

ポートラーザ®投与に際して ご注意いただきたいこと

—血栓塞栓症・低マグネシウム血症について—

抗悪性腫瘍剤 ヒト型抗EGFR^{注)}モノクローナル抗体
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品*

ポートラーザ® 点滴静注液 800mg

Portrazza® Injection ネシツムマブ (遺伝子組換え) 注射液

注) EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (上皮細胞増殖因子受容体)

*注意—医師等の処方箋により使用すること

薬価基準収載

適正使用のお願い

本冊子は、医薬品リスク管理計画に基づき、ポートラーザの重要な特定されたリスクである血栓塞栓症・低マグネシウム血症に関してリスク最小化活動の一環として作成された資料です。

ポートラーザ投与に際しては、電子化された添付文書(以下、電子添文)と併せて本冊子を熟読の上、ご使用いただきますようお願いいたします。

目次

適正使用のお願い	2
1. 注意を要する副作用とその対策	4
(1) 動脈血栓塞栓症・静脈血栓塞栓症	4
(2) 低マグネシウム血症	8
2. ご使用にあたって	12
投与方法	12

1. 注意を要する副作用とその対策

(1) 動脈血栓塞栓症・静脈血栓塞栓症

- 脳血管障害(虚血性脳卒中、脳虚血、脳梗塞)、虚血性心疾患(心筋梗塞、狭心症)等の動脈血栓塞栓症、肺塞栓症、深部静脈塞栓症等の静脈血栓塞栓症があらわれることがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください。
- 血栓塞栓症又はその既往歴のある患者では、心筋梗塞、脳血管障害、肺塞栓症等が悪化又は再発するおそれがありますので、投与に際しては、十分に注意してください。

発現状況

● 外国第Ⅲ相試験(JFCC試験：SQUIRE試験)

■ 血栓塞栓関連事象(基本語)の発現状況(GC+N群で2例以上)

MedDRA基本語	GC+N群 N=538 n(%)		GC群 N=541 n(%)	
	全グレード	≥グレード 3	全グレード	≥グレード 3
動脈血栓塞栓関連事象	29(5.4)	21(3.9)	21(3.9)	11(2.0)
虚血性脳卒中	4(0.7)	4(0.7)	0	0
脳虚血	3(0.6)	2(0.4)	0	0
急性心筋梗塞	2(0.4)	2(0.4)	1(0.2)	1(0.2)
大動脈血栓症	2(0.4)	1(0.2)	1(0.2)	0
脳梗塞	2(0.4)	1(0.2)	0	0
心筋梗塞	2(0.4)	2(0.4)	3(0.6)	2(0.4)
末梢動脈閉塞性疾患	2(0.4)	1(0.2)	1(0.2)	0
末梢動脈血栓症	2(0.4)	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)
一過性脳虚血発作	2(0.4)	2(0.4)	3(0.6)	3(0.6)
静脈血栓塞栓関連事象	49(9.1)	27(5.0)	29(5.4)	14(2.6)
肺塞栓症	26(4.8)	19(3.5)	13(2.4)	10(1.8)
深部静脈血栓症	10(1.9)	5(0.9)	5(0.9)	0
血栓症	4(0.7)	1(0.2)	3(0.6)	0
腸間膜静脈血栓症	2(0.4)	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)
肺動脈血栓症	2(0.4)	0	2(0.4)	1(0.2)
肺静脈血栓症	2(0.4)	1(0.2)	0	0
四肢静脈血栓症	2(0.4)	0	0	0

MedDRA ver.16.0

JFCC試験：化学療法歴のない切除不能な進行・再発の肺扁平上皮癌患者を対象としたGC(化学療法：ゲムシタピン+シスプラチン)とGC+N(ネシツムマブとGC化学療法の併用療法)の比較試験

