

抗HER2<sup>注1)</sup>抗体チューブリン重合阻害剤複合体  
 トラストズマブ エムタンシン(遺伝子組換え)注

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品<sup>注2)</sup>

**カドサイラ<sup>®</sup>点滴静注用100mg**  
**カドサイラ<sup>®</sup>点滴静注用160mg**

**KADCYLA<sup>®</sup> for Intravenous Infusion**

	点滴静注用 100mg	点滴静注用 160mg
承認番号	22500AMX01816	22500AMX01817
販売開始	2014年4月	2014年4月

注1)HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2(ヒト上皮増殖因子受容体2型、別称: c-erbB-2)

注2)注意-医師等の処方箋により使用すること



Roche ロシュグループ

**1. 警告**

- 1.1 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 1.2 肺臓炎、間質性肺炎等の間質性肺炎患があらわれ、死亡に至る例も報告されているので、初期症状(呼吸困難、咳嗽、疲労、肺浸潤等)の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。[9.1.1、11.1.1参照]

**2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)**

- 2.1 本剤の成分又はトラストズマブ(遺伝子組換え)に対し過敏症(過敏症と鑑別困難で死亡につながるおそれのある重篤なInfusion reactionを含む)の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]

**3. 組成・性状**

**3.1 組成**

販売名	カドサイラ点滴静注用100mg	カドサイラ点滴静注用160mg
有効成分	1バイアル中 <sup>注1)</sup> トラストズマブ エムタンシン(遺伝子組換え) <sup>注2)</sup> 106mg	1バイアル中 <sup>注1)</sup> トラストズマブ エムタンシン(遺伝子組換え) <sup>注2)</sup> 171mg
添加剤	1バイアル中 精製白糖 318mg コハク酸 6.3mg 水酸化ナトリウム 2.4mg ポリソルベート20 1.1mg	1バイアル中 精製白糖 514mg コハク酸 10.1mg 水酸化ナトリウム 3.9mg ポリソルベート20 1.7mg

注1) 本剤は注射用水(点滴静注用100mg: 5.0mL、点滴静注用160mg: 8.0mL)を抜き取り、1バイアルに溶解した時にトラストズマブ エムタンシン濃度が20mg/mLとなるように過量充填されている。

注2) 本剤を構成するトラストズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。製造工程の培地成分としてブタ由来成分(ペプトン)を使用している。

**3.2 製剤の性状**

販売名	カドサイラ点滴静注用100mg	カドサイラ点滴静注用160mg
剤形	注射剤(バイアル)	
性状	白色の塊	
溶解液	日局注射用水 5mL	日局注射用水 8mL
浸透圧比	約0.7 (生理食塩液に対する比)	
注射用水(点滴静注用100mg: 5.0mL、点滴静注用160mg: 8.0mL)に溶解後の性状は下記のとおり		
溶状	澄明~乳白光を呈する、無色~微褐色の液	
pH	4.7~5.3	
浸透圧	157~261mOsm/kg	

**\*4. 効能又は効果**

○HER2陽性の手術不能又は再発乳癌

○HER2陽性の乳癌における術後薬物療法

**5. 効能又は効果に関連する注意(効能共通)**

- 5.1 HER2陽性の検査は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。
- 5.2 本剤は、トラストズマブ(遺伝子組換え)及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による化学療法の治療歴のある患者に投与すること。
- \*5.3 本剤の術前薬物療法における有効性及び安全性は確立していない。**(HER2陽性の乳癌における術後薬物療法)**
- \*5.4 術前薬物療法により病理学的完全奏効(pCR)が認められなかった患者に投与すること。
- \*5.5 臨床試験に組み入れられた患者のpCRの定義等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

**\*6. 用法及び用量**

通常、成人にはトラストズマブ エムタンシン(遺伝子組換え)として1回3.6mg/kg(体重)を3週間間隔で点滴静注する。ただし、術後薬物療法の場合には、投与回数は14回までとする。

**7. 用法及び用量に関連する注意(効能共通)**

- 7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用療法について、有効性及び安全性は確立していない。
- 7.2 初回投与時は90分かけて投与すること。初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。
- 7.3 副作用により、本剤を休薬、減量又は中止する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮すること。減量後に再度増量はしないこと。

減量の目安

減量段階	投与量
通常投与量	3.6mg/kg
1段階減量	3.0mg/kg
2段階減量	2.4mg/kg
3段階減量	投与中止

**(HER2陽性の手術不能又は再発乳癌)**

**7.3.1 左室駆出率(LVEF)低下による休薬及び中止基準**

有害事象	処置	
40%≤LVEF≤45%	ベースラインからの絶対値の変化<10%	継続: 3週間以内に再測定を行い、LVEFを確認すること。
	ベースラインからの絶対値の変化≥10%	休薬: 3週間以内に再測定を行い、LVEFのベースラインからの絶対値の変化<10%に回復しない場合は中止すること。
LVEF<40%	休薬: 3週間以内に再測定を行い、再度LVEF<40%が認められた場合は中止すること。	
症候性うっ血性心不全	中止	

