

本資料はRMPの一環として位置付けられた資料です

パドセブ[®]を適正に ご処方いただくために — 適正使用ガイド —



抗悪性腫瘍剤／抗Nectin-4抗体微小管障害薬複合体
(エンホルツマブ ベドチン(遺伝子組換え)注)

薬価基準収載

パドセブ[®] 点滴静注用 20mg
30mg

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)

PADCEV[®]



目次

I. 適正使用に関するお願い

患者への説明	4
--------	---

II. 重要な副作用とその対策

(1) 重度の皮膚障害	5
① 注意事項	5
② 発現時の対処法	7
③ 臨床試験等における副作用の発現状況	8
(2) 高血糖	13
① 注意事項	13
② 発現時の対処法	14
③ 臨床試験等における副作用の発現状況	15
(3) 末梢性ニューロパチー	19
① 注意事項	19
② 発現時の対処法	20
③ 臨床試験等における副作用の発現状況	21
(4) 骨髄抑制	23
① 注意事項	23
② 発現時の対処法	24
③ 臨床試験等における副作用の発現状況	26
(5) 感染症	28
① 注意事項	28
② 発現時の対処法	29
③ 臨床試験等における副作用の発現状況	30
(6) 腎機能障害	32
① 注意事項	32
② 発現時の対処法	33
③ 臨床試験等における副作用の発現状況	34
(7) 間質性肺疾患	35
① 注意事項	35
② 発現時の対処法	35
③ 臨床試験等における副作用の発現状況	36

(8) インフュージョンリアクション	38
① 注意事項	38
② 発現時の対処法	38
③ 臨床試験等における副作用の発現状況	39
(9) 肝機能障害	40
① 注意事項	40
② 発現時の対処法	40
③ 臨床試験等における副作用の発現状況	41
参考情報	43

I. 適正使用に関するお願い

パドセブ®[一般名：エンホルツマブ ベドチン(遺伝子組換え)](以下、本剤)は、本邦では、2021年9月、「がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌」を効能又は効果として承認を取得しました。本冊子では、本剤をより安全にご使用いただくため、投与開始前及び投与中の注意事項、重要な副作用とその対策を中心に解説しています。本剤の使用に際しましては、最新の電子化された添付文書及び本冊子を熟読の上、適正な使用をお願いいたします。

本冊子では、以下の臨床試験を取り上げています。

- 国際共同第Ⅱ相試験 (EV-201 試験)：PD-1/PD-L1阻害剤による治療歴のある根治切除不能な尿路上皮癌患者219例を対象とした試験¹⁾。本冊子では、このうち白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のあるコホート1(125例；日本人9例を含む)のデータを掲載しています。
- 国際共同第Ⅲ相試験 (EV-301 試験)：白金系抗悪性腫瘍剤及びPD-1/PD-L1阻害剤による治療歴のある根治切除不能な尿路上皮癌患者608例(日本人86例を含む)を対象とした試験²⁾。

患者への説明

- 本剤を投与する患者さんやご家族の方に対しては、投与開始前に必ず治療法や本剤の有効性・安全性について十分に説明し、同意を得てから治療を開始してください。
- 本剤投与により発現する可能性のある副作用については、初期症状等を患者さんに説明し、異常を感じたら速やかに医療スタッフに申し出るよう、指導してください。
- 患者さんへの説明の際には、患者向け冊子をご活用ください。

<参考文献>

1)【承認時評価資料】国際共同第Ⅱ相試験(DIR200248)

2)【承認時評価資料】国際共同第Ⅲ相試験(DIR200247)

Ⅱ. 重要な副作用とその対策

(1) 重度の皮膚障害

国内外の臨床試験及び海外製造販売後において、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群 ; SJS)、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis ; TEN) 等の全身症状を伴う重度の皮膚障害が認められており、死亡例も報告されています¹⁾。本剤投与中 (特に投与開始最初の1サイクル) は患者の状態の十分な観察をお願いします。異常が認められた場合は、皮膚科医と連携の上、適切な処置を行ってください。

① 注意事項

■ 本剤投与前及び投与時のお願い

- 一般に肝・腎機能障害のある患者では、重度の皮膚障害の症状が遷延化・重症化しやすいため、注意して使用してください^{2, 3)}。
- 特に医薬品服用による皮疹や呼吸器症状、肝機能障害などの既往のある患者では、SJS、TENの発現に注意して使用してください^{2, 3)}。
- 外国人患者と比較して日本人患者においてはGrade3以上の皮膚障害の発現頻度が高い傾向が認められ、Grade3以上の発疹又はMedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities ; 国際医薬用語集) SMQ (standardized MedDRA query ; MedDRA標準検索式) の「重症皮膚副作用」の発症に関して非白人人種等が独立したリスク因子である可能性が示唆されています。

■ 初期症状への注意と患者指導

- 薬剤投与後、以下の初期症状 (皮膚、粘膜又は眼等の異常) が認められた場合には、SJS、TEN等の重度の皮膚障害の可能性を考慮し、速やかに受診するよう指導してください^{2, 4)}。

・発熱 (38℃以上)	・眼の充血	・眼脂 (眼分泌物)	・まぶたの腫れ	・開眼困難
・口唇のびらん	・陰部のびらん	・咽頭痛	・紅斑	等

II. 重要な副作用とその対策

■ 臨床症状への注意

- 本剤投与中(特に投与開始最初の1サイクル)は患者の状態を十分に観察してください。
- SJS、TENは、発現頻度はきわめて稀ではあるものの、皮膚症状が軽快した後も眼や呼吸器官などに障害を残したり、致命的な転帰をたどることがある重篤な皮膚疾患であるため、早期発見・早期対応が重要です⁵⁾。以下のような臨床症状に注意して観察を十分に行ってください^{2, 3, 6)}。

SJS	全身症状：高熱、全身倦怠感、食欲低下 皮膚病変：全身に大小さまざまな滲出性紅斑、水疱を有する紅斑～紫紅色斑が多発散在、非典型的ターゲット(標的)状紅斑の中心に水疱形成 粘膜病変：口唇・口腔粘膜、鼻粘膜に発赤、水疱、血性痂皮の付着 眼の症状：眼球結膜の充血、偽膜形成、眼表面上皮(角膜上皮、結膜上皮)のびらん(上皮欠損) その他：時に呼吸器症状や消化管症状を併発
TEN	全身症状：高熱、脱水、全身倦怠感、食欲低下 皮膚病変：大小さまざまな滲出性(浮腫性)紅斑、水疱を有する紅斑～紫紅色斑が全身に多発散在、Nikolsky現象(一見正常に見える皮膚に軽度の圧力を加えると表皮が剥離し、びらんを生じる) 粘膜病変：口唇・口腔粘膜、鼻粘膜に発赤、水疱、血性痂皮、口腔～咽頭痛 眼の症状：眼球結膜の充血、偽膜形成、眼表面上皮(角膜上皮、結膜上皮)のびらん(上皮欠損)

補足：本邦の診断基準では、水疱・びらんなどの表皮剥離が体表面積の10%未満であればSJS、10%以上であればTENとされています(国際基準では10%以上30%未満の場合、SJS/TENオーバーラップとして位置付けられています)⁶⁾。

■ 診断・鑑別診断

- 急速な発疹の拡大や症状の遷延化を認めた場合には、早急に皮膚科専門医や眼科専門医に相談してください。
- SJSやTENの早期発見のために以下のポイント^{2, 3)}に留意し、本症と診断した場合は直ちに入院させた上で、皮膚科、眼科や呼吸器科などとのチーム医療を行ってください。

- 発熱(38℃以上)、粘膜症状(結膜充血、口唇びらん、咽頭痛など)、多発する紅斑(進行すると水疱・びらんを形成)を伴う発疹の3つが主要徴候である。
- 可能であれば皮膚生検で確定診断を早急に行い、併せて肝・腎機能検査を含む血液検査、呼吸機能検査等を実施し全身管理を行う。
- 全身の発疹が増えるにつれて、眼の炎症も高度となり、偽膜形成、眼表面(角膜、結膜)の上皮障害を伴うようになる。

② 発現時の対処法

- 本剤投与により皮膚障害が発現した場合には、以下のとおり、重症度に応じて休薬、減量又は中止等の適切な処置を行ってください。

【本剤の電子化された添付文書】(抜粋)

7.2 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、休薬・減量・中止すること。

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	程度 ^{注4)}	処置
皮膚障害	Grade2	症状が増悪する場合、Grade1以下に回復するまで休薬を考慮する。休薬した場合は、回復後、1段階減量又は同一用量で投与再開できる。
	・ Grade3 ・ Stevens-Johnson症候群(SJS)又は中毒性表皮壊死融解症(TEN)疑い	・ Grade1以下に回復するまで休薬する。回復後、1段階減量又は同一用量で投与再開できる。 ・ 再発した場合、投与中止する。
	・ Grade4 ・ SJS又はTEN	投与中止する。

注4) GradeはNCI-CTCAE ver 4.03に準じる。

- 異常が認められた場合には、皮膚科医と連携の上、適切な処置(副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤の使用等)を行ってください。

【参考】重度の皮膚障害のGrade分類(CTCAE v4.03準拠)

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	定義
スティーヴンス・ジョンソン症候群	—	—	体表面積の<10%を占める表皮壊死による症状(例:紅斑、紫斑、粘膜剥離)	体表面積の10-30%を占める表皮壊死による症状(例:紅斑、紫斑、粘膜剥離)	死亡	通常は体表面積の10%未満の体皮の真皮からの剥離。この症候群は皮膚と粘膜における複合的な過敏症と考えられている
中毒性表皮壊死融解症	—	—	—	体表面積の≥30%を覆う表皮壊死による症状(例:紅斑、紫斑、表皮の剥離)	死亡	体表面積の30%を超える体皮の真皮からの剥離。この症候群は皮膚と粘膜における複合的な過敏症と考えられている

II. 重要な副作用とその対策

③ 臨床試験等における副作用の発現状況

■ 発現状況

- 国際共同第II相試験 (EV-201試験コホート1 n=125) 及び国際共同第III相試験 (EV-301試験; エンホルツマブ ベドチン群 n=296、化学療法群 n=291) における重度の皮膚障害の発現頻度は以下のとおりでした^{7,8)}。

EV-201試験(コホート1)