GC+N群において、ポートラーザとの因果関係が否定できない静脈血栓塞栓関連事象の死亡例が1例(0.2%)に認められた。また、血栓塞栓症が影響した可能性が否定できない原因不明の心肺停止が6例(1.1%)に認められた。

● 国内第Ib/II相試験(JFCM試験)第II相パート

■ 血栓塞栓関連事象(基本語)の発現状況

MedDRA基本語	GC+N群 N=90 n(%)		GC群 N=91 n(%)	
	全グレード	≥グレード 3	全グレード	≥グレード 3
動脈血栓塞栓関連事象	6 (6.7)	1 (1.1)	2 (2.2)	0
塞栓症	4 (4.4)	1 (1.1)	1 (1.1)	0
狭心症	1 (1.1)	0	0	0
心電図T波逆転	1 (1.1)	0	0	0
脳虚血	0	0	1 (1.1)	0
静脈血栓塞栓関連事象	5 (5.6)	2 (2.2)	2 (2.2)	1 (1.1)
深部静脈血栓症	2 (2.2)	0	1 (1.1)	0
頸静脈血栓症	1 (1.1)	0	0	0
肺動脈血栓症	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
肺塞栓症	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
血栓性静脈炎	1 (1.1)	0	0	0
血栓症	1 (1.1)	0	0	0
肺血栓症	0	0	1 (1.1)	0
上大静脈症候群	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)

MedDRA ver.19.1

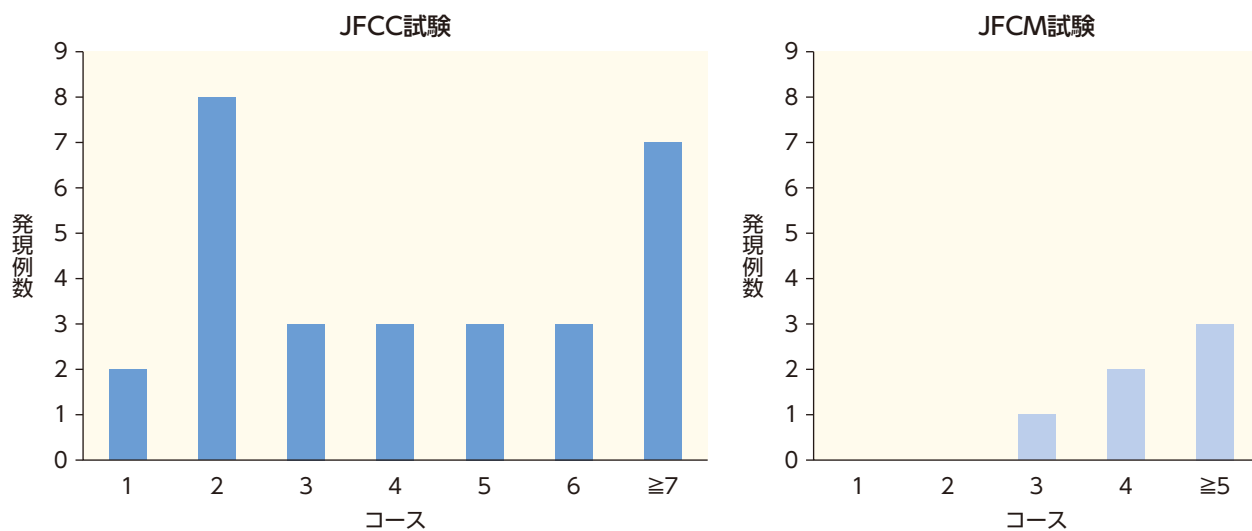
JFCM試験：化学療法歴のない切除不能な進行・再発の肺扁平上皮癌患者を対象としたGCとGC+Nの比較試験

