

- 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。 -

## 「使用上の注意」改訂のお知らせ

前立腺癌治療剤

# ア-リー-ダ<sup>®</sup>錠 60mg

(一般名：アパルタミド)

2023年10月

製造販売元 ヤンセンファーマ株式会社  
プロモーション提携 日本新薬株式会社

この度、標記製品の「使用上の注意」を一部改訂致しましたので、お知らせ申し上げます。  
今後のご使用に際しましては、下記の改訂部分にご留意の上、改訂添付文書をご参照下さいますようお願い申し上げます。

### 【改訂内容】

厚生労働省医薬局医薬安全対策課長通知（令和5年10月12日付）に基づく改訂

部：追記箇所

改訂後	改訂前
<p><b>8. 重要な基本的注意</b> 8.1～8.4 &lt;略&gt; 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]</p> <p><b>11. 副作用</b> &lt;略&gt; <b>11.1 重大な副作用</b> 11.1.1～11.1.3 &lt;略&gt; <b>11.1.4 薬剤性過敏症候群（頻度不明）</b> 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]</p> <p>11.1.5 &lt;略&gt;</p>	<p><b>8. 重要な基本的注意</b> 8.1～8.4 &lt;略&gt; 8.5 重度の皮膚障害があらわれることがあるので、皮疹発現時には早期に皮膚科医に相談し、本剤の休薬又は投与中止を考慮すること。また、皮膚の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう、患者に指導すること。 [11.1.3参照]</p> <p><b>11. 副作用</b> &lt;略&gt; <b>11.1 重大な副作用</b> 11.1.1～11.1.3 &lt;略&gt;</p> <p>11.1.4 &lt;略&gt;</p>

## 【改訂理由】

厚生労働省医薬局安全対策課長通知（令和5年10月12日付）に基づく改訂

### 「重要な基本的注意」、「副作用」の「重大な副作用」の項

国内外で本剤と「薬剤性過敏症症候群」との因果関係が否定できない症例が集積したことから、「薬剤性過敏症症候群」を重大な副作用に追記し、注意喚起を図ることとしました。また、重要な基本的注意において「重度の皮膚障害」と同様の注意喚起が必要であることから、8.5項に「薬剤性過敏症症候群」を追記しました。

代表的な症例の概略を次頁に掲載いたしましたので、併せてご参照ください。

【症例 1 (国内症例)】

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 (240 mg/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。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 カ月半前)	本剤休薬により皮疹は褪色したため、本剤を 120 mg/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 120 mg/日に変更。
	日付不明	プレドニゾロン 10 mg/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: 240 mg (1 日 1 回) →120 mg (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。 略全身に著大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 130/82 mmHg、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: 26 U/L、ALT: 25 U/L、ALP: 218 U/L、LDH: 299 U/L、BUN: 23.8 mg/dL、Cre: 1.79 mg/dL (皮疹出現前 Cre: 1.49 mg/dL)、CRP: 8.57 mg/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 30 mg/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 20 mg/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 40 mg/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 1 g/日を 3 日間投与。
	皮膚科初診 31 日後	プレドニゾロン 40 mg/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、ニューモシスチス肺炎の合併が疑われ、アトバコンの投与開始。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-T g G, HIV1/2-I g G: 陰性。 特異ウイルスの再活性化があり、薬剤性過敏症候群と診断 (RegiSCAR による DRESS スコア: 5 点)。プレドニゾロンは緩徐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 35 mg/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 32.5 mg/日に減量。 β-D グルカンの低下、CMV 抗原の陰性化がみられ、アトバコンの投与を終了。
	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		

【症例 2 (国内症例)】

患者背景	副作用の発現状況、症状等の経過	
<p>男・80代</p> <p>原疾患：遠隔転移を伴う前立腺癌（転移性去勢感受性前立腺癌）</p> <p>合併症：なし</p> <p>既往歴：高血圧、脂質異常症、糖尿病、前立腺癌、膀胱癌</p> <p>アパルタミド 1日投与量： 240 mg (1日1回) →180 mg (1日1回)</p>	日付不明	皮疹出現の1年以上前からゴセレリン酢酸塩（投与量不明）、シロドシン（投与量不明）の投与開始。
	投与1日目	転移性去勢感受性前立腺癌のため、本剤（240 mg/日）投与開始。
	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。
	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。
	発現6日後	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。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。
	日付不明	CT(頸部胸腹部単純)：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。
	発現11日後	微生物学的検査：HBsAg (-)、HBsAb (-)、HBcAb (-)、HCVAb (-)。TARC (Th2 ケモカイン)：29700 pg/mL と著明高値。
	発現12日後	ブレドニゾロン 70 mg/日（静注）投与開始。
	発現12日後	好酸球数は上昇傾向でかなり重篤な状態。
	発現12日後	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13日後	皮膚は増悪し、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。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。診断結果：Interface dermatitis。
	発現14日後	ブレドニゾロン 70 mg 1日3回（経口）投与開始。
	発現16日後	メチルブレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 1000 mg/日（静注）のパルス投与開始（～発現18日後）。DLST（本剤）：陰性。
	発現17日後	血漿交換療法1回目実施。
	発現19日後	血漿交換療法2回目実施。ブレドニゾロン 70 mg/日を投与（～発現20日後）。
	発現21日後	ブレドニゾロン 60 mg/日を投与（～発現26日後）。
	発現24日後	血漿交換療法3回目実施。
	発現25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。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26日後	大量ガンマグロブリン療法を5日間実施。
	発現27日後	ブレドニゾロン 50 mg/日を投与（～発現36日後）。
	発現31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33日後	発現33日後より、最大1日10回の水様便を認めた。
	発現34日後	HHV6-DNA：陰性。
	発現36日後	サイトメガロウイルス腸炎発現。
	発現37日後	ブレドニゾロン 40 mg/日を投与（～発現44日後）。
	発現41日後頃	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45日後	ブレドニゾロン 35 mg/日を投与（～発現51日後）。
	発現47日後	HHV6-DNA：陰性。
	日付不明	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48日後	大腸生検実施。診断結果：サイトメガロウイルス腸炎。
発現51日後	CMV IGG>250、CMV IGM：0.08。	
発現52日後	ブレドニゾロン 30 mg/日を投与（～発現64日後）。	
発現53日後	CMV：活動疑い、HSV：陰性、EBV：陰性。	
発現60日後	DLST（本剤）：陰性。	

【症例 2（国内症例）】 続き

副作用の発現状況、症状等の経過	
発現 65 日後	プレドニゾン（投与量不明、<30 mg/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、プレドニゾンを 20 mg/日まで減量。
日付不明	プレドニゾンは 15 mg までは 2 週おきに 5 mg ずつ、以降は 2 週おきに 2.5 mg ずつ減量し、治療開始から約 6 カ月後に中止した。 プレドニゾン中止後、皮疹の再燃は認めなかったが、皮膚痒痒が再燃し、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 ( $\mu\text{L}$ )	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	49.0	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	-	-	-	-	-	-

《今回の「使用上の注意」の改訂内容につきましては、医薬品安全対策情報（Drug Safety Update）No. 321（2023年 11 月発行）に掲載される予定です。》

最新添付文書情報は医薬品医療機器総合機構情報提供ホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）に掲載されていますので、あわせてご利用ください。

また、下記バーコードを「添文ナビ<sup>®</sup>」で読み取ることで、電子化された添付文書及び関連文書を閲覧いただけます。

GS1

