

アビラテロン酢酸エステル錠「DSEP」

適正使用ガイド

本適正使用ガイドでは、対象患者の選択、治療期間中の注意事項、副作用について解説しています。注意すべき副作用・事項には、下記のようなものがあります。

- 1) 肝障害(肝機能検査値異常を含む)
- 2) 低カリウム血症
- 3) 体液貯留/浮腫
- 4) 高血圧
- 5) 血小板減少
- 6) 副腎不全
- 7) 心障害
- 8) 骨粗鬆症/骨折
- 9) 横紋筋融解症

本剤の使用に際しては、最新の電子添文及び適正使用ガイドを熟読し、本剤の適正使用にご活用ください。

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 重度の肝機能障害患者(Child-PughスコアC) [9.3.1、16.6.1参照]

前立腺癌治療剤(CYP17阻害剤)

薬価基準収載

劇薬、処方箋医薬品^注 注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

アビラテロン酢酸エステル錠

アビラテロン酢酸エステル錠 250mg「DSEP」

ABIRATERONE ACETATE TABLETS「DSEP」

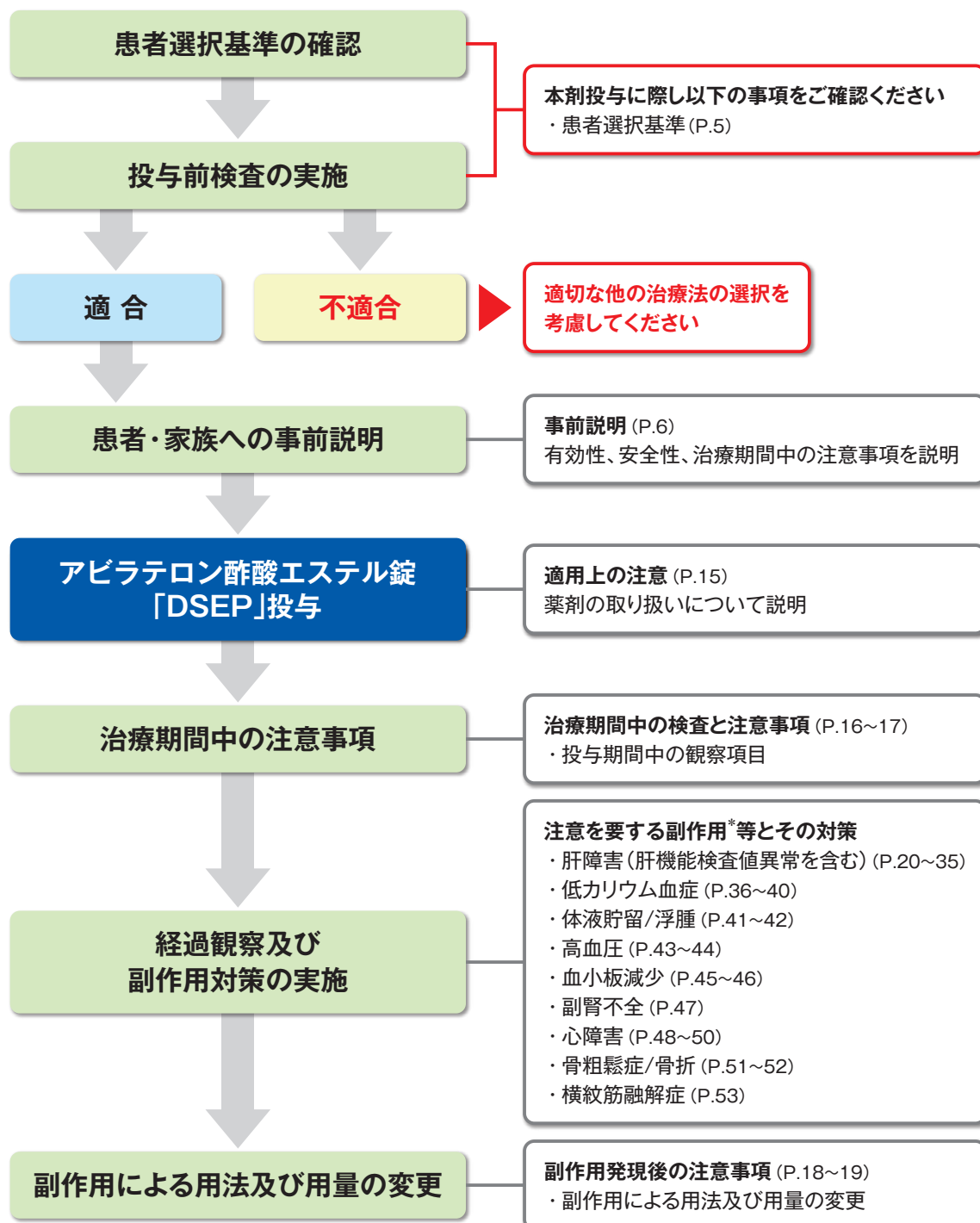


第一三共エスファ株式会社

<https://www.daiichisankyo-ep.co.jp/>

アビラテロン酢酸エステル錠「DSEP」に関する注意事項

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



* 先発医薬品の開発段階で得られた情報及び市販後の情報から、医薬品のベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼしうる重要な副作用を選び、「注意を要する副作用等とその対策」に発現状況、予防・観察、処置を記載しました。
具体的には、先発医薬品の臨床試験において発現率が高く重要と考えられる副作用及び本剤の薬理作用、治療環境から発現が予想される副作用で、定期的な観察や適切な対処が必要な副作用を選択しています。

CONTENTS

| | |
|---------------------------|----|
| 1. 適正使用に関する注意事項 | 5 |
| 1) 患者選択基準 | 5 |
| 2) 事前説明 | 6 |
| 2. 投与に際して | 7 |
| 1) 本剤の特徴 | 7 |
| 2) 効能又は効果 | 8 |
| 3) 用法及び用量 | 8 |
| 4) 適用上の注意(薬剤の取り扱いについて) | 15 |
| 5) 治療期間中の検査と注意事項(観察項目) | 16 |
| 6) 副作用による用法及び用量の変更 | 18 |
| 3. 注意を要する副作用等とその対策 | 20 |
| 1) 肝障害(肝機能検査値異常を含む) | 20 |
| 2) 低カリウム血症 | 36 |
| 3) 体液貯留/浮腫 | 41 |
| 4) 高血圧 | 43 |
| 5) 血小板減少 | 45 |
| 6) 副腎不全 | 47 |
| 7) 心障害 | 48 |
| 8) 骨粗鬆症/骨折 | 51 |
| 9) 横紋筋融解症 | 53 |
| 10) 発現のおそれのある副作用 | 54 |
| 11) 薬物間相互作用 | 57 |
| 4. 国内及び海外の臨床試験 | 58 |

【参考資料】

| | |
|---------------------------|----|
| 1. 臨床試験の患者選択基準 | 59 |
| 2. 国内臨床試験における副作用の管理 | 60 |
| 3. 推奨されるモニタリング項目 | 63 |
| 4. 本剤投与中のモニタリング | 63 |

【別添】

| | |
|-----------------------------|----|
| 1. 副作用及び臨床検査値異常発現頻度一覧 | 64 |
|-----------------------------|----|

臨床試験の対象と試験名一覧(先発医薬品ザイティガ®での試験データ)

| 対象 | 試験名 | |
|---------------------------------------|---------------------------|-------------|
| 化学療法未治療の 去勢抵抗性前立腺癌 | JPN-102試験 | 国内第I相試験 |
| 化学療法未治療の 転移性去勢抵抗性前立腺癌 | JPN-201試験 | 国内第II相試験 |
| | COU-AA-302試験 | 海外第III相試験 |
| ドセタキセルを含む 化学療法既治療の 転移性去勢抵抗性前立腺癌 | JPN-202試験 | 国内第II相試験 |
| | COU-AA-301試験 | 海外第III相試験 |
| 内分泌療法未治療のハイリスク の予後因子を有する*前立腺癌 | PCR3011試験 (LATITUDE試験) | 国際共同第III相試験 |

* 3つの予後因子((1) Gleasonスコアが8以上、(2) 骨スキャンで3カ所以上の骨病変あり、(3) 内臓転移あり(リンパ節転移を除く))のうち、2つ以上を有する。

1. 適正使用に関する注意事項

本ガイドでは、アピラテロン酢酸エステル錠「DSEP」(以下、本剤)の適正使用及び患者さんの安全確保の観点から対象患者の選択及び治療期間中の注意事項等を記載しています。

本剤の使用に際しては、**最新の電子添文及び適正使用ガイドを熟読し、十分な注意を払ってください。**

は電子添文からの抜粋

1) 患者選択基準

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 重度の肝機能障害患者 (Child-PughスコアC) [9.3.1、16.6.1 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
 - 9.1.1 心血管疾患のある患者又はその既往歴のある患者
 - 9.1.2 低カリウム血症の患者又は合併症等により低カリウム血症を起こすおそれのある患者
- 9.3 肝機能障害患者
 - 9.3.1 重度の肝機能障害患者 (Child-PughスコアC)
 - 9.3.2 中等度の肝機能障害患者 (Child-PughスコアB)

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。本剤投与による肝機能検査値の上昇が報告されているため、重度の肝機能障害患者 (Child-PughスコアC) への投与は2. 禁忌、及び9. 特定の背景を有する患者に関する注意、中等度の肝機能障害患者 (Child-PughスコアB) への投与は9. 特定の背景を有する患者に関する注意となっています。

必要に応じ、参考資料 1 臨床試験の患者選択基準を参照してください。 P.59参照

参考 Child-Pugh分類：肝機能障害の重症度の分類で、症状と検査所見を下表のように点数化し、合計点によりA(軽度)、B(中等度)、C(重度)に分類する。

Child-Pughスコアの算出法

| 項目 | 1点 | 2点 | 3点 |
|-----------------------|-----------|----------------|-----------|
| 肝性脳症* | なし | グレード 1～2 | グレード 3～4 |
| 腹水† | なし | 軽度 | 中等度 |
| 血清ビリルビン値(mg/dL：胆汁うっ滞) | <2.0 | 2.0～3.0 | 3.0< |
| 血清アルブミン値(g/dL) | 3.5< | 2.8～3.5 | <2.8 |
| プロトロンビン活性値(%) (INR) | >70(<1.7) | 40～70(1.7～2.3) | <40(>2.3) |

スコアA：5～6点、スコアB：7～9点、スコアC：10～15点

Pugh RN, et al.: Br J Surg 60: 646-649, 1973より改変

* 肝性脳症昏睡度分類

| 昏睡度 | 精神症状 | 参考事項 |
|-----|---|---------------------------------------|
| I | ・睡眠-覚醒リズムの逆転 ・多幸気分、ときに抑うつ状態 ・だらしなく、気にとめない状態 | ・retrospectiveにしか判定できない場合が多い |
| II | ・指南力(時、場所)障害、物を取り違える(confusion) ・異常行動(例：お金をまく、化粧品をゴミ箱に捨てるなど) ・ときに傾眠状態(普通によびかけで開眼し会話ができる) ・無礼な言動があったりするが、医師の指示に従う態度をみせる | ・興奮状態がない ・尿便失禁がない ・羽ばたき振戦あり |
| III | ・しばしば興奮状態又はせん妄状態を伴い、反抗的態度をみせる ・嗜眠傾向(ほとんど眠っている) ・外的刺激で開眼しうるが、医師の指示に従わない、又は従えない(簡単な命令には応じる) | ・羽ばたき振戦あり(患者の協力が得られる場合) ・指南力は高度に障害 |
| IV | ・昏睡(完全な意識の消失) ・痛み刺激には反応する | ・刺激に対して払いのける動作、顔をしかめるなどがみられる |
| V | ・深昏睡 ・痛み刺激にも全く反応しない | |

高橋善弥太：劇症肝炎の全国集計-初発症状からみた意識障害発現までの日数と予後及び定義の検討。高橋忠雄、三辺謙、増田正典、小坂淳夫、市田文弘、織田敏次 編：第12回犬山シンポジウム、A型肝炎・劇症肝炎、1982, pp. 116-125, 中外医学社、東京。

† 腹水(軽度)：コントロール可能、腹水(中等度)：コントロール困難

2) 事前説明

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てください。

●性的活動のある男性患者

本剤投与開始前に妊娠中又は妊娠する可能性のある女性との性的活動の有無を確認し、投与の可否とともにその理由などを説明していただきますようお願いします。妊娠中の女性との性的活動のある患者はコンドームを使用し、妊娠する可能性のある女性との性的活動のある患者はコンドームに加えて別の効果的な避妊法を併用するよう指導してください。 **P.15参照**

2. 投与に際して

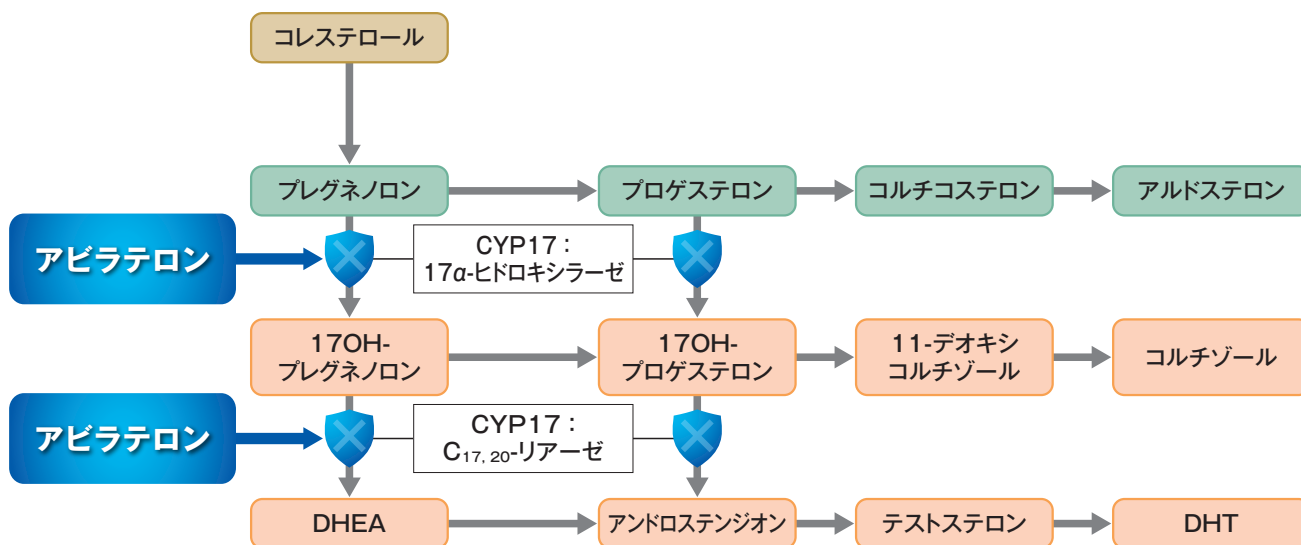
1) 本剤の特徴

アビラテロン酢酸エステルは生体内で速やかにアビラテロンへ加水分解され、17 α -hydroxylase/C_{17,20}-lyase (CYP17) 活性を不可逆的かつ選択的に阻害します。

CYP17は、プレグネロン及びプロゲステロンからテストステロンの前駆体であるデヒドロエピアンドロステロン (DHEA) 及びアンドロステンジオンをそれぞれ産生する酵素です。アビラテロンはCYP17活性を阻害し、アンドロゲンであるテストステロン及びアンドロステンジオンの合成を阻害します。

アビラテロンの作用機序 (社内資料)、Sonpavde G, et al.: Eur Urol 60: 270-278, 2011.

アンドロゲン合成経路における本剤の作用点



DHEA: デヒドロエピアンドロステロン
DHT : ジヒドロテストステロン

アビラテロンの作用機序 (社内資料)、Sonpavde G, et al.: Eur Urol 60: 270-278, 2011.

作用機序



DHEA-s: デヒドロエピアンドロステロンサルフェート

Denmeade SR, et al.: Nat Rev Cancer 2: 389-396, 2002. Mostaghel EA, et al.: Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 22: 243-258, 2008.より作図

2) 効能又は効果

4. 効能又は効果

- 去勢抵抗性前立腺癌
- 内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌

5. 効能又は効果に関連する注意

ハイリスクの予後因子を有する患者の定義等について、「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。[17.1.1-17.1.5参照]

3) 用法及び用量

6. 用法及び用量

プレドニゾンとの併用において、通常、成人にはアピラテロン酢酸エステルとして1日1回1,000mgを空腹時に経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意 (抜粋)

- 7.1 本剤は食事の影響により C_{max} 及びAUCが上昇するため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。
[16.2.2参照]
- 7.2 プレドニゾンの投与に際しては、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、投与すること。[17.1.1-17.1.5参照]

本剤のバイオアベイラビリティは食事の摂取及び食事の内容の影響を強く受け、食事とともに服用すると全身曝露量が増加します。そのため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けてください。 [P.10~11参照](#)

■食事の影響を考慮した本剤の投与スケジュール例

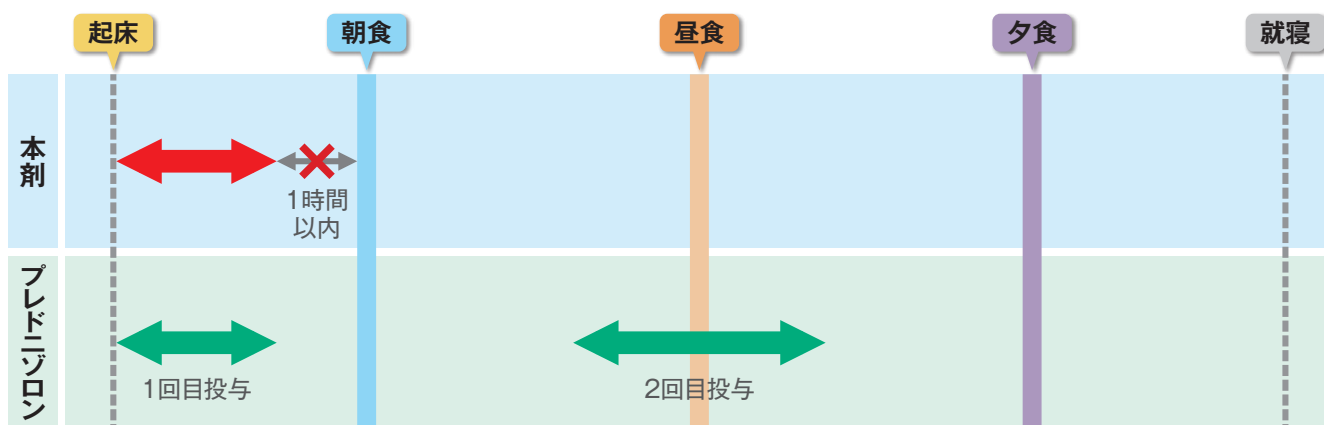
食事の影響を考慮した投与スケジュールの例をご紹介します。

なお、先発医薬品の各臨床試験では、服用のタイミングは以下のように規定されていました。

- ・アビラテロン酢酸エステル錠の服用のタイミングは、「空腹時（食前1時間以上、食後2時間以上を空ける）」とする。
- ・ステロイド10mgを併用する試験では、ステロイドの投与は1日2回（1回5mg）とする。

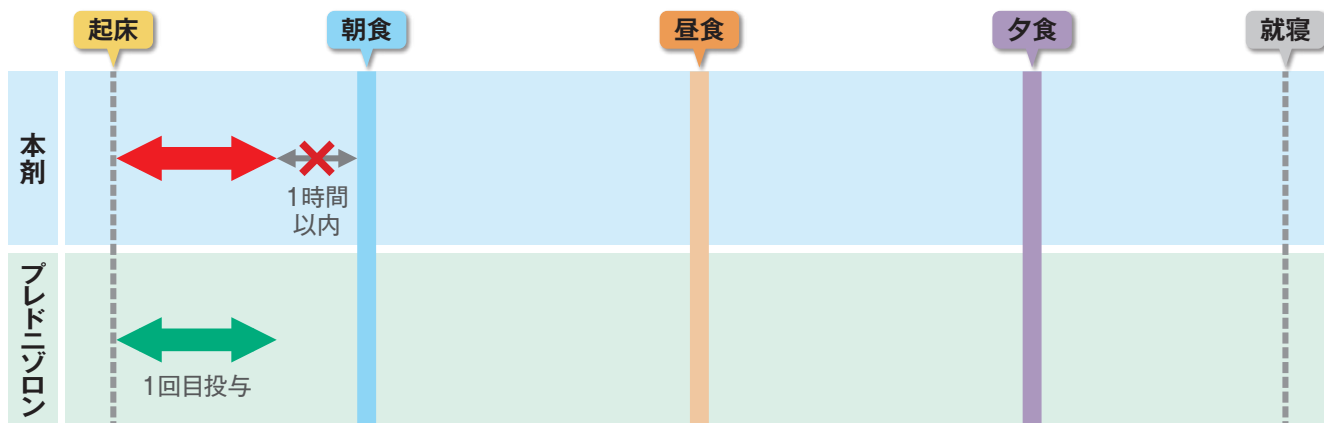
↔ : 本剤 ↔ : プレドニゾン

例1 本剤を起床後に1日1回服用し、プレドニゾンを1日2回服用する場合



- ・去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）：先発医薬品の国内第Ⅱ相試験（JPN-201試験、JPN-202試験）では、プレドニゾン1回5mg1日2回を開始時使用量としました。

例2 本剤を起床後に1日1回服用し、プレドニゾンを1日1回服用する場合



- ・内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌：先発医薬品の国際共同第Ⅲ相試験（PCR3011試験）では、プレドニゾン※1回5mg1日1回を開始時使用量としました。（ただし、鉱質コルチコイド過剰による有害事象が発現した際には、プレドニゾン※5mg/日ずつ増量可能としました。）

※ 国内未承認

患者の生活パターンや本剤以外の薬剤の併用なども考慮のうえ投与スケジュールを決定し、習慣づけるよう患者へ指導してください。

■食事による曝露の増加

- ・本剤のバイオアベイラビリティは食事の摂取及び食事の内容の影響を強く受け、食事とともに服用すると全身曝露量が増加するため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けて投与します。[P.8～9参照](#)
- ・外国人健康成人にアピラテロン酢酸エステル錠 1,000mg を食事（低脂肪食又は高脂肪食）30分後に単回経口投与したとき、空腹時投与と比較して、血漿中アピラテロンの C_{max} 及び AUC_{∞} は、それぞれ7倍及び5倍（低脂肪食）、17倍及び10倍（高脂肪食）増加しました。
本試験では、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められませんでした。

アピラテロン酢酸エステル錠 1,000mg を食事（低脂肪食又は高脂肪食）30分後に単回経口投与したときの血漿中アピラテロンの薬物動態パラメータ

| 薬物動態パラメータ | 高脂肪食 (n=35) | 低脂肪食 (n=36) | 空腹時 (n=35) |
|--------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---------------|
| C_{max} (ng/mL) | 1,270 (487) | 558 (307) | 90.9 (65.3) |
| t_{max} (h) | 2.0 [1.5~4.0] | 3.0 [1.0~6.0] | 2.0 [1.0~4.0] |
| AUC_{last} (ng·h/mL) | 4,347 (1,607) | 2,079 (1,000) | 499 (336) |
| AUC_{∞} (ng·h/mL) | 4,370 (1,616) | 2,092 (1,004) | 509 (338) |
| $t_{1/2}$ (h) | 17.9 (4.87) | 17.6 (4.33) | 15.7 (3.68) |
| 対数変換後の最小二乗平均値の比 | | | |
| | 高脂肪食/空腹時 % (90%信頼区間) (n=35) | 低脂肪食/空腹時 % (90%信頼区間) (n=35) | |
| C_{max} | 1,683 (1,353~2,093) | 726 (584~903) | |
| AUC_{last} | 992 (831~1,183) | 472 (395~563) | |
| AUC_{∞} | 969 (816~1,152) | 462 (388~549) | |

平均値（標準偏差）

t_{max} は中央値[範囲]を示す

アピラテロンの薬物動態に対する食事の影響の検討（社内資料）

参考 低脂肪食と高脂肪食

低脂肪食：総脂肪量＝2.5g；総カロリー＝298.7kcal

高脂肪食：総脂肪量＝52.5g；総カロリー＝826.3kcal

本剤の承認された用法及び用量

6. 用法及び用量

プレドニゾンとの併用において、通常、成人にはアピラテロン酢酸エステルとして1日1回1,000mgを空腹時に経口投与する。

・日本人及び外国人健康成人にアピラテロン酢酸エステル錠 1,000mg を、食事 1 時間前 (投与法 B: 投与 4 時間後に食事摂取) 及び食事の 2 時間後 (投与法 C: 投与 2 時間後に食事摂取、投与法 D: 投与 4 時間後に食事摂取) に単回経口投与したとき、空腹時投与 (投与法 A) と比較して、血漿中アピラテロンの C_{max} 及び AUC_{∞} は、それぞれ 2 及び 1.6 倍、12 及び 7.5 倍、10 及び 7 倍増加しました。

本試験では、死亡、重篤な有害事象、重要な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められませんでした。

