

エンハーツ®点滴静注用 100mg 第一三共からの適正使用のお願い  
 - 間質性肺疾患に関する留意事項 -

2023年8月

日本呼吸器学会 学会員各位

第一三共株式会社

平素より格別のご高配を賜り厚く御礼申し上げます。

日本呼吸器学会員の諸先生方のご理解及びご協力を賜りたく、日本呼吸器学会様のご厚意によりこの場をお借りしてお知らせいたします。

抗悪性腫瘍剤「エンハーツ®点滴静注用 100mg」（一般名：トラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）以下、「本剤」）は、2020年3月25日に「化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌（標準的な治療が困難な場合に限る）」の効能又は効果で製造販売承認を取得以降、現在までに下記の効能又は効果が追加承認されております。

【効能又は効果】	承認取得年月
○ 化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能または再発乳癌	2022年11月
○ 化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌*	2023年3月
○ がん化学療法後に増悪した HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌*	2023年8月
○ がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌	2020年9月

※ 投与前の HER2 低発現診断及び HER2 (ERBB2) 遺伝子変異診断にご使用いただく体外診断用医薬品の情報については、以下のウェブサイトから入手可能です。

<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>

本剤の重要な特定されたりスクとして、間質性肺疾患が確認されております。臨床試験では高い発現率を認め、死亡に至った例も報告\*1されたことから、本剤の使用に際しては十分な注意が必要と考えます。

※1 各臨床試験における間質性肺疾患発現例の報告状況は下記の通りです。

効能 (初回投与量)	HER2 陽性乳癌 (5.4mg/kg)				HER2 低発現乳癌 (5.4mg/kg)		HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性 非小細胞肺癌 (5.4mg/kg)		HER2 陽性胃癌 (6.4mg/kg)	
	U201 試験 a)		U302 試験 b)		U303 試験 c)		U206 試験 d)		J202 試験 e)	
試験名	全体 N=184	日本人 N=30	全体 N=257	日本人 N=36	全体 N=371	日本人 N=56	全体 N=101	日本人 N=37	全体 N=125	日本人 N=99
間質性肺疾患 発現例	28 (15.2)	10 (33.3)	27 (10.5)	8 (22.2)	45 (12.1)	15 (26.8)	13 (12.9)	5(13.5)	12 (9.6)	11(11.1)
うち死亡例	5 (2.7)	0	0	0	3 (0.8)	0	1(1.0)	0	0	0

n (%)

- a) : トラスツズマブ エムタンシン (T-DM1) 治療歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国際共同第 II 相試験 (データカットオフ日: 2020年6月8日)
- b) : トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤治療歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (データカットオフ日: 2021年5月21日)
- c) : 化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (データカットオフ日: 2022年1月11日)
- d) : 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第 II 相試験 (データカットオフ日: 2022年12月23日)
- e) : トラスツズマブ、白金系抗悪性腫瘍剤、及びフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む 2 レジメン以上の治療で増悪が認められた HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌又は胃食道接合部腺癌患者を対象とした国際共同第 II 相試験 (データカットオフ日: 2019年11月8日)

本剤の電子添文に、以下の通り、呼吸器疾患に精通した医師と連携して使用するよう記載しており、処方医となる先生方からのご相談にご協力を賜りますよう、何卒よろしくお願い申し上げます。

- [警告]: 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例が報告されているので、呼吸器疾患に精通した医師と連携して使用すること。投与中は、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認、定期的な動脈血酸素飽和度（SpO<sub>2</sub>）検査、胸部 X 線検査及び胸部 CT 検査の実施等、観察を十分に行うこと。
- [重要な基本的注意]: 胸部 CT 検査等の読影については、呼吸器疾患の診断に精通した医師の助言を得ること。
- [重大な副作用] の「間質性肺疾患」の項: 異常が認められた場合は、本剤の投与を中止し、呼吸器疾患に精通した医師と連携の上、必要に応じて胸部 CT 検査、血清マーカー等の検査を実施するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

処方医からのご依頼がございました際には、最新の電子添文及び「エンハーツ適正使用ガイド」をご確認いただき、必要な検査、胸部画像の読影、副腎皮質ホルモン剤による治療等について、呼吸器専門医の見地よりご助力を賜りますよう何卒よろしくお願い申し上げます。なお、「エンハーツ適正使用ガイド」で紹介しております、間質性肺疾患に関する投与期間中の注意事項、発現時の対処方法について、本文書に別添として添付しておりますので、ご確認くださいませと幸いです。

当該製品の詳細に関しましては、以下の連絡先までお問い合わせください。

〈製品情報お問い合わせ先〉

第一三共株式会社 製品情報センター

TEL : 0120-065-132 (がん・医療用麻薬専用)

[受付時間: 9 : 00~17 : 30 (土、日、祝日、当社休日除く)]

#### 関連資料の掲載先リンク

本剤の電子添文、インタビューフォーム、RMP 等や以下の資料につきましては、弊社医療関係者向けホームページに掲載しています。

第一三共 Medical Community : <https://www.medicalcommunity.jp>

以下に、「エンハーツ適正使用ガイド」、弊社からのお願い文書等のリンク先をお示しします。

- [エンハーツ適正使用ガイド](#)
- [適正使用へのご協力のお願い](#)  
間質性肺疾患の早期発見及び重症化防止等を目的とした、本剤投与時の留意事項及び使用条件の設定に関するお願いを記載しております。
- [市販後の間質性肺疾患発現状況](#)  
本剤の間質性肺疾患の最新の発現状況について、弊社のホームページに掲載し、医療従事者の皆さまに情報提供いたします (1 回/月更新予定)。

