

— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。 —

アーリーダ[®]錠 60mg 適正使用に関するお願い ～間質性肺疾患のリスクについて～

2020年6月

ヤンセンファーマ株式会社

日本新薬株式会社

アーリーダ[®]錠 60mg（一般名：アパルタミド）投与開始後に間質性肺疾患が発現し、死亡に至った症例が報告されていますので、次の事項に注意してください。

1. 本剤の投与にあたっては、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の有無を確認し、胸部 X 線検査の実施等、患者の状態を十分に観察してください。
2. 本剤を服用中の患者又は家族に対して、間質性肺疾患の初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）が発現した場合には、速やかに医療機関を受診いただくよう指導してください。
3. 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、2019年10月末までに、アーリーダ錠投与患者において重篤な間質性肺疾患の症例が4例報告され、うち1例は死亡に至った症例として報告されています（推定使用患者数約900人[※]）。

また、遠隔転移を有する前立腺癌（去勢抵抗性を除く）患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（PCR3002試験）において、間質性肺疾患が0.2%（1/524例）認められました。なお、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国際共同第Ⅲ相試験（ARN-509-003試験）において、間質性肺疾患の発現は認めていません。

（※ 推定使用患者数は販売開始から2019年10月末まで）

【国内市販後で報告された「間質性肺疾患」症例一覧】

No	年齢	本剤用量 本剤使用理由	本剤投与前の前治療	合併症 (既往歴)	本剤投与開始～発現までの日数	転帰	副作用 発現後の 本剤投与 状況	副作用に対する治療
1	80代	240 mg/日 (1日1回) 前立腺癌	リュープロレリン酢酸塩 ピカルタミド フルタミド エンザルタミド ゴセレリン酢酸塩 アピラテロン酢酸エステル	心房細動 良性前立腺肥大症 (不整脈)	37日	死亡	中止	ステロイドパルス療法 タソバクタム・ピペラ シリン水和物 ドリパネム水和物 イトラコナゾール 酢酸維持液 酸素投与
2	80代	240 mg/日 (1日1回) 前立腺癌	ピカルタミド アピラテロン酢酸エステル プレドニゾン	良性前立腺肥大症 高血圧	80日	回復	中止	プレドニゾン
3	70代	240 mg/日 (1日1回) 前立腺癌	フルタミド ドセタキセル エンザルタミド	間質性肺疾患 末梢性浮腫 (鼻炎)	65日	軽快	中止	ステロイドパルス療法 タソバクタム・ピペラ シリン水和物 レボフロキサシン水和 物 セフトリアキソンナト リウム水和物 酸素投与
4	90代	240 mg/日 (1日1回) 前立腺癌	ピカルタミド	間質性肺疾患 高血圧 高尿酸血症 便秘 浮腫 結腸癌	33日	軽快	中止	ステロイドパルス療法 クラブラン酸カリウ ム・アモキシシリン水 和物 クラリスロマイシン

(注) 販売開始から2019年10月末までに入手した国内市販後4例についての2019年12月末時点における情報となります。

【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：240 mg (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：70 Gy / 35 Fr）。 投与約12年前：リュ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：リュ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：ゴセリリン酢酸塩投与（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> <p>投与開始約12年前 前立腺生検、Gleason score 3+3、PSA：4.5 ng/mL、cT1NOMO。 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（240 mg/日）投与開始。 投与18日目 体が疲れやすく、体がはれぼったいと訴えあり。全身状態の悪化を認める。 投与約3週間後 下肢筋力低下、食欲低下、倦怠感出現。 投与23日目 再診。少し食欲低下、倦怠感あり。デガレリクス酢酸塩、本剤を2週間処方。CRP：9.35 mg/dL。 投与32日目 倦怠感により食欲減退発現。前立腺癌治療のため、本剤は投与継続。 投与37日目 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。 (発現日) 即日入院し、酢酸維持液（点滴静脈注射）500 mL×2を投与開始。 胸部X線検査実施。異常所見：有（分布：びまん性、陰影：すりガラス影）。 体重減少、運動耐久力低下、倦怠感あり。本剤を120 mg/日に減量。 発現3日後 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。 (投与中止日) AM9:30、体温：38.0℃、喘鳴(+)、SpO2：84%、CRP：15.60 mg/dL。酸素3L投与。タゾバクタム・ピペラシリン水和物4.5 gを投与開始。 夕方、本剤投与中止。SpO2：94%。 発現4日後 胸部X-P、胸部CT検査実施。異常所見：有（分布：びまん性、陰影：すりガラス影）。 両肺野の間質濃度の増強あり。 感染症検査実施。血液培養：陰性、尿培養：陰性。 CRP：15.10 mg/dL、KL-6：2701 U/mL、SpO2：88%。 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ンコハク酸エステルナトリウム1 g/日の投与を実施するも、状態改善せず。抗菌薬、酸素5L投与。SpO2：92%、徐々に状態は悪くなっていった。 発現5日後 ドリパネム水和物開始。 発現7日後 酸素4L投与、SpO2：98%。プレドニゾンコハク酸エステルナトリウム60 mg/日開始。 発現11日後 酸素5L投与、SpO2：96%。胸部X-Pは変わりなし。 発現20日後 CRP：7.93 mg/dL、KL-6：4998 U/mL。イトラコナゾール投与開始。 発現21日後 タゾバクタム・ピペラシリン水和物開始。 発現23日後 酸素15L投与、SpO2：90%台前半。体温：38.5℃。sBP/dBP：118/74 mmHg。 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、シゴキシシ、デガレリクス酢酸塩、ボノブラザンファマル酸塩、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	/μL	3300-8600	7100	5840	8540	9150	—	9400	6800

