

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗HER2抗体チューブリン重合阻害剤複合体  
トラスツズマブ エムタンシン（遺伝子組換え）注

**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

剤形	注射剤
製剤の規制区分	生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	カドサイラ点滴静注用 100mg： 1バイアル中、トラスツズマブ エムタンシン（遺伝子組換え）106mg カドサイラ点滴静注用 160mg： 1バイアル中、トラスツズマブ エムタンシン（遺伝子組換え）171mg
一般名	和名：トラスツズマブ エムタンシン（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Trastuzumab Emtansine（Genetical Recombination）（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2013年9月20日 薬価基準収載年月日：2014年4月17日 販売開始年月日：2014年4月18日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：中外製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部 TEL：0120-189706 FAX：0120-189705 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.chugai-pharm.co.jp/">https://www.chugai-pharm.co.jp/</a>

本IFは2024年4月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

## 4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b>		<b>V. 治療に関する項目</b>	
1. 開発の経緯.....	1	1. 効能又は効果 .....	10
2. 製品の治療学的特性 .....	1	2. 効能又は効果に関連する注意 .....	10
3. 製品の製剤学的特性 .....	2	3. 用法及び用量 .....	10
4. 適正使用に関して周知すべき特性 .....	2	4. 用法及び用量に関連する注意 .....	11
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	5. 臨床成績.....	14
6. RMP の概要 .....	3		
<b>II. 名称に関する項目</b>		<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>	
1. 販売名 .....	4	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 .....	21
2. 一般名 .....	4	2. 薬理作用 .....	21
3. 構造式又は示性式.....	4		
4. 分子式及び分子量.....	5	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>	
5. 化学名（命名法）又は本質 .....	5	1. 血中濃度の推移.....	26
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....	5	2. 薬物速度論的パラメータ .....	27
		3. 母集団（ポピュレーション）解析 .....	28
<b>III. 有効成分に関する項目</b>		4. 吸収 .....	28
1. 物理化学的性質 .....	6	5. 分布 .....	28
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	6. 代謝.....	29
3. 有効成分の確認試験法、定量法 .....	6	7. 排泄 .....	31
		8. トランスポーターに関する情報.....	31
<b>IV. 製剤に関する項目</b>		9. 透析等による除去率.....	31
1. 剤形 .....	7	10. 特定の背景を有する患者 .....	31
2. 製剤の組成.....	7	11. その他 .....	31
3. 添付溶解液の組成及び容量 .....	8		
4. 力価 .....	8	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>	
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	8	1. 警告内容とその理由.....	32
6. 製剤の各種条件下における安定性 .....	8	2. 禁忌内容とその理由.....	32
7. 調製法及び溶解後の安定性 .....	8	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 .....	32
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 .....	32
9. 溶出性.....	9	5. 重要な基本的注意とその理由 .....	32
10. 容器・包装 .....	9	6. 特定の背景を有する患者に関する注意 .....	34
11. 別途提供される資材類 .....	9	7. 相互作用.....	36
12. その他 .....	9		

8. 副作用.....	36	<b>XII. 参考資料</b>	
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	49	1. 主な外国での発売状況.....	58
10. 過量投与.....	49	2. 海外における臨床支援情報.....	59
11. 適用上の注意.....	49	<b>XIII. 備考</b>	
12. その他の注意.....	50	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う にあたっての参考情報.....	62
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>		2. その他の関連資料.....	62
1. 薬理試験.....	52		
2. 毒性試験.....	52		
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>			
1. 規制区分.....	55		
2. 有効期間.....	55		
3. 包装状態での貯法.....	55		
4. 取扱い上の注意.....	55		
5. 患者向け資材.....	55		
6. 同一成分・同効薬.....	55		
7. 国際誕生年月日.....	55		
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価 基準収載年月日、販売開始年月日.....	55		
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追 加等の年月日及びその内容.....	55		
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容.....	55		
11. 再審査期間.....	56		
12. 投薬期間制限に関する情報.....	56		
13. 各種コード.....	56		
14. 保険給付上の注意.....	56		
<b>XI. 文献</b>			
1. 引用文献.....	57		
2. その他の参考文献.....	57		

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

カドサイラ [一般名 トラスツズマブ エムタンシン (遺伝子組換え)] は、米国 Genentech 社により創製された抗体薬物複合体 (Antibody-Drug Conjugate : ADC) である。抗体薬物複合体は、抗体と細胞傷害性薬剤を結合させた構造を有し、標的となる腫瘍細胞に対して特異的に細胞傷害性薬剤を送達する。

カドサイラは、HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2 : ヒト上皮増殖因子受容体 2 型) を標的として、抗 HER2 ヒト化モノクローナル抗体であるトラスツズマブ (遺伝子組換え) [製品名 : ハーセプチン] に、チューブリン重合阻害作用を有する DM1 (メイタンシン誘導体) を、安定性の高いチオエーテルリンカーを介して結合するよう設計された。DM1 の親化合物であるメイタンシンは細胞傷害性を有する一方で、安全域の狭さから臨床応用には不適とされてきた<sup>1,2)</sup>。しかし、トラスツズマブとの結合により腫瘍選択的に DM1 の送達が可能となり、薬物有害反応を最小限に抑えながら抗腫瘍効果を発揮することが可能となった。

カドサイラは、HER2 に結合した後、細胞内に取り込まれること (インターナリゼーション) により HER2 陽性細胞内に DM1 を送達し、抗腫瘍効果を発揮する。したがって、トラスツズマブ自体が有する HER2 シグナル伝達の抑制、ADCC (Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity : 抗体依存性細胞傷害作用) 活性の誘導等に加え、DM1 を標的細胞に対して選択的に作用させることにより、細胞傷害活性を発揮すると考えられている<sup>3)</sup>。

カドサイラの臨床開発は 2006 年に開始され、抗 HER2 療法及び化学療法既治療の HER2 陽性進行・再発乳癌を対象とした海外第 II 相臨床試験 (TDM4258g 試験、TDM4374g 試験) で、カドサイラの有効性と安全性が検討された。また、2009 年に開始されたハーセプチン及びタキサン系薬剤既治療の HER2 陽性進行・再発乳癌を対象とした海外第 III 相臨床試験 (TDM4370g 試験 [EMILIA 試験]) では、対照群に対し主要評価項目である無増悪生存期間及び全生存期間においてカドサイラ群の優越性が検証され、米国では 2013 年 2 月に「HER2 陽性転移・再発乳癌」の治療薬として承認された。

国内では、国内第 I 相臨床試験 (JO22591 試験)、国内第 II 相臨床試験 (JO22997 試験) と EMILIA 試験を含む海外臨床試験データに基づき製造販売承認申請を行い、2013 年 9 月、「HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌」の適応が承認された。

また、2013 年から開始された HER2 陽性の早期乳癌を対象として術後療法を検討した海外第 III 相臨床試験 (BO27938 試験 [KATHERINE 試験]) において、浸潤性疾患のない生存期間において、ハーセプチンに対する本剤の優越性が検証された。米国では Breakthrough Therapy Designation (BTD) の指定も受け、2019 年 5 月に「HER2 陽性の乳癌における術後療法」の適応が承認された。

同試験に日本は不参加であったものの、既に承認されているデータも含め、日本人で同様のベネフィット・リスクバランスが期待できると考えられたことから、KATHERINE 試験を評価資料として、「HER2 陽性の乳癌における術後薬物療法」について適応追加申請を行い、2020 年 8 月に承認された。

2023 年 3 月に、「HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌」及び「HER2 陽性の乳癌における術後薬物療法」について、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまで (承認拒否事由) のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

## 2. 製品の治療学的特性

カドサイラは、抗 HER2 ヒト化モノクローナル抗体であるトラスツズマブ (遺伝子組換え) とチューブリン重合阻害剤 DM1 を安定性の高いリンカー (チオエーテルリンカー) で結合した抗体薬物複合体である。