以上

詳細はエンハーツ適正使用ガイドを参照ください。

## ■投与期間中の注意事項

### ● 呼吸器疾患に精通した医師との連携

本剤は、呼吸器疾患に精通した医師と連携して使用してください。

### ● 定期的な\*胸部CT検査及び胸部X線検査、動脈血酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>) 検査の実施

腫瘍評価のための胸部CT検査等を含め、読影については呼吸器疾患の診断に精通した医師の助言を得て、結果を速やかに確認してください。

また、肺に新たな異常陰影を認めた場合は本剤を休薬の上、呼吸器疾患に精通した医師と連携して適切に対応してください。

臨床試験では、間質性肺疾患独立判定委員会により、治験責任医師の報告した発現日より前に、間質性肺疾患が発現していたと判定された症例が認められています。間質性肺疾患の初期の段階では診断が困難な場合もあり、定期的な検査の実施と専門医による読影が重要です。

**※臨床試験時は、腫瘍評価のためにエンハーツ投与後6週間ごとにCT検査又はMRI検査を行うことと規定していました。**

### ● 必要に応じた血清マーカー (KL-6、SP-D等)、動脈血ガス検査、肺機能検査の実施

### ● 間質性肺疾患が疑われた場合

間質性肺疾患が疑われた場合には、次に本剤を投与する前に鑑別診断を行ってください。

### ● 間質性肺疾患の診断・鑑別診断

呼吸器疾患に精通した医師との連携のもと、胸部CT検査やその他必要な検査を実施し、間質性肺疾患の診断・鑑別診断を行ってください。

#### 【参考】薬剤性間質性肺疾患の診断フロー



PaO<sub>2</sub>：動脈血酸素分圧、A-aDO<sub>2</sub>：肺胞気-動脈血酸素分圧較差、FVC：努力性肺活量、DL<sub>CO</sub>：肺拡散能、BAL：気管支肺胞洗浄

## ■発現時の対処法

- 直ちにエンハーツ及びその他の被疑薬の投与を中止してください。
- 呼吸器疾患に精通した医師と連携の上、速やかにステロイド治療等の適切な処置を行ってください。

ILDマネジメントの目的は、炎症を抑制し、不可逆的な線維化病変への進展や致死的な転帰を防ぐことであり、ステロイドは炎症が起きている段階に最も効果的だと考えられます。ILDは急速に進行することもあり、速やかに鑑別診断を行い、下記の用法及び用量を参考に、速やかにステロイド治療を開始することが重要です。鑑別の結果、ILD以外の原因疾患が同定された場合は、その疾患に合わせた治療を開始してください。

### 7. 用法及び用量に関連する注意

#### 副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	程度*	処置
間質性肺疾患	Grade 1の場合	投与を中止し、原則として再開しない。 ただし、すべての所見が消失し、かつ治療上の有益性が危険性を大きく上回ると判断された場合のみ、1用量レベル減量して投与再開することもできる。再発した場合は、投与を中止する。
	Grade 2~4の場合	投与を中止する。

\*GradeはNCI-CTCAE ver.5.0に準じる。

#### 【参考】臨床試験で規定している副腎皮質ホルモン剤(ステロイド)の用法及び用量(一部改変)

U206試験で規定したステロイドの用法及び用量(一部改変)\*をご紹介します。

#### 間質性肺疾患発現

##### Grade 1

ステロイドの投与\*1を考慮する。

\*1：例) プレドニゾン(PSL)換算で0.5mg/kg/日以上で開始し、改善するまで継続。その後4週間以上かけて漸減

▼ 悪化する場合

Grade 2の対処法に従う。

##### Grade 2

速やかにステロイドの投与\*2を開始し、少なくとも14日間継続する。その後4週間以上かけて漸減する。

\*2：例) PSL換算で1.0mg/kg/日以上

▼ ステロイド治療開始後5日以内に改善を認めない又は悪化する場合

ステロイドの増量\*3及び静脈内投与\*4を考慮する。

\*3：例) PSL換算で2.0mg/kg/日、\*4：例) メチルプレドニゾン(mPSL)

##### Grade 3, 4

速やかにステロイドパルス療法\*5を実施後、少なくとも14日間ステロイドの投与\*6を継続する。その後4週間以上かけて漸減する。

\*5：例) mPSL500~1000mg/日×3日間、\*6：PSL換算で1.0mg/kg/日以上

▼ ステロイド治療開始後3~5日以内に改善しない場合

免疫抑制剤<sup>注)</sup>の投与や、施設で採用されているその他の処置を検討する。

注)ILDに対しての免疫抑制剤の有効性は確立されていません。

※ 各種ガイドライン<sup>1), 2)</sup>及び専門医への相談結果を基に当該ガイダンスを作成しましたが、ステロイドの用法及び用量の妥当性は確立されていません。

1) 日本呼吸器学会 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第2版作成委員会 編. 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き [第2版] 2018, メディカルレビュー社, 2018

2) Brahmer JR, et al. *J Clin Oncol*. 2018; 36(17): 1714-1768.