7.3.2 AST、ALT増加による休薬、減量及び中止基準

Grade	処置	
Grade 2 ( $>3\sim5\times\text{ULN}$ )	減量せず継続	※AST又はALT $>3\times\text{ULN}$
Grade 3 ( $>5\sim20\times\text{ULN}$ )	休薬：Grade 2以下に回復後、1段階減量して再開可能	かつ総ビリルビン $>2\times\text{ULN}$ の場合は中止すること。
Grade 4 ( $>20\times\text{ULN}$ )	中止	

7.3.3 高ビリルビン血症による休薬、減量及び中止基準

Grade	処置	
Grade 2 ( $>1.5\sim3\times\text{ULN}$ )	休薬：Grade 1以下に回復後、減量せず再開可能	※AST又はALT $>3\times\text{ULN}$
Grade 3 ( $>3\sim10\times\text{ULN}$ )	休薬：Grade 1以下に回復後、1段階減量して再開可能	かつ総ビリルビン $>2\times\text{ULN}$ の場合は中止すること。
Grade 4 ( $>10\times\text{ULN}$ )	中止	

7.3.4 血小板減少症による休薬及び減量基準

Grade	処置
Grade 3 ( $<50,000\sim25,000/\text{mm}^3$ )	休薬：Grade 1以下 ( $75,000/\text{mm}^3$ 以上) に回復後、減量せず再開可能
Grade 4 ( $<25,000/\text{mm}^3$ )	休薬：Grade 1以下 ( $75,000/\text{mm}^3$ 以上) に回復後、1段階減量して再開可能

7.3.5 末梢神経障害による休薬基準

Grade	処置
Grade 3又は4	休薬：Grade 2以下に回復後、減量せず再開可能

(HER2陽性の乳癌における術後薬物療法)

\*7.3.6 左室駆出率 (LVEF) 低下による休薬及び中止基準

有害事象	処置	
LVEF $\geq 50\%$	継続	
45% $\leq$ LVEF $<50\%$	ベースラインからの絶対値の変化 $<10\%$	継続：3週間以内に再測定を行い、LVEFを確認すること。
	ベースラインからの絶対値の変化 $\geq 10\%$	休薬：3週間以内に再測定を行い、LVEF $<50\%$ が認められ、かつLVEFのベースラインからの絶対値の変化 $<10\%$ に回復しない場合は中止すること。
LVEF $<45\%$	休薬：3週間以内に再測定を行い、再度LVEF $<45\%$ が認められた場合は中止すること。	
・症候性うっ血性心不全 ・Grade 3又は4の左室収縮機能不全(LVSD) ・Grade 3もしくは4の心不全、又はLVEF $<45\%$ を伴うGrade 2の心不全	中止	

\*7.3.7 ALT増加による休薬、減量及び中止基準

Grade	処置
Grade 2又は3 ( $>3\sim20\times\text{ULN}$ )	休薬：Grade 1以下に回復後、1段階減量して再開可能
Grade 4 ( $>20\times\text{ULN}$ )	中止

\*7.3.8 AST増加による休薬、減量及び中止基準

Grade	処置
Grade 2 ( $>3\sim5\times\text{ULN}$ )	休薬：Grade 1以下に回復後、減量せず再開可能
Grade 3 ( $>5\sim20\times\text{ULN}$ )	休薬：Grade 1以下に回復後、1段階減量して再開可能
Grade 4 ( $>20\times\text{ULN}$ )	中止

\*7.3.9 高ビリルビン血症による休薬、減量及び中止基準

有害事象	処置
総ビリルビン $>1.0\sim2.0\times\text{ULN}$	休薬：総ビリルビン $\leq 1.0\times\text{ULN}$ に回復後、1段階減量して再開可能
総ビリルビン $>2.0\times\text{ULN}$	中止

\*7.3.10 結節性再生性過形成 (NRH) による中止基準

Grade	処置
全てのGrade	中止

\*7.3.11 血小板減少症による休薬及び減量基準

Grade	処置
Grade 2又は3 ( $<75,000\sim25,000/\text{mm}^3$ )	休薬：Grade 1以下 ( $75,000/\text{mm}^3$ 以上) に回復後、減量せず再開可能。血小板減少症による2回目休薬後の再開においては1段階減量しての再開を考慮すること。
Grade 4 ( $<25,000/\text{mm}^3$ )	休薬：Grade 1以下 ( $75,000/\text{mm}^3$ 以上) に回復後、1段階減量して再開可能

