

ますます大切になった副作用マネジメント

～転移性尿路上皮癌の1次治療が変わりました～
(ペムブロリズマブ+エンホルツマブベドチン)

さいたま赤十字病院薬剤部

薬剤師 後藤孝之

COI 開示

発表者名： 後藤孝之

演題発表に関連し、開示すべきCOI 関係にある企業などは
ありません。

本発表の無断での転載はご遠慮ください。

本日の内容

1. 転移性尿路上皮癌の1次治療が変わりました
2. ますます大切になった副作用マネジメント
(ペムブロリズマブ+エンホルツマブベドチン)

本日の内容

1. 転移性尿路上皮癌の1次治療が変わりました

2. ますます大切になった副作用マネジメント

(ペムブロリズマブ+エンホルツマブベドチン)

以前の転移性尿路上皮癌

1次 ゲムシタビン + シスプラチン or カルボプラチン



2次 アベルマブ維持（病勢進行なしの時）
ペムブロリズマブ（病勢進行 or 再発時）



3次 エンホルツマブベドチン

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MARCH 7, 2024

VOL. 390 NO. 10

Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer

T. Powles, B.P. Valderrama, S. Gupta, J. Bedke, E. Kikuchi, J. Hoffman-Censits, G. Iyer, C. Vulsteke, S.H. Park, S.J. Shin, D. Castellano, G. Fornarini, J.-R. Li, M. Gümüş, N. Mar, Y. Loriot, A. Fléchon, I. Duran, A. Drakaki, S. Narayanan, X. Yu, S. Gorla, B. Homet Moreno, and M.S. van der Heijden, for the EV-302 Trial Investigators*

ABSTRACT

BACKGROUND

No treatment has surpassed platinum-based chemotherapy in improving overall survival in patients with previously untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma.

METHODS

We conducted a phase 3, global, open-label, randomized trial to compare the efficacy and safety of enfortumab vedotin and pembrolizumab with the efficacy and safety of platinum-based chemotherapy in patients with previously untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. Patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive 3-week cycles of enfortumab vedotin (at a dose of 1.25 mg per kilogram of body weight intravenously on days 1 and 8) and pembrolizumab (at a dose of 200 mg intravenously on day 1) (enfortumab vedotin–pembrolizumab group) or gemcitabine and either cisplatin or carboplatin (determined on the basis of eli-

The authors' full names, academic degrees, and affiliations are listed in the Appendix. Dr. Powles can be contacted at thomas.powles1@nhs.net.

*A complete list of the investigators in the EV-302 trial is provided in the Supplementary Appendix, available at [NEJM.org](https://www.nejm.org).

This article was updated on March 7, 2024, at [NEJM.org](https://www.nejm.org).

N Engl J Med 2024;390:875–88.

DOI: 10.1056/NEJMoa2312117

Copyright © 2024 Massachusetts Medical Society.

KEYNOTE-A39 / EV-302 STUDY

未治療の
進行・再発尿路上皮癌
886例

ランダム化
1:1

ペムブロリズマブ(点静)
+
エンホルツマブベドチン(点静)