	Grade					
	全Grade	1	2	3	4	5
口内炎	10 (8.0)	7 (5.6)	2 (1.6)	1 (0.8)	0	0
皮膚剥脱	6 (4.8)	4 (3.2)	2 (1.6)	0	0	0
水疱	5 (4.0)	4 (3.2)	0	1 (0.8)	0	0
水疱性皮膚炎	3 (2.4)	3 (2.4)	0	0	0	0
結膜炎	3 (2.4)	3 (2.4)	0	0	0	0
多形紅斑	2 (1.6)	2 (1.6)	0	0	0	0
薬疹	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0	0
全身性剥脱性皮膚炎	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0	0
剥脱性発疹	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0
SJS	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0	0

例数 (%)

MedDRA v23.0のSMQ「重症皮膚副作用」(広域)に含まれる事象を収集しています。

MedDRA v23.0のPT (preferred term; 基本語)

(EV-301試験は次頁に記載)

EV-301試験

	エンホルツマブ ベドチン群						化学療法群					
	Grade											
	全Grade	1	2	3	4	5	全Grade	1	2	3	4	5
薬疹	26 (8.8)	8 (2.7)	10 (3.4)	8 (2.7)	0	0	2 (0.7)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0
口内炎	21 (7.1)	12 (4.1)	8 (2.7)	1 (0.3)	0	0	19 (6.5)	11 (3.8)	8 (2.7)	0	0	0
結膜炎	9 (3.0)	4 (1.4)	4 (1.4)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚剥脱	7 (2.4)	4 (1.4)	2 (0.7)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
水疱性皮膚炎	6 (2.0)	0	4 (1.4)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
水疱	5 (1.7)	4 (1.4)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
多形紅斑	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
剥脱性発疹	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
固定疹	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
天疱瘡	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
中毒性皮膚疹	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	0

例数(%)

MedDRA v23.0のSMQ「重症皮膚副作用」(広域)に含まれる事象を収集しています。

MedDRA v23.0のPT

- 海外製造販売後において、以下の事象が報告されています(いずれも頻度不明)。

- 表皮壊死
- 対称性薬剤性間擦性及び屈側部発疹
- SJS
- TEN

II. 重要な副作用とその対策

■ 発現時期

- 国際共同第II相試験 (EV-201試験コホート1) 及び国際共同第III相試験 (EV-301試験；エンホルツマブ ベドチン群) における重度の皮膚障害 (有害事象) の初回発現時期は以下のとおりでした⁹⁾。

	全Grade		Grade3以上	
	例数	発現時期中央値 (範囲)	例数	発現時期中央値 (範囲)
EV-201試験 (コホート1)	33例	48.0日 (4-869日)	3例	7.0日 (5-19日)
EV-301試験 (エンホルツマブ ベドチン群)	77例	22.0日 (1-286日)	16例	17.5日 (5-114日)

MedDRA v23.0のSMQ「重症皮膚副作用」(広域)に含まれる事象を収集しています。

- 国際共同第II相試験 (EV-201試験コホート1 n=125) 及び国際共同第III相試験 (EV-301試験；エンホルツマブ ベドチン群 n=296) における重度の皮膚障害 (有害事象) の一定期間毎の初回発現頻度は以下のとおりでした¹⁰⁾。

安全性検討事項	時期	EV-201試験* (コホート1)	EV-301試験 (エンホルツマブ ベドチン群)
重度の皮膚障害	4週間以下	9/125(7.2)	45/296(15.2)
	4週間超8週間以下	11/111(9.9)	14/252(5.6)
	8週間超12週間以下	6/98(6.1)	7/213(3.3)
	12週間超24週間以下	5/88(5.7)	7/199(3.5)
	24週間超36週間以下	0/42	3/115(2.6)
	36週間超48週間以下	1/25(4.0)	1/52(1.9)

例数(%)

MedDRA v23.0のSMQ「重症皮膚副作用」(広域)に含まれる事象を収集しています。

* EV-201試験(コホート1)において、84週間超経過後に初回発現がみられた患者が1例認められました。

■ SJS又はTENを発現した患者一覧 (本剤との因果関係あり)

試験名	年齢 (歳)	性別	併用薬	PT (MedDRA v24.0)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本剤の 処置	転帰	
EV-201	76*	男	なし	SJS	3	14	100	中止	回復	
海外製造 販売後	72	男	なし	SJS	5	12	17	中止	死亡	
				TEN	5	12	17	中止		
	77	男	なし	SJS	不明	不明	不明	休薬	不明	
	不明	男	不明	SJS	不明	不明	不明	不明	回復	
	72	女	なし	TEN	5	17	9	中止	不明	
	78	男	なし	SJS	不明	不明	不明	不明	不明	軽快
				TEN	不明	不明	不明	不明	不明	軽快
	不明	男	不明	SJS	不明	不明	不明	不明	不明	
72	男	なし	TEN	5	8	17	中止	死亡		

* p.11に詳細な症例紹介を掲載

■症例紹介(国内)¹¹⁾

- 76歳男性
- 合併症：紅斑性皮疹、全身紅斑、発赤
- 副作用歴：カルボプラチン、ゲムシタビン塩酸塩による紅斑性皮疹(発現部位：四肢・体幹等全身)

本剤投与開始後日数	経過・対処
本剤投与開始	本剤1.25mg/kgの投与を開始
5日目	そう痒感並びに発赤の訴えあり
8日目	体幹・四肢に軽度発赤とそう痒あり
10日目	口内炎を発症
12日目	体幹・四肢の蕁麻疹を認め、規定外来院
14日目	<ul style="list-style-type: none"> ・症状に軽減がないため、規定外来院。3日前頃から皮疹が出て、同日より拡大 ・臀部に表皮剥離、口腔粘膜炎を認め、入院加療 ・メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム注500mg施行
15日目	<ul style="list-style-type: none"> ・皮膚科コンサル、薬疹を疑い右腹部の皮膚生検施行。ジフロラゾン酢酸エステル軟膏開始 ・臀部の表皮剥離についてはゲンタマイシン硫酸塩軟膏開始 ・腋窩、腹部、背部、四肢に紅斑、丘疹 ・鼠径部、大腿内側にびまん性の紅斑あり ・結膜充血なし。口腔内粘膜疹なし
16日目	<ul style="list-style-type: none"> ・メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム注500mg施行 ・皮膚科指示にてプレドニゾロン(PSL)30mg/日開始
18日目	皮膚科より口腔粘膜炎に対しデキサメタゾン軟膏開始
21日目	びらん部位は体表面積の約8%と推定
23日目	<p><15日目施行の皮膚生検結果></p> <ul style="list-style-type: none"> ●診断：[Interface dermatitis with subepidermal blister. skin biopsy] ●所見 <ul style="list-style-type: none"> ・過角化を示す重層扁平上皮に被覆された皮膚組織 ・分化異常を示しており、基底層の細胞が減少かつ大型 ・有棘層では細胞質が淡明で、好酸性壊死細胞が目立つ ・表皮真皮境界部では、空胞変性がみられ、一部で表皮下水疱を形成 ・真皮浅層はやや浮腫状で、軽度から中程度のリンパ球主体の炎症細胞浸潤を認める。好酸球は目立たない ・移植片対宿主病(GVHD)類似の変化を示す ・腫瘍性病変及び悪性とする所見はみられない
26日目	皮膚科にて薬疹・SJSと診断
27日目	びらん縮小、上皮化傾向にあり、PSL 25mg/日へ減量
29日目	ジフロラゾン酢酸エステル、ゲンタマイシン硫酸塩投与終了
34日目	<ul style="list-style-type: none"> ・PSL 20mg/日へ減量の上、退院 ・SJSは軽快
41日目	<ul style="list-style-type: none"> ・皮膚科外来受診。症状の再燃なし。びらん上皮化 ・PSL 15mg/日へ減量。感染症予防のためスルファメトキサゾール・トリメトプリム投与開始

Ⅱ. 重要な副作用とその対策

本剤投与開始後日数	経過・対処
49日目	・皮膚科外来受診。症状の再燃なし。臀部陰部周囲に褐色調の紅斑のみ ・PSL 10mg/日へ減量
56日目	スルファメトキサゾール・トリメトプリム投与終了
57日目	・治験薬の再投与による再燃等を危惧し、同日をもって治験薬投与継続は中止と判断。症状の再燃なし ・皮疹経過良好のためPSL 5mg/日へ減量
64日目	同日よりPSL投与終了。皮膚科にて経過観察
113日目	SJSの転帰は回復と判断

<参考文献>

- 1) 社内報告書：1.8.4.1 警告 (DIR200256)
- 2) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル スティーヴンス・ジョンソン症候群 (皮膚粘膜眼症候群) (平成18年11月；平成29年6月改定)
- 3) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 中毒性表皮壊死融解症 (中毒性表皮壊死症) (ライエル症候群、ライエル症候群型薬疹) (平成18年11月；平成29年6月改定)
- 4) 医薬品医療機器総合機構：PMDAからの医薬品適正使用のお願い (No.9 2012年4月)
- 5) 医薬品医療機器総合機構：PMDA 医薬品・医療用具等安全性情報 No.163
- 6) 重症多形滲出性紅斑ガイドライン作成委員会ほか：重症多形滲出性紅斑 スティーヴンス・ジョンソン症候群・中毒性表皮壊死症 診療ガイドライン, 日本皮膚科学会雑誌. 2016;126(9):1637-1685.
- 7) 【承認時評価資料】国際共同第Ⅱ相試験 (DIR210137)
- 8) 【承認時評価資料】国際共同第Ⅲ相試験 (DIR210069)
- 9) 【承認時評価資料】重度の皮膚障害の発現時期 (DIR210156)
- 10) 【承認時評価資料】安全性検討事項の一定期間毎の初回発現例数及び発現割合 (DIR210155)
- 11) 社内報告書：症例報告書 SJS 国内 (DIR210074)

(2) 高血糖

① 注意事項

■ 本剤投与前及び投与時のお願い

- 本剤を用いた国内外の臨床試験において、糖尿病の有無によらず、死亡例を含む高血糖及び糖尿病性ケトアシドーシスの発現が認められていることから、本剤投与前開始前の血糖値のコントロール、定期的な血糖値の測定及び臨床症状の十分な観察をお願いします¹⁾。
- 糖尿病の既往を有する患者及びBMI (Body Mass Index) が30kg/m²以上の患者において、高血糖の発現又は増悪リスクが高くなるおそれがあるため、より注意深い観察をお願いします。