\*7.3.12 末梢神経障害による休薬基準

Grade	処置
Grade 3又は4	休薬：Grade 2以下に回復後、減量せず再開可能

\*7.3.13 間質性肺疾患による中止基準

有害事象	処置
間質性肺疾患又は肺臓炎と診断された場合	中止

\*7.3.14 放射線療法に関連する肺臓炎による中止基準

Grade	処置
Grade 2	標準治療にて回復しない場合は中止すること。
Grade 3又は4	中止

GradeはNCI CTCAE (ver.4.0) に準じる。

ULN：正常値上限

8. 重要な基本的注意

- 心障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前には患者の心機能を確認すること。また、本剤投与中は心症状の発現状況・重篤度等に応じて適宜心機能検査 (心エコー等) を行い、患者の状態 (LVEFの変動を含む) を十分に観察し、休薬、投与再開又は中止を判断すること。[9.1.2、9.1.3、11.1.2参照]
- 肝機能障害、肝不全があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査 (AST、ALT、総ビリルビン等) を行うこと。また、結節性再生性過形成があらわれることがあるので、門脈圧亢進症の症状等について観察を十分に行い、発現が疑われる場合には肝生検等の実施を考慮すること。[11.1.5参照]
- 血小板減少症があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血小板数を測定し、出血に関する症状の有無を確認する等、患者の状態を十分に観察すること。[9.1.4、11.1.6参照]
- 本剤の使用にあたっては、本剤と一般名が類似しているトラスツマブ及びトラスツマブ デルクステカンとの取り違えに注意すること。[13.参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 合併症・既往歴等のある患者
  - 安静時呼吸困難等の症候性の肺疾患のある患者  
肺臓炎があらわれることがある。[1.2、11.1.1参照]
  - 左室駆出率 (LVEF) が低下している患者  
LVEF低下を悪化させるおそれがある。[8.1、11.1.2参照]
  - 以下のような心機能の低下するおそれのある患者  
心不全等の心障害があらわれるおそれがある。[8.1、11.1.2参照]
    - アントラサイクリン系薬剤の投与歴のある患者
    - 胸部への放射線治療中の患者又はその治療歴のある患者
    - うっ血性心不全若しくは治療を要する重篤な不整脈のある患者又はその既往歴のある患者
    - 冠動脈疾患 (心筋梗塞、狭心症等) の患者又はその既往歴のある患者
    - 高血圧症の患者又はその既往歴のある患者

### 9.1.4 血小板数減少のある患者

出血のおそれがある。[8.3、11.1.6参照]

### 9.3 肝機能障害患者

肝機能障害患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

### 9.4 生殖能を有する者

#### 9.4.1 妊娠する可能性のある女性患者

本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[9.5参照]

#### \*9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性患者

本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[15.2参照]

### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。本剤を構成するトラスツズマブを投与した妊婦に羊水過少が起きたとの報告がある。また、羊水過少を発現した症例で、胎児・新生児の腎不全、胎児発育遅延、新生児呼吸窮迫症候群、胎児の肺形成不全等が認められ死亡に至った例も報告されている。本剤を構成するDM1の類薬であるメイタンシンを用いた動物実験において、催奇形性及び胎児毒性が報告されている。[2.2、9.4.1参照]

### 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒトでの乳汁移行に関するデータはないが、本剤を構成するトラスツズマブを用いた動物実験において、乳汁への移行が報告されている。

### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

### 9.8 高齢者

心機能、肝・腎機能検査、血液検査を行うなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下している。

### 10. 相互作用

ヒト肝ミクロソーム等を用いた*in vitro*試験において、本剤を構成するメイタンシン誘導体であるDM1は、主としてCYP3A4及び一部CYP3A5で代謝されることが示唆されているため、CYP3Aを強く阻害する薬剤と併用する際には注意すること。[16.4参照]

### 10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝固剤	出血があらわれるおそれがある。	出血リスクを増強させるおそれがある。
*放射線療法 [11.1.1参照]	放射線肺臓炎があらわれるおそれがある。放射線肺臓炎が認められた場合には、適切な処置、または中止を検討すること。	放射線肺臓炎等の間質性肺疾患のリスクを増強させるおそれがある。

### \*11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

#### 11.1 重大な副作用

##### 11.1.1 間質性肺疾患（1.3%）

呼吸困難、咳嗽、疲労、肺浸潤、急性呼吸窮迫症候群等の症状を伴う肺臓炎、間質性肺炎又は放射線肺臓炎があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。[1.2、9.1.1、10.2参照]

##### 11.1.2 心障害（2.4%）

左室駆出率（LVEF）低下、うっ血性心不全等の心障害があらわれることがあり、重度の心障害に至った例も報告されている。[8.1、9.1.2、9.1.3参照]

##### 11.1.3 過敏症（1.7%）

アナフィラキシー等の重度の過敏症があらわれることがある。

##### 11.1.4 Infusion reaction（5.4%）

呼吸困難、低血圧、喘鳴、気管支痙攣、頻脈、紅潮、悪寒、発熱等を含むInfusion reactionがあらわれることがあり、本剤投与中又は投与開始後24時間以内に多く報告されている。これらの症状は、主に本剤の初期の投与時にあらわれやすい。異常が認められ

