

症例報告／事例報告

ペルツズマブ, トラスツズマブ, ボルヒアルロニダーゼ アルファ配合皮下注製剤投与後に広範囲な過敏症様症状を 呈したHER2陽性乳がん術前補助化学療法の一症例

柏木良幸*¹

要 約

本症例は、HER2陽性乳がんに対して術前補助化学療法としてペルツズマブ+トラスツズマブ+ドセタキセル療法を施行していたが、2回目のペルツズマブ投与中に投与継続困難な過敏症が生じた。その後、ペルツズマブ、トラスツズマブ、ボルヒアルロニダーゼ アルファ配合皮下注製剤にレジメンを変更したところ、注射部位を中心に広範囲な皮膚発赤が出現した。本症例は従来の注射部位反応とは異なる症状を呈し、ステロイド外用薬による症状マネジメントが有効であったことから、新たな知見が得られたので報告する。

1. 緒言

乳がん患者における治療成績は向上しているが、特に乳がん全体の約15-20%を占めるHER2陽性乳がんの治療成績の向上は顕著であり、抗HER2剤の治療成績への寄与は非常に大きいと言える¹⁾。

我が国における初の抗HER2剤は、2001年に発売されたHER2陽性再発進行乳がん患者に対するトラスツズマブであった²⁾。その後、2007年より術後補助化学療法にも適応となり、2009年にはラパチニブ、2013年にはペルツズマブ、2014年にはトラスツズマブ・エムタシンが発売となった²⁾。

現在においては、腫瘍が限局している早期の乳がんの場合に、微小転移した乳がんを根絶し、治癒を目的とした術前および術後補助化学療法が手術と併せて行われているが、HER2陽性乳がんの場合にはペルツズマブ+トラスツズマブ+化学療法の併用投与を1年間行うことが国内外において推奨されている³⁾。これは術前術後補助化学療法のみならず、HER2陽性転移・再発乳がんにおいても同様に行われることが推奨されている³⁾。

以上の抗HER2剤は全て静脈注射での投与であるが、2023年に皮下注射での投与が可能となるペルツ

ズマブ・トラスツズマブ・ボルヒアルロニダーゼアルファ（フェスゴ®配合皮下注 MA, IN, 以下フェスゴ）が発売となり、大きな「ゲームチェンジャー」となった。

がん化学療法は「時間毒性」と表現されるほど、1回あたりの時間を要する治療法であり、時間の短縮は喫緊の課題であったと言える。一例として、初回投与時のペルツズマブ+トラスツズマブ+ドセタキセル療法においては、抗HER2剤特有の有害事象であるインフュージョン・リアクション対策としての長い投与時間と観察時間が設定されており、患者の身体的・心理的な束縛が生じることは否めないとと言える。

皮下注射のフェスゴは、静脈注射のペルツズマブ+トラスツズマブに対して同等の効果が示される結果となり⁴⁾、時間に関する課題を解決してくれる可能性を秘めていると言える。

フェスゴは「ENHANZE」と呼ばれる皮下投与のドラッグデリバリーシステム技術を活用した製剤である^{4,5)}。従来であれば、静脈注射で投与される薬剤の皮下投与を可能にし、この技術の中核は、遺伝子組み換えヒアルロニダーゼ「rHuPH20」（ボルヒ

*1 医療法人興生会 相模台病院
(連絡先) 柏木良幸 〒252-0001 神奈川県座間市相模が丘6-24-28
E-mail : newstyle_clubana@yahoo.co.jp

アルロニダーゼ アルファ, 以下 rHuPH20) という, ヒアルロン酸を加水分解する酵素である⁵⁶⁾.

従来, 人間の皮下空間には, 繊維や細胞の間をゲル状のヒアルロン酸で満たしている層が存在するが, ヒアルロン酸の層は流体の流れを妨げる物理的な障壁として働くため, 一度に多量の薬剤を皮下投与すると, 注射部位に疼痛を伴う腫脹が見られ, 最終的には硬結していく⁵⁶⁾. よって, 皮下投与では1回の薬液量を2mLより少なくするのが一般的とされている.