アピラテロン酢酸エステル錠 1,000mg を空腹時、食前及び食後に単回経口投与したときの 血漿中アピラテロンの薬物動態パラメータ

| 薬物動態パラメータ | 投与A | 投与B | 投与C | 投与D |
|--------------------------|------------------|------------------|--------------------------|--------------------------|
| | 空腹時 | 空腹時 | 食後 | 食後 |
| | 投与の4時間後に食事 | 投与の1時間後と4時間後に食事 | 食後の2時間後に投与し、更に投与の2時間後に食事 | 食後の2時間後に投与し、更に投与の4時間後に食事 |
| | n=47 | n=47 | n=45 | n=48 |
| C_{max} (ng/mL) | 111 (62.1) | 216 (105) | 1,258 (626) | 1,111 (609) |
| t_{max} (h) | 1.50 [1.00~6.00] | 1.50 [1.00~4.00] | 2.00 [1.00~4.00] | 1.75 [1.00~4.00] |
| AUC_{last} (ng·h/mL) | 598 (292) | 943 (479) | 4,511 (1,993) | 4,071 (1,898) |
| AUC_{∞} (ng·h/mL) | 599 (271) * | 971 (490) † | 4,533 (1,999) | 4,094 (1,907) |
| $t_{1/2}$ (h) | 13.6 (3.36) * | 13.9 (4.60) † | 11.7 (2.74) | 11.9 (2.70) |

日本人と外国人の合算値

平均値 (標準偏差)

t_{max} は中央値 [範囲] を示す

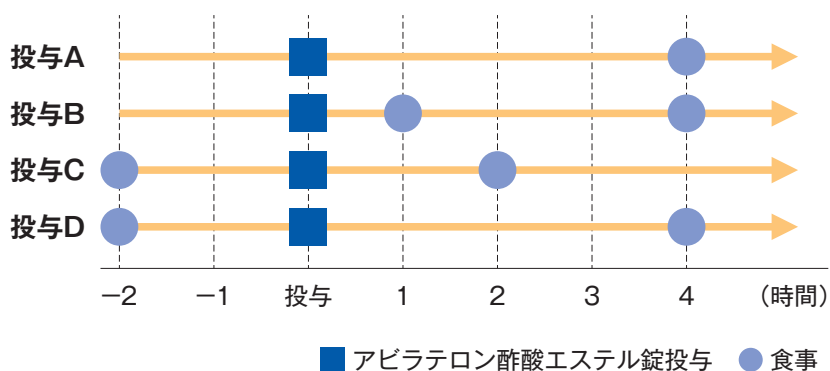
食事はいずれも中程度の脂肪量 (12g) の日本食 (総カロリー=412kcal)

* n=43

† n=45

アピラテロンの薬物動態に対する食事のタイミングの影響の検討 (社内資料)

アピラテロン酢酸エステル錠 1,000mg の単回経口投与と食事のタイミング



■飲み忘れへの対応

●本剤について

- ・本剤の服用を忘れ、その日のうちに思い出した場合は、空腹時に1回分を服用してください。次の日からは、またいつもの時間に服用してもかまいません。本剤投与後、約8時間（から12時間）でトラフレベルに近い濃度に低下するため¹⁾、先発医薬品の承認時国内臨床試験では、最低8時間の間隔を空けることが好ましいとされていました。
- ・本剤の服用を1日忘れた場合、翌日から通常の1日用量で再開してください。2日分の用量を一度に服用しないよう指導してください。
- ・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。

●プレドニゾロンについて

- ・プレドニゾロン1日2回の服用のうちの1回を忘れた場合は、気が付いたときに1回分を服用してください。ただし、次の服用時間が近い場合は服用しないでいき、次に服用する時間から服用してください。2回分を一度に服用しないでください。
- ・プレドニゾロンの服用を2日以上忘れた場合、直ちに医師に知らせるよう指導してください。プレドニゾロンの服用状況及びステロイド離脱症状発現の有無を確認してください。診察後は状況に応じて投与再開を検討してください。

1) 健康成人におけるアビラテロンの薬物動態の検討（社内資料）

■プレドニゾロン併用の注意点

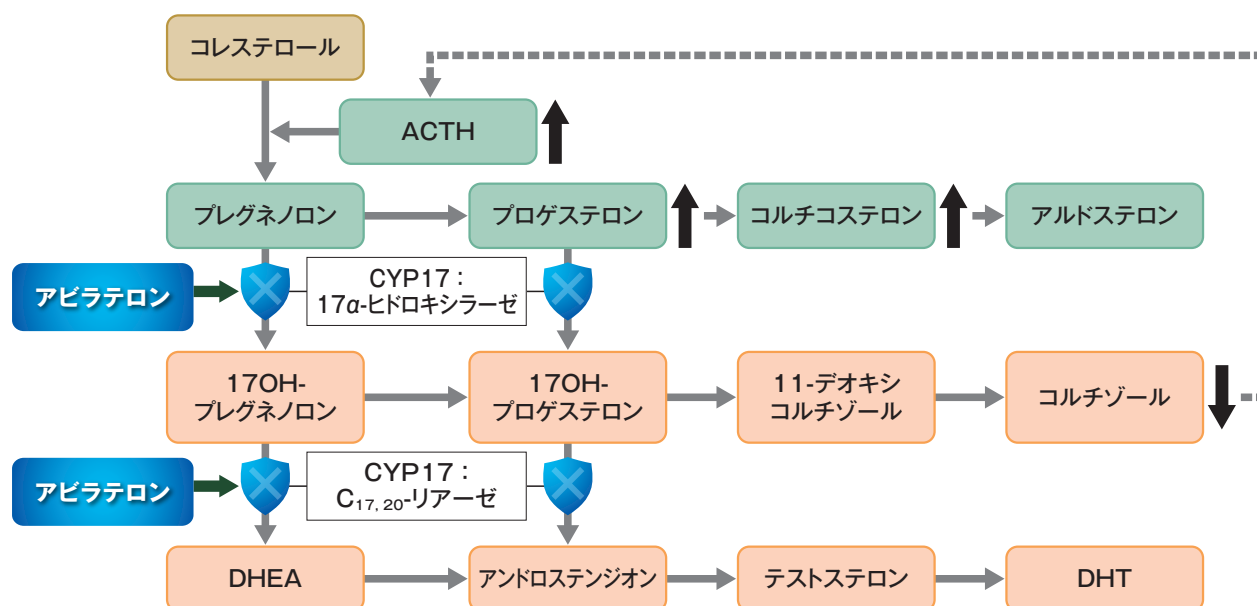
●プレドニゾロンの投与について

本剤のCYP17阻害作用により、糖質コルチコイドであるコルチゾールの合成が減少すると、フィードバック作用が働き視床下部-下垂体-副腎系の亢進が起こりACTH濃度が上昇します。これにより鉱質コルチコイド作用を有するステロイド濃度が上昇し、高血圧、低カリウム血症、体液貯留等が症状としてあらわれます（鉱質コルチコイド過剰状態）。

鉱質コルチコイド過剰に伴う高血圧 [P.43~44参照](#)、低カリウム血症 [P.36~40参照](#)、体液貯留/浮腫 [P.41~42参照](#) などの症状を予防、緩和するため、本剤投与時に糖質コルチコイド（プレドニゾロン）の併用が必要です。

プレドニゾロンの投与に際しては、本剤の電子添文「17. 臨床成績」の項及びプレドニゾロンの電子添文を参照してください。

本剤投与によるアンドロゲン合成経路への影響



DHEA: デヒドロエピアンドロステロン

DHT : ジヒドロテストステロン

アビラテロンの作用機序（社内資料）、Sonpavde G, et al.: Eur Urol 60: 270-278, 2011.

＜本剤投与中＞

●本剤投与中のプレドニゾロンの減量や休薬について

本剤とプレドニゾロンとの併用投与期間中に、プレドニゾロンの一時的な減量や休薬を必要とする状況が想定されます。このような場合には、本剤の投与継続によるベネフィットと、鉱質コルチコイド過剰による有害事象の発現リスクを慎重に評価する必要があります。そのうえで、本剤の投与継続によるベネフィットがリスクを上回ると医師が判断した場合、鉱質コルチコイド過剰による有害事象の発現を注意深く観察しながら、本剤が投与継続されることはやむを得ないと考えられます。なお、この場合でもプレドニゾロンの休薬期間が長期間に及ぶ場合には、本剤の投与中止を考慮してください。

●本剤投与中のプレドニゾロンの増量について

先発医薬品の転移性去勢抵抗性前立腺癌を対象とした2つの国内第Ⅱ相試験（JPN-201試験、JPN-202試験）では、プレドニゾロン1回5mg1日2回、内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（PCR3011試験）では、プレドニゾン※1回5mg1日1回でしたが、患者が「通常と異なるストレスにさらされる場合」は、ストレス状況下に置かれる前後及びその最中にプレドニゾロンの増量を考慮してください。その他、患者の状況に応じて、適宜プレドニゾロンの増量、あるいは他のステロイドの補充を検討してください。ステロイドの増量にあたっては、副腎不全症患者に対するストレス下でのステロイド補充量を参考にしてください（下表参照）。本剤投与時には、患者の状況に応じて、プレドニゾロンの増減を考慮するようお願いします。

※ 国内未承認

参考 副腎不全症患者に対するストレス下でのステロイド補充

| 医学的・外科的ストレス | ステロイド投与量 |
|--|--|
| 軽度 鼠径ヘルニア修復、大腸鏡、軽度発熱、胃腸炎、 軽度～中等度悪心・嘔吐 | 25mg/日HCあるいは5mg/日mPSL 該当日のみ経静脈的あるいは経口投与 |
| 中等度 開腹下胆嚢、半結腸切除、高度発熱、肺炎、重症胃腸炎 | 50～75mg/日HCあるいは10～15mg/日mPSL 該当日のみ経静脈的投与 1～2日で通常量まで減量 |
| 重度 胸部大手術、Whipple手術、肝切除、膵炎 | 100～150mg/日HCあるいは20～30mg/日mPSL 該当日のみ経静脈的投与 1～2日で通常量まで減量 |
| 瀕死 敗血症性低血圧・ショック | 50～100mg HC×6時間ごとivあるいは0.18mg/kg/時HC div+ 50μg/日FC ショック離脱まで継続 バイタル、血中ナトリウムをみながら漸減 |

HC：ヒドロコルチゾン、mPSL：メチルプレドニゾロン、FC：フルドコルチゾン

Coursin DB and Wood KE: JAMA 287: 236-240, 2002.より改変

＜本剤中止後＞

●本剤中止後にプレドニゾロンの投与を継続する場合

本剤中止後にプレドニゾロンの投与を継続する場合は、必要に応じて処方医の判断でプレドニゾロン投与量の維持、漸減又は増量など適宜調整を行うようにしてください。

●本剤中止後にプレドニゾロンの投与を中止する場合

本剤中止後にプレドニゾロンの投与を中止する場合は、プレドニゾロン漸減法（Tapering）を行うようにしてください。プレドニゾロン漸減法（Tapering）は、患者のプレドニゾロンの投与期間などにより異なります。患者の状態に応じ、処方医の判断で減量幅、期間などの調整を行うようにしてください。

参考 スteroid離脱症状について

一般に、糖質コルチコイドを長期に服用した場合、視床下部・下垂体・副腎 (HPA) 系が抑制される結果、副腎皮質が萎縮し、ステロイドホルモンが分泌されなくなります。その状態でステロイド剤を急に中止すると、体内の糖質コルチコイド濃度が急に低下し、発熱、頭痛、食欲不振、脱力感、筋肉痛、関節痛、ショック、悪心、嘔吐、倦怠感、起立性低血圧、低血糖などの離脱症状があらわれることがあります。ステロイド剤を中止する場合は漸減法 (Tapering) を行ってください。

■ステロイド離脱症状 (コルチゾール欠乏症状)

| | |
|--------------------------|-------------------------|
| 易疲労感、脱力感 | 精神異常 (無気力、嗜眠、不安、性格変化など) |
| 食欲不振、体重減少 | 発熱 |
| 消化器症状 (悪心、嘔吐、便秘、下痢、腹痛など) | 低血糖症状 |
| 血圧低下 | 関節痛 |

Yanase T, et al.: Endocr J 63: 765-784, 2016.

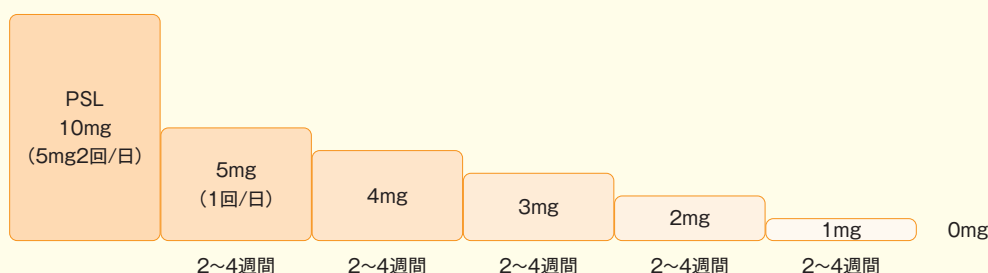
■プレドニゾロン漸減法 (Tapering) の紹介

内分泌代謝学のご専門の先生にご監修いただいた、プレドニゾロンを1日5~10mg併用していた場合の漸減法を示します。以下の点に留意し、あくまで例示として参照してください。

- ・漸減法には、**患者の個人差が大きく影響**します。また、エビデンスは確立していません。
- ・**患者の状態を観察**しながら、医師の責任で適切な減量を行ってください。

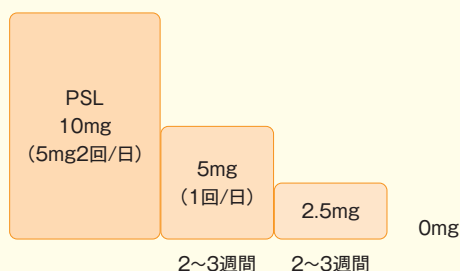
参考例①

プレドニゾロン10mgから2~4週間ごとに1mg/日で減量する場合



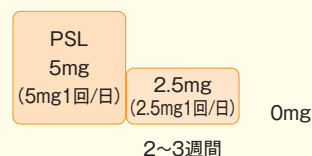
参考例②

プレドニゾロン10mgから2~3週間ごとに2.5mg/日で減量する場合



参考例③

プレドニゾロン5mgから減量する場合



<その他>

●プレドニゾロンの長期投与について

プレドニゾロンを長期に投与した場合、易感染、ステロイド性骨粗鬆症 [P.51~52参照](#)、続発性副腎皮質機能不全 [P.47参照](#)、消化管潰瘍、糖尿病及び精神障害等があらわれることがあるため注意が必要です。

プレドニゾロンの長期あるいは大量投与中の患者、又は投与中止後6カ月以内の患者では、免疫機能が低下していることがあり、生ワクチンの接種により、ワクチン由来の感染を増強又は持続させるおそれがあるため、これらの患者には生ワクチンを接種しないでください。

4) 適用上の注意 (薬剤の取り扱いについて)

●女性への投与

本剤は女性に対する適応はありません。

妊娠中又は妊娠の可能性のある女性への使用を想定しておらず、妊婦への使用経験はありません。

発生毒性試験にてラットに経口投与したところ、アピラテロンは妊娠に影響を与え、CYP17阻害剤の使用で母体のホルモンレベルの変化を引き起こすことが想定され、胎児の発育に影響を与えると考えられます。

●性的活動のある男性患者

アピラテロン又はその代謝物が精液中に移行するかは不明ですが、妊娠中の女性との性的活動のある患者はコンドームを使用し、妊娠する可能性のある女性との性的活動のある患者はコンドームに加えて別の効果的な避妊法を併用するよう指導してください。

●本剤の取り扱い

分割・粉砕による投与

承認された用法ではなく、分割・粉砕後の安定性についてデータがないため、錠剤を分割・粉砕しないでください。分割・粉砕による調剤者及び患者の家族など周囲の方々への曝露の視点からも分割・粉砕しないでください。

5) 治療期間中の検査と注意事項 (観察項目)

8. 重要な基本的注意 (抜粋)

- 8.1 血圧の上昇、低カリウム血症、体液貯留があらわれることがあるので、下記の点に留意すること。[9.1.1、9.1.2、10.2、11.1.3参照]
- 8.1.1 本剤投与開始前に血清カリウム値等の血清電解質濃度を測定し、低カリウム血症が認められた場合には、血清カリウム値を補正した後に、本剤の投与を開始すること。定期的に血清カリウム値等の血清電解質濃度の測定を行うこと。
- 8.1.2 本剤投与中は定期的に血圧測定、血液検査、体重の測定等を行い、患者の状態を十分に観察すること。必要に応じて降圧剤の投与、カリウムの補給を行うなど、適切な処置を行うこと。
- 8.2 劇症肝炎があらわれることがあり、また、肝機能障害があらわれ、肝不全に至ることがあるので、本剤投与中は定期的 (特に投与初期は頻回) に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[7.3、11.1.2参照]

参考 先発医薬品の臨床試験時の観察項目、実施頻度

先発医薬品の臨床試験時の観察項目、実施頻度は下表のとおりです。肝機能のモニタリングは、投与初期は頻回に実施してください。

| 観察項目 | 検査項目 | 投与前 (再開前) | 投与開始後 (投与再開後) 最初の3カ月 | | | | | |
|------|-----------|--------------------------|-------------------------|----|------|----|------|-----|
| | | | 1カ月後 | | 2カ月後 | | 3カ月後 | |
| | | | 2週 | 4週 | 6週 | 8週 | 10週 | 12週 |
| 臨床検査 | 肝機能検査値異常 | Child-Pugh分類 | ○ [†] | | | | | |
| | | ALT値* | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| | | AST値* | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| | | ビリルビン値* | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| | 低カリウム血症 | 血清カリウム値* | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| | 血小板減少 | 血小板数 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 一般所見 | 高血糖/耐糖能異常 | 随時血糖 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| | | HbA1c | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| | 高血圧 | 血圧* | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| | 体液貯留/浮腫 | 体重* | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| | | 眼瞼、足首などのむくみ [†] | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |

* 電子添文で定期的に観察することが定められている項目

† 一般的又は先発医薬品の国内臨床試験で認められているため、適宜観察することが推奨される項目

‡ 電子添文にてChild-PughスコアC (重度の肝機能障害患者) は2. 禁忌、及び9. 特定の背景を有する患者に関する注意、Child-PughスコアB (中等度の肝機能障害患者) は9. 特定の背景を有する患者に関する注意に設定しています

先発医薬品の海外第Ⅲ相試験で認められた肝機能異常の半数以上が、投与開始後最初の3カ月以内に発現したことを踏まえ、先発医薬品の国内第Ⅱ相試験では投与開始後最初の3カ月間は2週ごとに肝機能検査を実施し、アピラテロン酢酸エステル錠の安全性を確認しました。このため、肝機能のモニタリングは投与開始後 (再開後) 最初の3カ月間は、少なくとも2週ごと、以降は月1回を目安に実施することを推奨します。

■ 骨シンチグラフィについて

病態が改善しているにもかかわらず骨シンチグラフィの所見が悪化していた例 (フレア) が報告されていますので¹⁾、骨シンチグラフィを用いた評価は、本剤投与開始12週以降に実施することが望まれます。また、アルカリホスファターゼ (ALP) やオステオカルシンなどの検査結果とあわせ、骨病変については総合的に評価してください。

1) Ryan CJ, et al.: Clin Cancer Res 17: 4854-4861, 2011.

| 投与開始後（投与再開後） 4カ月後～ | | | 留意点 |
|-----------------------|------|------|---|
| 4カ月後 | 5カ月後 | 6カ月後 | |
| ○ | ○ | ○ | <ul style="list-style-type: none"> ・アビラテロン酢酸エステル錠投与により肝機能検査値の顕著な上昇が報告されています ・投与開始（再開）後、最初の3カ月間は2週ごと、以降は月1回観察してください ・肝障害を示唆する臨床症状又は徴候が発現した場合には、速やかに測定してください |
| ○ | ○ | ○ | |
| ○ | ○ | ○ | |
| ○ | ○ | ○ | <ul style="list-style-type: none"> ・鉱質コルチコイド濃度上昇により低カリウム血症があらわれるおそれがありますので、定期的に観察してください ・うっ血性心不全の重大なリスクがある患者に対しては、投与開始（再開）後、最初の3カ月間は2週ごと、以降は月1回観察してください ・投与期間中に低カリウム血症が認められた場合又は低カリウム血症の既往歴を有する場合は、1週間に1回以上の頻度で臨床検査の電解質の評価を実施することを推奨します。 |
| ○ | ○ | ○ | |
| ○ | ○ | ○ | |
| ○ | ○ | ○ | <ul style="list-style-type: none"> ・出血症状などの血小板減少に関連する症状を定期的に観察してください ・糖尿病を合併する患者に対しては、本剤及びプレドニゾロンによる治療により糖尿病が悪化するおそれがあります。糖尿病が適切にコントロールされているか確認してください |
| ○ | ○ | ○ | |
| ○ | ○ | ○ | |
| ○ | ○ | ○ | <ul style="list-style-type: none"> ・鉱質コルチコイド濃度上昇により高血圧があらわれるおそれがありますので、定期的に観察してください ・うっ血性心不全の重大なリスクがある患者に対しては、投与開始（再開）後、最初の3カ月間は2週ごと、以降は月1回観察してください |
| ○ | ○ | ○ | |
| ○ | ○ | ○ | |
| ○ | ○ | ○ | <ul style="list-style-type: none"> ・体液貯留/浮腫の指標として、定期的に観察してください |
| ○ | ○ | ○ | |

肝機能のモニタリングに基づく投与フローチャートは、[P.26](#) を参照してください。

先発医薬品の国内臨床試験における副作用の管理は、[P.60～62](#) を参照してください。

6) 副作用による用法及び用量の変更

7. 用法及び用量に関連する注意 (抜粋)

7.3 本剤投与中に肝機能検査値の上昇が認められた場合は、以下の基準を参考に、休薬、減量又は中止すること。[8.2、11.1.2参照]

| 検査項目 | 用法・用量変更の目安 |
|--|---|
| ALT、AST値 > 施設正常値上限の5倍 又は ビリルビン値 > 施設正常値上限の3倍 | 検査値が投与前値若しくはALT、AST値が施設正常値上限の2.5倍以下かつビリルビン値が施設正常値上限の1.5倍以下に回復するまで休薬する。回復後は750mgに減量して投与を再開する。 肝機能検査値異常が再発した場合、検査値が投与前値若しくはALT、AST値が施設正常値上限の2.5倍以下かつビリルビン値が施設正常値上限の1.5倍以下に回復するまで休薬する。回復後は500mgに減量して投与を再開する。検査値が再度悪化した場合は投与を中止する。 |
| ALT、AST値 > 施設正常値上限の20倍 又は ビリルビン値 > 施設正常値上限の10倍 | 投与を中止する。 |

13. 過量投与

13.1 症状

過量投与により、低カリウム血症及びそれに伴う無力症、悪心、嘔吐等の症状が発現することがある。

参考 本剤の休薬/減量/再開及び中止の目安(先発医薬品の国内臨床試験の基準を参考に設定)

必要に応じて先発医薬品の国内臨床試験の基準を参考にしてください。ただし、患者の状態に応じた対応を優先してください。

■本剤の一般的な減量基準

臨床検査値や患者の状態を観察し、減量の必要性が認められた場合は、段階的な減量を検討してください。2段階減量でコントロール不良な場合は、本剤の投与中止を検討してください。

なお、先発医薬品の国内第Ⅱ相試験では、有害事象管理のために減量する場合、2段階の減量を可能としていました。また、アピラテロン酢酸エステル錠減量後の再増量は認めていませんでした。

| 初回投与量 | 1段階減量 | 2段階減量* |
|---------|-------|--------|
| 1,000mg | 750mg | 500mg |

* 本剤の電子添文上、7. 用法及び用量に関連する注意では、本剤投与中にALT、AST及びビリルビンの上昇が認められた場合は投与中止又は休薬を検討し、休薬後に投与を再開する際の用量は本剤750mg/日とすること、となっています。

■本剤の休薬/減量/再開の目安

以下の副作用の管理は、本剤の休薬/減量/再開の目安を参考に対応してください。 **P.60~62参照**

- ・肝障害(肝機能検査値異常)
- ・低カリウム血症
- ・体液貯留/浮腫
- ・高血圧
- ・鉍質コルチコイドに起因しない副作用

■本剤の投与中止の目安

本剤による治療中に以下の項目に該当した場合は、速やかに本剤の投与中止を考慮してください。なお、肝機能障害及び高血圧、体液貯留/浮腫により投与を中止した場合、本剤は再投与しないでください。

| 項目 | 中止の目安 |
|--------------|------------------------|
| ALT値 AST値 | 施設正常値上限の20倍以上 |
| ビリルビン値 | 施設正常値上限の10倍以上 |
| 高血圧 | 2段階の減量後の再投与において、再発した場合 |

3. 注意を要する副作用等とその対策

1) 肝障害(肝機能検査値異常を含む)

肝障害(肝機能検査値異常を含む)*は重大な副作用に分類されています。本剤による肝機能異常の作用機序は明確ではないものの、アビラテロン酢酸エステル錠の投与で認められる肝障害の大半は**肝機能異常として報告されています**。また、タキサンを含む化学療法後に進行した転移性去勢抵抗性前立腺癌を有する被験者を対象としたアビラテロン酢酸エステルの非盲検試験(海外第Ⅲ相試験)において、アビラテロン酢酸エステル錠との因果関係が否定できないPossible Hy's law case(P.22の参考を参照)に該当する症例が2例認められていることから、肝障害は本剤投与時の注意すべき副作用と言えます。

※ 集計対象: MedDRA SMQ「胆道関連臨床検査、徴候及び症状」、「肝臓に起因する胆汁うっ滞及び黄疸」、「肝不全、肝線維症、肝硬変及びその他の肝障害関連の症状」、「非感染性肝炎」及び「肝臓関連臨床検査、徴候及び症状」