【参考1】

- 国際共同第Ⅲ相試験 (EV-301 試験) において、初回投与前3カ月以内にコントロール不良の糖尿病の既往を有する被験者は対象から除外されました [コントロール不良の糖尿病：HbA1c \geq 8%、又は7% \leq HbA1c<8%で他に説明できない糖尿病症状 (多尿又は多飲) が随伴している状態]²⁾。
- 本剤を用いた臨床試験において、本剤1.25mg/kg投与を受けた固形癌患者を対象として高血糖のリスク因子について検討した結果、①糖尿病の既往及び②BMI 30kg/m²以上がリスク因子として特定され、オッズ比 [95%CI] はそれぞれ①4.661 [2.417, 8.991] 及び②2.248 [1.101, 4.588] でした。

■ 初期症状への注意と患者指導

- 高血糖が発現した直後は症状が出ることは稀で、早期発見には血糖値測定が必須ですが、高血糖が増悪した際に発現する以下の症状が患者もしくは家族により認識された場合、速やかに受診するよう指導してください³⁾。

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ● 口渇 (最も頻度が高い) ● 多尿 | <ul style="list-style-type: none"> ● 多飲 ● 体重減少 等 |
|--|--|

■ 臨床症状への注意

- 本剤の投与期間中は、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意してください³⁾。特に糖尿病の既往を有する患者、BMIが高値の患者については、観察を十分に行ってください。
- 血糖値がいくつ以上になるとこれらの症状が発現するのか、明確な閾値は示されていません。高血糖の症状の発現には個人差があり、症状がないことも多々あります。したがって、症状は高血糖の重篤さを必ずしも反映しませんが、以下のような自覚症状及び身体所見に十分注意してください³⁾。

自覚症状	<ul style="list-style-type: none"> ● 典型的な症状：倦怠感、集中力の欠如、口渇、多飲 ● 徴候：多尿、夜間尿の発現、体重減少 インスリン欠乏が高度の時は、ケトアシドーシスの合併により、悪心、嘔吐、腹痛を呈することもある。
身体所見	<ul style="list-style-type: none"> ● 特に高血糖に特徴的な所見はなし ● 脱水が著明な場合：皮膚粘膜乾燥、頻脈 ケトアシドーシスや極度の高血糖により血漿浸透圧亢進を伴う場合には、意識レベルの低下を認める場合がある。

II. 重要な副作用とその対策

■ 定期的な検査の実施

- 高血糖があらわれることがあるので、本剤投与中は、定期的に血糖値の測定を行い、高血糖の症状に注意してください。
- 以下のようなリスクを有する患者では十分に注意してください³⁾。

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">● 過去に血糖値が高値であることを指摘● 肥満傾向にある● 高血圧を指摘、もしくは降圧薬を内服中● 糖尿病の家族歴がある● 高齢者 | <ul style="list-style-type: none">● ADL低下や認知症● 外食が多い、野菜の摂取量が少ない● 運動量が少ない● 妊娠糖尿病の既往 等 |
|---|---|

【参考2】

- 国際共同第Ⅲ相試験(EV-301試験)において、HbA1cが6.5%を超えて上昇した場合は、1サイクルの間に患者を専門医に紹介し、適切な血糖値管理を行うよう規定されていました⁴⁾。

■ 診断・鑑別診断

- 詳細な問診や自覚症状・徴候・身体所見などのチェック、さらに種々の検査所見を総合して、高血糖に関連する原疾患*の増悪なのか、本剤投与に起因する高血糖なのかなどを判別する必要があります³⁾。

* 糖尿病、耐糖能障害のほか、糖代謝を悪化させやすい膵外分泌疾患や内分泌疾患、肝疾患や感染症、免疫機序による特殊な病態や遺伝的症候群など。

② 発現時の対処法

- 高血糖 [血糖値250mg/dL超(随時・空腹時採血問わず)*] が認められた場合には、以下のとおり本剤を休薬し、血糖値が正常な値になるまで、インスリン製剤の投与等、適切な処置を行ってください。

* 本剤を用いた国内外の臨床試験では空腹時血糖値は規定されませんでした¹⁾。

【本剤の電子化された添付文書】(抜粋)

7.2 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、休薬・減量・中止すること。

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	程度 ^{注4)}	処置
高血糖	Grade3	血糖値250mg/dL以下に回復するまで休薬する。回復後、同一用量で投与再開できる。
	Grade4	投与中止する。

注4) GradelはNCI-CTCAE ver 4.03に準じる。

- 高血糖が発現した場合は、必要に応じて専門医に相談してください。

【参考3】高血糖のGrade分類(CTCAE v4.03準拠)

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	定義
高血糖	空腹時血糖値 >ULN-160mg/dL または >ULN-8.9mmol/L	空腹時血糖値 >160-250mg/dL または >8.9-13.9mmol/L	>250-500mg/dL; >13.9- 27.8mmol/L; 入院を要する	>500mg/dL; >27.8mmol/L; 生命を脅かす	死亡	臨床検査にて 血糖値が上昇。 通常、糖尿病や ブドウ糖不耐性 による

ULN: upper limit of normal(基準値上限)

③ 臨床試験等における副作用の発現状況

■ 発現状況

- 国際共同第Ⅱ相試験 (EV-201 試験コホート1 n=125) 及び国際共同第Ⅲ相試験 (EV-301 試験; エンホルツマブ ベドチン群 n=296、化学療法群 n=291) における高血糖の発現頻度は以下のとおりでした^{5, 6)}。

EV-201試験(コホート1)

	Grade					
	全Grade	1	2	3	4	5
高血糖	12 (9.6)	2 (1.6)	5 (4.0)	4 (3.2)	1 (0.8)	0
糖尿病	2 (1.6)	0	0	2 (1.6)	0	0

例数 (%)

MedDRA v23.0のSMQ「高血糖(狭域)」並びにMedDRA PT「血中ブドウ糖異常」及び「血中ブドウ糖変動」に該当する事象を収集しています⁷⁾。

MedDRA v23.0のPT

(EV-301試験は次頁に記載)

II. 重要な副作用とその対策

EV-301試験

	エンホルツマブ ベドチン群						化学療法群					
	Grade											
	全Grade	1	2	3	4	5	全Grade	1	2	3	4	5
高血糖	15 (5.1)	2 (0.7)	2 (0.7)	10 (3.4)	0	1* (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
耐糖能障害	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2型糖尿病	2 (0.7)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖増加	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
コントロール不良の糖尿病	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0

例数 (%)

MedDRA v23.0のSMQ「高血糖 (狭域)」並びにMedDRA PT「血中ブドウ糖異常」及び「血中ブドウ糖変動」に該当する事象を収集しています⁷⁾。

MedDRA v23.0のPT

* p.17に詳細な症例紹介を掲載

- 本剤の投与により高血糖があらわれ、死亡や糖尿病性ケトアシドーシスに至った例が報告されています。
- 重篤な副作用として、国際共同第II相試験 (EV-201試験コホート1 n=125)において高血糖が1例 (0.8%)に認められ、国際共同第III相試験 (EV-301試験；エンホルツマブ ベドチン群 n=296)において高血糖が3例 (1.0%)、2型糖尿病が1例 (0.3%)に認められました¹⁾。

■ 発現時期

- 国際共同第II相試験 (EV-201試験コホート1) 及び国際共同第III相試験 (EV-301試験；エンホルツマブ ベドチン群)における高血糖 (有害事象)の初回発現時期は以下のとおりでした¹⁾。

	全Grade		Grade3以上	
	例数	発現時期中央値 (範囲)	例数	発現時期中央値 (範囲)
EV-201試験 (コホート1)	20例	19.5日 (8-281日)	10例	34.5日 (8-71日)
EV-301試験 (エンホルツマブ ベドチン群)	35例	19.0日 (8-176日)	21例	18.0日 (8-100日)

MedDRA v23.0のSMQ「高血糖 (狭域)」並びにMedDRA PT「血中ブドウ糖異常」及び「血中ブドウ糖変動」に該当する事象を収集しています⁷⁾。

■症例紹介

①77歳男性(海外: Grade5)⁸⁾

- 身長167cm、体重94kg(BMI*: 33.7)
- 糖尿病関連既往歴: なし

本剤投与開始後日数	血糖値	経過・対処
2日前	5.52mmol/L(99.4mg/dL)*	
本剤投与開始		本剤1.25mg/kgの投与を開始
8日目	8.20mmol/L(147.6mg/dL)*	
15日目	11.09mmol/L(199.6mg/dL)*	高血糖により、本剤の投与中断
21日目	734mg/dL	12IUのレスキュー投与と50IUインスリン灌流による治療を行い、24IU投与を継続
22日目	270mg/dL	
23日目	500mg/dL	
25日目	311mg/dL	
26日目	212mg/dL	
28日目	187mg/dL	
29日目	199mg/dL	
30日目		高血糖及び本剤との因果関係なしと判定された急性腎不全により死亡

* 自社にて計算。

Ⅱ. 重要な副作用とその対策

②68歳男性(国内)⁹⁾

- 身長166cm、体重70kg(BMI*¹: 25.4)
- 糖尿病関連病歴：糖尿病併存

本剤投与開始後日数	血糖値	HbA1c (NGSP)	経過・対処* ²
7日前	随時血糖156mg/dL	6.0%	
本剤投与開始			本剤1.25mg/kgの投与を開始
9日目	251mg/dL		高血糖を発症→サイクル1の8日目投与を延期
16日目			サイクル1の15日目投与
29日目	315mg/dL		高血糖を発症→サイクル2の1日目投与を延期
38日目	随時血糖294mg/dL	8.4%	抗グルタミン酸デカルボキシラーゼ(GAD)抗体<5.0U/mL
43日目	随時血糖193mg/dL		サイクル2の1日目投与を再延期
46日目	随時血糖183mg/dL	8.4%	・高血糖の精査加療のため入院 ・ビルダグリプチン50mg、メトホルミン塩酸塩250mgを朝夕食の直前に投与開始
50日目			デュラグルチド(遺伝子組換え)皮下注開始
60日目			・入院治療にて高血糖症状が改善し、高血糖の転帰は軽快 ・血糖コントロール良好のため退院
101日目			インスリン製剤使用
日付不明			本剤を減量して投与再開