しかしながら, この rHuPH20を投与する薬剤に配合することで, rHuPH20が注射部位のヒアルロン酸を局所的に分解し, 障壁を除去することができる. それによりこれまで困難であった多量の薬液を皮下空間に注入することが可能となり, 薬剤を体内に浸透・分散させることが可能となる. 具体的には, rHuPH20が, 結合組織中のヒアルロン酸を局所的に脱重合する作用があるため, ヒアルロン酸の粘性が一時的に減少することによって, 細胞外マトリックスの水力学的コンダクタンスが増加, 薬物の注入量や拡散, 吸収が促進されるシステムである⁶⁾. この技術により, フェスゴは従来のペルツズマブ+トラスツズマブの静脈注射よりも大幅な投与時間の短縮が可能となった.

この度, 術前補助化学療法として, ペルツズマブ+トラスツズマブ+ドセタキセル療法を行っていたが, 2回目のペルツズマブ投与中に投与継続困難な過敏症が生じ, その後にフェスゴにレジメンを変更したものの, 注射部位を中心とした広範囲な皮膚発赤(過敏症様症状)を呈した症例を経験した.

2. 症例

2.1 症例紹介

症例は50歳代後半の女性である. 既往歴は特になく, 現病歴はひだり乳がんである.

自己乳房検診において, ひだり乳房に腫瘍が触れたため, A病院受診. 腫瘍に対し超音波下針生検が行われた. 病理学的検査の結果, ホルモン陰性・HER2(3+)であり, HER2陽性乳がんと診断され, 20XX年10月より術前補助化学療法としてペルツズマブ+トラスツズマブ+ドセタキセル療法が開始となった. なお, 投与期間は術前化学療法開始日より1年間であり, 術前の4回は3剤投与, 術後は抗HER2剤の2剤のみの投与計画であった.

初回投与時は, インフュージョン・リアクションや過敏症は見られなかったものの, 投与後7日目に頸部に掻痒感伴う皮疹が見られたため, 予約外受診. 抗ヒスタミン薬を処方され帰宅し, 2日後に症状は

軽快した.

2回目投与時は, ペルツズマブ投与開始5分後に顔面紅潮が見られ, Gr.2の過敏症(CTCAE ver 5.0)と判断したため, 投与を中止した. バイタルサインに問題はなく, 顔面紅潮以外に症状がないため, そのまま症状消失まで経過観察した. しかし, 中止1時間後に強い悪寒が15分ほど生じたことから, インフュージョン・リアクションと判断し, 再度経過観察した. 1時間後には過敏症とインフュージョン・リアクションの症状は全て見られなくなり, 帰宅となった. ペルツズマブについては, 薬剤性過敏症が見られたため, 継続使用は困難と判断した.

残りの術前補助化学療法の3回(2回目を含まず)については, 抗HER2剤をフェスゴへ変更し, 投与を継続することとした. フェスゴは初回または前回投与より6週間以上経過した場合に使用するIN(ペルツズマブ1,200mg, トラスツズマブ600mg, ボルヒアルロニダーゼ アルファ30000U)と, 2回目以降の維持用としてのMA(ペルツズマブ600mg, トラスツズマブ600mg, ボルヒアルロニダーゼ アルファ20000U)の2種類ある⁷⁾. 症例は2回目のペルツズマブ投与から3週間での投与となったため, フェスゴ投与は初回からMAの使用となった.

2.2 穿刺方法と部位の選定と投与中および投与後の経過

フェスゴ皮下注射手技は, 毎回事前に医師と化学療法担当看護師でフェスゴ適正使用ガイド⁷⁾を基に注射方法および部位を確認したのち, 医師が行い, それを看護師がモニタリングした. 注射部位は大腿外側とし, 両大腿の皮下組織に左右差は見られなかったことから, 左右を交互に選択して注射する方針となった. また, 過敏症予防としてデキサメタゾン6.6mg注射液並びにH1およびH2受容体拮抗薬がフェスゴ投与前に静脈注射されるとともに, ビラスチン20mg錠が3週間分処方された.

1回目および2回目の投与は以下の手順で行った.

