

パドセブ[®]

副作用マネジメントガイド



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[®]

1. 警告

- 1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 1.2 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)等の全身症状を伴う重度の皮膚障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。以下の事項に注意するとともに、重度の皮膚障害が発現した場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[電子添文 8.1、11.1.1 参照]
 - ・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)を行うこと。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

はじめに

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、注目すべき副作用や比較的高頻度にみられるその他の副作用(RMP資材「パドセブ®」を適正にご処方いただくために)に掲載の副作用以外の情報も含む)とその対策を中心に解説しています。

本剤の使用に際しては、緊急時に十分対応できる医療施設において、尿路上皮癌の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与してください。患者さん又はそのご家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与を開始してください。最新の電子化された添付文書、RMP資材「パドセブ®」を適正にご処方いただくために)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⁾。
- 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⁾。

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)

目次

投与開始前の 注意事項

I. 投与開始前の注意事項

- (1) 投与開始前の注意事項 4
- (2) 患者への説明 9

投与中の 注意事項

II. 注目すべき副作用とその対策

- (1) 皮膚反応及びそう痒症 10
- (2) 高血糖 20
- (3) 末梢性ニューロパチー 24
- (4) 骨髄抑制 28
- (5) 感染症 31
- (6) 腎機能障害 33
- (7) 間質性肺疾患 36
- (8) 肝機能障害 39
- (9) インフュージョンリアクション(血管外漏出を除く) 42
- (10) 血管外漏出 44
- (11) 眼障害(ドライアイ、霧視、角膜障害) 46
- (12) 胃腸障害(下痢、悪心、嘔吐)、食欲減退及び味覚不全 49

III. 比較的高頻度*にみられるその他の副作用とその対策

- (1) 脱毛症 54
- (2) 疲労 55

IV. 副作用発現頻度(国際共同第Ⅲ相試験; EV-301試験) 56

参 考

V. 国際共同第Ⅲ相試験(EV-301試験)の概要 59

* 発現頻度20%以上

I. 投与開始前の注意事項

(1) 投与開始前の注意事項

① 適応となる患者の確認

電子化された添付文書を確認の上、本剤の適応となる患者を適切に選択してください。

【本剤の電子化された添付文書】(抜粋)

1. 警告

- 1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 1.2 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)等の全身症状を伴う重度の皮膚障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。以下の事項に注意するとともに、重度の皮膚障害が発現した場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[電子添文 8.1、11.1.1 参照]
 - ・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)を行うこと。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

4. 効能又は効果	がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌
5. 効能又は効果に関連する注意	5.1 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
	5.2 PD-1/PD-L1阻害剤による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
	5.3 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「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。[電子添文 17.1.1 参照]
	5.4 本剤の手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。

② 用法及び用量

【本剤の電子化された添付文書】(抜粋)

6. 用法及び用量	通常、成人にはエンホルツマブ ベドチン(遺伝子組換え)として1回1.25mg/kg(体重)を30分以上かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。ただし、1回量として125mgを超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。
7. 用法及び用量に関連する注意	7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
	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。

減量の目安

減量段階	投与量
通常投与量	1.25mg/kg(最大 125mg)
1段階減量	1.0mg/kg(最大 100mg)
2段階減量	0.75mg/kg(最大 75mg)
3段階減量	0.5mg/kg(最大 50mg)

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。
角膜障害	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。 ・ 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。
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。
末梢性ニューロパチー	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。 ・ 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。

(次頁につづく)

I. 投与開始前の注意事項

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。
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。
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) GradelはNCI-CTCAE ver 4.03に準じる。

③ 重要な基本的注意

【本剤の電子化された添付文書】(抜粋)

8. 重要な基本的注意	8.1 重度の皮膚障害があらわれることがあるので、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すること。また、患者に対して、皮膚、粘膜又は眼等の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。[電子添文 1.2、11.1.1 参照]
	8.2 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、患者の状態を十分に観察すること。また、本剤の投与を開始する前に血糖値を適切にコントロールしておくこと。[電子添文 9.1.1、11.1.2 参照]
	8.3 骨髄抑制があらわれることがあるので、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すること。[電子添文 11.1.4 参照]
	8.4 腎機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[電子添文 11.1.6 参照]
	8.5 間質性肺疾患があらわれることがあるので、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、観察を十分に行うこと。また、患者に対して、初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。[電子添文 9.1.3、11.1.7 参照]

④ 特定の背景を有する患者に関する注意

【本剤の電子化された添付文書】(抜粋)

9.1 合併症・既往歴等 のある患者	9.1.1 高血糖、糖尿病若しくは その既往歴のある患者 又は糖尿病の危険因子 (BMI (Body Mass Index) 高値等) を有する患者	高血糖の発現又は増悪リスクが高まるおそれがある。糖尿病の既往を有する患者及びBMI 30kg/m ² 以上の患者において、高頻度で高血糖の発現が認められた。臨床試験では、本剤投与前3カ月以内に糖尿病のコントロールが不良であった患者は除外された。[電子添文 8.2、11.1.2 参照]
	9.1.2 末梢性ニューロパチーを 合併している患者	症状を悪化させるおそれがある。[電子添文 11.1.3 参照]
	9.1.3 間質性肺疾患のある患者 又はその既往歴のある患者	間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。[電子添文 8.5、11.1.7 参照]
9.3 肝機能障害患者		本剤を構成するモノメチルアウリスタチンE (MMAE) は主に肝代謝により消失することから、肝機能障害のある患者ではMMAEの血中濃度が上昇する可能性がある。なお、肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。
9.4 生殖能を有する者	9.4.1 妊娠可能な女性患者	本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[電子添文 9.5 参照]
	9.4.2 パートナーが妊娠する 可能性のある男性患者	本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[電子添文 15.2.2 参照]
9.5 妊婦		妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物試験(ラット)において、本剤の臨床用量に相当する曝露量(Cmax)で生存胎児数の減少、胎児体重減少及び早期吸収胚の増加が認められた。また、動物試験(ラット)において、妊娠6日目及び13日目にMMAEを投与したところ、胚・胎児毒性及び催奇形性が報告されている ¹⁾ 。[電子添文 9.4.1 参照]

(次頁につづく)

I. 投与開始前の注意事項

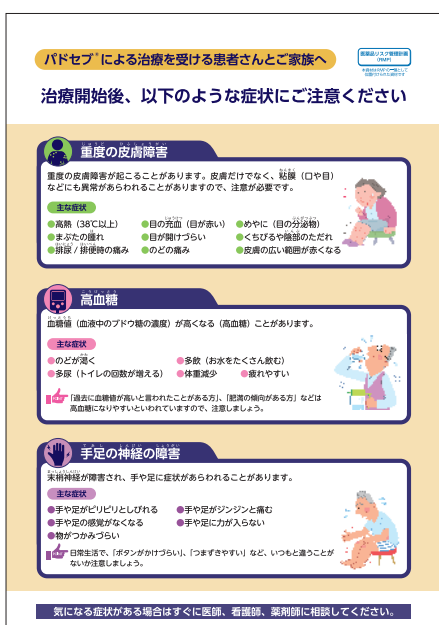
9.6 授乳婦	授乳しないことが望ましい。ヒトでの乳汁中移行に関するデータはないが、ヒトIgGは母乳中に移行することが報告されている。
9.7 小児等	小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

参考文献

- 1) 社内報告書：ラット・胚・胎児発生試験 (DIR200240)

(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、患者向け冊子等をご活用ください。



患者向け：リーフレット(RMP資料)



患者向け：冊子



医療関係者向け：インフォームドコンセントボード

★最新の資料はアステラスメディカルネットに掲載されています。
https://amn.astellas.jp/di/detail/pev/index_pev-30



II. 注目すべき副作用とその対策

(1) 皮膚反応及びそう痒症

Key Points

- 本剤の標的であるNectin-4が皮膚に発現していることから、本剤の薬理作用に起因して皮膚反応が発現する可能性が示唆されています¹⁾。
- 本剤を用いた国際共同第Ⅲ相試験(EV-301試験；エンホルツマブ ベドチン群)において、皮膚反応が高頻度(47.0%)で認められています²⁾。特に投与開始最初の1サイクルに発現しました(発現時期中央値は0.46カ月)¹⁾。
- 国内外の臨床試験及び海外製造販売後において、頻度不明ながら皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群；SJS)及び中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis；TEN)等の重症皮膚副作用による死亡例が報告されており、臨床症状の十分な観察をお願いします³⁾。
- 初期症状の早期発見のために、看護師、薬剤師及び患者家族の協力が得られるよう指導してください。
- 皮膚反応の程度に応じて、薬物治療(副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤等)による適切な処置を行うとともに、発疹の対処法として無香料の保湿剤塗布も必要に応じて考慮してください⁴⁾。

① 注意事項

● 本剤投与前及び投与時のお願い

- 本剤の標的であるNectin-4が皮膚に発現していることから、本剤の薬理作用に起因して皮膚反応が発現する可能性が示唆されています¹⁾。
- 一般に皮膚疾患、発疹/そう痒症、アレルギー、皮膚乾燥、免疫抑制状態及び/又は高い日光曝露の既往歴を有する患者では皮膚反応が発現しやすいため、注意してください⁴⁾。
- 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^{5, 6)}。
- 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^{5, 6)}。
- 皮膚反応の予防においては、特に腋窩や鼠径部などの間擦部における皮膚保護剤の使用や、紫外線防御のための日焼け止めの使用を支持するという報告があります⁷⁾。

● 初期症状への注意と患者指導

- 最も一般的に起こる皮膚反応は斑状丘疹状皮疹及びそう痒症で、以下のように様々な所見がみられます⁴⁾。

皮膚反応のタイプ	発疹、皮膚乾燥、そう痒症、皮膚色素沈着亢進/低下
発疹のタイプ	斑状丘疹、膿疱、紅斑、水疱
広がり	限局性、広汎性
部位	胸部、背中、腕、大腿部、腋窩
特徴	痒み及び/又は疼痛

臨床試験(国内)で発現した皮膚反応例



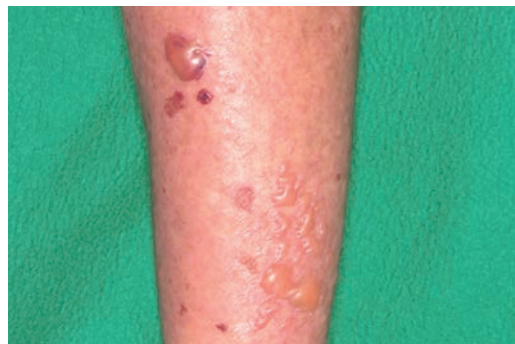
上腕



膝裏



上半身背面



前腕

- 本剤に関連した皮膚反応は、間擦部、屈側部及び肢端部に好発するとの報告もあります^{7, 8)}。
- 皮膚反応は軽度の段階で適切な治療を行うことで、重度の皮膚障害の発現を防ぐことが可能となります⁴⁾。
- 皮膚反応は全身に起こる可能性があります。初期症状の早期発見のために、看護師、薬剤師及び患者家族の協力が得られるよう指導してください。
- 薬剤投与後、以下の関連する初期症状(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^{5, 6, 9)}。

・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. 注目すべき副作用とその対策

● 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)は患者の状態を定期的に観察し、皮膚反応の発現又は増悪に注意してください。
- ほとんどの皮膚反応は軽度かつ一過性です。ただし、重篤な症状(粘膜症状、水疱、皮膚剥脱など)がみられた場合は、まず原因の特定と正確な診断を行い、適切な対処をする必要がありますので、早急に皮膚科専門医に相談してください⁴⁾。
- 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¹⁰⁾。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^{5, 6, 11)}。

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)¹¹⁾。

市販後(国内)に発現した重度の皮膚障害例(TEN)



上半身正面



上腕



前腕

● 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^{5, 6)}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(減量段階についてはp.5参照)。