*1 自社にて計算。

*2 国際共同第Ⅲ相試験(EV-301試験)においてGrade3以上の高血糖(250mg/dL超)では対処法として、「休薬する。Grade2以下に軽快し、臨床的及び代謝的に安定した後に投与を再開する」と規定されていました⁴⁾。

<参考文献>

- 1)【承認時評価資料】2.7.4.2.1.6.3 高血糖(DIR200263)
- 2)【承認時評価資料】国際共同第Ⅲ相試験(DIR200247)
- 3)厚生労働省：重症副作用疾患別対応マニュアル 高血糖(平成21年5月；平成30年6月改定)
- 4)Powles T, et al. : N Engl J Med. 2021;384(12):1125-1135. (PMID: 33577729) (PEV-00057)
- 5)【承認時評価資料】国際共同第Ⅱ相試験(DIR210066)
- 6)【承認時評価資料】国際共同第Ⅲ相試験(DIR210070)
- 7)【承認時評価資料】2.7.4.8.1 付録1 注目すべき有害事象の検索方法(DIR210107)
- 8)社内報告書：症例報告書 高血糖 海外(DIR200272)
- 9)社内報告書：症例報告書 高血糖 国内2(DIR200274)

(3) 末梢性ニューロパチー

① 注意事項

■ 本剤投与前及び投与時のお願い

- 臨床試験において重篤な末梢性ニューロパチーの発現が認められています。本剤投与期間中は、患者の状態を十分に観察し、末梢性ニューロパチーの発現又は増悪に十分注意してください。
- 末梢性ニューロパチーを合併している患者では症状を悪化させるおそれがあるため、本剤投与中は患者の状態を注意深く観察してください。
- 糖尿病などの合併症のある患者、高齢者、転移性尿路上皮癌の脊椎転移を有する患者、あるいは非悪性の脊椎疾患のある患者では、末梢性ニューロパチー発症のリスクが高まるため注意が必要です¹⁾。

【参考1】

- Grade2以上の末梢性ニューロパチーを有する患者は臨床試験から除外されていました²⁾。

■ 初期症状への注意と患者指導

- 以下の症状があらわれた場合、速やかに受診するよう指導してください^{1, 3)}。

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ● 手や足のしびれ感、痛みなどの異常感覚 ● 筋力低下 | <ul style="list-style-type: none"> ● 四肢末梢の脱力、運動麻痺 ● 灼熱感、針で刺すような痛み 等 |
|--|---|

■ 臨床症状への注意

- 本剤の投与期間中は、患者の状態を十分に観察し、末梢性ニューロパチーの発現又は増悪に十分注意してください。
- 末梢性ニューロパチーに関する以下のような症状に十分注意してください³⁾。

感覚障害	<ul style="list-style-type: none"> ● 薬剤性末梢神経障害では感覚障害が主体となり、手や足のしびれ感や痛みなどの感覚症状にて発症することが多い。 ● 四肢の遠位部優位に障害される。 ● 自発的なしびれ感や疼痛、錯感覚(外界から与えられた刺激とは異なって感じる他覚的感覚)、手袋・靴下型の感覚障害(触覚、温痛覚・振動覚などの感覚鈍麻や異常感覚)がみられる。
運動障害	<ul style="list-style-type: none"> ● 感覚障害に加えて、進行例では四肢遠位部優位の筋萎縮と筋力低下がみられ、弛緩性の麻痺を呈する。 ● そのほか、四肢の腱反射の低下や消失(遠位部ほど顕著)がみられる。
自律神経障害	<ul style="list-style-type: none"> ● 感覚障害や運動障害ほど顕著ではないが、排尿障害、発汗障害、起立性低血圧などがみられることがある。

- 国際共同第Ⅲ相試験(EV-301試験)において休薬、減量又は中止に至った副作用はいずれも末梢性ニューロパチー(感覚イベント)で多く報告されました⁴⁾。
- 末梢性ニューロパチーは、早期発見及び早期介入が重要です¹⁾。

II. 重要な副作用とその対策

■ 診断・鑑別診断

- 鑑別すべき疾患が多いため、臨床症状、末梢神経伝導検査、髄液所見等を参考に総合的に判断してください³⁾。

② 発現時の対処法

- 本剤投与により末梢性ニューロパチー(末梢性感覚ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー、筋力低下、歩行障害等)があらわれることがありますので、しびれ、筋力低下等が認められた場合は、休薬、減量又は中止等の適切な処置を行ってください。

【本剤の電子化された添付文書】(抜粋)

7.2 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、休薬・減量・中止すること。

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	程度 ^{注4)}	処置
末梢性ニューロパチー	Grade2	<ul style="list-style-type: none"> ・ Grade1以下に回復するまで休薬する。回復後、同一用量で投与再開できる。 ・ 再発した場合、Grade1以下に回復するまで休薬する。回復後、1段階減量して投与再開できる。
	Grade3以上	投与中止する。

注4) GradeはNCI-CTCAE ver 4.03に準じる。

- 化学療法誘発性の末梢性ニューロパチーによる疼痛の対処法はガイドラインを参照してください⁵⁾。
- リハビリテーションによって、末梢性ニューロパチーに起因した機能障害が改善されること、また機械的補助具により、運動障害や疼痛などが軽減されることが報告されています¹⁾。

【参考2】末梢性ニューロパチーのGrade分類(CTCAE v4.03準拠)

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	定義
末梢性運動ニューロパチー	症状がない；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない	中等度の症状がある；身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状がある；身の回りの日常生活動作の制限；補助具を要する	生命を脅かす；緊急処置を要する	死亡	末梢運動神経の炎症または変性
末梢性感覚ニューロパチー	症状がない；深部腱反射の低下または知覚異常	中等度の症状がある；身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状がある；身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす；緊急処置を要する	死亡	末梢知覚神経の炎症または変性

③ 臨床試験等における副作用の発現状況

■ 発現状況

- 国際共同第Ⅱ相試験 (EV-201試験コホート1 n=125) 及び国際共同第Ⅲ相試験 (EV-301試験; エンホルツマブ ベドチン群 n=296、化学療法群 n=291) における末梢性ニューロパチーの発現頻度 (2%以上) は以下のとおりでした^{6,7)}。

EV-201試験 (コホート1)

	Grade					
	全Grade	1	2	3	4	5
末梢性感覚 ニューロパチー	50 (40.0)	17 (13.6)	31 (24.8)	2 (1.6)	0	0
末梢性運動 ニューロパチー	12 (9.6)	3 (2.4)	8 (6.4)	1 (0.8)	0	0
筋力低下	6 (4.8)	3 (2.4)	3 (2.4)	0	0	0
錯感覚	4 (3.2)	4 (3.2)	0	0	0	0

例数 (%)

MedDRA v23.0のSMQ「末梢性ニューロパチー」(広域)に該当する事象を収集しています⁶⁾。
MedDRA v23.0のPT

EV-301試験

	エンホルツマブ ベドチン群						化学療法群					
	Grade											
	全Grade	1	2	3	4	5	全Grade	1	2	3	4	5
末梢性感覚 ニューロパチー	100 (33.8)	35 (11.8)	56 (18.9)	9 (3.0)	0	0	62 (21.3)	30 (10.3)	26 (8.9)	6 (2.1)	0	0
末梢性 ニューロパチー	17 (5.7)	4 (1.4)	12 (4.1)	1 (0.3)	0	0	16 (5.5)	9 (3.1)	7 (2.4)	0	0	0
錯感覚	15 (5.1)	9 (3.0)	5 (1.7)	1 (0.3)	0	0	6 (2.1)	3 (1.0)	3 (1.0)	0	0	0
末梢性運動 ニューロパチー	10 (3.4)	3 (1.0)	4 (1.4)	3 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢性感覚運動 ニューロパチー	8 (2.7)	1 (0.3)	5 (1.7)	2 (0.7)	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.7)	0	0	0
筋力低下	7 (2.4)	2 (0.7)	3 (1.0)	2 (0.7)	0	0	5 (1.7)	5 (1.7)	0	0	0	0

例数 (%)

MedDRA v23.0のSMQ「末梢性ニューロパチー」(広域)に該当する事象を収集しています⁶⁾。
MedDRA v23.0のPT

II. 重要な副作用とその対策

■ 発現時期

- 国際共同第II相試験 (EV-201試験コホート1) 及び国際共同第III相試験 (EV-301試験；エンホルツマブ ベドチン群) における末梢性ニューロパチー (有害事象) の初回発現時期は以下のとおりでした⁹⁾。

	全Grade		Grade3以上	
	例数	発現時期中央値 (範囲)	例数	発現時期中央値 (範囲)
EV-201試験 (コホート1)	70例	64.5日 (1-239日)	5例	116.0日 (63-307日)
EV-301試験 (エンホルツマブ ベドチン群)	149例	75.0日 (1-365日)	15例	158.0日 (59-366日)

MedDRA v23.0のSMQ「末梢性ニューロパチー」(広域)に該当する事象を収集しています⁹⁾。

<参考文献>

- 1) Pace A, et al. : Clin J Oncol Nurs. 2021;25(2):E1-E9. (PMID: 33739346) (PEV-00067)
- 2) 社内報告書：1.8.4.4 特定の背景を有する患者に関する注意 (DIR200258)
- 3) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 末梢神経障害 (平成21年5月)
- 4) Powles T, et al. : N Engl J Med. 2021;384(12):1125-1135. (PMID: 33577729) (PEV-00057)
- 5) 日本ペインクリニック学会編：神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂 第2版, 真興交易医書出版部, 2016
- 6) 【承認時評価資料】国際共同第II相試験 (DIR210067)
- 7) 【承認時評価資料】国際共同第III相試験 (DIR210071)
- 8) 【承認時評価資料】2.7.4.8.1 付録1 注目すべき有害事象の検索方法 (DIR210107)
- 9) 【承認時評価資料】2.7.4.2.1.6.2 末梢性ニューロパチー (DIR200262)

(4) 骨髄抑制

① 注意事項

■ 本剤投与前及び投与時のお願い

- 臨床試験において骨髄抑制関連事象の発現が認められていることから、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察してください。