- ①体位: ベッド上で仰臥位とした.
- ②前投薬: 過敏症予防目的
 - デキサメタゾン6.6 mg
 - H1受容体拮抗薬
 - H2受容体拮抗薬を静脈投与し, さらにビラスチン20mg内服を併用した.
- ③注射準備: フェスゴMA(10mL)を20mLシリンジに準備し, 26G注射針を装着した.
- ④皮膚消毒: クロルヘキシジン含有消毒綿を用いた.
- ⑤穿刺: 皮下組織をつまみ上げ, 約40°の角度で

穿刺した。

⑥投与速度：約10分間かけてゆっくりと投与した（急速投与による疼痛回避のため）。

⑦観察：投与中および投与後は、注射部位を中心に疼痛、発赤、腫脹、熱感、自覚症状の有無を観察した。

2.3 フェスゴ1回目投与

初回投与部位は左大腿外側を選択した。患者はベッド上で仰臥位を取り、看護師が20mL シリンジに準備されたフェスゴ MA（10mL）に26ゲージ注射針を接続し、医師がクロルヘキシジン含有消毒綿で注射部位を消毒後、皮下組織をつまみ上げて約40度の角度で穿刺し、約10分間かけて注入した。注射中および直後には注射部位周辺やその他の自覚症状は認められなかった。

注射翌日より注射部位を中心に発赤が出現し、2日目には大腿外側に拡大、4日目には前面・後面にも広がり、7日目には左大腿の内側の一部を除くほぼ全周囲に発赤が及んだ（図1）。発赤は熱感を伴っていたが、搔痒感は認められなかった。既往にベルツマブによる過敏症があったことから、単なる注射部位反応ではなく、薬剤性過敏症様症状の可能性も考慮された。医師は広範囲な皮膚症状に対し、Very Strong クラスの副腎皮質ステロイド外用薬（マイザー軟膏）を処方し、症状消失まで塗布継続を指示した。10日後には発赤は完全に消失した。

2.4 フェスゴ2回目投与

2回目は右大腿外側を選択した。患者は1回目同様に仰臥位の体位を取り、看護師が20mL シリンジに準備されたフェスゴ MA（10mL）に26ゲージ注射

針を接続し、医師が1回目と同様の手技で約10分間かけて注射した。注射中および注射終了直後の注射部位周辺やその他自覚症状の変化は見られなかった。

注射30分後に観察すると、右大腿外側の注射部位から下方にかけて発赤が見られたため、発赤部位にマイザー軟膏を塗布した（図2）。注射60分後には塗布した部位の発赤は軽減されたものの、大腿外側を下方にかけて発赤が拡大していた（図3）。熱感に伴っていたものの搔痒感は見られず、症状より注射



図1 フェスゴ1回目投与後7日目（左大腿部）



図2 フェスゴ2回目投与30分後（右大腿部）



図3 フェスゴ2回目投与60分後（右大腿部）

部位反応ではなく薬剤性過敏症が原因と判断し、医師より発赤が消失するまでマイザー軟膏を塗布するように指示されたのちに、他に全身に症状が見られないことからドセタキセルが投与され、終了後帰宅となった。

注射翌日から熱感伴う発赤は注射部位から腓骨末端まで拡大したが、マイザー軟膏塗布を継続し、注射7日後にすべての発赤は消失した。症状が見られている間は、特に日常生活に影響することはなく、仕事も継続できた。

3. 考察

従来の注射部位反応は注射した周辺部位に生じる局所症状（限局した発赤、掻痒感、硬結など）を指すと考えられる^{9,10}。本症例では、発赤が注射部位を超え大腿から腓骨末端までの広範囲に拡大し、熱感を伴っていた。このような広がりとは典型的な「注射部位反応」とは合致しにくく、rHuPH20による皮下拡散と薬剤性過敏症様症状の可能性が高いと考える。

rHuPH20による皮下空間での薬液拡散促進については、先行研究において、マウスにrHuPH20とトリパンプルーを皮内投与し、拡散状況を経時的に測定した結果、拡散領域の有意な増加が報告されている⁶。また、rHuPH20投与後の皮膚組織における拡散促進効果は0.5～6時間に有意であり、18時間以降には皮膚組織の再構成が始まることが示唆されている⁸。これらの知見から、rHuPH20の浸透促進作用は投与後6～18時間の間に最大となると考えられる。