【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

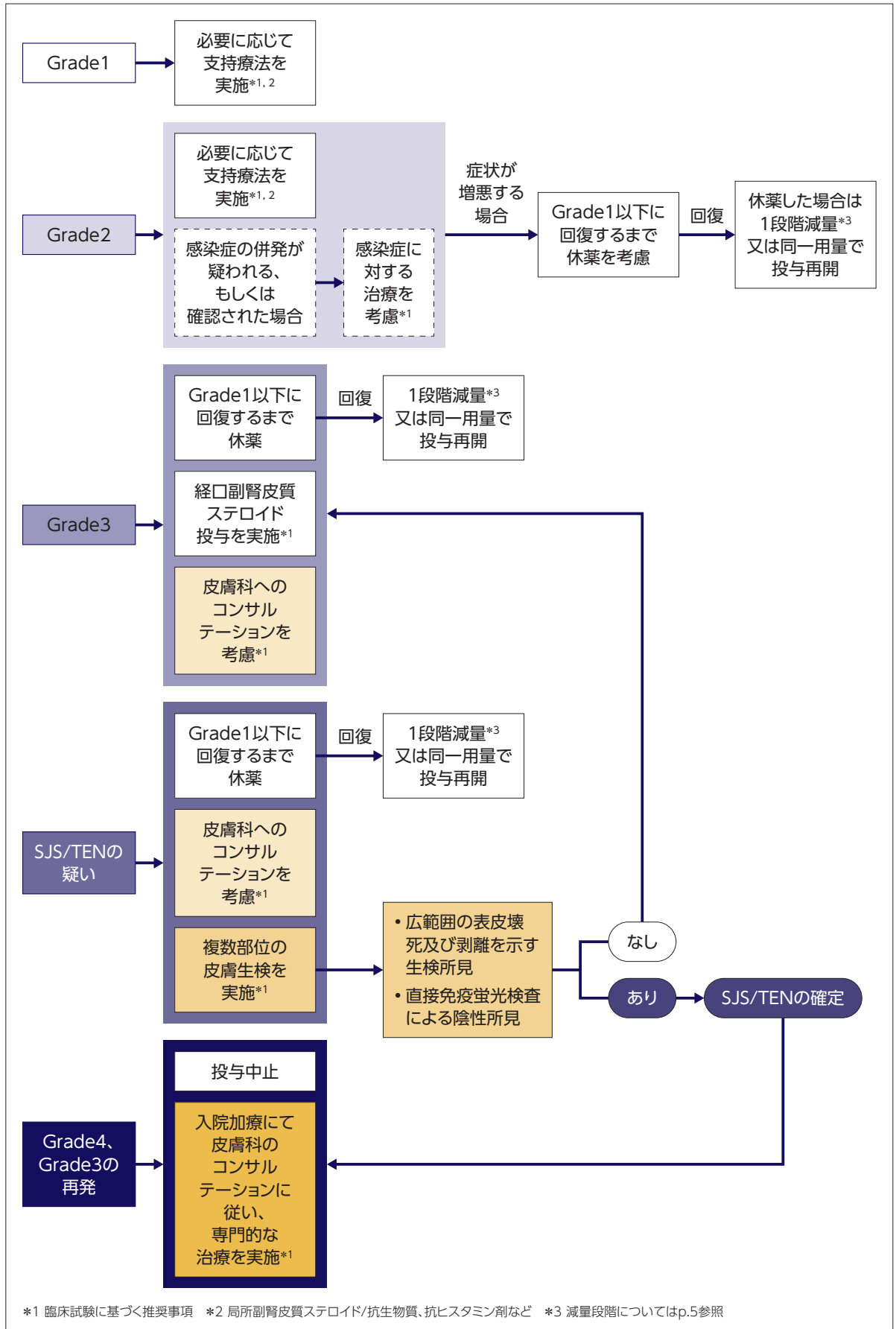
副作用	程度 ^{注4)}	処置
皮膚障害	Grade2	症状が増悪する場合、Grade1以下に回復するまで休薬を考慮する。休薬した場合は、回復後、1段階減量又は同一用量で投与再開できる。
	・ Grade3 ・ Stevens-Johnson症候群(SJS)又は中毒性表皮壊死融解症(TEN)疑い	・ Grade1以下に回復するまで休薬する。回復後、1段階減量又は同一用量で投与再開できる。 ・ 再発した場合、投与中止する。
	・ Grade4 ・ SJS又はTEN	投与中止する。

注4) GradeはNCI-CTCAE ver 4.03に準じる。

- 本剤投与により皮膚反応が発現した場合には、必要に応じて皮膚科専門医に相談してください。
- 軽度～中等度の皮膚反応があらわれた場合は、休薬、減量又は中止、薬物治療(副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤等の局所使用)等の適切な処置を行ってください。
- 二次感染の治療には、必要に応じて抗菌薬や抗真菌薬の局所投与を行うことが望ましいとされています⁴⁾。
- 薬物治療のほか、発疹に対しては、無香料の保湿剤を1日2回(理想的には入浴後15分以内)塗布することや、無香料で低刺激性の軟膏や白色ワセリンなどを1日2回以上塗布することが発疹の予防や発疹の発現後に効果的であることが報告されています⁴⁾。
- 痒みを伴う発疹には、鎮痒成分を含む軟膏が効果を示すとの報告があります⁴⁾。

II. 注目すべき副作用とその対策

- 本剤投与により皮膚反応が発現した場合には、以下の重症度別の推奨事項⁷⁾を参考にマネジメントを行ってください。



【参考1】皮膚反応及びそう痒症のGrade分類(CTCAE v4.03準拠)

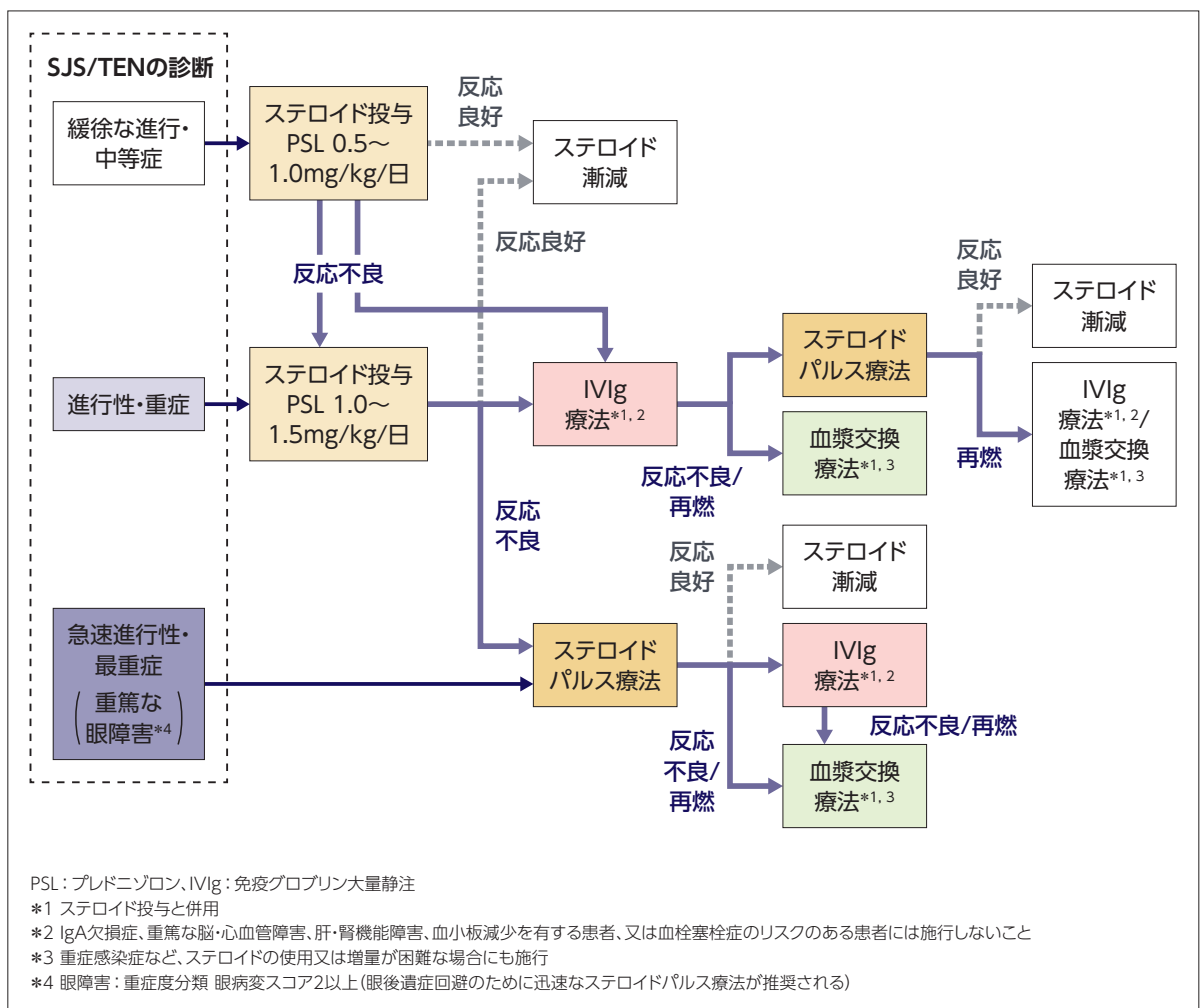
有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	定義
斑状丘疹状皮膚疹	症状(例:そう痒、熱感、ひきつれ)の有無は問わない、体表面積の<10%を占める斑状疹/丘疹	症状(例:そう痒、熱感、ひきつれ)の有無は問わない、体表面積の10-30%を占める斑状疹/丘疹;身の回り以外の日常生活動作の制限	症状の有無は問わない、体表面積の>30%を占める斑状疹/丘疹;身の回りの日常生活動作の制限	-	-	斑状疹(平坦な)および丘疹(隆起した)がある。麻疹状の発疹としても知られている、最もよくみられる皮膚の有害事象で、体幹上部に求心的に広がり、そう痒を伴う
多形紅斑	虹彩様皮膚疹が体表面積の<10%を占め、皮膚の圧痛を伴わない	虹彩様皮膚疹が体表面積の10-30%を占め、皮膚の圧痛を伴う	虹彩様皮膚疹が体表面積の>30%を占め、口腔内や陰部のびらんを伴う	虹彩様皮膚疹が体表面積の>30%を占め、水分バランスの異常または電解質異常を伴う;ICUや熱傷治療ユニットでの処置を要する	死亡	中心部は暗赤色で同心円状に辺縁は鮮紅色を呈する矢の的のような斑状病変
水疱性皮膚炎	症状がない;体表面積の<10%を占める水疱	体表面積の10-30%を占める水疱;痛みを伴う水疱;身の回り以外の日常生活動作の制限	体表面積の>30%を占める水疱;身の回りの日常生活動作の制限	体表面積の>30%を占める水疱;水分バランス異常または電解質異常を伴う;ICUや熱傷治療ユニットでの処置を要する	死亡	水疱、びらんを伴う皮膚の炎症
そう痒症	軽度または限局性;局所治療を要する	激しいまたは広範囲;間欠性;掻破による皮膚の変化(例:浮腫、丘疹形成、擦過、苔癬化、滲出/痂皮);内服治療を要する;身の回り以外の日常生活動作の制限	激しいまたは広範囲;常時;身の回りの日常生活動作や睡眠の制限;経口副腎皮質ステロイドまたは免疫抑制療法を要する	-	-	強いそう痒感

(次頁につづく)

II. 注目すべき副作用とその対策

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

【参考2】SJS/TENの治療アルゴリズム¹¹⁾



注目すべき副作用とその対策

(1) 皮膚反応及びその痒症

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)における皮膚反応*¹及びそう痒症*²の発現頻度(2%以上)は以下のとおりでした^{1, 2, 12)}。

- 皮膚反応(発疹又は重症皮膚副作用) (47.0%)*¹
 - ・ 斑状丘疹状皮疹 (16.2%)*²
 - ・ 発疹 (15.2%)*²
 - ・ 薬疹 (8.8%)*²
 - ・ 口内炎 (7.1%)*²
 - ・ 結膜炎 (3.0%)*²
 - ・ 紅斑性皮疹 (2.7%)*²
 - ・ 皮膚剥脱 (2.4%)*²
 - ・ 水疱性皮膚炎 (2.0%)*²
 - ・ 紅斑 (2.0%)*²
- そう痒症 (32.1%)*²

【Grade別の発現頻度】

	全Grade	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
皮膚反応* ¹	139 (47.0)	41 (13.9)	55 (18.6)	42 (14.2)	1 (0.3)	0
発疹* ³	130 (43.9)	41 (13.9)	46 (15.5)	42 (14.2)	1 (0.3)	0
重症皮膚副作用* ⁴	60 (20.3)	20 (6.8)	25 (8.4)	14 (4.7)	1 (0.3)	0
そう痒症* ²	95 (32.1)	58 (19.6)	33 (11.1)	4 (1.4)	0	0

例数 (%)

*1 皮膚反応は発疹*³及び重症皮膚副作用*⁴の検索方法を合わせて使用し、皮膚反応に該当する事象を収集しています¹⁾。

*2 MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities；国際医薬用語集) v23.0のPT (preferred term；基本語)

*3 MedDRA v23.0のHLT (high level term；高位語)である「水疱形成」、「皮膚炎および湿疹」、「発疹および皮疹NEC (not elsewhere classified；他に分類されない)」、「紅斑」及び「特定の物質による皮膚炎」が含まれます。

*4 重症皮膚副作用 (SMQ；standardized MedDRA query；MedDRA標準検索式)には口内炎、薬疹、結膜炎、水疱性皮膚炎、皮膚剥脱、水疱、多形紅斑、剥脱性発疹、固定疹、口腔内潰瘍形成、天疱瘡、中毒性皮疹が含まれます。

- 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)。

- ・ SJS
- ・ TEN

【補足】本剤1.25mg/kgが投与された国内外の臨床試験* (n=680)におけるTENの発現報告は0例、SJSは1例でした¹⁾。

* 海外第I相試験 [EV-101]、国内第I相試験 [EV-102]、国際共同第II相試験 [EV-201]及び国際共同第III相試験 [EV-301] 併合解析データ