■ 初期症状への注意と患者指導

- 貧血の症状(易疲労感、頭重感、動悸、息切れ、顔面蒼白など)や好中球減少症に関連する症状(発熱、悪寒、咽頭痛など)、血小板減少症に関連する症状(皮下・粘膜の出血など)が患者もしくは家族により認識された場合、速やかに受診するよう指導してください¹⁻³⁾。
- 好中球減少症はほとんどの場合、血液検査により指摘された時点で無症状であるか、あるいは感染症状が発現した時点で血液検査を行ってはじめて好中球減少症が発見されます。敗血症に進展すると高熱、悪寒、戦慄、意識障害などの症状がみられるようになりますので、注意が必要です²⁾。

■ 臨床症状への注意

- 自覚・他覚症状から貧血が疑われた場合には血算、生化学検査を実施してください。網赤血球の測定は必ず行うようにしてください¹⁾。
- 好中球減少症は無症状であることが多いため、定期的な血液検査を実施することが重要です²⁾。
- 好中球数が減少すると発熱する危険性が高く、急速に重症化することがあるので注意が必要です⁴⁾。

II. 重要な副作用とその対策

② 発現時の対処法

- 骨髄抑制に関連する副作用が認められた場合は、休薬、減量又は中止等の適切な処置を行ってください。

【本剤の電子化された添付文書】(抜粋)

7.2 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、休薬・減量・中止すること。

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	程度 ^{注4)}	処置
骨髄抑制(血小板減少症以外)	Grade3	Grade1以下に回復するまで休薬する。回復後、1段階減量又は同一用量で投与再開できる。
	Grade4	投与中止、又はGrade1以下に回復するまで休薬する。回復後、1段階減量して投与再開できる。貧血が改善しない場合には投与中止する。
血小板減少症	Grade2	Grade1以下に回復するまで休薬する。回復後、同一用量で投与再開できる。
	Grade3	Grade1以下に回復するまで休薬する。回復後、1段階減量又は同一用量で投与再開できる。
	Grade4	投与中止、又はGrade1以下に回復するまで休薬する。回復後、1段階減量して投与再開できる。

注4) GradeはNCI-CTCAE ver 4.03に準じる。

- 好中球数 $500/\mu\text{L}$ 未満、あるいは $1,000/\mu\text{L}$ 未満で48時間以内に $500/\mu\text{L}$ 未満に減少すると予測される状態で、腋窩温 37.5°C 以上(口腔内温 38°C 以上)の発熱を生じた場合は、個々の患者の状態や背景を考慮して経験的抗菌薬治療を行うべきかを判断してください⁴⁾。
- 発熱を伴う好中球減少症が認められた場合は、血液培養を含めた細菌学的検査を行い、広域スペクトラムの抗菌薬を十分量用いた感染症の治療を直ちに開始することを考慮してください²⁾。

【参考】骨髄抑制のGrade分類(CTCAE v4.03準拠)

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	定義
貧血	ヘモグロビン <LLN-10.0g/dL; <LLN-6.2mmol/L; <LLN-100g/L	ヘモグロビン <10.0-8.0g/dL; <6.2-4.9mmol/L; <100-80g/L	ヘモグロビン <8.0g/dL; <4.9mmol/L; <80g/L; 輸血を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡	血液100mL中のヘモグロビン量の減少。皮膚・粘膜の蒼白、息切れ、動悸、軽度の収縮期雑音、嗜眠、易疲労感の貧血徴候を含む
好中球数減少	<LLN-1,500/mm ³ ; <LLN-1.5×10 ⁹ /L	<1,500-1,000/mm ³ ; <1.5-1.0×10 ⁹ /L	<1,000-500/mm ³ ; <1.0-0.5×10 ⁹ /L	<500/mm ³ ; <0.5×10 ⁹ /L	—	臨床検査にて血中好中球数が減少
血小板数減少	<LLN-75,000/mm ³ ; <LLN-75.0×10 ⁹ /L	<75,000-50,000/mm ³ ; <75.0-50.0×10 ⁹ /L	<50,000-25,000/mm ³ ; <50.0-25.0×10 ⁹ /L	<25,000/mm ³ ; <25.0×10 ⁹ /L	—	臨床検査にて血中血小板数が減少
発熱性好中球減少症	—	—	ANC<1,000/mm ³ で、かつ、1回でも38.3℃(101°F)を超える、または1時間を超えて持続する38℃以上(100.4°F)の発熱	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡	ANC<1,000/mm ³ で、かつ、1回でも38.3℃(101°F)を超える、または1時間を超えて持続する38℃以上(100.4°F)の発熱

LLN : lower limit of normal(基準値下限)、ANC : absolute neutrophil count(好中球絶対数)

II. 重要な副作用とその対策

③ 臨床試験等における副作用の発現状況

■ 発現状況

- 国際共同第II相試験 (EV-201試験コホート1 n=125) 及び国際共同第III相試験 (EV-301試験; エンホルツマブ ベドチン群 n=296、化学療法群 n=291) における骨髄抑制の発現頻度 (1%以上) は以下のとおりでした^{5, 6)}。

EV-201試験(コホート1)

	Grade					
	全Grade	1	2	3	4	5
貧血	27 (21.6)	9 (7.2)	9 (7.2)	9 (7.2)	0	0
好中球減少症	13 (10.4)	2 (1.6)	1 (0.8)	8 (6.4)	2 (1.6)	0
好中球数減少	3 (2.4)	0	0	2 (1.6)	1 (0.8)	0
血小板減少症	2 (1.6)	0	2 (1.6)	0	0	0
血小板数減少	5 (4.0)	5 (4.0)	0	0	0	0
発熱性好中球減少症	5 (4.0)	0	0	3 (2.4)	2 (1.6)	0

例数 (%)

MedDRA v23.0のSMQ「造血障害による赤血球減少症(広域)」及び「造血障害による血小板減少症(広域)」並びにMedDRA PT「好中球数減少」、「好中球減少症」、「発熱性好中球減少症」、「杆状核好中球数減少」、「杆状核好中球百分率減少」、「周期性好中球減少症」、「特発性好中球減少症」、「好中球減少性感染」、「好中球減少性敗血症」及び「好中球減少性大腸炎」に該当する事象を収集しています。

MedDRA v23.0のPT

(EV-301試験は次頁に記載)

EV-301試験

	エンホルツマブ ベドチン群						化学療法群					
	Grade											
	全Grade	1	2	3	4	5	全Grade	1	2	3	4	5
貧血	34 (11.5)	8 (2.7)	18 (6.1)	8 (2.7)	0	0	59 (20.3)	9 (3.1)	28 (9.6)	22 (7.6)	0	0
好中球減少症	20 (6.8)	2 (0.7)	4 (1.4)	11 (3.7)	3 (1.0)	0	24 (8.2)	1 (0.3)	5 (1.7)	11 (3.8)	7 (2.4)	0
好中球数減少	30 (10.1)	4 (1.4)	8 (2.7)	15 (5.1)	3 (1.0)	0	49 (16.8)	1 (0.3)	9 (3.1)	16 (5.5)	23 (7.9)	0
血小板減少症	9 (3.0)	4 (1.4)	4 (1.4)	0	1 (0.3)	0	7 (2.4)	4 (1.4)	0	1 (0.3)	2 (0.7)	0
血小板数減少	3 (1.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	0	0	0	5 (1.7)	4 (1.4)	0	0	1 (0.3)	0
発熱性好中球減少症	2 (0.7)	0	0	2 (0.7)	0	0	16 (5.5)	0	0	13 (4.5)	3 (1.0)	0

例数 (%)

MedDRA v23.0のSMQ「造血障害による赤血球減少症(広域)」及び「造血障害による血小板減少症(広域)」並びにMedDRA PT「好中球数減少」、「好中球減少症」、「発熱性好中球減少症」、「杆状核好中球数減少」、「杆状核好中球百分率減少」、「周期性好中球減少症」、「特発性好中球減少症」、「好中球減少性感染」、「好中球減少性敗血症」及び「好中球減少性大腸炎」に該当する事象を収集しています。

MedDRA v23.0のPT

■発現時期

- 国際共同第Ⅱ相試験(EV-201試験コホート1)及び国際共同第Ⅲ相試験(EV-301試験；エンホルツマブ ベドチン群)における骨髄抑制(有害事象)の初回発現時期は以下のとおりでした。

	例数	発現時期中央値(範囲)
EV-201試験(コホート1)	62例	23.5日(1-505日)
EV-301試験(エンホルツマブ ベドチン群)	106例	29.0日(4-244日)

MedDRA v23.0のSMQ「造血障害による赤血球減少症(広域)」及び「造血障害による血小板減少症(広域)」並びにMedDRA PT「好中球数減少」、「好中球減少症」、「発熱性好中球減少症」、「杆状核好中球数減少」、「杆状核好中球百分率減少」、「周期性好中球減少症」、「特発性好中球減少症」、「好中球減少性感染」、「好中球減少性敗血症」及び「好中球減少性大腸炎」に該当する事象を収集しています。

<参考文献>

- 1)厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性貧血(溶血性貧血、メトヘモグロビン血症、赤芽球ろう、鉄芽球性貧血、巨赤芽球性貧血)(平成19年6月；令和3年4月改定)
- 2)厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 無顆粒球症(顆粒球減少症、好中球減少症)(平成19年6月；令和4年2月改定)
- 3)厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 血小板減少症(平成19年6月；令和4年2月改定)
- 4)日本臨床腫瘍学会編：発熱性好中球減少症(FN)診療ガイドライン改訂第2版，南江堂，2017
- 5)【承認時評価資料】国際共同第Ⅱ相試験(DIR210065)
- 6)【承認時評価資料】国際共同第Ⅲ相試験(DIR210032)

Ⅱ. 重要な副作用とその対策

(5) 感染症

① 注意事項

■ 本剤投与前及び投与時のお願い

- 臨床試験において、死亡例を含む感染症(肺炎、敗血症性ショック、骨盤膿瘍等)の発現が認められていることから、本剤投与前中は患者の状態を十分に観察してください¹⁾。

■ 初期症状への注意と患者指導

- 好中球数減少時に感染症に罹患しやすくなります。そのうち上気道感染、肺炎、尿路感染では、一般に以下のような症状がみられます^{2, 3)}。

主な感染症	症状・徴候
上気道感染・肺炎	咳嗽、痰、喘鳴、呼吸困難 等
尿路感染	頻尿、残尿感、尿混濁 等

- これらの感染症状があらわれたら、速やかに受診するよう指導してください²⁾。

■ 臨床症状への注意

- 感染症により重篤な臓器障害が引き起こされ、敗血症に進展すると、高熱、悪寒戦慄、意識障害などの症状がみられるようになりますので注意してください²⁾。
- 敗血症に急性循環不全を伴い、細胞障害及び代謝異常が重度になると、敗血症性ショックをきたす危険性もあります⁴⁾。

