

がん種	泌尿器癌 – 尿路上皮癌				
レジメン	Enfortumab Vedotin 療法 (パドセブ®)				
レジメン内容	用量	点滴時間	day1	8	15 22…
	1.25mg/kg (最大 125mg)	30 分以上	↑	↑	↑
1 クールの期間	4 週間 (薬剤は 3 投 1 休で投与)				

☐ 注射 泌尿器 医師名なし

☐ Rp01 予定+ 0日後から 1日分 毎日- (1)				
└─ メイン点滴 末梢①				
└─ 点滴 (メイン、自然滴下)				
└─ ルートキープ				
└─ 生食 250ml	1			本
☐ Rp02 予定+ 0日後から 1日分 毎日- (1)				
└─ 側管点滴 末梢①				
└─ 点滴 (側管、自然滴下)				
└─ 15 分かけて注入				
└─ デキサート注射液6. 6mg 2mL				6.6 mg
└─ 生食 50ml	1			本
☐ Rp03 予定+ 0日後から 1日分 毎日- (1)				
└─ 側管点滴 末梢①				
└─ 点滴 (側管、自然滴下)				
└─ フラッシュ用				
└─ 生食 50ml	1			本
☐ Rp04 予定+ 0日後から 1日分 毎日- (1)				
└─ 側管点滴 末梢①				
└─ 点滴 (側管、自然滴下)				
└─ 30 分かけて注入				
└─ パドセブ点滴静注用30mg ★(臨)				1 mg
└─ 1.25mg/kg				
└─ 大塚蒸留水[注射用水]20ml				1 A
└─ パドセブ1Vあたり3.3mLで溶解				
└─ 生食 50ml	1			本

レジメンについて

- ✓ 局所進行性又は転移性尿路上皮癌は重篤かつ致死的な疾患であり、本邦における一次治療及び二次治療の選択肢は現在も限られており、また、三次治療法が未だ確立していないことから、新たな治療法の開発が望まれていた。パドセブ®は、プラチナ製剤を含む化学療法及び PD-1/PD-L1 阻害薬治療後に増悪した局所進行性又は転移性尿路上皮癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において有効性が認められた。
- ✓ パドセブ®は、Nectin-4 を標的とする抗体薬物複合体(ADC)。Nectin-4 は様々な癌に発現している接着タンパク質で、一部の癌では Nectin-4 の高発現と病勢進行や予後不良との間に関連性が報告されている。Nectin-4 は尿路上皮癌細胞表面に高発現していることから、尿路上皮癌に対する理想的な治療表的と考えられた。
- ✓ パドセブ®は、抗 Nectin-4 ヒト型 IgG1 モノクローナル抗体と、微小管重合阻害作用を有するモノメチルアウリスタチン E (MMAE) を、バリン-

シトルリンマレイミドカプロイルリンカーを介して共有結合させており、腫瘍細胞の細胞膜上に発現する Nectin-4 に結合糸、細胞内に取り込まれた後にプロテアーゼによりリンカーが切断され、MMAE が細胞内に遊離する。遊離した MMAE は微小管に結合し、細胞分裂を阻害してアポトーシスを誘導すること等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

主なエビデンス

国際共同第Ⅲ相試験

- ✓ 臨床試験の主要評価項目である全生存期間（OS）の中央値は、パドセブ群で 12.88 ヶ月、化学療法群で 8.97 ヶ月であり、化学療法群と比較して有意に OS を延長することが示された。
- ✓ 副次的評価項目の無増悪生存期間（PFS）の中央値は化学療法群で 3.71 ヶ月、パドセブ群で 5.55 ヶ月であった。

開始基準

《 臨床試験における選択基準 》

- ✓ 組織学的に確認された、切除不能な局所進行又は転移性の尿路上皮癌
- ✓ 18歳以上
- ✓ ECOG PSが0又は1
- ✓ PD-1、PD-L1阻害薬による治療後に増悪が認められている
- ✓ プラチナ製剤含有化学療法を受けている

減量・中止基準

Supplementary Appendix、Protocol 参照 投与量は以下の表参照

《血液毒性》

- ✓ Grade1
同量にて継続。
- ✓ Grade2
Grade1 以下、またはベースラインまで値が改善するまで休止し、改善後同量にて継続。
- ✓ Grade3
Grade1 以下、またはベースラインまで値が改善するまで休止し、改善後同量にて継続するか、1 段階減量して継続する。輸血や G-CSF をガイドライン等を参考に使用する。
- ✓ Grade4
Grade1 以下、またはベースラインまで値が改善するまで休止し、1 段階減量して継続するか、中止する。輸血や G-CSF をガイドライン等を参考に使用する。貧血については、特に中止の検討が望まれる。