- 本邦の市販直後調査において、重度の皮膚障害により死亡と報告された3例を含む、TEN 6件、SJS 6件、皮膚粘膜眼症候群1件等の症例が報告されています。

II. 注目すべき副作用とその対策

● 発現時期

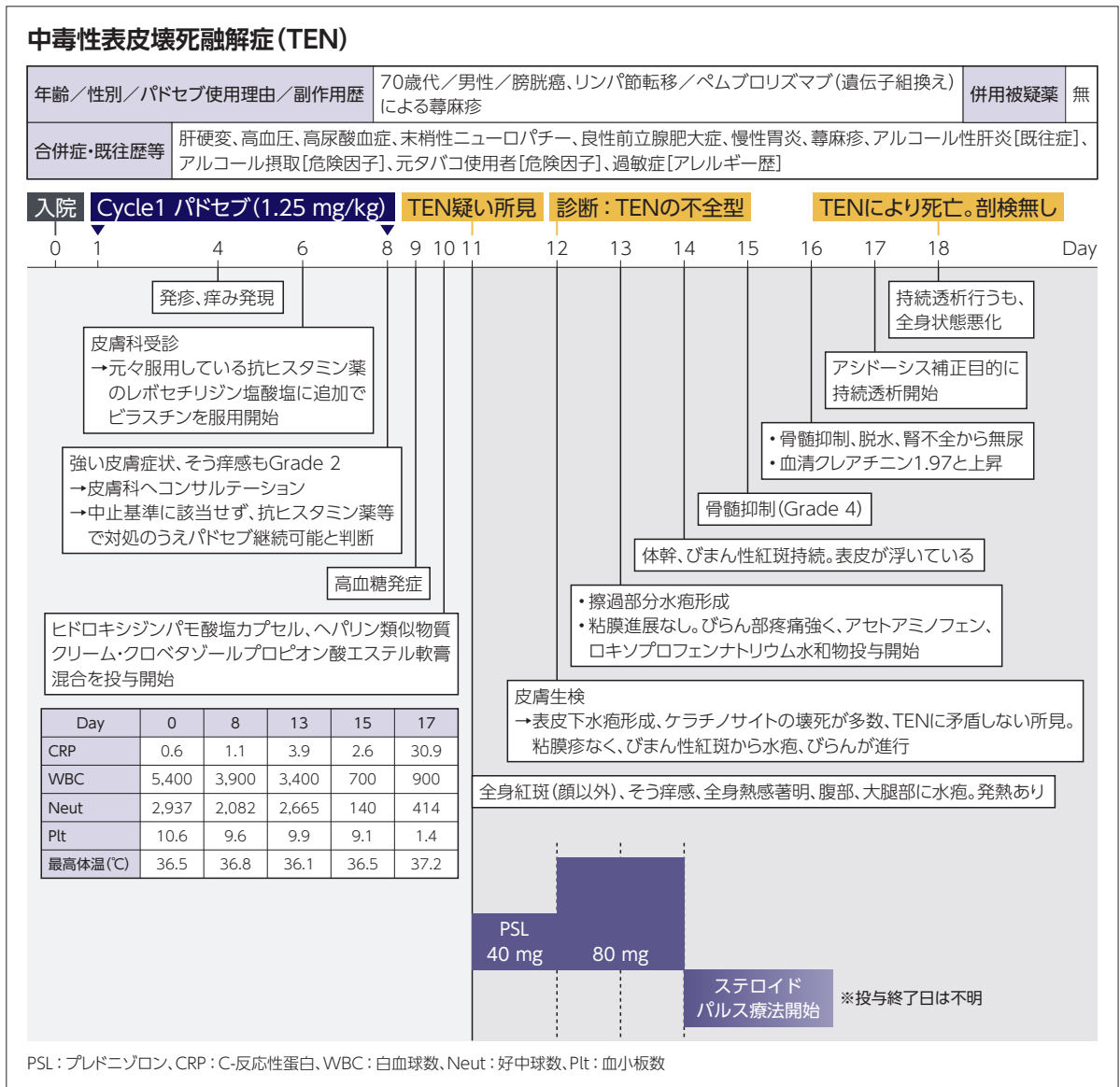
- 皮膚反応は、特に本剤投与開始最初の1サイクルに多く認められ、国際共同第Ⅲ相試験 (EV-301 試験；エンホルツマブ ベドチン群)における皮膚反応(有害事象)の初回発現時期は以下のとおりでした¹⁾。

	例数	発現時期中央値(範囲)
全Grade	159例	0.46カ月(0-12.7カ月)
Grade3以上	43例	0.53カ月(0.1-6.0カ月)

【補足】 国際共同第Ⅱ相試験 (EV-201 試験)における皮膚反応(有害事象)の回復までの期間中央値(n=202)は0.821カ月(範囲0.03~19.58カ月)、改善までの期間中央値(n=6)は0.690カ月(範囲0.16~2.20カ月)でした¹⁾。

【参考3】本邦の市販直後調査において報告されたTENとSJSの症例紹介

※ご報告いただいたTEN、SJSの症例のうち、資料掲載の許諾を得た症例となります。
 典型例としての掲載ではない旨、ご留意下さい。

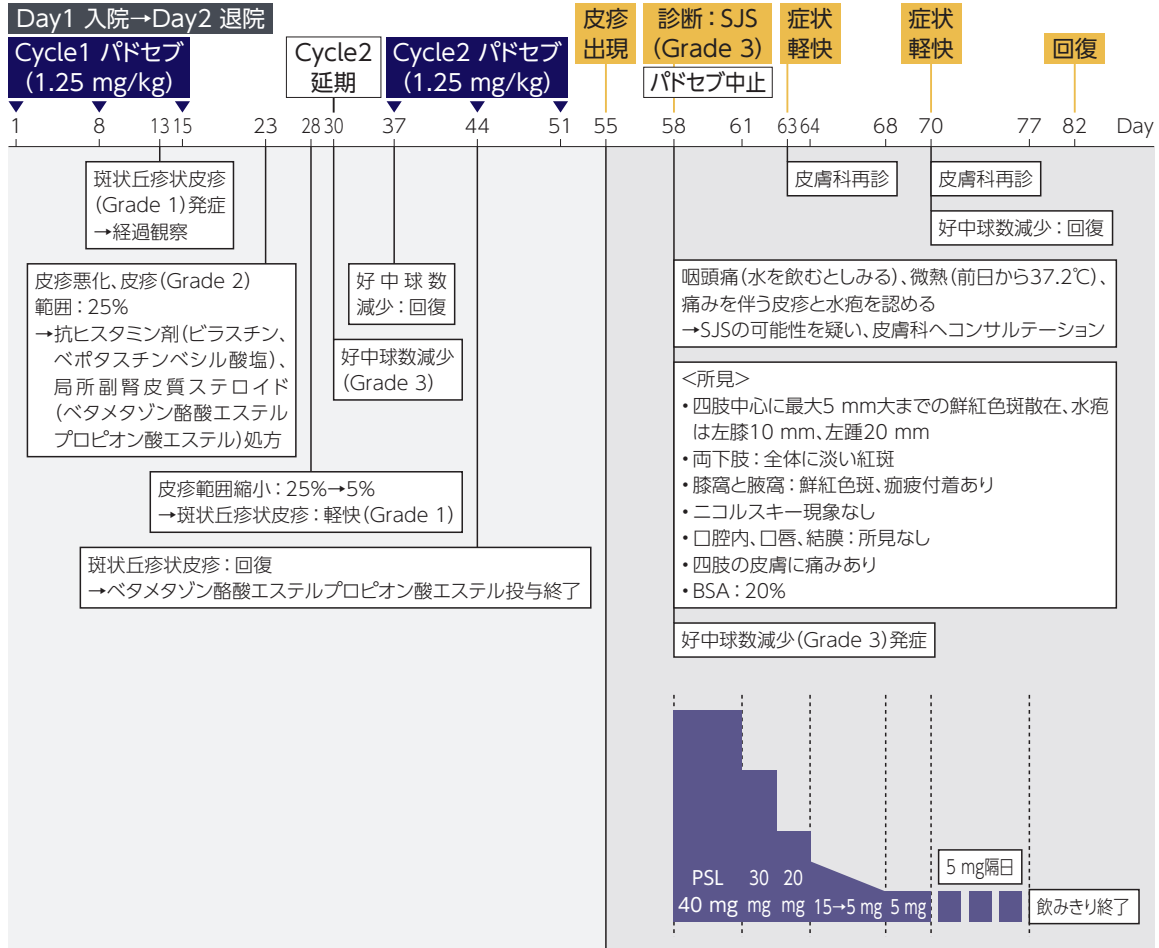


注目すべき副作用とその対策

(1) 皮膚反応及びそう痒症

スティーヴンス・ジョンソン症候群(SJS)

年齢/性別/パドセブ使用理由/合併症 60歳代/男性/移行上皮癌/膀胱癌 併用被疑薬 無



PSL: プレドニゾロン, BSA: 体表面積

注目すべき副作用とその対策

(1) 皮膚反応及びその痒症

参考文献

- 1)【承認時評価資料】2.7.4.2.1.6.1 皮膚反応(DIR200261)
- 2)【承認時評価資料】国際共同第Ⅲ相試験(DIR210069)
- 3)社内報告書: 1.8.4.1 警告(DIR200256)
- 4)Pace A, et al.: Clin J Oncol Nurs. 2021;25(2):E1-E9. (著者にはアステラス製薬より謝礼金等を受領している者が含まれる) (PMID: 33739346) (PEV-00067)
- 5)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)
- 6)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)
- 7)Lacouture ME, et al.: Oncologist. 2022;27(3):e223-e232. (本研究はSeagen社の支援で実施された。著者にはSeagen社又はアステラス製薬のコンサルタント又はアドバイザーを務める者、研究資金等を受領している者が含まれる) (PMID: 35274723) (PEV-00117)
- 8)Hirotsu KE, et al.: J Am Acad Dermatol. 2021;85(6):1610-1611. (PMID: 33301805) (PEV-00081)
- 9)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)
- 10)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
- 11)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.
- 12)【承認時評価資料】国際共同第Ⅲ相試験(DIR210032)

II. 注目すべき副作用とその対策

(2) 高血糖

Key Points

- 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⁾。
- 高血糖、糖尿病を有する患者(既往歴を含む)や、BMIが30kg/m²以上、HbA1cが6.5%以上の患者では、高血糖の発現又は増悪のリスクを考慮し^{2, 3)}、本剤投与前に専門医のコンサルテーションを検討してください。
- 本剤を用いた国際共同第Ⅲ相試験(EV-301試験; エンホルツマブ ベドチン群)における高血糖の発現頻度は6.4%であり⁴⁾、発現時期中央値は19.0日でした¹⁾。

① 注意事項

● 本剤投与前及び投与時のお願い

現病歴・既往歴	高血糖、糖尿病	・ 高血糖の発現又は増悪リスクが高まるおそれがあるため、注意してください。 ・ 本剤の投与を開始する前に、血糖値を適切にコントロールしてください。
BMI	高値(≥30kg/m ²)	・ 高血糖の発現又は増悪リスクが高まるおそれがあるため、注意してください。
HbA1c	HbA1c≥6.5%*	・ 1サイクルの間に患者を専門医に紹介し、血糖値管理を行ってください ²⁾ 。

* HbA1cが6.5%を超えると高血糖、あるいはそれに準じた状態とされています⁵⁾。

【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≥8%、又は7%≤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]⁶⁾。
- これらに該当する患者は高血糖の発現又は増悪リスクが高まるおそれがありますので注意していただき、必要に応じて専門医のコンサルテーションを検討してください。

● 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⁵⁾。

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

- 患者には、高血糖の症状に注意するとともに、食生活や適度な運動など生活習慣の改善に努めるよう指導することが勧められています³⁾。

● 臨床症状への注意

- 本剤の投与期間中は、口渴、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⁵⁾。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⁵⁾。

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、口渴、多飲 ・ 徴候：多尿、夜間尿の発現、体重減少 <p>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。</p>
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 <p>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。</p>

● 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⁵⁾。

<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、血糖値はスクリーニング時、サイクル1のday1 (エンホルツマブ ベドチン群ではday1、day8、day15) 及びそれ以降の各サイクルのday1投与開始時に測定しました²⁾。なお、各施設においては血糖値管理のために、投与毎に血糖値の測定が必要とされていました。
- 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²⁾。

II. 注目すべき副作用とその対策

● 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⁵⁾。

* 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。

【参考3】

- 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) におけるベースライン特性 (高血糖の病歴の有無、BMI、HbA1c) 別にみた高血糖の発現頻度は以下のとおりでした¹⁾。

ベースライン特性		高血糖の発現頻度
高血糖の病歴の有無	病歴あり	38.2% (21/55)
	病歴なし	5.8% (14/241)
BMI	30kg/m ² 以上	29.3% (12/41)
	30kg/m ² 未満	9.0% (23/255)
HbA1c	5.7%未満 (正常)	2.6% (3/116)
	5.7%以上～6.5%未満 (前糖尿病)	11.6% (15/129)
	6.5%以上 (糖尿病)	37.8% (14/37)