グレード 4及びグレード 5の事象は認められなかった。

発現時期

● 動脈血栓塞栓症

■ コース別 動脈血栓塞栓関連事象 発現状況



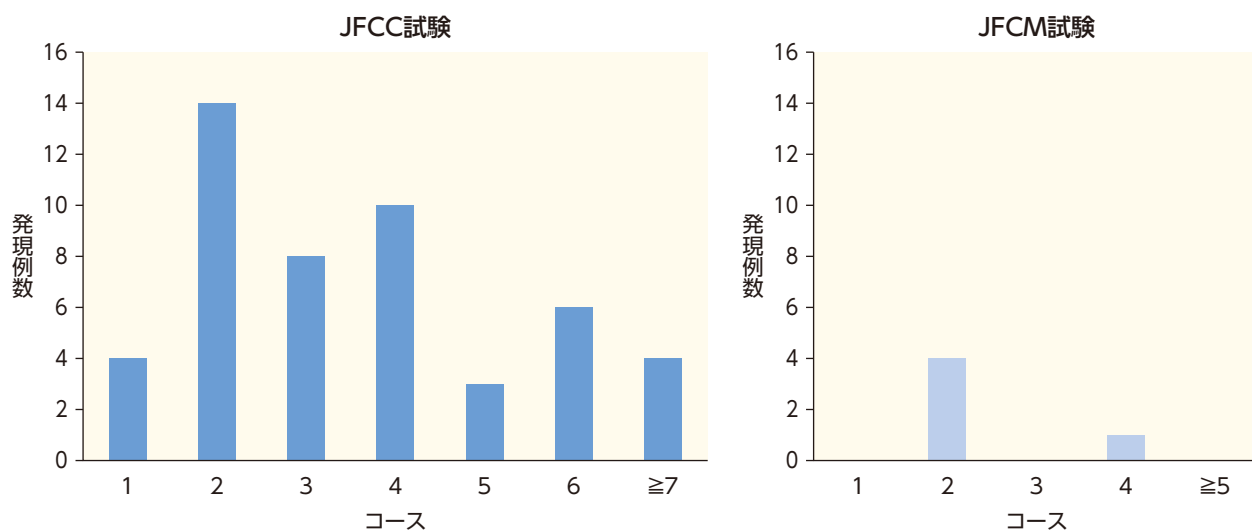
JFCC試験の動脈血栓塞栓関連事象発現までの期間中央値(最小-最大)：88.0日(5-837)

JFCM試験の動脈血栓塞栓関連事象発現までの期間中央値(最小-最大)：83.0日(37-108)

JFCC試験の化学療法期はコース1～6、JFCM試験の化学療法期はコース1～4であった

● 静脈血栓塞栓症

■ コース別 静脈血栓塞栓関連事象 発現状況



JFCC試験の静脈血栓塞栓関連事象発現までの期間中央値(最小-最大)：64.0日(5-352)

JFCM試験の静脈血栓塞栓関連事象発現までの期間中央値(最小-最大)：42.0日(37-87)

JFCC試験の化学療法期はコース1～6、JFCM試験の化学療法期はコース1～4であった

<参考：臨床試験での関連する除外基準>

- ・ 上大静脈症候群を有する患者
- ・ 臨床的に重要な冠動脈疾患、コントロールできないうっ血性心不全 (NYHA Ⅲ又はⅣ期)、又は薬物によるコントロールが不良の不整脈を有する患者
- ・ 標準的な薬物治療を行ってもコントロールできない高血圧を有する患者 (収縮期圧150mmHg以上又は拡張期圧90mmHg以上と定義する)
- ・ インスリン治療を必要とする糖尿病を有する患者
- ・ 狭心症を有する、又は登録 (第Ⅰb相パート) 又は割付 (第Ⅱ相パート) 前6ヵ月以内に心筋梗塞を経験した患者

<参考：有害事象共通用語規準のグレード分類>

■ CTCAE v3.0

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
血栓症/血栓/塞栓症 Thrombosis/ thrombus/ embolism	—	深部静脈血栓症または心内血栓；処置は要さない (例：抗凝固薬、血栓溶解剤、フィルター、侵襲的処置)	深部静脈血栓症または心内血栓；処置を要する (例：抗凝固薬、血栓溶解剤、フィルター、侵襲的処置)	肺塞栓症を含む塞栓症；生命を脅かす	死亡

CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events

(2) 低マグネシウム血症

- 倦怠感、筋痙縮、振戦等を伴う低マグネシウム血症があらわれることがありますので、投与開始前、投与中及び投与終了後は血清中電解質（マグネシウム、カルシウム、カリウム及びリン）をモニタリングしてください。
- 観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤を休薬する等、適切な処置を行ってください。
- 低マグネシウム血症が認められた場合には、必要に応じマグネシウムの補充等の適切な処置を行ってください。

マグネシウム製剤の前投薬及び治療的投与の状況

● 外国第Ⅲ相試験（JFCC試験：SQUIRE試験）

JFCC（SQUIRE）試験で硫酸マグネシウムの前投薬を受けた患者割合は、GC+N群では7.8%、GC群では9.4%であり、また硫酸マグネシウムを前投薬又は併用薬として使用した割合は、GC+N群で19.5%、GC群で17.0%でした。

● 国内第Ⅰb/Ⅱ相試験（JFCM試験）第Ⅱ相パート

■ マグネシウム製剤投与状況

	GC+N群 (N=90) n (%)	GC群 (N=91) n (%)
前投薬としての硫酸マグネシウムの使用	77 (85.6)	70 (76.9)
前投薬又は併用薬としての硫酸マグネシウムの使用	79 (87.8)	75 (82.4)
有害事象発現での硫酸マグネシウムの使用	4 (4.4)	0

注：マグネシウム製剤の前投薬に関してJFCC試験、JFCM試験のいずれにおいても治験実施計画書に規定はありませんでした。

患者を観察し必要な場合は、迅速な補充を推奨していました（用量は規定なし）。

発現状況

● 外国第Ⅲ相試験 (JFCC試験 : SQUIRE試験)

■ 低マグネシウム血症関連事象 (基本語) の発現状況

MedDRA基本語	GC+N群 N=538 n(%)		GC群 N=541 n(%)	
	全グレード	≥グレード 3	全グレード	≥グレード 3
低マグネシウム血症関連事象	168 (31.2)	50 (9.3)	85 (15.7)	6 (1.1)
低マグネシウム血症	159 (29.6)	47 (8.7)	82 (15.2)	6 (1.1)
血中マグネシウム減少	10 (1.9)	3 (0.6)	3 (0.6)	0
マグネシウム欠乏	1 (0.2)	0	0	0