② 発現時の対処法

- 感染症が認められた場合は、休薬、減量又は中止等の適切な処置を行い、感染症に対して適切な治療を開始してください。

【本剤の電子化された添付文書】(抜粋)*

7.2 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、休薬・減量・中止すること。

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	程度 ^{注4)}	処置
上記以外の副作用	Grade3	Grade1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後、1段階減量又は同一用量で投与再開できる。
	Grade4	投与中止する。

注4) GradeはNCI-CTCAE ver 4.03に準じる。

* 感染症は「上記以外の副作用」に含まれます。

- 発熱している場合には、起炎菌の同定のために血液培養を含めた細菌学的検査が必要ですが、起炎菌が確定される前に、広域スペクトラムの抗菌薬を十分量用いた感染症の治療を検討してください^{2, 5)}。

【参考】感染症のGrade分類(CTCAE v4.03準拠)

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	定義
肺感染	—	中等度の症状がある；内服治療を要する(例：抗菌薬/抗真菌薬/抗ウイルス薬)	抗菌薬/抗真菌薬/抗ウイルス薬の静脈内投与による治療を要する；IVRによる処置/内視鏡的処置/外科的処置を要する	生命を脅かす；緊急処置を要する	死亡	肺の感染
尿路感染	—	限局性；局所的処置を要する(例：外用の抗菌薬/抗真菌薬/抗ウイルス薬)	抗菌薬/抗真菌薬/抗ウイルス薬の静脈内投与による治療を要する；IVRによる処置または外科的処置を要する	生命を脅かす；緊急処置を要する	死亡	尿路の感染で、多くは膀胱と尿道に生じる

IVR：Interventional Radiology(インターベンショナルラジオロジー)

Ⅱ. 重要な副作用とその対策

③ 臨床試験等における副作用の発現状況

■ 発現状況

- 国際共同第Ⅱ相試験 (EV-201試験コホート1 n=125) 及び国際共同第Ⅲ相試験 (EV-301試験; エンホルツマブ ベドチン群 n=296、化学療法群 n=291) における感染症の発現頻度(1%以上)は以下のとおりでした^{6,7)}。

EV-201試験(コホート1)

	Grade					
	全Grade	1	2	3	4	5
口腔カンジダ症	3 (2.4)	2 (1.6)	1 (0.8)	0	0	0
結膜炎	3 (2.4)	3 (2.4)	0	0	0	0
尿路感染	2 (1.6)	0	2 (1.6)	0	0	0
蜂巣炎	2 (1.6)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
膿疱性皮疹	2 (1.6)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0

例数(%)

MedDRA v23.0のSOC(system organ class; 器官別大分類)「感染症および寄生虫症」に該当する事象を収集しています。

MedDRA v23.0のPT

(EV-301試験は次頁に記載)

EV-301試験

	エンホルツマブ ベドチン群						化学療法群					
	Grade											
	全Grade	1	2	3	4	5	全Grade	1	2	3	4	5
結膜炎	9 (3.0)	4 (1.4)	4 (1.4)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔カンジダ症	5 (1.7)	2 (0.7)	3 (1.0)	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
蜂巣炎	5 (1.7)	0	3 (1.0)	2 (0.7)	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.7)	0	0	0
尿路感染	3 (1.0)	0	0	3 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
肺炎	3 (1.0)	0	0	2 (0.7)	0	1 (0.3)	5 (1.7)	1 (0.3)	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0
膿疱性皮疹	3 (1.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿路性敗血症	0	0	0	0	0	0	4 (1.4)	0	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.3)	0

例数 (%)

MedDRA v23.0のSOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象を収集しています。
MedDRA v23.0のPT

■ 発現時期

- 国際共同第II相試験 (EV-201 試験コホート1) 及び国際共同第III相試験 (EV-301 試験; エンホルツマブ ベドチン群) における感染症 (有害事象) の初回発現時期は以下のとおりでした。

	例数	発現時期中央値 (範囲)
EV-201試験 (コホート1)	66例	46.0日 (1-446日)
EV-301試験 (エンホルツマブ ベドチン群)	152例	44.5日 (1-345日)

MedDRA v23.0のSOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象を収集しています。

<参考文献>

- 社内報告書: 2.7.4.2.1.3 死亡 (DIR210046)
- 厚生労働省: 重篤副作用疾患別対応マニュアル 無顆粒球症 (顆粒球減少症, 好中球減少症) (平成19年6月; 令和4年2月改定)
- 国立がんセンター中央病院看護部編: がん化学療法看護スキルアップテキスト, 南江堂, 2009
- 日本集中治療医学会編: 日本版敗血症診療ガイドライン2020, 日本集中治療医学会雑誌 第28巻Supplement, 2021年2月25日発行
- 池末裕明ほか編: がん化学療法ワークシート第5版, じほう, 2020
- 【承認時評価資料】国際共同第II相試験 (DIR210065)
- 【承認時評価資料】国際共同第III相試験 (DIR210032)

Ⅱ. 重要な副作用とその対策

(6) 腎機能障害

① 注意事項

■ 本剤投与前及び投与時のお願い

- 臨床試験において腎機能障害の発現が認められていることから、定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察してください。
- 急性腎障害は、高齢、基礎疾患に慢性腎不全がある、発熱、脱水、食事摂取量の減少、複数の医薬品の服用、薬剤の多量服用、肝不全などがリスク因子として挙げられています¹⁾、これらに該当する患者ではご注意ください。

■ 初期症状への注意と患者指導

- 腎臓の障害部位及び発症機序等により症状は異なりますが、一般に、以下のような症状があらわれた場合、速やかに受診するよう指導してください¹⁾。

・ 乏尿あるいは無尿 ・ 多尿 ・ 発疹 ・ 浮腫 ・ 倦怠感 等

■ 臨床症状への注意

- 症状がなく進行する場合もあるため、血液検査において、血清クレアチニン、尿素窒素(BUN)の上昇で示される高窒素血症の有無を確認することが必要です¹⁾。
- 症状の持続や急激な悪化を認めた場合には、早急に入院設備のある専門病院に紹介してください¹⁾。

■ 定期的な検査の実施

- 急性腎障害等の腎機能障害の重症化を防ぐには早期発見と早期対応が重要ですので、血清クレアチニンやBUNを含む血液検査及び一般検尿を定期的の実施し、十分な観察を行うようにしてください¹⁾。

② 発現時の対処法

- 急性腎障害等の腎機能障害が認められた場合は、休薬、減量又は中止等の適切な処置を行ってください。

【本剤の電子化された添付文書】(抜粋)*

7.2 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、休薬・減量・中止すること。

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	程度 ^{注4)}	処置
上記以外の副作用	Grade3	Grade1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後、1段階減量又は同一用量で投与再開できる。
	Grade4	投与中止する。

注4) GradeはNCI-CTCAE ver 4.03に準じる。

* 腎機能障害は「上記以外の副作用」に含まれます。

【参考】腎機能障害のGrade分類(CTCAE v4.03準拠)

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	定義
クレアチニン増加	>1-1.5× ベースライン; >ULN-1.5×ULN	>1.5-3.0× ベースライン; >1.5-3.0×ULN	>3.0× ベースライン; >3.0-6.0×ULN	>6.0×ULN	—	臨床検査にて生体試料のクレアチニンレベルが上昇
急性腎障害	クレアチニンが >0.3mg/dL増加; ベースラインの1.5-2倍 に増加	クレアチニンが ベースラインの >2-3倍に増加	クレアチニンが ベースラインよ りも>3倍また は>4.0mg/dL 増加;入院を要 する	生命を脅かす; 人工透析を要 する	死亡	急性の腎機能低下であり、伝統的に、腎前性(腎臓への血流減少)、腎性(腎障害)、腎後性(尿管/膀胱流出路の閉塞)に分類される

ULN: upper limit of normal(基準値上限)

II. 重要な副作用とその対策

③ 臨床試験等における副作用の発現状況

■ 発現状況

- 国際共同第II相試験 (EV-201試験コホート1 n=125) 及び国際共同第III相試験 (EV-301試験; エンホルツマブ ベドチン群 n=296、化学療法群 n=291) における腎機能障害の発現頻度は以下のとおりでした^{2, 3)}。

EV-201試験(コホート1)

	Grade					
	全Grade	1	2	3	4	5
血中クレアチニン増加	4 (3.2)	3 (2.4)	1 (0.8)	0	0	0
急性腎障害	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0	0
蛋白尿	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0	0

例数 (%)

MedDRA v23.0のSMQ「急性腎不全」に該当する事象を収集しています。

MedDRA v23.0のPT

EV-301試験

	エンホルツマブ ベドチン群						化学療法群					
	Grade											
	全Grade	1	2	3	4	5	全Grade	1	2	3	4	5
血中クレアチニン増加	10 (3.4)	5 (1.7)	5 (1.7)	0	0	0	4 (1.4)	3 (1.0)	1 (0.3)	0	0	0
急性腎障害	6 (2.0)	1 (0.3)	3 (1.0)	2 (0.7)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
腎機能障害	3 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0

例数 (%)

MedDRA v23.0のSMQ「急性腎不全」に該当する事象を収集しています。

MedDRA v23.0のPT

■ 発現時期

- 国際共同第II相試験 (EV-201試験コホート1) 及び国際共同第III相試験 (EV-301試験; エンホルツマブ ベドチン群) における腎機能障害 (有害事象) の初回発現時期は以下のとおりでした。

	例数	発現時期中央値 (範囲)
EV-201試験 (コホート1)	20例	74.0日 (15-337日)
EV-301試験 (エンホルツマブ ベドチン群)	50例	27.5日 (7-232日)

MedDRA v23.0のSMQ「急性腎不全」に該当する事象を収集しています。

<参考文献>

- 1) 厚生労働省: 重篤副作用疾患別対応マニュアル 急性腎障害 (急性尿細管壊死) (平成19年6月; 平成30年6月改定)
- 2) 【承認時評価資料】国際共同第II相試験 (DIR210065)
- 3) 【承認時評価資料】国際共同第III相試験 (DIR210032)