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) Grade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4】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)における高血糖^{*1}の発現頻度は以下のとおりでした⁴⁾。

	全Grade	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
高血糖 ^{*1}	19(6.4)	3(1.0)	4(1.4)	11(3.7)	0	1(0.3)
高血糖 ^{*2}	15(5.1)	2(0.7)	2(0.7)	10(3.4)	0	1(0.3)
耐糖能障害 ^{*2}	2(0.7)	2(0.7)	0	0	0	0
2型糖尿病 ^{*2}	2(0.7)	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
血中ブドウ糖増加 ^{*2}	1(0.3)	0	1(0.3)	0	0	0
コントロール不良の糖尿病 ^{*2}	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0

例数(%)

*1 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⁾。

*2 MedDRA v23.0のPT

- 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⁾。

	例数	発現時期中央値(範囲)
全Grade	35例	19.0日(8-176日)
Grade3以上	21例	18.0日(8-100日)

【補足】 国際共同第Ⅱ相試験 (EV-201試験)における高血糖(有害事象)の回復までの期間中央値(n=27)は0.953カ月(範囲0.10~13.67カ月)、改善までの期間中央値(n=6)は0.476カ月(範囲0.23~4.04カ月)でした¹⁾。

参考文献

- 1)【承認時評価資料】2.7.4.2.1.6.3 高血糖(DIR200263)
- 2)Powles T, et al. : N Engl J Med. 2021;384(12):1125-1135. (本試験はアステラス製薬の支援で行われた。著者には同社より助成金等を受領している者、同社の社員が含まれる) (PMID: 33577729) (PEV-00057)
- 3)Pace A, et al. : Clin J Oncol Nurs. 2021;25(2):E1-E9. (著者にはアステラス製薬より謝礼金等を受領している者が含まれる) (PMID: 33739346) (PEV-00067)
- 4)【承認時評価資料】国際共同第Ⅲ相試験(DIR210070)
- 5)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)
- 6)【承認時評価資料】国際共同第Ⅲ相試験(DIR200247)
- 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)

II. 注目すべき副作用とその対策

(3) 末梢性ニューロパチー

Key Points

- 高齢者、あるいは糖尿病などの合併症、転移性尿路上皮癌の脊椎転移、非悪性の脊椎疾患を有する患者では、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⁾。
- 末梢性ニューロパチーの重症化を防ぐため、初期症状の早期発見及び早期介入が重要です¹⁾。
- 本剤を用いた国際共同第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の発現頻度は46.3%であり、その多くは感覚イベントでした²⁾。また、発現時期中央値は75.0日でした³⁾。

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⁴⁾。

● 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, 5)}。

- | | |
|---------------------|------------------|
| ・手や足のしびれ感、痛みなどの異常感覚 | ・四肢末梢の脱力、運動麻痺 |
| ・筋力低下 | ・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⁵⁾。

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⁶⁾。
- 早期発見と早期介入により、症状の回復や重症化の予防が期待できます。患者及び介護者に対し、末梢性ニューロパチーの徴候・症状[感覚障害(痛みや灼熱感、しびれ感、ピリピリ感などの異常感覚、感覚喪失など)、運動障害(運動失調、筋力低下など)]について説明し、重症化あるいは不可逆性の障害に至るリスクを軽減するために、症状がみられたら速やかに報告し、早期介入を受けるよう指導してください¹⁾。

●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⁵⁾。

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(減量段階についてはp.5参照)。

【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。

- 対症療法として、向神経ビタミンB群(B₁、B₆、B₁₂)などが投与されるケースが報告されていますが、十分なエビデンスが確立していないことに留意する必要があります^{5, 7)}。
- 化学療法誘発性の末梢性ニューロパチーによる疼痛に対してはガイドラインではデュロキセチンが推奨されています^{7, 8)}。近年、(末梢性)神経障害性疼痛の適応を有する薬剤(ミロガバリン、プレガバリン等)が承認されています。
- 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⁾。

II. 注目すべき副作用とその対策

【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)における末梢性ニューロパチー^{*1}の発現頻度(2%以上)は以下のとおりでした²⁾。

	全Grade	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
末梢性ニューロパチー ^{*1}	137(46.3)	44(14.9)	78(26.4)	15(5.1)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー ^{*2}	100(33.8)	35(11.8)	56(18.9)	9(3.0)	0	0
末梢性ニューロパチー ^{*2}	17(5.7)	4(1.4)	12(4.1)	1(0.3)	0	0
錯感覚 ^{*2}	15(5.1)	9(3.0)	5(1.7)	1(0.3)	0	0
末梢性運動ニューロパチー ^{*3}	10(3.4)	3(1.0)	4(1.4)	3(1.0)	0	0
末梢性感覚運動ニューロパチー ^{*3}	8(2.7)	1(0.3)	5(1.7)	2(0.7)	0	0
筋力低下 ^{*3}	7(2.4)	2(0.7)	3(1.0)	2(0.7)	0	0

例数(%)

*1 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⁾。

*2 感覚イベント：MedDRA v23.0のPT

*3 運動イベント：MedDRA v23.0のPT

● 発現時期

- 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³⁾。

	例数	発現時期中央値(範囲)
全Grade	149例	75.0日(1-365日)
Grade3以上	15例	158.0日(59-366日)

【補足】国際共同第Ⅱ相試験 (EV-201試験)における末梢性ニューロパチー(有害事象)の回復までの期間中央値(n=57)は1.478カ月(範囲0.03~12.45カ月)、改善までの期間中央値(n=48)は1.495カ月(範囲0.07~24.64カ月)でした³⁾。

参考文献

- 1) Pace A, et al. : Clin J Oncol Nurs. 2021;25(2):E1-E9. (著者にはアステラス製薬より謝礼金等を受領している者が含まれる) (PMID: 33739346) (PEV-00067)
- 2) 【承認時評価資料】国際共同第Ⅲ相試験 (DIR210071)
- 3) 【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) 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)
- 5) 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)
- 6) Powles T, et al. : N Engl J Med. 2021;384(12):1125-1135. (本試験はアステラス製薬の支援で行われた。著者には同社より助成金等を受領している者、同社の社員が含まれる) (PMID: 33577729) (PEV-00057)
- 7) 日本がんサポーターケア学会編：がん薬物療法に伴う末梢神経障害診療ガイドライン2023年版, 金原出版, 2023
- 8) 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
- 9) 【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)

II. 注目すべき副作用とその対策

(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⁾。
- 血小板減少は出血傾向などの臨床症状が認められますが、出血傾向が必ずしもすべて血小板減少によって引き起こされる訳ではないことも留意してください³⁾。

【参考1】

- 国際共同第Ⅲ相試験(EV-301試験)において、白血球数、血小板数、好中球数、赤血球数及びヘモグロビンはスクリーニング時、サイクル1のday1(エンホルツマブ ベドチン群ではday1、day8、day15)及びそれ以降の各サイクルのday1投与開始時に測定しました⁵⁾。

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(減量段階についてはp.5参照)。

【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/ μ L未満、あるいは1,000/ μ L未満で48時間以内に500/ μ L未満に減少すると予測される状態で、腋窩温37.5℃以上(口腔内温38℃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2】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

LLN: lower limit of normal(基準値下限)

II. 注目すべき副作用とその対策

③ 臨床試験等における副作用の発現状況

- 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)における骨髄抑制^{*1}の発現頻度(1%以上)は以下のとおりでした⁶⁾。

	全Grade	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
貧血 ^{*2}	34(11.5)	8(2.7)	18(6.1)	8(2.7)	0	0
好中球減少症 ^{*2}	20(6.8)	2(0.7)	4(1.4)	11(3.7)	3(1.0)	0
好中球数減少 ^{*2}	30(10.1)	4(1.4)	8(2.7)	15(5.1)	3(1.0)	0
血小板減少症 ^{*2}	9(3.0)	4(1.4)	4(1.4)	0	1(0.3)	0
血小板数減少 ^{*2}	3(1.0)	2(0.7)	1(0.3)	0	0	0

例数(%)

*1 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。

*2 MedDRA v23.0のPT

【補足】 本邦の市販直後調査において、骨髄抑制関連事象による2例の死亡が報告されています。

- 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；全Grade n=106)の初回発現時期の中央値(範囲)は、29日(4~244日)でした。

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) Powles T, et al. : N Engl J Med. 2021;384(12):1125-1135.(本試験はアステラス製薬の支援で行われた。著者には同社より助成金等を受領している者、同社の社員が含まれる)(PMID: 33577729)(PEV-00057)
- 6) 【承認時評価資料】国際共同第Ⅲ相試験(DIR210032)

(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（減量段階についてはp.5参照）。

【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)}。

II. 注目すべき副作用とその対策

【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；IVRI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；IVRI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)

③ 臨床試験等における副作用の発現状況

- 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)における感染症^{*1}の発現頻度(1%以上)は以下のとおりでした⁶⁾。

	全Grade	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
結膜炎 ^{*2}	9(3.0)	4(1.4)	4(1.4)	1(0.3)	0	0
口腔カンジダ症 ^{*2}	5(1.7)	2(0.7)	3(1.0)	0	0	0
蜂巣炎 ^{*2}	5(1.7)	0	3(1.0)	2(0.7)	0	0
尿路感染 ^{*2}	3(1.0)	0	0	3(1.0)	0	0
肺炎 ^{*2}	3(1.0)	0	0	2(0.7)	0	1(0.3)
膿疱性皮疹 ^{*2}	3(1.0)	2(0.7)	1(0.3)	0	0	0

例数(%)

*1 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。

*2 MedDRA v23.0のPT

- 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；全Grade n=152)の初回発現時期の中央値(範囲)は、44.5日(1~345日)でした。

参考文献

- 1)【承認時評価資料】2.7.4.2.1.3 死亡(DIR210046)
- 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)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
- 4)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
- 5)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
- 6)【承認時評価資料】国際共同第Ⅲ相試験(DIR210032)

(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⁾。

【参考1】

- 国際共同第Ⅲ相試験 (EV-301 試験) において、血清クレアチニン及びBUNはスクリーニング時、サイクル1のday1 (エンホルツマブ ベドチン群ではday1、day8、day15) 及びそれ以降の各サイクルのday1投与開始時に測定しました²⁾。

II. 注目すべき副作用とその対策

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(減量段階についてはp.5参照)。

【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2】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)

③ 臨床試験等における副作用の発現状況

- 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)における腎機能障害^{*1}の発現頻度は以下のとおりでした³⁾。

	全Grade	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
血中クレアチニン増加 ^{*2}	10(3.4)	5(1.7)	5(1.7)	0	0	0
急性腎障害 ^{*2}	6(2.0)	1(0.3)	3(1.0)	2(0.7)	0	0
腎機能障害 ^{*2}	3(1.0)	1(0.3)	1(0.3)	1(0.3)	0	0

例数(%)

*1 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。

*2 MedDRA v23.0のPT

- 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；全Grade n=50)の初回発現時期の中央値(範囲)は、27.5日(7～232日)でした。

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)Powles T, et al. : N Engl J Med. 2021;384(12):1125-1135.(本試験はアステラス製薬の支援で行われた。著者には同社より助成金等を受領している者、同社の社員が含まれる) (PMID: 33577729) (PEV-00057)
- 3)【承認時評価資料】国際共同第Ⅲ相試験 (DIR210032)

II. 注目すべき副作用とその対策

(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、呼吸不全によ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(減量段階についてはp.5参照)。

【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) Grade1はNCI-CTCAE ver 4.03に準じる。

- 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

- 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)における間質性肺疾患^{*1}の発現頻度は以下のとおりでした²⁾。

	全Grade	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
肺臓炎 ^{*2}	6(2.0)	2(0.7)	3(1.0)	1(0.3)	0	0
器質化肺炎 ^{*2}	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0

例数(%)

*1 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。

*2 MedDRA v23.0のPT

【補足】 本邦の市販直後調査において、間質性肺疾患関連事象による4例の死亡が報告されています。

- 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；全Grade n=9)の初回発現時期の中央値(範囲)は、111日(30~162日)でした。
- 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。

II. 注目すべき副作用とその対策

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Ⅲ相試験(DIR210032)

(8) 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⁾。

【参考1】

- 国際共同第Ⅲ相試験 (EV-301試験) において、AST、ALT及びALPはスクリーニング時、サイクル1のday1 (エンホルツマブ ベドチン群ではday1、day8、day15) 及びそれ以降の各サイクルのday1投与開始時に測定しました²⁾。

II. 注目すべき副作用とその対策

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(減量段階についてはp.5参照)。

【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2】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

- 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)における肝機能障害*¹の発現頻度(1%以上)は以下のとおりでした³⁾。

	全Grade	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加* ²	26(8.8)	21(7.1)	3(1.0)	2(0.7)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加* ²	20(6.8)	13(4.4)	5(1.7)	2(0.7)	0	0
肝機能異常* ²	3(1.0)	1(0.3)	1(0.3)	0	0	1(0.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加* ²	3(1.0)	1(0.3)	1(0.3)	1(0.3)	0	0
トランスアミナーゼ上昇* ²	3(1.0)	3(1.0)	0	0	0	0