MedDRA ver.16.0

GC+N群において、低マグネシウム血症関連事象が影響した可能性が否定できない原因不明の心肺停止が2例(0.4%)に認められた。

● 国内第Ⅰb/Ⅱ相試験 (JFCM試験) 第Ⅱ相パート

■ 低マグネシウム血症関連事象 (基本語) の発現状況

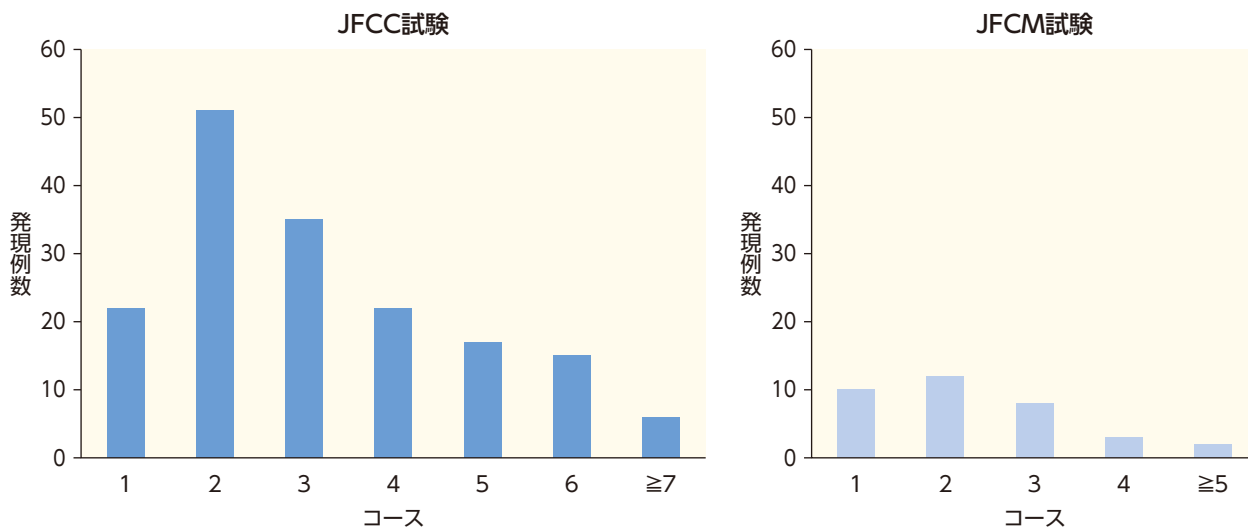
MedDRA基本語	GC+N群 N=90 n(%)		GC群 N=91 n(%)	
	全グレード	≥グレード 3	全グレード	≥グレード 3
低マグネシウム血症関連事象	35 (38.9)	4 (4.4)	8 (8.8)	0
低マグネシウム血症	35 (38.9)	4 (4.4)	8 (8.8)	0

MedDRA ver.19.1

第Ⅱ相パートにおいて、グレード 4及びグレード 5の事象は認められなかった (第Ⅰb相パート (N=9) においては、グレード 3及びグレード 4の低マグネシウム血症が各1例に認められた)。

発現時期

■ コース別 低マグネシウム血症関連事象 発現状況



JFCC試験の低マグネシウム血症関連事象発現までの期間中央値(最小-最大)：49.5日(8-394)

JFCM試験の低マグネシウム血症関連事象発現までの期間中央値(最小-最大)：35.0日(8-138)

JFCC試験の化学療法期はコース1~6、JFCM試験の化学療法期はコース1~4であった

二次的事象の発現状況

■ ポートラーザ(本剤)の臨床試験において重篤な低マグネシウム血症を発現した患者一覧(本剤投与群)

試験	グレード	症状	二次的事象	発現時期(日)	持続期間(日)	本剤の処置	本剤との因果関係	転帰
JFCC (SQUIRE)	3	なし	低カルシウム血症	28	114	継続	あり	軽快
	4	なし	低カルシウム血症	40	92	延期	なし	軽快
	4	なし	なし	99	14	継続	あり	軽快
JFCB (INSPIRE)	4	なし	低カルシウム血症、低カリウム血症	83	不明	中止	なし	未回復
	4	倦怠感	低カルシウム血症	29	35	継続	なし	軽快
	4	なし	なし	127	不明	中止	なし	未回復
	4	なし	低カルシウム血症、低カリウム血症、高リン血症	83	56	中止	なし	軽快
JFCL	3	筋痙縮	低カルシウム血症、低カリウム血症	33	60	継続	あり	回復
JFCK	3	振戦	なし	80	2	継続	あり	回復
	3	なし	なし	70	65	中止	なし	回復

MedDRA ver.16.0 基本語：低マグネシウム血症

JFCM試験では二次的事象はみられなかった。

JFCB試験：外国第Ⅲ相試験；扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌患者を対象としたPC(化学療法：ペメトレキセド+シスプラチン)とPC+N(ネツツムマブとPC化学療法)の比較試験