したがって、フェスゴ投与後に薬剤が注射部位から時間をかけて広範囲に拡散することは、rHuPH20の薬理作用に基づくドラッグデリバリーシステムとしての正常な作用である。本症例においても、注射部位から腓骨末端までの発赤拡大は、rHuPH20による皮下拡散促進作用と、体位による重力の影響が相まって生じた可能性が高い。フェスゴを投与する患者では、こうした拡散作用を理解した上で、症状の評価と対応を行うことが重要である。

また、本症例の非常に興味深い点として、注射後の発赤が体位に応じて注射部位よりも下方へ拡大していたことが挙げられる。2回目のフェスゴ投与後には、注射部位周囲に限らず、時間の経過とともに発赤が大腿外側から腓骨末端まで拡大していた。これは、注射時に患者が臥位であったため、薬液が皮下空間に拡散した後、重力の影響により下方へ移動した可能性が考えられる。皮下拡散はrHuPH20の薬理作用により促進されるため、本症例ではその拡散経路が体位によって変化したことが示唆される。

フェスゴに関して、そのPhase III試験のFeDeriCa試験では13.3%に、市販直後調査では22%に注射部位反応が見られたと報告されており^{9,10}、いずれも注射部位周囲に限局した発赤や掻痒感、硬結などである。よって、フェスゴ投与による注射部位反応とは本症例のような広範囲な症状ではなく、局所的な反応を指すと考えられる。

また、本症例で見られたような皮膚症状の場合、薬剤性過敏症様症状なのか注射部位反応なのかを判断するためには、皮膚症状の範囲や随伴症状の有無、発現時間、全身症状の有無、薬剤投与歴などを総合

的に評価する必要がある。特に過敏症は重篤化の可能性があるため、医師、看護師、薬剤師など多職種での連携による判断が重要である。

本症例を薬剤性過敏症様症状と判断した根拠として、まずペルツズマブ投与時に過敏症を呈した既往があることが挙げられる。また、rHuPH20による皮下拡散が生じ得ることは既報により説明可能であるが、本症例では発赤が短時間で急速に拡大し、熱感を伴っていた。さらに、抗アレルギー薬および副腎皮質ステロイド外用薬に反応し症状が軽快した点も重要である。これらの所見は、単なる皮下拡散による物理的反応では説明しきれず、薬剤性の過敏症様症状と判断するに十分な臨床的根拠である。

フェスゴは発売から間もないこともあり、実臨床における副作用情報はまだ限定的であるので、今後の副作用に関する追加情報を注視していく必要がある。

また、本症例では Very Strong クラスの副腎皮質ステロイド軟膏の塗布により発赤等の皮膚過敏症様症状の軽減が確認された。一般的に化学療法に伴う皮膚症状に対し、ステロイド外用剤が有効である可能性は、既に報告されており^{11,12)}、本症例においても有効性が示唆された。なお、フェスゴ注射後の皮膚症状については、フェスゴ適正使用ガイド⁷⁾に記載されているクーリングも有効であると考えられる。注射後に同様の症状を呈した場合の対処方法として、ステロイド軟膏の使用とともにクーリングを検討することも考慮すべきと考える。

フェスゴは利便性の高い製剤である一方で、抗 HER2薬による過敏症歴を有する患者では、メリット・デメリットを慎重に検討し、患者の安全性を踏まえて使用の適否を多職種で判断することが求められる。

倫理的配慮

本論文は症例報告であり、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」の対象外である。よって倫理審査の対象外であるが、個人情報の取扱いに細心の注意を払った。