1. カドサイラは HER2 陽性乳癌細胞に対して選択的に作用し、トラスツズマブによる抗腫瘍効果と、DM1 による細胞傷害活性を併せ持つ。

カドサイラは、HER2 に結合し、インターナリゼーションを受けることで HER2 陽性乳癌細胞内に DM1 を含む細胞傷害性の代謝物が遊離され、細胞死をもたらす。トラスツズマブ自体が有する HER2 シグナル伝達抑制、ADCC (Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity : 抗体依存性細胞傷害作用) 活性の誘導等に加えて、DM1 を HER2 陽性乳癌細胞に特異的に送達することで、より選択的に細胞傷害活性を発揮する薬理作用を有する薬剤である。

- ・カドサイラは、トラスツズマブと同程度の HER2 結合活性を示し、PI3K/AKT 経路のシグナル伝達阻害を示す。
- ・トラスツズマブと同程度の ADCC 活性が確認されている。(in vitro)  
「VI-2 (2) 薬効を裏付ける試験成績」参照
- ・インターナリゼーションにより細胞内に取り込まれたカドサイラは、リゾソームによる分解を経て DM1 を含む代謝物が遊離され、チューブリン重合阻害作用によりアポトーシスが誘導される。(in vitro)  
「VI-2 (2) 薬効を裏付ける試験成績」参照

2. ハーセプチン及びタキサン系薬剤の治療歴を有する HER2 陽性進行・再発乳癌を対象とした TDM4370g 試験 (EMILIA 試験) (海外第Ⅲ相臨床試験) (n=991) において、カドサイラは主要評価項目である無増悪生存期間及び全生存期間で優越性が検証された。  
「V-5 (4) - 1) 有効性検証試験」参照
3. ハーセプチン及び化学療法の治療歴を有する HER2 陽性進行・再発乳癌を対象とした JO22997 試験 (国内第Ⅱ相臨床試験) (n=73) において、主要評価項目の奏効率は 38.4% (90%CI : 28.8-48.6)、副次的評価項目の無増悪生存期間中央値は 5.6 カ月 (95%CI : 4.6-8.2) であった。  
「V-5 (3) 用量反応探索試験」参照
4. ハーセプチンを含む術前療法で病理学的完全奏効 (pCR) が得られなかった HER2 陽性早期乳癌患者を対象として、術後療法を検討した BO27938 試験 (KATHERINE 試験) (海外第Ⅲ相臨床試験) (n=1,486) において、カドサイラは主要評価項目である浸潤性疾患のない生存期間 (IDFS) で優越性が検証された。  
「V-5 (4) - 1) 有効性検証試験」参照
5. 重大な副作用として、間質性肺疾患、心障害、過敏症、Infusion reaction、肝機能障害、肝不全、血小板減少症、末梢神経障害が報告されている。  
主な副作用として、悪心、けん怠感、鼻出血、頭痛、嘔吐、便秘、口内乾燥、食欲減退、関節痛等が報告されている。  
電子化された添付文書の「11. 副作用」、および「17. 臨床成績」の安全性の結果を参照すること。  
「VIII-8. 副作用」参照

### 3. 製品の製剤学的特性

特になし

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として	無	

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
作成されている資材		
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	カドサイラ点滴静注用 100mg 及び同 160mg の医薬品 医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項 について（令和 2 年 8 月 21 日 保医発 0821 第 2 号） （「X-14. 保険給付上の注意」参照）

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1) 承認条件

該当しない

### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

## 6. RMP の概要

該当しない

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

カドサイラ®点滴静注用 100mg  
カドサイラ®点滴静注用 160mg

#### (2) 洋名

KADCYLA® for Intravenous Infusion 100mg  
KADCYLA® for Intravenous Infusion 160mg

#### (3) 名称の由来

KADCYLA : 抗体薬物複合体 (Antibody-Drug Conjugate) に由来する。

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

トラスツズマブ エムタンシン (遺伝子組換え) (JAN)

#### (2) 洋名 (命名法)

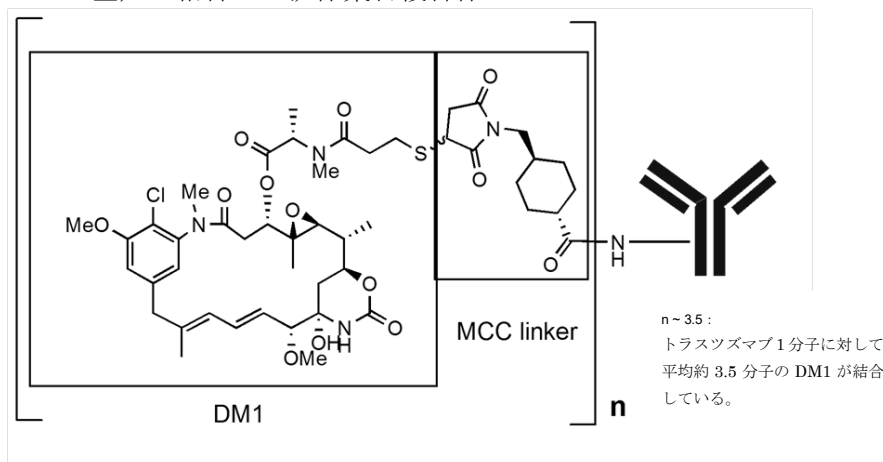
Trastuzumab Emtansine (Genetical Recombination) (JAN)  
trastuzumab emtansine (r-INN)

#### (3) ステム

-tansine : maytansinoid derivatives, antineoplastics

### 3. 構造式又は示性式

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-({3-[(3-{{(1*S*)-2-{{(1*S*,2*R*,3*S*,5*S*,6*S*,16*E*,18*E*,20*R*,21*S*)-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}-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



#### 4. 分子式及び分子量

分子式：

エムタンシン： $C_{47}H_{62}ClN_4O_{13}S$

トラスツズマブ（遺伝子組換え）：

軽鎖（ $C_{1032}H_{1599}N_{277}O_{335}S_6$ ）

重鎖（ $C_{2198}H_{3391}N_{585}O_{672}S_{16}$ ）

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

#### 5. 化学名（命名法）又は本質

トラスツズマブ エムタンシンは、抗体薬物複合体（分子量：約 151,000）であり、トラスツズマブ（遺伝子組換え）の平均 3.5 個の主に Lys 残基の  $\epsilon$  アミノ基に、メイタンシノイド DM1 に 4-[(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リンカーとして結合しているエムタンシン (4-({3- [(3- [(1*S*)-2- [(1*S*,2*R*,3*S*,5*S*,6*S*,16*E*,18*E*,20*R*,21*S*)-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}-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 ( $C_{47}H_{62}ClN_4O_{13}S$ ; 分子量: 958.53)) が結合している。

#### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

T-DM1

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

澄明性：澄明～乳白光を呈する  
色：無色～微褐色

##### (2) 溶解性

該当しない

##### (3) 吸湿性

該当しない

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当しない

##### (5) 酸塩基解離定数

該当しない

##### (6) 分配係数

該当しない

##### (7) その他の主な示性値

pH：4.7～5.3

浸透圧：183～235mOsm/kg

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	-20℃	ステンレス製容器	36 箇月	変化なし。
加速試験	2～8℃	ステンレス製容器	6 箇月	分解物増加を認めた。
苛酷試験	25℃/60%RH	ガラスバイアル	1 箇月	分解物増加を認めた。
	40℃/75%RH	ガラスバイアル	1 箇月	分解物増加、SDS キャピラリー電気泳動におけるメインピークの減少、力価の低下及び性状の変化を認めた。