例数(%)

*1 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。

*2 MedDRA v23.0のPT

- 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; 全Grade n=55)の初回発現時期の中央値(範囲)は、22日(5~554日)でした。

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)Powles T, et al. : N Engl J Med. 2021;384(12):1125-1135.(本試験はアステラス製薬の支援で行われた。著者には同社より助成金等を受領している者、同社の社員が含まれる)(PMID: 33577729)(PEV-00057)
- 3)【承認時評価資料】国際共同第Ⅲ相試験(DIR210032)

II. 注目すべき副作用とその対策

(9) インフュージョンリアクション(血管外漏出を除く)

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⁾。
- 本剤投与後、以下のような症状に十分注意し、症状が発現した際はすぐに報告するよう、患者に指導してください³⁾。

皮膚症状	蕁麻疹、そう痒感、皮膚の紅潮・発赤 等
消化器症状	胃痛、悪心、嘔吐、下痢 等
眼症状	視覚異常、視野狭窄 等
呼吸器症状	嘔声、鼻閉、くしゃみ、咽喉頭のそう痒感、胸部の絞やく感、犬吠様咳嗽、呼吸困難、喘鳴、チアノーゼ 等
循環器症状	頻脈、不整脈、血圧低下 等
神経症状	不安、恐怖感、意識の混濁 等

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)におけるインフュージョンリアクション^{*1}の発現頻度は以下のとおりでした⁵⁾。

	全Grade	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
薬疹 ^{*2}	17(5.7)	8(2.7)	6(2.0)	3(1.0)	0	0
注入に伴う反応 ^{*2}	4(1.4)	1(0.3)	3(1.0)	0	0	0
薬物過敏症 ^{*2}	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0
固定疹 ^{*2}	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0

例数(%)

*1 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⁴⁾。

*2 MedDRA v23.0のPT

参考文献

- 1) Powles T, et al. : N Engl J Med. 2021;384(12):1125-1135. (本試験はアステラス製薬の支援で行われた。著者には同社より助成金等を受領している者、同社の社員が含まれる) (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7月アクセス)
- 3) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル アナフィラキシー(平成20年3月；令和元年9月改定)
- 4) 【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)
- 5) 【承認時評価資料】国際共同第Ⅲ相試験(DIR210072)

II. 注目すべき副作用とその対策

(10) 血管外漏出

① 注意事項

● 本剤投与前及び投与時のお願い

- 静脈内投与に際し、本剤が血管外に漏れると、投与部位における皮膚又は軟部組織障害があらわれることがあるので、薬液が血管外に漏れないように注意してください。
- 投与時には、適切な血管確保部位の選択、確実な穿刺・注入・固定などを行い、血液の逆流や点滴の滴下速度を確認するなど、血管外漏出の回避や早期発見をお願いします^{1, 2)}。

● 初期症状への注意と患者指導

- 血管外漏出による症状は直後に発現するものから数日経過後に発現するものもあり、一般に、点滴部位周囲に以下のような症状があらわれます。進行すると、水疱、硬結、潰瘍、壊死が起こり、漏出部位によっては拘縮による運動障害や神経障害をきたす場合もあります^{1, 2)}。

・違和感(不快感) ・疼痛 ・腫脹 ・灼熱感 ・圧迫感 ・しびれ ・紅斑 ・浮腫 等

- 上記の症状がみられる場合や、点滴の滴下速度が遅くなった時はすぐに報告するよう、患者に指導してください^{1, 2)}。

② 発現時の対処法

- 保存的治療として一般的に次のような処置が知られています：針を抜く、冷却又は加温、ステロイド剤局注、ステロイド剤の塗布など³⁾。
- 血管外漏出が生じた際には適切な処置が必要であり、不適切な対策では非可逆性の重篤な皮膚障害に至ることがあります⁴⁾。血管外漏出後に保存的治療を行っても症状が悪化し、潰瘍や壊死が生じた場合はデブリードメントの実施も考慮してください¹⁾。

【参考1】血管外漏出のGrade分類(CTCAE v4.03準拠)

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	定義
注入部位 血管外漏出	—	症状を伴う紅斑 (例：浮腫、疼痛、硬結、静脈炎)	潰瘍または壊死；高度の組織損傷；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	薬物または生物製剤の注射部位から周囲組織への漏出。注射部位の硬結、紅斑、腫脹、熱感、著しい不快感などを伴う

【参考2】血管外漏出時の組織障害性分類

- 「がん薬物療法に伴う血管外漏出に関する合同ガイドライン2023年版」において、エンホルツマブ ベドチンの血管外漏出時の組織障害性分類は定められていません⁵⁾。
- エンホルツマブ ベドチンの局所刺激性を評価するための個別の試験は実施していません⁶⁾。

③ 臨床試験等における副作用の発現状況

- 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) における血管外漏出*の発現頻度は以下のとおりでした⁷⁾。

	全Grade	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
血管外漏出*	3(1.0)	1(0.3)	2(0.7)	0	0	0

例数(%)

* MedDRA v23.0のSMQ「血管外漏出(注射、注入および埋込み部位)」(狭域)を用いて血管外漏出に該当する事象を収集しています⁸⁾。

参考文献

- 1) 日本がん看護学会編: 外来がん化学療法看護ガイドライン2014年版 ①抗がん剤の血管外漏出およびデバイス合併症の予防・早期発見・対処, 金原出版, 2014
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 日本病院薬剤師会: 日本病院薬剤師会雑誌, 2011;47(8):983-1002
- 5) 日本がん看護学会/日本臨床腫瘍学会/日本臨床腫瘍薬学会編: がん薬物療法に伴う血管外漏出に関する合同ガイドライン2023年版, 金原出版, 2022
- 6) 【承認時評価資料】2.6.6.7 局所刺激性試験(DIR210018)
- 7) 【承認時評価資料】国際共同第Ⅲ相試験(DIR210072)
- 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)

II. 注目すべき副作用とその対策

(11) 眼障害(ドライアイ、霧視、角膜障害)

① 注意事項

● 本剤投与前及び投与時のお願い

- 活動性角膜炎又は角膜潰瘍を有する患者では、症状が増悪するリスクが排除できないため、注意が必要です¹⁾。なお、活動性角膜炎又は角膜潰瘍を有する患者は臨床試験から除外されました²⁾。
- 高齢者ではドライアイ発症のリスクが高いと報告されているため、注意してください¹⁾。
- コンタクトレンズ使用者では角膜炎のリスクが高まるため注意するとともに、本剤投与中は眼鏡の使用を検討するよう指導してください¹⁾。

● 初期症状への注意と患者指導

- ドライアイは、①眼不快感、視機能異常などの自覚症状、②涙液層破壊時間(BUT)が5秒以下、のいずれも有するものと定義されています³⁾。

【参考1】ドライアイの自覚症状⁴⁾

以下の項目のうち5つ以上にあてはまる場合はドライアイの可能性があるとされています。

- | | | | |
|-------------|-----------------|------------|--------------|
| ・目が疲れる | ・目がゴロゴロする | ・目に不快感がある | ・目が赤くなりやすい |
| ・朝、目が開けにくい | ・白っぽい目ヤニがでる | ・時々かすんで見える | ・目が重たい感じがする |
| ・目が乾いた感じがする | ・目がヒリヒリ痛い | ・目がかゆい | ・光をまぶしく感じやすい |
| ・なんとなく見えづらい | ・最近少し視力が低下したようだ | | |

● 定期的な検査の実施

- 眼疾患を有する患者では、本剤投与前及び投与開始後も定期的な眼科的検査の実施を検討してください¹⁾。

② 発現時の対処法

- ドライアイ、流涙、霧視、眼痛などの眼症状があらわれた場合は本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行ってください(減量段階についてはp.5参照)¹⁾。眼症状が回復しない、又は増悪する場合には、眼科的検査を実施してください。

【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
角膜障害	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。 ・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。

- 一般に、Grade3以下のドライアイの場合は、人工涙液や眼科用局所ステロイド剤によって管理が可能とされています¹⁾。

【参考2】眼障害のGrade分類(CTCAE v4.03準拠)

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	定義
眼乾燥	症状がない；臨床所見または検査所見のみ；潤滑剤で改善する軽度の症状がある	症状がある；複数薬剤での治療を要する；身の回り以外の日常生活動作の制限	視力低下(0.5未満)；身の回りの日常生活動作の制限	—	—	角膜と結膜の乾燥
霧視	治療を要さない	症状がある；身の回り以外の日常生活動作の制限	身の回りの日常生活動作の制限	—	—	不鮮明またはぼんやりした視覚
角膜炎	—	症状がある；内科的治療を要する(例：外用薬)；身の回り以外の日常生活動作の制限	視力低下(0.5未満、0.1を超える)；身の回りの日常生活動作の制限	罹患眼の穿孔または失明(0.1以下)	—	眼の角膜の炎症

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)における眼障害^{*1}の発現頻度は以下のとおりでした⁵⁾。

	全Grade	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
眼障害 ^{*1}	55(18.6)	40(13.5)	13(4.4)	2(0.7)	0	0
ドライアイ ^{*2}	47(15.9)	34(11.5)	11(3.7)	2(0.7)	0	0
霧視 ^{*3}	12(4.1)	10(3.4)	2(0.7)	0	0	0
角膜障害 ^{*4}	2(0.7)	2(0.7)	0	0	0	0

例数(%)

- *1 「ドライアイ」、「霧視」、「角膜障害」の3つの検索方法を組み合わせ、眼障害に該当する事象を収集しています⁶⁾。
- *2 「ドライアイ」の事象はMedDRA v23.0の15個のPTからなるsponsor-specific query(SSQ)/customized MedDRA query(CMQ)を用いて収集しています。
- *3 「霧視」の事象は3個のPTからなるSSQ/CMQを用いて収集しています。
- *4 「角膜障害」の事象はSMQ「角膜障害」を用いて収集しています。

● 発現時期

- 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)における眼障害(有害事象；全Grade)の初回発現時期は以下のとおりでした⁶⁾。

	例数	発現時期中央値(範囲)
ドライアイ	71例	1.64カ月(0.1-9.7カ月)
霧視	18例	3.24カ月(0.1-10.0カ月)
角膜障害	3例	1.91カ月(1.3-6.8カ月)

II. 注目すべき副作用とその対策

参考文献

- 1) Pace A, et al. : Clin J Oncol Nurs. 2021;25(2):E1-E9. (著者にはアステラス製薬より謝礼金等を受領している者が含まれる) (PMID: 33739346) (PEV-00067)
- 2) 【承認時評価資料】国際共同第Ⅲ相試験(DIR200247)
- 3) ドライアイ研究会編：ドライアイ診療ガイドライン2019, 日本眼科学会雑誌. 2019;123(5):489-592.
- 4) ドライアイ研究会：ドライアイの症状 <http://dryeye.ne.jp/for-general/dryeye-summary/dryeye-symptoms/> (2023年7月アクセス)
- 5) 【承認時評価資料】国際共同第Ⅲ相試験(DIR210073)
- 6) 【承認時評価資料】2.7.4.2.1.6.8 眼障害(DIR200268)

(12) 胃腸障害(下痢、悪心、嘔吐)、食欲減退及び味覚不全

① 注意事項

● 本剤投与前及び投与時のお願い

- 下痢、悪心、嘔吐、食欲減退、味覚不全などが発現し、栄養障害や脱水症状をもたらす可能性があるため、注意して使用してください¹⁾。
- 悪心、嘔吐に対しては、個々の症例に応じた予防的対処を考慮してください²⁾。

● 初期症状への注意と患者指導

- 胃腸障害に関連する下痢(重度の下痢は下表)、悪心、嘔吐、食欲減退、味覚不全(症状は下表)など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。

重度の下痢、下痢に伴う脱水・循環不全 ³⁾	味覚不全 ⁴⁾
<ul style="list-style-type: none"> ● 水様便 ● 血便 ● 下痢に伴う脱水や循環不全を示唆する症状 <ul style="list-style-type: none"> ・ 粘膜の乾燥 ・ 皮膚緊張の低下 ・ 乏尿、濃縮尿 ・ 頻脈、血圧低下 ・ 意識混濁(いつもと反応が違う、無気力など) 等 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 味覚減退：味が薄くなった、味を感じにくい ・ 味覚消失・無味症：全く味がしない ・ 解離性味覚障害：甘みだけがわからない ・ 異味症・錯味症：しょう油が苦く感じる ・ 悪味症：何を食べても嫌な味になる ・ 味覚過敏：味が濃く感じる ・ 自発性異常味覚：口の中に何も無いのに苦みや渋みを感じる ・ 片側性味覚障害：一側だけの味覚障害 等

- 薬物性の味覚不全は高齢者に多く、高齢者は複数の薬剤を服用しており、また発症までの時間や症状もまちまちであるため、多くの場合、初期の症状を捉えることは困難です⁴⁾。
- 患者に対し、本剤の投与により味覚の変化や食欲減退をきたす場合があることを事前に説明しておくことで、味覚不全に対する忍容性が高くなる可能性があります¹⁾。