発現状況・発現時期

<去勢抵抗性前立腺癌>

・先発医薬品の国内第Ⅰ、Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験における肝障害の発現状況は下表のとおりでした。

国内第Ⅰ、Ⅱ相試験における肝障害(肝機能検査値異常を含む)の副作用*[†]発現状況

| MedDRA/J V15.0 | JPN-102* (n=27) | JPN-201 [†] (n=48) | JPN-202 [†] (n=47) |
|----------------|--------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| ALT増加 | 11 (40.7%) | 9 (18.8%) | 3 (6.4%) |
| AST増加 | 10 (37.0%) | 9 (18.8%) | 4 (8.5%) |
| 低アルブミン血症 | 7 (25.9%) | 1 (2.1%) | 0 |
| γ-GTP増加 | 4 (14.8%) | 0 | 0 |
| LDH増加 | 1 (3.7%) | 1 (2.1%) | 1 (2.1%) |
| 高ビリルビン血症 | 1 (3.7%) | 2 (4.2%) | 0 |

* アビラテロン酢酸エステル錠との因果関係が「関連なし」以外の有害事象について集計

(先発医薬品承認時)

† アビラテロン酢酸エステル錠との因果関係が「関連なし」、「多分なし」以外の有害事象について集計

国内第Ⅱ相試験におけるすべての肝障害(肝機能検査値異常を含む)の有害事象(因果関係を問わない)発現状況

| | JPN-201 (n=48) | JPN-202 (n=47) |
|---------|-------------------|-------------------|
| 肝障害 | 20 (41.7%) | 10 (21.3%) |
| グレード3以上 | 5 (10.4%) | 3 (6.4%) |
| 投与中止 | 3 (6.3%) | 0 |

(先発医薬品承認時)

グレードはCTCAE V3.0に基づく
MedDRA/J V15.0

- ・両試験ともにグレード4及びグレード5の肝障害の有害事象は認められませんでした。
- ・疾患進行により未回復となったJPN-201試験の1例を除き、アビラテロン酢酸エステル錠のグレード3以上の肝障害の有害事象発現症例は、投与中止又は減量、投与中断により回復しました。
- ・JPN-201試験及びJPN-202試験のグレード3以上の肝障害の有害事象について、ベースライン又はグレード1までの回復の期間は4~29日(中央値20日)でした。
- ・肝障害の有害事象によりアビラテロン酢酸エステル錠の投与中止に至った症例は、JPN-201試験で3例(6.3%; すべて肝機能異常)にみられ、JPN-202試験ではみられませんでした。

国内第Ⅱ相試験における発現時期別にみた肝障害の有害事象(因果関係を問わない)

| | 有害事象の種類(PT) (MedDRA/J V15.0) | 肝障害の発現時期 | | |
|---------|---------------------------------|-----------|-----------|----------|
| | | 全期間* | ≤サイクル3* | ≥サイクル4* |
| JPN-201 | 肝機能異常(ALT・AST・γ-GTP異常等) | 17(35.4%) | 14(29.2%) | 5(11.4%) |
| | グレード3以上 | | 5(10.4%) | 1(2.3%) |
| | 高ビリルビン血症 | 5(10.4%) | 2(4.2%) | 3(6.8%) |
| | グレード3以上 | | 0 | 0 |
| JPN-202 | 低アルブミン血症 | 1(2.1%) | 0 | 1(2.3%) |
| | グレード3以上 | | 0 | 0 |
| JPN-202 | 肝機能異常(ALT・AST・γ-GTP異常等) | 10(21.3%) | 8(17.0%) | 3(7.5%) |
| | グレード3以上 | | 2(4.3%) | 1(2.5%) |

* 安全性解析対象：JPN-201試験では、全期間及び≤サイクル3は48例、≥サイクル4は44例
JPN-202試験では、全期間及び≤サイクル3は47例、≥サイクル4は40例

(先発医薬品承認時)

海外第Ⅲ相試験における肝障害の有害事象(因果関係を問わない)発現状況*

| MedDRA/J V15.0 | COU-AA-302 | | COU-AA-301 | |
|----------------|-------------------------------|------------------|-------------------------------|------------------|
| | アビラテロン 酢酸エステル錠群 (n=542) | プラセボ群 (n=540) | アビラテロン 酢酸エステル錠群 (n=791) | プラセボ群 (n=394) |
| 肝機能異常 | 78(14.4%) | 37(6.9%) | 41(5.2%) | 19(4.8%) |
| 高ビリルビン血症 | 13(2.4%) | 7(1.3%) | 12(1.5%) | 8(2.0%) |
| 低アルブミン血症 | 4(0.7%) | 5(0.9%) | 8(1.0%) | 5(1.3%) |

* いずれかの試験のアビラテロン酢酸エステル錠群で1%以上に発現した事象(PT)を抜粋

<内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌>

・先発医薬品の国際共同第Ⅲ相試験における肝障害の発現状況は下表のとおりでした。

国際共同第Ⅲ相試験における肝障害の有害事象(因果関係を問わない)発現状況*

| MedDRA/J V18.0 | 全集団 | | 日本人集団 | |
|----------------|-------------------------------|------------------|------------------------------|-----------------|
| | アビラテロン 酢酸エステル錠群 (n=597) | プラセボ群 (n=602) | アビラテロン 酢酸エステル錠群 (n=35) | プラセボ群 (n=35) |
| ALT増加 | 98(16.4%) | 77(12.8%) | 8(22.9%) | 11(31.4%) |
| AST増加 | 87(14.6%) | 68(11.3%) | 8(22.9%) | 10(28.6%) |
| 高ビリルビン血症 | 17(2.8%) | 3(0.5%) | 4(11.4%) | 0 |
| 肝酵素上昇 | 7(1.2%) | 2(0.3%) | 0 | 0 |
| 低アルブミン血症 | 3(0.5%) | 2(0.3%) | 1(2.9%) | 0 |

* 全集団のアビラテロン酢酸エステル錠群で1%以上に発現した事象(PT)及び低アルブミン血症を抜粋

(先発医薬品効能追加承認時)

国際共同第Ⅲ相試験の日本人集団における肝障害の有害事象発現状況

- ・肝障害はアビラテロン酢酸エステル錠群12例(34.3%)、プラセボ群13例(37.1%)に認められました。
- ・グレード3の肝障害はアビラテロン酢酸エステル錠群で3例[8.6%；ALT増加、AST増加、肝機能異常が各1例]、プラセボ群で1例[2.9%；ALT増加及びAST増加]でした。
- ・グレード4の肝障害はアビラテロン酢酸エステル錠群、プラセボ群ともに認められませんでした。
- ・肝障害の有害事象により投与中止に至った症例は、アビラテロン酢酸エステル錠群ではみられず、プラセボ群2例[5.7%；いずれもALT増加]にみられました。

グレードはCTCAE V4.0に基づく

参考 Hy's law

Hy's lawは肝細胞障害型の薬物性肝障害に対する概念です¹⁾。

ある対象集団で以下の3つを満たす症例が試験薬群に1例以上認められた場合、より大規模な集団においてその10分の1以上の頻度で重篤な薬物性肝障害が発現すると考えられています。

- ① トランスアミナーゼ値 (ALT値、AST値) について、試験薬群における施設正常値上限の3倍以上となる発現頻度が対照群に比べて高い
- ② 総ビリルビン値が施設正常値上限の2倍以上となる症例が、試験薬群に1例以上みられる
- ③ ①②の臨床検査値異常について他に考えられる原因がない

上記の基準を踏まえて、Guidance for Industry. Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation (U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, CDER, CBER, 2009年7月)²⁾では、下記3項目に該当する症例をPossible Hy's law caseと定義し、開発段階の薬剤における薬物性肝障害の重症化の評価指標としており、申請時に該当する症例情報の提出が求められています。

- トランスアミナーゼ値 (ALT値、AST値) が施設正常値上限の3倍超
- 総ビリルビン値が施設正常値上限の2倍以上
- アルカリホスファターゼ値が施設正常値上限の2倍未満

1) Zimmerman HJ: Hepatotoxicity, The Adverse Effects of Drugs and Other Chemicals on the Liver 2nd ed, 1999, pp. 427-456, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.

2) FDA, CDER and CBER (2009) Guidance for Industry. Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation.

肝障害のリスクファクター

・先発医薬品の国内第Ⅱ相試験において、アピラテロン酢酸エステル錠投与開始前のALT・AST・ビリルビンが施設正常上限値より高値の患者では、肝障害の発現率が高い傾向が認められました。

国内第Ⅱ相試験におけるアピラテロン酢酸エステル錠投与開始前のリスク因子別にみた、グレード3以上の肝障害発現リスク (JPN-201試験)

| | カテゴリー | グレード3以上の肝毒性 | | オッズ比 (行1/行2) | Log OR [95%CI] |
|---------------------|-------|-------------|------------|-----------------|-----------------------|
| | | あり | なし | | |
| 年齢 | <65歳 | 1 (2.1%) | 8 (16.7%) | 1.09 | 0.09 [-2.23-2.41] |
| | ≥65歳 | 4 (8.3%) | 35 (72.9%) | | |
| ベースラインの体重 | <中央値 | 2 (4.2%) | 22 (45.8%) | 0.64 | -0.45 [-2.34-1.43] |
| | ≥中央値 | 3 (6.3%) | 21 (43.8%) | | |
| ベースラインの体表面積 | <中央値 | 3 (6.3%) | 21 (43.8%) | 1.57 | 0.45 [-1.43-2.34] |
| | ≥中央値 | 2 (4.2%) | 22 (45.8%) | | |
| ベースラインの身長 | <中央値 | 4 (8.3%) | 20 (41.7%) | 4.60 | 1.53 [-0.75-3.80] |
| | ≥中央値 | 1 (2.1%) | 23 (47.9%) | | |
| ベースラインのALT | 高値 | 3 (6.3%) | 3 (6.3%) | 20.00 | 3.00 [0.86-5.14] |
| | 正常/低値 | 2 (4.2%) | 40 (83.3%) | | |
| ベースラインのAST | 高値 | 4 (8.3%) | 12 (25.0%) | 10.33 | 2.34 [0.04-4.63] |
| | 正常/低値 | 1 (2.1%) | 31 (64.6%) | | |
| ベースラインの総ビリルビン値 | 高値 | 2 (4.2%) | 2 (4.2%) | 13.67 | 2.61 [0.33-4.90] |
| | 正常/低値 | 3 (6.3%) | 41 (85.4%) | | |
| ベースラインのクレアチニンクリアランス | <中央値 | 2 (4.2%) | 22 (45.8%) | 0.64 | -0.45 [-2.34-1.43] |
| | ≥中央値 | 3 (6.3%) | 21 (43.8%) | | |
| ベースラインのECOG PS | 0 | 3 (6.3%) | 37 (77.1%) | 0.24 | -1.41 [-3.40-0.57] |
| | 1 | 2 (4.2%) | 6 (12.5%) | | |
| 肝機能異常の既往歴 | あり | 1 (2.1%) | 4 (8.3%) | 2.44 | 0.89 [-1.53-3.31] |
| | なし | 4 (8.3%) | 39 (81.3%) | | |
| 消炎鎮痛剤の併用 | あり | 3 (6.3%) | 24 (50.0%) | 1.19 | 0.17 [-1.72-2.06] |
| | なし | 2 (4.2%) | 19 (39.6%) | | |
| 脂肪肝の既往歴 | あり | 0 | 4 (8.3%) | 0.80 | -0.23 [-3.28-2.83] |
| | なし | 5 (10.4%) | 39 (81.3%) | | |
| フルタミドの使用歴 | あり | 2 (4.2%) | 30 (62.5%) | 0.29 | -1.24 [-3.15-0.66] |
| | なし | 3 (6.3%) | 13 (27.1%) | | |
| スタチンの使用歴 | あり | 0 | 5 (10.4%) | 0.64 | -0.45 [-3.48-2.58] |
| | なし | 5 (10.4%) | 38 (79.2%) | | |

注：トランスアミナーゼ上昇や高ビリルビン血症に加え、MedDRA標準検索式を参考に低アルブミン血症やLDH増加等、「胆道関連臨床検査、徴候及び症状」、「肝臓に起因する胆汁うっ滞及び黄疸」、「肝不全、肝線維症、肝硬変及びその他の肝障害関連の症状」、「非感染性肝炎」及び「肝臓関連臨床検査、徴候及び症状」も肝毒性の範疇と定義し解析。

(ただし、低アルブミン血症、LDH増加ともにグレード3以上を呈した症例はなく、該当する肝毒性はトランスアミナーゼ上昇及び高ビリルビン血症のみ)

大園誠一郎ほか：泌尿器外科 28: 87-97, 2015.

国内第Ⅱ相試験におけるアビラテロン酢酸エステル錠投与開始前のリスク因子別にみた、グレード3以上の肝障害発現リスク
(JPN-202試験)

| | カテゴリー | グレード3以上の肝毒性 | | オッズ比 (行1/行2) | Log OR [95%CI] |
|---------------------|-------|-------------|-----------|-----------------|-----------------------|
| | | あり | なし | | |
| 年齢 | <65歳 | 0 | 13(27.7%) | 0.25 | -1.38 [-4.37-1.61] |
| | ≥65歳 | 4(8.5%) | 30(63.8%) | | |
| ベースラインの体重 | <中央値 | 2(4.3%) | 21(44.7%) | 1.05 | 0.05 [-2.00-2.10] |
| | ≥中央値 | 2(4.3%) | 22(46.8%) | | |
| ベースラインの体表面積 | <中央値 | 2(4.3%) | 21(44.7%) | 1.05 | 0.05 [-2.00-2.10] |
| | ≥中央値 | 2(4.3%) | 22(46.8%) | | |
| ベースラインの身長 | <中央値 | 3(6.4%) | 20(42.6%) | 3.45 | 1.24 [-1.10-3.58] |
| | ≥中央値 | 1(2.1%) | 23(48.9%) | | |
| ベースラインのALT | 高値 | 1(2.1%) | 1(2.1%) | 14.00 | 2.64 [-0.37-5.65] |
| | 正常/低値 | 3(6.4%) | 42(89.4%) | | |
| ベースラインのAST | 高値 | 4(8.5%) | 6(12.8%) | 51.92 | 3.95 [0.91-6.99] |
| | 正常/低値 | 0 | 37(78.7%) | | |
| ベースラインの総ビリルビン値 | 高値 | 1(2.1%) | 0 | 37.29 | 3.62 [0.24-7.00] |
| | 正常/低値 | 3(6.4%) | 43(91.5%) | | |
| ベースラインのクレアチニンクリアランス | <中央値 | 1(2.1%) | 22(46.8%) | 0.32 | -1.15 [-3.49-1.20] |
| | ≥中央値 | 3(6.4%) | 21(44.7%) | | |
| ベースラインのECOG PS | 0/1 | 4(8.5%) | 37(78.7%) | 1.56 | 0.44 [-2.59-3.48] |
| | 2 | 0 | 6(12.8%) | | |
| 肝機能異常の既往歴 | あり | 0 | 3(6.4%) | 1.29 | 0.25 [-2.87-3.37] |
| | なし | 4(8.5%) | 40(85.1%) | | |
| 消炎鎮痛剤の併用 | あり | 3(6.4%) | 32(68.1%) | 1.03 | 0.03 [-2.33-2.40] |
| | なし | 1(2.1%) | 11(23.4%) | | |
| 脂肪肝の既往歴 | あり | 1(2.1%) | 2(4.3%) | 6.83 | 1.92 [-0.75-4.59] |
| | なし | 3(6.4%) | 41(87.2%) | | |
| フルタミドの使用歴 | あり | 3(6.4%) | 35(74.5%) | 0.69 | -0.38 [-2.77-2.01] |
| | なし | 1(2.1%) | 8(17.0%) | | |
| スタチンの使用歴 | あり | 1(2.1%) | 4(8.5%) | 3.25 | 1.18 [-1.31-3.66] |
| | なし | 3(6.4%) | 39(83.0%) | | |
| 化学療法の前レジメン数 | 1 | 4(8.5%) | 14(29.8%) | 18.31 | 2.91 [-0.08-5.90] |
| | 2 | 0 | 29(61.7%) | | |

注：トランスアミナーゼ上昇や高ビリルビン血症に加え、MedDRA標準検索式を参考に低アルブミン血症やLDH増加等、「胆道関連臨床検査、徴候及び症状」、「肝臓に起因する胆汁うっ滞及び黄疸」、「肝不全、肝線維症、肝硬変及びその他の肝障害関連の症状」、「非感染性肝炎」及び「肝臓関連臨床検査、徴候及び症状」も肝毒性の範疇と定義し解析。

(ただし、低アルブミン血症、LDH増加とともにグレード3以上を呈した症例はなく、該当する肝毒性はトランスアミナーゼ上昇及び高ビリルビン血症のみ)

大園誠一郎ほか：泌尿器外科 28: 87-97, 2015.

■ 予防・観察

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)(抜粋)

2.2 重度の肝機能障害患者 (Child-PughスコアC) [9.3.1、16.6.1 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9.3 肝機能障害患者

9.3.2 中等度の肝機能障害患者 (Child-PughスコアB)

8. 重要な基本的注意(抜粋)

8.2 劇症肝炎があらわれることがあり、また、肝機能障害があらわれ、肝不全に至ることがあるので、本剤投与中は定期的(特に投与初期は頻回)に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[7.3、11.1.2参照]

● 投与開始前

- ・ 本剤投与前に必ず肝疾患の病歴、Child-Pughスコア等 P.5~6参照 から肝予備機能を確認してください。
- ・ 一般的な対応として、患者に対し、副作用として肝機能障害が発生する可能性があることをあらかじめ説明し、食欲不振、悪心・嘔吐、全身倦怠感、腹痛、下痢、発熱、尿濃染、眼球結膜黄染等があらわれた場合には、直ちに医師の診察を受けるよう指導してください。

● 注意が必要な患者

- ・ 中等度の肝機能障害患者における本剤の反復投与の安全性及び有効性のデータはなく、用量調整に関するデータも得られていないため、ベネフィットが明らかにリスクを上回ると判断される場合のみ、本剤を使用してください。
- ・ 肝疾患の病歴、Child-Pughスコア等 P.5~6参照 から本剤投与の適否及び本剤投与開始後の頻回なモニタリングの必要性について検討してください。

● 投与中の肝機能のモニタリング

- ・ 本剤投与中は、定期的(特に投与初期は頻回)に肝機能検査を実施してください。モニタリング頻度の目安は P.16~17 を参照してください。
- ・ 肝疾患の病歴、Child-Pughスコアを踏まえ、患者さんの状態に応じ注意してモニタリングを実施してください。

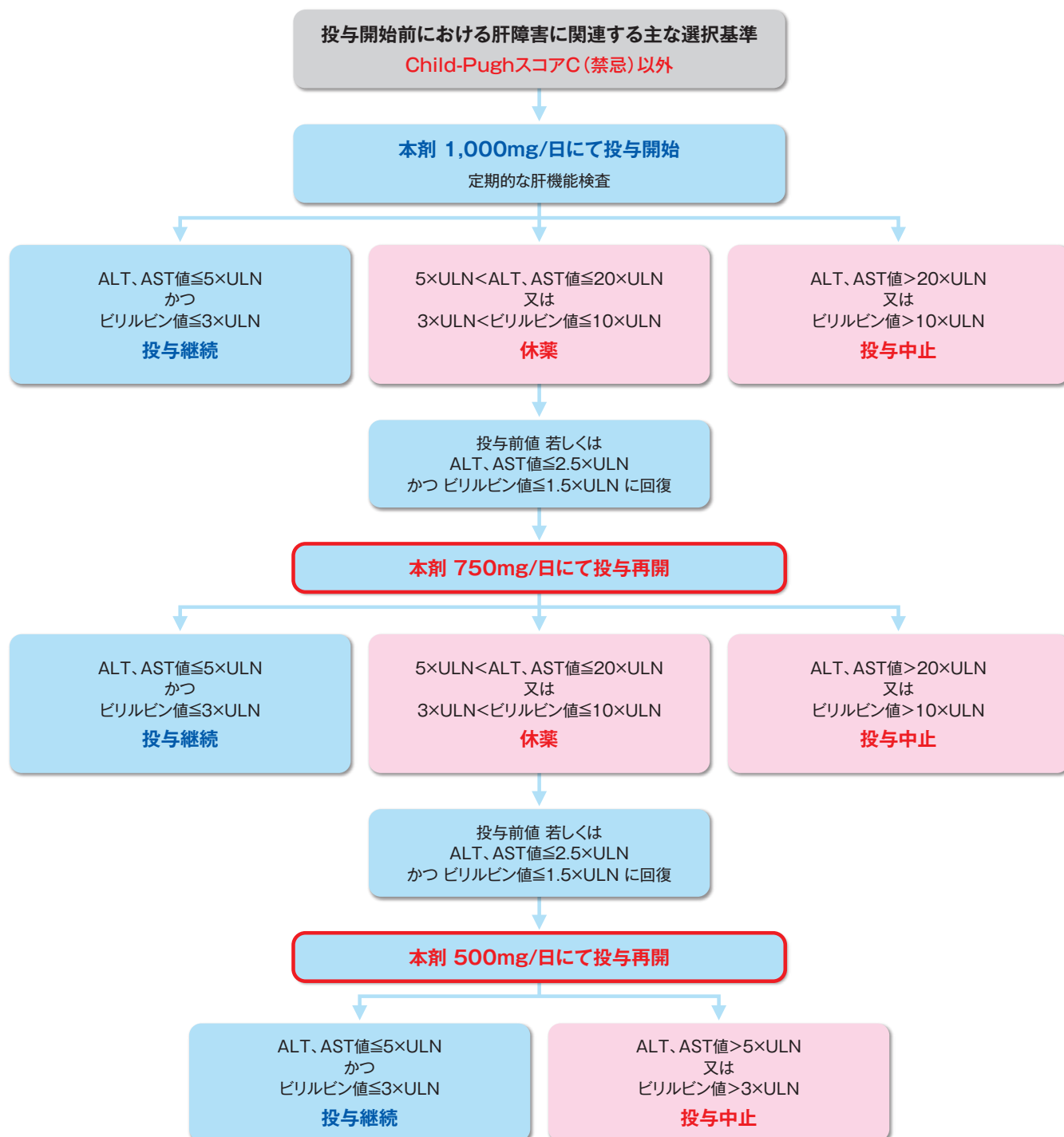
■ 処置

- ・ 肝障害を認めた場合、本剤減量、休薬、中止など、適切な処置を行ってください。 P.60参照
- ・ 重篤副作用疾患別対応マニュアル「薬物性肝障害」に基づく対応を行ってください¹⁾。

1) 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構webサイト重篤副作用疾患別対応マニュアル(医療関係者向け)「薬物性肝障害」
<https://www.pmda.go.jp/files/000240117.pdf> (2019年9月改定)

肝障害に対する休薬/減量/再開及び中止の目安(本剤の電子添文より作成)

- 肝障害(肝機能検査値異常を含む)を疑う所見が認められた場合は、以下のフローチャートを参考に、本剤の投与中止又は休薬を検討してください(「副作用による用法及び用量の変更」の項(P.18~19参照)。
- 先発医薬品の国内第Ⅱ相試験における肝障害(肝機能検査値異常)への対応は、P.60を参照してください。



ULN:施設正常値上限

Memo

症例概要 (先発医薬品ザイティガ®での症例データ)

症例 No.1 (国内臨床試験症例)

年 齢：70歳代

診断時グリソンスコア：7

前立腺癌治療歴：去勢術(化学療法未治療例)

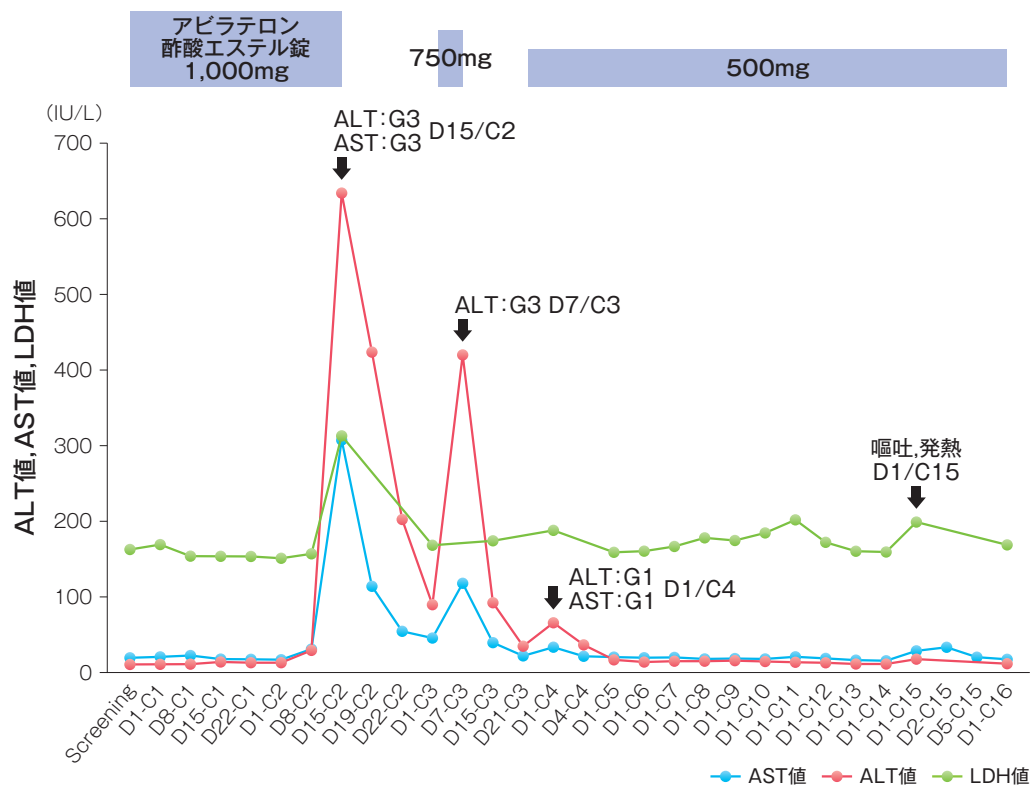
併用薬：ゾレドロン酸水和物、タムスロシン塩酸塩、ランソプラゾール、酸化マグネシウム、
センノシド、インドメタシンクリーム、アセトアミノフェン、フルルビプロフェンアキセチル、
コリスチン硫酸塩/バシトラシン軟膏、乳酸リンゲル液、ビタミンB₁・糖・電解質・アミノ酸液

