）掲載薬剤の効能又は効果、用法及び用量は各薬剤の電子添文をご参照ください。

アーリーダ®による
治療の流れと注意事項

正しい使用に関する
お願い

アーリーダ®治療を
開始前の確認事項

患者・家族への
事前説明

特に注意を要する
重要な副作用

発現のおそれのある
副作用

副作用発現状況一覧

アーリーダ®関連
皮疹マネジメント

患者背景		副作用の発現状況、症状等の経過										
	発現65日後	プレドニゾロン(投与量不明、＜30mg/日)を投与(～発現67日後)。										
	発現66日後	サイトメガロウイルス腸炎：回復。胆管消失症候群：回復。										
	発現67日後	薬剤性過敏症症候群：回復。自宅退院。プレドニゾロン内服終了後のパッチテスト：陰性。										
	発現82日後 (回復15日後)	退院後も皮疹の再発は認めず、胆道系酵素が正常値となり、プレドニゾロンを20mg/日まで減量。										
	日付不明	プレドニゾロンは15mgまでは2週おきに5mgずつ、以降は2週おきに2.5mgずつ減量し、治療開始から約6カ月後に中止した。 プレドニゾロン中止後、皮疹の再燃は認めなかったが、皮膚瘙痒が再燃し、ALP値の再上昇を認めた。肝生検での胆管消失と併せ、胆管消失症候群の合併と判断。 倦怠感、咽頭痛の転帰不明。										
併用薬(部：被疑薬)：ゴセレリン酢酸塩、シロドシン、セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物												
臨床検査値 (単位)	投与 1日目	投与43日目 (発現5日後)	発現 6日後	発現 9日後	発現 13日後	発現 17日後	発現 21日後	発現 27日後	発現 31日後	発現 37日後	発現 67日後	
白血球数 (/μL)	6,200	11,200	12,300	14,800	24,000	10,300	9,200	8,500	8,000	5,100	—	
好酸球数 (%)	3.2	24.5	23.0	32.5	9.0	24.0	2.0	0.5	0	0	—	
異形リンパ球 (%)	—	0	—	0	0	0.5	0	1.5	2.0	0	—	
ALP (U/L)	—	2,298	2,562	2,337	1,491	690	1,139	1,105	772	537	298	
AST (IU/L)	20	119	102	—	44	—	—	—	—	—	—	
ALT (IU/L)	18	85	83	—	46	—	—	—	—	—	—	
T-Bil (mg/dL)	0.7	3.3	3.3	—	1.2	—	—	—	—	—	—	
CRP (mg/dL)	—	4.77	4.64	—	0.67	—	—	—	—	—	—	

(注)掲載薬剤の効能又は効果、用法及び用量は各薬剤の電子添文をご参照ください。

回復までの期間

● ARN-509-003試験(nmCRPC)

回復までの期間は、下表のとおりでした。

	本剤群 (n=803)		プラセボ群 (n=398)	
	全Grade	Grade≥3	全Grade	Grade≥3
皮膚障害を発現した患者、n	191	42	22	1
回復した患者、n(%)	154(80.6)	34(81.0)	18(81.8)	0
回復までの期間、中央値(日)	59.5	60.5	43.0	—

GradeはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる。

nmCRPC：遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌

〈日本人〉

臨床試験[ARN-509-003(日本人)]において、回復までの期間は、下表のとおりでした。

	本剤群 (n=34)		プラセボ群 (n=21)	
	全Grade	Grade≥3	全Grade	Grade≥3
皮膚障害を発現した患者、n	19	5	0	0
回復した患者、n(%)	14(73.7)	5(100.0)	—	—
回復までの期間、中央値(日)	57.5	89.0	—	—

GradeはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる。

● PCR3002試験(mCSPC)

回復までの期間は、下表のとおりでした。

	本剤群 (n=524)		プラセボ群 (n=527)	
	全Grade	Grade≥3	全Grade	Grade≥3
皮膚障害を発現した患者、n	142	33	45	3
回復した患者、n(%)	107(75.4)	27(81.8)	37(82.2)	2(66.7)
回復までの期間、中央値(日)	100.0	159.0	29.0	95.0

GradeはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる。

mCSPC：転移性去勢感受性前立腺癌

〈日本人〉

臨床試験[PCR3002(日本人)]において、回復までの期間は、下表のとおりでした。

	本剤群 (n=28)		プラセボ群 (n=23)	
	全Grade	Grade≥3	全Grade	Grade≥3
皮膚障害を発現した患者、n	14	5	2	0
回復した患者、n(%)	9(64.3)	4(80.0)	2(100.0)	—
回復までの期間、中央値(日)	123.0	139.0	20.0	—

GradeはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる。

アーリーダ®による
治療の流れと注意事項

適正使用に関する
お願い

アーリーダ®治療を
開始前の確認事項

患者・家族への
事前説明

特に注意を要する
重要な副作用

発現のおそれのある
副作用

副作用発現状況一覧

アーリーダ®関連
皮疹マネジメント

予防・観察

〈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。

- ・皮膚障害の症状、その対処法
- ・適切なスキンケア(皮膚の清潔、保湿、刺激を避ける)

〈投与中の症状観察〉

以下のような皮膚症状や皮膚症状に伴う発熱等の全身症状の観察を、十分に行ってください。

- ・そう痒
- ・紅斑・蕁麻疹
- ・口内炎
- ・水疱・びらん

参考 皮膚障害のGrade ; 有害事象共通用語規準Ver 4.0日本語訳JCOG版(CTCAE Ver 4.0)

Term 日本語	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
水疱性皮膚炎	症状がない； 体表面積の<10%を占める水疱	体表面積の10-30%を占める水疱；痛みを伴う水疱；身の回り以外の日常生活動作の制限	体表面積の>30%を占める水疱；身の回りの日常生活動作の制限	体表面積の>30%を占める水疱；水分バランス異常または電解質異常を伴う；ICUや熱傷治療ユニットでの処置を要する	死亡
多形紅斑	虹彩様皮疹が体表面積の<10%を占め、皮膚の圧痛を伴わない	虹彩様皮疹が体表面積の10-30%を占め、皮膚の圧痛を伴う	虹彩様皮疹が体表面積の>30%を占め、口腔内や陰部のびらんを伴う	虹彩様皮疹が体表面積の>30%を占め、水分バランスの異常または電解質異常を伴う；ICUや熱傷治療ユニットでの処置を要する	死亡
紅皮症	—	症状を伴わない体表面積の>90%を占める紅斑；身の回り以外の日常生活動作の制限	症状(例：そう痒、圧痛)を伴う体表面積の>90%を占める紅斑；身の回りの日常生活動作の制限	水分バランスの異常または電解質異常を伴う体表面積の>90%を占める紅斑；ICUや熱傷治療ユニットでの処置を要する	死亡
そう痒症	軽度または限局性；局所治療を要する	激しいまたは広範囲；間欠性；掻破による皮膚の変化(例：浮腫、丘疹形成、擦過、苔癬化、滲出/痂皮)；内服治療を要する；身の回り以外の日常生活動作の制限	激しいまたは広範囲；常時；身の回りの日常生活動作や睡眠の制限；経口副腎皮質ステロイドまたは免疫抑制療法を要する	—	—
ざ瘡様皮疹	体表面積の<10%を占める紅色丘疹および/または膿疱で、そう痒や圧痛の有無は問わない	体表面積の10-30%を占める紅色丘疹および/または膿疱で、そう痒や圧痛の有無は問わない；社会心理学的な影響を伴う；身の回り以外の日常生活動作の制限	体表面積の>30%を占める紅色丘疹および/または膿疱で、そう痒や圧痛の有無は問わない；身の回りの日常生活動作の制限；経口抗菌薬を要する局所の重複感染	紅色丘疹および/または膿疱が体表のどの程度の面積を占めるかによらず、掻痒や圧痛の有無も問わないが、静注抗菌薬を要する広範囲の局所の二次感染を伴う；生命を脅かす	死亡

Term 日本語	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
斑状丘疹状 皮疹	症状(例:そう 痒、熱感、ひき つれ)の有無 は問わない、 体表面積の< 10%を占める 斑状疹/丘疹	症状(例:そう痒、熱 感、ひきつれ)の有無 は問わない、体表面 積の10-30%を占め る斑状疹/丘疹;身の 回り以外の日常生活 動作の制限	症状の有無は問わ ない、体表面積の> 30%を占める斑状 疹/丘疹;身の回り の日常生活動作の 制限	—	—
スティーヴン ス・ジョンソン 症候群	—	—	体表面積の<10% を占める表皮壊死 による症状(例:紅 斑、紫斑、粘膜剥離)	体表面積の10-30% を占める表皮壊死 による症状(例:紅 斑、紫斑、粘膜剥離)	死亡
中毒性表皮 壊死融解症	—	—	—	体表面積の≥30% を覆う表皮壊死による 症状(例:紅斑、紫斑、 表皮の剥離)	死亡
蕁麻疹	体表面積の< 10%を占め る蕁麻疹;局 所治療を要す	体表面積の10-30% を占める蕁麻疹;内 服治療を要する	体表面積の>30% を占める蕁麻疹;静 注治療を要する	—	—

処置

- 本剤特有の処置はありません。一般的な薬疹に対する処置(ステロイド製剤、抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬投与等)を実施してください。
- 臨床試験([ARN-509-003]、[PCR3002])で推奨された、本剤に関連する皮膚障害の管理は以下のとおりです。

重症度	管理
Grade 1	<ul style="list-style-type: none"> 本剤を用量変更せずに継続する。 皮膚治療を開始する*。 局所ステロイド製剤及び経口抗ヒスタミン薬 重症度の変化をモニターする*。
Grade 2 (又は症候性Grade 1) [†]	<ul style="list-style-type: none"> 治験担当医師の判断に基づき、本剤を最長28日間、中断する。 皮膚治療を開始する*。 局所ステロイド製剤及び経口抗ヒスタミン薬 重症度の変化をモニターする*。 皮膚障害や皮膚障害に関連する症状が改善した場合、皮膚障害のGradeが1以下であれば本剤を再開する。治験実施計画書の規定による減量を考慮する。
Grade≥3 [§]	<ul style="list-style-type: none"> 本剤を最長28日間、中断する。 皮膚治療を開始する*。局所ステロイド製剤及び経口抗ヒスタミン薬及び短期間の経口ステロイド製剤を考慮する。 2週間後に再評価(実施医療機関スタッフにより)を実施し、皮膚障害が同程度もしくは悪化した場合には、経口ステロイド製剤を開始(まだ投与されていない場合)し、皮膚科医に診察を依頼する。 <ul style="list-style-type: none"> 皮膚障害のGradeが1以下の場合、本剤を再開する。治験実施計画書[†]の規定による減量を考慮する。 減量により用量が120mg未満となる場合、本剤投与を中止する(治療中止)。 もし28日後に皮膚障害がGrade 1以下とならなかった場合、治験依頼者に連絡し、さらなる皮膚障害管理と本剤中止の可能性について協議する。

注：皮膚障害はその病型や随伴症状により様々にGrade化されることがある。例えば、斑状丘疹状皮疹は皮膚障害の重症度ではなく、体表の病変部位の占める割合でGrade化される。他のタイプの皮膚障害に対する具体的な重症度基準はNCI-CTCAE Ver 4.03を参考のこと。

* 感染が疑われる場合、細菌/ウイルス培養結果を入手する。

† そう痒、刺すような痛み、灼熱感等の皮膚障害に関連した他の症状を有する被験者。

‡ 本剤投与を減量の上、再開した被験者で、経口ステロイド製剤を開始済みの被験者は、再開後少なくとも1週間は経口ステロイド製剤を継続する。もし経口ステロイド製剤の投与が28日を超える場合、治験依頼者に連絡する。

§ もし水疱形成又は粘膜病変が確認された場合、本剤の投与を直ちに中止し、治験依頼者に連絡する。

● 間質性肺疾患

- 間質性肺疾患は、本剤における重大な副作用です。
- 本剤の投与にあたっては、間質性肺疾患の初期症状（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。

発現状況

国内市販後において、2019年5月30日の販売開始以降、2020年2月29日までに、間質性肺疾患の副作用が9例9件報告され、うち1例は死亡に至った症例として報告されています。

● ARN-509-003試験(nmCRPC)

臨床試験[ARN-509-003]において、間質性肺疾患は認められませんでした。

nmCRPC：遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌、mCSPC：転移性去勢感受性前立腺癌

● PCR3002試験(mCSPC)

臨床試験[PCR3002]において、間質性肺疾患の発現割合（有害事象）は0.2%（1/524例）でした。

mCSPC：転移性去勢感受性前立腺癌

国内市販後で報告された「間質性肺疾患」症例概要

〈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
<p>男・80歳代</p> <p>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</p> <p>アパルタミド 1日投与量：240mg (1日1回)</p>	<p>前治療歴： 投与約12年前：放射線療法実施(部位：前立腺、線量：70Gy/35Fr)。 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)、ピカルタミド(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)。</p> <hr/> <p>投与開始約12年前 前立腺生検、Gleason score 3+3、PSA：4.5g/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。 本剤投与開始直前 ECOG PS：0。本剤(240mg/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の訴えあり。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：9.35mg/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)500mL×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120mg/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。AM9：30、体温：38.0℃、喘鳴(+)、SpO2：84%、CRP：15.60mg/dL。酸素3L投与。タゾバクタム・ピペラシリン水和物4.5g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：15.10mg/dL、KL-6：2701U/mL、SpO2：88%。AM12:00、間質性肺炎、呼吸状態悪く、他院へ転院。SpO2：88%まで減少、酸素4L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1g/日の投与を実施するも、状態改善せず。抗菌薬、酸素5L投与。SpO2：92%、徐々に状態は悪くなっていった。 発現5日後 ドリペナム水和物開始。 発現7日後 酸素4L投与、SpO2：98%。プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム60mg/日開始。 発現11日後 酸素5L投与、SpO2：96%。胸部X-Pは変わりなし。 発現20日後 CRP：7.93mg/dL、KL-6：4998U/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15L投与、SpO2：90%台前半。体温：38.5℃。sBP/dBP：118/74mmHg。 発現24日後 AM4：00より心拍低下あり。 AM5：13に間質性肺炎による呼吸不全により死亡確認。剖検：無。</p>

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スルホン酸塩、ジゴキシン、デガレリクス酢酸塩、ボノプラザンフマル酸塩、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

(注)掲載薬剤の効能又は効果、用法及び用量は各薬剤の電子添文をご参照ください。

アーリーダ®による治療の流れと注意事項

適正使用に関するお願い

アーリーダ®治療を開始前の確認事項

患者・家族への事前説明

特に注意を要する重要な副作用

発現のおそれのある副作用

副作用発現状況一覧

アーリーダ®関連皮疹マネジメント

〈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				
男・80歳代 原疾患：前立腺癌 合併症：良性前立腺肥大症、高血圧 既往歴：無 喫煙歴：有（30歳代から40歳代まで） アパルタミド 1日投与量：240mg（1日1回）	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）。				
	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。			
	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（240mg/日）投与開始。			
	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。			
	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。			
	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。			
	投与80日目 （発現日）	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。			
	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：4.46mg/dL。			
	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。			
	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。			
	発現16日後 （投与中止日）	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-6：539U/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：＜2IU/mL。			
	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：0.29mg/dL。			
	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。			
	発現29日後	KL-6：606U/mL、SP-A：47.4ng/mL、SP-D：147.0ng/mL、抗トリコスポロン・アサヒ抗体：陰性、IgG4：17mg/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。			
	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%。			
	発現33日後	病理組織診断の報告書を入手し、結果を基に間質性肺炎と確定。病理組織診断：間質性肺炎。病理組織検査所見：間質の線維化、肺胞壁の線維性肥厚。			
	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30mg/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。			
	発現35日後 （回復日）	間質性肺炎の転帰回復。退院。			
	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30mg/日から5mg/日に減量。			
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

（注）掲載薬剤の効能又は効果、用法及び用量は各薬剤の電子添文をご参照ください。

予防・観察

〈投与中の症状観察〉

- ・ 本剤の投与にあたっては、間質性肺疾患の初期症状(呼吸困難、咳嗽、発熱等)を確認し、患者の状態を十分に観察してください。
- ・ 呼吸困難が労作時のみである、症状が微熱のみであるなど、初期の症状が分かり難い場合がありますので、注意深く観察してください。

処置

- ・ 異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、必要に応じて呼吸器専門医への相談の上、鑑別診断のための検査(胸部CT、血清マーカー(KL-6、SP-D など)等)を実施してください。
- ・ 薬剤性間質性肺疾患が疑われる場合には、呼吸器専門医と相談の上、ステロイド投与等の適切な処置を行ってください(本剤特有の処置はありません)。

参考

関連ガイドライン

- ・ 日本呼吸器科学会 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き
- ・ 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル「間質性肺炎」
https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1b01_r01.pdf (2019年9月改定版)

アーリーダ®による
治療の流れと注意事項

適正使用に関する
お願い

アーリーダ®治療を
開始前の確認事項

患者・家族への
事前説明

特に注意を要する
重要な副作用

発現のおそれのある
副作用

副作用発現状況一覧

アーリーダ®関連
皮疹マネジメント

● 心臓障害

- 狭心症、心房細動、心不全、心筋梗塞等の心臓障害は、本剤における重大な副作用です。
- 心臓障害は臨床試験において、プラセボ群より本剤投与群で発現率が高く、死亡例及び重篤例が認められています。特に、心筋梗塞等の虚血性心疾患について、臨床試験[PCR3002]においてプラセボ群より本剤投与群において発現率が高い傾向が認められています。
- アンドロゲン除去療法により心血管障害のリスクが増加することが知られています。

Keating NL, et al.: J Clin Oncol 24: 4448-4456, 2006.
Lester JF, et al.: Drug Healthc Patient Saf 7: 129-138, 2015.