● 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、胃腸障害の発現に十分注意してください¹⁾。

● 定期的な検査の実施

- 定期的な臨床検査や理学的検査などを行い、体液や電解質の状態を評価してください¹⁾。
- 必要に応じて、栄養相談などを考慮してください¹⁾。

II. 注目すべき副作用とその対策

② 発現時の対処法

- 胃腸障害、食欲減退、味覚不全などが発現時の場合は、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行ってください(減量段階についてはp.5参照)。

【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時には、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。

* 胃腸障害、食欲減退、味覚不全は「上記以外の副作用」に含まれます。

- 下痢が発現時の場合は感染性腸炎との鑑別が必要で^{1, 3)}、血便や粘液便を伴う場合には、内視鏡検査による炎症性腸疾患との鑑別が重要であるとされています³⁾。
- 重度の下痢が発現時の場合は、適切な補液などによる循環動態の安定、電解質異常の補正などが対処法の1つと考えられています。循環動態や電解質異常を伴わない程度の下痢(あるいはコントロールされた後)では、止瀉薬による対症療法も選択肢の1つになります³⁾。
- 味覚不全が発現時の場合は、亜鉛サプリメントが効果を示すとの報告があります¹⁾。
- 休薬によっても、味覚不全の症状の回復がみられない場合は口腔外科や耳鼻咽喉科等、味覚検査が可能な専門医に相談してください⁴⁾。

【参考】胃腸障害、食欲不振及び味覚異常のGrade分類(CTCAE v4.03準拠)

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	定義
下痢	ベースラインと比べて<4回/日の排便回数増加;ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が軽度増加	ベースラインと比べて4-6回/日の排便回数増加;ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が中等度増加	ベースラインと比べて7回以上/日の排便回数増加;便失禁;入院を要する;ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が高度増加;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	頻回で水様の排便
悪心	摂食習慣に影響のない食欲低下	顕著な体重減少,脱水または栄養失調を伴わない経口摂取量の減少	カロリーや水分の経口摂取が不十分;経管栄養/TPN/入院を要する	-	-	ムカムカ感や嘔吐の衝動
嘔吐	24時間に1-2エピソードの嘔吐(5分以上間隔が開いたものをそれぞれ1エピソードとする)	24時間に3-5エピソードの嘔吐(5分以上間隔が開いたものをそれぞれ1エピソードとする)	24時間に6エピソード以上の嘔吐(5分以上間隔が開いたものをそれぞれ1エピソードとする);TPNまたは入院を要する	生命を脅かす;緊急処置を要する	死亡	胃内容が口から逆流性に排出されること
食欲不振	食生活の変化を伴わない食欲低下	顕著な体重減少や栄養失調を伴わない摂食量の変化;経口栄養剤による補充を要する	顕著な体重減少または栄養失調を伴う(例:カロリーや水分の経口摂取が不十分);静脈内輸液/経管栄養/TPNを要する	生命を脅かす;緊急処置を要する	死亡	食欲の低下
味覚異常	味覚の変化はあるが食生活は変わらない	食生活の変化を伴う味覚変化(例:経口サプリメント);不快な味;味の消失	-	-	-	食物の味に関する異常知覚。嗅覚の低下によることがある

TPN:非経口栄養

II. 注目すべき副作用とその対策

③ 臨床試験等における副作用の発現状況

- 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)における胃腸障害、食欲減退及び味覚不全の発現頻度は以下のとおりでした⁵⁾。

	全Grade	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
下痢*	72(24.3)	42(14.2)	20(6.8)	10(3.4)	0	0
悪心*	67(22.6)	44(14.9)	20(6.8)	3(1.0)	0	0
嘔吐*	26(8.8)	15(5.1)	9(3.0)	2(0.7)	0	0
食欲減退*	91(30.7)	49(16.6)	33(11.1)	9(3.0)	0	0
味覚不全*	72(24.3)	47(15.9)	25(8.4)	0	0	0

例数(%)

* MedDRA v23.0のPT

参考文献

- 1) Pace A, et al. : Clin J Oncol Nurs. 2021;25(2):E1-E9.(著者にはアステラス製薬より謝礼金等を受領している者が含まれる)(PMID: 33739346)(PEV-00067)
- 2) 日本癌治療学会編: 制吐薬適正使用ガイドライン, 2015年10月【第2版】一部改訂版 ver.2.2(2018年10月)
- 3) 厚生労働省: 重篤副作用疾患別対応マニュアル 重度の下痢(平成22年3月; 令和3年4月改定)
- 4) 厚生労働省: 重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬物性味覚障害(平成23年3月; 令和4年2月改定)
- 5) 【承認時評価資料】国際共同第Ⅲ相試験(DIR210032)

(12) 胃腸障害（下痢、悪心、嘔吐）、食欲減退及び味覚不全

Ⅲ. 比較的高頻度*にみられるその他の副作用とその対策

* 発現頻度20%以上

(1) 脱毛症

① 注意事項

● 本剤投与前及び投与時のお願い

- 脱毛は、ボディイメージの変化による心理的影響が強く、患者にとって治療拒否の要因ともなる苦痛の強い副作用です。治療開始に先立ち、患者又はその家族に脱毛が起こる可能性や脱毛時のケア方法などの情報提供を行ってください¹⁾。

● 初期症状への注意と患者指導

- 脱毛は多くの場合、一過性かつ可逆的な副作用であり、一般に、治療終了後約1～3カ月で毛母細胞の再生が始まり、約半年～1年で回復することを説明してください¹⁾。

② 発現時の対処法

- 必要に応じて、ウィッグや帽子の使用、あるいは頭皮のケア(頭皮への刺激の少ない洗髪料を使用する、高温でのドライヤーを避けるなど)に関する情報提供を考慮してください¹⁾。

【参考】脱毛症のGrade分類(CTCAE v4.03準拠)

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	定義
脱毛症	遠くからではわからないが近くで見ると正常よりも明らかな50%未満の脱毛；脱毛を隠すために、かつらやヘアピースは必要ないが、通常と異なる髪形が必要となる	他人にも容易に明らかな50%以上の脱毛；患者が脱毛を完全に隠したいと望めば、かつらやヘアピースが必要；社会心理学的な影響を伴う	—	—	—	年齢、部位に相応の量よりも毛髪が減少

③ 臨床試験等における副作用の発現状況

- 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)における脱毛症の発現頻度は以下のとおりでした²⁾。

	全Grade	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
脱毛症*	134(45.3)	84(28.4)	50(16.9)	0	0	0

例数(%)

* MedDRA v23.0のPT

参考文献

- 1) 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
- 2) 【承認時評価資料】国際共同第Ⅲ相試験(DIR210032)

(2) 疲労

① 注意事項

● 本剤投与前及び投与時のお願い

- 治療開始に先立ち、患者又はその家族に疲労が起こる可能性があることを伝えてください。

② 発現時の対処法

- 本剤投与により疲労が発現した場合は、重症度により、休薬、減量又は中止を考慮してください。
- 疲労の原因となりうる症状(痛み、貧血、不安、不眠、気分の落ち込み、栄養状態の変化、筋力低下、感染症、脱水、電解質異常など)の治療を考慮してください¹⁾。

【参考】疲労のGrade分類(CTCAE v4.03準拠)

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	定義
疲労	休息により軽快する疲労	休息によって軽快しない疲労；身の回り以外の日常生活動作の制限	休息によって軽快しない疲労；身の回りの日常生活動作の制限	—	—	日常生活の遂行に十分なエネルギーが明らかに不足し、全身的に弱くなった状態

比較的高頻度に見られる
その他の副作用とその対策

(2)
疲労

③ 臨床試験等における副作用の発現状況

- 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)における疲労の発現頻度は以下のとおりでした²⁾。

	全Grade	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
疲労*	92(31.1)	32(10.8)	41(13.9)	19(6.4)	0	0

例数(%)

* MedDRA v23.0のPT

参考文献

- 1) 国立がん研究センター がん情報サービス <https://ganjoho.jp/public/support/condition/fatigue.html> (2023年7月アクセス)
- 2) 【承認時評価資料】国際共同第Ⅲ相試験(DIR210032)

IV. 副作用発現頻度 (国際共同第Ⅲ相試験 ; EV-301試験)

● 国際共同第Ⅲ相試験におけるパドセブ群の副作用の概要

[副作用]¹⁾

副作用は278/296例(93.9%)に認められました。主な副作用(発現頻度20%以上)は脱毛症134例(45.3%)、末梢性感覚ニューロパチー100例(33.8%)、そう痒症95例(32.1%)、疲労92例(31.1%)、食欲減退91例(30.7%)、下痢、味覚不全 各72例(24.3%)及び悪心67例(22.6%)でした。

[重篤な副作用]²⁾

重篤な副作用は67/296例(22.6%)に認められました。主な重篤な副作用(発現頻度2%以上)は下痢7例(2.4%)及び急性腎障害6例(2.0%)でした。

[投与中止に至った副作用]³⁾

投与中止に至った副作用は40/296例(13.5%)に認められました。主な投与中止に至った副作用(発現頻度1%以上)は末梢性感覚ニューロパチー7例(2.4%)、末梢性運動ニューロパチー5例(1.7%)及び斑状丘疹状皮疹4例(1.4%)でした。

[死亡に至った副作用]⁴⁾

死亡に至った副作用は7/296例(2.4%)に認められ、その内訳は多臓器機能不全症候群2例及び肝機能異常、骨盤膿瘍、肺炎、敗血症性ショック、高血糖 各1例でした。

● 国際共同第Ⅲ相試験におけるパドセブ群の副作用の発現例数及び発現頻度一覧⁵⁾

MedDRA v23.0 器官別大分類 基本語	全Grade	MedDRA v23.0 器官別大分類 基本語	全Grade	MedDRA v23.0 器官別大分類 基本語	全Grade
合計	278(93.9)	悪心	67(22.6)	末梢腫脹	1(0.3)
血液およびリンパ系障害	58(19.6)	便秘	37(12.5)	活動性低下	1(0.3)
貧血	34(11.5)	嘔吐	26(8.8)	浮腫	1(0.3)
好中球減少症	20(6.8)	口内炎	21(7.1)	顔面浮腫	1(0.3)
血小板減少症	9(3.0)	口内乾燥	19(6.4)	非心臓性胸痛	1(0.3)
発熱性好中球減少症	2(0.7)	腹痛	18(6.1)	カテーテル留置部位そう痒感	1(0.3)
白血球減少症	2(0.7)	消化不良	9(3.0)	滲出	1(0.3)
心臓障害	6(2.0)	胃食道逆流性疾患	3(1.0)	ヘルニア痛	1(0.3)
頻脈	3(1.0)	上腹部痛	3(1.0)	恥骨上痛	1(0.3)
洞性頻脈	2(0.7)	鼓腸	3(1.0)	腫脹	1(0.3)
動悸	1(0.3)	腹部膨満	2(0.7)	肝胆道系障害	7(2.4)
耳および迷路障害	5(1.7)	腹部不快感	2(0.7)	肝機能異常	3(1.0)
回転性めまい	3(1.0)	嚔下障害	1(0.3)	肝細胞損傷	2(0.7)
聴力低下	2(0.7)	口腔内痛	1(0.3)	急性胆嚢炎	1(0.3)
前庭障害	1(0.3)	便秘切迫	1(0.3)	胆汁うっ滞	1(0.3)
内分泌障害	2(0.7)	胃炎	1(0.3)	肝障害	1(0.3)
甲状腺機能低下症	1(0.3)	舌炎	1(0.3)	免疫系障害	2(0.7)
甲状腺機能亢進症	1(0.3)	呼吸臭	1(0.3)	過敏症	1(0.3)
眼障害	58(19.6)	小腸炎	1(0.3)	薬物過敏症	1(0.3)
流涙増加	23(7.8)	胃腸出血	1(0.3)	感染症および寄生虫症	43(14.5)
ドライアイ	15(5.1)	消化器痛	1(0.3)	結膜炎	9(3.0)
霧視	12(4.1)	イレウス	1(0.3)	口腔カンジダ症	5(1.7)
眼痛	4(1.4)	口唇乾燥	1(0.3)	蜂巣炎	5(1.7)
羞明	4(1.4)	メレナ	1(0.3)	尿路感染	3(1.0)
眼瞼炎	3(1.0)	食道炎	1(0.3)	肺炎	3(1.0)
眼脂	2(0.7)	口腔知覚不全	1(0.3)	膿疱性皮疹	3(1.0)
白内障	2(0.7)	肺炎	1(0.3)	敗血症	2(0.7)
眼窩周囲浮腫	2(0.7)	直腸炎	1(0.3)	細菌性尿路感染	2(0.7)
眼刺激	1(0.3)	小腸閉塞	1(0.3)	带状疱疹	2(0.7)
角膜炎	1(0.3)	一般・全身障害および投与部位の状態	156(52.7)	鼻炎	2(0.7)
眼そう痒症	1(0.3)	疲労	92(31.1)	敗血症性ショック	2(0.7)
角膜炎	1(0.3)	無力症	31(10.5)	粘膜感染	1(0.3)
複視	1(0.3)	発熱	16(5.4)	口腔ヘルペス	1(0.3)
眼瞼紅斑	1(0.3)	粘膜の炎症	11(3.7)	爪囲炎	1(0.3)
結膜充血	1(0.3)	倦怠感	8(2.7)	細菌性肺炎	1(0.3)
近視	1(0.3)	末梢性浮腫	7(2.4)	体部白癬	1(0.3)
眼部不快感	1(0.3)	悪寒	7(2.4)	気管支炎	1(0.3)
硝子体脱臼	1(0.3)	乾燥症	7(2.4)	大腸菌性腎盂腎炎	1(0.3)
胃腸障害	156(52.7)	インフルエンザ様疾患	4(1.4)	感染性脊椎炎	1(0.3)
下痢	72(24.3)	歩行障害	3(1.0)	骨盤膿瘍	1(0.3)
		注入部位血管外漏出	2(0.7)	副鼻腔炎	1(0.3)
		多臓器機能不全症候群	2(0.7)		
		全身健康状態悪化	2(0.7)		