試験項目：性状、pH、定量、純度試験、力価、等

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：ELISA 法（相対活性）

定量法：紫外吸収法

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

投与時溶解液（日局注射用水）に溶解して用いる注射剤（バイアル）

#### (2) 製剤の外観及び性状

白色の塊

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

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
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	

#### (5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体の有無：無し

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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> トラスツズマブ 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> トラスツズマブ 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ツズマブ 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ツズマブは、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。

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

該当しない

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

分解物、等

### 6. 製剤の各種条件下における安定性

<100mg 製剤/160mg 製剤>

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	2~8℃	48 箇月	ガラスバイアル	変化なし。
加速試験	25℃/60%RH	6 箇月	ガラスバイアル	変化なし。
苛酷試験	50℃/75%RH	6 箇月	ガラスバイアル	3 箇月時点から分解物増加を認めた。
光安定性試験	2~8℃、 総照度 120 万 lx・hr 及び 総近紫外放射エネルギー200W・h/m <sup>2</sup>		ガラスバイアル	変化なし。

試験項目：性状、pH、定量、純度試験、力価、等

### 7. 調製法及び溶解後の安定性

#### 注射剤の調製法

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. 適用上の注意（抜粋）】

- 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。
- 14.1.3 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。

#### 溶解後の安定性

<生理食塩液による希釈後の安定性>

160mg 製剤を注射用水で溶解し、生理食塩液にトラスツズマブ エムタンシン濃度が 0.5 又は 1.5mg/mL となるように希釈し、これを 5℃で 24 時間保存したところ、微粒子の生成を認めた。0.2µm インラインフィルター（ポリエーテルスルホン製）による微粒子のろ過前後で、タンパク質濃度に変化を認めなかった。

ただし、安定性及び無菌性の維持の観点から投与直前に溶解・希釈すること。

#### 【14. 適用上の注意（抜粋）】

- 14.1.2 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。
- 14.1.4 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。
- 14.2.1 0.2 又は 0.22µm 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。

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

### 【14. 適用上の注意（抜粋）】

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。

14.2.2 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。

## 9. 溶出性

該当しない

## 10. 容器・包装

### （1）注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

### （2）包装

〈カドサイラ点滴静注用 100mg〉

1 バイアル

〈カドサイラ点滴静注用 160mg〉

1 バイアル

### （3）予備容量

該当しない

### （4）容器の材質

〈カドサイラ点滴静注用 100mg〉

瓶：ガラス

キャップ：ポリプロピレン、アルミニウム

ゴム栓：ゴム

〈カドサイラ点滴静注用 160mg〉

瓶：ガラス

キャップ：ポリプロピレン、アルミニウム

ゴム栓：ゴム

## 11. 別途提供される資材類

特になし

## 12. その他

## V. 治療に関する項目

### 1. 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

### 2. 効能又は効果に関連する注意

<p>5. 効能又は効果に関連する注意</p> <p>&lt;効能共通&gt;</p> <p>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。</p> <p>5.2 本剤は、トラスツズマブ（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。</p> <p>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。</p> <p>&lt;HER2 陽性の乳癌における術後薬物療法&gt;</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
---

#### <解説>

- 5.1 本剤の適応患者を 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としており、本剤の作用機序から期待される効果を得るためには、HER2 陽性を適切な検査により確認することが重要であることから設定した。
- 5.2 HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌に対する本剤の有効性・安全性が検証された海外第Ⅲ相臨床試験（TDM4370g 試験）における対象は、トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による化学療法の治療歴を有する HER2 陽性の切除不能な局所進行又は転移性乳癌患者であり、これらの患者集団において有効性・安全性が認められている。また、海外第Ⅱ相臨床試験（TDM4374g 試験）においては、アントラサイクリン系薬剤、タキサン系薬剤、カペシタビン、トラスツズマブ、ラパチニブの治療歴を有する患者を対象としていた。海外第Ⅱ相臨床試験（TDM4258g 試験）及び国内第Ⅱ相臨床試験（JO22997 試験）においてもトラスツズマブ既治療に加え、化学療法既治療例を対象としており、これらの試験に登録された対象患者のうちタキサン系薬剤による既治療例はそれぞれ 83.9%及び 87.7%であった。
- HER2 陽性の乳癌における術後薬物療法としての本剤の有効性・安全性が検証された海外第Ⅲ相臨床試験（BO27938 試験）における対象は、トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による術前薬物療法により pCR が認められなかった HER2 陽性早期乳癌患者であり、これらの患者集団において有効性・安全性が認められている。
- 以上のように、本剤の有効性及び安全性の評価を行った臨床試験がトラスツズマブ及びタキサン系薬剤既治療例にほぼ限られていることから設定した。
- 5.3 術前薬物療法における本剤の有効性・安全性を検証した臨床試験成績は得られていないことから設定した。
- 5.4 HER2 陽性の乳癌における術後薬物療法に対する本剤の有効性・安全性が検証された海外第Ⅲ相臨床試験（BO27938 試験）における対象は、トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による術前薬物療法により pCR が認められなかった HER2 陽性早期乳癌患者であることから設定した。
- 5.5 本剤の使用にあたっては「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、患者の選択を適切に行う必要があるため設定した。

### 3. 用法及び用量

#### （1）用法及び用量の解説

通常、成人にはトラスツズマブ 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。

## (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

海外第Ⅰ相臨床試験 (TDM3569g 試験) において本剤 0.3、0.6、1.2、2.4、3.6 及び 4.8mg/kg (体重) (3 週間間隔) が検討され、4.8mg/kg 投与において、用量制限毒性である Grade 4 の血小板減少症が認められたため、本剤 1 回 3.6mg/kg (体重) を 3 週間間隔が最大耐量とされた。本邦では国内第Ⅰ相臨床試験 (JO22591 試験) において本剤 1.8、2.4 及び 3.6mg/kg (体重) (3 週間隔投与) の 3 用量が検討され、海外と同様に 3.6mg/kg (体重) (3 週間間隔投与) が最大耐量とされた。

その後、国内外第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験 (TDM4258g 試験、TDM4374g 試験、JO22997 試験及び TDM4370g 試験) において、本用法及び用量における有効性・安全性が確認された。これらのことから、HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌における用法及び用量は、3.6mg/kg (体重) (3 週間間隔投与) とされた。

海外第Ⅲ相臨床試験 (BO27938 試験) では HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌と同じ 3.6mg/kg (体重) (3 週間間隔投与) の投与が行われ、本剤の有効性・安全性が確認された。本試験では本剤の投与回数が 14 回までと規定されていたため、術後薬物療法の場合には投与回数は 14 回までとされた。

## 4. 用法及び用量に関連する注意

<b>7. 用法及び用量に関連する注意</b>		
<b>&lt;効能共通&gt;</b>		
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	
<b>&lt;HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌&gt;</b>		
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 $>3\times\text{ULN}$ かつ総ビリルビン $>2\times\text{ULN}$ の場合は中止すること。
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	
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 $>3\times\text{ULN}$ かつ総ビリルビン $>2\times\text{ULN}$ の場合は中止すること。
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	
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。	
<ul style="list-style-type: none"> <li>・症候性うっ血性心不全</li> <li>・Grade 3 又は 4 の左室収縮機能不全 (LVSD)</li> <li>・Grade 3 もしくは 4 の心不全、又は LVEF<math>&lt;45\%</math>を伴う Grade 2 の心不全</li> </ul>	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 段落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

#### <解説>

7.1 HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌において本剤の有用性が認められた試験では、いずれにおいても本剤 3.6mg/kg (体重) 投与による単剤治療であり、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用による有効性・安全性は確立していないことから設定した。

また、HER2 陽性の乳癌における術後薬物療法としての本剤の有用性が検証された海外第 III 相臨床試験 (BO27938 試験) は、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法に関する検討が目的ではなかったが、ホルモン受容体陽性例の場合には各国の関連する診療ガイドライン