た場合には投与中止等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。また、重度のInfusion reactionがあらわれた場合には直ちに投与を中止すること。

#### 11.1.5 肝機能障害（28.2%）、肝不全（頻度不明）

AST増加（23.2%）、ALT増加（18.5%）、血中ビリルビン増加（5.1%）等の肝機能障害があらわれることがある。肝機能検査値異常を伴う重度の肝機能障害、肝不全が認められ、死亡に至った例も報告されている。また、結節性再生性過形成があらわれることがあるので、結節性再生性過形成が診断された場合には、投与を中止すること。[8.2参照]

#### 11.1.6 血小板減少症（28.0%）

血小板減少症があらわれることがあり、頭蓋内出血等の重度の出血（0.2%）により死亡に至った例も報告されている。[8.3、9.1.4参照]

#### 11.1.7 末梢神経障害（13.8%）

しびれ等の末梢神経障害があらわれることがある。

### 11.2 その他の副作用

	5%以上	1%～5%未満	1%未満
精神神経系	頭痛（15.4%）、味覚異常	錯感覚、めまい、不眠症、嗜眠	うつ病、感覚鈍麻、傾眠、神経毒性、嗅覚錯誤、平衡障害、片頭痛
消化器	悪心（34.6%）、嘔吐（11.7%）、便秘（11.1%）、口内乾燥（10.7%）、下痢、口内炎、腹痛	消化不良、菌肉出血、腹部膨満	腹部不快感、菌周病、胃食道逆流性疾患、消化管出血、胃炎、口腔内出血、鼓腸、痔核、消化器痛、口腔内痛、口唇乾燥
循環器		高血圧、動悸、ほてり	低血圧、頻脈
呼吸器	鼻出血（16.5%）	呼吸困難、咳嗽、鼻漏、口腔咽頭痛	鼻閉、鼻乾燥
皮膚	発疹、爪の異常	そう痒症、皮膚乾燥、皮膚炎、脱毛症、皮下出血、紅斑	紫斑、湿疹、手掌・足底発赤知覚不全症候群、多汗症、蕁麻疹
筋・骨格	関節痛（10.4%）、筋骨格痛	筋痙縮	筋力低下、筋骨格硬直
耳		回転性めまい	耳鳴
眼		流涙増加、視力障害（霧視、視力低下等）、眼乾燥、結膜炎	眼充血、眼そう痒症、眼痛、結膜出血、眼刺激
代謝	食欲減退（10.5%）、血中ALP増加	血中カリウム減少	脱水、血中アルブミン減少、高血糖、血中クレアチニン増加、血中尿酸増加
生殖器			陰出血
血液	貧血、好中球数減少、白血球数減少	リンパ球数減少	
その他	倦怠感（34.4%）、疼痛（背部痛、四肢痛等）、発熱、無力症	悪寒、インフルエンザ様疾患、浮腫（全身性浮腫、末梢性浮腫等）、体重減少、鼻咽頭炎、粘膜の炎症、尿路感染、胸痛、鼻炎、挫傷	肺炎、注射部位反応、血腫、カンジダ症、熱感、粘膜乾燥、胸部不快感、口渴、インフルエンザ、胃腸炎、体重増加



### 13. 過量投与

海外臨床試験の本剤過量投与例において、死亡例が報告されている。過量投与にみられる主な症状は、血小板減少症であった。[8.4参照]

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 調製時には、日局注射用水、日局生理食塩液以外は使用しないこと。

14.1.2 添付の日局注射用水（点滴静注用100mg：5mL、点滴静注用160mg：8mL）により溶解してトラスツズマブ エムタンシン（遺伝子組換え）20mg/mLの濃度にした後、必要量を注射筒で抜き取り、直ちに日局生理食塩液250mLに希釈すること。

14.1.3 溶解時は静かにバイアルを回転させ、完全に溶解すること。

14.1.4 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。

#### 14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 0.2又は0.22 $\mu$ mインラインフィルター（ポリエーテルスルホン製又はポリスルホン製）を通して投与すること。

14.2.2 他剤との混注をしないこと。

14.2.3 ブドウ糖溶液との混合を避け、本剤とブドウ糖溶液の同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。

14.2.4 点滴静注に際し、薬液が血管外に漏れると、投与部位における紅斑、圧痛、皮膚刺激、疼痛、腫れ等の事象をおこすことがあるので薬液が血管外に漏れないように投与すること。

### \* 15. その他の注意

#### 15.2 非臨床試験に基づく情報

本剤を構成するメイタンシン誘導体であるDM1のラット骨髄を用いた小核試験で小核誘発性が認められた。[9.4.2参照]