転移箇所：骨

Baseline PSA：20ng/mL

アビラテロン酢酸エステル錠開始用量：1,000mg

症 例 経 過：



●臨床検査値

| | 1サイクル | | | 2サイ クル | 発現日 | 事象発現後 | | | | | | | | | | | |
|--|----------|-----------|-----------|-----------|-------------------------|-----------|-----------|-----------------|----------|-------------------------|-----------|-------------------------------|-----------|-----------|----------|----------|-----|
| | C1 D1 | C1 D13 | C1 D22 | C2 D8 | C2 D15 | C2 D19 | C2 D22 | C3 D1 | C3 D2 | C3 D7 | C3 D15 | C3 D21 | C3 D22 | C3 D27 | C4 D2 | C5 D1 | |
| 有害事象 | | | | | ALT 上昇、 AST 上昇 | | | ALT 上昇 軽快 | | ALT 上昇、 AST 上昇 | | ALT 上昇 回復、 AST 上昇 | | | | | |
| アピラテ ロン酢酸 エステル 錠 投与量 (mg/日) | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | | | | | 750 | | | | | 500 | 500 | 500 | 500 |
| プレドニ ゾロン 投与 | 10mg/日 | | | | | | | | 10mg/日 | | | | | 10mg/日 | | | |
| ALT値 (IU/L) | 11 | | | | 634 | 423 | 203 | 90 | | 420 | 92 | 36 | | 67 | 37 | 18 | |
| AST値 (IU/L) | 21 | | | | 307 | 113 | 55 | 46 | | 118 | 39 | 23 | | 34 | 22 | 21 | |
| 血清 総ビリル ビン値 (mg/dL) | 0.8 | | | | 0.7 | 0.6 | 0.5 | 0.6 | | 0.7 | 0.6 | 0.5 | | 0.6 | | 0.8 | |
| ALP値 (IU/L) | 206 | | | | 334 | 335 | 295 | 330 | | 420 | 349 | 363 | | 432 | 350 | 269 | |

症例 No.1 では、プレドニゾロンも肝機能障害の被疑薬であったため、アピラテロン酢酸エステル錠の休薬期間中にプレドニゾロンも休薬されました。プレドニゾロンの休薬・中止については、患者のプレドニゾロンの投与期間に応じて減量幅、期間の調整などを慎重に行うようにしてください。

症例 No.2 (国内臨床試験症例)

年 齢：60歳代

診断時グリソンスコア：4+4=8

前立腺癌治療歴：ビカルタミド、ゴセレリン酢酸塩、フルタミド、リュープロレリン酢酸塩、デキサメタゾン、ドセタキセル水和物

合併症：高脂血症、高血圧、尋常性乾癬、脂肪肝、糖尿病、白内障

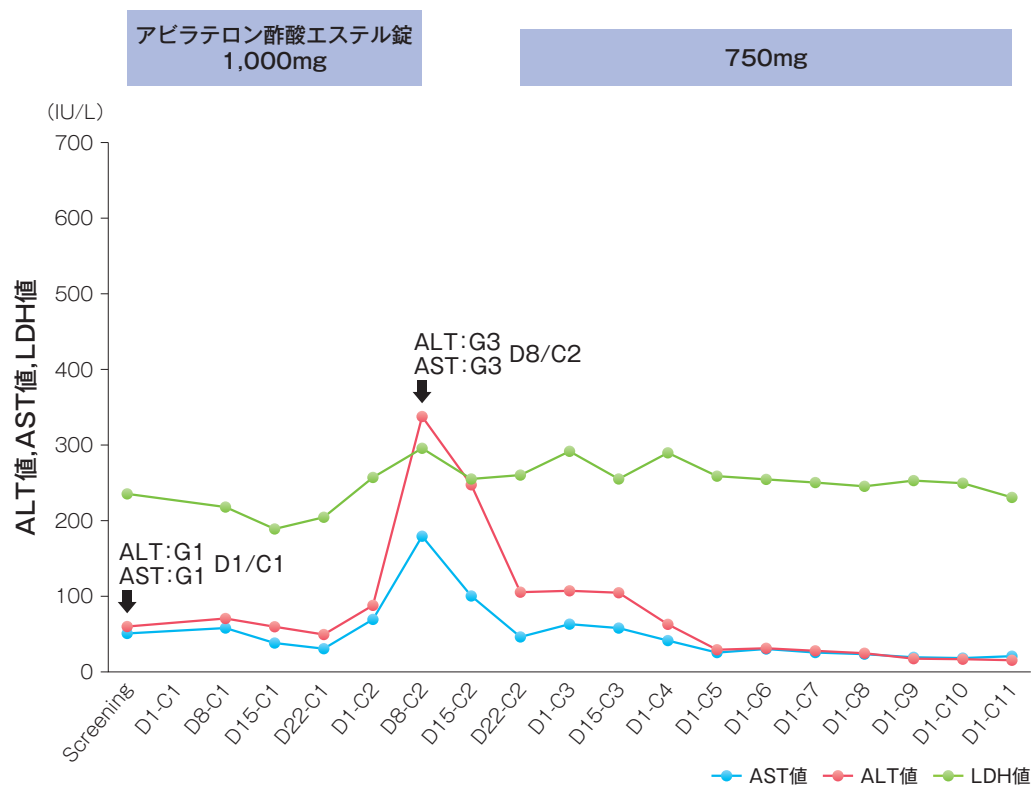
併用薬：ロスバスタチンカルシウム、カンデサルタンシレキセチル、ランソプラゾール

転移箇所：骨

Baseline PSA：19.9ng/mL

アピラテロン酢酸エステル錠開始用量：1,000mg

症 例 経 過：



●概要

| | 1サイクル | | | 2サイ クル | 発現日 | 事象発現後 | | | | | | | |
|--|----------|----------|-----------|-----------|-------------------------|--------------------------------------|-----------|--|-----------|-----------------|----------|----------|----------|
| | C1 D1 | C1 D8 | C1 D22 | C2 D1 | C2 D8 | C2 D13 | C2 D15 | C2 D17 | C2 D20 | C2 D21 | C3 D1 | C4 D1 | C5 D1 |
| 有害事象 | | | | | ALT 上昇、 AST 上昇 | | | ALT 上昇 軽快 | | AST 上昇 軽快 | | | |
| アピラテ ロン酢酸 エステル 錠 投与量 (mg/日) | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | | | | | | 750 | 750 | 750 | 750 |
| プレドニ ゾロン投与 | 10mg/日 | | | | | | | | | | | | |
| 肝障害に 対する処置* | | | | | | ウルソデオキシコール酸 | | | | | | | |
| | | | | | | 300mg(分3) | | 600mg(分3) | | | | | |
| | | | | | | グリチルリチン酸－アンモニウム・グリシン・ DL-メチオニン配合錠 | | | | | | | |
| | | | | | | 3錠(分3) | | 9錠(分3) | | | | | |
| | | | | | | | | グリチルリチン 酸－アンモニウ ム・グリシン・L- システイン塩酸 塩水和物 配合 注射液 | | | | | |
| 40mL | 40mL | | | | | | | | | | | | |
| ALT値 (IU/L) | 61 | 71 | 50 | 89 | 338 | 324 | 247 | 196 | 122 | 106 | 108 | 64 | 30 |
| AST値 (IU/L) | 51 | 58 | 31 | 70 | 180 | 149 | 100 | 73 | 51 | 46 | 64 | 42 | 26 |
| 血清総ビリ ルビン値 (mg/dL) | 0.4 | 0.5 | 0.4 | 0.4 | 0.5 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.3 | 0.5 | 0.5 |
| ALP値 (IU/L) | 157 | 171 | 223 | 231 | 220 | 212 | 201 | 208 | 204 | 193 | 182 | 169 | 177 |

* 肝障害に対する処置については、重篤副作用疾患別対応マニュアル「薬物性肝障害」を参照してください。

3 注意を要する副作用等とその対策

症例 No.3 (製造販売後症例)

副 作 用：肝不全、肝性脳症、胸水、播種性血管内凝固
 年 齢：80歳代
 合 併 症：高血圧、良性前立腺肥大症
 併 用 薬：プレドニゾロン、ニフェジピン、ファモチジン、シロドシン、ゴセレリン酢酸塩、ゾレドロン酸水和物
 転 移 箇 所：骨（坐骨、椎骨、胸骨）
 アビラテロン酢酸エステル錠投与量/投与期間：1,000mg/35日間

症 例 経 過：

| | |
|-------------------|--|
| | 飲酒歴：不明 |
| 投与56日前 | AST：30IU/L、ALT：36IU/L、血清総ビリルビン値：0.55mg/dL |
| 投与28日前 | AST：33IU/L、ALT：41IU/L、血清総ビリルビン値：0.74mg/dL |
| 投与開始日 | アビラテロン酢酸エステル錠（1,000mg/日）、プレドニゾロン（10mg/日）投与開始 肝性脳症：なし、腹水：なし AST：42IU/L、ALT：47IU/L、血清総ビリルビン値：0.61mg/dL、ALB：3.5g/dL |
| 投与29日目 （発現日） | 呂律がまわらず、体調不良をきたし近隣クリニック受診。採血 肝不全、肝性脳症（I度）発現 出血症状：なし AST：1,215IU/L、ALT：877IU/L （肝機能検査頻度はアビラテロン酢酸エステル錠を投与開始してから1カ月に1回実施であった） |
| 投与31日目 | 近隣クリニック再受診 |
| 投与35日目 （投与中止日） | 肝機能障害のため、他院へ紹介となり入院。 肝障害に伴い、臨床症状として発熱、倦怠感、食欲不振、意識障害、傾眠がみられた アビラテロン酢酸エステル錠、プレドニゾロン投与中止 血漿交換等の処置を施行。保存的治療 CTスキャン施行：胆石、肝腫瘍及び肝腫大なし HBs抗原：陰性、HCV抗体：陰性、IgM-HA：未実施、自己抗体検査：未実施 AST：1,025IU/L、ALT：1,785IU/L、血清総ビリルビン値：3.25mg/dL、直接ビリルビン値：2.11mg/dL、PT：52% |
| 中止8日後 | 傾眠傾向 |
| 中止10日後 | CTスキャン施行：胸水あり、肝腫大及び肝腫瘍なし 胸水発現。持続血液透析濾過法（CHDF）施行 AST値は550IU/L程度に改善したが、依然高値であり、状態悪い 肝炎ウイルス検査実施 HBV：陰性、HCV：陰性、HAV：未実施 |
| 中止11日後 | 入院継続中。AST、ALT値は改善傾向にあるが、総ビリルビン値は悪化傾向。CHDF施行 AST：437IU/L、ALT：424IU/L、血清総ビリルビン値：21.34mg/dL |
| 中止12日後 | 血漿交換施行 |
| 中止13日後 | CHDF+血漿交換施行（3日間） |
| 中止16日後 | CHDF施行（2日間） |
| 中止19日後 | 播種性血管内凝固（DIC）発現 出血症状、臓器症状：なし Plt：4.6×10 ⁴ /μL、AST：35IU/L、ALT：29IU/L、血清総ビリルビン値：7.16mg/dL |
| 中止21日後 | AST：54IU/L、ALT：61IU/L、血清総ビリルビン値：11.96mg/dL 意識レベル：JCS II-10 CHDF施行 |
| 中止22日後 | CHDF施行 AST：42IU/L、ALT：50IU/L、血清総ビリルビン値：7.92mg/dL |
| 中止23日後 | CHDF施行 |
| 中止24日後 | 肝不全により死亡 肝性脳症（I度）、胸水、DICの転帰不明 |

●臨床検査値

| 臨床検査値 | 投与 56日前 | 投与 28日前 | 投与 開始日 | 投与 29日目 (発現日) | 投与 35日目 (中止日) | 中止 11日後 | 中止 19日後 | 中止 21日後 | 中止 22日後 |
|----------------------------|------------|------------|-----------|---------------------|---------------------|------------|------------|------------|------------|
| TP (g/dL) | 6.3 | — | 5.9 | — | 5.6 | — | 5.4 | — | 4.8 |
| ALB (g/dL) | 3.6 | 4.0 | 3.5 | — | 3.1 | 2.8 | 3.4 | 3.5 | 2.5 |
| 血清総ビリルビン (mg/dL) | 0.55 | 0.74 | 0.61 | — | 3.25 | 21.34 | 7.16 | 11.96 | 7.92 |
| 直接ビリルビン (mg/dL) | — | — | — | — | 2.11 | — | — | — | — |
| ZTT (IU) | — | — | — | — | 5.1 | — | 7.2 | — | 12.7 |
| TTT (IU) | — | — | — | — | 2.6 | — | 3.8 | — | 9.0 |
| AST (IU/L) | 30 | 33 | 42 | 1,215 | 1,025 | 437 | 35 | 54 | 42 |
| ALT (IU/L) | 36 | 41 | 47 | 877 | 1,785 | 424 | 29 | 61 | 50 |
| ALP (IU/L) | 308 | 298 | 283 | — | 341 | 491 | 275 | 461 | 394 |
| LDH (IU/L) | 219 | 252 | 242 | — | 606 | 359 | 320 | 499 | 450 |
| γ-GTP (IU/L) | 31 | 48 | 47 | 98 | 151 | 82 | 37 | 62 | 45 |
| BUN (mg/dL) | 18.1 | — | 22.2 | — | 23.4 | — | 42.7 | — | 61.6 |
| Cr (mg/dL) | 1.37 | — | 1.41 | — | 2.61 | — | 1.68 | — | 2.46 |
| CRP (mg/dL) | — | — | — | — | 3.28 | — | 1.02 | — | 2.23 |
| WBC (/μL) | 7,000 | 10,000 | 8,300 | — | 6,500 | 14,700 | 41,300 | 32,500 | 53,600 |
| Plt (×10 ⁴ /μL) | 16.2 | — | 15.8 | — | 13.1 | — | 4.6 | — | 5.5 |
| PT (秒) | — | — | — | — | 15.8 | — | — | — | — |
| PT (%) | — | — | — | — | 52.0 | — | — | — | — |
| PT-INR | — | — | — | — | 1.45 | — | — | — | — |
| APTT (秒) | — | — | — | — | 44.6 | — | — | — | — |
| Fib (mg/dL) | — | — | — | — | 292 | — | 197 | — | — |
| AT Ⅲ (%) | — | — | — | — | 49 | — | 56 | — | — |
| FDP (μg/mL) | — | — | — | — | 6.0 | — | ≥160.0 | — | — |

3 注意を要する副作用等とその対策

症例 No.4 (製造販売後症例)

副 作 用：劇症肝炎、発熱、意識変容状態
 年 齢：80歳代
 合 併 症：便秘、良性前立腺肥大症、尿閉
 併 用 薬：プレドニゾロン、シロドシン、レバミピド、ピカルタミド、センノシド、フルタミド、リュープロレリン酢酸塩
 転 移 箇 所：リンパ節
 アビラテロン酢酸エステル錠投与量/投与期間：1,000mg/25日間

症 例 経 過：

| | |
|--------------------|--|
| | 飲酒歴：なし |
| 投与約1年前 | 尿閉に対して前医でシロドシン処方開始 |
| 投与56日前 | 前立腺癌に対してエンザルタミド投与開始 AST：34IU/L、ALT：24IU/L、血清総ビリルビン値：0.33mg/dL |
| 投与28日前 | AST：27IU/L、ALT：18IU/L、血清総ビリルビン値：0.55mg/dL |
| 投与開始日 | アビラテロン酢酸エステル錠(1,000mg/日)、プレドニゾロン(10mg/日)投与開始 肝性脳症：なし、腹水：なし AST：37IU/L、ALT：33IU/L、血清総ビリルビン値：0.26mg/dL、ALB：3.8g/dL |
| 投与15日目 | 肝機能異常なし AST：24IU/L、ALT：17IU/L、血清総ビリルビン値：0.57mg/dL |
| 投与22日目 | 問診。問題はなかった |
| 投与25日目 (発現/中止日) | 発熱、意識障害にて救急受診。薬剤性肝炎疑いで入院 劇症肝炎発現 肝性脳症：Ⅳ度 出血症状：なし AST：1,339IU/L、ALT：1,100IU/L、血清総ビリルビン値：2.08mg/dL アビラテロン酢酸エステル錠、プレドニゾロンの投与中止 39度台の発熱が続いていた(2日間)。前立腺癌の既往があり当初尿路感染症の合併を疑った。救急外来にて血液培養にて陰性、尿培養では表皮ブドウ球菌とコリネバクテリウムが検出されたが尿路感染症であったかは不明 胸部・腹部CT検査実施 「胸部・腹部CT所見」 検査部位：頸部・骨盤 肝実質は軽度腫大し、門脈域や胆嚢の浮腫性変化が出現。急性肝障害や胆道系の炎症などを示唆。少量の腹水あり。脾・脾・腎・副腎に異常はない。膀胱壁のびまん性肥厚は同様で、慢性膀胱炎が疑われる。肺野に活動性炎症は認めない。両肺背側の網状影は重力効果や軽度の間質性変化を疑う。前立腺癌、傍大動脈リンパ節転移は、著変なし |
| 日付不明 | 劇症肝炎に対して、新鮮凍結血漿(FFP)の輸血を開始。発熱に対して、メロペネムの投与開始 |
| 中止1日後 | AST：2,511IU/L、ALT：2,040IU/LとAST/ALTが上昇したため、メナテレノン、グリチルリチン・グリシン・L-システインの投与開始。血清総ビリルビン値：2.53mg/dL 夜間に傾眠傾向が更に増悪し羽ばたき振戦も認めた。痛み刺激への反応も悪くなり、当直医師は「昏睡度Ⅳ」と考えたが、その後1時間以内にⅡ程度まで改善を認めた |
| 中止2日後 | 血液検査で高度の肝機能障害に基づいてPTが35%と40%以下だったため、急性肝不全と診断 劇症肝炎、意識障害に対して、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム1,000mg/日の投与開始 AST：3,095IU/L、ALT：3,013IU/L、血清総ビリルビン値：3.88mg/dL |
| 中止3日後 | 患者家族の希望により、ステロイドパルス療法中止 意識障害は改善し、解熱 頭部MRI実施 「MRI所見」 肝性脳症を示唆する高信号があるとはいえ、肝性脳症は明らかでない。大脳白質の慢性虚血性変化散在。軽度脳萎縮を伴う AST：1,375IU/L、ALT：2,681IU/L、血清総ビリルビン値：3.32mg/dL |
| 中止4日後 | AST：341IU/L、ALT：1,678IU/L、血清総ビリルビン値：2.40mg/dL |
| 中止6日後 | 肝機能は改善 AST：131IU/L、ALT：839IU/L、血清総ビリルビン値：1.58mg/dL |
| 中止8日後 | AST：119IU/L、ALT：546IU/L、血清総ビリルビン値：2.09mg/dL |
| 中止10日後 | 退院。劇症肝炎、発熱は軽快 アビラテロン酢酸エステル錠再投与：なし |

●臨床検査値

| 臨床検査値 | 投与 56日前 | 投与 42日前 | 投与 28日前 | 投与 開始日 | 投与 15日目 | 投与 25日目 (発現/ 中止日) | 中止 1日後 | 中止 2日後 | 中止 3日後 | 中止 4日後 | 中止 6日後 | 中止 8日後 |
|----------------------------|------------|------------|------------|-----------|------------|----------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| AST (IU/L) | 34 | — | 27 | 37 | 24 | 1,339 | 2,511 | 3,095 | 1,375 | 341 | 131 | 119 |
| ALT (IU/L) | 24 | — | 18 | 33 | 17 | 1,100 | 2,040 | 3,013 | 2,681 | 1,678 | 839 | 546 |
| ALP (IU/L) | 164 | — | 131 | 124 | 128 | 131 | 129 | 111 | 114 | 124 | 132 | 124 |
| LDH (IU/L) | 247 | — | 212 | 213 | 189 | 1,085 | 1,988 | 2,510 | 730 | 359 | 284 | 278 |
| γ-GTP (IU/L) | — | — | — | — | — | 57 | 59 | 56 | 53 | 49 | 53 | 50 |
| Ch-E (IU/L) | — | — | — | — | — | — | 218 | 182 | 186 | 204 | 188 | 168 |
| CPK (IU/L) | 193 | — | 140 | 129 | 120 | 6,060 | 7,235 | 6,393 | 2,710 | 1,092 | 216 | 129 |
| TP (g/dL) | 7.6 | — | 7.5 | 7.7 | 7.5 | — | 6.1 | — | 5.6 | — | — | 5.6 |
| ALB (g/dL) | 4.0 | — | 4.0 | 3.8 | 4.0 | — | 3.0 | — | 2.6 | 2.8 | 2.6 | 2.6 |
| 血清総ビリルビン (mg/dL) | 0.33 | — | 0.55 | 0.26 | 0.57 | 2.08 | 2.53 | 3.88 | 3.32 | 2.40 | 1.58 | 2.09 |
| 直接ビリルビン (mg/dL) | — | — | — | — | — | — | 1.18 | 2.02 | 1.78 | 1.28 | 0.73 | 1.00 |
| CRP (mg/dL) | 0.07 | — | 0.05 | 0.19 | 0.03 | 9.84 | 18.58 | 23.08 | 18.82 | 9.63 | 2.75 | 3.66 |
| NH ₃ (μg/dL) | — | — | — | — | — | — | 64 | 100 | 74 | 62 | 61 | 76 |
| WBC (/μL) | 5,700 | 5,400 | 5,200 | 5,200 | 4,900 | 6,100 | 6,500 | 7,500 | 5,900 | 9,100 | 5,800 | 5,900 |
| Neu (%) | — | — | — | — | — | 81.5 | 90 | — | 90 | 91 | 57 | 44.2 |
| Plt (×10 ⁴ /μL) | 18.8 | 23.6 | 19.5 | 26.5 | 19.6 | 10.7 | 9.6 | 6.1 | 4.5 | 5.6 | 7.6 | 10.7 |
| PT (%) | — | — | — | — | — | 61 | 45 | 35 | 42 | 49 | 55 | 54 |
| PT-INR | — | — | — | — | — | 1.26 | 1.50 | 1.77 | 1.56 | 1.41 | 1.33 | 1.34 |

3 注意を要する副作用等とその対策

2) 低カリウム血症

低カリウム血症※は重大な副作用に分類されています。本剤による低カリウム血症は鉍質コルチコイドの増加に起因していると考えられています。

※ 集計対象：MedDRA PT grouping「低カリウム血症」

発現状況

<去勢抵抗性前立腺癌>

・先発医薬品の国内第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験における低カリウム血症の発現状況は下表のとおりでした。

国内第Ⅱ相試験における低カリウム血症の副作用*発現状況

| MedDRA/J V15.0 | JPN-201 (n=48) | JPN-202 (n=47) |
|----------------|----------------|----------------|
| 低カリウム血症 | 6 (12.5%) | 2 (4.3%) |

* アピラテロン酢酸エステル錠との因果関係が「関連なし」、「多分なし」以外の有害事象について集計

(先発医薬品承認時)

国内第Ⅱ相試験における低カリウム血症の有害事象(因果関係を問わない)発現状況

| | JPN-201 (n=48) | JPN-202 (n=47) |
|----------------------|----------------|----------------|
| 低カリウム血症 | 6 (12.5%) | 3 (6.4%) |
| グレード3以上 | 0 | 0 |
| 4サイクル(1サイクル28日)までの発現 | 4 (8.3%) | 3 (6.4%) |
| 投与中止 | 0 | 0 |

(先発医薬品承認時)

グレードはCTCAE V3.0に基づく

MedDRA/J V15.0

・国内第Ⅱ相試験にて発現した低カリウム血症の有害事象はグレード1であり、グレード3以上の低カリウム血症の発現はありませんでした。

・国内第Ⅱ相試験にて発現した低カリウム血症の有害事象のうち、JPN-201試験では6例中4例、JPN-202試験では3例中3例で4サイクル(1サイクル28日)までに発現しました。

・2つの国内第Ⅱ相試験において、低カリウム血症の有害事象によりアピラテロン酢酸エステル錠の投与中止に至った症例はみられませんでした。

海外第Ⅲ相試験における低カリウム血症の有害事象(因果関係を問わない)発現状況*

| MedDRA/J V15.0 | COU-AA-302 | | COU-AA-301 | |
|----------------|-----------------------|--------------|-----------------------|--------------|
| | アピラテロン酢酸エステル錠群(n=542) | プラセボ群(n=540) | アピラテロン酢酸エステル錠群(n=791) | プラセボ群(n=394) |
| 低カリウム血症 | 90 (16.6%) | 68 (12.6%) | 142 (18.0%) | 36 (9.1%) |