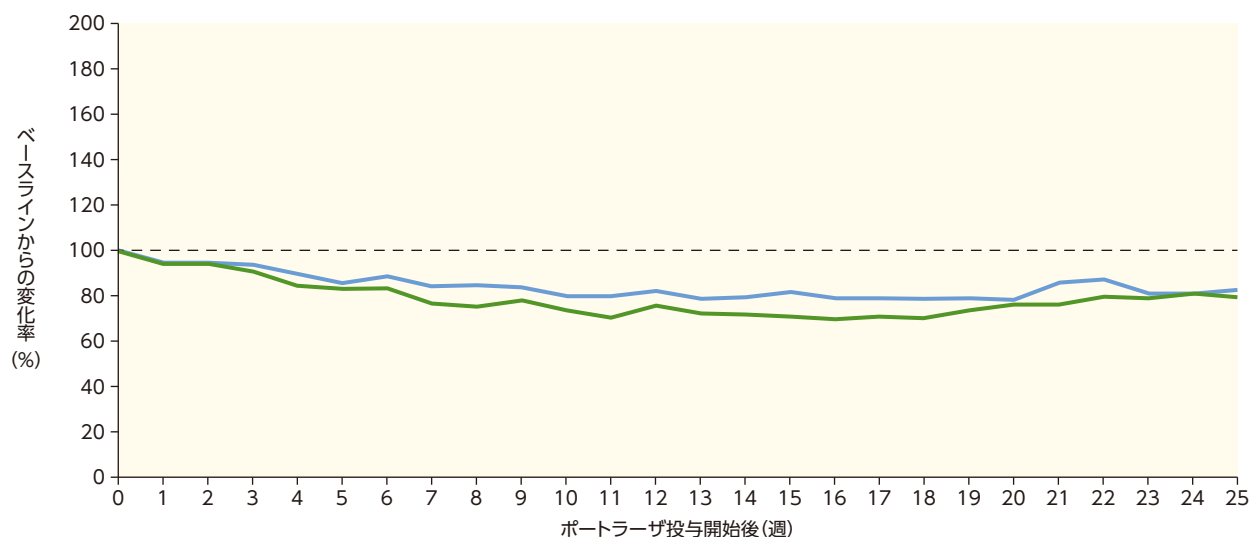
JFCL試験：外国第Ⅱ相試験；化学療法歴のない切除不能な進行・再発の肺扁平上皮癌患者を対象としたTC(化学療法：パクリタキセル+カルボプラチン)とTC+N(ネツツムマブとTC化学療法)の比較試験

JFCK試験：外国第Ⅱ相試験；化学療法歴のない切除不能な進行・再発の肺扁平上皮癌患者を対象としたGC+Nの非対照試験

血中マグネシウム濃度の経時的変化

● 外国第Ⅲ相試験(JFCC試験：SQUIRE試験)

■ 血清中マグネシウム濃度の経時的推移



測定患者数

GC+N群	489	291	8	385	304	67	299	278	105	263	266	127	211	227	142	186	205	152	170	124	92	126	95	65	101	86
GC群	477	268	4	370	281	68	296	241	93	240	237	111	211	207	120	164	171	145	123	85	78	65	48	23	21	9

血清中マグネシウム値のベースラインからの平均変化率は、約12週間にわたり時間依存的に減少しましたが、それ以降は減少を示しませんでした。

対処方法

他の抗EGFR抗体を結腸・直腸癌及び頭頸部癌に投与した際、以下の報告がされています¹⁾⁻²⁾。

- 予防投与に関しては、コンセンサスはないものの、低グレードの発現がみられる早期の段階でマグネシウムを補充することで重症化予防の可能性があること
 - 治療に関しては注射製剤の投与が原則であり、補正用硫酸マグネシウム液の補充が推奨されていること
- 上記のモニタリング及び補充療法については、ポートラーザの治験実施計画書においても同様の記載がされていました。