### 16. 薬物動態

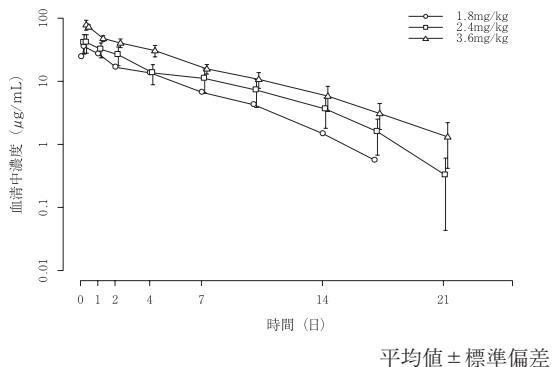
#### 16.1 血中濃度

##### 16.1.1 単回投与時

日本人のHER2陽性進行・再発乳癌患者10例に本剤1.8、2.4又は3.6mg/kg<sup>(註1)</sup>を90分（ $\pm$ 10分）間点滴静注したときのトラスツズマブ エムタンシンの血清中濃度推移は以下のとおりであった。C<sub>max</sub>及びAUC<sub>inf</sub>はいずれも投与量の増加に応じて増加した。CL及びV<sub>d,ss</sub>は投与群間で同様の値の範囲内であった。t<sub>1/2</sub>は投与群間で大きく異ならなかった。以上のことから、血清中トラスツズマブ エムタンシンの薬物動態は検討した範囲内で線形性を示した<sup>(1)</sup>。日本人のHER2陽性進行・再発乳癌患者30例に本剤3.6mg/kgを点滴静注したときのV<sub>d,ss</sub>の平均値は54.9mL/kgであり、ほぼ血漿容量に相当した<sup>(2)</sup>。

注1) 承認された用法・用量は3.6mg/kg（体重）を3週間間隔投与である。

単回投与時の血清中トラスツズマブ エムタンシン濃度推移



単回投与時のトラスツズマブ エムタンシンの薬物動態パラメータ

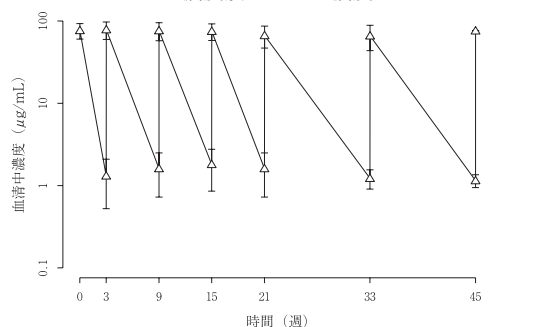
投与量 (mg/kg)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>inf</sub> (µg·day/mL)	t <sub>1/2</sub> (day)	CL (mL/day/kg)	V <sub>d,ss</sub> (mL/kg)
1.8 (n=1)	35.3	141	2.39	12.9	57.1
2.4 (n=4)	43.4 ±15.2	204 ±70.5	2.88 ±0.317	13.4 ±6.34	67.6 ±20.3
3.6 (n=5)	82.0 ±10.0	346 ±41.1	3.74 ±1.15	10.6 ±1.26	59.1 ±6.62

平均値 ± 標準偏差

##### 16.1.2 反復投与時

日本人のHER2陽性進行・再発乳癌患者32例に本剤3.6mg/kgを3週間間隔で90分間（ $\pm$ 10分、忍容性が確認された場合、2回目以降30分間（ $\pm$ 10分）に短縮可能）点滴静注したときのトラスツズマブ エムタンシンの血清中濃度推移は以下のとおりであった。血清中トラスツズマブ エムタンシンの蓄積はほとんど認められなかった<sup>(3)</sup>。

反復投与時の血清中トラスツズマブ エムタンシンのトラフ濃度及びピーク濃度



平均値 ± 標準偏差 (n=2~28)

#### 16.3 分布

##### 16.3.1 血漿蛋白結合

本剤を構成するDM1をヒト血漿に20ng/mLの濃度で添加した際の血漿蛋白結合率は93.2%であった<sup>(4)</sup>。

#### 16.4 代謝

トラスツズマブ エムタンシンは主として細胞内のリソゾームにより異化を受けると推測される。血漿中代謝物として、DM1及びMCC-DM1<sup>(註2)</sup>がトラスツズマブ エムタンシンと比較して低い濃度で検出された。日本人のHER2陽性進行・再発乳癌患者に本剤3.6mg/kgを点滴静注したときのサイクル1における血漿中DM1及び血漿中MCC-DM1はともに投与後30分にピーク値を示し、その値は各々3.79 $\pm$ 0.950ng/mL（28例）、8.65 $\pm$ 3.03ng/mL（28例）であった。Lys-MCC-DM1<sup>(註3)</sup>はほとんど検出されなかった<sup>(3)</sup>。ヒト肝ミクロソーム等を用いた*in vitro*試験で、DM1は主としてCYP3A4及び一部CYP3A5で代謝されることが示唆された<sup>(5)</sup>。[10.参照]