(7) 間質性肺疾患

① 注意事項

■ 本剤投与前及び投与時のお願い

- 臨床試験において間質性肺疾患の発現が認められており、死亡に至った例も報告されておりますので、初期症状(呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行ってください。
- 間質性肺疾患発症の重要なリスク因子として「既存の間質性病変」が知られています¹⁾。間質性肺疾患のある患者又はその既往歴がある患者では、本剤投与後に間質性肺疾患が発現又は増悪する可能性がありますので、十分に注意してください。

■ 初期症状への注意と患者指導

- 患者に、以下のような初期症状について説明し、これらの症状があらわれたり、持続したりするような場合、速やかに受診するよう指導してください¹⁾。

- ・ 階段を上ったり、少しはやく歩いたりすると息が苦しくなる(労作時呼吸困難)
- ・ 空咳が出る
- ・ 発熱 等

■ 臨床症状への注意

- 本剤の投与にあたっては、上記の間質性肺疾患の初期症状を確認し、SpO₂、胸部聴診、胸部X線検査等を実施する等、患者の状態を十分に観察してください¹⁾。
- 本剤投与後、患者が上記の自覚症状を訴えた場合は、必要に応じて、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施するとともに、適切な処置を行ってください。
- 必要に応じて、呼吸器専門医への相談、鑑別診断のための検査等を実施してください。

② 発現時の対処法

- 間質性肺疾患が認められた場合は、休薬、減量又は中止等の適切な処置を行ってください。

【本剤の電子化された添付文書】(抜粋)

7.2 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、休薬・減量・中止すること。

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	程度 ^{注4)}	処置
間質性肺疾患	Grade2	Grade1以下に回復するまで休薬する。回復後、1段階減量して投与再開できる。
	Grade3以上	投与中止する。

注4) GradeはNCI-CTCAE ver 4.03に準じる。

II. 重要な副作用とその対策

- 本剤を中止しても改善しない場合、あるいは呼吸不全を呈する患者では、副腎皮質ホルモン剤投与を考慮してください。重症の呼吸不全を呈する患者には、一般的にメチルプレドニゾロン(1g/日、3日間)のパルス療法などの大量ステロイド投与が行われます¹⁾。

【参考】間質性肺疾患のGrade分類(CTCAE v4.03準拠)

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	定義
肺臓炎	症状がない；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない	症状がある；内科的治療を要する；身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状がある；身の回りの日常生活動作の制限；酸素を要する	生命を脅かす；緊急処置を要する(例：気管切開/挿管)	死亡	肺実質の局所性またはびまん性の炎症
呼吸器、胸郭および縦隔障害、その他(具体的に記載)	症状がない、または軽度の症状がある；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない	中等症；最小限/局所的/非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限	重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない；入院または入院期間の延長を要する；活動不能/動作不能；身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす；緊急処置を要する	死亡	

③ 臨床試験等における副作用の発現状況

■ 発現状況

- 国際共同第II相試験(EV-201試験コホート1 n=125)及び国際共同第III相試験(EV-301試験；エンホルツマブ ベドチン群 n=296、化学療法群 n=291)における間質性肺疾患の発現頻度は以下のとおりでした^{2, 3)}。

EV-201試験(コホート1)

	Grade					
	全Grade	1	2	3	4	5
間質性肺疾患	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)	0
肺臓炎	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0

例数(%)

MedDRA v23.0のSMQ「間質性肺疾患」及びMedDRA PT「肺障害」に該当する事象を収集しています。

MedDRA v23.0のPT

(EV-301試験は次頁に記載)

EV-301試験

	エンホルツマブ ベドチン群						化学療法群					
	Grade											
	全Grade	1	2	3	4	5	全Grade	1	2	3	4	5
肺臓炎	6 (2.0)	2 (0.7)	3 (1.0)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	0
器質化肺炎	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
間質性肺疾患	0	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0

例数 (%)

MedDRA v23.0のSMQ「間質性肺疾患」及びMedDRA PT「肺障害」に該当する事象を収集しています。
MedDRA v23.0のPT

- 国際共同第Ⅱ相試験 (EV-201試験コホート1) 及び国際共同第Ⅲ相試験 (EV-301試験) の併合解析において、日本人患者集団 (n=44) 及び外国人患者集団 (n=377) における間質性肺疾患 (有害事象) の発現頻度は以下のとおりでした。

		日本人患者集団	外国人患者集団
間質性肺疾患	全Grade	3 (6.8)	9 (2.4)
	Grade3以上	2 (4.5)	2 (0.5)
重篤な間質性肺疾患		1 (2.3)	1 (0.3)

例数 (%)

MedDRA v23.0のSMQ「間質性肺疾患」及びMedDRA PT「肺障害」に該当する事象を収集しています。

- 外国人患者と比較し、日本人患者において間質性肺疾患の発現頻度が高い傾向が認められました。

■ 発現時期

- 国際共同第Ⅱ相試験 (EV-201試験コホート1) 及び国際共同第Ⅲ相試験 (EV-301試験；エンホルツマブ ベドチン群) における間質性肺疾患 (有害事象) の初回発現時期は以下のとおりでした。

	例数	発現時期中央値 (範囲)
EV-201試験 (コホート1)	3例	120日 (36-183日)
EV-301試験 (エンホルツマブ ベドチン群)	9例	111日 (30-162日)

MedDRA v23.0のSMQ「間質性肺疾患」及びMedDRA PT「肺障害」に該当する事象を収集しています。

<参考文献>

- 1) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 間質性肺炎 (肺臓炎、胞隔炎、肺線維症) (平成18年11月；令和元年9月改定)
- 2) 【承認時評価資料】国際共同第Ⅱ相試験 (DIR210065)
- 3) 【承認時評価資料】国際共同第Ⅲ相試験 (DIR210032)

II. 重要な副作用とその対策

(8) インフュージョンリアクション

① 注意事項

■ 本剤投与前及び投与時のお願い

- 臨床試験において事象が認められており、インフュージョンリアクション*が起る可能性がありますので、インフュージョンリアクションに対応できるよう事前に準備をしてください。
- インフュージョンリアクションの既往歴がある患者には、本剤投与の30～60分前に前投薬（鎮痛薬、抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン剤など）を考慮するなどの対応をしてください¹⁾。

* 注射剤の点滴投与時あるいは投与後24時間以内に生じる急性の過敏性反応の総称²⁾。

■ 臨床症状への注意

- 頭痛や悪心、発熱などの軽度～中等度のものから、稀に呼吸困難や血圧低下などに至ることがありますので、投与終了後も含め、患者の状態を十分に観察してください²⁾。

② 発現時の対処法

- インフュージョンリアクションが発現した場合は投与を中止するなど、症状に応じて適切な処置を実施してください。

【参考】インフュージョンリアクションのGrade分類(CTCAE v4.03準拠)

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	定義
注入に伴う反応	軽度で一過性の反応；点滴の中断を要さない；治療を要さない	治療または点滴の中断が必要。ただし症状に対する治療（例：抗ヒスタミン薬、NSAIDs、麻薬性薬剤、静脈内輸液）には速やかに反応する； ≤ 24 時間の予防的投薬を要する	遷延（例：症状に対する治療および/または短時間の点滴中止に対して速やかに反応しない）；一度改善しても再発する；続発症により入院を要する	生命を脅かす；緊急処置を要する	死亡	薬物または生物製剤の輸注に対する有害反応

③ 臨床試験等における副作用の発現状況

- 国際共同第Ⅱ相試験 (EV-201 試験コホート1 n=125) 及び国際共同第Ⅲ相試験 (EV-301 試験; エンホルツマブ ベドチン群 n=296、化学療法群 n=291) におけるインフュージョンリアクションの発現頻度は以下のとおりでした^{3, 4)}。

EV-201試験(コホート1)

	Grade					
	全Grade	1	2	3	4	5
注入に伴う反応	4 (3.2)	2 (1.6)	2 (1.6)	0	0	0

例数 (%)

MedDRA v23.0のHLT (high level term; 高位語)「注入部位反応」に該当する事象、並びに MedDRA PT「投与に伴う反応」、「賦形剤アレルギー反応」、「アナフィラキシー反応」、「アナフィラキシーショック」、「アナフィラキシー様反応」、「アナフィラキシー様ショック」、「アナフィラキシー治療」、「血管浮腫」、「気管支痙攣」、「使用製品に対する記録された過敏症」、「薬疹」、「薬物過敏症」、「喉頭蓋浮腫」、「顔面浮腫」、「固定疹」、「過敏症」、「注射直後反応」、「注入に伴う反応」、「注射に伴う反応」、「喉頭浮腫」、「喉頭痙攣」、「喉頭気管浮腫」、「肥満細胞脱顆粒陽性」、「咽頭浮腫」、「レッドマン症候群」、「顔面腫脹」、「舌腫脹」、「対称性薬剤性間擦性および屈側部発疹」、「舌浮腫」、「1型過敏症」、「口唇腫脹」及び「咽喉絞扼感」のうち、本薬投与後から翌日までに発現した事象を収集しています³⁾。MedDRA v23.0のPT

EV-301試験

	エンホルツマブ ベドチン群						化学療法群						
	Grade												
	全Grade	1	2	3	4	5	全Grade	1	2	3	4	5	
薬疹	17 (5.7)	8 (2.7)	6 (2.0)	3 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
注入に伴う反応	4 (1.4)	1 (0.3)	3 (1.0)	0	0	0	8 (2.7)	3 (1.0)	5 (1.7)	0	0	0	0
薬物過敏症	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
固定疹	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
顔面浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0
注入部位刺激感	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0
注入部位関節腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0

例数 (%)

MedDRA v23.0のHLT「注入部位反応」に該当する事象、並びに MedDRA PT「投与に伴う反応」、「賦形剤アレルギー反応」、「アナフィラキシー反応」、「アナフィラキシーショック」、「アナフィラキシー様反応」、「アナフィラキシー様ショック」、「アナフィラキシー治療」、「血管浮腫」、「気管支痙攣」、「使用製品に対する記録された過敏症」、「薬疹」、「薬物過敏症」、「喉頭蓋浮腫」、「顔面浮腫」、「固定疹」、「過敏症」、「注射直後反応」、「注入に伴う反応」、「注射に伴う反応」、「喉頭浮腫」、「喉頭痙攣」、「喉頭気管浮腫」、「肥満細胞脱顆粒陽性」、「咽頭浮腫」、「レッドマン症候群」、「顔面腫脹」、「舌腫脹」、「対称性薬剤性間擦性および屈側部発疹」、「舌浮腫」、「1型過敏症」、「口唇腫脹」及び「咽喉絞扼感」のうち、本薬投与後から翌日までに発現した事象を収集しています³⁾。MedDRA v23.0のPT