■ 抗EGFR抗体投与による低マグネシウム血症への対処法¹⁾

CTCAE v5.0-JCOG (抜粋)	血清マグネシウム値 (mg/dL)	マグネシウム補充方法
グレード 1	<LLN-1.2	抗EGFR抗体投与前に、補正用硫酸マグネシウム液20mLを静脈補充
グレード 2	<1.2~0.9	抗EGFR抗体投与前に、補正用硫酸マグネシウム液40mLを静脈補充及び心電図確認
グレード 3	<0.9~0.7	抗EGFR抗体投与中止、補正用硫酸マグネシウム液の持続静注 (第1日目：1mEq Mg ²⁺ /kg、第2~5日：0.5mEq Mg ²⁺ /kg)
グレード 4	<0.7 生命を脅かす	グレード 3に準ずる

JCOG：Japan Clinical Oncology Group、LLN：基準範囲下限

1) 大村健二：オンコロジー臨床ガイド消化器癌化学療法(第4版)，南山堂(2014)より改変

2) Enokida T, et al.: Front Oncol, 6: 196(2016)

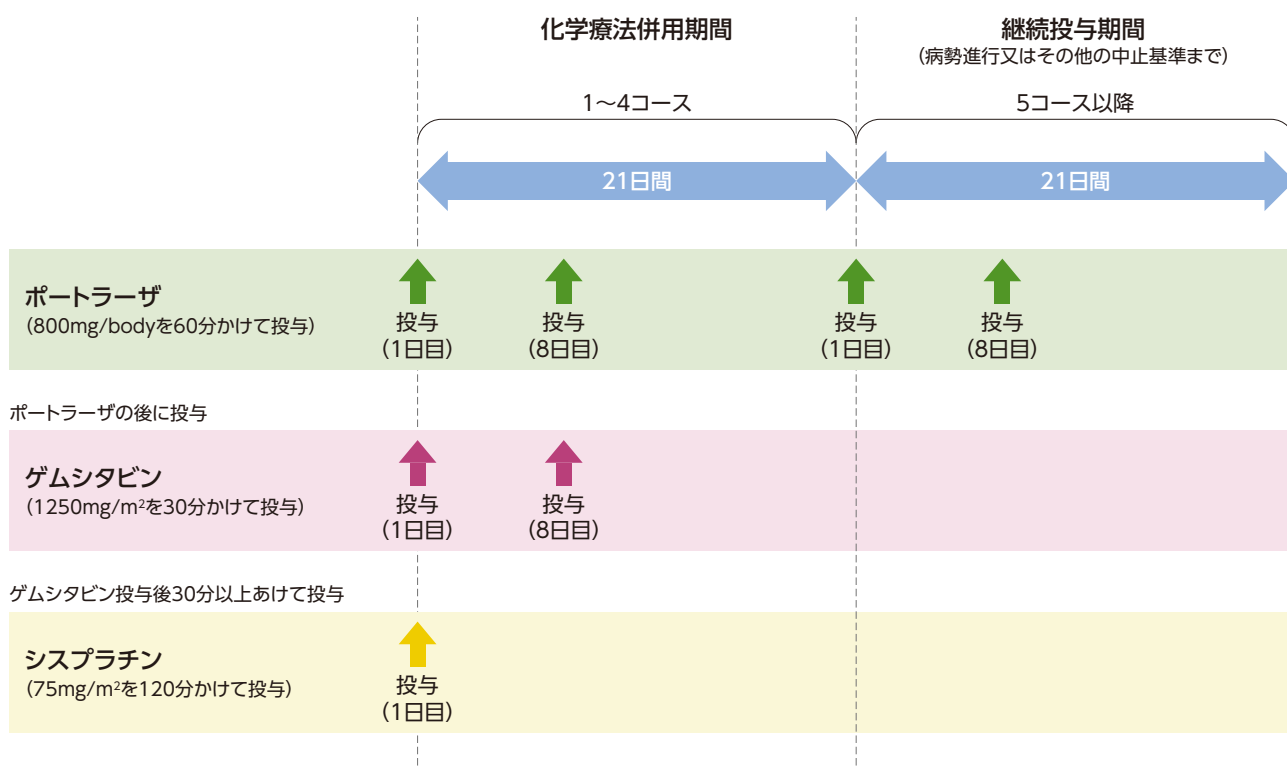
2. ご使用にあたって

投与方法

【用法・用量】

ゲムシタビン及びシスプラチンとの併用において、通常、成人にはネシツムマブ（遺伝子組換え）として1回800mgをおよそ60分かけて点滴静注し、週1回投与を2週連続し、3週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

■ ポートラーザ投与スケジュール例 （臨床試験でのスケジュールを基に作成）



<本剤投与前にinfusion reactionの発現軽減を目的とした前投薬は行われていませんでしたが、シスプラチン投与に関して臨床試験では、以下を推奨していました>

電子添文に従いシスプラチンの前投薬を行う。

通常、予防的に制吐剤を投与する。1日目に生理食塩水の静脈内投与によりハイドレーションを行う。前投薬として、5-HT₃受容体拮抗薬とステロイド（例：デキサメタゾン16mg）、ニューロキニン1（NK₁）受容体拮抗薬（例：アプレピタント）を投与する。

<参考：国内第Ib/II相試験(JFCM試験)実施計画書に記載された支持療法に関する情報>

■ 注射に伴う反応のための一般的治療の推奨事項

Grade	管理に関する推奨事項
1	点滴速度を50%減少