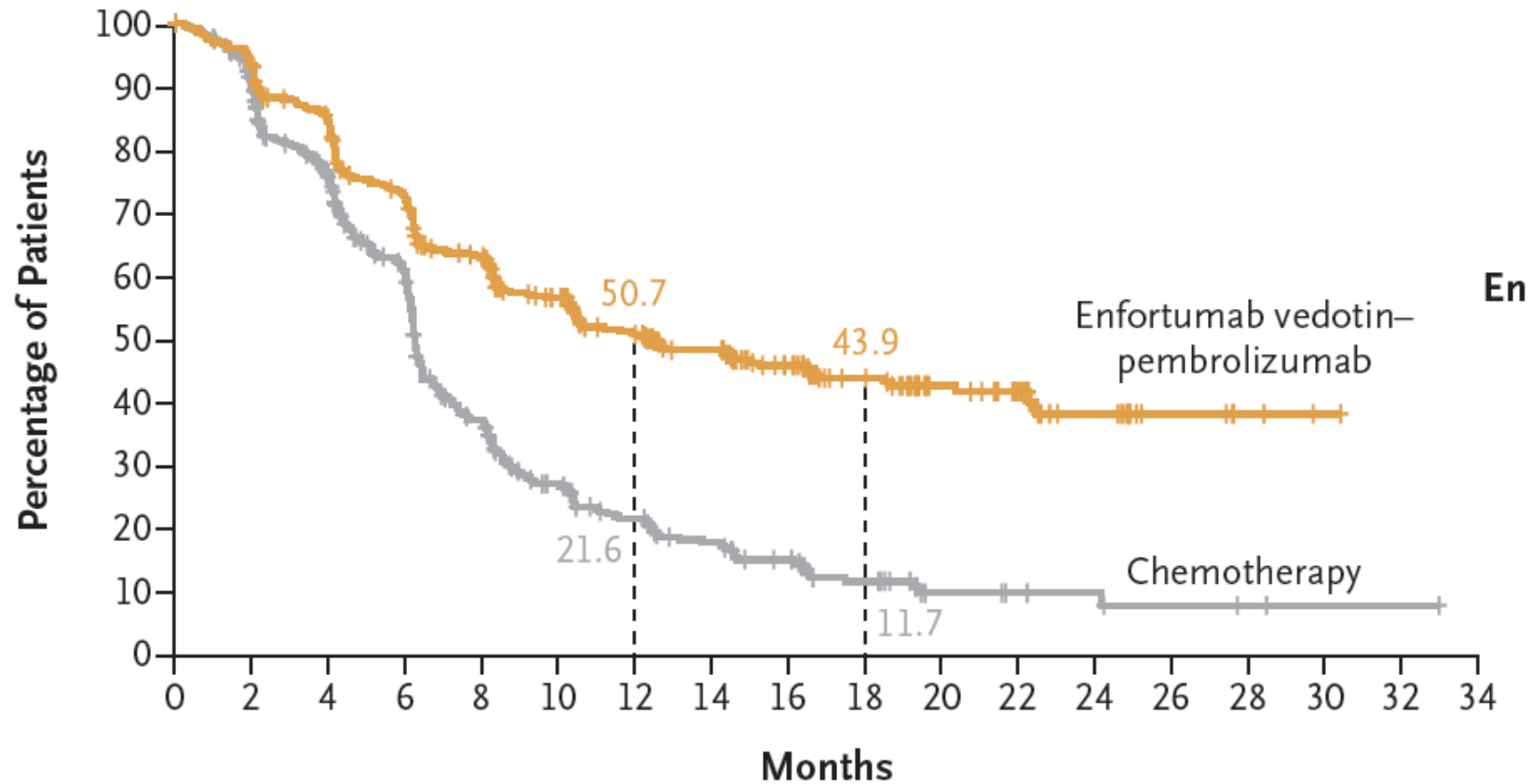
PE群 442例

ゲムシタビン(点静)
+
シスプラチン or カルボプラチン(点静)