例数(%)

(次頁につづく)

MedDRA v23.0 器別大分類 基本語	全Grade
傷害、中毒および処置合併症	11 (3.7)
注入に伴う反応	5 (1.7)
転倒	2 (0.7)
放射線皮膚損傷	1 (0.3)
皮膚擦過傷	1 (0.3)
眼の熱傷	1 (0.3)
反応性胃障害	1 (0.3)
臨床検査	95 (32.1)
体重減少	35 (11.8)
好中球数減少	30 (10.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	26 (8.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	20 (6.8)
白血球数減少	16 (5.4)
血中クレアチニン増加	10 (3.4)
リパーゼ増加	9 (3.0)
リンパ球数減少	9 (3.0)
アミラーゼ増加	8 (2.7)
血小板数減少	3 (1.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (1.0)
トランスアミナーゼ上昇	3 (1.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (1.0)
血中ビリルビン増加	2 (0.7)
肝酵素上昇	1 (0.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.3)
血中ブドウ糖増加	1 (0.3)
心電図QT延長	1 (0.3)
血中リン減少	1 (0.3)
血中トリグリセリド増加	1 (0.3)
二酸化炭素減少	1 (0.3)
血中ミオグロビン増加	1 (0.3)
代謝および栄養障害	118 (39.9)
食欲減退	91 (30.7)
高血糖	15 (5.1)
低マグネシウム血症	7 (2.4)
脱水	7 (2.4)
低ナトリウム血症	6 (2.0)
低リン酸血症	6 (2.0)
低カリウム血症	4 (1.4)
低カルシウム血症	4 (1.4)
高尿酸血症	2 (0.7)
低アルブミン血症	2 (0.7)
耐糖能障害	2 (0.7)
細胞死	2 (0.7)
2型糖尿病	2 (0.7)
高カリウム血症	1 (0.3)
代謝性アシドーシス	1 (0.3)
高アミラーゼ血症	1 (0.3)
高カルシウム血症	1 (0.3)
高リパーゼ血症	1 (0.3)
コントロール不良の糖尿病	1 (0.3)
高マグネシウム血症	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	32 (10.8)
筋肉痛	10 (3.4)
筋力低下	7 (2.4)
関節痛	7 (2.4)
筋痙攣	5 (1.7)
四肢痛	3 (1.0)
背部痛	2 (0.7)
骨痛	1 (0.3)
関節炎	1 (0.3)
側腹部痛	1 (0.3)
関節不安定	1 (0.3)
四肢不快感	1 (0.3)
筋骨格痛	1 (0.3)
腱痛	1 (0.3)

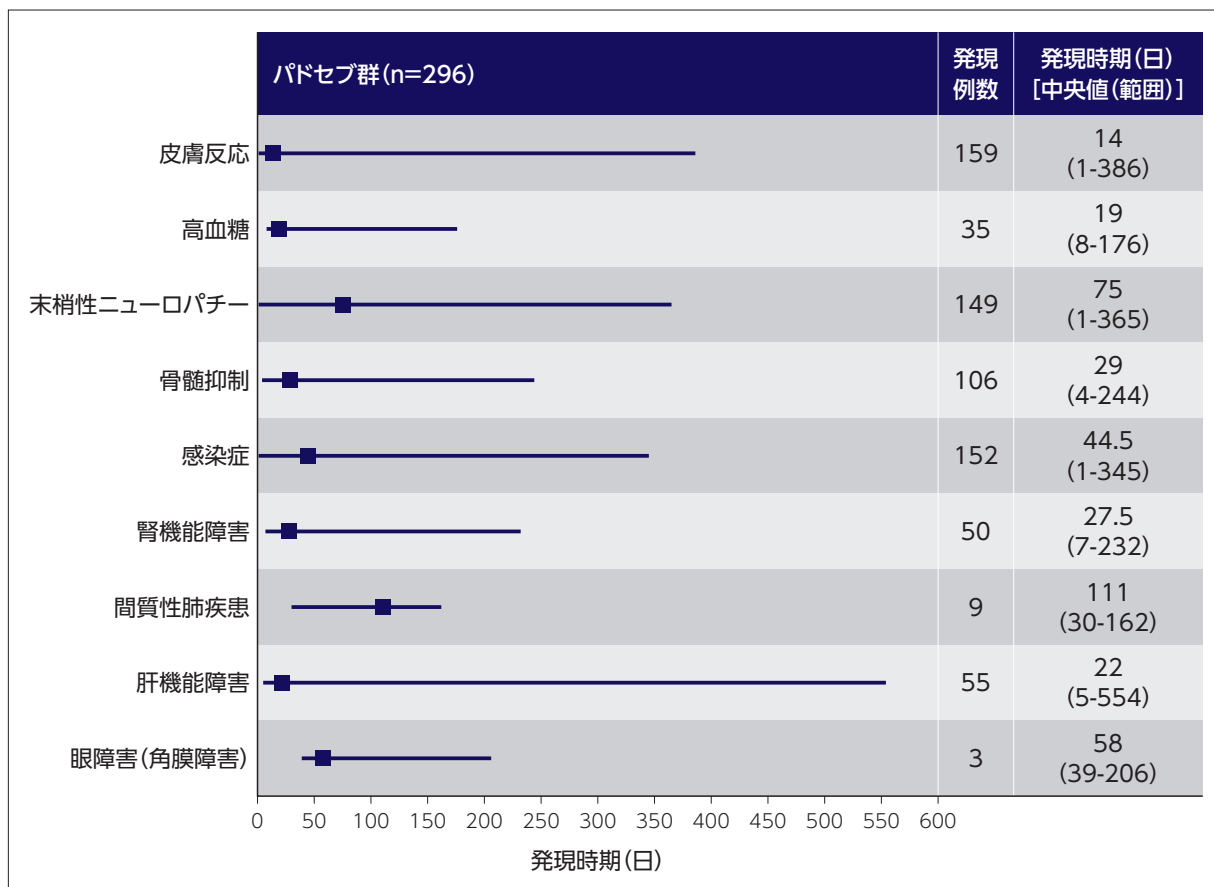
例数 (%)

MedDRA v23.0 器別大分類 基本語	全Grade
神経系障害	169 (57.1)
末梢性感覚ニューロパチー	100 (33.8)
味覚不全	72 (24.3)
末梢性ニューロパチー	17 (5.7)
浮動性めまい	15 (5.1)
錯覚	15 (5.1)
末梢性運動ニューロパチー	10 (3.4)
味覚障害	9 (3.0)
末梢性感覚運動ニューロパチー	8 (2.7)
神経毒性	4 (1.4)
多発ニューロパチー	4 (1.4)
異常感覚	3 (1.0)
下肢静止不能症候群	3 (1.0)
感覚鈍麻	2 (0.7)
知覚過敏	2 (0.7)
頭痛	1 (0.3)
記憶障害	1 (0.3)
味覚消失	1 (0.3)
灼熱感	1 (0.3)
味覚減退	1 (0.3)
神経痛	1 (0.3)
嗅覚錯誤	1 (0.3)
失神	1 (0.3)
失語症	1 (0.3)
注意力障害	1 (0.3)
脳症	1 (0.3)
感覚消失	1 (0.3)
傾眠	1 (0.3)
視野欠損	1 (0.3)
精神障害	13 (4.4)
不眠症	7 (2.4)
うつ病	4 (1.4)
錯乱状態	1 (0.3)
激越	1 (0.3)
睡眠障害	1 (0.3)
腎および尿路障害	13 (4.4)
急性腎障害	6 (2.0)
腎機能障害	3 (1.0)
血尿	1 (0.3)
排尿困難	1 (0.3)
慢性腎臓病	1 (0.3)
頻尿	1 (0.3)
高窒素血症	1 (0.3)
生殖系および乳房障害	2 (0.7)
乳頭痛	1 (0.3)
骨盤痛	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	40 (13.5)
呼吸困難	10 (3.4)
発声障害	7 (2.4)
鼻漏	6 (2.0)
肺臓炎	6 (2.0)
咳嗽	3 (1.0)
肺塞栓症	3 (1.0)
上気道咳症候群	2 (0.7)
労作性呼吸困難	2 (0.7)
口腔咽頭痛	2 (0.7)
鼻出血	1 (0.3)
呼吸不全	1 (0.3)
しゃっくり	1 (0.3)
咽喉乾燥	1 (0.3)
喉頭の炎症	1 (0.3)
鼻の炎症	1 (0.3)
器質性肺炎	1 (0.3)
咽喉刺激感	1 (0.3)

MedDRA v23.0 器別大分類 基本語	全Grade
皮膚および皮下組織障害	228 (77.0)
脱毛症	134 (45.3)
そう痒症	95 (32.1)
斑状丘疹状皮膚疹	48 (16.2)
発疹	45 (15.2)
皮膚乾燥	42 (14.2)
薬疹	26 (8.8)
皮膚色素過剰	18 (6.1)
紅斑性皮膚疹	8 (2.7)
皮膚剥脱	7 (2.4)
水疱性皮膚炎	6 (2.0)
紅斑	6 (2.0)
水疱	5 (1.7)
睫毛眉毛脱落症	5 (1.7)
多汗症	5 (1.7)
乾皮症	4 (1.4)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	3 (1.0)
ざ瘡様皮膚炎	3 (1.0)
皮膚変色	3 (1.0)
湿疹	3 (1.0)
爪の障害	3 (1.0)
斑状皮膚疹	2 (0.7)
そう痒性皮膚疹	2 (0.7)
蕁麻疹	2 (0.7)
寝汗	2 (0.7)
毛髪変色	2 (0.7)
皮膚病変	2 (0.7)
丘疹性皮膚疹	1 (0.3)
小水疱性皮膚疹	1 (0.3)
爪破損	1 (0.3)
多形紅斑	1 (0.3)
色素沈着障害	1 (0.3)
皮膚萎縮	1 (0.3)
皮膚炎	1 (0.3)
爪変色	1 (0.3)
爪甲脱落症	1 (0.3)
乾癬	1 (0.3)
皮膚脆弱性	1 (0.3)
皮膚潰瘍	1 (0.3)
剥脱性発疹	1 (0.3)
間擦疹	1 (0.3)
皮膚疼痛	1 (0.3)
炎症後色素沈着変化	1 (0.3)
固定疹	1 (0.3)
過角化	1 (0.3)
爪ジストロフィー	1 (0.3)
爪甲剥離症	1 (0.3)
天疱瘡	1 (0.3)
血管周囲細胞浸潤性皮膚炎	1 (0.3)
点状出血	1 (0.3)
紫斑	1 (0.3)
皮膚亀裂	1 (0.3)
皮膚硬結	1 (0.3)
皮膚感作	1 (0.3)
皮膚毒性	1 (0.3)
中毒性皮膚疹	1 (0.3)
尋常性白斑	1 (0.3)
血管障害	16 (5.4)
高血圧	4 (1.4)
低血圧	4 (1.4)
血腫	2 (0.7)
蒼白	1 (0.3)
潮紅	1 (0.3)
静脈炎	1 (0.3)
リンパ浮腫	1 (0.3)
鎖骨下静脈血栓症	1 (0.3)
大静脈血栓症	1 (0.3)
大静脈血栓症	1 (0.3)

IV. 副作用発現頻度 (国際共同第Ⅲ相試験；EV-301試験)

● 国際共同第Ⅲ相試験におけるパドセブ群の主な有害事象の発現時期



参考文献

- 1) 【承認時評価資料】国際共同第Ⅲ相試験(DIR200247)
- 2) 【承認時評価資料】国際共同第Ⅲ相試験(DIR210114)
- 3) 【承認時評価資料】国際共同第Ⅲ相試験(DIR210092)
- 4) 【承認時評価資料】国際共同第Ⅲ相試験(DIR210046)
- 5) 【承認時評価資料】国際共同第Ⅲ相試験(DIR210093)