1) 虚血性心疾患

発現状況

● ARN-509-003、PCR1008試験(nmCRPC又はmCRPC)

虚血性心疾患の発現割合(有害事象)は、下表のとおりでした。

有害事象	ARN-509-003			
	本剤群 (n=803)		プラセボ群 (n=398)	
	全Grade	Grade≥3	全Grade	Grade≥3
虚血性心疾患	30 (3.7)	11 (1.4)	8 (2.0)	5 (1.3)
狭心症	13 (1.6)	0	2 (0.5)	0
冠動脈疾患	6 (0.7)	2 (0.2)	1 (0.3)	1 (0.3)
心筋梗塞	6 (0.7)	5 (0.6)	0	0
心筋虚血	2 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.5)	1 (0.3)
急性心筋梗塞	2 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.3)	1 (0.3)
不安定狭心症	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0
冠動脈硬化症	2 (0.2)	0	0	0
急性冠動脈症候群	1 (0.1)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
冠動脈閉塞	1 (0.1)	0	0	0
無症候性心筋梗塞	1 (0.1)	0	0	0
ストレス心筋症	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)

MedDRA Ver 19.1

GradeはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる。

nmCRPC：遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌、mCRPC：転移性去勢抵抗性前立腺癌

n(%)

〈日本人〉

臨床試験[ARN-509-003(日本人)、PCR1008]において、虚血性心疾患は認められませんでした。

● PCR3002試験(mCSPC)

虚血性心疾患の発現割合(有害事象)は、下表のとおりでした。

有害事象	PCR3002			
	本剤群 (n=524)		プラセボ群 (n=527)	
	全Grade	Grade≥3	全Grade	Grade≥3
虚血性心疾患	23(4.4)	12(2.3)	8(1.5)	3(0.6)
狭心症	9(1.7)	2(0.4)	4(0.8)	0
心筋梗塞	5(1.0)	4(0.8)	0	0
急性心筋梗塞	3(0.6)	3(0.6)	1(0.2)	1(0.2)
冠動脈閉塞	2(0.4)	2(0.4)	0	0
冠動脈狭窄	2(0.4)	0	0	0
冠動脈硬化症	1(0.2)	0	1(0.2)	1(0.2)
心筋虚血	1(0.2)	0	1(0.2)	0
急性冠動脈症候群	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)
心臓負荷試験異常	1(0.2)	0	0	0
不安定狭心症	0	0	1(0.2)	1(0.2)
トロポニン増加	0	0	1(0.2)	0

MedDRA Ver 20.0

GradeはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる。

mCSPC：転移性去勢感受性前立腺癌

n(%)

〈日本人〉

臨床試験[PCR3002(日本人)]において、虚血性心疾患の発現割合(有害事象)は、下表のとおりでした。

有害事象	PCR3002			
	本剤群 (n=28)		プラセボ群 (n=23)	
	全Grade	Grade≥3	全Grade	Grade≥3
虚血性心疾患	1(3.6)	0	0	0
狭心症	1(3.6)	0	0	0

MedDRA Ver 20.0

GradeはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる。

n(%)

アーリーダ®による
治療の流れと注意事項

適正使用に関する
お願い

アーリーダ®治療を
開始前の確認事項

患者・家族への
事前説明

特に注意を要する
重要な副作用

発現のおそれのある
副作用

副作用発現状況一覧

アーリーダ®関連
皮疹マネジメント

初回発現までの期間

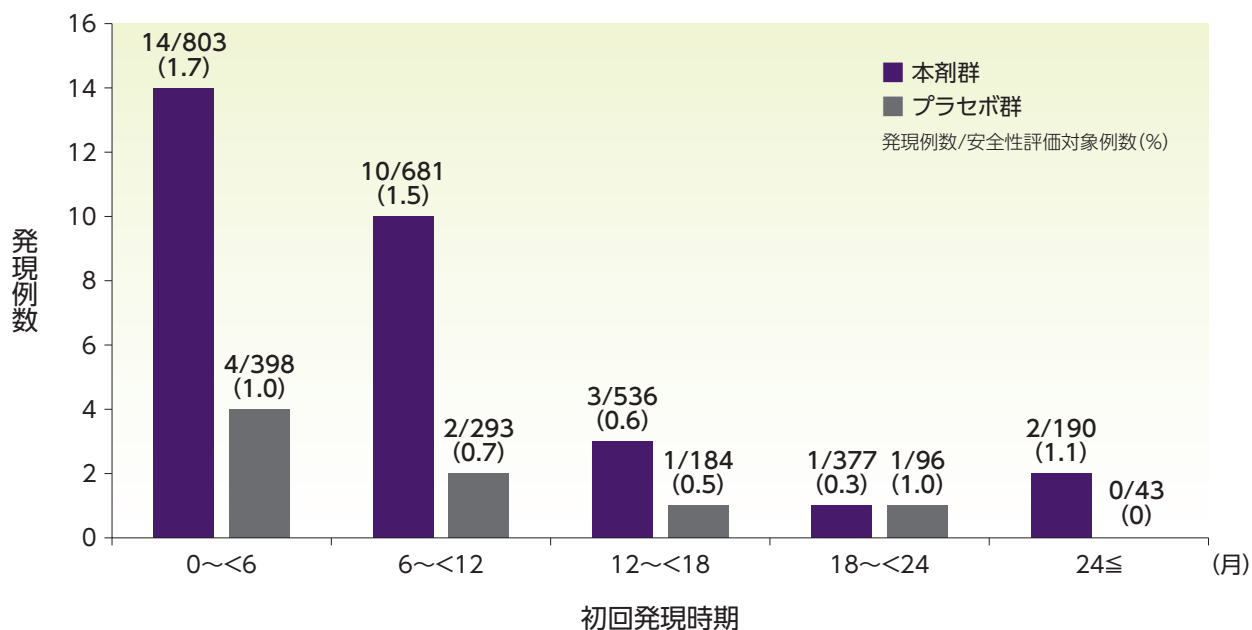
● ARN-509-003試験(nmCRPC)

初回発現までの期間(有害事象)は、下表のとおりでした。

	本剤群(n=803)	プラセボ群(n=398)
初回発現までの期間、中央値(日)	191.5	165.5

nmCRPC：遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌

臨床試験[ARN-509-003]において、初回発現時期別の発現例数及び発現割合(有害事象)は、下図のとおりでした。



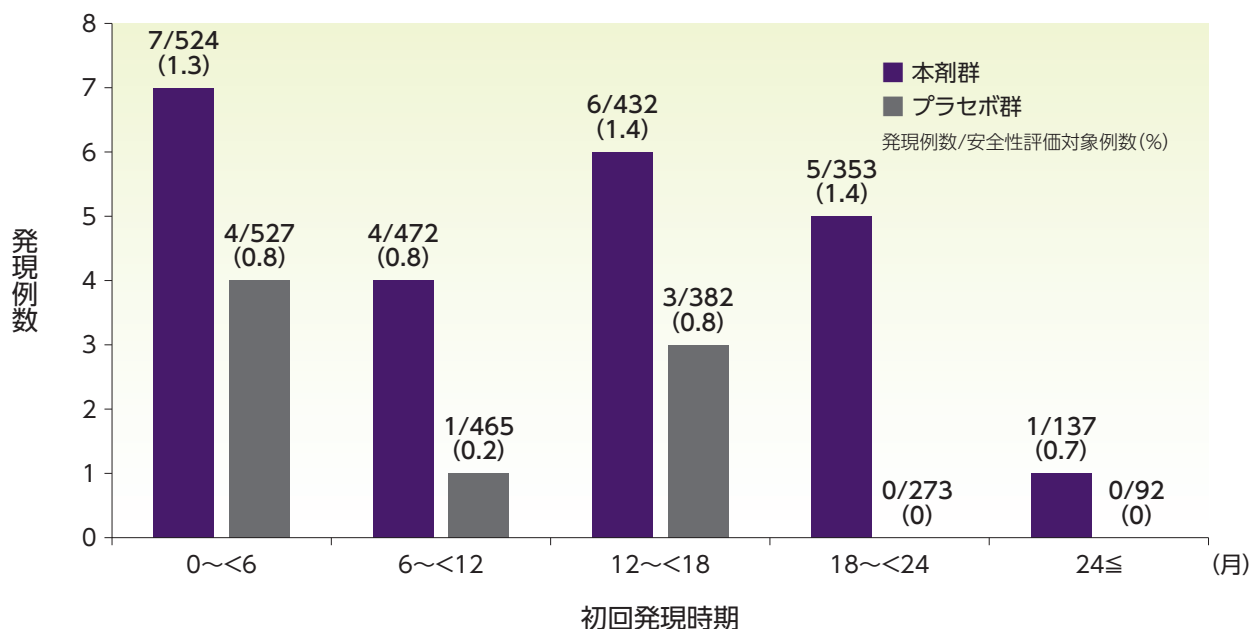
● PCR3002試験(mCSPC)

初回発現までの期間(有害事象)は、下表のとおりでした。

	本剤群(n=524)	プラセボ群(n=527)
初回発現までの期間、中央値(日)	402.0	193.5

mCSPC：転移性去勢感受性前立腺癌

臨床試験[PCR3002]において、初回発現時期別の発現例数及び発現割合(有害事象)は、下図のとおりでした。



本剤又はプラセボの処置(休薬/減量/中止)

● ARN-509-003試験(nmCRPC)

臨床試験[ARN-509-003]において、本剤又はプラセボの処置は、下表のとおりでした。

	本剤群 (n=803)	プラセボ群 (n=398)
休薬	4 (0.5)	2 (0.5)
減量	0	0
中止	4 (0.5)	2 (0.5)

nmCRPC：遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌

n (%)

● PCR3002試験(mCSPC)

臨床試験[PCR3002]において、本剤又はプラセボの処置は、下表のとおりでした。

	本剤群 (n=524)	プラセボ群 (n=527)
休薬	1 (0.2)	1 (0.2)
減量	0	0
中止	2 (0.4)	2 (0.4)

mCSPC：転移性去勢感受性前立腺癌

n (%)

転帰

● ARN-509-003試験(nmCRPC)

転帰は、下表のとおりでした。

	本剤群 (n=803)	プラセボ群 (n=398)
虚血性心疾患を発現した患者	30	8
死亡	2	0
未回復	7	1
回復	20	5
回復したが、後遺症あり	0	0
軽快	1	2
不明	0	0

*回復は、重症度がGrade 1以下又はベースラインに回復するまでとされました。

nmCRPC：遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌

n

● PCR3002試験(mCSPC)

転帰は、下表のとおりでした。

	本剤群 (n=524)	プラセボ群 (n=527)
虚血性心疾患を発現した患者	23	8
死亡	2	2
未回復	9	4
回復	12	2
回復したが、後遺症あり	0	0
軽快	0	0
不明	0	0

*回復は、重症度がGrade 1以下又はベースラインに回復するまでとされました。

mCSPC：転移性去勢感受性前立腺癌

n

アーリーダ®による
治療の流れと注意事項

適正使用に関する
お願い

アーリーダ®治療を
開始前の確認事項

患者・家族への
事前説明

特に注意を要する
重要な副作用

発現のおそれのある
副作用

副作用発現状況一覧

アーリーダ®関連
皮疹マネジメント

臨床試験時に重篤な虚血性心疾患を認めた症例の詳細 (Grade 3以上)

● ARN-509-003試験 (nmCRPC)

重篤な虚血性心疾患の主な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	心筋梗塞	240	200	646	4	あり	回復	継続
2	急性心筋梗塞	240	309	447	3	なし	回復	継続
3	心筋梗塞	240	323	323	5	なし	死亡	継続
4	急性心筋梗塞	240	102	100	5	あり	死亡	投与中止
5	冠動脈疾患	240	329	920	3	なし	回復	継続
6	心筋梗塞	240	59	452	4	なし	回復	休薬
7	心筋梗塞	240	159	351	3	なし	回復	継続
8	冠動脈疾患	240	407	730	3	なし	回復	継続

MedDRA Ver 19.1

GradeはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる。

nmCRPC：遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌

〈日本人〉

臨床試験 [ARN-509-003]において、日本人では重篤な虚血性心疾患は認められませんでした。

● PCR3002試験 (mCSPC)

重篤な虚血性心疾患の主な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	心筋梗塞	240	486	486	4	あり	死亡	投与中止
2	心筋梗塞	240	719	719	3	なし	死亡	投与中止
3	心筋梗塞	240	432	1020	3	あり	回復	休薬
4	心筋梗塞	240	280	508	3	あり	回復	継続
5	急性心筋梗塞	240	584	584	5	なし	死亡	投与中止
6	急性心筋梗塞	240	529	528	4	なし	死亡	投与中止
7	急性心筋梗塞	240	516	744	3	なし	回復	継続
8	狭心症	240	136	690	3	なし	回復	継続
9	狭心症	240	756	801	3	なし	回復	継続
10	冠動脈閉塞	240	228	957	3	なし	後遺症	継続
11	急性冠動脈症候群	240	690	808	3	なし	回復	継続

MedDRA Ver 20.0

GradeはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる。

mCSPC：転移性去勢感受性前立腺癌

〈日本人〉

臨床試験 [PCR3002]において、日本人では重篤な虚血性心疾患は認められませんでした。

2) 心臓障害(虚血性心疾患を除く)

発現状況

● ARN-509-003試験(nmCRPC)

心臓障害(虚血性心疾患を除く)の発現割合(有害事象)は、下表のとおりでした。

有害事象	ARN-509-003			
	本剤群 (n=803)		プラセボ群 (n=398)	
	全Grade	Grade≥3	全Grade	Grade≥3
心臓障害(虚血性心疾患を除く)	81 (10.1)	37 (4.6)	27 (6.8)	11 (2.8)
心房細動	21 (2.6)	9 (1.1)	7 (1.8)	3 (0.8)
失神	17 (2.1)	17 (2.1)	4 (1.0)	4 (1.0)
動悸	14 (1.7)	0	0	0
頻脈	9 (1.1)	1 (0.1)	1 (0.3)	0
うつ血性心不全	8 (1.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	1 (0.3)
徐脈	6 (0.7)	1 (0.1)	6 (1.5)	1 (0.3)
心不全	6 (0.7)	4 (0.5)	0	0
心房粗動	2 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.3)	0
肺水腫	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.3)	0
意識消失	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0
洞性頻脈	2 (0.2)	0	0	0
心室性頻脈	2 (0.2)	0	0	0
上室性期外収縮	1 (0.1)	0	2 (0.5)	0
心肺停止	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.3)	1 (0.3)
上室性頻脈	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.3)	0
慢性心不全	1 (0.1)	0	0	0
心拡大	1 (0.1)	0	0	0
心拍数増加	1 (0.1)	0	0	0
起坐呼吸	1 (0.1)	0	0	0
右室機能不全	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
急性心不全	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
夜間呼吸困難	0	0	1 (0.3)	0
心室性不整脈	0	0	1 (0.3)	0
心室性期外収縮	0	0	1 (0.3)	0

MedDRA Ver 19.1

GradeはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる。

nmCRPC：遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌

n(%)

アーリーダ®による
治療の流れと注意事項

適正使用に関する
お願い

アーリーダ®治療を
開始前の確認事項

患者・家族への
事前説明

特に注意を要する
重要な副作用

発現のおそれのある
副作用

副作用発現状況一覧

アーリーダ®関連
皮疹マネジメント

〈日本人〉

臨床試験[ARN-509-003(日本人)]において、心臓障害(虚血性心疾患を除く)の発現割合(有害事象)は、下表のとおりでした。

有害事象	ARN-509-003			
	本剤群 (n=34)		プラセボ群 (n=21)	
	全Grade	Grade≥3	全Grade	Grade≥3
心臓障害(虚血性心疾患を除く)	3(8.8)	1(2.9)	3(14.3)	1(4.8)
心房細動	1(2.9)	0	0	0
心不全	1(2.9)	1(2.9)	0	0
うつ血性心不全	1(2.9)	0	0	0
心肺停止	0	0	1(4.8)	1(4.8)
上室性期外収縮	0	0	1(4.8)	0
心室性期外収縮	0	0	1(4.8)	0

MedDRA Ver 19.1

GradeはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる。

n(%)

● PCR3002試験(mCSPC)

心臓障害(虚血性心疾患を除く)の発現割合(有害事象)は、下表のとおりでした。

有害事象	PCR3002			
	本剤群 (n=524)		プラセボ群 (n=527)	
	全Grade	Grade≥3	全Grade	Grade≥3
心臓障害(虚血性心疾患を除く)	30(5.7)	13(2.5)	24(4.6)	9(1.7)
心房細動	5(1.0)	1(0.2)	5(0.9)	0
心不全	5(1.0)	1(0.2)	5(0.9)	1(0.2)
失神	4(0.8)	4(0.8)	4(0.8)	2(0.4)
上室性期外収縮	3(0.6)	0	2(0.4)	0
心室性期外収縮	3(0.6)	0	1(0.2)	0
意識消失	2(0.4)	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)
動悸	2(0.4)	0	1(0.2)	0
うつ血性心不全	1(0.2)	1(0.2)	2(0.4)	0
急性左室不全	1(0.2)	1(0.2)	0	0
上室性不整脈	1(0.2)	0	0	0
徐脈	1(0.2)	0	0	0
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1(0.2)	0	0	0
心肺停止	1(0.2)	1(0.2)	0	0
心原性ショック	1(0.2)	1(0.2)	0	0
洞性頻脈	1(0.2)	0	0	0
心突然死	1(0.2)	1(0.2)	0	0
頻脈	1(0.2)	0	0	0
心室細動	1(0.2)	1(0.2)	0	0
突然死	0	0	2(0.4)	2(0.4)
心房粗動	0	0	1(0.2)	0
心房頻脈	0	0	1(0.2)	0

有害事象	PCR3002			
	本剤群 (n=524)		プラセボ群 (n=527)	
	全Grade	Grade≥3	全Grade	Grade≥3
慢性心不全	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
心拡大	0	0	1 (0.2)	0
左室不全	0	0	1 (0.2)	0
肺水腫	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
上室性頻脈	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)

MedDRA Ver 20.0

n(%)

GradeはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる。

mCSPC：転移性去勢感受性前立腺癌

〈日本人〉

臨床試験[PCR3002(日本人)]において、心臓障害(虚血性心疾患を除く)の発現割合(有害事象)は、下表のとおりでした。

有害事象	PCR3002			
	本剤群 (n=28)		プラセボ群 (n=23)	
	全Grade	Grade≥3	全Grade	Grade≥3
心臓障害(虚血性心疾患を除く)	2 (7.1)	0	0	0
心房細動	1 (3.6)	0	0	0
心室性期外収縮	1 (3.6)	0	0	0
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1 (3.6)	0	0	0

MedDRA Ver 20.0

n(%)

GradeはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる。

アーリーダ®による
治療の流れと注意事項

適正使用に関する
お願い

アーリーダ®治療を
開始前の確認事項

患者・家族への
事前説明

特に注意を要する
重要な副作用

発現のおそれのある
副作用

副作用発現状況一覧

アーリーダ®関連
皮疹マネジメント

初回発現までの期間

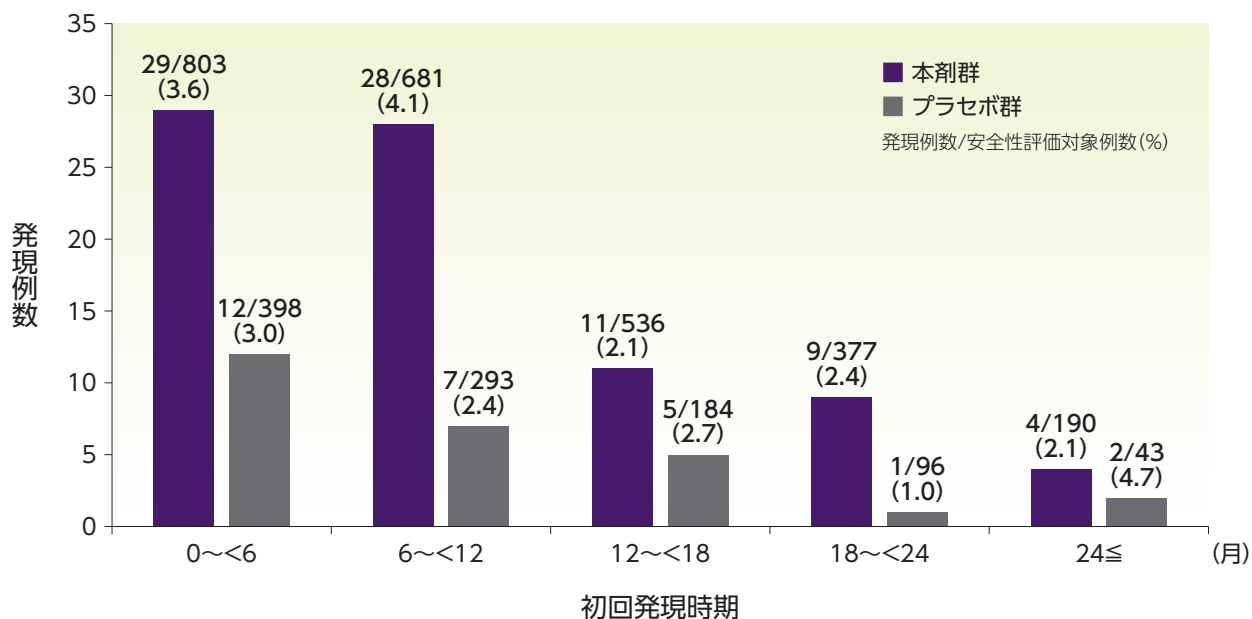
● ARN-509-003試験(nmCRPC)

初回発現までの期間(有害事象)は、下表のとおりでした。

	本剤群 (n=803)	プラセボ群 (n=398)
初回発現までの期間、中央値(日)	185.0	239.0

nmCRPC：遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌

臨床試験[ARN-509-003]において、初回発現時期別の発現例数及び発現割合(有害事象)は、下図のとおりでした。



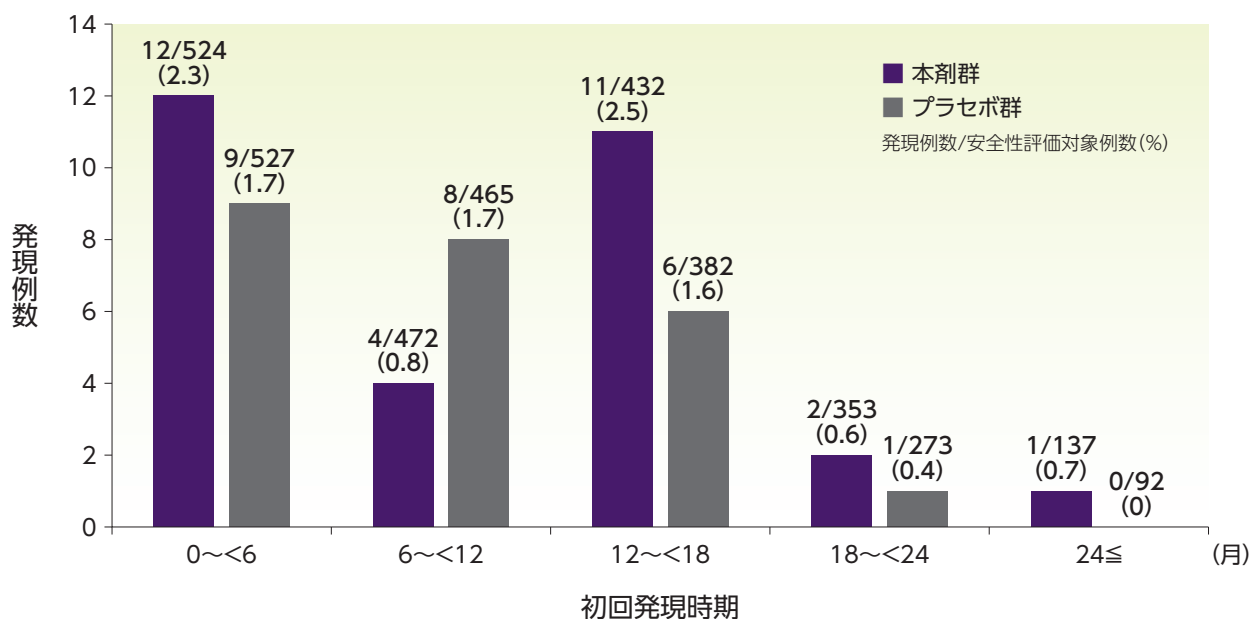
● PCR3002試験(mCSPC)

臨床試験[PCR3002]において、初回発現までの期間(有害事象)は、下表のとおりでした。

	本剤群 (n=524)	プラセボ群 (n=527)
初回発現までの期間、中央値(日)	304.5	271.5

mCSPC：転移性去勢感受性前立腺癌

臨床試験[PCR3002]において、初回発現時期別の発現例数及び発現割合(有害事象)は、下図のとおりでした。



本剤又はプラセボの処置(休薬/減量/中止)

● ARN-509-003試験(nmCRPC)

臨床試験[ARN-509-003]において、本剤又はプラセボの処置は、下表のとおりでした。

	本剤群 (n=803)	プラセボ群 (n=398)
休薬	12 (1.5)	4 (1.0)
減量	0	0
中止	4 (0.5)	1 (0.3)

nmCRPC：遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌

n(%)

● PCR3002試験(mCSPC)

臨床試験[PCR3002]において、本剤又はプラセボの処置は、下表のとおりでした。

	本剤群 (n=524)	プラセボ群 (n=527)
休薬	2 (0.4)	3 (0.6)
減量	0	0
中止	3 (0.6)	1 (0.2)

mCSPC：転移性去勢感受性前立腺癌

n(%)

転帰

● ARN-509-003試験(nmCRPC)

転帰は、下表のとおりでした。

	本剤群 (n=803)	プラセボ群 (n=398)
心臓障害(虚血性心疾患を除く)を 発現した患者	81	27
死亡	1	1
未回復	22	7
回復	49	17
回復したが、後遺症あり	4	1
軽快	5	1
不明	0	0

nmCRPC：遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌

n

● PCR3002試験(mCSPC)

転帰は、下表のとおりでした。

	本剤群 (n=524)	プラセボ群 (n=527)
心臓障害(虚血性心疾患を除く)を 発現した患者	30	24
死亡	3	3
未回復	15	8
回復	11	12
回復したが、後遺症あり	1	0
軽快	0	1
不明	0	0

mCSPC：転移性去勢感受性前立腺癌

n

アーリーダ®による
治療の流れと注意事項

適正使用に関する
お願い

アーリーダ®治療を
開始前の確認事項

患者・家族への
事前説明

特に注意を要する
重要な副作用

発現のおそれのある
副作用

副作用発現状況一覧

アーリーダ®関連
皮疹マネジメント

臨床試験時に重篤な心臓障害を認めた症例の詳細

● ARN-509-003試験(nmCRPC)

臨床試験[ARN-509-003(日本人)]において、重篤な心臓障害(虚血性心疾患を除く)が34例中1例(2.9%)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。

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
うっ血性心不全	240	38	37	2	あり	回復	投与中止

MedDRA Ver 19.1

GradeはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる。

nmCRPC：遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌

● PCR3002試験(mCSPC)

臨床試験[PCR3002]において、重篤な心臓障害(虚血性心疾患を除く)が524例中7例(1.3%)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	心房細動	240	142	141	3	なし	回復	投与中止
2	心肺停止	240	490	489	5	なし	死亡	投与中止
3	心突然死	240	69	68	5	なし	死亡	投与中止
4	上室性期外収縮	240	328	658	2	あり	回復	継続
5	心室細動	240	403	823	4	なし	回復	継続
6	うっ血性心不全	240	169	392	3	なし	未回復	休薬
7	心原性ショック	240	529	528	5	なし	死亡	投与中止

MedDRA Ver 20.0

GradeはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる。

mCSPC：転移性去勢感受性前立腺癌

〈日本人〉

臨床試験[PCR3002]において、日本人では重篤な心臓障害(虚血性心疾患を除く)は認められませんでした。

予防・観察

8. 重要な基本的注意(抜粋)

8.3 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]

〈投与開始前〉

高血圧、糖尿病を合併する患者、心不全、心筋梗塞又は心室性不整脈の既往を有する患者等に本剤を投与する際には注意してください。

〈投与中の症状観察〉

本剤投与中は、心臓障害に関連する症状の観察を十分に行ってください。

参考 心臓障害の観察事項

- ・ 本剤投与後に「動くと息が苦しい」、「疲れやすい」、「足がむくむ」、「急に体重が増えた」、「咳とピンク色の痰」等の症状があらわれた場合、うっ血性心不全の可能性があります。患者に対して、これらの症状がみられたら直ちに医師の診察を受けるよう指導してください¹⁾。また、高血圧は心不全を発症する危険因子であるため、高血圧患者への本剤投与時には注意が必要です¹⁾。
- ・ 本剤投与後に「めまい」、「動悸」、「胸が痛む」、「胸部の不快感」等の症状があらわれた場合、心室性頻脈等危険な不整脈の初期症状の可能性があります。患者に対して、これらの症状がみられたら直ちに医師の診察を受けるよう指導してください²⁾。

1) 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル「うっ血性心不全」
https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1k07_r01.pdf (2019年9月改定版)

2) 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル「心室頻拍」
<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1k03-r03.pdf> (2021年4月改定版)

処置

本剤特有の処置はありません。心臓障害を認めた場合には、投与を中止する等、適切な処置を行ってください。

参考 心臓障害のGrade;有害事象共通用語規準Ver 4.0日本語訳JCOG版(CTCAE Ver 4.0)

Term 日本語	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
心房細動	症状がなく、治療を要さない	内科的治療を要するが緊急性はない	症状があり、内服薬ではコントロール不良、または機器(例:ペースメーカー)やアブレーションによるコントロールが可能	生命を脅かす;緊急処置を要する	死亡
胸痛(心臓性)	軽度の疼痛	中等度の疼痛;身の回り以外の日常生活動作の制限	安静時の疼痛;身の回りの日常生活動作の制限	—	—
動悸	軽度の症状がある;治療を要さない	治療を要する	—	—	—
心不全	症状はないが、検査値(例:BNP[脳性ナトリウム利尿ペプチド])や画像検査にて心臓の異常がある	軽度から中等度の活動や労作で症状がある	安静時またはわずかな活動や労作でも症状があり重症;治療を要する	生命を脅かす;緊急処置を要する(例:持続的静注療法や機械的な循環動態の補助)	死亡
心筋梗塞	—	症状がなく、心筋酵素のわずかな異常があるが、心電図上の虚血性変化はない	高度の症状がある;心筋酵素の異常がある;循環動態は安定;心電図変化は梗塞を示す	生命を脅かす;緊急処置を要する(例:持続的静注療法や機械的な循環動態の補助)	死亡
心房粗動	症状がなく、治療を要さない	内科的治療を要するが緊急性はない	症状があり、内服薬ではコントロール不良、または機器(例:ペースメーカー)やアブレーションによるコントロールが可能	生命を脅かす;緊急処置を要する	死亡
洞性徐脈	症状がなく、治療を要さない	症状があり、内科的治療を要する	重症で医学的に重大;内科的治療を要する	生命を脅かす;緊急処置を要する	死亡
洞性頻脈	症状がなく、治療を要さない	症状がある;内科的治療を要するが緊急性はない	緊急の内科的治療を要する	—	—
心室性頻脈	—	内科的治療を要するが緊急性はない	内科的治療を要する	生命を脅かす;血行動態に影響がある;緊急処置を要する	死亡
急性冠動脈症候群	—	症状があり、進行性の狭心症;心筋酵素は正常;循環動態は安定	症状がある不安定狭心症または急性心筋梗塞で、心筋酵素の異常があるが、循環動態は安定	症状がある不安定狭心症または急性心筋梗塞で、心筋酵素の異常があり、循環動態は不安定	死亡
第一度房室ブロック	症状がなく、治療を要さない	治療を要するが緊急性はない	—	—	—
上室性頻脈	症状がなく、治療を要さない	内科的治療を要するが緊急性はない	内科的治療を要する	生命を脅かす;緊急処置を要する	死亡
右室機能不全	症状はないが、検査値(例:BNP[脳性ナトリウム利尿ペプチド])や心臓の画像検査にて異常がある	軽度から中等度の活動や労作で症状がある	低酸素や右心不全に伴う高度の症状;酸素投与を要する	生命を脅かす;緊急処置を要する(例:心室補助装置);心臓移植の適応	死亡
心室性不整脈	症状がなく、治療を要さない	内科的治療を要するが緊急性はない	内科的治療を要する	生命を脅かす;循環動態に影響がある;緊急処置を要する	死亡
失神*	—	—	失神;起立性の卒倒	—	—
肺水腫*	画像所見のみ;労作に伴う軽微な呼吸困難	労作に伴う中等度の呼吸困難;内科的治療を要する;身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の呼吸困難/安静時呼吸困難;身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす;緊急処置/人工呼吸を要する	死亡

* CTCAE Ver 4.0における器官別大分類では、失神は「神経系障害」、肺水腫は「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に分類

アーリーダ®による
治療の流れと注意事項

適正使用に関する
お願い

アーリーダ®治療を
開始前の確認事項

患者・家族への
事前説明

特に注意を要する
重要な副作用

発現のおそれのある
副作用

副作用発現状況一覧

アーリーダ®関連
皮疹マネジメント

● 骨折

- 臨床試験において、骨折が認められています。また、Grade 3以上の骨折も認められています。
- 長期間アンドロゲン除去療法により、骨折のリスクが増加する可能性が報告されています。
Chen CD, et al.: Nat Med 10: 33-39, 2004.
- 本剤投与中は日常生活における十分な注意をご指導ください。

発現状況

● ARN-509-003、ARN-509-001、PCR1019試験(nmCRPC又はmCRPC)

骨折の発現割合(有害事象)は、下表のとおりでした。

有害事象	ARN-509-003				ARN-509-001		PCR1019	
	本剤群 (n=803)		プラセボ群 (n=398)		本剤群 (n=100)		本剤群 (n=45)	
	全Grade	Grade≥3	全Grade	Grade≥3	全Grade	Grade≥3	全Grade	Grade≥3
骨折	94(11.7)	22(2.7)	26(6.5)	3(0.8)	11(11.0)	1(0.1)	0	0
肋骨骨折	29(3.6)	2(0.2)	14(3.5)	0	3(3.0)	0	0	0
腰椎骨折	9(1.1)	1(0.1)	0	0	2(2.0)	0	0	0
脊椎圧迫骨折	8(1.0)	1(0.1)	1(0.3)	0	0	0	0	0
脊椎骨折	6(0.7)	3(0.4)	1(0.3)	0	0	0	0	0
足骨折	5(0.6)	2(0.2)	0	0	1(1.0)	0	0	0
股関節部骨折	5(0.6)	2(0.2)	0	0	0	0	0	0
上腕骨骨折	5(0.6)	0	0	0	0	0	0	0
胸椎骨折	4(0.5)	1(0.1)	0	0	1(1.0)	0	0	0
上肢骨折	4(0.5)	1(0.1)	1(0.3)	0	1(1.0)	1(0.1)	0	0
大腿骨骨折	3(0.4)	3(0.4)	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0
恥骨骨折	3(0.4)	1(0.1)	1(0.3)	0	0	0	0	0
手骨折	3(0.4)	0	0	0	1(1.0)	0	0	0
仙骨骨折	3(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
圧迫骨折	2(0.2)	1(0.1)	0	0	2(2.0)	0	0	0
手首関節骨折	2(0.2)	0	0	0	1(1.0)	0	0	0
寛骨臼骨折	2(0.2)	2(0.2)	0	0	0	0	0	0
足関節部骨折	2(0.2)	2(0.2)	0	0	0	0	0	0
肋軟骨骨折	2(0.2)	0	1(0.3)	0	0	0	0	0
顔面骨骨折	2(0.2)	0	3(0.8)	0	0	0	0	0
下肢骨折	2(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
骨粗鬆症性骨折	2(0.2)	0	2(0.5)	0	0	0	0	0
骨盤骨折	1(0.1)	0	0	0	1(1.0)	0	0	0
胸骨骨折	1(0.1)	0	1(0.3)	0	1(1.0)	0	0	0
剥離骨折	1(0.1)	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0
腓骨骨折	1(0.1)	0	0	0	0	0	0	0
尾骨骨折	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0	0	0	0

アーリーダ®による
治療の流れと注意事項

適正使用に関する
お願い

アーリーダ®治療を
開始前の確認事項

患者・家族への
事前説明

特に注意を要する
重要な副作用

発現のおそれのある
副作用

副作用発現状況一覧

アーリーダ®関連
皮疹マネジメント

有害事象	ARN-509-003				ARN-509-001		PCR1019	
	本剤群 (n=803)		プラセボ群 (n=398)		本剤群 (n=100)		本剤群 (n=45)	
	全Grade	Grade≥3	全Grade	Grade≥3	全Grade	Grade≥3	全Grade	Grade≥3
橈骨骨折	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
ストレス骨折	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
外傷性骨折	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
頸椎骨折	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
大腿骨頸部骨折	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
脛骨骨折	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0

MedDRA Ver 19.1

n(%)

GradeはNCI-CTCAE Ver 4.03[ARN-509-003,PCR1019]、Ver 4.0[ARN-509-001]に準じる。

nmCRPC：遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌、mCRPC：転移性去勢抵抗性前立腺癌