に基づき内分泌療法と本剤との併用が許容されており、結果として、ホルモン受容体陽性例（532/740 例\*）のうち 98.7%（525/532 例）が同時併用で内分泌療法を実施した上での有効性及び安全性の成績が報告された。

\*：安全性解析対象集団

「V-5（4）-1）有効性検証試験：BO27938 試験（KATHERINE 試験）」参照

7.2 本剤の点滴投与時間については、本剤投与中に Infusion reaction（発熱、悪寒、嘔気、嘔吐、頭痛、発疹等）が発現する可能性があることから、本剤を用いたいずれの臨床試験においても本剤は 1 回 3.6mg/kg（体重）を初回投与時は 90 分かけて投与し、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こととした。この投与時間で実施した臨床試験において安全性が確認されたことから、この注意を設定した。

7.3 承認された用法及び用量で実施した海外の臨床試験において、休薬・減量基準に従うことにより投与継続が可能であった。

HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌においては、国内で実施した臨床試験の結果、海外と同様の忍容性が示されたことから、海外第Ⅲ相臨床試験（TDM4370g 試験）及び国内第Ⅱ相臨床試験（JO22997 試験）の休薬・減量基準及び使用経験に基づき、用法及び用量に関連する注意を設定した。

HER2 陽性の乳癌における術後薬物療法においては、海外第Ⅲ相臨床試験（BO27938 試験）の休薬・減量基準及び使用経験に基づき、用法及び用量に関連する注意を設定した。

1 段階減量では通常投与量の約 80%の投与量、2 段階減量では 1 段階減量の 80%の投与量として設定した。

7.3.1、7.3.6 左室駆出率（LVEF）低下については、本剤を構成しているトラスツズマブにおいて認められており、本剤においても同事象が認められていることから設定した。

7.3.2～7.3.4、7.3.7～7.3.11、7.3.13、7.3.14

AST 及び ALT 上昇、高ビリルビン血症、結節性再生性過形成、血小板減少症、間質性肺疾患及び放射線肺臓炎が本剤において認められていることから設定した。

7.3.5、7.3.12 末梢神経障害は、本剤を構成している DM1 がチューブリン重合阻害作用を有し、本剤においても末梢神経障害が認められていることから設定した。

## 5. 臨床成績

### （1）臨床データパッケージ

〈HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌〉

地域	試験番号	相	試験方法	対象	登録例数	治療群	資料区分
海外	TDM4370g / BO21977 (EMILIA)	Ⅲ	ランダム化非盲検 2 群	HER2 陽性転移性乳癌（タキサン系薬剤及びトラスツズマブ既治療）	991	本剤群 カペシタビン＋ラパチニブ群	評価
	TDM4258g	Ⅱ	非盲検単群	HER2 陽性転移性乳癌（化学療法及び HER2 標的療法既治療）	112	本剤群	評価
	TDM4374g	Ⅱ	非盲検単群	HER2 陽性転移性乳癌（アントラサイクリン系薬剤、タキサン系薬剤、カペシタビン、トラスツズマブ及びラパチニブ既治療）	110	本剤群	評価
	TDM3569g	Ⅰ	非盲検用量漸増	HER2 陽性転移性乳癌（化学療法及びトラスツズマブ既治療）	54	本剤群	評価
	TDM4450g / BO21976	Ⅱ	ランダム化非盲検 2 群	HER2 陽性転移性乳癌（化学療法未治療）	137	本剤群 ドセタキセル＋トラスツズマブ群	参考
	TDM4688g	Ⅱ	非盲検単群	HER2 陽性転移性乳癌（トラスツズマブ既治療）	51	本剤又は 本剤＋ペルツズマブ群	参考

地域	試験番号	相	試験方法	対象	登録例数	治療群	資料区分
	TDM4373g / BO22495	I / II	非盲検 用量漸増	HER2 陽性転移性乳癌 (化学療法及び HER2 標的療法既治療又は化学療法未治療)	67	本剤+ペルツズマブ群	参考
国内	JO22997	II	非盲検 単群	HER2 陽性転移・再発乳癌 (化学療法及びトラスツズマブ既治療)	76	本剤群	評価
	JO22591	I	非盲検 用量漸増	HER2 陽性転移・再発乳癌 (化学療法及びトラスツズマブ既治療)	10	本剤群	評価

<HER2 陽性の乳癌における術後薬物療法>

地域	試験番号	相	試験方法	対象	登録例数	治療群	資料区分
海外	BO27938 (KATHERINE)	III	ランダム化 非盲検 2群	HER2 標的療法を含む術前薬物療法により病理学的完全奏効が得られなかった HER2 陽性早期乳癌患者 (術後薬物療法)	1,486	本剤群 トラスツズマブ群	評価

(2) 臨床薬理試験

<日本人における成績>

J022591 試験<sup>4)</sup>

目的：本剤の安全性、忍容性及び薬物動態の検討

試験デザイン：非盲検、用量漸増試験

対象患者：HER2 陽性転移・再発乳癌患者 (化学療法及びトラスツズマブ既治療) 10 例  
(1.8mg/kg 群：1 例、2.4mg/kg 群：4 例、3.6mg/kg 群：5 例)

投与方法：本剤 1.8mg/kg、2.4mg/kg 又は 3.6mg/kg<sup>注)</sup> を 3 週間間隔で点滴静注投与。

評価項目：主要評価項目；安全性、薬物動態

副次的評価項目；有効性、左室駆出率低下、抗治療薬抗体

試験結果：安全性評価対象症例 10 例中 10 例に 132 件の有害事象が認められ、その内訳は 1.8mg/kg 群で 1 例中 1 例に 6 件、2.4mg/kg 群で 4 例中 4 例に 61 件、3.6mg/kg 群で 5 例中 5 例に 65 件であった。MTD は 3.6mg/kg と推定された。本剤の忍容性は概ね良好であった。

(薬物動態に関しては「VII. 薬物動態に関する項目」参照のこと)

注) 承認された用法及び用量は 3.6mg/kg (体重) を 3 週間間隔投与である。「V-3. 用法及び用量」参照。

<外国人における成績>

TDM4688g 試験<sup>5)</sup>

目的：本剤の QTcF 間隔への影響の検討、本剤及びペルツズマブの併用投与時の安全性の検討

試験デザイン：非盲検、単群試験

実施国：米国

対象患者：HER2 陽性転移性乳癌患者 (トラスツズマブ既治療) 51 例

投与方法：本剤 3.6mg/kg を 3 週間間隔で静脈内投与。

本剤単独投与で早期病勢進行が認められ、試験継続にて本剤とペルツズマブを併用投与することを選択した場合は、上記本剤投与に加え、ペルツズマブとして初回用量 840mg/kg、維持用量 420mg/kg を 3 週間隔で静脈内投与。

評価項目：主要評価項目；本剤投与後の設定時点におけるベースライン値による調整後の QTcF 間隔

副次的評価項目；心電図、有効性、安全性、薬物動態/薬力学

試験結果：QT/QTc 間隔に対する本剤の影響が 5ms 未満であったため、ICH E14 における QT/QTc 試験の陰性の基準を満たした。95%片側信頼区間は、すべての時点で 10ms 未満であった。

### (3) 用量反応探索試験

〈日本人における成績〉

#### J022997 試験<sup>6)</sup>

目的：本剤の有効性及び安全性の検討

試験デザイン：非盲検、単群試験

対象患者：HER2 陽性転移・再発乳癌患者（化学療法及びトラスツズマブ既治療）73 例

投与方法：本剤 3.6mg/kg を 3 週間間隔で点滴静注投与。

評価項目：主要評価項目；効果判定委員会評価による奏効率

副次的評価項目；治験責任医師又は治験分担医師評価による奏効率、無増悪生存期間、全生存期間、臨床的有用率、安全性、等

試験結果：有効性；奏効率は 38.4%であった。

安全性；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、けん怠感 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。