《非血液毒性》

- ✓ Grade1
同量にて継続。
- ✓ Grade2
末梢神経障害、角膜障害を除き、同量にて継続する。

Grade2 の末梢神経障害、角膜障害が発現した場合、それらが Grade1 以下、またはベースラインまで値が改善するまで休止し、1 段階減量して継続する。2 回目以降の Grade2 末梢神経障害、角膜障害発現時は、それらが Grade1 以下、またはベースラインまで値が改善するまで休止し、更に 1 段階減量して継続する。

眼症状、視覚異常が認められた場合は、眼科受診を行う。

✓ Grade3

Grade1 以下、またはベースラインまで値が改善するまで休止し、改善後同量にて継続するか、1 段階減量して継続する。

Grade3 の末梢神経障害、角膜障害が発現した場合、治療を中止する。

Grade3 の高脂血症、血糖上昇が認められた場合は、治療を休止する。それらが Grade2 以下となり、患者状態が安定した後、治療を開始する。

眼症状、視覚異常が認められた場合は、眼科受診を行う。

減量段階	投与量
通常投与量	1.25mg/kg
1 段階減量	1.0mg/kg
2 段階減量	0.75mg/kg
3 段階減量	0.5mg/kg

主な副作用（%）

- ✓ 副作用はパドセブ群 278/296 例 (93.9%)、化学療法群 267/291 例 (91.8%) に認められた。

主な副作用（発現割合 20%以上）は、パドセブ群では脱毛症 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%)、化学療法群では脱毛症 106 例 (36.4%)、食欲減退 68 例 (23.4%)、疲労 66 例 (22.7%)、悪心 63 例 (21.6%)、末梢性ニューロパチー62 例 (21.3%) 及び貧血 59 例 (20.3%) であった。

- ✓ 重篤な副作用はパドセブ群 67/296 例 (22.6%)、化学療法群 68/291 例 (23.4%) に認められた。主な重篤な副作用（発現割合 2%以上）は、パドセブ群では下痢 7 例 (2.4%) 及び急性腎障害 6 例 (2.0%)、化学療法群では発熱性好中球減少症 16 例 (5.5%) 及び好中球減少症 8 例 (2.7%) であった。
- ✓ 投与中止に至った副作用は、パドセブ群 40/296 例 (13.5%)、化学療法群 33/291 例 (11.3%) に認められた。主な投与中止に至った副作用（発現割合 1%以上）はパドセブ群で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%)、化学療法群では末梢性感覚ニューロパチー6例 (2.1%) 及び発熱性好中球減少症 3例 (1.0%) であった。

- 当院レジメンについて**
- ✓ レジメンの内容については、2021年11月9日現在、未発売の薬剤であるため、どの施設においても検討中とのこと。
 - ✓ 抗体製剤であり、臨床試験における悪心の発現率は All Grade で 22.6%、Grade3 以上は 1.0%、嘔吐の発現率は All Grade で 8.8%、Grade3 以上は 0.7%であったことから、催吐性リスクは軽度に相当すると思われる。それに加え、infusion reaction のリスクが 8%程度 (RMP の潜在的なリスクに記載される予定) と比較的高い可能性を考慮し、まず当院ではデキサメタゾン 6.6mg を前投与する設定としたい。今後他院での施行状況等を考慮し、steroid free とすることについても検討してはどうか。
 - ✓ パドセブは、注射用水 3.3mL により溶解し、10mg/mL の濃度に溶解し調製することが求められている。溶解液として注射用水 20mL をオーダー入力した。
 - ✓ 希釈に関しては、必要量を溶解後バイアルより抜き取り、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。
当院では希釈液を 50mL として設定した。
(根拠)
患者の体重を 50kg とすると、
パドセブ投与量 $1.25\text{mg/kg} \times 50\text{kg} = 62.5\text{mg/body}$
 $0.5\text{mg/kg} \times 50\text{kg} = 25\text{mg/body}$
希釈後の濃度指定が 0.3~4.0mg/mL であるため、
 $62.5\text{mg} \div 4.0\text{mg/mL} = 15.6\text{mL}$
 $62.5\text{mg} \div 0.3\text{mg/mL} = 208.3\text{mL}$
 $25\text{mg} \div 4.0\text{mg/mL} = 6.25\text{mL}$
 $25\text{mg} \div 0.3\text{mg/mL} = 83.3\text{mL}$
希釈後の総液量は 15.6~83.3mL の範囲となる
→ 生食 50mL に設定
 - ✓ 同一の点滴ラインを使用して他剤との同時投与は行わないこととされているため、ルートフラッシュ用の生食を入力。
 - ✓ 高血糖の副作用があるため、ケモ実施前には検査項目で血糖の測定が推奨される。

- 患者への注意事項**
- ✓ Infusion reaction に関して注意するよう説明する
 - ✓ 皮膚障害、末梢神経障害、角膜障害については特に注意する

- 参考資料**
- ✓ 上記文献、パドセブ点滴静注用 30mg 総合製品情報概要