注2) MCC-DM1：DM1とMCCリンカーが結合した状態で遊離した代謝物

注3) Lys-MCC-DM1：リシン残基とともにMCC-DM1が遊離した代謝物

#### 16.5 排泄

*In vitro*試験から、DM1はP-糖蛋白質（P-gp）の基質であることが示唆された<sup>(6)</sup>。またDM1を<sup>3</sup>H標識したトラスツズマブ エムタンシンをラットに単回静脈内投与したとき、DM1、Lys-MCC-DM1及びMCC-DM1を含む異化代謝物は主に糞中に排泄され（50%）、尿中への排泄は少なかった（8.2%）<sup>(7)</sup>。

#### 16.6 特定の背景を有する患者

##### 16.6.1 肝機能障害患者での薬物動態

HER2陽性進行・再発乳癌のうち、肝機能障害患者18例〔軽度（Child-Pugh分類A）：10例、中等度（Child-Pugh分類B）：8例〕及び正常肝機能患者10例に本剤3.6mg/kgを3

週間間隔で点滴静注したとき、トラスツズマブ エムタンシンのAUCの平均値は、軽度及び中等度肝機能障害患者で、サイクル1では正常肝機能患者と比べそれぞれ38%及び67%低く、サイクル3では正常肝機能患者と同程度であった。また、DM1、MCC-DM1、Lys-MCC-DM1は、肝機能障害患者と正常肝機能患者とで同程度であり、いずれもトラスツズマブ エムタンシンと比べ低い濃度で検出された<sup>8)</sup> (外国人データ)。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 HER2陽性進行・再発乳癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験 (JO22997試験)

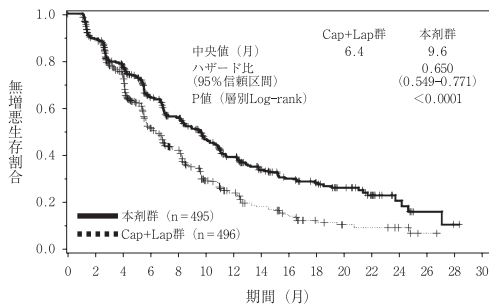
トラスツズマブ及び化学療法既治療のHER2陽性の進行・再発乳癌を対象として、本剤3.6mg/kgを3週間間隔で73例に投与した。奏効率は38.4%であった<sup>3)</sup>。

本剤が投与された73例において、副作用が67例 (91.8%)に認められた。主な副作用は、倦怠感32例 (43.8%)、鼻出血30例 (41.1%)、悪心29例 (39.7%)、発熱23例 (31.5%)、食欲減退21例 (28.8%)、血小板数減少20例 (27.4%)、AST増加15例 (20.5%) 等であった。

#### 17.1.2 HER2陽性進行・再発乳癌患者を対象とした海外第Ⅲ相ランダム化比較試験 (TDM4370g試験 [EMILIA試験])

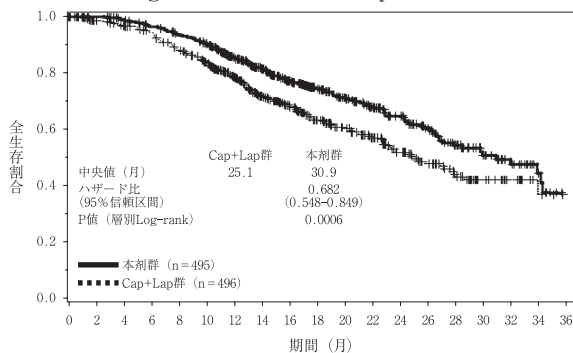
タキサン系薬剤及びトラスツズマブ既治療のHER2陽性進行・再発乳癌を対象に、カペシタビン+ラパチニブ (Cap+Lap) の併用療法を対照群として、本剤3.6mg/kgを3週間間隔で490例に投与した (有効性評価例は495例)。主要評価項目である独立判定委員会評価による無増悪生存期間の最終解析及び全生存期間の中間解析 (目標イベント数である632イベントのうち、331イベントが発生した時点) について、Cap+Lap群に対する本剤群の有意な延長が認められた<sup>9)</sup>。本剤が投与された490例において、副作用が427例 (87.1%)に認められた。主な副作用は、倦怠感201例 (41.0%)、悪心165例 (33.7%)、血小板数減少145例 (29.6%)、AST増加100例 (20.4%)、ALT増加79例 (16.1%) 等であった。

TDM4370g試験の無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線



	495	419	341	236	183	130	101	72	54	44	30	18	9	3	1	0
本剤群	495	419	341	236	183	130	101	72	54	44	30	18	9	3	1	0
Cap+Lap群	496	404	310	176	129	73	53	35	25	14	9	8	5	1	0	0