〈日本人〉

臨床試験[ARN-509-003(日本人)、PCR1008]において、骨折の発現割合(有害事象)は、下表のとおりでした。

有害事象	ARN-509-003				PCR1008	
	本剤群 (n=34)		プラセボ群 (n=21)		本剤群 (n=6)	
	全Grade	Grade≥3	全Grade	Grade≥3	全Grade	Grade≥3
骨折	2 (5.9) *	1 (2.9)	3 (14.3)	0	1 (16.7)	0
圧迫骨折	1 (2.9)	0	0	0	0	0
腰椎骨折	1 (2.9)	1 (2.9)	0	0	0	0
肋骨骨折	1 (2.9)	0	1 (4.8)	0	1 (16.7)	0
肋軟骨骨折	0	0	1 (4.8)	0	0	0
骨粗鬆症性骨折	0	0	1 (4.8)	0	0	0

MedDRA Ver 19.1

n(%)

GradeはNCI-CTCAE Ver 4.03[ARN-509-003]、Ver 4.0[PCR1008]に準じる。

*1例は2カ所の骨折を発現

● PCR3002試験(mCSPC)

骨折の発現割合(有害事象)は、下表のとおりでした。

有害事象	PCR3002			
	本剤群 (n=524)		プラセボ群 (n=527)	
	全Grade	Grade≥3	全Grade	Grade≥3
骨折	33(6.3)	7(1.3)	24(4.6)	4(0.8)
肋骨骨折	12(2.3)	0	12(2.3)	0
脊椎圧迫骨折	5(1.0)	1(0.2)	2(0.4)	0
上肢骨折	3(0.6)	0	0	0
足骨折	2(0.4)	0	1(0.2)	0
股関節部骨折	2(0.4)	1(0.2)	0	0
胸椎骨折	2(0.4)	0	0	0
大腿骨骨折	2(0.4)	1(0.2)	0	0
手首関節骨折	2(0.4)	0	0	0
外傷性骨折	2(0.4)	2(0.4)	0	0
脊椎骨折	1(0.2)	0	0	0
手骨折	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)	0
寛骨臼骨折	1(0.2)	0	0	0
下肢骨折	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)
胸骨骨折	1(0.2)	0	0	0
橈骨骨折	1(0.2)	0	3(0.6)	0
鎖骨骨折	1(0.2)	0	0	0
前腕骨折	1(0.2)	1(0.2)	0	0
骨折	1(0.2)	0	0	0
骨折痛	1(0.2)	0	0	0
坐骨骨折	1(0.2)	0	0	0
膝蓋骨骨折	1(0.2)	1(0.2)	0	0
尺骨骨折	1(0.2)	0	0	0
足関節部骨折	0	0	2(0.4)	0
腓骨骨折	0	0	1(0.2)	0
大腿骨頸部骨折	0	0	1(0.2)	1(0.2)
頭蓋骨骨折	0	0	1(0.2)	1(0.2)
脛骨骨折	0	0	1(0.2)	1(0.2)

MedDRA Ver 20.0

GradeはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる。

mCSPC：転移性去勢感受性前立腺癌

n(%)

アーリーダ®による
治療の流れと注意事項

適正使用に関する
お願い

アーリーダ®治療を
開始前の確認事項

患者・家族への
事前説明

特に注意を要する
重要な副作用

発現のおそれのある
副作用

副作用発現状況一覧

アーリーダ®関連
皮疹マネジメント

〈日本人〉

臨床試験 [PCR3002 (日本人)] において、骨折の発現割合 (有害事象) は、下表のとおりでした。

有害事象	PCR3002			
	本剤群 (n=28)		プラセボ群 (n=23)	
	全Grade	Grade≥3	全Grade	Grade≥3
骨折	4 (14.3)	1 (3.6)	3 (13.0)	0
肋骨骨折	2 (7.1)	0	0	0
膝蓋骨骨折	1 (3.6)	1 (3.6)	0	0
脊椎圧迫骨折	1 (3.6)	0	2 (8.7)	0
手首関節骨折	1 (3.6)	0	0	0

MedDRA Ver 20.0

GradelはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる。

n(%)

〈(試験開始前) 骨吸収抑制剤の使用有無別の骨折発現割合〉

● ARN-509-003試験 (nmCRPC)

試験開始前に骨吸収抑制剤を使用していた患者は、全体で本剤群803例中94例 (11.7%)、プラセボ群398例中46例 (11.6%)、日本人では本剤群34例中4例 (11.8%)、プラセボ群21例中3例 (14.3%) でした。試験開始前の骨吸収抑制剤の使用有無別の骨折発現割合 (有害事象) は下表のとおりでした。

有害事象	全体		日本人	
	本剤群 (n=803)	プラセボ群 (n=398)	本剤群 (n=34)	プラセボ群 (n=21)
骨折発現、骨吸収抑制剤の使用あり	23 (2.9)	5 (1.3)	1 (2.9)	1 (4.8)
骨折発現、骨吸収抑制剤の使用なし	83 (10.3)	24 (6.0)	1 (2.9)	2 (9.5)

nmCRPC : 遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌

n(%)

● PCR3002試験 (mCSPC)

試験開始前に骨吸収抑制剤を使用していた患者は、全体で本剤群524例中91例 (17.4%)、プラセボ群527例中125例 (23.7%)、日本人では本剤群28例中2例 (7.1%)、プラセボ群23例中6例 (26.1%) でした。試験開始前の骨吸収抑制剤の使用有無別の骨折発現割合 (有害事象) は下表のとおりでした。

有害事象	全体		日本人	
	本剤群 (n=524)	プラセボ群 (n=527)	本剤群 (n=28)	プラセボ群 (n=23)
骨折発現、骨吸収抑制剤の使用あり	7 (1.3)	7 (1.3)	1 (3.6)	1 (4.3)
骨折発現、骨吸収抑制剤の使用なし	26 (5.0)	17 (3.2)	3 (10.7)	2 (8.7)

mCSPC : 転移性去勢感受性前立腺癌

n(%)

初回発現までの期間

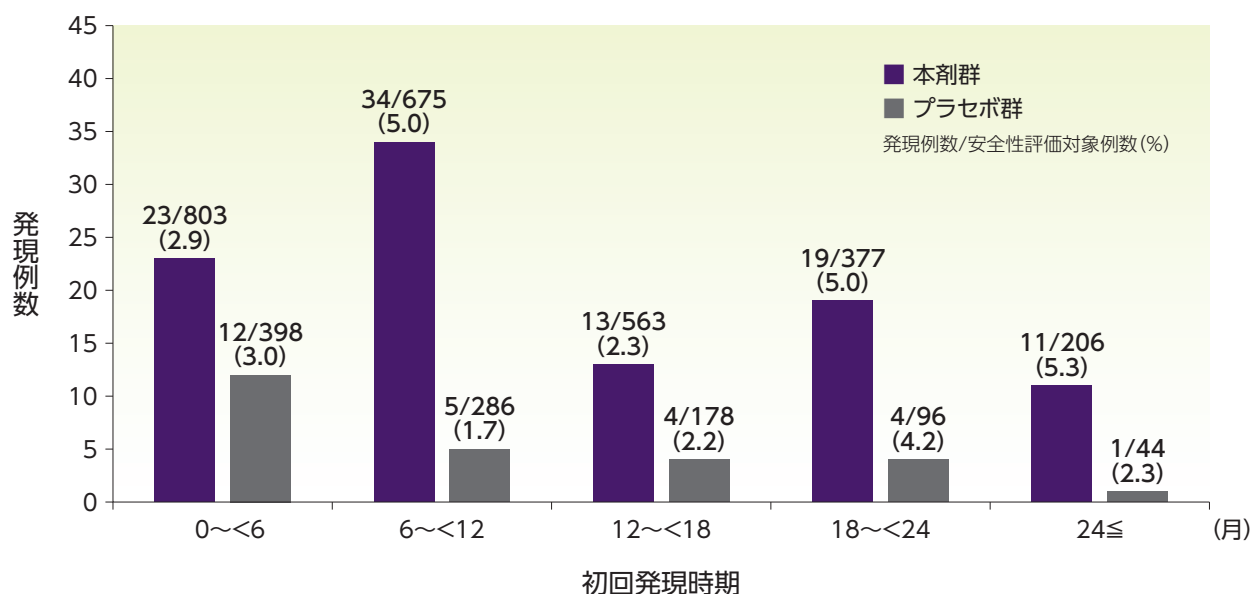
● ARN-509-003試験(nmCRPC)

初回発現までの期間(有害事象)は、下表のとおりでした。

	本剤群(n=803)	プラセボ群(n=398)
初回発現までの期間、中央値(月)	10.30	6.92

nmCRPC: 遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌

臨床試験[ARN-509-003]において、初回発現時期別の発現例数及び発現割合(有害事象)は、下図のとおりでした。



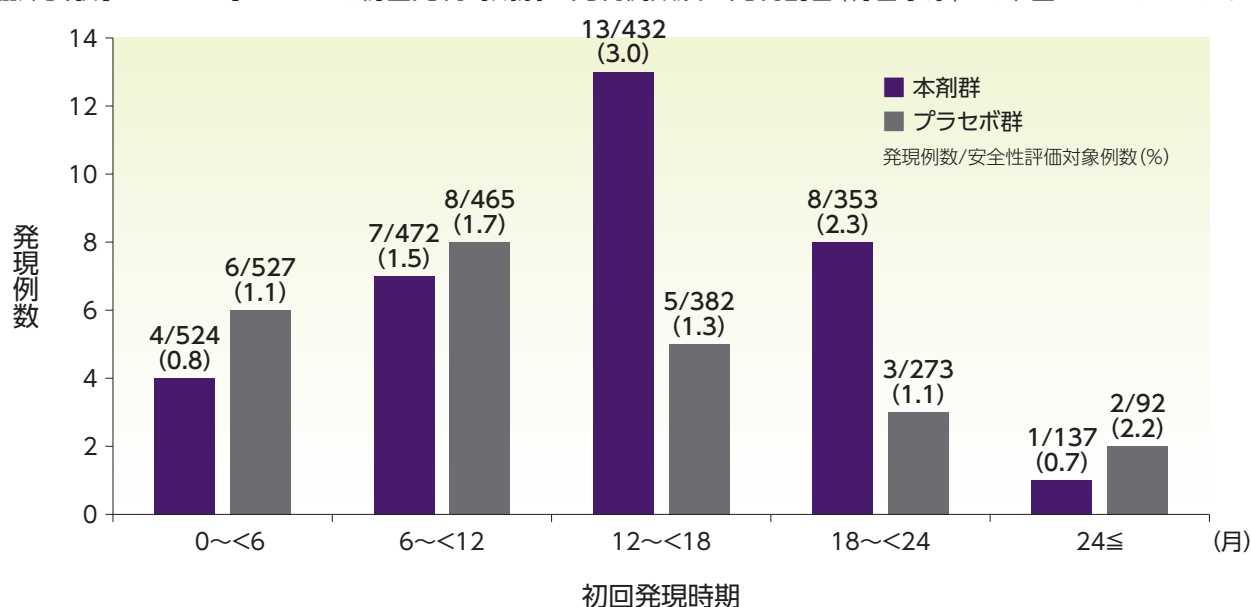
● PCR3002試験(mCSPC)

初回発現までの期間(有害事象)は、下表のとおりでした。

	本剤群(n=524)	プラセボ群(n=527)
初回発現までの期間、中央値(日)	435.0	333.5

mCSPC: 転移性去勢感受性前立腺癌

臨床試験[PCR3002]において、初回発現時期別の発現例数及び発現割合(有害事象)は、下図のとおりでした。



本剤又はプラセボの処置(休薬/減量/中止)

● ARN-509-003、PCR1008試験(nmCRPC又はmCRPC)

臨床試験[ARN-509-003]において、本剤又はプラセボの処置は、下表のとおりでした。

	全体		日本人	
	本剤群 (n=803)	プラセボ群 (n=398)	本剤群 (n=34)	プラセボ群 (n=21)
休薬	6 (0.7)	3 (0.8)	0	0
減量	0	0	0	0
中止	1 (0.1)	0	0	0

nmCRPC：遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌、mCRPC：転移性去勢抵抗性前立腺癌

n(%)

- 臨床試験[PCR1008]では、休薬・減量・中止に至った骨折は認められませんでした。

● PCR3002試験(mCSPC)

臨床試験[PCR3002]において、本剤又はプラセボの処置は、下表のとおりでした。

	全体		日本人	
	本剤群 (n=524)	プラセボ群 (n=527)	本剤群 (n=28)	プラセボ群 (n=23)
休薬	1 (0.2)	0	0	0
減量	0	0	0	0
中止	0	0	0	0

mCSPC：転移性去勢感受性前立腺癌

n(%)

転帰

● ARN-509-003試験(nmCRPC)

転帰は、下表のとおりでした。

	本剤群 (n=803)	プラセボ群 (n=398)
骨折を発現した患者	94	26
死亡	0	0
未回復	30	12
回復	38	11
回復したが、後遺症あり	5	1
軽快	20	2
不明	1	0

*回復は、重症度がGrade 1以下又はベースラインに回復するまでとされました。

nmCRPC：遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌

n

● PCR3002試験(mCSPC)

転帰は、下表のとおりでした。

	本剤群 (n=524)	プラセボ群 (n=527)
骨折を発現した患者	33	24
死亡	0	0
未回復	16	8
回復	17	16
回復したが、後遺症あり	0	0
軽快	0	0
不明	0	0

*回復は、重症度がGrade 1以下又はベースラインに回復するまでとされました。

mCSPC：転移性去勢感受性前立腺癌

n

臨床試験時に重篤な骨折を認めた症例の詳細

● ARN-509-003試験(nmCRPC)

臨床試験[ARN-509-003(日本人)]において、重篤な骨折が34例中1例(2.9%)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。

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
腰椎骨折	240	438	556	3	なし	回復	継続

MedDRA Ver 19.1

GradeはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる。

nmCRPC：遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌

● PCR3002試験(mCSPC)

臨床試験[PCR3002(日本人)]において、重篤な骨折が本剤群で28例中2例(1.7%)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	脊髄圧迫骨折	240	751	767	2	なし	未回復	継続
2	膝蓋骨骨折	240	528	844	3	なし	回復	継続

MedDRA Ver 20.0

GradeはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる。

mCSPC：転移性去勢感受性前立腺癌

予防

- ・本剤投与中の骨折は、本剤及び、アンドロゲン除去療法等によるものが考えられます。
- ・骨折予防のため、日常生活で注意する等、患者にご指導ください。

処置

- ・本剤特有の処置はありません。

アーリーダ®による
治療の流れと注意事項

適正使用に関する
お願い

アーリーダ®治療を
開始前の確認事項

患者・家族への
事前説明

特に注意を要する
重要な副作用

発現のおそれのある
副作用

副作用発現状況一覧

アーリーダ®関連
皮疹マネジメント

参考 骨折のGrade ; 有害事象共通用語規準Ver 4.0日本語訳JCOG版(CTCAE Ver 4.0)

Term 日本語	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
足関節部骨折	軽症；非外科的処置を要する	身の回り以外の日常生活動作の制限；外科的処置を要する	身の回りの日常生活動作の制限；待機的外科的処置を要する	—	—
骨折	症状がない；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない	症状があるが変位はない；固定を要する	高度の症状がある；変位または開放骨折がある；外科的処置を要する	生命を脅かす；緊急処置を要する	死亡
股関節部骨折	—	骨折線のみ；軽度の疼痛；身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の疼痛；疼痛コントロール(例：牽引)のために入院または治療を要する；外科的処置を要する	生命を脅かす；神経血管損傷を伴う症状	—
脊椎骨折	軽度の背部痛；鎮痛薬の処方が必要としない	中等度の背部痛；鎮痛薬の処方を必要とする；身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の背部痛；疼痛コントロール(例：椎体形成術)のための入院または治療を要する；身の回りの日常生活動作の制限；活動不能/動作不能	生命を脅かす；神経血管損傷を伴う症状	死亡
手首関節部骨折	軽症；非外科的処置を要する	身の回り以外の日常生活動作の制限；外科的処置を要する	身の回りの日常生活動作の制限；待機的外科的処置を要する	—	—

アーリーダ®による
治療の流れと注意事項

適正使用に関する
お願い

アーリーダ®治療を
開始前の確認事項

患者・家族への
事前説明

特に注意を要する
重要な副作用

発現のおそれのある
副作用

副作用発現状況一覧

アーリーダ®関連
皮疹マネジメント

発現のおそれのある副作用

● 疲労

発現状況

● ARN-509-003、ARN-509-001、PCR1019試験(nmCRPC又はmCRPC)

疲労の発現割合(有害事象)は、下表のとおりでした。

有害事象	ARN-509-003				ARN-509-001		PCR1019	
	本剤群 (n=803)		プラセボ群 (n=398)		本剤群 (n=100)		本剤群 (n=45)	
	全Grade	Grade≥3	全Grade	Grade≥3	全Grade	Grade≥3	全Grade	Grade≥3
疲労	244 (30.4)	7 (0.9)	84 (21.1)	1 (0.3)	61 (61.0)	3 (3.0)	18 (40.0)	1 (2.2)

MedDRA Ver 19.1

GradeはNCI-CTCAE Ver 4.03[ARN-509-003、PCR1019]、Ver 4.0[ARN-509-001]に準じる。

nmCRPC：遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌、mCRPC：転移性去勢抵抗性前立腺癌

n(%)

〈日本人〉

臨床試験[ARN-509-003(日本人)、PCR1008]において、疲労の発現割合(有害事象)は、下表のとおりでした。

有害事象	ARN-509-003				PCR1008	
	本剤群 (n=34)		プラセボ群 (n=21)		本剤群 (n=6)	
	全Grade	Grade≥3	全Grade	Grade≥3	全Grade	Grade≥3
疲労	4 (11.8)	0	0	0	1 (16.7)	0

MedDRA Ver 19.1

GradeはNCI-CTCAE Ver 4.03[ARN-509-003]、Ver 4.0[PCR1008]に準じる。

n(%)

● PCR3002試験(mCSPC)

疲労の発現割合(有害事象)は、下表のとおりでした。

有害事象	PCR3002			
	本剤群 (n=524)		プラセボ群 (n=527)	
	全Grade	Grade≥3	全Grade	Grade≥3
疲労	103 (19.7)	8 (1.5)	88 (16.7)	6 (1.1)