<参考文献>

- 1) Powles T, et al. : N Engl J Med. 2021;384(12):1125-1135. (PMID: 33577729) (PEV-00057)
- 2) くすりの適正使用協議会: これだけは知っておきたいバイオ医薬品 https://www.rad-ar.or.jp/finder/knowledge/whats_bio_pro.pdf (2023年5月アクセス)
- 3) 【承認時評価資料】国際共同第Ⅱ相試験 (DIR210068)
- 4) 【承認時評価資料】国際共同第Ⅲ相試験 (DIR210072)
- 5) 【承認時評価資料】2.7.4.8.1 注目すべき有害事象の検索方法 (DIR210107)

Ⅱ. 重要な副作用とその対策

(9) 肝機能障害

① 注意事項

■ 本剤投与前及び投与時のお願い

- 臨床試験において肝機能障害の発現が認められておりますので、本剤投与中は肝機能障害の発現に注意してください。
- 肝疾患を有する患者では重症化する可能性があります。本剤投与前に、全身倦怠感等、肝機能障害の症状の有無を聴取し、肝機能障害を示唆する徴候があれば肝機能検査を実施してください¹⁾。
- 過去に薬剤投与により肝機能障害が発現したことがある場合、原因となった薬物を再度服用すると重篤な肝機能障害があらわれる可能性がありますので、本剤投与前に、薬物服用歴を確認することが重要です。また、薬物相互作用についても注意してください¹⁾。

■ 初期症状への注意と患者指導

- 以下のような症状があらわれた場合、速やかに受診するよう指導してください¹⁾。

全身症状	倦怠感、発熱、黄疸 等
消化器症状	食欲不振、悪心、嘔吐、腹痛 等
皮膚症状	発疹、蕁麻疹、そう痒 等

■ 検査の実施

- 肝機能障害の重篤化を予防するには、早期発見が重要です。投与開始後、肝機能検査を行い、AST、ALT、ALP、 γ GTPの変動に注意してください。また、重症化の指標となるビリルビン、アルブミン、プロトロンビン時間の検査も重要です¹⁾。

② 発現時の対処法

- 肝機能障害が認められた場合は、休薬、減量又は中止等の適切な処置を行ってください。

【本剤の電子化された添付文書】(抜粋)*

7.2 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、休薬・減量・中止すること。

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	程度 ^{注4)}	処置
上記以外の副作用	Grade3	Grade1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後、1段階減量又は同一用量で投与再開できる。
	Grade4	投与中止する。

注4) GradeはNCI-CTCAE ver 4.03に準じる。

* 肝機能障害は「上記以外の副作用」に含まれます。

- 重症化のおそれがある場合には、専門医に相談してください¹⁾。

【参考】肝酵素値のGrade分類 (CTCAE v4.03準拠)

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	定義
アスパラギン酸 アミノトランス フェラーゼ増加	>ULN-3.0×ULN	>3.0-5.0×ULN	>5.0-20.0×ULN	>20.0×ULN	—	臨床検査にて血 中アスパラギン 酸アミノトランス フェラーゼ(AST またはsGOT)レ ベルが上昇
アラニン アミノトランス フェラーゼ増加	>ULN-3.0×ULN	>3.0-5.0×ULN	>5.0-20.0×ULN	>20.0×ULN	—	臨床検査にて血 中アラニンアミノ トランスフェラー ゼ(ALTまたは sGPT)レベルが 上昇

ULN: upper limit of normal(基準値上限)

③ 臨床試験等における副作用の発現状況

■ 発現状況

- 国際共同第Ⅱ相試験(EV-201試験コホート1 n=125)及び国際共同第Ⅲ相試験(EV-301試験;エンホルツマブ ベドチン群 n=296、化学療法群 n=291)における肝機能障害の発現頻度(1%以上)は以下のとおりでした^{2,3)}。

EV-201試験(コホート1)

	Grade					
	全Grade	1	2	3	4	5
アスパラギン酸 アミノトランス フェラーゼ増加	17 (13.6)	13 (10.4)	0	4 (3.2)	0	0
アラニン アミノトランス フェラーゼ増加	14 (11.2)	9 (7.2)	3 (2.4)	2 (1.6)	0	0
血中ビリルビン 増加	3 (2.4)	1 (0.8)	2 (1.6)	0	0	0

例数(%)

MedDRA v23.0のSMQ「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸」、「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害」、「非感染性肝炎」及び「肝臓関連臨床検査、徴候および症状」に該当する事象を収集しています。

MedDRA v23.0のPT

(EV-301試験は次頁に記載)

II. 重要な副作用とその対策

EV-301試験

	エンホルツマブ ベドチン群						化学療法群					
	Grade											
	全Grade	1	2	3	4	5	全Grade	1	2	3	4	5
アスパラギン酸 アミノトランス フェラーゼ増加	26 (8.8)	21 (7.1)	3 (1.0)	2 (0.7)	0	0	3 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.7)	0	0	0
アラニン アミノトランス フェラーゼ増加	20 (6.8)	13 (4.4)	5 (1.7)	2 (0.7)	0	0	4 (1.4)	3 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0
肝機能異常	3 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
γ-グルタミル トランス フェラーゼ増加	3 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	3 (1.0)	1 (0.3)	0	2 (0.7)	0	0
トランス アミナーゼ上昇	3 (1.0)	3 (1.0)	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0

例数 (%)

MedDRA v23.0のSMQ「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸」、「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害」、「非感染性肝炎」及び「肝臓関連臨床検査、徴候および症状」に該当する事象を収集しています。

MedDRA v23.0のPT

重要な副作用とその対策

(9) 肝機能障害

■ 発現時期

- 国際共同第II相試験 (EV-201試験コホート1) 及び国際共同第III相試験 (EV-301試験；エンホルツマブ ベドチン群) における肝機能障害 (有害事象) の初回発現時期は以下のとおりでした。

	例数	発現時期中央値 (範囲)
EV-201試験 (コホート1)	25例	15日 (1-232日)
EV-301試験 (エンホルツマブ ベドチン群)	55例	22日 (5-554日)

MedDRA v23.0のSMQ「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸」、「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害」、「非感染性肝炎」及び「肝臓関連臨床検査、徴候および症状」に該当する事象を収集しています。

<参考文献>

- 1) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬物性肝障害 (肝細胞障害型薬物性肝障害、胆汁うっ滞型薬物性肝障害、混合型薬物性肝障害、急性肝不全、薬物起因の他の肝疾患) (平成20年4月；令和元年9月改定)
- 2) 【承認時評価資料】国際共同第II相試験 (DIR210065)
- 3) 【承認時評価資料】国際共同第III相試験 (DIR210032)

参考情報

■ 国際共同第Ⅲ相試験 (EV-301試験)における安全性に係る主な選択・除外基準は、以下のとおりでした¹⁾。

<選択基準>

- ANC \geq 1,500/mm³
- 血小板数 \geq 100 \times 10⁹/L
- ヘモグロビン \geq 9g/dL
- 血清総ビリルビン \leq 1.5 \times 基準値上限、又は \leq 3 \times 基準値上限(ジルベール症候群の場合)
- クレアチニンクリアランス \geq 30mL/min
- AST及びALT \leq 2.5 \times 基準値上限、又は \leq 3 \times 基準値上限(肝転移のある場合)

<除外基準>

- Grade2以上の感覚性又は運動性ニューロパチーを有する患者
- 活動性角膜炎又は角膜潰瘍が確認されている患者。ただし、表在性点状角膜炎の患者は、治験担当医師により疾患が適切に治療されていると判断される場合は組入れ可能とした。
- 治験薬の初回投与前3カ月以内にコントロール不良の糖尿病の既往を有する患者。HbA1c値が8%以上であるか、HbA1c値が7%以上8%未満で、他に説明できない糖尿病症状(多尿又は多飲)が随伴している状態をコントロール不良の糖尿病と定義した。
- Grade2以下の免疫療法に関連する甲状腺機能低下又は汎下垂体機能低下症の患者(安定した用量のホルモン補充療法で十分に維持/管理されている場合は登録可能)
- Grade3以上の免疫療法に関連する甲状腺機能低下症又は汎下垂体機能低下症の患者
- 免疫療法に関連する大腸炎、ブドウ膜炎、心筋炎、又は非感染性肺炎を認める患者
- 高用量のステロイド(>20mg/日のプレドニゾン又は同等の治療)を必要とする他の免疫療法に関連する有害事象を認める患者

■ 国際共同第Ⅲ相試験 (EV-301試験)における生化学的検査、HbA1c、血液学的検査及び有害事象のモニタリングスケジュールは、以下のとおりでした²⁾。

来院	スクリーニング時/ ベースライン時	各サイクル				治療終了時
		Day 1	Day 8	Day 15	56日毎	
基準日	Day -7~-1					最終投与日
生化学的検査*1	X	X	X*4	X*4		X
HbA1c*2	X					X
血液学的検査*3	X	X	X*4	X*4		X
有害事象*5	X	X	X	X	X	X

*1 血糖値、血清クレアチニン、BUN、ALT、AST、ALPなど。

*2 HbA1cが6.5%を超えて上昇した場合は、1サイクルの間に患者を専門医に紹介し、適切な血糖値管理を行うよう規定されていました。

*3 白血球数、血小板数、好中球数、赤血球数及びヘモグロビンなど。

*4 Day8、Day15はサイクル1のエンホルツマブ ベドチン群のみ測定しました。

*5 来院が規定され、有害事象の収集等が実施されました。

<参考文献>

1)【承認時評価資料】国際共同第Ⅲ相試験(DIR200247)

2)Powles T, et al. : N Engl J Med. 2021;384(12):1125-1135.(PMID: 33577729)(PEV-00057)



(01)14987233107184

専用アプリ「添文ナビ」でGS1バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。

製造販売 **アステラス製薬株式会社**

東京都中央区日本橋本町2-5-1

[文献請求先及び問い合わせ先] メディカルインフォメーションセンター ☎0120-189-371
[医薬品情報サイト] <https://amn.astellas.jp/>

(2023年6月作成)EMC-NK

PEV92001Z03