TDM4370g試験の全生存期間のKaplan-Meier曲線



	495	485	474	457	439	418	349	293	242	197	164	136	111	86	62	38	28	13	5
本剤群	495	485	474	457	439	418	349	293	242	197	164	136	111	86	62	38	28	13	5
Cap+Lap群	496	471	453	435	403	368	297	240	204	159	133	110	86	63	45	27	17	7	4

### \* 17.1.3 HER2陽性乳癌の術後患者を対象とした海外第Ⅲ相ランダム化比較試験 (BO27938試験 [KATHERINE試験])

トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む術前薬物療法の施行後に病理学的完全奏効 (pCR)<sup>注1)</sup>が認められなかったHER2陽性の乳癌の術後患者を対象に、トラスツズマブを対照群として、本剤3.6mg/kgを3週間間隔で740例に投与した<sup>注2)</sup> (有効性評価例は743例)。投与回数は最大14回とされ、本剤群において、有害事象により本剤の投与を中止した場合は、トラスツズマブに切り替えて合計14回まで継続することが可能とされていた。主要評価項目である浸潤性疾患のない生存期間 (IDFS)<sup>注3)</sup>の1回目の中間解析 (256IDFSイベントが発生した時点) において、トラスツズマブ群に対する本剤群の優越性が検証された (ハザード比 [95%信頼区間]: 0.50 [0.39, 0.64], P<0.0001 (非層別log-rank検定)、有意水準 (両側) 0.0120)。

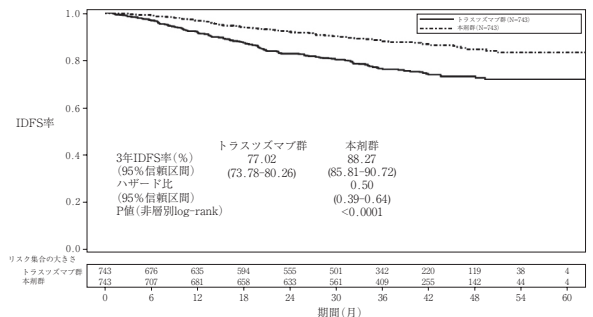
本剤が投与された740例において、副作用が641例 (86.6%)に認められた。主な副作用は、疲労268例 (36.2%)、悪心255例 (34.5%)、血小板数減少199例 (26.9%)、AST増加186例 (25.1%)、ALT増加154例 (20.8%) 等であった<sup>10)</sup>。

注1) 術後の病理組織学的検査で、乳房内及び腋窩リンパ節に浸潤癌が認められないことと定義された。

注2) 患者の状態に応じて、放射線療法又は内分泌療法を併用することが可能とされた。本剤群の623/740例 (84.2%)で放射線療法、525/740例 (70.9%)で内分泌療法がそれぞれ併用されていた。

注3) ランダム化された日から、①同側の浸潤性乳癌の再発、②同側の局所領域 (腋窩、所属リンパ節、胸壁又は皮膚) における浸潤性乳癌の再発、③遠隔再発、④対側乳房の浸潤性乳癌又は⑤あらゆる理由による死亡のいずれかが最初に認められた日までの期間と定義された。

BO27938試験のIDFSのKaplan-Meier曲線



## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

本剤は、抗HER2ヒト化モノクローナル抗体であるトラスツズマブとチューブリン重合阻害作用を有するDM1を、リンカーを介して結合させた抗体薬物複合体である<sup>11)</sup>。本剤は、トラスツズマブと同様に、HER2及びFcγ受容体との結合活性を示し<sup>12)-14)</sup>、HER2細胞外ドメインの遊離 (シェディング) 抑制、PI3K/AKT経路のシグナル伝達阻害及び抗体依存性細胞傷害活性を示す<sup>12), 14), 15)</sup>。また、本剤は、HER2に結合して細胞内に取り込まれた後、DM1含有代謝物を遊離し<sup>16)</sup>、G2/M期での細胞周期停止及びアポトーシスを誘導する<sup>11), 15)</sup>。

### 18.2 抗腫瘍効果

本剤は、*in vitro*において、トラスツズマブに感受性のHER2陽性のヒト乳癌由来細胞株 (SK-BR-3、BT-474) に対し、トラスツズマブよりも強い増殖抑制作用を示した<sup>12), 15)</sup>。また、トラスツズマブに非感受性のHER2陽性のヒト乳癌由来細胞株 (KPL-4、HCC1954、BT-474EEI) に対して増殖抑制作用を示した<sup>15)</sup>。さらに、HER2陽性のヒト乳癌由来細胞株 (BT-474EEI、KPL-4) を同所移植したマウスにおいて、増殖抑制作用を示した<sup>11)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：トラスツズマブ エムタンシン（遺伝子組換え）  
（Trastuzumab Emtansine (Genetical Recombination)  
（JAN）