MedDRA Ver 20.0

GradeはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる。

mCSPC：転移性去勢感受性前立腺癌

n(%)

〈日本人〉

臨床試験[PCR3002(日本人)]において、疲労の発現割合(有害事象)は、下表のとおりでした。

有害事象	PCR3002			
	本剤群 (n=28)		プラセボ群 (n=23)	
	全Grade	Grade≥3	全Grade	Grade≥3
疲労	3 (10.7)	0	2 (8.7)	0

MedDRA Ver 20.0

GradeはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる。

n(%)

アーリーダ®による
治療の流れと注意事項

適正使用に関する
お願い

アーリーダ®治療を
開始前の確認事項

患者・家族への
事前説明

特に注意を要する
重要な副作用

発現のおそれのある
副作用

副作用発現状況一覧

アーリーダ®関連
皮疹マネジメント

本剤又はプラセボの処置(休薬/減量/中止)

● ARN-509-003試験(nmCRPC)

臨床試験[ARN-509-003]において、本剤又はプラセボの処置は、下表のとおりでした。

	本剤群 (n=803)	プラセボ群 (n=398)
休薬	18(2.2)	2(0.5)
減量	14(1.7)	0
中止	8(1.0)	1(0.3)

nmCRPC：遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌

n(%)

● PCR3002試験(mCSPC)

臨床試験[PCR3002]において、本剤又はプラセボの処置は、下表のとおりでした。

	本剤群 (n=524)	プラセボ群 (n=527)
休薬	6(1.1)	2(0.4)
減量	2(0.4)	0
中止	4(0.8)	0

mCSPC：転移性去勢感受性前立腺癌

n(%)

● 甲状腺機能低下症

発現状況

● ARN-509-003、ARN-509-001、PCR1019試験(nmCRPC又はmCRPC)

甲状腺機能低下症の発現割合(有害事象)は、下表のとおりでした。

有害事象	ARN-509-003				ARN-509-001		PCR1019	
	本剤群 (n=803)		プラセボ群 (n=398)		本剤群 (n=100)		本剤群 (n=45)	
	全Grade	Grade≥3	全Grade	Grade≥3	全Grade	Grade≥3	全Grade	Grade≥3
甲状腺機能低下症	65(8.1)	0	8(2.0)	0	22(22.0)	0	0	0
甲状腺機能低下症	49(6.1)	0	5(1.3)	0	15(15.0)	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	20(2.5)	0	2(0.5)	0	8(8.0)	0	0	0
サイロキシン減少	4(0.5)	0	1(0.3)	0	0	0	0	0
自己免疫性甲状腺炎	1(0.1)	0	0	0	0	0	0	0
遊離サイロキシン減少	1(0.1)	0	0	0	0	0	0	0
トリヨードチロニン減少	1(0.1)	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA Ver 19.1

GradeはNCI-CTCAE Ver 4.03[ARN-509-003、PCR1019]、Ver 4.0[ARN-509-001]に準じる。

nmCRPC：遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌、mCRPC：転移性去勢抵抗性前立腺癌

n(%)

- ・投与中止及び減量に至った甲状腺機能低下症は、いずれも臨床試験[ARN-509-003]の本剤群で認められた各1例であり、発現割合は各0.1%(1/803例)でした。死亡及び投与中断に至った甲状腺機能低下症はありませんでした。

〈日本人〉

臨床試験[ARN-509-003]の日本人集団で甲状腺機能低下症が認められた患者は、プラセボ群の1例(サイロキシン減少)であり、本剤群での発現は認められませんでした。

アーリーダ®による
治療の流れと注意事項

適正使用に関する
お願い

アーリーダ®治療を
開始前の確認事項

患者・家族への
事前説明

特に注意を要する
重要な副作用

発現のおそれのある
副作用

副作用発現状況一覧

アーリーダ®関連
皮疹マネジメント

● PCR3002試験(mCSPC)

甲状腺機能低下症の発現割合(有害事象)は、下表のとおりでした。

有害事象	PCR3002			
	本剤群 (n=524)		プラセボ群 (n=527)	
	全Grade	Grade≥3	全Grade	Grade≥3
甲状腺機能低下症	34(6.5)	0	6(1.1)	0
甲状腺機能低下症	19(3.6)	0	3(0.6)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	15(2.9)	0	2(0.4)	0
自己免疫性甲状腺炎	1(0.2)	0	1(0.2)	0

MedDRA Ver 20.0

n(%)

GradeはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる。

mCSPC：転移性去勢感受性前立腺癌

- ・投与中止、減量、投与中断及び死亡に至った甲状腺機能低下症はありませんでした。

〈日本人〉

臨床試験[PCR3002(日本人)]において、甲状腺機能低下症の発現割合(有害事象)は、下表のとおりでした。

有害事象	PCR3002			
	本剤群 (n=28)		プラセボ群 (n=23)	
	全Grade	Grade≥3	全Grade	Grade≥3
甲状腺機能低下症	2(7.1)	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2(7.1)	0	0	0

MedDRA Ver 20.0

n(%)

GradeはNCI-CTCAE Ver 4.03に準じる。

初回発現までの期間

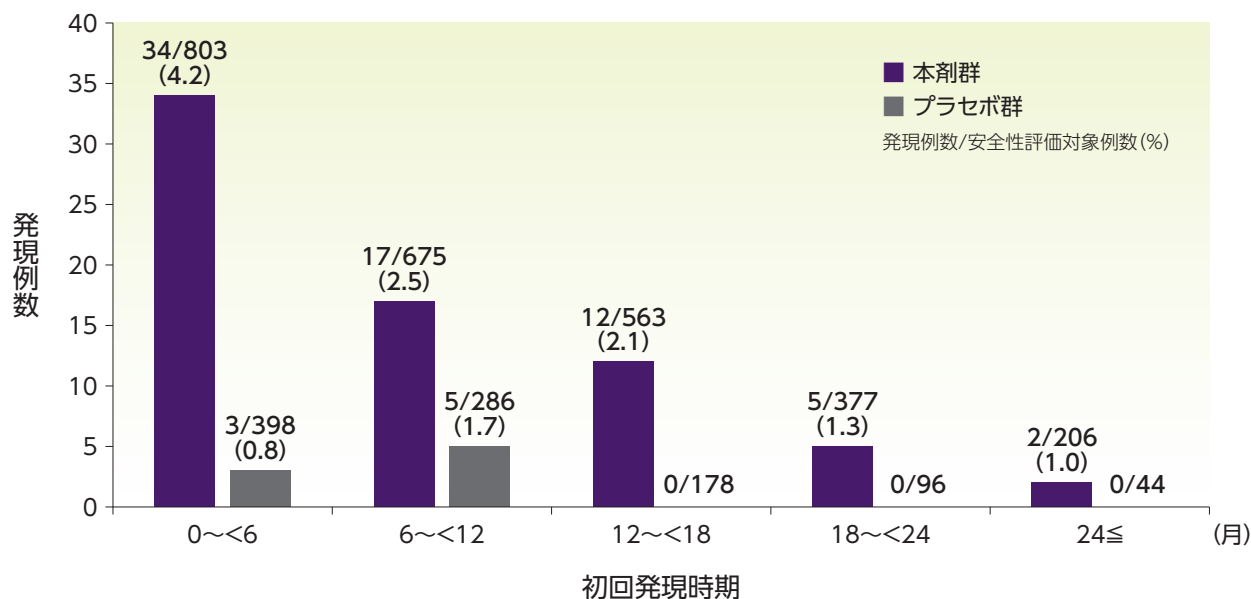
● ARN-509-003試験(nmCRPC)

臨床試験[ARN-509-003]において、初回発現までの期間(有害事象)は、下表のとおりでした。

	本剤群 (n=803)	プラセボ群 (n=398)
初回発現までの期間、中央値(月)	3.98	7.85

nmCRPC：遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌

臨床試験[ARN-509-003]において、初回発現時期別の発現例数及び発現割合(有害事象)は、下図のとおりでした。



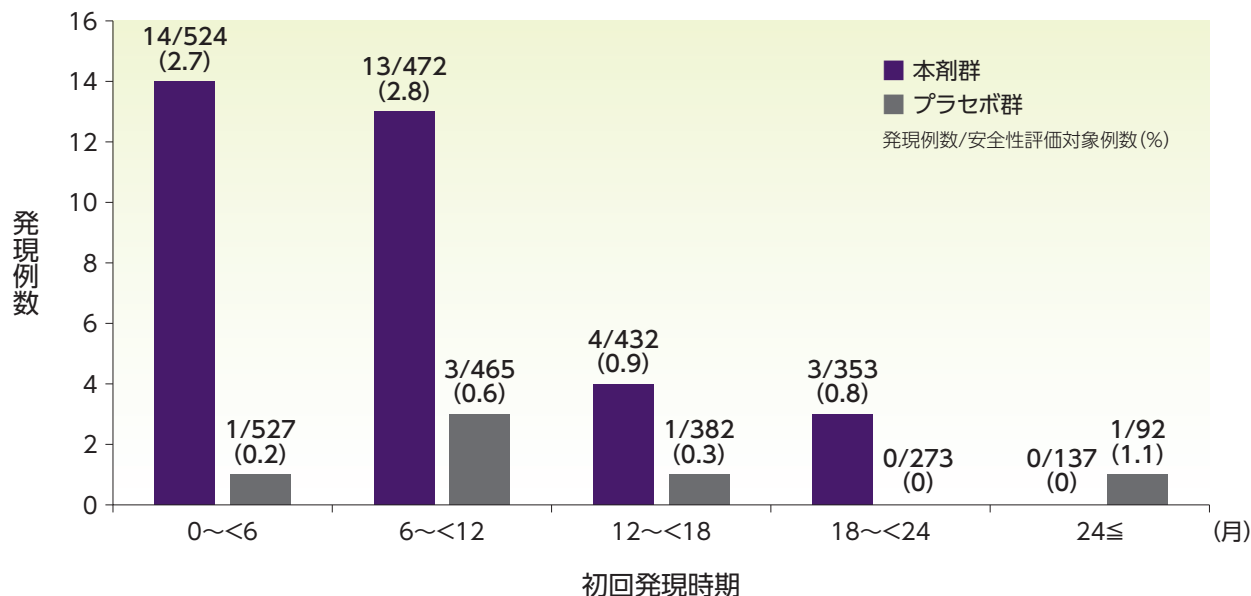
● PCR3002試験(mCSPC)

臨床試験[PCR3002]において、初回発現までの期間(有害事象)は、下表のとおりでした。

	本剤群 (n=524)	プラセボ群 (n=527)
初回発現までの期間、中央値(日)	225.0	225.0

mCSPC：転移性去勢感受性前立腺癌

臨床試験[PCR3002]において、初回発現時期別の発現例数及び発現割合(有害事象)は、下図のとおりでした。



アーリーダ®による
治療の流れと注意事項

適正使用に関する
お願い

アーリーダ®治療を
開始前の確認事項

患者・家族への
事前説明

特に注意を要する
重要な副作用

発現のおそれのある
副作用

副作用発現状況一覧

アーリーダ®関連
皮疹マネジメント

甲状腺ホルモン補充療法

● ARN-509-003試験(nmCRPC)

甲状腺ホルモン補充療法の状況は、下表のとおりでした。

	本剤群 (n=803)		プラセボ群 (n=398)	
	試験開始時に 甲状腺ホルモン 補充療法あり* (n=25)	試験開始時に 甲状腺ホルモン 補充療法なし (n=778)	試験開始時に 甲状腺ホルモン 補充療法あり* (n=17)	試験開始時に 甲状腺ホルモン 補充療法なし (n=381)
甲状腺機能低下症が認められた患者、n(%)	7(28.0)	58(7.5)	1(5.9)	7(1.8)
本剤投与開始後				
甲状腺ホルモン補充療法を開始、n(%)	—	44(5.7)	—	3(0.8)
甲状腺ホルモン補充療法の用量を増量、n(%)	14(56.0)	19(2.4)	2(11.8)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加、n(%)	20(80.0)	179(23.0)	2(11.8)	25(6.6)
初回増加までの期間、中央値(日)	113.0	114.0	229.5	120.0
Cycle 13開始前又は開始時に初回の 血中甲状腺刺激ホルモン増加、n(%)	19(76.0)	154(19.8)	1(5.9)	21(5.5)
Cycle 13開始後に初回の 血中甲状腺刺激ホルモン増加、n(%)	1(4.0)	25(3.2)	1(5.9)	4(1.0)

*既往症に対するレボチロキシン投与
nmCRPC：遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌

● PCR3002試験(mCSPC)

甲状腺ホルモン補充療法の状況は、下表のとおりでした。

	本剤群 (n=524)		プラセボ群 (n=527)	
	試験開始時に 甲状腺ホルモン 補充療法あり* (n=12)	試験開始時に 甲状腺ホルモン 補充療法なし (n=512)	試験開始時に 甲状腺ホルモン 補充療法あり* (n=13)	試験開始時に 甲状腺ホルモン 補充療法なし (n=514)
甲状腺機能低下症が認められた患者、n(%)	4(33.3)	30(5.9)	0	6(1.2)
本剤投与開始後				
甲状腺ホルモン補充療法を開始、n(%)	—	18(3.5)	—	4(0.8)
甲状腺ホルモン補充療法の用量を増量、n(%)	5(41.7)	5(1.0)	3(23.1)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加、n(%)	9(75.0)	113(22.1)	2(15.4)	37(7.2)
初回増加までの期間、中央値(日)	113.0	116.0	114.5	225.0
Cycle13開始前又は開始時に初回の 血中甲状腺刺激ホルモン増加、n(%)	9(75.0)	91(17.8)	2(15.4)	30(5.8)
Cycle13開始後に初回の 血中甲状腺刺激ホルモン増加、n(%)	0	22(4.3)	0	7(1.4)

*既往症に対するレボチロキシン投与
mCSPC：転移性去勢感受性前立腺癌

対処法

臨床試験[ARN-509-003]での定期的な測定により確認された甲状腺機能低下症は、甲状腺ホルモン補充療法の開始又は増量により管理可能でした。

副作用発現状況一覧

●副作用発現頻度一覧表

試験名	ARN-509-003 (遠隔転移を有しない 去勢抵抗性前立腺癌 患者を対象とした試験)	PCR3002 (遠隔転移を有する 前立腺癌 患者を対象とした試験)	合計
安全性解析対象症例数	803	524	1327
副作用発現症例数	569例	315例	884例
副作用発現症例 (%)	70.9%	60.1%	66.6%

副作用の種類	発現症例数 (%)		
	ARN-509-003	PCR3002	合計
皮膚及び皮下組織障害	197 (24.5%)	154 (29.4%)	351 (26.5%)
発疹	55 (6.8%)	73 (13.9%)	128 (9.6%)
そう痒症	33 (4.1%)	42 (8.0%)	75 (5.7%)
斑状丘疹状皮疹	35 (4.4%)	16 (3.1%)	51 (3.8%)
全身性皮疹	18 (2.2%)	30 (5.7%)	48 (3.6%)
脱毛症	22 (2.7%)	5 (1.0%)	27 (2.0%)
皮膚乾燥	14 (1.7%)	10 (1.9%)	24 (1.8%)
多汗症	15 (1.9%)	9 (1.7%)	24 (1.8%)
全身性そう痒症	13 (1.6%)	2 (0.4%)	15 (1.1%)
そう痒性皮疹	10 (1.2%)	5 (1.0%)	15 (1.1%)
湿疹	7 (0.9%)	6 (1.1%)	13 (1.0%)
紅斑	6 (0.7%)	6 (1.1%)	12 (0.9%)
皮膚炎	3 (0.4%)	7 (1.3%)	10 (0.8%)
斑状皮疹	9 (1.1%)	1 (0.2%)	10 (0.8%)
蕁麻疹	7 (0.9%)	3 (0.6%)	10 (0.8%)
寝汗	4 (0.5%)	3 (0.6%)	7 (0.5%)
多形紅斑	4 (0.5%)	2 (0.4%)	6 (0.5%)
葉疹	2 (0.2%)	2 (0.4%)	4 (0.3%)
爪破損	2 (0.2%)	2 (0.4%)	4 (0.3%)
紅斑性皮疹	3 (0.4%)	1 (0.2%)	4 (0.3%)
皮膚剥脱	1 (0.1%)	3 (0.6%)	4 (0.3%)
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.1%)	2 (0.4%)	3 (0.2%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (0.2%)	1 (0.2%)	3 (0.2%)
光線角化症	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)
皮脂欠乏性湿疹	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)
剥脱性発疹	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)
苔癬様角化症	1 (0.1%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
丘疹	1 (0.1%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
多形日光疹	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)

アーリーダ®による
治療の流れと注意事項

適正使用に関する
お願い

アーリーダ®治療を
開始前の確認事項

患者・家族への
事前説明

特に注意を要する
重要な副作用

発現のおそれのある
副作用

副作用発現状況一覧

アーリーダ®関連
皮疹マネジメント

副作用の種類	発現症例数 (%)		
	ARN-509-003	PCR3002	合計
乾癬	1 (0.1%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
丘疹性皮疹	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)
痂皮	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)
皮膚感作	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)
中毒性皮疹	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)
ざ瘡	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
蝶形皮疹	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
接触皮膚炎	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
剥脱性皮膚炎	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
結節性紅斑	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
環状肉芽腫	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
毛髪成長異常	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
間擦疹	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
網状皮斑	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
汗疹	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
爪の障害	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
神経皮膚炎	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
類乾癬	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
類天疱瘡	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
点状出血	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
光線過敏性反応	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
酒さ	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
脂漏性皮膚炎	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
皮膚刺激	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
皮膚病変	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
皮膚潰瘍	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
顔面腫脹	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
裂毛	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
胃腸障害	281 (35.0%)	58 (11.1%)	339 (25.5%)
悪心	96 (12.0%)	12 (2.3%)	108 (8.1%)
下痢	89 (11.1%)	10 (1.9%)	99 (7.5%)
消化不良	38 (4.7%)	1 (0.2%)	39 (2.9%)
腹痛	34 (4.2%)	3 (0.6%)	37 (2.8%)
便秘	19 (2.4%)	13 (2.5%)	32 (2.4%)
腹部不快感	28 (3.5%)	1 (0.2%)	29 (2.2%)
上腹部痛	25 (3.1%)	2 (0.4%)	27 (2.0%)
鼓腸	20 (2.5%)	3 (0.6%)	23 (1.7%)
嘔吐	17 (2.1%)	4 (0.8%)	21 (1.6%)
腹部膨満	18 (2.2%)	1 (0.2%)	19 (1.4%)
胃食道逆流性疾患	9 (1.1%)	0	9 (0.7%)