化学療法群 444例

主要評価項目: 無増悪生存期間、全生存期間

無増悪生存期間

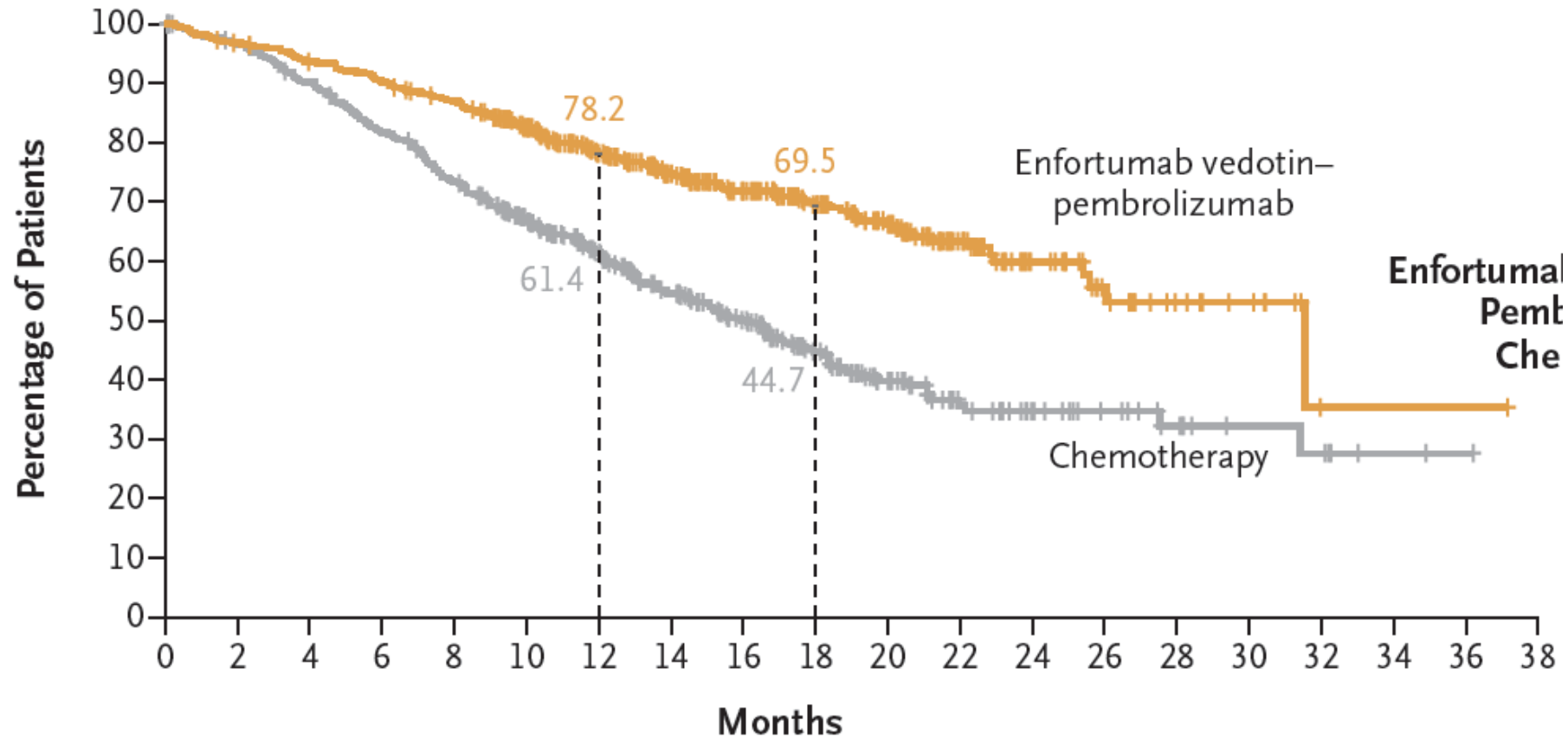


無増悪生存期間中央値

ペムブロリズマブ+エンホルツマブベトチン群 **12.5か月** 化学療法群 **6.3か月**

HR 0.45 (95%CI 0.38-0.54) $p < 0.001$

全生存期間



全生存期間中央値

ペムブロリズマブ+エンホルツマブベトチン群 **31.5か月** 化学療法群 **16.1か月**

HR 0.47 (95%CI 0.38-0.58) $p < 0.001$

3Wキイトルーダ+パドセブ (No588)

	Day1	Day8	Day15
ペムブロリズマブ 200mg (点静)	●		
エンホルツマブベドチン 1.25mg/kg (点静)	●	●	

6Wキイトルーダ+パドセブ (No589)

	Day1	Day8	Day15	Day22	Day29	Day36
ペムブロリズマブ 400mg (点静)	●					
エンホルツマブベドチン 1.25mg/kg (点静)	●	●		●	●	

転移性尿路上皮癌の1次治療が変わりました



エンホルツマブベドチン使用患者数

(1次治療＞3次治療)



ますます大切になった副作用マネジメント

本日の内容

1. 転移性尿路上皮癌の1次治療が変わりました

2. ますます大切になった副作用マネジメント

(ペムブロリズマブ+エンホルツマブベドチン)

ペムブロリズマブ+エンホルツマブベドチンの有害事象

ペムブロリズマブ



irAE

エンホルツマブ
ベドチン



次ページ以降

有害事象 (KEYNOTE-A39 / EV-302)