分子式：エムタンシン：C<sub>47</sub>H<sub>62</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>13</sub>S

トラスツズマブ（遺伝子組換え）：

軽鎖（C<sub>1032</sub>H<sub>1599</sub>N<sub>277</sub>O<sub>335</sub>S<sub>6</sub>）

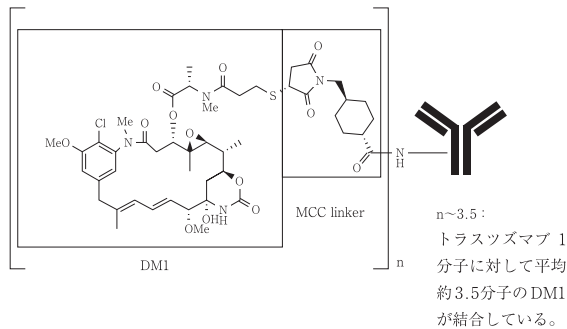
重鎖（C<sub>2198</sub>H<sub>3391</sub>N<sub>585</sub>O<sub>672</sub>S<sub>16</sub>）

分子量：エムタンシン：958.53

トラスツズマブ（遺伝子組換え）：約148,000

トラスツズマブ エムタンシン（遺伝子組換え）：約151,000

構造式：アミノ酸214個の軽鎖2分子とアミノ酸450個の重鎖2分子からなる糖タンパク質であるトラスツズマブ（遺伝子組換え）の、平均3.5個の主にリシン残基のεアミノ基に、エムタンシン（4-（13-（3-（1S）-2-（1S,2R,3S,5S,6S,16E,18E,20R,21S）-11-クロロ-21-ヒドロキシ-12,20-ジメトキシ-2,5,9,16-テトラメチル-8,23-ジオキソ-4,24-ジオキサ-9,22-ジアザテトラシクロ[19.3.1.1<sup>10.14</sup>.0<sup>3.5</sup>]ヘキサコサ-10,12,14（26）,16,18-ペンタエン-6-イル]オキシト-1-メチル-2-オキソエチル]メチルアミノ}-3-オキソプロピル）スルファニル}-2,5-ジオキソピロリジン-1-イル}メチル）シクロヘキシルカルボニル基）が結合した抗体薬物複合体



## 21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 22. 包装

〈カドサイラ点滴静注用100mg〉

1バイアル（日局注射用水5mL×1アンプル 添付）

〈カドサイラ点滴静注用160mg〉

1バイアル（日局注射用水8mL×1アンプル 添付）

## \*23. 主要文献

- 1) Yamamoto H, et al. Jpn J Clin Oncol. 2015;45:12-8.
- 2) 国内第 II 相臨床試験（JO22997試験）における薬物動態（2013年9月20日承認、申請資料概要2.7.2.2.6）
- 3) 社内資料：国内第II相臨床試験（JO22997試験）
- 4) DM1の血漿蛋白結合試験（2013年9月20日承認、申請資料概要2.6.4.4.2）
- 5) DM1の代謝関与酵素（2013年9月20日承認、申請資料概要2.6.4.5.1）
- 6) 薬物トランスポーター（2013年9月20日承認、申請資料概要2.6.4.7.2）
- 7) ラットにおける T-DM1投与後の尿糞中排泄（2013年9月20日承認、申請資料概要2.6.4.6）
- 8) Li C, et al. Clin Pharmacokinet. 2017;56:1069-80.
- 9) Verma S, et al. N Engl J Med. 2012;367:1783-91.
- 10) 社内資料：海外第III相臨床試験（BO27938試験）
- 11) Lewis Phillips GD, et al. Cancer Res. 2008;68:9280-90.
- 12) Junttila TT, et al. Breast Cancer Res Treat. 2011;128:347-56.
- 13) 薬理試験〈HER2結合活性（*in vitro*試験）〉（2013年9月20日承認、申請資料概要2.6.2.2.1.1）

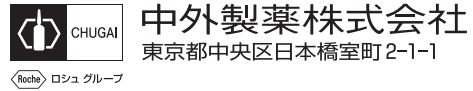
- 14) 薬理試験〈Fcγ受容体、Clq結合性及び抗体依存性細胞傷害活性（*in vitro*試験）〉（2013年9月20日承認、申請資料概要2.6.2.2.1.2）
- 15) 薬理試験〈腫瘍増殖抑制活性及び作用機序（*in vitro*試験）〉（2013年9月20日承認、申請資料概要2.6.2.2.1.3）
- 16) Erickson HK, et al. Mol Cancer Ther. 2012;11:1133-42.

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部  
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1  
電話：0120-189706  
Fax：0120-189705  
https://www.chugai-pharm.co.jp/

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元



中外製薬株式会社  
東京都中央区日本橋室町2-1-1

® F. ホフマン・ラ・ロシュ社（スイス）登録商標