なお、本剤の投与サイクル数の中央値は 8.0 サイクル、投与サイクル数の範囲は 1 サイクルから 22 サイクルであった。また、用量強度の中央値は、90.40%であった。

### (4) 検証的試験

#### 1) 有効性検証試験

〈外国人における成績〉

#### TDM4370g 試験（EMILIA 試験）<sup>7,8)</sup>

目的：本剤の有効性及び安全性の検討

試験デザイン：ランダム化、非盲検 2 群、比較試験

実施国：ブラジル、カナダ、ボスニア・ヘルツェゴビナ、フランス、フィンランド、ドイツ、英国、イタリア、ポーランド、スウェーデン、ブルガリア、メキシコ、ニュージーランド、スロベニア、韓国、フィリピン、ロシア、シンガポール、台湾、香港、スペイン、ポルトガル、デンマーク、スイス、インド、米国（以上 26 カ国）

対象患者：HER2 陽性転移性乳癌患者（タキサン系薬剤及びトラスツズマブ既治療）991 例

投与方法：本剤群（495 例）；本剤 3.6mg/kg を 3 週間間隔で点滴静注投与。

Cap+Lap 群（496 例）；Lap 1250mg を 1 日 1 回経口投与で繰り返す。

Cap 1000mg/m<sup>2</sup> を 1 日 2 回 2 週間経口投与、1 週間休薬を 1 サイクルとして繰り返す。

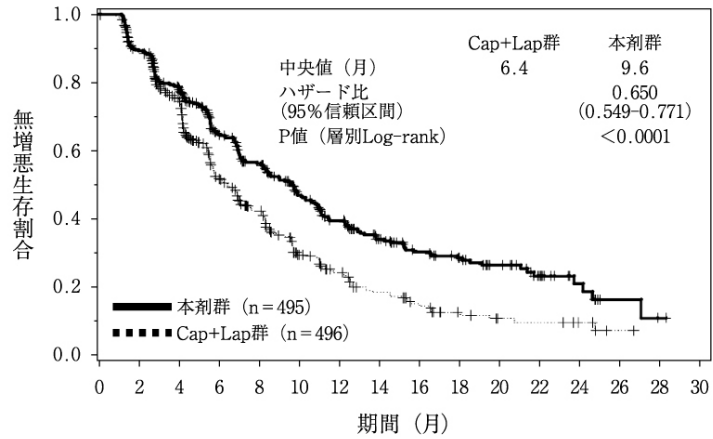
Cap：カペシタビン、Lap：ラパチニブ

評価項目：主要評価項目；独立判定委員会評価による無増悪生存期間、全生存期間、安全性

副次的評価項目；治験責任医師評価による無増悪生存期間、奏効率、奏効期間、臨床的有用率、等

試験結果：有効性；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。

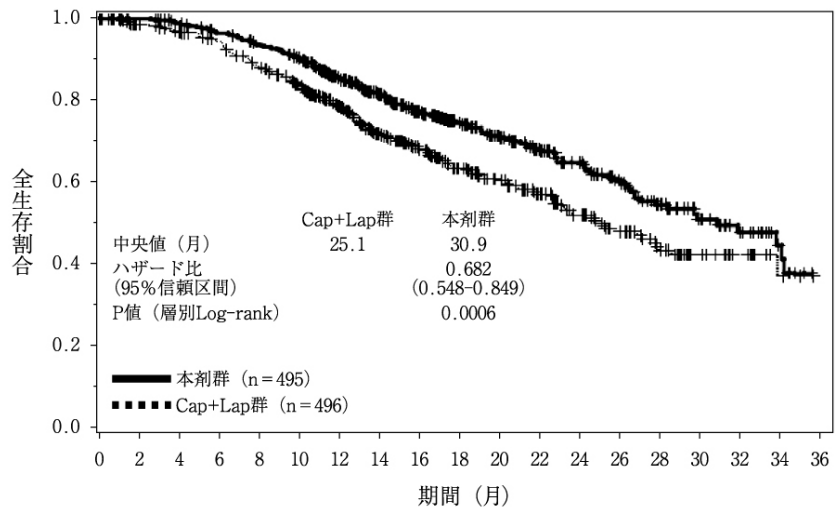
TDM4370g 試験の無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線



<リスク集合の大きさ>

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



<リスク集合の大きさ>

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

安全性；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、けん怠感 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。

#### B027938 試験 (KATHERINE 試験) <sup>9, 10)</sup>

目的：本剤の有効性及び安全性の検討

試験デザイン：ランダム化、非盲検 2 群、比較試験

実施国：アルゼンチン、オーストラリア、ベルギー、ブラジル、カナダ、中国、コロンビア、チェコ共和国、フランス、ドイツ、ギリシャ、グアテマラ、香港、アイルランド、イスラエル、イタリア、メキシコ、パナマ、ペルー、セルビア、南アフリカ、スペイン、スウェーデン、スイス、台湾、トルコ、英国、米国 (以上 28 カ国)

対象患者：抗 HER2 療法を含む術前薬物療法により病理学的完全奏効 (pCR) が得られなかった HER2 陽性早期乳癌患者 1,486 例

pCR：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。

投与方法：本剤群（743例）；本剤 3.6mg/kg を3週間間隔で点滴静注投与（14サイクル）。

トラスツズマブ群（743例）；トラスツズマブ 6mg/kg を3週間間隔で点滴静注投与（14サイクル）。

ただし、最終のトラスツズマブ投与から6週間以上経過していた場合は、初回投与量を8mg/kgとする。

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%）で内分泌療法が併用されていた。

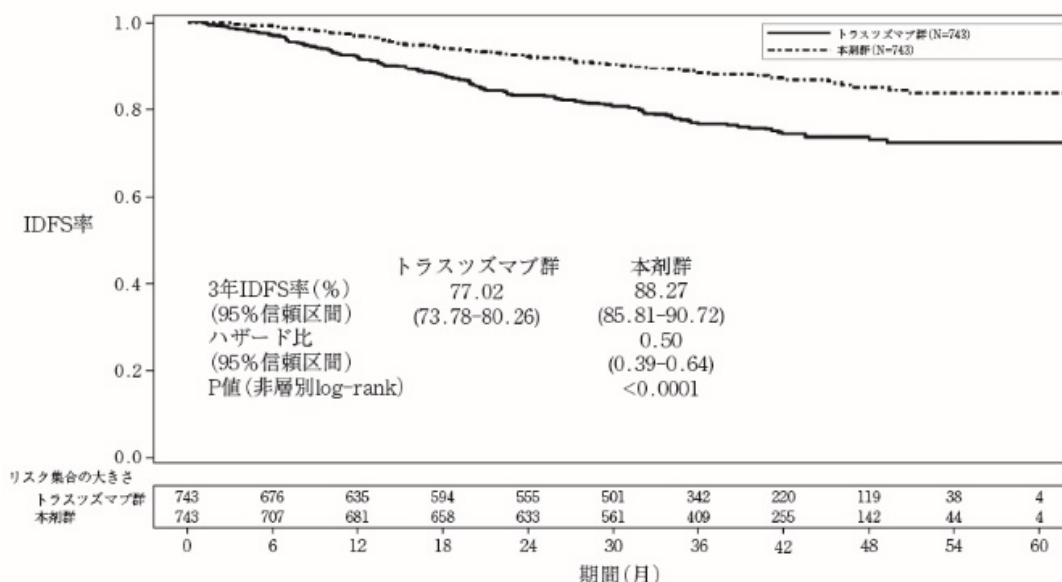
評価項目：主要評価項目；浸潤性疾患のない生存期間（IDFS）

IDFS：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。

副次的評価項目；乳癌以外の二次性原発癌をイベントとして含むIDFS、無病生存期間、全生存期間、遠隔再発までの期間、安全性、等

試験結果：有効性；IDFS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）。

B027938 試験の IDFS の Kaplan-Meier 曲線



安全性；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。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