副作用の種類	発現症例数 (%)		
	ARN-509-003	PCR3002	合計
口内乾燥	7 (0.9%)	1 (0.2%)	8 (0.6%)
胃炎	3 (0.4%)	3 (0.6%)	6 (0.5%)
レッチング	6 (0.7%)	0	6 (0.5%)
おくび	4 (0.5%)	1 (0.2%)	5 (0.4%)
下腹部痛	2 (0.2%)	1 (0.2%)	3 (0.2%)
嚥下障害	3 (0.4%)	0	3 (0.2%)
心窩部不快感	3 (0.4%)	0	3 (0.2%)
軟便	3 (0.4%)	0	3 (0.2%)
排便回数増加	3 (0.4%)	0	3 (0.2%)
口内炎	1 (0.1%)	2 (0.4%)	3 (0.2%)
肛門失禁	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)
アフタ性潰瘍	1 (0.1%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
消化器痛	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)
食道不快感	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)
便通不規則	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
口唇炎	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
大腸炎	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
便意切迫	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
びらん性十二指腸炎	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
変色便	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
機能性胃腸障害	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
胃障害	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
裂孔ヘルニア	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
下部消化管出血	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
口腔内潰瘍形成	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
食道炎	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
口腔知覚不全	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
唾液腺障害	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
流涎過多	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
脂肪便	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
舌潰瘍	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
歯の沈着物	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
一般・全身障害及び投与部位の状態	238 (29.6%)	87 (16.6%)	325 (24.5%)
疲労	181 (22.5%)	68 (13.0%)	249 (18.8%)
無力症	49 (6.1%)	10 (1.9%)	59 (4.4%)
末梢性浮腫	13 (1.6%)	7 (1.3%)	20 (1.5%)
倦怠感	4 (0.5%)	1 (0.2%)	5 (0.4%)
疼痛	3 (0.4%)	1 (0.2%)	4 (0.3%)
顔面浮腫	1 (0.1%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
冷感	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)
歩行障害	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)

アーリーダ®による
治療の流れと注意事項

適正使用に関する
お願い

アーリーダ®治療を
開始前の確認事項

患者・家族への
事前説明

特に注意を要する
重要な副作用

発現のおそれのある
副作用

副作用発現状況一覧

アーリーダ®関連
皮疹マネジメント

副作用の種類	発現症例数 (%)		
	ARN-509-003	PCR3002	合計
全身健康状態低下	1 (0.1%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
末梢腫脹	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)
発熱	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)
乾燥症	1 (0.1%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
胸痛	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
不快感	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
薬物不耐性	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
運動耐性低下	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
熱感	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
インフルエンザ様疾患	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
非心臓性胸痛	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
異物感	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
不活発	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
血管障害	121 (15.1%)	86 (16.4%)	207 (15.6%)
ほてり	80 (10.0%)	66 (12.6%)	146 (11.0%)
高血圧	36 (4.5%)	24 (4.6%)	60 (4.5%)
潮紅	4 (0.5%)	1 (0.2%)	5 (0.4%)
低血圧	3 (0.4%)	2 (0.4%)	5 (0.4%)
進行性高血圧	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
大動脈瘤	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
深部静脈血栓症	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
充血	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
高血圧フリーゼ	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
リンパ浮腫	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
末梢動脈瘤	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
末梢冷感	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
末梢循環不良	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
静脈瘤	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
神経系障害	136 (16.9%)	42 (8.0%)	178 (13.4%)
味覚異常	46 (5.7%)	15 (2.9%)	61 (4.6%)
浮動性めまい	27 (3.4%)	6 (1.1%)	33 (2.5%)
頭痛	25 (3.1%)	7 (1.3%)	32 (2.4%)
嗜眠	10 (1.2%)	0	10 (0.8%)
記憶障害	5 (0.6%)	4 (0.8%)	9 (0.7%)
健忘	7 (0.9%)	1 (0.2%)	8 (0.6%)
錯感覚	5 (0.6%)	2 (0.4%)	7 (0.5%)
傾眠	7 (0.9%)	0	7 (0.5%)
認知障害	3 (0.4%)	3 (0.6%)	6 (0.5%)
注意力障害	6 (0.7%)	0	6 (0.5%)
末梢性ニューロパチー	2 (0.2%)	3 (0.6%)	5 (0.4%)
感覚鈍麻	3 (0.4%)	0	3 (0.2%)

副作用の種類	発現症例数 (%)		
	ARN-509-003	PCR3002	合計
痙攣発作	1 (0.1%)	2 (0.4%)	3 (0.2%)
振戦	3 (0.4%)	0	3 (0.2%)
味覚消失	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)
平衡障害	1 (0.1%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
知覚過敏	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)
運動失調	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
脳血管発作	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
頸髄神経根障害	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
認知症	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
異常感覚	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
顔面部神経痛	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
過眠症	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
味覚減退	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
嗅覚減退	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
対麻痺	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
嗅覚錯誤	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
末梢性運動ニューロパチー	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
末梢性感覚運動ニューロパチー	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
失神寸前の状態	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
精神運動亢進	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
下肢静止不能症候群	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
坐骨神経痛	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
一過性脳虚血発作	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
代謝及び栄養障害	112 (13.9%)	31 (5.9%)	143 (10.8%)
食欲減退	57 (7.1%)	10 (1.9%)	67 (5.0%)
高コレステロール血症	19 (2.4%)	5 (1.0%)	24 (1.8%)
高トリグリセリド血症	10 (1.2%)	9 (1.7%)	19 (1.4%)
高カリウム血症	14 (1.7%)	3 (0.6%)	17 (1.3%)
高血糖	11 (1.4%)	3 (0.6%)	14 (1.1%)
脱水	2 (0.2%)	3 (0.6%)	5 (0.4%)
高脂血症	3 (0.4%)	0	3 (0.2%)
高ナトリウム血症	2 (0.2%)	1 (0.2%)	3 (0.2%)
低カルシウム血症	3 (0.4%)	0	3 (0.2%)
低ナトリウム血症	3 (0.4%)	0	3 (0.2%)
糖尿病	1 (0.1%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
脂質異常症	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)
低カリウム血症	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)
食物嫌悪	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
高カルシウム血症	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)

アーリーダ®による
治療の流れと注意事項

適正使用に関する
お願い

アーリーダ®治療を
開始前の確認事項

患者・家族への
事前説明

特に注意を要する
重要な副作用

発現のおそれのある
副作用

副作用発現状況一覧

アーリーダ®関連
皮疹マネジメント

副作用の種類	発現症例数 (%)		
	ARN-509-003	PCR3002	合計
高クレアチニン血症	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
高尿酸血症	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
低アルブミン血症	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
パントテン酸欠乏	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
臨床検査	69 (8.6%)	48 (9.2%)	117 (8.8%)
体重減少	28 (3.5%)	9 (1.7%)	37 (2.8%)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	13 (1.6%)	11 (2.1%)	24 (1.8%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (0.6%)	16 (3.1%)	21 (1.6%)
体重増加	4 (0.5%)	12 (2.3%)	16 (1.2%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (0.5%)	10 (1.9%)	14 (1.1%)
血中クレアチニン増加	4 (0.5%)	1 (0.2%)	5 (0.4%)
国際標準比減少	4 (0.5%)	1 (0.2%)	5 (0.4%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.2%)	2 (0.4%)	4 (0.3%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.1%)	2 (0.4%)	3 (0.2%)
血中尿素増加	3 (0.4%)	0	3 (0.2%)
国際標準比増加	3 (0.4%)	0	3 (0.2%)
サイロキシン減少	3 (0.4%)	0	3 (0.2%)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)
低比重リボ蛋白増加	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)
血中カルシウム増加	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
血圧上昇	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
血中甲状腺刺激ホルモン異常	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
尿中血	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
ECOGパフォーマンスステータス悪化	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
心電図QT延長	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
国際標準比変動	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
遊離サイロキシン減少	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
トリヨードチロニン減少	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
尿量減少	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
筋骨格系及び結合組織障害	55 (6.8%)	28 (5.3%)	83 (6.3%)
関節痛	11 (1.4%)	7 (1.3%)	18 (1.4%)
筋力低下	9 (1.1%)	6 (1.1%)	15 (1.1%)
筋痙攣	8 (1.0%)	5 (1.0%)	13 (1.0%)
四肢痛	7 (0.9%)	3 (0.6%)	10 (0.8%)
筋肉痛	7 (0.9%)	2 (0.4%)	9 (0.7%)
背部痛	5 (0.6%)	2 (0.4%)	7 (0.5%)
骨粗鬆症	3 (0.4%)	4 (0.8%)	7 (0.5%)
筋骨格痛	4 (0.5%)	1 (0.2%)	5 (0.4%)
関節炎	3 (0.4%)	1 (0.2%)	4 (0.3%)
骨痛	2 (0.2%)	1 (0.2%)	3 (0.2%)
筋骨格系胸痛	2 (0.2%)	1 (0.2%)	3 (0.2%)

副作用の種類	発現症例数 (%)		
	ARN-509-003	PCR3002	合計
筋骨格硬直	2 (0.2%)	1 (0.2%)	3 (0.2%)
骨減少症	3 (0.4%)	0	3 (0.2%)
筋骨格不快感	1 (0.1%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
滑液包炎	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
四肢不快感	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
筋萎縮	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
筋緊張	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
筋攣縮	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
頸部痛	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
骨粗鬆症性骨折	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
軟部組織腫瘍	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
脊椎痛	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
精神障害	40 (5.0%)	15 (2.9%)	55 (4.1%)
不眠症	14 (1.7%)	7 (1.3%)	21 (1.6%)
うつ病	5 (0.6%)	3 (0.6%)	8 (0.6%)
激越	5 (0.6%)	2 (0.4%)	7 (0.5%)
不安	5 (0.6%)	2 (0.4%)	7 (0.5%)
錯乱状態	4 (0.5%)	1 (0.2%)	5 (0.4%)
無感情	3 (0.4%)	0	3 (0.2%)
易刺激性	3 (0.4%)	0	3 (0.2%)
気分変化	3 (0.4%)	0	3 (0.2%)
異常な夢	1 (0.1%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
幻覚	1 (0.1%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
リビドー減退	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)
悪夢	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)
攻撃性	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
神経性過食症	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
抑うつ気分	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
落ち着きのなさ	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
自殺念慮	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
内分泌障害	31 (3.9%)	14 (2.7%)	45 (3.4%)
甲状腺機能低下症	30 (3.7%)	14 (2.7%)	44 (3.3%)
自己免疫性甲状腺炎	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
甲状腺腫	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
甲状腺腫瘍	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
生殖系及び乳房障害	25 (3.1%)	15 (2.9%)	40 (3.0%)
女性化乳房	19 (2.4%)	3 (0.6%)	22 (1.7%)
勃起不全	1 (0.1%)	4 (0.8%)	5 (0.4%)
精巣萎縮	1 (0.1%)	3 (0.6%)	4 (0.3%)
乳房圧痛	3 (0.4%)	0	3 (0.2%)
乳頭痛	1 (0.1%)	2 (0.4%)	3 (0.2%)

アーリーダ®による
治療の流れと注意事項

適正使用に関する
お願い

アーリーダ®治療を
開始前の確認事項

患者・家族への
事前説明

特に注意を要する
重要な副作用

発現のおそれのある
副作用

副作用発現状況一覧

アーリーダ®関連
皮疹マネジメント

副作用の種類	発現症例数 (%)		
	ARN-509-003	PCR3002	合計
乳房痛	1 (0.1%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
亀頭包皮炎	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
両側性乳房蕾	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
乳房腫大	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
性器発疹	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
骨盤痛	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
陰部そう痒症	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
精巣痛	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	34 (4.2%)	6 (1.1%)	40 (3.0%)
呼吸困難	12 (1.5%)	0	12 (0.9%)
鼻出血	4 (0.5%)	2 (0.4%)	6 (0.5%)
咳嗽	3 (0.4%)	1 (0.2%)	4 (0.3%)
発声障害	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)
肺障害	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)
鼻閉	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)
鼻乾燥	1 (0.1%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
口腔咽頭痛	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)
喘息	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
カタル	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
喉頭不快感	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
肺浸潤	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
器質性肺炎	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
胸水	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
肺肉芽腫	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
呼吸筋疲労	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
鼻漏	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
くしゃみ	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
咽喉刺激感	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
あくび	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
血液及びリンパ系障害	17 (2.1%)	20 (3.8%)	37 (2.8%)
白血球減少症	4 (0.5%)	11 (2.1%)	15 (1.1%)
好中球減少症	7 (0.9%)	5 (1.0%)	12 (0.9%)
貧血	3 (0.4%)	6 (1.1%)	9 (0.7%)
血小板減少症	1 (0.1%)	6 (1.1%)	7 (0.5%)
リンパ球減少症	3 (0.4%)	0	3 (0.2%)
好酸球増加症	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
発熱性好中球減少症	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
リンパ節症	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
好中球増加症	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)

副作用の種類	発現症例数 (%)		
	ARN-509-003	PCR3002	合計
傷害、中毒及び処置合併症	27 (3.4%)	3 (0.6%)	30 (2.3%)
転倒	10 (1.2%)	2 (0.4%)	12 (0.9%)
肋骨骨折	4 (0.5%)	0	4 (0.3%)
挫傷	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)
脊椎骨折	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)
骨挫傷	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
擦過傷	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
仙骨骨折	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
上腕骨骨折	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
裂傷	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
腰椎骨折	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
腎周囲血腫	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
製品使用の苦情	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
皮下血腫	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
硬膜下血腫	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
サンバーン	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
上肢骨折	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
心臓障害	16 (2.0%)	6 (1.1%)	22 (1.7%)
狭心症	2 (0.2%)	1 (0.2%)	3 (0.2%)
心房細動	2 (0.2%)	1 (0.2%)	3 (0.2%)
心不全	2 (0.2%)	1 (0.2%)	3 (0.2%)
動悸	3 (0.4%)	0	3 (0.2%)
頻脈	2 (0.2%)	1 (0.2%)	3 (0.2%)
徐脈	1 (0.1%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
心筋梗塞	1 (0.1%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
急性心筋梗塞	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
心房粗動	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
うっ血性心不全	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
心拡大	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
うっ血性心筋症	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
期外収縮	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
洞性徐脈	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
心室性頻脈	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
腎及び尿路障害	15 (1.9%)	7 (1.3%)	22 (1.7%)
排尿困難	2 (0.2%)	2 (0.4%)	4 (0.3%)
血尿	1 (0.1%)	3 (0.6%)	4 (0.3%)
夜間頻尿	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)
頻尿	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)
多尿	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)
尿閉	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)
急性腎障害	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)

アーリーダ®による
治療の流れと注意事項

適正使用に関する
お願い

アーリーダ®治療を
開始前の確認事項

患者・家族への
事前説明

特に注意を要する
重要な副作用

発現のおそれのある
副作用

副作用発現状況一覧

アーリーダ®関連
皮疹マネジメント

副作用の種類	発現症例数 (%)		
	ARN-509-003	PCR3002	合計
膀胱痛	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
出血性膀胱炎	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
尿意切迫	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
腎動脈瘤	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
腎機能障害	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
尿道痛	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
尿失禁	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
尿路痛	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
尿臭異常	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
眼障害	13 (1.6%)	5 (1.0%)	18 (1.4%)
眼乾燥	2 (0.2%)	1 (0.2%)	3 (0.2%)
霧視	3 (0.4%)	0	3 (0.2%)
眼そう痒症	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)
両眼球運動障害	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
結膜充血	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
複視	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
眼刺激	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
眼瞼浮腫	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
眼瞼そう痒症	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
流涙増加	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
眼充血	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
光視症	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
視力障害	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
感染症及び寄生虫症	9 (1.1%)	6 (1.1%)	15 (1.1%)
蜂巣炎	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)
膀胱炎	1 (0.1%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
膿疱疹	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)
肺炎	1 (0.1%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
結膜炎	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
真菌感染	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
帯状疱疹	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
気道感染	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
敗血症	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
副鼻腔炎	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
尿路感染	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
尿路性敗血症	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
耳及び迷路障害	9 (1.1%)	2 (0.4%)	11 (0.8%)
回転性めまい	7 (0.9%)	2 (0.4%)	9 (0.7%)
耳鳴	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)
耳不快感	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)

副作用の種類	発現症例数 (%)		
	ARN-509-003	PCR3002	合計
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)	4 (0.5%)	1 (0.2%)	5 (0.4%)
脂漏性角化症	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)
基底細胞癌	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
癌疼痛	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
慢性骨髄性白血病	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
免疫系障害	2 (0.2%)	1 (0.2%)	3 (0.2%)
過敏症	1 (0.1%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
季節性アレルギー	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
肝胆道系障害	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)
肝機能異常	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)

MedDRA V20.0
(2020年5月 追加承認時)

アーリーダ®による
治療の流れと注意事項

適正使用に関する
お願い

アーリーダ®治療を
開始前の確認事項

患者・家族への
事前説明

特に注意を要する
重要な副作用

発現のおそれのある
副作用

副作用発現状況一覧

アーリーダ®関連
皮疹マネジメント

アーリーダ®関連皮疹マネジメント

皮疹はアーリーダ®による治療中によくみられる副作用の一つです。アーリーダ®承認前に行われた治験（SPARTAN試験、TITAN試験及びPCR1008試験）について市販後に実施された併合解析¹⁾では、日本人集団における皮疹の発現頻度は51%と、全体集団より高頻度であることが示されました。また、国内市販後にアーリーダ®投与中の患者において、重篤な皮膚障害である中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）や多形紅斑、スティーヴンス・ジョンソン症候群（Stevens-Johnson syndrome：SJS）の発現例が報告されています。そのためアーリーダ®の投与にあたっては、皮疹の発現に十分注意し、皮疹発現時には症状に応じて減量・休薬を検討し、早期に皮膚科医へ相談するなど、適切な処置を行っていただくことが大切です。

このような現状を鑑み、国内泌尿器科医及び皮膚科医から成るアーリーダ®関連皮疹対策検討委員会にて、市販後に収集されたアーリーダ®の副作用情報を基に日常臨床に即した皮疹ガイダンスを作成いたしました。最新の電子添文及び適正使用ガイドを精読いただくとともに、本ガイダンスをアーリーダ®関連皮疹の適切な管理とアーリーダ®の適正使用にお役立てください。