<症例 2：回復症例>

患者背景	副作用の発現状況、症状等の経過
<p>男・80歳代</p> <p>原疾患：前立腺癌</p> <p>合併症：良性前立腺肥大症、高血圧</p> <p>既往歴：無</p> <p>喫煙歴：有（30歳代から40歳代まで）</p> <p>アパルタミド</p> <p>1日投与量：240mg（1日1回）</p>	<p>前治療歴： 投与約4年3カ月前：ピカルタミド投与（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、プレドニゾン投与（約1カ月）。 投与約1年前：ピカルタミド投与（約1年、本剤投与開始前日まで）。</p> <hr/> <p>投与開始3日前 前立腺癌検査のため、MRI検査実施。所見：前立腺癌の転移なし。</p> <p>投与1日目 本剤投与開始前のECOG PS：0。Aクリニックにて本剤（240mg/日）投与開始。</p> <p>投与24日目 脈の不整を主訴にB病院循環器科受診。脈の不整の検査を目的として、胸部X線検査実施。異常所見：無。脈の不整の治療のため、ベラミル塩酸塩頓用。</p> <p>日付不明 高血圧の治療のため、B病院にてカンデサルタン シレキセチル・アムロジピンベシル酸塩配合錠投与。</p> <p>投与74日目 脈の不整の治療のため、ピソプロロール fumarate 投与開始。</p> <p>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。</p> <p>発現5日後 Aクリニックにて本剤を2週間分継続処方。CRP：4.46 mg/dL。</p> <p>発現約8日後 息切れ、息苦しさの症状発現。咳嗽、発熱はなし。</p> <p>発現15日後 息苦しさを主訴に再度B病院受診。血液、心電図に変化なし。</p> <p>発現16日後（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-6：539 U/mL。自己免疫関連検査実施。MPO-ANCA：陰性、C-ANCA：陰性、抗SS-A抗体：陰性、抗SS-B抗体：陰性、抗DNA抗体：<2 IU/mL。</p> <p>発現22日後 間質性肺炎が疑われたため、C病院呼吸器科に紹介受診。自己免疫関連検査実施。MPO-ANCA：陰性、PR-3-ANCA：陰性、抗Jo-1抗体：陰性、抗SCL70抗体：陰性、核酸抗体：<20倍。CRP：0.29 mg/dL。</p> <p>発現28日後 C病院呼吸器内科に入院。リンパ球幼若化検査：陰性。</p> <p>発現29日後 KL-6：606 U/mL、SP-A：47.4 ng/mL、SP-D：147.0 ng/mL、抗トリコスポロン・アサヒ抗体：陰性、IgG4：17 mg/dL。心エコー検査実施。所見：三尖弁閉鎖不全症（軽度）であるが、左室収縮能良好であり、肺高血圧症を疑う所見は認められず、異常はない。</p> <p>発現30日後 病理組織検査実施。気管支鏡検査実施。常在菌は検出されたが、結核菌の検出はなし。気管支洗浄液細胞分画結果：好中球1.0%、リンパ球46.0%、マクロファージ53.0%、好酸球0.0%。</p> <p>発現33日後 病理組織診断の報告書を入手し、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。</p> <p>日付不明 間質性肺炎に対する治療としてプレドニゾン 30 mg/日、ファモチジン（胃潰瘍予防）を経口投与開始。ステロイドパルス療法、抗生剤治療の実施はなし。</p> <p>発現35日後（回復日） 間質性肺炎の転帰回復。退院。</p> <p>回復35日後 画像検査実施し、画像上にて間質性肺炎の回復を確認できたため、プレドニゾン投与量を30mg/日から5mg/日に減量。</p>

併用薬：タムスロシン塩酸塩、ジアゼパム、カンデサルタン シレキセチル・アムロジピンベシル酸塩配合剤、ピソプロロール fumarate

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	/μL	3900-9700	—	7100	7000
Neu	%	48.0-61.0	—	71.4	69.8

【間質性肺疾患 対処方法】

- 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。
- 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。

【参考情報】

薬剤性間質性肺疾患の診断、対処方法

- 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」

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



患者向けリーフレット

本剤を服用中、あるいは服用を予定されている患者又は家族に対して服用指導する際に「アーリーダ[®]錠 60mg を服用される患者さんにご家族の皆様へ」をご活用ください。リーフレットをご要望の場合は、弊社の医薬情報担当者にお申しつけください。

【お問い合わせ先】

ヤンセンファーマ株式会社 ヤンセンコールセンター

〒101-0065 東京都千代田区西神田 3-5-2

フリーダイヤル 0120-183-275 FAX 0120-183-275

受付時間 9:00~17:40 (土・日・祝日および会社休日を除く)