* アピラテロン酢酸エステル錠群で1%以上に発現した事象(PT)を抜粋

<内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌>

・先発医薬品の国際共同第Ⅲ相試験における低カリウム血症の発現状況は下表のとおりでした。

国際共同第Ⅲ相試験における低カリウム血症の有害事象(因果関係を問わない)発現状況*

| MedDRA/J V18.0 | 全集団 | | 日本人集団 | |
|----------------|-----------------------|--------------|----------------------|-------------|
| | アピラテロン酢酸エステル錠群(n=597) | プラセボ群(n=602) | アピラテロン酢酸エステル錠群(n=35) | プラセボ群(n=35) |
| 低カリウム血症 | 122 (20.4%) | 22 (3.7%) | 12 (34.3%) | 0 |

* 全集団のアピラテロン酢酸エステル錠群で1%以上に発現した事象(PT)を抜粋

(先発医薬品効能追加承認時)

国際共同第Ⅲ相試験の日本人集団における低カリウム血症の有害事象発現状況

- ・低カリウム血症はアピラテロン酢酸エステル錠群12例(34.3%)に認められ、プラセボ群では認められませんでした。
- ・グレード3の低カリウム血症はアピラテロン酢酸エステル錠群で3例(8.6%)に認められ、プラセボ群では認められませんでした。
- ・グレード4の低カリウム血症はアピラテロン酢酸エステル錠群で1例(2.9%)に認められ、プラセボ群では認められませんでした。
- ・低カリウム血症の有害事象により投与中止に至った症例はアピラテロン酢酸エステル錠群、プラセボ群ともにみられませんでした。

グレードはCTCAE V4.0に基づく

■ 予防・観察

8. 重要な基本的注意 (抜粋)

- 8.1 血圧の上昇、低カリウム血症、体液貯留があらわれることがあるので、下記の点に留意すること。[9.1.1、9.1.2、10.2、11.1.3参照]
- 8.1.1 本剤投与開始前に血清カリウム値等の血清電解質濃度を測定し、低カリウム血症が認められた場合には、血清カリウム値を補正した後に、本剤の投与を開始すること。定期的に血清カリウム値等の血清電解質濃度の測定を行うこと。
- 8.1.2 本剤投与中は定期的に血圧測定、血液検査、体重の測定等を行い、患者の状態を十分に観察すること。必要に応じて降圧剤の投与、カリウムの補給を行うなど、適切な処置を行うこと。

● 投与開始前

- ・必ず血清カリウム値等の血清電解質濃度を測定してください。
- ・低カリウム血症が認められた場合は、血清カリウム値を補正した後に、本剤の投与を開始してください。
(先発医薬品の国内臨床試験では、患者選択基準の血清カリウム値は3.5mEq/L以上と設定されていました。P.59参照)

● 注意が必要な患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (抜粋)

9.1.2 低カリウム血症の患者又は合併症等により低カリウム血症を起こすおそれのある患者

- ・心血管疾患、低カリウム血症、低カリウム血症を起こすおそれのある疾患の合併や既往の有無、併用薬の有無を確認してください。
- ・下表に示す合併症・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。本剤投与後はより頻回な血清カリウム値の測定を行い、低カリウム血症に関連する症状を特に注意して観察してください。

特に注意が必要な合併症・既往歴、及び低カリウム血症を引き起こす可能性のある薬剤

| 合併症・既往歴 | 低カリウム血症、心血管疾患(高血圧、うっ血性心不全、不整脈等)、糖尿病(重度)など | |
|---------|---|---|
| 併用薬 | 利尿薬 | ループ利尿薬 フロセミド トラセミド アゾセミド等 サイアザイド系利尿薬 トリクロルメチアジド等 浸透圧利尿薬 D-マンニトール、グリセオール® |
| | その他 | インスリン グリチルリチン含有薬 甘草含有漢方 グリチロン® 抗生物質 アムホテリシンB ポリミキシンB カルペニシリン ペニシリン等 抗パーキンソン病薬 下剤(長期服用時) |

●投与中の血清カリウム値等のモニタリング P.16~17参照

- ・投与中は、血清カリウム値等の電解質の定期的なモニタリングを行ってください。
- ・筋力低下、痙攣、全身倦怠感など、低カリウム血症に関連する症状の観察を十分に行ってください。
- ・心血管疾患のある患者又はその既往歴のある患者、低カリウム血症又は合併症や併用薬等により低カリウム血症を起こすおそれのある患者には、より頻回な血清カリウム値の測定等のモニタリングを行ってください。

参考

- ・筋力低下、筋痙攣又は激しい心拍動（動悸）などは血清カリウム値が低下している徴候を示している可能性があります。一般に、血清カリウム値2.5~3.0mEq/L以下では、筋力低下、テタニー、多飲・多尿がみられ、重症の場合、呼吸筋や四肢麻痺・横紋筋融解、イレウスが出現します。心電図上は、T波の平低化・陰性T、ST低下、U波が特徴的で、心室性期外収縮、房室ブロックもみられます¹⁾。

1) 要伸也: 日内会誌 95: 826-834, 2006.

■処置

- ・投与中に低カリウム血症を認めた場合には以下の対応を検討し、適切な処置を行ってください。
 - カリウムの補給（経口、点滴）
 - 本剤の休薬など
 - カリウム低下の原因（低カリウム血症を引き起こす可能性のある併用薬、合併症など）の検索と是正
- ・臨床検査値、臨床症状、心電図所見をよく観察し、処置の緊急性を総合的に判断してください。
- ・先発医薬品の国内第Ⅱ相試験における低カリウム血症への対応は、P.60を参照してください。
- ・先発医薬品の国際共同第Ⅲ相試験において、鉍質コルチコイド過剰による有害事象が発現した際には、プレドニゾン[※]5mg/日ずつ増量可能としました。

※ 国内未承認

参考

- ・一般的な低カリウム血症への処置として、緊急性のない場合は、食事療法又はカリウム製剤（塩化カリウム等）の経口投与を実施し、カリウム補給で改善しない場合、カリウム保持性利尿薬[※]の投与を考慮します。緊急性の高い場合は、静脈内点滴投与によるカリウム補給を検討します。

※ スピロラクソンは、*in vitro*にてアンドロゲン受容体の活性化が認められていることから、アピラテロン酢酸エステルとの併用を推奨できないとの報告¹⁾があり、先発医薬品の国内臨床試験においても併用禁止薬に設定されていました。また、海外においてスピロラクソン併用時にPSA上昇が認められた症例が報告されています。

1) Pia A, et al.: Cancer Treat Rev 39: 966-973, 2013.

症例概要 (先発医薬品ザイティガ®での症例データ)

症例 No.1 (製造販売後症例)

副 作 用：低カリウム血症、痙攣、低血圧
 年 齢：70歳代
 前 立 腺 癌 治 療 歴：恥骨後式前立腺全摘除術、外照射、MAB (LH-RHアゴニスト及び非ステロイド性抗アンドロゲン剤) 療法、前立腺癌治療薬及びデキサメタゾン
 合 併 症：高血圧、末梢性浮腫
 併 用 被 疑 薬：トリクロルメチアジド、フロセミド、プレドニゾロン
 併 用 薬：センソシド、沈降炭酸カルシウム・コレカルシフェロール・炭酸マグネシウム、ウルソデオキシコール酸、タムスロシン塩酸塩、デノスマブ (遺伝子組換え)、ヒドロコルチゾン、ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウム、ドセタキセル水和物
 アビラテロン酢酸エステル錠投与量/投与期間：1,000mg/16日間

症 例 経 過：

| | |
|--------------------|--|
| 日付不明 | トリクロルメチアジド及びフロセミド投与開始 |
| 投与約8年前 | TNM分類：T3aN0M0にて、恥骨後式前立腺全摘除術 (RRP) 及び外照射 (EBRT) を施行し、MAB (LH-RHアゴニスト及び非ステロイド性抗アンドロゲン剤) 療法開始 |
| 投与約5年7カ月前 | PSA不全にて、前立腺癌治療薬及びデキサメタゾン (1mg/日) 投与開始 |
| 投与約3年7カ月前 | ドセタキセル水和物投与開始 |
| 投与約2年3カ月前 | ドセタキセル水和物から、他の前立腺癌治療薬に投与変更 ステロイドの種類は、プレドニゾロン (10mg/日) に投与変更 |
| 投与約2年前 | 他の前立腺癌治療薬を投与中止し、カバジタキセル アセトン付加物に投与変更 |
| 投与約2カ月前 | カバジタキセル アセトン付加物から、エンザルタミドに投与変更 プレドニゾロン投与終了 |
| 投与3週前 | 食思不振及び倦怠感著明にて、エンザルタミド投与中止 |
| 投与開始日 | アビラテロン酢酸エステル錠 (1,000mg/日) 及びプレドニゾロン (10mg/日) 投与開始。K: 4.5mEq/L |
| 投与16日目 (発現/中止日) | 痙攣、筋力低下及び低カリウム血症にて、緊急入院。アビラテロン酢酸エステル錠投与中止 入院時血液所見： Na: 135mEq/L、K: 2.1mEq/L、Cl: 95mEq/L、コルチゾール: 4.0µg/dL 入院後、昇圧剤、カリウム補正、プレドニゾロン継続投与等を行うも、血圧安定せず、ステロイド増量にて循環動態安定 |
| 中止1日後 | カリウム補正にて、K: 4.5mEq/Lまで回復 ドパミン塩酸塩投与にて、血圧上昇傾向 痙攣：回復。低血圧及び低カリウム血症：軽快 |
| 中止7日後 | K: 5.0mEq/L |
| 中止13日後 | 退院 K: 4.8mEq/L ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウム100mg投与 |

3 注意を要する副作用等とその対策

●臨床検査値

| 臨床検査値 | 投与3週前 | 投与開始日 | 投与12日目 | 投与16日目 (発現/中止日) | 中止1日後 | 中止7日後 | 中止13日後 | 中止25日後 |
|------------|-------|-------|--------|--------------------|-------|-------|--------|--------|
| K (mEq/L) | 4.7 | 4.5 | 4.6 | 2.1 | 4.5 | 5.0 | 4.8 | 5.1 |
| Na (mEq/L) | — | — | — | 135 | — | — | — | — |
| Cl (mEq/L) | — | — | — | 95 | — | — | — | — |

症例 No.2 (製造販売後症例)

副 作 用：低カリウム血症、肝障害

年 齢：60歳代

前立腺癌治療歴：MAB (LH-RHアゴニスト及び非ステロイド性抗アンドロゲン剤) 療法及びデノスマブ (遺伝子組換え) 投与→ドセタキセル水和物 (60mg/m²) 及びデキサメタゾン (1mg/日) 投与→エンザルタミド及びデキサメタゾン (1mg/日) 投与

合併症：糖尿病、無力症、肝機能異常、末梢性浮腫

併用被疑薬：トリクロルメチアジド、フロセミド、プレドニゾロン

併用薬：ウルソデオキシコール酸、リュープロレリン酢酸塩、インスリン リスプロ (遺伝子組換え)、アルブラゾラム

アピラテロン酢酸エステル錠投与量/投与期間：1,000mg/29日間

症 例 経 過：

| | |
|--------------------|--|
| 日付不明 | トリクロルメチアジド及びフロセミド投与開始 |
| 投与約2年6カ月前 | ABCD (ジュエット) 分類：D2にて、MAB (LH-RHアゴニスト及び非ステロイド性抗アンドロゲン剤) 療法及びデノスマブ (遺伝子組換え) 投与開始 |
| 投与約1年2カ月前 | ドセタキセル水和物 (60mg/m ²) 及びデキサメタゾン (1mg/日) 投与開始 |
| 投与約2カ月前 | ドセタキセル水和物 (計14回施行) から、エンザルタミドに投与変更。デキサメタゾン投与継続 |
| 投与約1カ月前 | 肝機能障害、無力症及び下肢浮腫発現 |
| 投与13日前 | K：3.2mEq/L |
| 投与開始日 | エンザルタミドからアピラテロン酢酸エステル錠 (1,000mg/日) に投与変更 ステロイドの種類をデキサメタゾン (1mg/日) からプレドニゾロン (10mg/日) に投与変更 |
| 投与15日目 | K：3.0mEq/L |
| 投与23日目 | プレドニゾロン15mg/日に増量 コルチゾール：4.0μg/dL |
| 投与25日目 | プレドニゾロン20mg/日に増量 コルチゾール：3.0μg/dL |
| 投与29日目 (発現/中止日) | 低カリウム血症、しびれのような症状、極度の筋力低下、肝障害が発現し、緊急入院。アピラテロン酢酸エステル錠投与中止 入院時血液所見： K：1.7mEq/L、コルチゾール：6.6μg/dL、AST：114IU/L、ALT：117IU/L、LDH：349IU/L、血清総ビリルビン：1.5mg/dL 入院後、カリウム補充 |
| 中止9日後 | 退院。K：3.7mEq/L |
| 中止1カ月後 | K：4.2mEq/L |
| 中止約2カ月後 | K：5.0mEq/L 低カリウム血症：回復、肝障害：転帰不明 |

●臨床検査値

| 臨床検査値 | 投与約 1カ月前 | 投与 13日前 | 投与 開始日 | 投与 15日目 | 投与29日目 発現/中止日 | 中止 2日後 | 中止 4日後 | 中止 9日後 | 中止 1カ月後 | 中止 約2カ月後 |
|------------|-------------|------------|-----------|------------|------------------|-----------|-----------|-----------|------------|-------------|
| K (mEq/L) | — | 3.2 | — | 3.0 | 1.7 | 2.0 | 2.6 | 3.7 | 4.2 | 5.0 |
| Na (mEq/L) | — | — | — | — | 130 | — | — | — | — | — |
| Cl (mEq/L) | — | — | — | — | 73 | — | — | — | — | — |

3) 体液貯留/浮腫

体液貯留/浮腫*は本剤の注意すべき副作用です。本剤による体液貯留/浮腫は鉍質コルチコイドの増加に起因しているとされています。

※ 集計対象：MedDRA SMQ「血行動態的浮腫、蓄水及び体液過負荷」

■ 発現状況

<去勢抵抗性前立腺癌>

・ 先発医薬品の国内第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験における体液貯留/浮腫の発現状況は下表のとおりでした。

国内第Ⅱ相試験における体液貯留/浮腫の副作用*発現状況

| MedDRA/J V15.0 | JPN-201 (n=48) | JPN-202 (n=47) |
|----------------|-------------------|-------------------|
| 浮腫 | 0 | 1 (2.1%) |

* アビラテロン酢酸エステル錠との因果関係が「関連なし」、「多分なし」以外の有害事象について集計

(先発医薬品承認時)

国内第Ⅱ相試験における体液貯留/浮腫の有害事象(因果関係を問わない)発現状況

| | JPN-201 (n=48) | JPN-202 (n=47) |
|----------------------|-------------------|-------------------|
| 浮腫 | 0 | 2 (4.3%) |
| グレード3以上 | 0 | 0 |
| 4サイクル(1サイクル28日)までの発現 | 0 | 2 (4.3%) |
| 投与中止 | 0 | 0 |
| 胸水 | 0 | 1 (2.1%) |
| グレード3以上 | 0 | 0 |
| 4サイクル(1サイクル28日)までの発現 | 0 | 1 (2.1%) |
| 投与中止 | 0 | 0 |

(先発医薬品承認時)

グレードはCTCAE V3.0に基づく
MedDRA/J V15.0

・ 国内第Ⅱ相試験(JPN-202試験)では有害事象として、浮腫2例(4.3%)、胸水1例(2.1%)がみられました。重篤な浮腫、胸水は認められませんでした。

・ JPN-202試験にて発現した浮腫の有害事象は、すべて4サイクル(1サイクル28日)までに発現しました。

・ 2つの国内第Ⅱ相試験において、体液貯留/浮腫の有害事象によりアビラテロン酢酸エステル錠の投与中止に至った症例はみられませんでした。

海外第Ⅲ相試験における体液貯留/浮腫の有害事象(因果関係を問わない)発現状況*

| MedDRA/J V15.0 | COU-AA-302 | | COU-AA-301 | |
|----------------|---------------------------|--------------|---------------------------|--------------|
| | アビラテロン酢酸 エステル錠群(n=542) | プラセボ群(n=540) | アビラテロン酢酸 エステル錠群(n=791) | プラセボ群(n=394) |
| 末梢性浮腫 | 136 (25.1%) | 111 (20.6%) | 230 (29.1%) | 79 (20.1%) |
| 胸水 | 4 (0.7%) | 4 (0.7%) | 18 (2.3%) | 5 (1.3%) |
| 関節腫脹 | 7 (1.3%) | 7 (1.3%) | 10 (1.3%) | 3 (0.8%) |
| 限局性浮腫 | 3 (0.6%) | 3 (0.6%) | 8 (1.0%) | 5 (1.3%) |
| 体液貯留 | 5 (0.9%) | 4 (0.7%) | 5 (0.6%) | 3 (0.8%) |
| 全身性浮腫 | 3 (0.6%) | 2 (0.4%) | 5 (0.6%) | 0 |
| 局所腫脹 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 5 (0.6%) | 5 (1.3%) |
| リンパ浮腫 | 3 (0.6%) | 1 (0.2%) | 3 (0.4%) | 3 (0.8%) |
| 腹水 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 4 (0.5%) | 1 (0.3%) |

* いずれかの試験のアビラテロン酢酸エステル錠群で0.5%以上に発現した事象(PT)を抜粋

□ は電子添文からの抜粋

<内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌>

・先発医薬品の国際共同第Ⅲ相試験における体液貯留/浮腫の発現状況は下表のとおりでした。

国際共同第Ⅲ相試験における体液貯留/浮腫の有害事象(因果関係を問わない)発現状況*

| MedDRA/J V18.0 | 全集団 | | 日本人集団 | |
|----------------|------------------------|---------------|-----------------------|--------------|
| | アピラテロン酢酸エステル錠群 (n=597) | プラセボ群 (n=602) | アピラテロン酢酸エステル錠群 (n=35) | プラセボ群 (n=35) |
| 末梢性浮腫 | 56 (9.4%) | 53 (8.8%) | 1 (2.9%) | 5 (14.3%) |
| 胸水 | 5 (0.8%) | 6 (1.0%) | 0 | 0 |
| 関節腫脹 | 3 (0.5%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| リンパ浮腫 | 3 (0.5%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |

* 全集団のアピラテロン酢酸エステル錠群で0.5%以上に発現した事象 (PT) を抜粋

(先発医薬品効能追加承認時)

国際共同第Ⅲ相試験の日本人集団における体液貯留/浮腫の有害事象発現状況

- ・体液貯留/浮腫はアピラテロン酢酸エステル錠群1例 (2.9%)、プラセボ群5例 (14.3%) に認められました。
- ・グレード3、グレード4の体液貯留/浮腫はアピラテロン酢酸エステル錠群、プラセボ群ともに認められませんでした。
- ・体液貯留/浮腫の有害事象により投与中止に至った症例はアピラテロン酢酸エステル錠群、プラセボ群ともにみられませんでした。

グレードはCTCAE V4.0に基づく

■ 予防・観察

8. 重要な基本的注意(抜粋)

- 8.1** 血圧の上昇、低カリウム血症、体液貯留があらわれることがあるので、下記の点に留意すること。[9.1.1、9.1.2、10.2、11.1.3参照]
- 8.1.2** 本剤投与中は定期的に血圧測定、血液検査、体重の測定等を行い、患者の状態を十分に観察すること。必要に応じて降圧剤の投与、カリウムの補給を行うなど、適切な処置を行うこと。

- ・早期発見及び重篤化の予防のため、定期的な体重測定及びむくみの有無を観察してください。 **P.16~17参照**

参考

- ・患者に対し、急激な体重増加が認められた場合には、直ちに医師の診察を受けるよう指導してください。
- ・胸水、全身性浮腫等の体液貯留がみられることがありますので、呼吸困難、乾性咳嗽等の胸水を示唆する症状が認められた場合は、胸水を疑い、胸部X線の検査を行ってください。また、その他の体液貯留が疑われる場合は必要に応じて超音波検査等を行ってください。

■ 処置

- ・本剤特有の処置はありません。
- ・本剤の休業又は減量を行い、一般的な体液貯留/浮腫への処置として、必要に応じて利尿薬投与、穿刺、酸素吸入等を行ってください。
- ・先発医薬品の国内第Ⅱ相試験における体液貯留/浮腫への対応は、**P.61** を参照してください。
- ・先発医薬品の国際共同第Ⅲ相試験において、鉍質コルチコイド過剰による有害事象が発現した際には、プレドニゾン*5mg/日ずつ増量可能としました。

※ 国内未承認

4) 高血圧

高血圧※は本剤の注意すべき副作用です。本剤による高血圧は鉱質コルチコイドの増加に起因しているとされています。

※ 集計対象：MedDRA SMQ「高血圧」

発現状況

<去勢抵抗性前立腺癌>

・先発医薬品の国内第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験における高血圧の発現状況は下表のとおりでした。

国内第Ⅱ相試験における高血圧の副作用*発現状況

| MedDRA/J V15.0 | JPN-201 (n=48) | JPN-202 (n=47) |
|----------------|----------------|----------------|
| 高血圧 | 2 (4.2%) | 2 (4.3%) |

* アビラテロン酢酸エステル錠との因果関係が「関連なし」、「多分なし」以外の有害事象について集計

(先発医薬品承認時)

国内第Ⅱ相試験における高血圧の有害事象(因果関係を問わない)発現状況

| | JPN-201 (n=48) | JPN-202 (n=47) |
|----------------------|----------------|----------------|
| 高血圧 | 2 (4.2%) | 2 (4.3%) |
| グレード3以上 | 1 (2.1%) | 0 |
| 4サイクル(1サイクル28日)までの発現 | 2 (4.2%) | 2 (4.3%) |
| 投与中止 | 0 | 0 |

(先発医薬品承認時)

グレードはCTCAE V3.0に基づく
MedDRA/J V15.0

- ・2つの国内第Ⅱ相試験にて、グレード3以上の高血圧は、JPN-201試験で1例(グレード3)に認められました。
- ・2つの国内第Ⅱ相試験にて高血圧は、すべて4サイクル(1サイクル28日)までに発現しました。
- ・2つの国内第Ⅱ相試験において、高血圧の有害事象によりアビラテロン酢酸エステル錠の投与中止に至った症例はみられませんでした。

海外第Ⅲ相試験における高血圧の有害事象(因果関係を問わない)発現状況*

| MedDRA/J V15.0 | COU-AA-302 | | COU-AA-301 | |
|----------------|-----------------------|--------------|-----------------------|--------------|
| | アビラテロン酢酸エステル錠群(n=542) | プラセボ群(n=540) | アビラテロン酢酸エステル錠群(n=791) | プラセボ群(n=394) |
| 高血圧 | 118 (21.8%) | 71 (13.1%) | 87 (11.0%) | 31 (7.9%) |

* アビラテロン酢酸エステル錠群で1%以上に発現した事象(PT)を抜粋

□ は電子添文からの抜粋

<内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌>

・先発医薬品の国際共同第Ⅲ相試験における高血圧の発現状況は下表のとおりでした。

国際共同第Ⅲ相試験における高血圧の有害事象(因果関係を問わない)発現状況*

| MedDRA/J V18.0 | 全集団 | | 日本人集団 | |
|----------------|-----------------------|--------------|----------------------|-------------|
| | アビラテロン酢酸エステル錠群(n=597) | プラセボ群(n=602) | アビラテロン酢酸エステル錠群(n=35) | プラセボ群(n=35) |
| 高血圧 | 219(36.7%) | 133(22.1%) | 18(51.4%) | 8(22.9%) |
| 血圧上昇 | 11(1.8%) | 9(1.5%) | 0 | 0 |

* 全集団のアビラテロン酢酸エステル錠群で1%以上に発現した事象(PT)を抜粋

(先発医薬品効能追加承認時)

国際共同第Ⅲ相試験の日本人集団における高血圧の有害事象発現状況

- ・高血圧はアビラテロン酢酸エステル錠群18例(51.4%)、プラセボ群8例(22.9%)に認められました。
- ・グレード3の高血圧はアビラテロン酢酸エステル錠群12例(34.3%)、プラセボ群2例(5.7%)に認められました。
- ・グレード4の高血圧はアビラテロン酢酸エステル錠群、プラセボ群ともに認められませんでした。
- ・高血圧の有害事象により投与中止に至った症例はアビラテロン酢酸エステル錠群、プラセボ群ともにみられませんでした。

グレードはCTCAE V4.0に基づく

■ 予防・観察

8. 重要な基本的注意(抜粋)

- 8.1** 血圧の上昇、低カリウム血症、体液貯留があらわれることがあるので、下記の点に留意すること。[9.1.1、9.1.2、10.2、11.1.3参照]
- 8.1.2** 本剤投与中は定期的に血圧測定、血液検査、体重の測定等を行い、患者の状態を十分に観察すること。必要に応じて降圧剤の投与、カリウムの補給を行うなど、適切な処置を行うこと。

- ・早期発見及び重篤化の予防のため、定期的な血圧測定を行うよう、患者に指導してください。
- ・必要に応じて高血圧の治療を行っている医師への相談を考慮してください。

■ 処置

- ・本剤による高血圧に対しては、鉱質コルチコイド受容体アンタゴニスト(エプレレノン)の投与などを考慮してください。
- ・本剤投与開始前及び投与中は定期的に血圧測定を行い、一般的な高血圧への処置として、必要に応じて降圧剤の投与を行うなど、適切な処置を行ってください。降圧治療でコントロールできない場合は本剤の休薬を考慮してください。
- ・先発医薬品の国内第Ⅱ相試験における高血圧への対応は、**P.62**を参照してください。
- ・先発医薬品の国際共同第Ⅲ相試験において、鉱質コルチコイド過剰による有害事象が発現した際には、プレドニゾン*5mg/日ずつ増量可能としました。