2	<p>投与を中断 発熱に対し塩酸ジフェンヒドラミン^{注)} 50mg又は相当量を経口投与、アセトアミノフェン^{注)} 650mgを経口投与、及び酸素吸入を行う。</p> <p>注射に伴う反応が消失又はGrade 1に回復すれば、点滴速度を50%に低下して点滴を再開。点滴時間の合計は2時間を超えない。</p> <p>次回以降の投与は、前投薬として塩酸ジフェンヒドラミン^{注)} 50mg (又は相当量) を経口投与 2度目に発現したGrade 1又はGrade 2の注射に伴う反応については、デキサメタゾン^{注)} 10mg (又は相当量) を静脈内投与。その後の投与時には、塩酸ジフェンヒドラミン^{注)} 50mg (又は相当量) の経口投与、アセトアミノフェン^{注)} 650mgの経口投与、デキサメタゾン^{注)} 10mg (又は相当量) の静脈内投与を前投薬として行う。</p>
3	<p>点滴を中止 塩酸ジフェンヒドラミン^{注)} 50mg (又は相当量) の経口投与とデキサメタゾン^{注)} 10mg (又は相当量) を静脈内投与し、気管支痙攣に対しては気管支拡張剤及び必要であれば他の治療を行う。Grade 3の注射に伴う反応が発現した場合、その後の治験薬の投与は中止</p>
4	<p>点滴を中止 塩酸ジフェンヒドラミン^{注)} 50mg (又は相当量) の経口投与とデキサメタゾン^{注)} 10mg (又は相当量) を静脈内投与し、必要であれば他の治療を行う。</p> <p>エピネフリン^{注)} 又は必要であれば気管支拡張剤を投与する。観察入院も適応する。Grade 4の注射に伴う反応が発現した場合は、その後の治験薬の投与は中止</p>

CTCAE v4.0

注) 電子添文を参照してください。

最新の電子添文等は以下のいずれかの方法よりご覧ください。

- 下記のページにて検索していただき、ご覧ください。

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 医療用医薬品 情報検索

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

- 専用アプリ「添文ナビ[®]」にて下記のGS1バーコードを読み取り、ご覧ください。



(01)14987170020515

「添文ナビ[®]」の使い方は下記のページをご参照ください。

https://www.gs1.jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi_HowToUse.pdf

製造販売元



日本化薬株式会社
東京都千代田区丸の内二丁目1番1号