＜アーリーダ®関連皮疹対策検討委員会＞（五十音順）

稲元 輝生（大阪医科薬科大学医学部 泌尿生殖・発達医学講座）

上村 博司（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）

勝田 倫江（東京慈恵会医科大学 皮膚科学講座）

木村 高弘（東京慈恵会医科大学 泌尿器科学講座）

清原 祥夫（静岡県立静岡がんセンター 支持療法センター）

小林 恭（京都大学大学院医学研究科 泌尿器科学）

末木 博彦（昭和大学医学部 皮膚科学講座）

藤山 幹子（四国がんセンター 併存疾患センター/皮膚科）

中原 剛士（九州大学大学院医学研究院 皮膚科学分野）

野村 尚史（京都大学大学院医学研究科 皮膚科学）

『アーリーダ®関連皮疹マネジメント』は、申請データ、公表論文、市販後データ、検討委員会の先生方のご意見等を基に、本剤を日常臨床で使用するにあたり参考となる情報を記載しています。

電子添文等には記載していない情報も含まれており、新たな知見あるいは市販後の副作用発現状況等によって、今後記載内容が変更となる可能性があります。

CONTENTS

1. 市販後に報告された皮疹の副作用

- 皮疹の内訳と発現状況
- 皮疹の発現部位
- 皮疹の発現時期、発現から回復/軽快までの期間
- 対処と転帰
- 発現機序/リスク因子
- 症例紹介

2. 皮疹発現時の対応

- 問診と視診
- アーリーダ[®]関連皮疹重症度評価(アーリーダ[®]関連皮疹対策検討委員会評価)
- アーリーダ[®]関連皮疹の治療アルゴリズム
- アーリーダ[®]の再投与
- ステロイド外用療法について
- ステロイド外用薬処方時の患者さんへの説明

3. アーリーダ[®]治療時の注意点と患者さんへの説明

- アーリーダ[®]治療開始前の確認と患者さんへの説明
- アーリーダ[®]治療中の観察

4. スキンケア

アーリーダ[®]による
治療の流れと注意事項

適正使用に関する
お願い

アーリーダ[®]治療を
開始前の確認事項

患者・家族への
事前説明

特に注意を要する
重要な副作用

発現のおそれのある
副作用

副作用発現状況一覧

アーリーダ[®]関連
皮疹マネジメント

1. 市販後に報告された皮疹の副作用

皮疹の内訳と発現状況

- 2019年3月26日～2021年8月13日の期間に、アーリーダ®の副作用は2,556件報告され、そのうち1,091件が皮疹(皮膚障害)でした。
- 皮疹発現例1,091件中、非重篤な皮疹が812件、重篤*な皮疹が279件でした。
- 皮疹のなかで最も多かった事象は発疹の857件で、皮疹全体の78.6%を占めていました。
- 本集計時まで、重篤な皮膚障害として中毒性表皮壊死融解症(TEN)が8件(うち3件は死亡)、スティーヴンス・ジョンソン症候群(SJS)が9件報告されました。

市販後に報告された皮疹の副作用一覧

副作用名	重篤	非重篤	合計	副作用名	重篤	非重篤	合計
発疹	168	689	857	中毒性皮疹	4	2	6
そう痒性皮疹	9	46	55	皮膚剥脱	1	3	4
薬疹	17	27	44	丘疹		4	4
多形紅斑	24		24	丘疹性皮疹		3	3
斑状丘疹状皮疹	15	8	23	急性汎発性発疹性膿疱症	2		2
紅斑性皮疹	5	14	19	好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	2		2
スティーヴンス・ジョンソン症候群	9		9	結膜炎	1	1	2
全身性剥脱性皮膚炎	8	1	9	類天疱瘡	1		1
蕁麻疹	2	7	9	水疱		1	1
中毒性表皮壊死融解症	8		8	固定疹		1	1
口内炎	3	4	7	斑状皮疹		1	1

市販後安全性情報(非公開社内資料)(2019年3月26日～2021年8月13日)

*市販後副作用重篤定義: ICHガイドラインに準じ、以下の事象を重篤としている。(1)死に至るもの(2)生命を脅かすもの(3)治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの(4)永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの(5)先天異常・先天性欠損を来すもの(6)その他の医学的に重要な状態と判断される事象又は反応

皮疹の発現部位

- 皮疹発現例1,091件中、皮疹の発現別部位集計(重複あり)では、「体幹」が最も多く、595件(54.5%)でした。

発現部位 各部位別集計(重複あり)

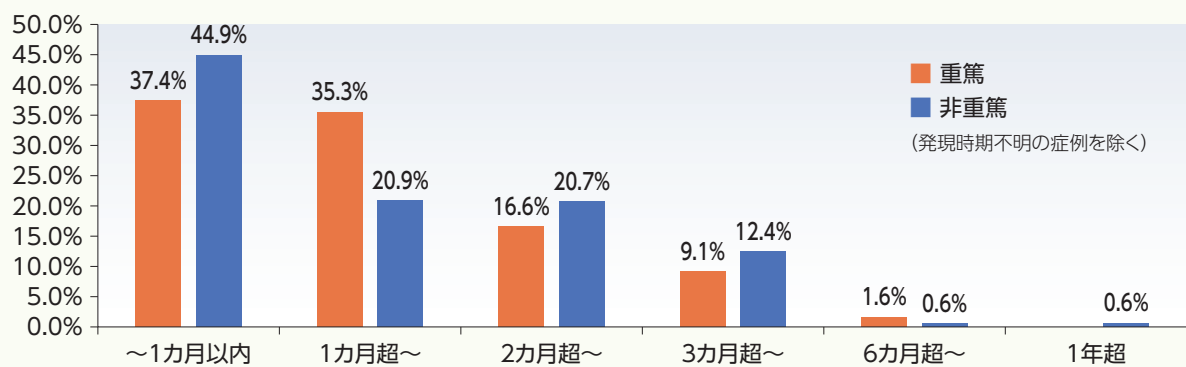
	顔面・頭頸部	体幹	上肢	下肢	不明
件数	237	595	365	400	407
割合	21.7%	54.5%	33.5%	36.7%	37.3%

市販後安全性情報(非公開社内資料)(2019年3月26日～2021年8月13日)

皮疹の発現時期、発現から回復/軽快までの期間

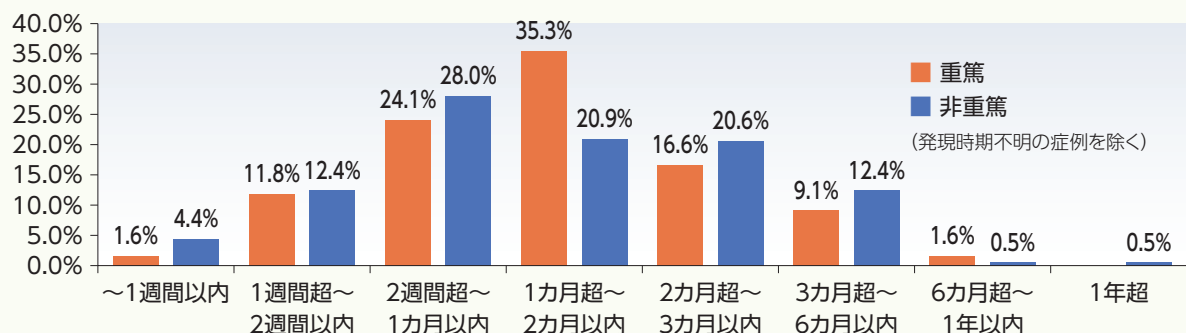
- 皮疹の68.2%は投与開始後2カ月以内の発現が認められました。
- 重症度別では、重篤例および非重篤例それぞれ37.4%および44.9%と投与開始後1カ月以内が最も多く、重篤例では投与開始後1～2カ月以内も35.3%の発現が認められました。SJS/TENは投与開始後1カ月以内に46.2%、1～2カ月以内に30.8%の発現が認められました。
- 発現から回復/軽快までの期間は、重篤例および非重篤例それぞれ51.7%および59.2%と1カ月以内が多く、SJS/TENは1～2カ月以内が77.8%でした。

重篤・非重篤別の皮疹の発現時期



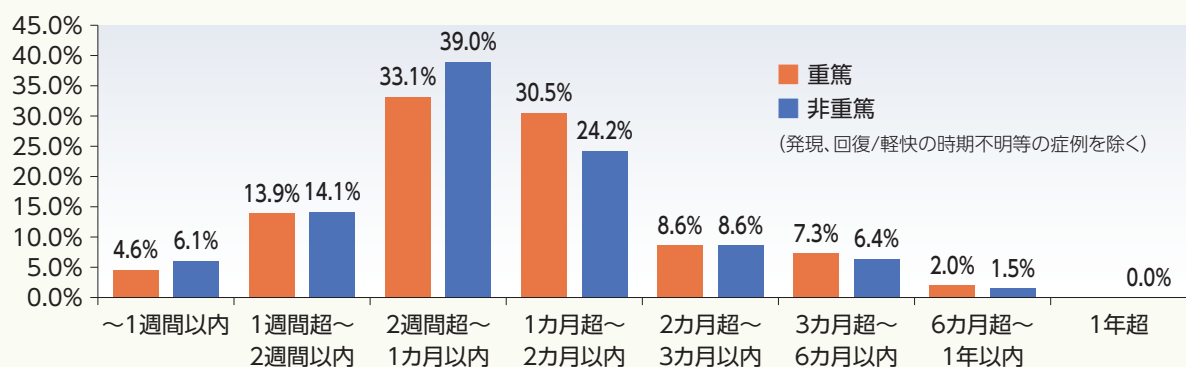
市販後安全性情報 (非公開社内資料) (2019年3月26日～2021年8月13日)

重篤・非重篤別の皮疹の発現時期 (詳細)



市販後安全性情報 (非公開社内資料) (2019年3月26日～2021年8月13日)

重篤・非重篤別の皮疹の発現から回復/軽快までの期間



市販後安全性情報 (非公開社内資料) (2019年3月26日～2021年8月13日)

対処と転帰

- 皮疹発現例1,091件のうち798件では投与が中止されました。
- 1,091件のうち119件はアーリーダ®による治療が継続されましたが、114件が非重篤例でした。
- 皮疹の転帰は、回復/軽快795件、死亡3件、不明231件、未回復62件でした。
- SJS/TEN発現症例の17件では、処置が不明の2件を除き全て投与が中止されました。また、転帰は回復/軽快11件、死亡3件、未回復1件、不明2件でした。

発現機序/リスク因子

- 現在のところ、アーリーダ®の皮疹の発現機序は不明です。
- 一般的に、薬剤投与に起因する皮疹の発現機序はアレルギー性と非アレルギー性に大別されます²⁾。
- アーリーダ®の化学構造の一部がタンパク質のシステインと反応してハプテンを形成し、免疫反応のトリガーになる可能性が報告されています³⁾。
- 好酸球の上昇が認められた報告もあります⁴⁾。
- 限られた症例数の後ろ向き研究で、日本人の低体重患者で皮疹が多かったとの報告があります^{5,6)}。

症例紹介

- アーリーダ®による皮疹については、これまで苔癬型皮疹⁷⁾、湿疹型皮疹⁸⁾などさまざまなタイプの皮疹が報告されています。

● 苔癬型皮疹



藤山幹子. 日本皮膚科学会雑誌 2020; 130(7): 1653-1657.

<経過>

アーリーダ®240mg内服開始後9週目で腹部にそう痒を伴う紅斑が出現し、徐々に全身に拡大した。

<初診時現症>

躯幹には淡いびまん性の潮紅があり、融合傾向のある紅斑が多発していた。四肢でも同様の紅斑が散在し、わずかに鱗屑を伴っていた。発熱、リンパ節腫脹はなく、粘膜疹もみられなかった。

● 湿疹型皮疹



<経過>

アーリーダ®240mg内服開始から70日後、わずかに滲出性の紅斑が出現した。

<初診時現症>

前腕、両脚、胸部にそう痒を伴う滲出性の斑状丘疹がみられた。発熱、びらん、無菌性膿疱、ニコルスキー現象は認められなかった。

2. 皮疹発現時の対応

問診と視診

- 重症化を防ぐためには、皮疹の初期症状を把握することが大切です。患者さんに、皮疹の発現日時や症状などについて問診するとともに、衣服で隠れている部分も皮疹の有無を確認してください。

問診のポイント⁹⁾

- 初めて皮疹に気づいた日時
- 皮疹の面積(手掌1つが皮膚全体の1%)
- 皮疹部位の疼痛やそう痒の有無
- 発熱の有無
- 口唇・口腔内の痛み、排尿時痛、排便時痛、下痢の有無(粘膜疹の確認)
- アーリーダ[®]以外に内服している薬剤とその開始時期
- 皮膚科基礎疾患の有無
- その他の既往歴

視診のポイント⁹⁾

- 患者さんの確認しにくい頭部、背部、下肢などを観察
- 水疱やびらん、皮膚の発赤の有無
- 結膜充血の有無
- 口唇腫脹や眼瞼腫脹の有無
- 口腔内の所見の有無

宇原 久. Cancer Board Square 2018; 4(2): 206-231.よりアーリーダ[®]関連皮疹対策検討委員会改編

● 参考

【多形紅斑】

- ・ やや隆起する環状浮腫状紅斑が、左右対称に出現する²⁾。
- ・ 典型的な皮疹では、紅斑の中心に陥凹や発赤の増強がみられ、典型的な標的病変等を呈する²⁾。
- ・ 新旧が混在して多形を呈する²⁾。

＜薬疹発現時の多形紅斑＞¹⁰⁾



＜典型的ターゲット状紅斑＞¹¹⁾



中央では
紅色調が強い

淡い紅色調で
浮腫が強い

最外層には
紅暈がみられる

円形の紅斑で中央部の紅色調が強くその外層は淡く、この淡い紅斑の最外層では紅色調が増す3層の色調の変化が認められる。

出典：「重篤副作用疾患別対応マニュアル 多形紅斑 平成30年6月」(厚生労働省)
<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1a31.pdf>
 (2022年3月24日に利用)

日本皮膚科学会：重症多形滲出性紅斑 スティーヴンス・ジョンソン症候群・
 中毒性表皮壊死症診療ガイドライン.
 日本皮膚科学会雑誌2016; 126(9): 1637-1685.

アーリーダ®関連皮疹重症度評価

- 以下の分類を参考にし、個々の患者さんの状態に応じて皮疹の重症度を判定してください。重症度評価のポイントは、「注意を要する所見」の有無と、「皮疹の面積」です。

→CTCAE分類についてはP.30-31をご参照ください

- 皮疹の面積については、手掌法(手掌を体表面積の1%とする)が有用です。
- 皮疹の形態が多形紅斑となる場合は中等症以上になる点に注意してください。

アーリーダ®関連皮疹の重症度分類

軽 症

以下の**すべて**を満たす

- 体表面積に占める皮疹の割合が10%未満(CTCAE分類でGrade1)
- 注意を要する所見に該当がない
- 皮疹の形態が多形紅斑ではない(必要に応じ皮膚科医に相談する)

中等症

以下の**すべて**を満たす

- 体表面積に占める皮疹の割合が10%以上30%未満(CTCAE分類Grade2)(ただし、皮疹の形態が多形紅斑の場合は、体表面積に占める皮疹の割合が10%未満も含める)
- 注意を要する所見に該当がない

重 症

以下の**いずれか**を満たす

- 注意を要する所見に1つでも該当する
- 体表面積に占める皮疹の割合が30%以上(CTCAE分類でGrade3以上)

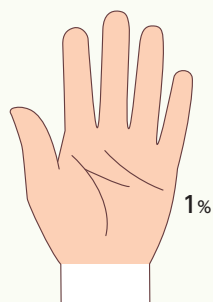
注意を要する所見

- 38度以上の発熱
- 発疹部の疼痛
- 急速な皮疹面積の拡大
- 表皮剥離(水疱、びらん)
- 粘膜疹(眼の充血、めやに(眼分泌物)、まぶたの腫れ、目が開けづらい、口唇や陰部のびらん、咽頭痛、排尿時痛)

アーリーダ®関連皮疹対策検討委員会

皮疹の面積の測り方

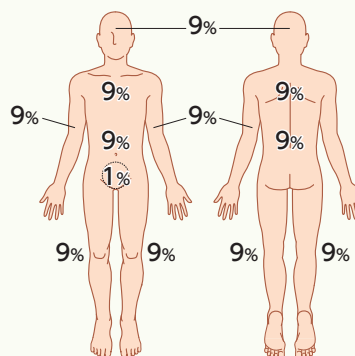
小範囲の推定方法：手掌法



手掌の面積が体表面積の1%

日本熱傷学会:熱傷診療ガイドライン[改訂第3版].
熱傷 2021; 47(Supplement): S1-S108. より作成

広範囲の推定方法：9の法則



Moore RA, et al. Rule of Nines.
<https://www.statpearls.com/point-of-care/28674> (2023年9月閲覧)より作成

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(抜粋)

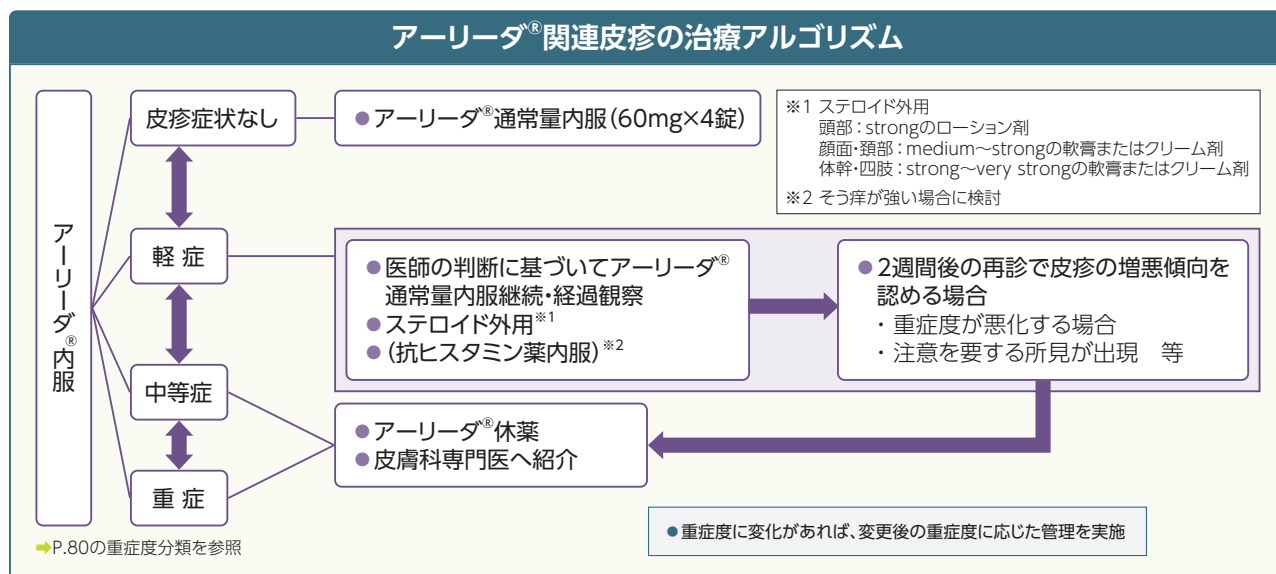
7.1 副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、本剤を休薬、減量又は中止すること。