※ 国内未承認

5) 血小板減少

血小板減少※は重大な副作用に分類されています。

※ 集計対象：MedDRA SMQ「造血障害による血小板減少症」

■ 発現状況

<去勢抵抗性前立腺癌>

・先発医薬品の国内第Ⅱ相試験において、血小板減少の副作用※ 発現はみられませんでした。

※ アビラテロン酢酸エステル錠との因果関係が「関連なし」、「多分なし」以外の有害事象について集計

・先発医薬品の海外第Ⅲ相試験における血小板減少の発現状況は下表のとおりでした。

海外第Ⅲ相試験における血小板減少の有害事象(因果関係を問わない) 発現状況*

| MedDRA/J V15.0 | COU-AA-302 | | COU-AA-301 | |
|----------------|----------------------------|---------------|----------------------------|---------------|
| | アビラテロン酢酸 エステル錠群 (n=542) | プラセボ群 (n=540) | アビラテロン酢酸 エステル錠群 (n=791) | プラセボ群 (n=394) |
| 血小板数減少 | 2 (0.4%) | 1 (0.2%) | 12 (1.5%) | 7 (1.8%) |
| 血小板減少症 | 10 (1.8%) | 8 (1.5%) | 28 (3.5%) | 13 (3.3%) |

* 血小板数減少 (PT) 及び血小板減少症 (PT) の有害事象発現率を抜粋

<内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌>

・先発医薬品の国際共同第Ⅲ相試験における血小板減少の発現状況は下表のとおりでした。

国際共同第Ⅲ相試験における血小板減少の有害事象(因果関係を問わない) 発現状況*

| MedDRA/J V18.0 | 全集団 | | 日本人集団 | |
|----------------|----------------------------|---------------|---------------------------|--------------|
| | アビラテロン酢酸 エステル錠群 (n=597) | プラセボ群 (n=602) | アビラテロン酢酸 エステル錠群 (n=35) | プラセボ群 (n=35) |
| 血小板数減少 | 15 (2.5%) | 11 (1.8%) | 0 | 0 |
| 血小板減少症 | 8 (1.3%) | 9 (1.5%) | 0 | 0 |

* 血小板数減少 (PT) 及び血小板減少症 (PT) の有害事象発現率を抜粋

(先発医薬品効能追加承認時)

国際共同第Ⅲ相試験の日本人集団における血小板減少の有害事象発現状況

・国際共同第Ⅲ相試験では、日本人において血小板減少はアビラテロン酢酸エステル錠群、プラセボ群ともに認められませんでした。

■ 予防・観察

● 投与開始前

・本剤投与前に必ず血小板数を確認してください。

● 注意が必要な患者

・骨転移や、血小板減少を引き起こす可能性のある病歴等を確認してください。

● 投与中の血小板数のモニタリング

・本剤投与中は、血小板数等の臨床検査値の定期的なモニタリングを行ってください。

・出血症状など血小板減少に関連する症状の観察を十分に行ってください。

・骨転移や、血小板減少を引き起こす可能性のある病歴を有する患者では、本剤投与の適否及び本剤投与後の頻回なモニタリングの必要性について検討してください。

(血小板数のモニタリングの頻度について、先発医薬品の国内臨床試験では基準を設定していませんでした。患者の背景・状態に合わせて、適切な頻度で血小板数をモニタリングしてください。)

■ 処置

・本剤投与中に血小板数減少や、出血症状を認めた場合、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。

■症例概要(先発医薬品ザイティガ®での症例データ)

症例 No.1 (製造販売後症例)

副 作 用：血小板減少症
 年 齢：80歳代
 前立腺癌治療歴：エストラムスチンリン酸エステルナトリウム投与(8日間)
 合併症：糖尿病、高血圧、狭心症、骨転移
 併 用 薬：プレドニゾロン、アスピリン、ピソプロロールフマル酸塩、ニコランジル、L-アスパラギン酸カルシウム水和物、アルファカルシドール、ゴセレリン酢酸塩、インスリン アスバルト(遺伝子組換え)
 アビラテロン酢酸エステル錠投与量/投与期間：1,000mg(19日間)→中止→500mg(5日間)→中止→500mg(1週間投与後1週間休薬、33日間)→1,000mg(1週間投与後1週間休薬、16日間)

症 例 経 過：

| | |
|---------------------|---|
| | 右腸骨、恥骨への転移あり。化学療法治療歴：無 |
| 投与約4年前 | 当院初診。初診時より原因不明の血小板数低値を認めた |
| 投与約6カ月前 | 去勢抵抗性前立腺癌に対し、エストラムスチンリン酸エステルナトリウム投与(8日間)。かゆみ、膨瘤疹の副作用発現 |
| 投与前 | 原疾患進行状況：PS 1 |
| 投与8日前 | Plt：12万/mm ³ |
| 投与開始日 | 入院にてアビラテロン酢酸エステル錠(1,000mg/日)、プレドニゾロン(10mg/日)投与開始 |
| 投与10日目 | Plt：12.5万/mm ³ |
| 投与11日目 | 臨床検査値を含め異常なし |
| 投与19日目/投与中止日 | アビラテロン酢酸エステル錠投与中止 |
| 投与20日目/投与中止1日後(発現日) | 血小板数が2.8万/mm ³ と大幅に減少したため、緊急入院 溶血クリーゼの発現：無 血小板減少症発現時の症状：点状出血、紫斑 血小板減少症に対する治療及び輸血：無 ステロイド治療：無 DICの有無：無 原疾患進行状況：PS 2 |
| 中止4日後 | Plt：5.2万/mm ³ |
| 中止9日後 | Plt：14.9万/mm ³ 。血小板減少症は軽快 |
| 中止10日後/再開1日目 | アビラテロン酢酸エステル錠500mg/日で投与再開 |
| 再投与2日目(発現日) | Plt：10.8万/mm ³ 。血小板減少症発現。退院 |
| 再投与4日目 | Plt：7.4万/mm ³ |
| 再投与5日目/再投与中止日 | アビラテロン酢酸エステル錠投与中止 |
| 再投与中止4日後 | Plt：10万/mm ³ 。血小板減少症は回復 |
| 再投与中止7日後/再々開1日目 | アビラテロン酢酸エステル錠500mg/日で投与再開(1週間投与後1週間休薬) |
| 再々投与34日目 | PSAが58ng/mLと上昇したため、アビラテロン酢酸エステル錠1,000mg/日に増量(1週間投与後1週間休薬) |
| 再々投与49日目 | アビラテロン酢酸エステル錠投与終了。再々投与による血小板減少症の発現：無 |

●臨床検査値

| 臨床検査値 | 投与 8日前 | 投与 10日目 | 投与20日目/ 投与中止1日後 (発現日) | 中止 4日後 | 中止 9日後 | 再投与 2日目 | 再投与 4日目 | 再投与 中止4日後 |
|---|-----------|------------|-----------------------------|-----------|-----------|------------|------------|--------------|
| Plt(×10 ⁴ /mm ³) | 12 | 12.5 | 2.8 | 5.2 | 14.9 | 10.8 | 7.4 | 10 |
| Hb(g/dL) | 14.7 | 14.3 | 12.5 | — | 12.2 | 13.8 | — | — |
| RBC(×10 ⁴ /mm ³) | 433 | 406 | 407 | — | 400 | 449 | — | — |
| WBC(×10 ³ /mm ³) | 5.4 | 3.9 | 3.2 | — | 5.1 | 5.3 | — | — |

6) 副腎不全

副腎不全*は本剤の注意すべき副作用です。

※ 集計対象：MedDRA HLGT「副腎皮質機能低下」

■ 発現状況

<去勢抵抗性前立腺癌>

- ・先発医薬品の国内第I、II相試験において、副腎不全の有害事象の発現はみられませんでした。
- ・先発医薬品の海外第III相試験における副腎不全の発現状況は下表のとおりでした。

海外第III相試験における副腎不全の有害事象(因果関係を問わない)発現状況*

| MedDRA/J V15.0 | COU-AA-302 | | COU-AA-301 | |
|----------------|----------------------------|------------------|----------------------------|------------------|
| | アピラテロン酢酸 エステル錠群 (n=542) | プラセボ群 (n=540) | アピラテロン酢酸 エステル錠群 (n=791) | プラセボ群 (n=394) |
| 副腎機能不全 | 2 (0.4%) | 2 (0.4%) | 4 (0.5%) | 0 |
| ステロイド 離脱症候群 | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |

* 副腎機能不全 (PT) 及びステロイド離脱症候群 (PT) の有害事象発現率を抜粋

<内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌>

- ・先発医薬品の国際共同第III相試験において、副腎不全の有害事象の発現はアピラテロン酢酸エステル錠群、プラセボ群ともに認められませんでした。

■ 予防・観察・処置

- ・副腎不全の原因として、ステロイドの長期投与が急に中断された場合、外傷や感染症などのストレスが加わった場合などが知られています。ステロイド併用の注意点については、[P.12~14](#) を参照してください。

7) 心障害

心障害*は重大な副作用に分類されています。内科的又は外科的去勢と心障害との関連についても報告があります¹⁾。

※ 集計対象：MedDRA SMQ「不整脈関連臨床検査、徴候及び症状」、「上室性頻脈」、「心室性頻脈」、「心不全」、「虚血性心疾患」、「その他の虚血性心疾患」、PT grouping「その他の心障害」

1) Levine GN, et al.: Circulation 121: 833-840, 2010.

発現状況

<去勢抵抗性前立腺癌>

- ・心障害は、「不整脈」、「虚血性心疾患」、「心不全」、「その他の原因による心障害」に分類しています。
- ・先発医薬品の国内第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験における心障害の発現状況は下表のとおりでした。

国内第Ⅱ相試験における心障害（不整脈）の副作用*発現状況

| MedDRA/J V15.0 | JPN-201 (n=48) | JPN-202 (n=47) |
|----------------|----------------|----------------|
| 徐脈 | 0 | 1 (2.1%) |
| 心室性頻脈 | 1 (2.1%) | 0 |

* アビラテロン酢酸エステル錠との因果関係が「関連なし」、「多分なし」以外の有害事象について集計

(先発医薬品承認時)

国内第Ⅱ相試験における心障害（不整脈）の有害事象（因果関係を問わない）発現状況

| | JPN-201 (n=48) | JPN-202 (n=47) |
|----------------------|----------------|----------------|
| 徐脈 | 0 | 1 (2.1%) |
| グレード3以上 | 0 | 0 |
| 4サイクル(1サイクル28日)までの発現 | 0 | 1 (2.1%) |
| 投与中止 | 0 | 0 |
| 心室性頻脈 | 1 (2.1%) | 0 |
| グレード3以上 | 0 | 0 |
| 4サイクル(1サイクル28日)までの発現 | 1 (2.1%) | 0 |
| 投与中止 | 1 (2.1%) | 0 |
| 心房細動 | 1 (2.1%) | 0 |
| グレード3以上 | 0 | 0 |
| 4サイクル(1サイクル28日)までの発現 | 0 | 0 |
| 投与中止 | 0 | 0 |
| 心室性期外収縮 | 1 (2.1%) | 0 |
| グレード3以上 | 0 | 0 |
| 4サイクル(1サイクル28日)までの発現 | 1 (2.1%) | 0 |
| 投与中止 | 0 | 0 |

(先発医薬品承認時)

グレードはCTCAE V3.0に基づく
MedDRA/J V15.0

- ・国内第Ⅱ相試験にて発現した心障害の有害事象はいずれも不整脈で、グレード3以上の事象は認められませんでした。
- ・不整脈の有害事象の内訳は、徐脈、心室性頻脈、心房細動、心室性期外収縮などで、いずれも重篤ではありませんでした。
- ・JPN-201 試験でみられた不整脈の有害事象のうち、心室性頻脈の1例でアビラテロン酢酸エステル錠の投与が中止されました。JPN-202 試験では、心障害によりアビラテロン酢酸エステル錠の投与中止に至った症例はみられませんでした。

海外第Ⅲ相試験における心障害の有害事象(因果関係を問わない)発現状況*

| MedDRA/J V15.0 | COU-AA-302 | | COU-AA-301 | |
|----------------|---------------------------|--------------|---------------------------|--------------|
| | アビラテロン酢酸 エステル錠群(n=542) | プラセボ群(n=540) | アビラテロン酢酸 エステル錠群(n=791) | プラセボ群(n=394) |
| 不整脈 | | | | |
| 心房細動 | 22 (4.1%) | 26 (4.8%) | 22 (2.8%) | 6 (1.5%) |
| 頻脈 | 11 (2.0%) | 8 (1.5%) | 26 (3.3%) | 8 (2.0%) |
| 失神 | 10 (1.8%) | 9 (1.7%) | 13 (1.6%) | 6 (1.5%) |
| 動悸 | 12 (2.2%) | 7 (1.3%) | 9 (1.1%) | 3 (0.8%) |
| 不整脈 | 6 (1.1%) | 6 (1.1%) | 8 (1.0%) | 0 |
| 意識消失 | 4 (0.7%) | 0 | 5 (0.6%) | 1 (0.3%) |
| 徐脈 | 4 (0.7%) | 4 (0.7%) | 4 (0.5%) | 2 (0.5%) |
| 上室性頻脈 | 4 (0.7%) | 1 (0.2%) | 2 (0.3%) | 0 |
| 心拍数不整 | 4 (0.7%) | 0 | 1 (0.1%) | 0 |
| 心室性期外収縮 | 4 (0.7%) | 2 (0.4%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 期外収縮 | 3 (0.6%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.3%) |
| 心拍数増加 | 0 | 0 | 4 (0.5%) | 0 |
| 虚血性心疾患 | | | | |
| 狭心症 | 15 (2.8%) | 6 (1.1%) | 11 (1.4%) | 2 (0.5%) |
| 心筋梗塞 | 1 (0.2%) | 3 (0.6%) | 6 (0.8%) | 2 (0.5%) |
| 冠動脈疾患 | 4 (0.7%) | 2 (0.4%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 心筋虚血 | 3 (0.6%) | 6 (1.1%) | 0 | 0 |
| 心不全 | | | | |
| うつ血性心不全 | 5 (0.9%) | 0 | 7 (0.9%) | 1 (0.3%) |
| 駆出率減少 | 1 (0.2%) | 0 | 7 (0.9%) | 1 (0.3%) |
| 心不全 | 3 (0.6%) | 1 (0.2%) | 3 (0.4%) | 1 (0.3%) |
| 肺水腫 | 0 | 0 | 6 (0.8%) | 0 |
| その他の原因による心障害 | | | | |
| 胸痛 | 6 (1.1%) | 16 (3.0%) | 28 (3.5%) | 17 (4.3%) |
| 心障害 | 7 (1.3%) | 7 (1.3%) | 6 (0.8%) | 2 (0.5%) |
| 伝導障害 | 3 (0.6%) | 0 | 1 (0.1%) | 0 |
| 洞性徐脈 | 3 (0.6%) | 0 | 1 (0.1%) | 0 |

* いずれかの試験のアビラテロン酢酸エステル錠群で0.5%以上に発現した事象 (PT) を抜粋

<内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌>

- ・心障害は、「不整脈」、「虚血性心疾患」、「心不全」、「その他の心障害」に分類しています。
- ・先発医薬品の国際共同第Ⅲ相試験における心障害の発現状況は下表のとおりでした。

国際共同第Ⅲ相試験における心障害の有害事象（因果関係を問わない）発現状況*

| MedDRA/J V18.0 | 全集団 | | 日本人集団 | |
|-----------------|------------------------|---------------|-----------------------|--------------|
| | アピラテロン酢酸エステル錠群 (n=597) | プラセボ群 (n=602) | アピラテロン酢酸エステル錠群 (n=35) | プラセボ群 (n=35) |
| 不整脈 | | | | |
| 心房細動 | 8 (1.3%) | 2 (0.3%) | 0 | 0 |
| 頻脈 | 4 (0.7%) | 1 (0.2%) | 1 (2.9%) | 0 |
| 動悸 | 4 (0.7%) | 3 (0.5%) | 0 | 0 |
| 失神 | 4 (0.7%) | 2 (0.3%) | 0 | 0 |
| 心室性期外収縮 | 3 (0.5%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 意識消失 | 3 (0.5%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 心房粗動 | 3 (0.5%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 虚血性心疾患 | | | | |
| 狭心症 | 8 (1.3%) | 4 (0.7%) | 1 (2.9%) | 0 |
| 心筋梗塞 | 4 (0.7%) | 0 | 0 | 0 |
| 冠動脈疾患 | 4 (0.7%) | 0 | 0 | 0 |
| 急性冠動脈症候群 | 3 (0.5%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 心不全 | | | | |
| 心不全 | 10 (1.7%) | 2 (0.3%) | 0 | 0 |
| その他の心臓障害 | | | | |
| 胸痛 | 9 (1.5%) | 18 (3.0%) | 0 | 0 |

* 全集団のアピラテロン酢酸エステル錠群で0.5%以上に発現した事象 (PT) を抜粋

(先発医薬品効能追加承認時)

国際共同第Ⅲ相試験の日本人集団における心障害の有害事象発現状況

- ・心障害はアピラテロン酢酸エステル錠群3例 (8.6%；頻脈、上室性期外収縮、狭心症/心筋虚血が各1例) に認められ、プラセボ群では認められませんでした。
- ・グレード3、グレード4の心障害はアピラテロン酢酸エステル錠群、プラセボ群ともに認められませんでした。
- ・心障害の有害事象により投与中止に至った症例はアピラテロン酢酸エステル錠群、プラセボ群ともにみられませんでした。

グレードはCTCAE V4.0に基づく

■ 予防・観察

- ・本剤投与によって生じる鉱質コルチコイド濃度上昇の結果として、高血圧、低カリウム血症及び体液貯留/浮腫を誘発する可能性がありますので、これらの症状により悪化するおそれがある心不全、心筋梗塞又は心室性不整脈の既往を有する患者などに本剤を投与する際には注意してください。

参考 心障害の観察事項

- ・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、心室性頻脈など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) 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構webサイト重篤副作用疾患別対応マニュアル (医療関係者向け)「うっ血性心不全」 <https://www.pmda.go.jp/files/000240108.pdf> (2019年9月改定)

2) 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構webサイト重篤副作用疾患別対応マニュアル (医療関係者向け)「心室頻拍」 <https://www.pmda.go.jp/files/000240109.pdf> (2021年4月改定)

■ 処置

- ・本剤特有の対処方法はありません。
- ・治療期間中は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行ってください。

8) 骨粗鬆症/骨折

骨粗鬆症/骨折^{*}は本剤の注意すべき副作用です。アンドロゲン除去療法と骨代謝の亢進及び骨密度の低下に伴う骨粗鬆症との関連についても報告があります¹⁾。

※ 集計対象：骨粗鬆症/骨減少症、肋骨骨折、骨粗鬆症、脊椎圧迫骨折、手首関節骨折、骨減少症、股関節骨折、腰椎骨折、骨喪失、頸椎骨折、大腿骨骨折、骨粗鬆症性骨折、橈骨骨折、脊椎骨折、骨折、腸骨骨折、脊柱後弯症、骨盤骨折、胸椎骨折、骨代謝障害、大腿骨頸部骨折及び仙骨骨折

1) Smith MR: J Clin Oncol 26: 4371-4372, 2008.

発現状況

<去勢抵抗性前立腺癌>

・先発医薬品の国内第Ⅱ相試験において、骨粗鬆症/骨折の副作用^{*}発現はみられませんでした。

※ アビラテロン酢酸エステル錠との因果関係が「関連なし」、「多分なし」以外の有害事象について集計

国内第Ⅱ相試験における骨粗鬆症/骨折の有害事象(因果関係を問わない)発現状況

| | JPN-201 (n=48) | JPN-202 (n=47) |
|----------------------|----------------|----------------|
| 肋骨骨折 | 0 | 1 (2.1%) |
| グレード3以上 | 0 | 0 |
| 4サイクル(1サイクル28日)までの発現 | 0 | 0 |
| 投与中止 | 0 | 0 |
| 圧迫骨折 | 1 (2.1%) | 0 |
| グレード3以上 | 0 | 0 |
| 4サイクル(1サイクル28日)までの発現 | 0 | 0 |
| 投与中止 | 0 | 0 |
| 脊椎圧迫骨折 | 1 (2.1%) | 0 |
| グレード3以上 | 0 | 0 |
| 4サイクル(1サイクル28日)までの発現 | 0 | 0 |
| 投与中止 | 0 | 0 |
| 手首関節骨折 | 0 | 1 (2.1%) |
| グレード3以上 | 0 | 0 |
| 4サイクル(1サイクル28日)までの発現 | 0 | 1 (2.1%) |
| 投与中止 | 0 | 0 |

(先発医薬品承認時)
グレードはCTCAE V3.0に基づく
MedDRA/J V15.0

- ・転移性進行性前立腺癌(去勢抵抗性前立腺癌)の男性ではアンドロゲン除去療法により骨密度の低下が生じる可能性があります。本剤を糖質コルチコイドと併用することにより、この作用が増強する可能性があります。
- ・国内第Ⅱ相試験にて発現した骨粗鬆症/骨折の有害事象は、いずれもグレード1又は2であり、重篤ではありませんでした。
- ・骨粗鬆症/骨折の有害事象の内訳は、JPN-201試験では圧迫骨折及び脊椎圧迫骨折各1例(2.1%)、JPN-202試験では肋骨骨折及び手首関節骨折各1例(2.1%)でした。
- ・2つの国内第Ⅱ相試験において、骨粗鬆症/骨折の有害事象によりアビラテロン酢酸エステル錠の投与中止に至った症例はみられませんでした。
- ・先発医薬品の海外第Ⅲ相試験における骨粗鬆症/骨折の発現状況は下表のとおりでした。

海外第Ⅲ相試験における骨粗鬆症/骨折の有害事象(因果関係を問わない)発現状況^{*}

| MedDRA/J V15.0 | COU-AA-302 | | COU-AA-301 | |
|----------------|-----------------------|--------------|-----------------------|--------------|
| | アビラテロン酢酸エステル錠群(n=542) | プラセボ群(n=540) | アビラテロン酢酸エステル錠群(n=791) | プラセボ群(n=394) |
| 肋骨骨折 | 15 (2.8%) | 19 (3.5%) | 14 (1.8%) | 2 (0.5%) |
| 骨粗鬆症 | 8 (1.5%) | 5 (0.9%) | 4 (0.5%) | 1 (0.3%) |
| 脊椎圧迫骨折 | 2 (0.4%) | 5 (0.9%) | 8 (1.0%) | 3 (0.8%) |

※ いずれかの試験のアビラテロン酢酸エステル錠群で1%以上に発現した事象(PT)を抜粋

<内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌>

- ・先発医薬品の国際共同第Ⅲ相試験における骨粗鬆症/骨折の発現状況は下表のとおりでした。

国際共同第Ⅲ相試験における骨粗鬆症/骨折の有害事象(因果関係を問わない)発現状況*

| MedDRA/J V18.0 | 全集団 | | 日本人集団 | |
|----------------|-----------------------|--------------|----------------------|-------------|
| | アピラテロン酢酸エステル錠群(n=597) | プラセボ群(n=602) | アピラテロン酢酸エステル錠群(n=35) | プラセボ群(n=35) |
| 肋骨骨折 | 13 (2.2%) | 1 (0.2%) | 5 (14.3%) | 1 (2.9%) |
| 骨粗鬆症/骨減少症 | 2 (0.3%) | 2 (0.3%) | 0 | 0 |

* 全集団のアピラテロン酢酸エステル錠群で1%以上に発現した事象(PT)及び骨粗鬆症/骨減少症を抜粋

(先発医薬品効能追加承認時)

国際共同第Ⅲ相試験の日本人集団における骨粗鬆症/骨折の有害事象発現状況

- ・骨粗鬆症/骨折はアピラテロン酢酸エステル錠群8例(22.9%)、プラセボ群2例(5.7%)に認められました。
- ・グレード3の骨粗鬆症/骨折はアピラテロン酢酸エステル錠群1例(2.9%)に認められ、プラセボ群では認められませんでした。
- ・グレード4の骨粗鬆症/骨折はアピラテロン酢酸エステル錠群、プラセボ群ともに認められませんでした。
- ・骨粗鬆症/骨折の有害事象により投与中止に至った症例はアピラテロン酢酸エステル錠群、プラセボ群ともにみられませんでした。

グレードはCTCAE V4.0に基づく

■ 予防・観察

- ・本剤投与中の骨粗鬆症/骨折は、アンドロゲン除去療法によるものと、骨転移などによるものが考えられます。
- ・一般的な骨粗鬆症の対応として、患者に対し、「重いものを持ったとき、背中や腰が痛む」、「身長が2cm以上低下した」、「背中が丸くなった」等の症状があらわれた場合には、直ちに医師の診察を受けるよう指導してください。
- ・骨折予防のためには日常生活で転倒しないように注意することなどを患者に指導してください。

■ 処置

- ・本剤特有の処置はありません。

参考 骨粗鬆症/骨折に関連するガイドライン

必要に応じて以下のガイドラインを参考にしてください。なお、本剤服用時のプレドニゾロン併用は、コルチゾールを補充し、鉱質コルチコイド過剰に伴う症状(高血圧、低カリウム血症、体液貯留等)を緩和することが目的です。[P.12参照](#)
そのため、糖質コルチコイドによる骨代謝への影響は、一般的なステロイド使用とは異なると考えられます。ビスホスホネート製剤との併用は必須ではありませんが、患者の状態に応じて対応してください。

- ・日本骨代謝学会による「ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療ガイドライン(2014年度版)¹⁾」では、3カ月以上、プレドニゾロン換算1日7.5mg以上の経口ステロイド剤を使用中あるいは使用予定の患者について、ステロイド性骨粗鬆症の治療対象としています。その際、第1選択薬はビスホスホネート製剤とされています。
- ・骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会(日本骨粗鬆症学会、日本骨代謝学会、骨粗鬆症財団)による「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2015年版²⁾」では、骨粗鬆症性椎体骨折に対する手術療法(椎体形成術、後弯矯正術)は有効性がないという報告と短期的除痛に優れるという報告が混在しており、一定の見解は得られていないとしています。
- ・先発医薬品の海外第Ⅲ相試験において、COU-AA-301試験では44.9%(355/791例)³⁾、COU-AA-302試験では32.0%(172/546例)⁴⁾においてビスホスホネート製剤が併用されていました。
- ・先発医薬品の国際共同第Ⅲ相試験において、27.3%(163/597例)においてビスホスホネート製剤が併用されていました。

1) Suzuki Y, et al.: J Bone Miner Metab 32: 337-350, 2014.

2) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会(日本骨粗鬆症学会、日本骨代謝学会、骨粗鬆症財団)編、骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2015年版、2015, pp. 82-83, ライフサイエンス出版、東京。

3) Logothetis CJ, et al.: Lancet Oncol 13: 1210-1217, 2012.

4) Saad F, et al.: Eur Urol 68: 570-577, 2015.

9) 横紋筋融解症

横紋筋融解症^{*}は重大な副作用に分類されています。

※ 集計対象：MedDRA SMQ「横紋筋融解症/ミオパチー」

■ 発現状況

- ・ 先発医薬品の海外市販後において、アピラテロン酢酸エステル錠投与中に「横紋筋融解症」をきたした症例が報告されています。
- ・ 先発医薬品の内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、横紋筋融解症の有害事象発現はアピラテロン酢酸エステル錠群、プラセボ群ともに認められませんでした。

■ 予防・観察・処置

- 治療期間中は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行ってください。

参考

- ・ 「手足・肩・腰・その他の筋肉が痛む」、「手足がしびれる」、「手足に力が入らない」、「こわばる」、「全身がだるい」、「尿の色が赤褐色になる」等の症状があらわれた場合、横紋筋融解症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⁾。

1) 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構webサイト重篤副作用疾患別対応マニュアル(医療関係者向け)「横紋筋融解症」
<https://www.pmda.go.jp/files/000143227.pdf> (2006年11月版)

10) 発現のおそれのある副作用

「アレルギー性胞隔炎」、「白内障^{※1}」、「性功能不全、リビドー減退及び勃起不全^{※2}」、「貧血^{※3}」及び「悪性黒色腫」は発現のおそれのある副作用として特定されています。

※1 集計対象：MedDRA SMQ「水晶体障害」

※2 集計対象：MedDRA PT grouping「性功能不全」

※3 集計対象：MedDRA PT grouping「貧血」、HLT「欠乏性貧血」、「貧血NEC」、「慢性障害による貧血」、「骨髄抑制及び低形成性貧血」、SMQ「造血障害による2種以上の血球減少症」、「造血障害による赤血球減少症」

アレルギー性胞隔炎の発現状況

- 先発医薬品の海外市販後において、アビラテロン酢酸エステル錠投与中に「アレルギー性胞隔炎」をきたした症例が報告されています。
- 先発医薬品の内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、アレルギー性胞隔炎の有害事象発現はアビラテロン酢酸エステル錠群、プラセボ群ともに認められませんでした。

白内障の発現状況

<去勢抵抗性前立腺癌>

- 先発医薬品の国内第Ⅱ相試験において、白内障の副作用[※]発現はみられませんでした。

※ アビラテロン酢酸エステル錠との因果関係が「関連なし」、「多分なし」以外の有害事象について集計

国内第Ⅱ相試験における白内障の有害事象(因果関係を問わない)発現状況

| | JPN-201 (n=48) | JPN-202 (n=47) |
|----------------------|----------------|----------------|
| 視力低下 | 0 | 1 (2.1%) |
| グレード3以上 | 0 | 0 |
| 4サイクル(1サイクル28日)までの発現 | 0 | 1 (2.1%) |
| 投与中止 | 0 | 0 |

(先発医薬品承認時)
グレードはCTCAE V3.0に基づく
MedDRA/J V15.0

- 先発医薬品の海外第Ⅲ相試験における白内障の発現状況は下表のとおりでした。

海外第Ⅲ相試験における白内障の有害事象(因果関係を問わない)発現状況^{*}

| MedDRA/J V15.0 | COU-AA-302 | | COU-AA-301 | |
|----------------|----------------------------|---------------|----------------------------|---------------|
| | アビラテロン酢酸 エステル錠群 (n=542) | プラセボ群 (n=540) | アビラテロン酢酸 エステル錠群 (n=791) | プラセボ群 (n=394) |
| 霧視 | 7 (1.3%) | 8 (1.5%) | 16 (2.0%) | 11 (2.8%) |
| 白内障 | 11 (2.0%) | 10 (1.9%) | 9 (1.1%) | 4 (1.0%) |

* アビラテロン酢酸エステル錠群で1%以上に発現した事象 (PT) を抜粋

<内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌>

- 先発医薬品の国際共同第Ⅲ相試験における白内障の発現状況は下表のとおりでした。

国際共同第Ⅲ相試験における白内障の有害事象(因果関係を問わない)発現状況^{*}

| MedDRA/J V18.0 | 全集団 | | 日本人集団 | |
|----------------|----------------------------|---------------|---------------------------|--------------|
| | アビラテロン酢酸 エステル錠群 (n=597) | プラセボ群 (n=602) | アビラテロン酢酸 エステル錠群 (n=35) | プラセボ群 (n=35) |
| 白内障 | 9 (1.5%) | 4 (0.7%) | 3 (8.6%) | 1 (2.9%) |

* 全集団のアビラテロン酢酸エステル錠群で1%以上に発現した事象 (PT) を抜粋

(先発医薬品効能追加承認時)

国際共同第Ⅲ相試験の日本人集団における白内障の有害事象発現状況

- 白内障はアビラテロン酢酸エステル錠群3例 (8.6%)、プラセボ群1例 (2.9%) に認められました。
- グレード3の白内障はアビラテロン酢酸エステル錠群2例 (5.7%)、プラセボ群1例 (2.9%) に認められました。
- グレード4の白内障はアビラテロン酢酸エステル錠群、プラセボ群ともに認められませんでした。
- 白内障の有害事象により投与中止に至った症例はアビラテロン酢酸エステル錠群、プラセボ群ともにみられませんでした。

グレードはCTCAE V4.0に基づく

■ 性機能不全、リビドー減退及び勃起不全の発現状況

＜去勢抵抗性前立腺癌＞

- ・先発医薬品の国内第Ⅱ相試験において、性機能不全、リビドー減退及び勃起不全の有害事象発現はみられませんでした。
- ・先発医薬品の海外第Ⅲ相試験における性機能不全、リビドー減退及び勃起不全の発現状況は下表のとおりでした。

海外第Ⅲ相試験における性機能不全、リビドー減退及び勃起不全の有害事象（因果関係を問わない）発現状況*

| MedDRA/J V15.0 | COU-AA-302 | | COU-AA-301 | |
|----------------|------------------------|---------------|------------------------|---------------|
| | アビラテロン酢酸エステル錠群 (n=542) | プラセボ群 (n=540) | アビラテロン酢酸エステル錠群 (n=791) | プラセボ群 (n=394) |
| 勃起不全 | 10 (1.8%) | 0 | 2 (0.3%) | 1 (0.3%) |

* いずれかの試験のアビラテロン酢酸エステル錠群で1%以上に発現した事象 (PT) を抜粋

＜内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌＞

- ・先発医薬品の国際共同第Ⅲ相試験における性機能不全、リビドー減退及び勃起不全の発現状況は下表のとおりでした。

国際共同第Ⅲ相試験における性機能不全、リビドー減退及び勃起不全の有害事象（因果関係を問わない）発現状況*

| MedDRA/J V.18.0 | 全集団 | | 日本人集団 | |
|-----------------|------------------------|---------------|-----------------------|--------------|
| | アビラテロン酢酸エステル錠群 (n=597) | プラセボ群 (n=602) | アビラテロン酢酸エステル錠群 (n=35) | プラセボ群 (n=35) |
| 勃起不全 | 13 (2.2%) | 2 (0.3%) | 0 | 0 |

* 全集団のアビラテロン酢酸エステル錠群で1%以上に発現した事象 (PT) を抜粋

(先発医薬品効能追加承認時)

国際共同第Ⅲ相試験の日本人集団における性機能不全、リビドー減退及び勃起不全の有害事象発現状況

- ・国際共同第Ⅲ相試験では、日本人において性機能不全、リビドー減退及び勃起不全はアビラテロン酢酸エステル錠群、プラセボ群ともに認められませんでした。

■ 貧血の発現状況

- ・貧血はアンドロゲン除去療法に関連した有害事象であり、LH-RHアゴニスト又はアンタゴニストの治療を受けている患者又は精巣摘出を行った患者では、ヘモグロビンの低下が報告されています。

＜去勢抵抗性前立腺癌＞

- ・先発医薬品の国内第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験における貧血は、アビラテロン酢酸エステル錠投与後に新たに発現した貧血及びアビラテロン酢酸エステル錠投与後の貧血の悪化を有害事象としています。
- ・国内第Ⅱ相試験において、貧血の副作用*発現はみられませんでした。

* アビラテロン酢酸エステル錠との因果関係が「関連なし」、「多分なし」以外の有害事象について集計

国内第Ⅱ相試験における貧血の有害事象（因果関係を問わない）発現状況

| | JPN-201 (n=48) | JPN-202 (n=47) |
|----------------------|----------------|----------------|
| 貧血 | 2 (4.2%) | 0 |
| グレード3以上 | 0 | 0 |
| 4サイクル(1サイクル28日)までの発現 | 1 (2.1%) | 0 |
| 投与中止 | 0 | 0 |

(先発医薬品承認時)

グレードはCTCAE V3.0に基づく

MedDRA/J V15.0

- ・海外第Ⅲ相試験における貧血の発現状況は下表のとおりでした。

海外第Ⅲ相試験における貧血の有害事象（因果関係を問わない）発現状況*

| MedDRA/J V15.0 | COU-AA-302 | | COU-AA-301 | |
|----------------|------------------------|---------------|------------------------|---------------|
| | アビラテロン酢酸エステル錠群 (n=542) | プラセボ群 (n=540) | アビラテロン酢酸エステル錠群 (n=791) | プラセボ群 (n=394) |
| 貧血 | 58 (10.7%) | 50 (9.3%) | 197 (24.9%) | 110 (27.9%) |

* アビラテロン酢酸エステル錠群で1%以上に発現した事象 (PT) を抜粋

<内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌>

- ・先発医薬品の国際共同第Ⅲ相試験における貧血の発現状況は下表のとおりでした。

国際共同第Ⅲ相試験における貧血の有害事象(因果関係を問わない)発現状況*

| MedDRA/J V18.0 | 全集団 | | 日本人集団 | |
|----------------|-----------------------|--------------|----------------------|-------------|
| | アビラテロン酢酸エステル錠群(n=597) | プラセボ群(n=602) | アビラテロン酢酸エステル錠群(n=35) | プラセボ群(n=35) |
| 貧血 | 54(9.0%) | 85(14.1%) | 0 | 5(14.3%) |

* 全集団のアビラテロン酢酸エステル錠群で1%以上に発現した事象(PT)を抜粋

(先発医薬品効能追加承認時)

国際共同第Ⅲ相試験の日本人集団における貧血の有害事象発現状況

- ・貧血はアビラテロン酢酸エステル錠群では認められず、プラセボ群5例(14.3%)に認められました。
- ・グレード3、グレード4の貧血はアビラテロン酢酸エステル錠群、プラセボ群ともに認められませんでした。
- ・貧血の有害事象により投与中止に至った症例はアビラテロン酢酸エステル錠群、プラセボ群ともにみられませんでした。

グレードはCTCAE V4.0に基づく

悪性黒色腫の発現状況

- ・二次発がんとして、固形癌及び血液がん、前癌状態及び良性病変、並びに転移した前立腺癌の進行に関連した有害事象等が含まれるMedDRA SOC「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)」に該当する有害事象の発現時期及び発現頻度について検討しています。

<去勢抵抗性前立腺癌>

- ・先発医薬品の国内臨床試験では当該SOCに該当する有害事象はいずれも良性若しくは予後良好なものでした。また、投与開始後約1カ月に発現していることから、アビラテロン酢酸エステル錠との関連性はないものと考えられました。先発医薬品の海外臨床試験においても、皮膚を原発部位とする癌がみられました。特にアビラテロン酢酸エステル錠群にのみ発現がみられた悪性黒色腫の発現状況を示します。
- ・国内第Ⅱ相試験において、悪性黒色腫の有害事象発現はみられませんでした。
- ・海外第Ⅲ相試験における悪性黒色腫の発現状況は下表のとおりでした。

海外第Ⅲ相試験における悪性黒色腫の有害事象(因果関係を問わない)発現状況*

| MedDRA/J V15.0 | COU-AA-302 | | COU-AA-301 | |
|----------------|-----------------------|--------------|-----------------------|--------------|
| | アビラテロン酢酸エステル錠群(n=542) | プラセボ群(n=540) | アビラテロン酢酸エステル錠群(n=791) | プラセボ群(n=394) |
| 悪性黒色腫 | 4(0.7%) | 0 | 3(0.4%) | 0 |

* 悪性黒色腫(PT)の有害事象発現率を抜粋

悪性黒色腫の発現時期(1サイクル28日)については、COU-AA-302試験でサイクル4~6、サイクル7~9、サイクル19~21、サイクル22~24に各1例ずつ発現しました。COU-AA-301試験ではサイクル4~6、サイクル7~9、サイクル19~21に各1例ずつ発現しました。

<内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌>

- ・先発医薬品の国際共同第Ⅲ相試験における悪性黒色腫の発現状況は下表のとおりでした。

国際共同第Ⅲ相試験における悪性黒色腫の有害事象(因果関係を問わない)発現状況*

| MedDRA/J V18.0 | 全集団 | | 日本人集団 | |
|----------------|-----------------------|--------------|----------------------|-------------|
| | アビラテロン酢酸エステル錠群(n=597) | プラセボ群(n=602) | アビラテロン酢酸エステル錠群(n=35) | プラセボ群(n=35) |
| 悪性黒色腫 | 1(0.2%) | 0 | 0 | 0 |

* 悪性黒色腫(PT)の有害事象発現率を抜粋

(先発医薬品効能追加承認時)

国際共同第Ⅲ相試験の日本人集団における悪性黒色腫の有害事象発現状況

- ・国際共同第Ⅲ相試験では、日本人において悪性黒色腫はアビラテロン酢酸エステル錠群、プラセボ群ともに認められませんでした。

11) 薬物間相互作用

10. 相互作用

アビラテロンはCYP3A4の基質である。また、*in vitro* 試験において、アビラテロン酢酸エステルはP-gpを阻害し、アビラテロンはCYP2C8、CYP2D6及びOATP1B1を阻害することが示されている。[16.7.4参照]

10.2 併用注意(併用に注意すること)(抜粋)

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--|--|-----------------------------------|
| CYP2D6基質 デキストロメトर्फアン プロバフェノン フレカイニド ハロペリドール 等 [16.7.1参照] | CYP2D6により代謝される薬剤と併用する場合は、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。 | 本剤のCYP2D6阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。 |
| CYP3A4誘導剤 リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン リファブチン フェノバルビタール 等 [16.7.2参照] | 本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱する可能性があるため、CYP3A4誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。 | これらの薬剤のCYP3A4誘導作用により、本剤の代謝が促進される。 |

■薬物相互作用(*in vitro*及び外国人成績)

| 併用薬剤名 | 相互作用 | 有害事象 |
|----------------------------|--|--|
| デキストロメトर्फアン ¹⁾ | mCRPC患者にアビラテロン酢酸エステル錠1,000mg(プレドニゾン併用)とCYP2D6の基質であるデキストロメトर्फアンを併用投与したとき、デキストロメトर्फアン単剤投与時と比較して、デキストロメトर्फアンのAUC _{last} は200%増加した。また、デキストロメトर्फアンの活性代謝物であるデキストルファンのAUCは33%増加した。 | 有害事象の発現割合は、すべての有害事象94.4%、グレード3又は4の有害事象50.0%、重篤な有害事象27.8%であった。20%以上に発現した有害事象は、疲労(61.1%)、骨痛(33.3%)、関節痛(44.4%)、背部痛、四肢痛、便秘及び呼吸困難(各27.8%)、悪心、下痢及び低カリウム血症(各22.2%)であった。 |
| リファンピシン ²⁾ | 健康成人にCYP3A4の誘導作用を有するリファンピシンを6日間反復投与後、アビラテロン酢酸エステル錠1,000mgを単回経口投与したとき、アビラテロンのAUC _∞ は55%減少した。 | 有害事象はアビラテロン酢酸エステル錠単剤投与時7例(36.8%)、リファンピシン併用投与時13例(68.4%)に認められた。5例以上に発現した有害事象は、胃腸障害であった[アビラテロン酢酸エステル錠単剤投与時3例(15.8%)、リファンピシン併用投与時6例(31.6%)]。胃腸障害で2例以上に発現した有害事象は、下痢5例(26.3%)及び嘔吐3例(15.8%)であった。 |

mCRPC (metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer) : 転移性去勢抵抗性前立腺癌

1) テオフィリン又はデキストロメトर्फアンとアビラテロンの相互作用の検討(社内資料)

2) リファンピシンとアビラテロンの相互作用の検討(社内資料)

4. 国内及び海外の臨床試験

■国内及び海外の主な臨床試験一覧（先発医薬品ザイティガ®での試験データ）

| 対象 | 化学療法歴のない 転移性去勢抵抗性前立腺癌患者* | | ドセタキセル水和物を含む化学療法歴を有する 転移性去勢抵抗性前立腺癌患者* | | 内分泌療法未治療の ハイリスクの予後因子を 有する†前立腺癌患者‡ |
|--------------------------|--|---|--|---|---|
| 試験名 | 国内第Ⅱ相試験 (JPN-201試験) | 海外第Ⅲ相試験 (COU-AA-302試験) | 国内第Ⅱ相試験 (JPN-202試験) | 海外第Ⅲ相試験 (COU-AA-301試験) | 国際共同第Ⅲ相試験 (PCR3011試験) |
| 試験 デザイン | 非盲検、 単一群試験 | 二重盲検、ランダム化、 プラセボ対照試験 | 非盲検、 単一群試験 | 二重盲検、ランダム化、 プラセボ対照試験 | 二重盲検、ランダム化、 プラセボ対照試験 |
| アピラテロン 酢酸エステル 錠の用量 | 1,000mgを1日1回、食事の1時間以上前かつ食事の2時間以上後に連日経口投与 | | | | |
| 併用薬 | プレドニゾロン5mgを 1日2回、連日経口投与 | プレドニゾン§5mgを 1日2回、連日経口投与 | プレドニゾロン5mgを 1日2回、連日経口投与 | プレドニゾン§5mgを 1日2回、連日経口投与 | プレドニゾン§5mgを 1日1回、連日経口投与 |
| 登録例数 | 48例 | 1,088例 ・アピラテロン酢酸 エステル錠群 546例 ・プラセボ群 542例 | 47例 | 1,195例 ・アピラテロン酢酸 エステル錠群 797例 ・プラセボ群 398例 | 1,199例 ・アピラテロン酢酸 エステル錠群 597例 ・プラセボ群 602例 ※日本人集団70例 ・アピラテロン酢酸 エステル錠群 35例 ・プラセボ群 35例 |

* いずれの試験においても、外科的去勢施行済みであるか、外科的去勢が行われていない場合はLH-RHアゴニスト又はアンタゴニストを継続して使用した

† 3つの予後因子（(1) Gleasonスコアが8以上、(2) 骨スキャンで3カ所以上の骨病変あり、(3) 内臓転移あり（リンパ節転移を除く））のうち、2つ以上を有する

‡ LH-RHアゴニスト又は精巣摘出術を併用した

§ 国内未承認

参考 合成ステロイドの特徴

プレドニゾロンとプレドニゾンの糖質コルチコイド作用及び鉱質コルチコイド作用（力価比）は同程度です。

| ステロイド | | 糖質コルチコイド作用 | 鉱質コルチコイド作用 | 1錠中の量 (mg) | 血漿消失半減期 (時間) | 生物学的半減期 (時間) |
|------------|---------|------------|------------|------------|--------------|--------------|
| 短時間 作用型 | コルチゾール | 1 | 1 | 10 | 1.2 | 8~12 |
| 中時間 作用型 | プレドニゾロン | 4 | 0.8 | 1.5 | 2.5 | 12~36 |
| | プレドニゾン | 4 | 0.8 | 5 | 3.3 | 12~36 |

山本一彦 編：改訂版 ステロイドの選び方・使い方ハンドブック、2011, pp. 20-24, 羊土社, 東京, より改変

参考資料1 臨床試験の患者選択基準

先発医薬品の各試験の患者組み入れ基準及び除外基準を元に、患者選択基準を示しました。適切な患者を選択するため、必要に応じて参照してください。

臨床試験患者選択基準

| 選択基準 | | | |
|---------|---------------|--|---|
| | | 去勢抵抗性前立腺癌 国内第Ⅱ相試験 (JPN-201試験、JPN-202試験) | 内分泌療法未治療のハイリスクの 予後因子を有する前立腺癌 国際共同第Ⅲ相試験 (PCR3011試験) |
| 肝機能 | ALT値、AST値 | 施設正常値上限の2.5倍未満 | 施設正常値上限の2.5倍以下 |
| | 血清総ビリルビン値 | 施設正常値上限の1.5倍未満 | 施設正常値上限の1.5倍以下 |
| | 血清アルブミン値 | 3.0g/dL以上(化学療法歴を有する) 3.5g/dL以上(化学療法歴のない) | 3.0g/dL以上 |
| | 肝炎ウイルス検査* | 活動性又は症候性のウイルス性肝炎/ 慢性肝疾患を有さない | 活動性又は症候性のウイルス性肝炎/ 慢性肝疾患、腹水若しくは肝機能障害に 伴う出血性疾患を有さない |
| 患者の状態 | ECOG PS | 0~2(化学療法歴を有する) 0、1(化学療法歴のない) | 0~2 |
| | 合併症の有無 | 重篤又はコントロール不良の合併症を 有さない (活動性又はコントロール不良の感染症 など) | 糖質コルチコイド5mg/日以上との投与を 要する慢性合併症を有さない 活動性の感染症や糖質コルチコイドの 使用が禁忌の合併症を有さない |
| 循環器 | 血圧 | 収縮期血圧160mmHg未満 かつ 拡張期血圧95mmHg未満 (投与開始前に高血圧をコントロールする) P.43参照 | 収縮期血圧160mmHg未満 かつ 拡張期血圧95mmHg未満 (高血圧の病歴を有する場合は高血圧治療 により血圧が管理されていること) P.43参照 |
| | 循環血漿量 | 体液貯留/浮腫がない (体液貯留の指標となりますので、投与前 に体重を測定するようにしてください) | — |
| | 心疾患* | 心筋梗塞、動脈血栓症、 重度又は不安定狭心症、 NYHA Ⅲ~Ⅳの心不全を有さない | 心筋梗塞、過去6カ月以内の動脈血栓症、 心不全の既往、重度又は不安定狭心症、 NYHA Ⅱ~Ⅳの心不全を有さない |
| | | 左室駆出率(LVEF)が50%以上である | — |
| | | 抗凝固剤以外の薬剤を必要とする 心房細動又は治療を必要とするその他の 不整脈を有さない | 薬物療法の使用を問わない心房細動又は 薬物療法を必要とするその他の不整脈を 有さない |
| 腎機能 | 血清クレアチニン値* | 施設正常値上限の1.5倍未満 | 施設正常値上限の1.5倍未満 |
| | クレアチニンクリアランス* | 60mL/分以上 | 50mL/分以上 |
| 電解質/内分泌 | 血清カリウム値* | 3.5mEq/L以上 | 3.5mEq/L以上 |
| | 内分泌疾患の有無* | 下垂体又は副腎機能障害、 高アルドステロン症の病歴を有さない | 副腎機能障害の病歴を有さない |
| 骨髓機能 | ヘモグロビン値* | 9.0g/dL以上(輸血によらない) | 9.0g/dL以上(輸血によらない) |
| 血算 | 血小板数 | 10万/μL以上 | 10万/μL以上 |

* 臨床試験で除外されていたため使用情報が限られており、安全性は確立されていません。

NYHA: New York Heart Association

参考資料2 国内臨床試験*における副作用の管理

*去勢抵抗性前立腺癌：先発医薬品の国内第Ⅱ相試験（JPN-201試験、JPN-202試験）

肝障害（肝機能検査値異常）

| グレード | 定義 | 処置 | 更なる処置及び/又は維持 |
|-------|---|--|---|
| グレード1 | ALT、AST値>ULN~2.5×ULN 又は 総ビリルビン値>ULN~1.5×ULN | ・肝機能検査の頻度を上げて実施 | 減量は行わない |
| グレード2 | ALT、AST値>2.5~5.0×ULN 又は 総ビリルビン値>1.5~3.0×ULN | ・週1回以上の頻度で肝機能検査を実施 | |
| グレード3 | ALT、AST値>5.0~20.0×ULN 又は 総ビリルビン値>3.0~10.0×ULN | ・治験薬及び肝障害のある他の併用薬の投与中断 ・肝機能検査を実施（グレード2に回復するまでは週2回以上、ベースライン値又はグレード1以下に回復するまでは週1回以上の頻度） | グレード1又はベースライン値に回復したら治験薬投与再開 1段階目（750mgに減量） 2段階目（500mgに減量） |
| グレード4 | ALT、AST値>20.0×ULN 又は 総ビリルビン値>10.0×ULN | ・治験薬の投与を速やかに中止 ・肝機能検査値異常がベースライン値又はグレード1に回復するまで追跡 | 投与の再開は行わない |