	キイトルーダ®+EV併用群 (440例)	
	全Grade	Grade 3-5
副作用発現例	427 (97.0)	246 (55.9)
● 末梢性感覚ニューロパチー	220 (50.0)	16 (3.6)
● そう痒症	175 (39.8)	5 (1.1)
脱毛症	146 (33.2)	2 (0.5)
● 斑状丘疹状皮疹	144 (32.7)	34 (7.7)
疲労	129 (29.3)	13 (3.0)
下痢	121 (27.5)	16 (3.6)
食欲減退	118 (26.8)	5 (1.1)
悪心	89 (20.2)	5 (1.1)
貧血	61 (13.9)	15 (3.4)
● 高血糖	48 (10.9)	22 (5.0)

投与中止に至った有害事象 (KEYNOTE-A39 / EV-302)

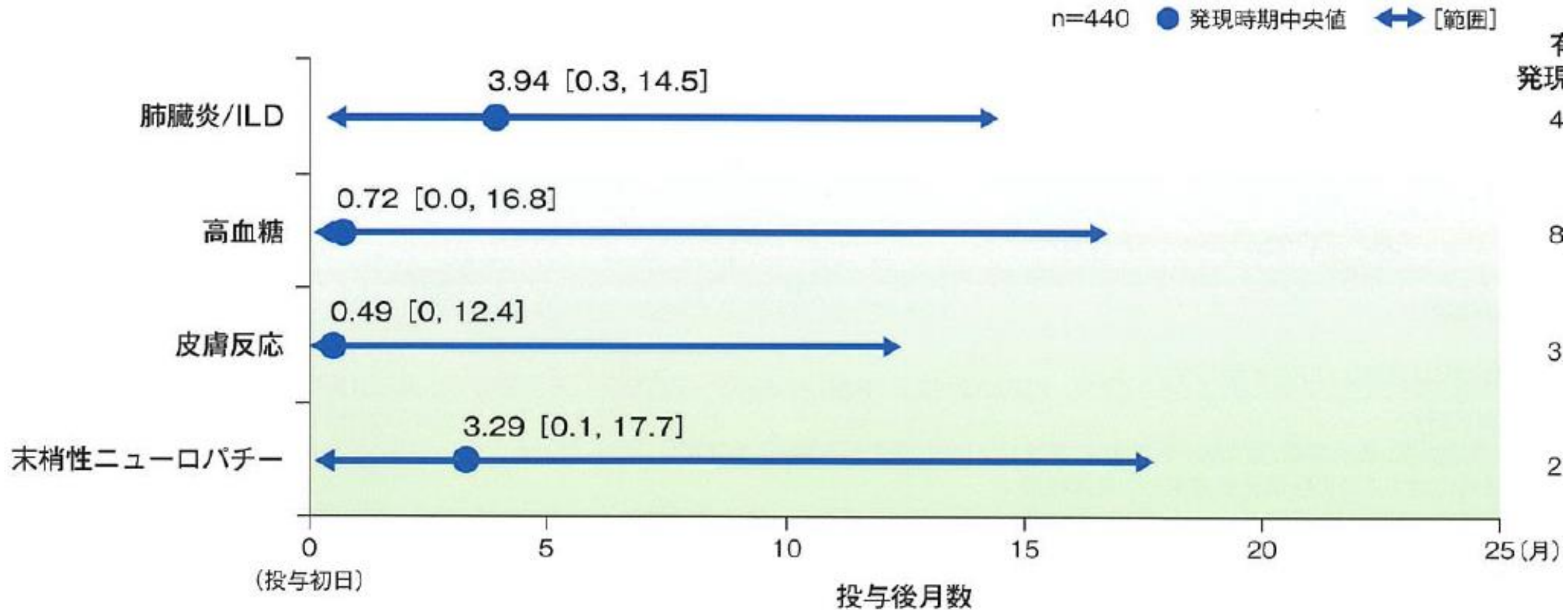
全有害事象 (39.8%)

① : 末梢性感覚ニューロパチー (11.1%)

② : 肺臓炎 (2%)