V. 国際共同第Ⅲ相試験 (EV-301試験) の概要

目的	局所進行性又は転移性尿路上皮癌 (mUC) 患者における本剤投与の有効性及び安全性を、化学療法 (ドセタキセル、パクリタキセル又はvinflunine ^注) を対照として比較検討する。
試験デザイン	非盲検、ランダム化、多施設共同、化学療法との比較試験
対象	白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴及びPD-1/PD-L1阻害剤による治療歴のある根治切除不能な局所進行性又はmUC (膀胱、腎盂、尿管又は尿道の癌) 患者 ^{*1, *2} 608例 (日本人86例) ^{*3} エンホルツマブ ベドチン群: 301例 (日本人36例)、化学療法群: 307例 (日本人50例)
投与方法	エンホルツマブ ベドチン群: 28日間を1サイクルとし、各サイクルの1、8及び15日目に、エンホルツマブ ベドチン1.25mg/kgを30分かけて点滴静注した。 化学療法群: 21日間を1サイクルとし、各サイクルの1日目に治験担当医師がランダム化前に決定したドセタキセル、パクリタキセル又はvinflunineのいずれかを投与した。本邦ではvinflunineは未承認であるため、ドセタキセル又はパクリタキセルのいずれかが選択された。なお、本邦ではドセタキセル及びパクリタキセルは尿路上皮癌に対する効能又は効果を有していない。 治験薬投与は、治験担当医師の画像評価によって病勢進行が認められるか、その他の中止基準に該当するか、試験の終了又は試験の完了のいずれか早い方まで継続した。
評価項目	主要評価項目: 全生存期間 (OS) [検証項目] 副次評価項目: 治験薬における無増悪生存期間 (PFS1) ^{*4} 、客観的奏効率 (ORR) ^{*4} 、病勢コントロール率 (DCR) ^{*4} 、奏効期間 (DOR) ^{*4} 他 安全性評価項目: 有害事象 他 探索的評価項目: 奏効までの期間 (TTR) ^{*4} 、次治療における無増悪生存期間 (PFS2) ^{*4} 、Nectin-4の発現 他

*1 白金系抗悪性腫瘍剤が術前・術後補助化学療法として使用された場合は、治療完了後12カ月以内に病勢進行した場合に組入れ可能とした。白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法としてアベルマブ (遺伝子組換え) が投与された患者も対象とされた。

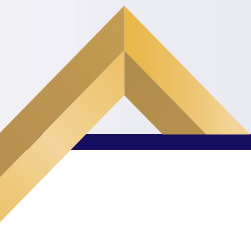
*2 ECOG PSが0又は1

*3 ランダム化は、ECOG PS (0, 1)、地域 (西欧、米国、その他の地域) 及び肝転移により層別した。

*4 RECIST v1.1に基づき、CR (完全奏効)、PR (部分奏効)、SD (安定)、進行 (PD)、評価不能で治験担当医師が判定した。

注) 本邦ではvinflunineは未承認である。

【承認時評価資料】国際共同第Ⅲ相試験 (DIR200247)



MEMO

A series of horizontal dashed lines for writing.



A series of horizontal dashed lines for writing, spanning the width of the page.

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[®]

販売名	パドセブ点滴静注用20mg	パドセブ点滴静注用30mg
承認番号	30500AMX00019	30300AMX00454
薬価基準収載	2023年5月	2021年11月
販売開始	2023年8月	2021年11月
有効期間	30箇月	3年

貯法：2～8℃で保存

1. 警告

1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)等の全身症状を伴う重度の皮膚障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。以下の事項に注意するとともに、重度の皮膚障害が発現した場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[電子添文 8.1、11.1.1 参照]

・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)を行うこと。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

	有効成分 (1バイアル中) ^{注1,注2)}	添加剤 (1バイアル中)
パドセブ 点滴静注用 20mg	エンホルツマブ ベドチン (遺伝子組換え) 24.0mg	L-ヒスチジン 3.36mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 5.54mg トレハロース水和物 132mg ポリソルベート20 0.48mg
パドセブ 点滴静注用 30mg	エンホルツマブ ベドチン (遺伝子組換え) 33.7mg	L-ヒスチジン 4.72mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 7.80mg トレハロース水和物 186mg ポリソルベート20 0.67mg

注1)本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

注2)本剤は1バイアルを注射用水(点滴静注用20mg：2.3mL、点滴静注用30mg：3.3mL)で溶解した時にエンホルツマブ ベドチン濃度が10mg/mLとなるように過量充填されている。

3.2 製剤の性状

	剤形	性状	pH ^{注3)}	浸透圧 ^{注3)}
パドセブ 点滴静注用 20mg	注射剤 (無色バイアル)	白色の塊	5.8～6.2	約0.6 (生理食塩液に対する比)
パドセブ 点滴静注用 30mg	注射剤 (無色バイアル)	白色の塊	5.8～6.2	約0.6 (生理食塩液に対する比)

注3)本剤1バイアルを注射用水(点滴静注用20mg：2.3mL、点滴静注用30mg：3.3mL)にて溶解した時の結果である。

4. 効能又は効果

がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- 5.2 PD-1/PD-L1阻害剤による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- 5.3 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「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。[電子添文 17.1.1 参照]
- 5.4 本剤の手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法及び用量

通常、成人にはエンホルツマブ ベドチン(遺伝子組換え)として1回1.25mg/kg(体重)を30分以上かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。ただし、1回量として125mgを超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 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。

減量の目安

減量段階	投与量
通常投与量	1.25mg/kg(最大 125mg)
1段階減量	1.0mg/kg(最大 100mg)
2段階減量	0.75mg/kg(最大 75mg)
3段階減量	0.5mg/kg(最大 50mg)

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。
	Grade4 ・SJS又はTEN	投与中止する。
角膜障害	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以上	投与中止する。
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。
末梢性ニューロパシー	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以上	投与中止する。
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。
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。
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。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 重度の皮膚障害があらわれることがあるので、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すること。また、患者に対して、皮膚、粘膜又は眼等の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。[電子添文 1.2、11.1.1 参照]
- 8.2 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、患者の状態を十分に観察すること。また、本剤の投与を開始する前に血糖値を適切にコントロールしておくこと。[電子添文 9.1.1、11.1.2 参照]
- 8.3 骨髄抑制があらわれることがあるので、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すること。[電子添文 11.1.4 参照]

8.4 腎機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。〔電子添文 11.1.6 参照〕

8.5 間質性肺疾患があらわれることがあるので、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、観察を十分にすること。また、患者に対して、初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。〔電子添文 9.1.3、11.1.7 参照〕

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 高血糖・糖尿病若しくはその既往歴のある患者又は糖尿病の危険因子(BMI (Body Mass Index)高値等)を有する患者
高血糖の発現又は増悪リスクが高まるおそれがある。糖尿病の既往を有する患者及びBMI 30kg/m²以上の患者において、高頻度で高血糖の発現が認められた。臨床試験では、本剤投与前3カ月に糖尿病のコントロールが不良であった患者は除外された。〔電子添文 8.2、11.1.2 参照〕

9.1.2 末梢性ニューロパチーを合併している患者

症状を悪化させるおそれがある。〔電子添文 11.1.3 参照〕

9.1.3 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。〔電子添文 8.5、11.1.7 参照〕

9.3 肝機能障害患者

本剤を構成するモノメチルアウリスチンE (MMAE)は主に肝代謝により消失することから、肝機能障害のある患者ではMMAEの血中濃度が上昇する可能性がある。なお、肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠可能な女性患者

本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。〔電子添文 9.5 参照〕

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性患者

本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。〔電子添文 15.2.2 参照〕

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物試験(ラット)において、本剤の臨床用量に相当する曝露量(Cmax)で生存胎児数の減少、胎児体重減少及び早期吸収胚の増加が認められた。また、動物試験(ラット)において、妊娠6日目及び13日目にMMAEを投与したところ、胚・胎児毒性及び催奇形性が報告されている。〔電子添文 9.4.1 参照〕

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒトでの乳汁中移行に関するデータはないが、ヒトIgGは母乳中に移行することが報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

MMAEは主にCYP3A4で代謝される。〔電子添文 16.4 参照〕

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強力なCYP3A阻害剤 イトリコナゾール リトナビル クラリスロマイシン 等 〔電子添文 16.7.1 参照〕	副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分に注意すること。	強力なCYP3A阻害剤との併用により、MMAEの代謝が阻害され、MMAEの血中濃度が上昇する可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 重度の皮膚障害

中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN) (頻度不明)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群 : SJS) (頻度不明)等があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。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(副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤の使用等)を行うこと。〔電子添文 1.2、8.1 参照〕

11.1.2 高血糖(6.4%)

高血糖があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至るおそれがある。異常が認められた場合には、インスリン製剤の投与等、適切な処置を行うこと。〔電子添文 8.2、9.1.1 参照〕

11.1.3 末梢性ニューロパチー(46.3%)

末梢性感覚ニューロパチー(33.8%)、末梢性運動ニューロパチー(3.4%)、筋力低下(2.4%)、歩行障害(1.0%)等があらわれることがあるので、しびれ、筋力低下等が認められた場合は、減量、休業又は中止等の適切な処置を行うこと。〔電子添文 9.1.2 参照〕

11.1.4 骨髄抑制

好中球減少(16.6%)、貧血(11.5%)、白血球減少(6.1%)、血小板減少(4.1%)、リ

ンパ球減少(3.0%)、発熱性好中球減少症(0.7%)等があらわれることがある。〔電子添文 8.3 参照〕

11.1.5 感染症(14.5%)

肺炎、敗血症等があらわれることがある。

11.1.6 腎機能障害

急性腎障害(2.0%)等の腎機能障害があらわれることがある。〔電子添文 8.4 参照〕

11.1.7 間質性肺疾患(2.4%)

間質性肺疾患(頻度不明)、肺臓炎(2.0%)等があらわれることがある。〔電子添文 8.5、9.1.3 参照〕

11.2 その他の副作用

	30%以上	10~30%未満	10%未満
胃腸障害		悪心、下痢、便秘	嘔吐、口内乾燥、腹痛
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	体重減少、無力症	発熱
代謝及び栄養障害	食欲減退		
神経系障害		味覚不全	浮動性めまい
眼障害			ドライアイ、流涙増加、霧視、結膜炎、角膜炎
皮膚及び皮下組織障害	脱毛症(45.3%)、そう痒症	斑状丘疹状皮膚疹、発疹、皮膚乾燥	薬疹、皮膚色素過剰、紅斑性皮膚疹、水疱性皮膚炎、紅斑
肝胆道系障害			AST増加、ALT増加

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 溶解

(1) 日本薬局方注射用水(点滴静注用20mg : 2.3mL、点滴静注用30mg : 3.3mL)により溶解し、エンホルツマブ ヘドチン(遺伝子組換え)を10mg/mLの濃度とする。

(2) 溶解する時は本剤のバイアルの内壁に沿って無菌的に注入し、振らずに緩徐に攪拌し、完全に溶解すること。溶解後のバイアルは、気泡がなくなるまで、静置すること。直射日光にあてないこと。

(3) 溶解後の液は無色澄明~わずかに乳白光を帯びた微黄色である。目視により確認し、完全に溶解しない場合や変色が認められた場合には、使用せず廃棄すること。

(4) 溶解後速やかに希釈しない場合は、2~8℃で保存し、24時間以内に投与すること。

14.1.2 希釈

(1) 必要量をバイアルから抜き取り、希釈後の濃度が0.3~4.0mg/mLとなるように日本薬局方5%ブドウ糖注射液、日本薬局方生理食塩液又は乳酸リンゲル液の輸液バッグに加え、溶液が泡立たないよう輸液バッグを静かに回転させ混和すること。他剤と混和しないこと。直射日光にあてないこと。

(2) 希釈後の液は無色澄明~わずかに乳白光を帯びた微黄色である。目視により確認し、粒子状物質や変色が認められた場合には、使用しないこと。

(3) 調製後、希釈した液は速やかに使用すること。なお、やむを得ず希釈した液を保存する場合は、2~8℃で保存し、希釈後16時間以内に使用すること。残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 同一の点滴ラインを使用して他の薬剤との同時投与は行わないこと。

14.2.2 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、投与部位における紅斑、圧痛、腫脹、水疱、皮膚の落屑等の事象を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように投与すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 動物試験(ラット)において、臨床曝露量を下回る用量から角膜の異常有糸分裂像が認められた。

15.2.2 本剤の構成成分であるMMAEは、ラットの骨髄小核試験で遺伝毒性(異数性誘発作用)を示した。〔電子添文 9.4.2 参照〕

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

〈パドセブ点滴静注用20mg〉

1バイアル

〈パドセブ点滴静注用30mg〉

1バイアル

*2023年8月改訂(第6版)

■「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等の詳細は、電子化された添付文書をご参照ください。なお、このDIIは印刷日現在の電子化された添付文書に準じたものです。改訂にご留意ください。

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/>

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。

PEV06-D01-01-N

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

[文獻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8月作成)EMC-NK

PEV93001Z05