ULN：施設正常値上限

グレードはCTCAE V3.0に基づく

低カリウム血症

| グレード | 定義 | 処置 | 更なる処置及び/又は維持 |
|-------|---|--|--|
| — | 低カリウム又は 低カリウム血症の既往あり | ・週に1回以上の電解質評価のための臨床検査 | 血清カリウム値を $\geq 3.5\text{mEq/L}$ かつ $\leq 5.0\text{mEq/L}$ に維持する ($\geq 4.0\text{mEq/L}$ の維持が推奨される) |
| グレード1 | 血清カリウム値 $\geq 3.0\text{mEq/L} \sim < 3.5\text{mEq/L}$ | ・経口投与によるカリウム補給の開始 | |
| グレード3 | 血清カリウム値 $\geq 2.5\text{mEq/L} \sim < 3.0\text{mEq/L}$ | ・治験薬の投与中断 | — |
| グレード4 | 血清カリウム値 $< 2.5\text{mEq/L}$ | ・静脈内投与によるカリウム補給の開始 ・心臓モニタリングのための入院を検討 | |

グレードはCTCAE V3.0に基づく

体液貯留/浮腫

| グレード | | 定義 | 処置 | 更なる処置及び/又は維持 |
|-------------|-------|---|-----------------------------|--|
| 足部浮腫 | | | ・適切に対応 | 減量は行わない |
| 全身浮腫 | グレード1 | 腫脹又は解剖学的構造が不明瞭になっていることが注意深い診察でわかる； 圧痕浮腫 (pitting edema) | ・適切に対応 | 減量は行わない |
| | グレード2 | 解剖学的構造が不明瞭になっていることが診察で容易にわかる； 皮膚のしわの消失； 解剖学的な輪郭の異常が容易にわかる | ・治験薬の投与中断 ・浮腫治療薬の追加/用量調整 | 【1回目の再開用量】 グレード1以下に回復した後、1,000mgで投与再開 【再発後2回目の再開用量】 浮腫が再発した場合、本表の処置を実施し、グレード1以下に回復した後、1段階目の減量用量（750mg）で投与再開 |
| | グレード3 | リンパ漏； 解剖学的な輪郭の異常が著明である； 日常生活に支障あり | | 【再発後3回目の再開用量】 更に浮腫が再発した場合、本表の処置を実施し、グレード1以下に回復した後、2段階目の減量用量（500mg）で投与再開 【再発後4回目以降の投与】 2段階の減量にもかかわらず、更に浮腫が再発した場合、治験薬投与中止 |
| | グレード4 | 悪性化した場合（すなわちリンパ管肉腫）； 活動不能/動作不能 | | |
| 酸素補給の必要な肺浮腫 | グレード1 | 症状がない； 臨床所見又は画像所見のみ | ・適切に対応 | 減量は行わない |
| | グレード2 | 症状がある； 内科的治療を要する | ・治験薬の投与中断 ・浮腫治療薬の追加/用量調整 | 【1回目の再開用量】 グレード1以下に回復した後、1,000mgで投与再開 【再発後2回目の再開用量】 浮腫が再発した場合、本表の処置を実施し、グレード1以下に回復した後、1段階目の減量用量（750mg）で投与再開 |
| | グレード3 | 症状があり、経口的に十分な栄養を摂取できない； IVRによる処置/外科的処置を要する | | 【再発後3回目の再開用量】 更に浮腫が再発した場合、本表の処置を実施し、グレード1以下に回復した後、2段階目の減量用量（500mg）で投与再開 【再発後4回目以降の投与】 2段階の減量にもかかわらず、更に浮腫が再発した場合、治験薬投与中止 |
| | グレード4 | 生命を脅かす | | |

IVR：Interventional Radiology（放射線診断技術の治療的応用）

全身浮腫のグレードはCTCAE V3.0 浮腫：体幹に基づく
酸素補給の必要な肺浮腫のグレードはCTCAE V3.0 浮腫：内臓に基づく

高血圧

| グレード | 定義 | 処置 | 更なる処置及び/又は維持 |
|-------|--|--|---|
| グレード1 | 症状はなく一過性(<24時間)の>20mmHg(拡張期圧)の上昇 以前正常であった場合は>150/100mmHgへの上昇; 治療を要さない | <ul style="list-style-type: none"> 適切に対応 降圧薬投与の開始により血圧を<160/95mmHgに維持する | 減量は行わない |
| グレード2 | 再発性、又は持続性(≥24時間)、又は症状を伴う>20mmHg(拡張期圧)の上昇 以前正常であった場合は>150/100mmHgへの上昇; 単剤の薬物治療を要することもある | | |
| グレード3 | 2種類以上の薬物治療又は以前よりも強い治療を要する | <ul style="list-style-type: none"> 治験薬の投与中断 降圧薬の追加/用量調整 | 【1回目の再開用量】 グレード1以下に回復した後、1,000mgで投与再開 【再発後2回目の再開用量】 グレード3以上の高血圧が再発した場合、本表の処置を実施し、グレード1以下に回復した後、1段階目の減量用量(750mg)で投与再開 【再発後3回目の再開用量】 更にグレード3以上の高血圧が再発した場合、本表の処置を実施し、グレード1以下に回復した後、2段階目の減量用量(500mg)で投与再開 【再発後4回目以降の投与】 2段階の減量にもかかわらず、更にグレード3以上の高血圧が再発した場合、治験薬投与中止 |
| グレード4 | 生命を脅かす (例: 高血圧クライゼ) | | |

グレードはCTCAE V3.0に基づく

鉍質コルチコイドに起因しない副作用

| グレード | 定義 | 処置 | 更なる処置及び/又は維持 |
|----------------|---|--|--|
| グレード1 グレード2 | — | <ul style="list-style-type: none"> 各治験実施医療機関のガイドラインに応じた対症処置 | 減量は行わない |
| グレード3 以上 | 頭痛: 日常生活に支障あり 悪心: 高カロリー輸液又は静脈内輸液を必要とする 嘔吐: 24時間以内に6回以上、高カロリー輸液又は静脈内輸液を必要とする 下痢: 静脈内輸液又は入院を必要とする、循環動態の虚脱がみられる その他: 被験者の安全性を危険にさらす副作用 | <ul style="list-style-type: none"> 治験薬の投与中断 副作用を軽減するための治療薬の追加/用量調整 | グレード1以下に回復したら治験薬投与再開 1段階目(750mgに減量) 2段階目(500mgに減量) 2回目の減量後の再発時は中止 |

グレードはCTCAE V3.0に基づく

参考資料3 推奨されるモニタリング項目

| 確認項目 | 投与前 | 投与中/推奨検査頻度 | | 関連する副作用 |
|---------------|-----|------------|------------------------------|----------------|
| Child-Pugh 分類 | ●* | — | | — |
| ALT値 | ● | ● | 開始～3カ月まで：1回/2週 4カ月以降：1回/月 | 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害 |
| AST値 | | | | |
| 総ビリルビン値 | | | | |
| 血清カリウム値 | ● | ● | 1回/月 ^{†,‡} | 低カリウム血症 |
| 血小板数 | ● | ● | 1回/月 | 血小板減少 |
| 血圧 | ● | ● | 1回/月 [‡] | 高血圧/血圧の上昇 |
| 体重 | ● | ● | 1回/月 | 体液貯留/浮腫 |
| 眼瞼/足首のむくみ | | | 適宜 | |
| 随時血糖 | ● | ● | 1回/月 | 高血糖/耐糖能異常 |
| HbA1c | | | | |

* 電子添文にてChild-Pugh スコアC（重度の肝機能障害患者）は2. 禁忌、及び9. 特定の背景を有する患者に関する注意、Child-Pugh スコアB（中等度の肝機能障害患者）は9. 特定の背景を有する患者に関する注意に設定しています。

† 投与期間中に低カリウム血症が認められた場合又は低カリウム血症の既往歴を有する場合は、1週間に1回以上の頻度で検査を実施することを推奨します。

‡ 心血管疾患の重大なリスクがある患者に対しては、投与開始（再開）後3カ月間は2週ごと、以降は月1回検査を実施することを推奨します。

参考資料4 本剤投与中のモニタリング

| 副作用名 | 投与中のモニタリングについて |
|-------------------------------------|--|
| 劇症肝炎、肝不全、 肝機能障害 (肝機能検査値異常を含む) | <ul style="list-style-type: none"> ●本剤投与中は、肝機能の定期的なモニタリングを行ってください。 特に投与初期は頻回に実施してください。 ●食欲不振、悪心・嘔吐、全身倦怠感、腹痛、下痢、発熱、尿濃染、眼球結膜黄染など、肝機能障害に関連する症状の観察を十分に行ってください。 ●肝疾患の病歴、Child-Pugh スコアなどから患者様の状態に応じた綿密なモニタリングを実施してください。 ●異常を認めた場合、本剤減量、休薬又は中止など、適切な処置を行ってください。 |
| 低カリウム血症 | <ul style="list-style-type: none"> ●本剤投与中は、血清カリウム値などの電解質の定期的なモニタリングを行ってください。 ●筋力低下、痙攣、全身倦怠感など、低カリウム血症に関連する症状の観察を十分に行ってください。 ●心血管疾患のある患者様又はその既往歴のある患者様、低カリウム血症又は合併症や併用薬などにより低カリウム血症を起こすおそれのある患者様には、より頻回な血清カリウム値の測定などのモニタリングを行ってください。 ●異常を認めた場合、カリウム補給や本剤休薬など、適切な処置を行ってください。 |
| 血小板減少 | <ul style="list-style-type: none"> ●本剤投与中は、血小板数の定期的なモニタリングを行ってください。 ●出血症状などの血小板減少に関連する症状の観察を十分に行ってください。 ●骨転移や、血小板減少を引き起こす可能性のある病歴を有する患者様では、本剤投与の適否及び本剤投与後の綿密なモニタリングの必要性について検討してください。 ●異常を認めた場合、本剤中止など、適切な処置を行ってください。 |
| 体液貯留/浮腫 | <ul style="list-style-type: none"> ●本剤投与中は、体重、眼瞼/足首などのむくみの定期的な確認を行ってください。 ●体液貯留により、心不全、心筋梗塞又は不整脈などの心血管疾患が悪化するおそれがあります。呼吸困難、動悸、胸部不快感などの症状の発現に注意してください。 |
| 高血圧/ 血圧の上昇 | <ul style="list-style-type: none"> ●本剤投与中は、血圧の定期的なモニタリングを行ってください。 ●高血圧/血圧の上昇により、心不全、心筋梗塞又は不整脈などの心血管疾患が悪化するおそれがあります。呼吸困難、動悸、胸部不快感などの症状の発現に注意してください。 |
| 高血糖/ 耐糖能異常 | <ul style="list-style-type: none"> ●本剤投与中は、随時血糖、HbA1cの定期的なモニタリングを行ってください。 ●糖尿病を合併する患者様において、本剤及びブレドニゾロンによる治療（以下、本治療）により糖尿病が悪化するおそれがあります。本治療中は、糖尿病が適切にコントロールされているか確認してください。また、糖尿病主治医へ本治療が開始したことをご連絡ください。 |

別添1

副作用及び臨床検査値異常発現頻度一覧 (先発医薬品効能追加承認時) (先発医薬品ザイティガ®での試験データ)

| 試験名 | JPN-201試験 (国内第Ⅱ相試験) | JPN-202試験 (国内第Ⅱ相試験) | PCR3011試験 (国際共同第Ⅲ相試験) |
|-------------|------------------------|------------------------|--------------------------|
| 安全性解析対象症例数 | 48 | 47 | 597 |
| 副作用発現症例数 | 37 | 28 | 336 |
| 副作用発現症例率(%) | 77.1 | 59.6 | 56.3 |

| 副作用の種類 | 発現症例数(%) | | |
|-----------------------|-----------|-----------|------------|
| | JPN-201試験 | JPN-202試験 | PCR3011試験 |
| 代謝および栄養障害 | 23 (47.9) | 16 (34.0) | 129 (21.6) |
| 低カリウム血症 | 8 (16.7) | 5 (10.6) | 83 (13.9) |
| 高血糖 | 5 (10.4) | 1 (2.1) | 33 (5.5) |
| 糖尿病 | 6 (12.5) | 5 (10.6) | 5 (0.8) |
| 高コレステロール血症 | 4 (8.3) | 4 (8.5) | 0 |
| 食欲減退 | 0 | 0 | 5 (0.8) |
| 過食 | 0 | 0 | 4 (0.7) |
| 高トリグリセリド血症 | 2 (4.2) | 2 (4.3) | 0 |
| 高アミラーゼ血症 | 2 (4.2) | 1 (2.1) | 0 |
| 高カリウム血症 | 1 (2.1) | 0 | 2 (0.3) |
| 食欲亢進 | 0 | 0 | 3 (0.5) |
| 耐糖能障害 | 1 (2.1) | 0 | 1 (0.2) |
| 高マグネシウム血症 | 2 (4.2) | 0 | 0 |
| 低血糖症 | 0 | 1 (2.1) | 1 (0.2) |
| 脱水 | 0 | 1 (2.1) | 0 |
| 脂質異常症 | 1 (2.1) | 0 | 0 |
| 体液貯留 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 高カルシウム血症 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 高脂血症 | 1 (2.1) | 0 | 0 |
| 低アルブミン血症 | 1 (2.1) | 0 | 0 |
| 低ナトリウム血症 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 低リン酸血症 | 1 (2.1) | 0 | 0 |
| 2型糖尿病 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 血管障害 | 7 (14.6) | 6 (12.8) | 138 (23.1) |
| 高血圧 | 5 (10.4) | 4 (8.5) | 110 (18.4) |
| ほてり | 2 (4.2) | 2 (4.3) | 41 (6.9) |
| 潮紅 | 1 (2.1) | 0 | 3 (0.5) |
| 深部静脈血栓症 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 出血 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 低血圧 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| リンパ浮腫 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 起立性低血圧 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 臨床検査 | 17 (35.4) | 9 (19.1) | 123 (20.6) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 9 (18.8) | 3 (6.4) | 70 (11.7) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 9 (18.8) | 5 (10.6) | 60 (10.1) |
| 体重増加 | 2 (4.2) | 3 (6.4) | 25 (4.2) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 1 (2.1) | 1 (2.1) | 6 (1.0) |
| 血圧上昇 | 0 | 0 | 7 (1.2) |
| 肝酵素上昇 | 0 | 0 | 7 (1.2) |
| 血中クレアチニン増加 | 1 (2.1) | 0 | 3 (0.5) |
| 血小板数減少 | 0 | 0 | 4 (0.7) |
| 体重減少 | 0 | 0 | 4 (0.7) |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 3 (6.3) | 0 | 0 |
| 尿中ブドウ糖陽性 | 2 (4.2) | 0 | 0 |
| 肝機能検査異常 | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 血中尿酸減少 | 1 (2.1) | 0 | 0 |
| 心電図QT延長 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 高比重リボ蛋白増加 | 1 (2.1) | 0 | 0 |
| 低比重リボ蛋白増加 | 1 (2.1) | 0 | 0 |
| 好中球数減少 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 白血球数減少 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 3 (6.3) | 4 (8.5) | 71 (11.9) |
| 疲労 | 0 | 1 (2.1) | 38 (6.4) |
| 末梢性浮腫 | 1 (2.1) | 1 (2.1) | 25 (4.2) |
| 無力症 | 0 | 0 | 8 (1.3) |
| 顔面浮腫 | 1 (2.1) | 0 | 1 (0.2) |
| 倦怠感 | 0 | 1 (2.1) | 1 (0.2) |

| 副作用の種類 | 発現症例数 (%) | | |
|---------------|-----------|-----------|-----------|
| | JPN-201試験 | JPN-202試験 | PCR3011試験 |
| 浮腫 | 1 (2.1) | 1 (2.1) | 0 |
| 発熱 | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 全身性浮腫 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 胃腸障害 | 3 (6.3) | 5 (10.6) | 52 (8.7) |
| 上腹部痛 | 1 (2.1) | 0 | 10 (1.7) |
| 便秘 | 1 (2.1) | 2 (4.3) | 6 (1.0) |
| 消化不良 | 0 | 0 | 9 (1.5) |
| 悪心 | 0 | 0 | 9 (1.5) |
| 下痢 | 0 | 0 | 5 (0.8) |
| 胃炎 | 1 (2.1) | 0 | 4 (0.7) |
| 嘔吐 | 0 | 1 (2.1) | 4 (0.7) |
| 腹部不快感 | 0 | 1 (2.1) | 2 (0.3) |
| 腹部膨満 | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 腹痛 | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 口内乾燥 | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 十二指腸潰瘍 | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 胃腸出血 | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 口唇のひび割れ | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 胃潰瘍 | 1 (2.1) | 0 | 0 |
| 穿孔性胃潰瘍 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 裂孔ヘルニア | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 腸出血 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 腸間膜動脈血栓症 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 膵炎 | 0 | 1 (2.1) | 0 |
| 消化性潰瘍 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 2 (4.2) | 2 (4.3) | 26 (4.4) |
| 多汗症 | 0 | 0 | 8 (1.3) |
| そう痒症 | 0 | 0 | 3 (0.5) |
| 皮膚乾燥 | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 寝汗 | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 紫斑 | 0 | 1 (2.1) | 1 (0.2) |
| 日光角化症 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 皮膚嚢腫 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| アレルギー性皮膚炎 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 皮膚症 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 薬疹 | 1 (2.1) | 0 | 0 |
| 多形紅斑 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 皮下出血 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 毛髪変色 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 毛髪成長異常 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 爪変色 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 爪の障害 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 全身性そう痒症 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 乾癬 | 1 (2.1) | 0 | 0 |
| 斑状丘疹状皮疹 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 皮膚脆弱性 | 0 | 1 (2.1) | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 2 (4.2) | 0 | 23 (3.9) |
| 関節痛 | 0 | 0 | 4 (0.7) |
| 筋痙縮 | 0 | 0 | 4 (0.7) |
| 背部痛 | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 骨痛 | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 関節硬直 | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 筋力低下 | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 筋肉痛 | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 骨粗鬆症 | 2 (4.2) | 0 | 0 |
| 四肢痛 | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 椎間板変性症 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 関節腫脹 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 四肢不快感 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 脊椎炎 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 神経系障害 | 0 | 2 (4.3) | 23 (3.9) |
| 頭痛 | 0 | 1 (2.1) | 6 (1.0) |
| 体位性めまい | 0 | 0 | 3 (0.5) |
| 浮動性めまい | 0 | 1 (2.1) | 1 (0.2) |

| 副作用の種類 | 発現症例数(%) | | |
|-------------|-----------|-----------|-----------|
| | JPN-201試験 | JPN-202試験 | PCR3011試験 |
| 労作性めまい | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 感覚鈍麻 | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 錯感覚 | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 灼熱感 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 脳梗塞 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 異常感覚 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 味覚異常 | 0 | 1 (2.1) | 0 |
| 脳症 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 嗜眠 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 記憶障害 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 嗅神経障害 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 下肢静止不能症候群 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 感染症および寄生虫症 | 3 (6.3) | 6 (12.8) | 13 (2.2) |
| 上気道感染 | 0 | 0 | 5 (0.8) |
| 肺炎 | 1 (2.1) | 2 (4.3) | 1 (0.2) |
| 蜂巣炎 | 2 (4.2) | 1 (2.1) | 0 |
| 尿路感染 | 0 | 1 (2.1) | 2 (0.3) |
| 気管支炎 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 精巣上体炎 | 0 | 1 (2.1) | 0 |
| 胃腸炎 | 0 | 1 (2.1) | 0 |
| 带状疱疹 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| インフルエンザ | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 鼻咽頭炎 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 口腔カンジダ症 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| ウイルス性気道感染 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 敗血症 | 0 | 1 (2.1) | 0 |
| 敗血症性ショック | 1 (2.1) | 0 | 0 |
| ブドウ球菌性敗血症 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 心臓障害 | 1 (2.1) | 2 (4.3) | 16 (2.7) |
| 心房細動 | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 急性心不全 | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 動悸 | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 頻脈 | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 急性冠動脈症候群 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 急性心筋梗塞 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 狭心症 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 上室性不整脈 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 心房粗動 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 徐脈 | 0 | 1 (2.1) | 0 |
| 右脚ブロック | 0 | 1 (2.1) | 0 |
| 心不全 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 僧帽弁閉鎖不全症 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 心筋梗塞 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 心室性期外収縮 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 心室性頻脈 | 1 (2.1) | 0 | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 1 (2.1) | 2 (4.3) | 13 (2.2) |
| 貧血 | 0 | 0 | 9 (1.5) |
| リンパ球減少症 | 0 | 2 (4.3) | 1 (0.2) |
| 白血球増加症 | 1 (2.1) | 0 | 1 (0.2) |
| 白血球減少症 | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 好中球減少症 | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 生殖系および乳房障害 | 0 | 0 | 15 (2.5) |
| 勃起不全 | 0 | 0 | 5 (0.8) |
| 女性化乳房 | 0 | 0 | 5 (0.8) |
| 精巣萎縮 | 0 | 0 | 3 (0.5) |
| 乳房腫大 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 乳頭痛 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 陰茎分泌物 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 前立腺炎 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 精巣痛 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 肝胆道系障害 | 2 (4.2) | 0 | 12 (2.0) |
| 高ビリルビン血症 | 2 (4.2) | 0 | 8 (1.3) |
| 肝臓痛 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 脂肪肝 | 0 | 0 | 1 (0.2) |

| 副作用の種類 | 発現症例数 (%) | | |
|--------------------------------|-----------|-----------|-----------|
| | JPN-201試験 | JPN-202試験 | PCR3011試験 |
| 肝胆道系疾患 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 肝細胞損傷 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 高トランスアミナーゼ血症 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 精神障害 | 0 | 0 | 11 (1.8) |
| 不眠症 | 0 | 0 | 5 (0.8) |
| 不安 | 0 | 0 | 3 (0.5) |
| リビドー減退 | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| うつ病 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 易刺激性 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 眼障害 | 1 (2.1) | 3 (6.4) | 6 (1.0) |
| 白内障 | 1 (2.1) | 1 (2.1) | 2 (0.3) |
| 眼精疲労 | 0 | 1 (2.1) | 0 |
| 複視 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 眼出血 | 0 | 1 (2.1) | 0 |
| 眼部腫脹 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 緑内障 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 眼充血 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 羞明 | 0 | 1 (2.1) | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 4 (8.3) | 1 (2.1) | 5 (0.8) |
| 挫傷 | 0 | 1 (2.1) | 3 (0.5) |
| 脊椎圧迫骨折 | 3 (6.3) | 0 | 0 |
| 圧迫骨折 | 1 (2.1) | 0 | 0 |
| 大腿骨骨折 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 股関節部骨折 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 肋骨骨折 | 1 (2.1) | 0 | 0 |
| 腎および尿路障害 | 0 | 0 | 9 (1.5) |
| 頻尿 | 0 | 0 | 3 (0.5) |
| 急性腎不全 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 排尿困難 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 遺尿 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 血尿 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 下部尿路症状 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 夜間頻尿 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 腎機能障害 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 尿失禁 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 耳および迷路障害 | 0 | 0 | 6 (1.0) |
| 回転性めまい | 0 | 0 | 5 (0.8) |
| 耳鳴 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 聴覚障害 | 0 | 0 | 0 |
| 内分泌障害 | 3 (6.3) | 1 (2.1) | 2 (0.3) |
| クッシング様症状 | 3 (6.3) | 1 (2.1) | 1 (0.2) |
| クッシング症候群 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 (2.1) | 0 | 4 (0.7) |
| 呼吸困難 | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 鼻出血 | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 胸水 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 胸膜炎 | 1 (2.1) | 0 | 0 |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 1 (2.1) | 1 (2.1) | 1 (0.2) |
| 急性骨髄性白血病 | 1 (2.1) | 0 | 0 |
| 膀胱新生物 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 膀胱移行上皮癌 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 膵管内乳頭粘液性腫瘍 | 0 | 1 (2.1) | 0 |
| 先天性、家族性および遺伝性障害 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| ジルベール症候群 | 0 | 0 | 1 (0.2) |

(MedDRA ver.18.0)

☆最新の電子添文は以下のホームページに掲載しております。

- ・PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」:

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>

- ・弊社ホームページ:

<https://www.daiichisankyo-ep.co.jp/>

また、専用アプリ「添文ナビ」より、GS1 データバーを読み取ることも電子添文等をご参照いただけます。

アビラテロン酢酸エステル錠「DSEP」



(01)14987081180315

■監修(五十音順・敬称略)

国立大学法人大阪大学大学院 医学系研究科 泌尿器科学 野々村 祝夫

山口県厚生農業協同組合連合会 長門総合病院

松山 豪泰

【お問い合わせ先及び文献請求先】

第一三共エスファ株式会社 お客様相談室 ☎ 0120-100-601 受付時間: 平日9:00~17:30 (土・日・祝日・弊社休日を除く)

製造販売元

第一三共エスファ株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1

販売提携



第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1