③ : 斑状丘疹状皮疹 (1.6%)

有害事象の発現時期 (KEYNOTE-A39 / EV-302)



高血糖

- 全Gradeで10%、Grade3以上で5%に出現（KEYNOTE-A39／EV-302試験）
（＊試験ではコントロール不良の糖尿病既往患者を除外）
- 発現時期中央値：0.72ヶ月（21日）（KEYNOTE-A39／EV-302試験）
- 死亡例を含む高血糖及び糖尿病性ケトアシドーシス発現（国内外臨床試験）
- リスクファクター：糖尿病既往（オッズ比4.661）BMI30以上（オッズ比2.248）
- 初期症状（口渇、多飲、多尿、体重減少等）⇒受診を勧めましょう!!

皮膚障害

- 斑状丘疹状皮疹32.7% (KEYNOTE-A39／EV-302試験)
対応：ステロイド外用（提案例（体幹）：ジフルプレドナート軟膏）
- 発現時期中央値：0.49ヶ月（15日）（KEYNOTE-A39／EV-302試験）
- 中毒性表皮壊死融解症（TEN）0.7%に出現（KEYNOTE-A39／EV-302試験）
- 重度皮膚障害の初期症状（38度以上の発熱、眼の充血、眼脂、まぶたの腫れ、開眼困難、口唇びらん、陰部びらん、咽頭痛、紅斑等） ⇒ 受診を勧めましょう!!

そう痒症

- 全Gradeで39.8%、Grade3以上で1.1%に出現（KEYNOTE-A39／EV-302試験）
- Grade3で休薬（添付文書）
- 適正使用ガイドにはそう痒症の記載なし
- 現状は医師判断（抗アレルギー薬やステロイド外用）で対応
⇒処方提案しましょう（提案例：オロパタジン5mg 2錠分2 朝眠前）

末梢性感覚ニューロパチー

- 全Gradeで50%、Grade3以上で3.6%に出現（KEYNOTE-A39／EV-302試験）
- 発現時期中央値：3.29ヶ月（100日）（KEYNOTE-A39／EV-302試験）
- 投与中止に至った有害事象として1番多い（KEYNOTE-A39／EV-302試験）
- Grade2で休薬、Grade3で投与中止（適正使用ガイドより）

⇒ トレーシングレポートを送りましょう

試してみたいと
言われています

★ しびれの場合

私見 試用 提案例($\text{Clcr} \geq 60$): ミロガバリン5mg 2錠 分2 朝夕から漸増
(MiroCIP試験)

デュロキセチンは**疼痛**の場合に効果が示されている(プラチナ系>タキサン系)

眼障害

- 11.4%の患者にドライアイ出現（KEYNOTE-A39／EV-302試験）
- Grade3で休薬、角膜障害はGrade2で休薬（添付文書）
- 眼鏡の使用（コンタクトレンズは角膜障害リスクが高まる）
- ドライアイは医師判断（人工涙液やステロイド点眼）で対応
⇒（処方）提案しましょう（提案例：市販薬ソフトサンティア）

トレーシングレポート記載例

前胸部にGrade1の皮疹（斑状丘疹状皮疹様）が発現されている
ようです。ジフルプレドナート軟膏等の使用をご検討ください。

なお、重度皮膚障害の初期症状（38度以上の発熱、眼の充血、眼脂、まぶたの腫れ、開眼困難、口唇びらん、陰部びらん、咽頭痛、紅斑等）は無いようです。

大事なマイナス所見を記載したい

まとめ

- 転移性尿路上皮癌の1次治療が
ペムブロリズマブ+エンホルツマブベドチンに変わりました
- 1コース目は特に高血糖や皮膚障害に注意が必要です
- 適切な副作用マネジメントを行い、出来るだけ長く
治療継続出来るように、患者フォローを行いましょう

略語のまとめ

- irAE:免疫関連有害事象
- ILD : 間質性肺疾患
- Clcr : クレアチニンクリアランス

参考文献

- T.Powles et al.:Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer.
N Engl J Med.390:875-888.2024
- パドセブを適正にご処方いただくために ー適正使用ガイドー

Fin.