① 使用成績調査（KAD1301）

目的：HER2陽性の手術不能又は再発乳癌を対象とし、本剤の使用実態下における副作用の発

現状況、未知の副作用、主治医判定に基づく奏効率、安全性、有効性に影響を与えると考  
えられる要因について把握する。

安全性検討事項：

- ・重要な特定されたリスク：間質性肺疾患、肝機能障害/結節性再生性過形成、心機能障  
害（左室機能不全、うっ血性心不全）、過敏症、Infusion  
reaction、血小板減少症、末梢神経障害
- ・重要な不足情報：肝機能障害を有する患者における安全性

重点調査項目：血小板数減少、肝機能障害

調査期間：2014年7月～2017年6月

観察期間：投与開始日より最長6カ月間

症例数：安全性解析対象症例数250例、有効性解析対象症例数191例

調査結果：安全性；安全性解析対象症例250例における副作用発現割合は69.6%（174/250例）  
であった。主な副作用は、血小板数減少54.4%（136/250例）、アスパラギン  
酸アミノトランスフェラーゼ増加31.2%（78/250例）、アラニンアミノトラ  
ンスフェラーゼ増加20.0%（50/250例）、肝機能異常8.0%（20/250例）、鼻  
出血6.8%（17/250例）であった。重篤な副作用発現割合は14.4%（36/250  
例）であった。主な重篤な副作用は、血小板数減少5.6%（14/250例）、貧血、  
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトラ  
ンスフェラーゼ増加が各1.2%（3/250例）、腫瘍出血、心不全、食道静脈瘤出  
血及び倦怠感が各0.8%（2/250例）であった。重篤な副作用のうち、本剤と  
の関連性が否定できない死亡は3例であり、その内訳は、胃静脈瘤/胃腸出  
血/肝萎縮/肝不全/食道静脈瘤出血/門脈圧亢進症が1例、脳梗塞が1例、  
血液量減少性ショックが1例であった。

有効性；有効性解析対象症例191例における奏効率は28.8%（55/191例）であり、  
その内CRは4.2%（8/191例）、PRは24.6%（47/191例）であった。

② 第I相臨床試験より継続する製造販売後臨床試験（JO22591試験）

目的：HER2陽性の進行・再発乳癌を対象として本剤単剤の静脈内投与時における安全性、忍  
容性、薬物動態を検討する。併せて、有効性について探索的に検討する。

安全性検討事項：該当なし

有効性検討事項：HER2陽性の進行・再発乳癌患者における有効性

主要評価項目：安全性、薬物動態

副次的評価項目：有効性、左室駆出率低下、抗トラスツズマブ エムタンシン抗体

調査期間：2009年9月18日～2014年6月23日〔第1症例の同意日～最終症例の最終検査  
（観察）日〕

本剤の承認日（2013年9月20日）以降、製造販売後臨床試験として継続。

観察期間：同意取得日から最終の安全性フォローアップ観察日まで。

投与方法：Continual Reassessment Method（CRM）に基づいて各被験者の1回投与量（1.8、  
2.4、3.6 mg/kg<sup>注</sup>）を決定し、21日間ごとに点滴静注する。

- ・コホート1（1.8 mg/kg）
- ・コホート2（2.4 mg/kg）
- ・コホート3（3.6 mg/kg）

症例数：10例（コホート1に1例、コホート2に4例、コホート3に5例）

試験結果：安全性；安全性解析対象症例10例において、有害事象は100.0%（10/10例）に認め  
られた。主な有害事象は、悪心80.0%（8/10例）、関節痛70.0%（7/10例）、  
発熱及び食欲減退各60.0%（6/10例）、下痢及び疲労各50.0%（5/10例）で  
あった。

なお、試験期間中の死亡は認められなかった。

有効性；有効性解析対象症例10例における試験終了時の最良総合効果は、PRが2  
例、SDが6例、PDが2例であった。

薬物動態；薬物動態に関しては「VII-（2）1）単回投与時（日本人における成績）」

参照のこと。

注) 承認された用法及び用量は 3.6mg/kg (体重) を 3 週間間隔投与である。「V-3. 用法及び用量」参照

③ 第 II 相臨床試験より継続する製造販売後臨床試験 (JO22997 試験)

目的: HER2 陽性の局所進行・再発又は転移性乳癌に対する抗悪性腫瘍剤による全身性化学療法歴及びトラスツズマブによる治療歴を有する患者を対象として本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討する。

安全性検討事項: 該当なし

有効性検討事項: HER2 陽性の局所進行・再発又は転移性乳癌患者における有効性

主要評価項目: 効果判定委員会の評価に基づく奏効率

副次的評価項目: 有効性、安全性、薬物動態、抗トラスツズマブ エムタンシン抗体

調査期間: 2010 年 9 月 21 日～2014 年 6 月 6 日 [第 1 症例の同意日～最終症例の最終検査 (観察) 日]

本剤の承認日 (2013 年 9 月 20 日) 以降、製造販売後臨床試験として継続。

観察期間: 同意取得日から最終観察日まで。

投与方法: 3.6 mg/kg を 21 日間隔にて点滴静注する。

症例数: 安全性評価対象集団 73 例、有効性評価対象集団 73 例

試験結果: 安全性; 安全性解析対象症例 73 例において、有害事象は 95.9% (70/73 例) に認められた。主な有害事象は、悪心 32 例 (43.8%)、鼻出血 31 例 (42.5%)、発熱 28 例 (38.4%)、鼻咽頭炎 26 例 (35.6%)、倦怠感 24 例 (32.9%)、食欲減退 22 例 (30.1%)、血小板数減少 21 例 (28.8%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 16 例 (21.9%)、頭痛 15 例 (20.5%) であった。  
なお、試験期間中の死亡は認められなかった。

有効性; 有効性解析対象症例 73 例において、効果判定委員会の評価に基づく奏効率 (2013 年 1 月 31 日までに実施された画像検査結果に基づく) は、38.4% (28/73 例) (90%信頼区間: 28.8~48.6) であり、奏効例 (CR+PR) は 73 例中 28 例であった。

薬物動態; 薬物動態に関しては「VII-(2)2) 反復投与時 (日本人における成績)」参照のこと。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

抗 HER2<sup>注)</sup> ヒト化モノクローナル抗体、チューブリン重合阻害薬

注) 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*)

注意: 関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子化された添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・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。

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、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。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、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>3, 11-15)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 結合活性 (HER2、Fcγ 受容体) (*in vitro*)

###### ① HER2 との結合活性<sup>13)</sup>

トラスツズマブと DM1 が MCC リンカーを介して共有結合したことにより、HER2 との結合特性が影響を受けていないか、トラスツズマブを対照として比較したところ、トラスツズマブ エムタンシン (T-DM1) はトラスツズマブと同程度の HER2 結合活性を示したことから、T-DM1 は、HER2 陽性腫瘍細胞に DM1 を到達させる能力という点で、必要な条件を備えていることが示唆された。

SPR 分析による HER2 と T-DM1/トラスツズマブとの結合活性

リガンド	結合速度定数 $k_a$ ( $1/Ms \times 10^5$ )	解離速度定数 $k_d$ ( $1/s \times 10^{-4}$ )	解離定数 $K_D$ (nmol/L)
トラスツズマブ	$2.16 \pm 0.194$	$2.21 \pm 0.542$	$1.01 \pm 0.178$
T-DM1	$2.07 \pm 0.162$	$2.23 \pm 0.340$	$1.08 \pm 0.193$