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

アーリーダ[®]関連皮疹の治療アルゴリズム

- 個々の患者の状態に応じ、副作用のリスクと治療のベネフィットを十分に考慮し、医師の判断に基づいて減量、休薬、中止を検討してください。



アーリーダ[®]関連皮疹対策検討委員会

- 注意を要する所見がなく皮疹の重症度が「軽症」の場合、医師の判断に基づいてアーリーダ[®]は用量を変更せずに継続投与するとともに、皮疹治療としてステロイド局所療法を開始し、そう痒が強い場合は抗ヒスタミン薬の投与を検討してください。2週間後の再診において皮疹の増悪傾向を認める場合はアーリーダ[®]を休薬し、速やかに皮膚科医へコンサルトしてください。→ステロイド外用薬の使用法についてはP.83を、患者さんへの説明についてはP.84をご参照ください
- ステロイド又は抗ヒスタミン薬の投与が長期にわたる場合は、必要に応じて皮膚科医に相談してください。
- 「注意を要する所見」(P.80)の発現や紅斑が全身性の場合や皮疹面積の拡大が認められる場合は重症化につながる可能性がありますので、十分注意してください。→P.80注意を要する所見をご参照ください
- 上記のほか、アーリーダ[®]投与中に好酸球の上昇が認められた症例の報告⁵⁾もあります。炎症反応の上昇(CRP)にも留意してください。
- 治療アルゴリズムに従い、皮疹の重症度が「中等症」以上の症例は速やかにアーリーダ[®]投与を休薬して皮膚科医へコンサルトしてください。
- 皮膚科医へのコンサルト時には以下の点に留意してください。

皮膚科医へのコンサルト時の留意点

- アーリーダ[®]による皮疹の可能性や好発時期を伝える
- アーリーダ[®]の投与開始日や皮疹の発現時期を伝える
- 皮疹発現時および発現前に使用していた薬剤の投与歴をまとめておく

アーリーダ[®]関連皮疹対策検討委員会

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度 ^{注)}	処置
痙攣発作	—	本剤の投与を中止する。
上記以外の副作用	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。 ・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。

8. 重要な基本的注意(抜粋)

- 8.5 重度の皮膚障害及び薬剤性過敏症候群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。[11.1.3、11.1.4参照]

アーリーダ®の再投与

- 再投与の際は、フォローの間隔を短くするなど皮疹の再発に十分に注意してください。
- 投与後早期(数週間以内)に皮疹を発症した症例はアレルギー性のものである可能性もあるため、再投与については慎重に検討してください。

アーリーダ®再投与を回避すべき所見

- 薬剤リンパ球幼若化試験(DLST)が陽性
- 重症例(本適正使用ガイドにおける“アーリーダ®関連皮疹対策検討委員会”作成のP.80の重症度分類)

- 上記の再投与を回避すべき所見がない症例での再投与の可否および再投与時の用量(減量を含む)は、皮膚科専門医の臨床的判断を参考にしてください。

アーリーダ®関連皮疹対策検討委員会

*DLST試験結果は偽陰性も多いため、陰性であっても投与薬剤が原因であることは完全には否定できないため、原因薬剤の判定はあくまで他の検査法の結果や臨床症状と照らし合わせて行ってください。

ステロイド外用療法について

【ステロイド外用薬の選択】

- ステロイド外用薬は、個々の皮疹の部位や程度によって、適切な強度の薬剤を選択します。
- 選択にあたっては、ステロイドの吸収率が身体部位によって異なることを考慮します。
- ステロイド外用薬には、軟膏、クリーム、ローション、テープ、スプレーなどさまざまな剤形があるので、部位や症状によって使い分けます(下図参照)¹²⁻¹⁴⁾。
- 治療アルゴリズム内に記載された皮疹部位ごとの強度のステロイド外用薬を使用してください。

※記載されている薬剤の使用にあたっては、各薬剤の添付文書等を参照してください。

参考 主なステロイド含有外用薬とランク

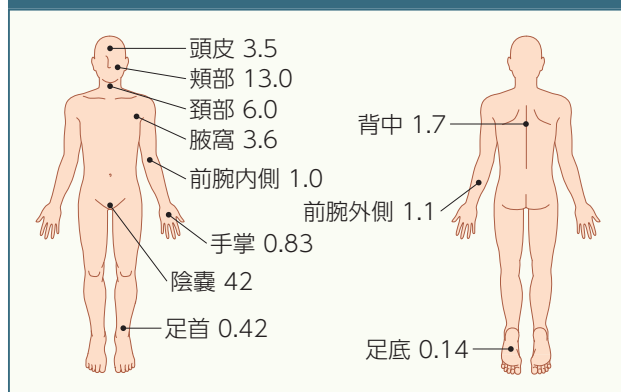
ランク	一般名
ストロングスト(strongest)	0.05% クロベタゾールプロピオン酸エステル
	0.05% ジフロラゾン酢酸エステル
ベリーストロング(very strong)	0.1% モメタゾンフランカルボン酸エステル
	0.05% ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル
	0.05% ジフルプレドナート
	0.1% ジフルコルトロン吉草酸エステル
	0.064% ベタメタゾンジプロピオン酸エステル
	0.05% フルオシノニド
ストロング(strong)	0.3% デプロドンプロピオン酸エステル
	0.1% デキサメタゾンプロピオン酸エステル
	0.12% デキサメタゾン吉草酸エステル
ミディアム(medium)	0.1% アルクロメタゾンプロピオン酸エステル
	0.1% ヒドロコルチゾン酪酸エステル
	0.05% クロベタゾン酪酸エステル
	0.1% デキサメタゾン
ウィーク(weak)	0.5% プレドニゾロン

アーリーダ®関連皮疹対策検討委員会

(参考) 剤形別のメリット・デメリット¹²⁾

- 軟膏：刺激が少なく被覆保護作用があるが、皮膚への浸透性が弱く、ベタつきが問題となる
- クリーム：ベタつきは少なく皮膚への浸透性は高いが、びらん面や湿潤病変に使用すると刺激感を伴うことがあり、また、ときに接触性皮膚炎を起こすことがある
- ローション：頭部に用いられる

ステロイド外用薬の吸収率¹³⁾



Feldman RJ, et al. J Invest Dermatol. 1967; 48: 181-183.

ステロイド外用薬の使い分け¹⁴⁾

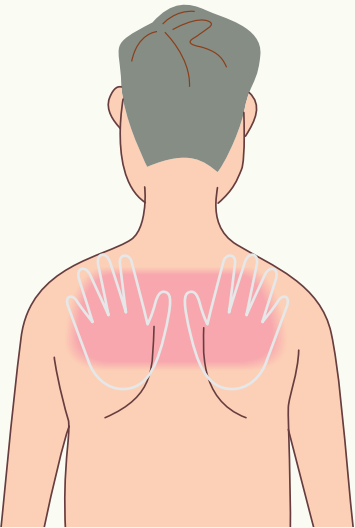
	軽症
頭皮	strong ローション剤
顔面	medium~strong 軟膏またはクリーム
体幹・四肢	strong~very strong 軟膏またはクリーム

根上リサ. 月刊ナース 2021; 41 (8): 52-60.より作成

【塗布量】

- 外用薬の塗布量は、一般的にfinger tip unit (FTU)が目安として用いられています¹²⁾。
- 成人の手掌2枚分の面積に塗る量を1FTUと呼び、軟膏やクリームでは、チューブ穴直径が5mmの場合、人差し指の先端から第1関節までチューブから押し出した量(約0.5g)を1FTU、ローションでは1円玉大を1FTUとします¹¹⁾。

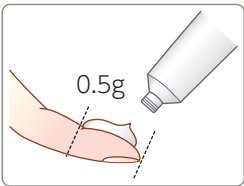
外用薬の使用量の目安^{12,15)}




成人の手掌2枚分くらいの
広さの患部に

軟膏使用量FTU (1FTU=0.5g)					
成人	顔&頸部	上肢片側 (腕&手)	下肢片側 (大腿~足)	体幹 (前面)	体幹 (背面)
	2.5 (1.25g)	3+1 (2g)	6+2 (4g)	7 (3.5g)	7 (3.5g)

Long CC, et al. Clin Exp Dermatol. 1991; 16: 444-447.より作成



0.5g



ローションでは
1円玉大

中原剛士. 最低限知っておくべき外用療法の知識. 診断と治療. 2019; 107 (Suppl.): 21-24.より改変

【ステロイド外用薬処方時の注意点】

- ステロイド外用薬の長期使用は、菲薄化に伴う皮膚萎縮、毛細血管拡張のほか、免疫抑制作用による毛囊炎などの細菌感染、白癬などの真菌感染などがみられることがあるので、局所副作用には十分注意し、これらが疑われる場合には速やかに使用を中止してください¹²⁾。
- ステロイド外用薬で2週間治療後に皮疹が増悪している場合は、皮膚科医へコンサルトしてください。

ステロイド外用薬処方時の患者さんへの説明

- 適切な皮疹マネジメントのためには患者さんの協力が必要です。患者さん自身が皮膚の状態を毎日観察しスキンケアを実践するとともに、医師の指示通りに外用薬を使用することなどを説明してください。

皮疹が「軽症」の患者さん(ご家族)への説明のポイント

- 適切な治療により皮疹を管理することが重要
- まれに重症化する場合があるので、皮膚の状態を毎日確認し、適切なスキンケアと医師の指示通りの外用薬等による治療を行うことが重要
- 背中、腹部、足も含め全身を毎日確認することが望ましい
- 皮疹がひどくなってきたり、発熱などの症状が現れたら、泌尿器科主治医を速やかに受診すること
- ステロイド外用薬は自己判断で中止しないこと、市販のステロイドの同時使用は避けること

アーリーダ®関連皮疹対策検討委員会

3. アーリーダ®治療時の注意点と患者さんへの説明

アーリーダ®治療開始前の確認と患者さんへの説明

- ・アーリーダ®による治療を開始する前に、皮膚の状態を確認するとともに、患者さんに薬疹や皮膚疾患の既往歴などを確認し、副作用として皮疹が発現する可能性について説明してください。
- ・皮疹の発現は予測できませんが、皮疹のリスクを説明することで早期発見や適切な受診につなげることができま

皮膚の状態の確認 (治療開始前)

- 皮膚の乾燥
- 合併症の有無 など



治療前の皮膚の状態が良好でない場合や皮膚の基礎疾患がある場合は、事前に皮膚科医にコンサルト

患者さん (ご家族) への確認

- 薬疹や皮膚疾患の既往歴
- アーリーダ®以外に使用している薬剤

患者さん (ご家族) への説明のポイント (治療開始前)

- アーリーダ®による治療を受けた患者さんの約半数にさまざまな皮疹がみられている
- まれに重症化する場合がある
- 適切なスキンケアを毎日行い、皮膚状態を観察することが、皮疹の発現予防や重症化の早期発見に役立つ
- アーリーダ®による皮疹の約7割が内服開始2カ月までに発症していたが、3カ月以降の発症も認められている
- 皮膚に赤い発疹などが出ていないか、全身(背部、腹部、足も含む)を毎日確認することが望ましい
- 皮疹に気がついたら速やかに医療機関を受診すること
- ご家族と一緒に観察、治療することが大切である

アーリーダ®関連皮疹対策検討委員会

アーリーダ®錠を服用する患者向け冊子



アーリーダ®治療中の観察

- ・アーリーダ®による治療中は、皮膚症状やそれに伴う発熱等の全身症状の観察を十分に行ってください。
- ・アーリーダ®の皮疹は、多くは投与開始後2カ月までに発現しますが、3カ月を超えても発現が認められているため、十分注意してください。

アーリーダ®錠の皮疹の注意喚起用 患者指導箋



4. スキンケア

- 一般的に皮膚の恒常性を保つために「清潔」「保湿」「保護」といったスキンケアが重要です。スキンケアを毎日続けることが皮疹の予防や症状の軽減につながる可能性があります。
- 男性はスキンケアに馴染みがない人が多いので、スキンケアの重要性とその実践方法をご家族を含めて十分説明してください。
- 保湿剤にはさまざまな剤形があります。ローションタイプは広がりやすくべたつきにくい、クリームタイプは保湿力の持続などの特徴があります。皮疹の部位や患者さんの好みに合わせて使い分けるよう説明してください。
- 清潔を保つためには、皮膚の洗浄や入浴(シャワー浴)が欠かせません。一方、強く洗いすぎて皮膚を傷つけることは逆効果なので、やさしく洗い、洗浄剤は丁寧にすすぎ、洗浄後は保湿剤を塗布することが大切です。

アーリーダ®関連皮疹対策検討委員会

患者さんへのワンポイントアドバイス

- 洗顔、手洗い、入浴などの後、皮膚がしっとりしているうちに塗る
- 市販品を使用する場合はなるべく香料、アルコール成分等が入っていないものを選ぶ
- 清涼感のあるものを避ける(刺激に繋がる)

宇原 久. Cancer Board Square 2018; 4(2): 206-231.よりアーリーダ®関連皮疹対策検討委員会改編

参考文献

- 1) Uemura H, et al. BMC Urology 2020; 20: 139.
- 2) 清水宏. あたらしい皮膚科学 第3版. p151, 中山書店, 2018.
- 3) Ji C, et al. Chem Res Toxicol 2020; 33: 211-222.
- 4) Shima K, et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022; 36(2): e113-e115.
- 5) Katsuta M, et al. Anticancer Res. 2022; 42(4): 2023-2028.
- 6) Sasaki D, et al. Int J Urol. 2022 Mar 13. doi: 10.1111/iju.14860.
- 7) 藤山幹子. 日本皮膚科学会雑誌 2020; 130(7): 1653-1657.
- 8) Tohi Y, et al. IJU Case Reports 2021; 4: 299-302.
- 9) 宇原 久. Cancer Board Square 2018; 4(2): 206-231.
- 10) 「重篤副作用疾患別対応マニュアル 多形紅斑 平成30年6月」(厚生労働省)
<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1a31.pdf>
- 11) 日本皮膚科学会:重症多形滲出性紅斑 スティーヴンス・ジョンソン症候群・中毒性表皮壊死症診療ガイドライン.
日本皮膚科学会雑誌 2016; 126(9): 1637-1685.
- 12) 中原剛士. 診断と治療 2019; 107(Suppl.): 21-24.
- 13) Feldman RJ, et al. J Invest Dermatol. 1967; 48: 181-183.
- 14) 根上リサ. 月刊ナーシング 2021; 41(8): 52-60.
- 15) Long CC, et al. Clin Exp Dermatol. 1991; 16: 444-447.

<文献請求先及びお問い合わせ先>

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
当社製品について: 0120-183-275
担当MRへの連絡・資材請求: 0120-118-512
(土・日・祝日および会社休日を除く)
医療関係者向けサイト <https://www.janssenpro.jp>

日本標準商品分類番号	874291	承認番号	23100AMX00311000
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）
- **

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

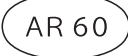

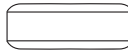
2.2 ニルマトレルビル・リトナビル、エンシトレルビル フマル酸、レナカバビルナトリウムを投与中の患者 [10.1参照]

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（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三산화鉄、黒酸化鉄

3.2 製剤の性状

色・削形	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、本剤を休薬、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 ^{注)}	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。 ・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

- 8.1 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。
- 8.2 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]

- 8.3 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]
- 8.4 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、11.1.5参照]
- *8.5 重度の皮膚障害及び薬剤性過敏症候群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。 [11.1.3、11.1.4参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 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]
- 9.1.2 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]
- 9.1.3 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、11.1.5参照]
- 9.3 肝機能障害患者
- 9.3.1 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。
- 9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
- 9.8 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。

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]

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
**	ニルマトレルビル・リトナビル バキロビッドバック [2.2参照]	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強するおそれがある。 ニルマトレルビル・リトナビルからCYP3A阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。 また、ニルマトレルビル・リトナビルの血中濃度が低下することで、抗ウイルス作用の消失や耐性出現のおそれがある。 やむを得ず併用する際には、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、副作用の発現やニルマトレルビル・リトナビルの作用の減弱に十分注意すること。	ニルマトレルビル・リトナビルがCYP3Aによる本剤の代謝を競合的に阻害する。 また、本剤がCYP3Aを誘導する。
**	エンシトレルビル フマル酸 ゾコーバ [2.2参照]	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがある。 また、エンシトレルビルの血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。	エンシトレルビルのCYP3A阻害作用により、本剤の代謝を阻害する。 また、本剤のCYP3A誘導作用により、エンシトレルビルの代謝が促進される。
**	レナカバビルナトリウム シュンレンカ [2.2参照]	レナカバビルの血中濃度が低下するため、作用が減弱し、レナカバビルに対する耐性出現のおそれがある。	本剤がCYP3A及びP-gpを誘導する。

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 クロヒドグレル等 [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ので、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ので、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、シンバスタチン等 [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、ジアゼパム、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、セレコキシブ等 [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、ダビガトラン、ジゴキシン等 [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、アトルバスタチン等 [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 薬剤性過敏症症候群 (頻度不明)

初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがある。なお、ヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) 等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。 [8.5参照]

11.1.5 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	頻度不明
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	下肢静止不能症候群
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

ラット及びブイズを用いた反復投与毒性試験において、生殖器官の萎縮、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]

■詳細は電子添文をご参照ください。
■電子添文の改訂にご留意ください。
■最新の電子添文はこちらをご参照ください。



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
<https://www.janssen.com/japan/>
<https://www.janssenpro.jp> (医療関係者向けサイト)

プロモーション提携

日本新薬株式会社

〒601-8550 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町 14
<https://www.nippon-shinyaku.co.jp>

**2024年12月改訂 (第5版)
*2023年10月改訂