文 献

- 1) Shigematsu H, Kawaguchi H, Nakamura Y, Tanaka K, Shiotani S, Koga C, Nishimura S, Taguchi K, Nishiyama K and Ohno S : Significant survival improvement of patients with recurrent breast cancer in the periods 2001 – 2008 vs.1992 – 2000. *BMC cancer*, 11(118), 1-11, 2011.
- 2) 山口由美, 植嶋千尋, 多田陽一郎, 高屋誠吾, 山代豊, 柴田俊輔, 石黒稔, 西土井英昭: 乳癌における抗 HER2薬と医療経済. 鳥取赤十字病院医学雑誌, 25, 2-4, 2016.
- 3) 日本乳癌学会: 乳癌診療ガイドライン1 治療編 2022年版第5版. 金原出版, 51-54, 2022.
- 4) Tan R, Im A, Mattar A, Colomer R, Stroyakovskii D, Nowecki Z, De M, Pierga Y, Jung H, ...and FeDeriCa study group : Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (FeDeriCa): A randomised, open-label, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *The Lancet. Oncology*, 22(1), 85-97, 2021, [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30536-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30536-2).
- 5) 亀田真由: ダラツムマブ 皮下注化の立役者…独自の DDS 技術を持つ米バイオ医薬品企業ハロザイムとは. <https://answers.ten-navi.com/pharmanews/23004/>, [2023] (2025.3.8確認)
- 6) 榮田まり子, 小谷直生, 米屋孝明, 鄭悦, 羽原裕二: ペルツズマブ (遺伝子組み換え)・トラスツズマブ (遺伝子組み換え)・ボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組み換え) (フェスゴ®配合皮下注 MA, 同 IN) の薬理学的特性及び臨床開発の経緯. 日本薬理学雑誌, 159, 241-253, 2024, <https://doi.org/10.1254/fpj.24022>.
- 7) 中外製薬: 適正使用ガイド. https://chugai-pharm.jp/view-pdf/?file=/content/dam/chugai/product/phes/sc/guide/doc/phes_guide.pdf, [2025] (2025.3.8確認)
- 8) 中外製薬: フェスゴ申請資料概要. <https://www.pmda.go.jp/drugs/2023/P20231020001/index.html>, [2023] (2025.7.16確認)
- 9) 中外製薬: フェスゴ 添付文書. https://chugai-pharm.jp/view-pdf/?file=/content/dam/chugai/product/phes/sc/pi/doc/phes_pi.pdf, [2025] (2025.3.8確認)
- 10) 中外製薬: 市販直後調査における副作用収集状況のご報告. https://chugai-pharm.jp/view-pdf/?file=/content/dam/chugai/product/phes/sc/survey/doc/phes_report.pdf, [2025] (2025.3.8確認)

- 11) 馬場由香, 山下久美子, 櫻庭文子, 千葉紗貴, 毛利明子, 細谷亜希: 化学療法室の皮膚疾患—当院における159例の検討—。盛岡赤十字病院紀要, 29, 1, 5-10, 2020.
- 12) 阿部圭輔, 阪田安彦, 菅原隆文, 河内麻里子, 河野美保, 伊藤充矢, 大谷彰一郎, 檜垣健二, 開浩一: 乳がん患者に対して施行されたドセタキセル/シクロホスファミド療法時に発現した皮疹に対するデキサメタゾンの効果。医療薬学, 41, 1, 30-36, 2015. <https://doi.org/10.5649/jjphcs.41.30>.

(2025年11月28日受理)

A Case of Extensive Hypersensitivity-like Reaction Following Subcutaneous Administration of a Fixed-dose Combination of Pertuzumab, Trastuzumab, and Recombinant Human Hyaluronidase Alfa as Neoadjuvant Therapy for HER2-positive Breast Cancer

Yoshiyuki KASHIWAGI

(Accepted Nov. 28, 2025)

Key words : fixed-dose Combination of Pertuzumab and Trastuzumab and Recombinant Human Hyaluronidase Alfa, hypersensitivity-like Reaction

Abstract

This case involved a patient undergoing neoadjuvant chemotherapy with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive breast cancer. During the second administration of pertuzumab, the patient developed a hypersensitivity reaction that necessitated discontinuation of the drug. The treatment regimen was subsequently switched to a subcutaneous fixed-dose combination formulation comprising pertuzumab, trastuzumab, and recombinant human hyaluronidase alfa. Following this change, the patient developed extensive skin erythema predominantly around the injection site. The clinical presentation was not consistent with typical injection site reactions, suggesting a broader hypersensitivity-like response. Topical corticosteroid ointment was effective in managing the symptoms. This case is reported to highlight the atypical nature of the reaction and to present an effective approach to its management.

Correspondence to : Yoshiyuki KASHIWAGI Department of Nursing
Sagamidai Hospital
6-24-28 Sagami-gaoka, Zama, Kanagawa, 252-0001, Japan
E-mail : newstyle_clubana@yahoo.co.jp
(Kawasaki Medical Welfare Journal Vol.35, No.2, 2026 449–454)