T-DM1: 標準物質を含む 5 ロットの平均値

平均値 ± 標準偏差

###### ② ヒト Fcγ 受容体との結合活性<sup>14)</sup>

低親和性 FcγR (FcγRIIa, FcγRIIb, FcγRIIIa) に対する結合活性は、トラスツズマブよりも 2~6 倍強かったものの、高親和性 FcγR (FcγRIa) に対しては同程度の結合活性を示し、大きな差を認めなかった。

T-DM1 は、トラスツズマブと同様に HER2、FcγR に対する結合活性を示した。トラスツズマブにリンカーを介して DM1 を共有結合させたことによる明らかな変化は認められず、トラスツズマブの生物活性が保持されていた。

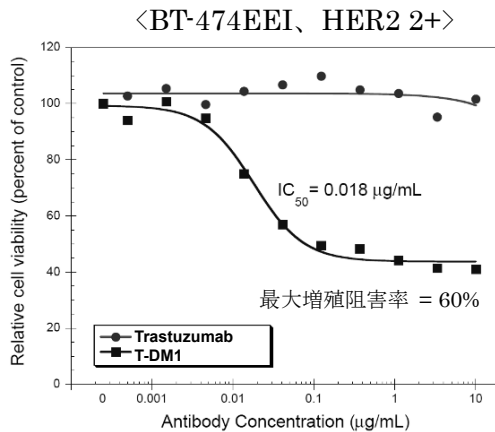
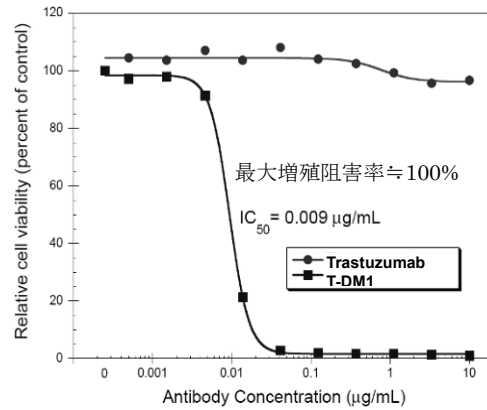
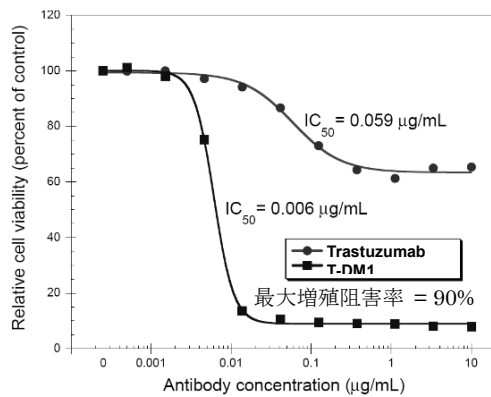
##### 2) *In vitro* における腫瘍増殖抑制活性<sup>11)</sup>

トラスツズマブ感受性及び非感受性の乳癌細胞株をトラスツズマブ エムタンシン (T-DM1) 又はトラスツズマブ存在下で培養することにより、腫瘍増殖に対する抑制効果を評価したところ、T-DM1 は、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) の増殖に対してトラスツズマブよりも抑制活性を示し、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 及び BT-474EEI) に対しても増殖抑制活性を示した。

一方、トラスツズマブ及び T-DM1 は、正常レベルの HER2 を発現している乳癌細胞株 (MCF7) 及び HER2 陰性の乳癌細胞株 (MDA-MB-468) に対する増殖を阻害しなかったことから、T-

DM1 は HER2 陽性細胞株に選択性を示すことが確認された。

HER2 発現量の異なる乳癌細胞株に対する T-DM1 の腫瘍増殖抑制活性、トラスツズマブとの比較  
 <SK-BR-3、HER2 3+> <KPL-4、HER2 3+>



IC<sub>50</sub> : 50%阻害濃度

3) 作用機序 (*in vitro*)

①細胞周期に対する作用<sup>11)</sup>

トラスツズマブ感受性のヒト乳癌細胞株 SK-BR-3 及び BT-474 を用いて、トラスツズマブ及びトラスツズマブ エムタンシン (T-DM1) の細胞周期の進行に対する作用を比較した。両細胞株を 48 時間薬剤と培養した後、トリプシン処理により細胞を剥離して細胞周期を分析したところ、トラスツズマブの場合は、G1 期で細胞周期は停止し、G0/G1 期細胞が増え、S 期細胞が減少した。一方、T-DM1 の場合は、G2/M 期細胞が増加した。

T-DM1 による細胞周期への作用については、トラスツズマブが細胞増殖抑制活性を示さなかった HER2 陽性ヒト乳癌細胞株 KPL-4 を用いて、24 時間培養後における細胞周期の解析及びアポトーシスの指標である sub-G0/G1 領域を調べたところ、T-DM1 は、G2/M 期細胞及びアポトーシス細胞 (sub-G0/G1 領域) の両者を用量依存的に増加させた。

②ADCC 活性<sup>14)</sup>

エフェクター細胞としてヒト末梢血単核細胞 (PBMC)、標的細胞として HER2 陽性のヒト乳癌細胞株 BT-474 を用い、エフェクター細胞と標的細胞の比を 25 : 1 として抗体存在下で 3 時間培養し、トラスツズマブ エムタンシン (T-DM1) 及びトラスツズマブの ADCC 活性について評価したところ、T-DM1 はトラスツズマブよりも ADCC 活性を示した。

T-DM1 とトラスツズマブによる ADCC 活性、EC<sub>50</sub> 値による比較

抗体	EC <sub>50</sub> (ng/mL)		
	Test 1	Test 2	Test 3
トラスツズマブ	20.5 (0.644)	11.2 (0.571)	8.69 (0.899)
T-DM1 標準物質	13.2	6.39	7.81

EC<sub>50</sub>: 50%有効濃度 ( ): T-DM1 標準物質の ADCC 活性に対する相対比  
 相対比: T-DM1 標準物質の EC<sub>50</sub> 値 / トラスツズマブの EC<sub>50</sub> 値

T-DM1 とトラスツズマブによる ADCC 活性、最大細胞傷害活性による比較

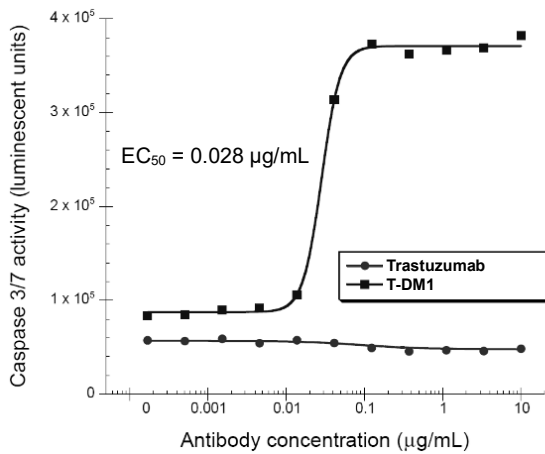
抗体	ADCC による最大傷害活性 (%)		
	Test 1	Test 2	Test 3
トラスツズマブ	15.0 (0.701)	26.5 (0.701)	28.3 (0.813)
T-DM1 標準物質	21.4	37.8	34.8

( ): T-DM1 標準物質の最大細胞傷害活性に対する相対比  
 相対比: トラスツズマブの最大傷害活性 / T-DM1 標準物質の最大傷害活性

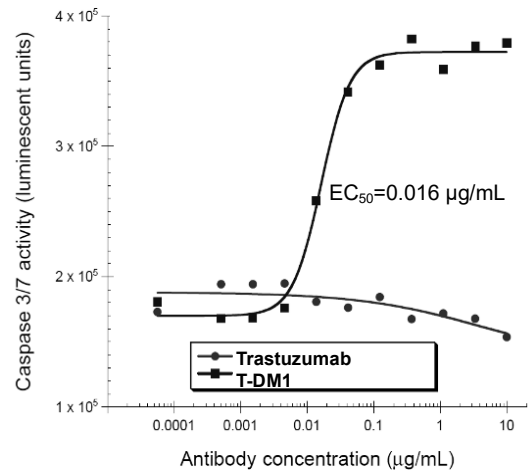
③ アポトーシス誘導作用<sup>11)</sup>

SK-BR-3、BT-474 及び KPL-4 乳癌細胞株をトラスツズマブ エムタンシン (T-DM1) 又はトラスツズマブ存在下で 48 時間培養し、カスパーゼ-3/7 の活性化を指標としてアポトーシス誘導作用を評価したところ、T-DM1 は、3 つの細胞株のいずれに対してもカスパーゼ-3/7 の活性を誘導したが、トラスツズマブにはこのような効果は認められなかった。

T-DM1 によるヒト乳癌細胞株に対するアポトーシス誘導、トラスツズマブとの比較  
 <SK-BR-3> <KPL-4>



EC<sub>50</sub>: 50%有効濃度



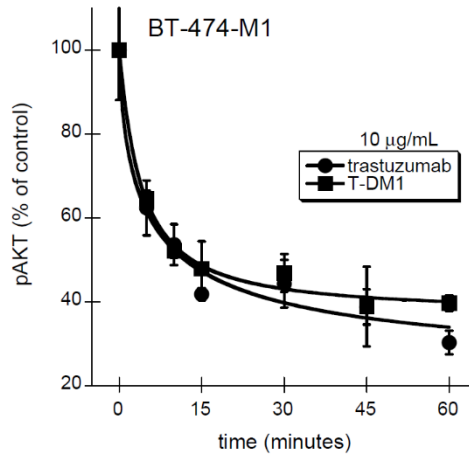
④ シグナル伝達に対する作用<sup>11)</sup>

トラスツズマブが細胞増殖抑制効果を示すにあたり、トラスツズマブによる HER3 リン酸化阻害及び PI3K/AKT シグナル伝達経路の抑制作用が重要な役割を果たしているため、本経路のシグナル伝達分子である AKT のリン酸化に対するトラスツズマブ エムタンシン (T-DM1) の作用を検討した。

トラスツズマブ感受性の乳癌細胞株 BT-474-M1 を T-DM1 又はトラスツズマブ処理し、AKT1 分子中の Ser473 リン酸化に対する影響を ELISA にて検出したところ、トラスツズマブ及び T-DM1 は、いずれもトラスツズマブ感受性乳癌細胞の PI3K/AKT 経路シグナル伝達の阻害が認められた。

また、トラスツズマブ非感受性の乳癌細胞株 KPL-4 を用いて AKT リン酸化のウエスタン分析を実施したところ、トラスツズマブは PI3K シグナル (pAKT として検出) を阻害しなかったが、T-DM1 は PI3K/AKT 経路のシグナル伝達を阻害した。

T-DM1 及びトラスツズマブによる AKT リン酸化の抑制活性



⑤HER2の細胞外ドメイン (ECD) 遊離 (シェディング) に対する作用<sup>11)</sup>

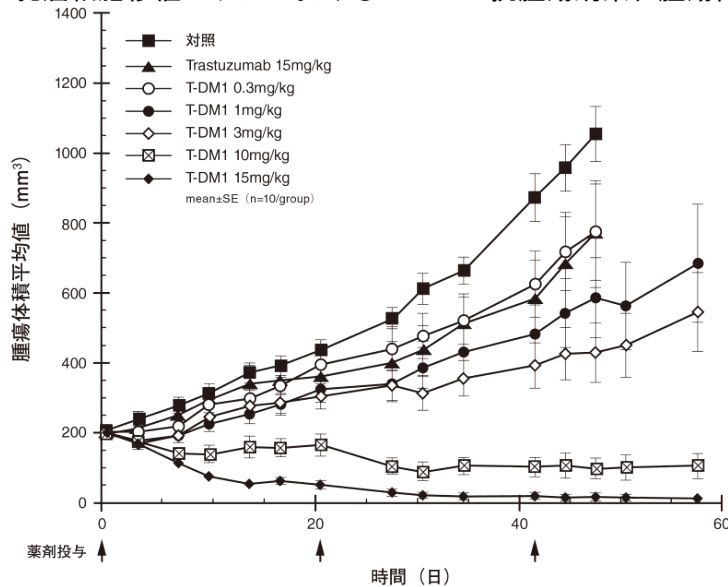
T-DM1によるHER2シェディング阻害活性について、乳癌細胞株BT-474-M1をトラスツズマブ エムタンシン (T-DM1)、トラスツズマブあるいはコントロール抗体で24時間処理した培養上清中に含まれる可溶性HER2 ECD量を測定することで調べたところ、T-DM1はHER2 ECDシェディングに対し、トラスツズマブと同程度の阻害活性を示した。

4) 腫瘍移植モデルにおける抗腫瘍効果<sup>12)</sup>

①BT-474EEI乳癌細胞移植モデルにおける抗腫瘍効果 (マウス)

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BT-474EEIを同所移植したマウスに、トラスツズマブ エムタンシン (T-DM1) 0.3、1、3、10、15mg/kg又はトラスツズマブ 15mg/kgを3週間に1回計3回静脈内投与して腫瘍体積の推移をみたところ、T-DM1は抗腫瘍効果を示した。

BT-474EEI乳癌細胞移植モデルにおけるT-DM1の抗腫瘍効果、腫瘍体積の推移



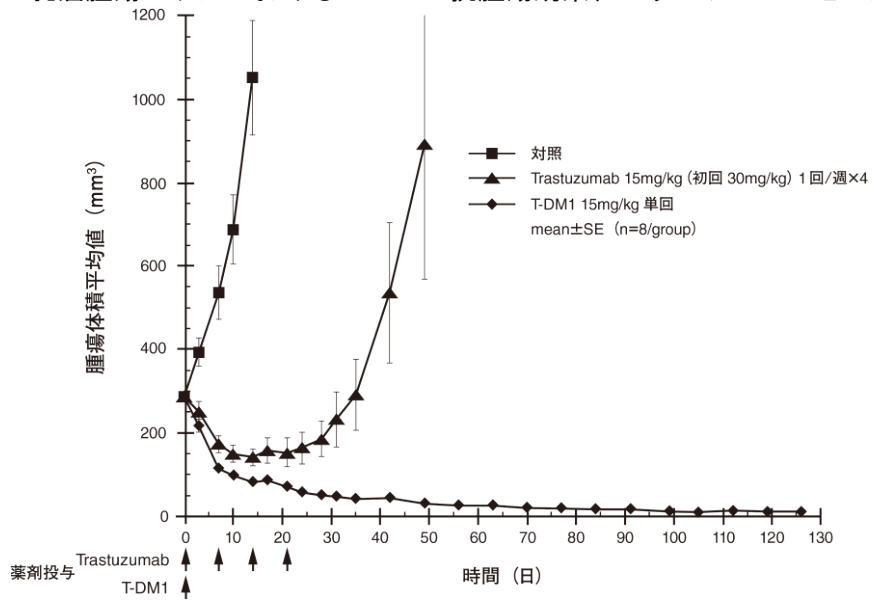
②KPL-4乳癌細胞移植モデルにおける抗腫瘍効果 (マウス)

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を同所移植したマウスに、トラスツズマブ エムタンシン (T-DM1) 15mg/kgを単回静脈内投与又はトラスツズマブ 15mg/kgを週1回計4回 (初回のみ30mg/kg) 腹腔内投与して腫瘍体積の推移をみた。トラスツズマブ投与群は、KPL-4細胞に対し腫瘍増殖抑制効果を示して腫瘍を退縮させたが、投与期間終了後に腫瘍は速やかに再増殖した。一方、T-DM1は、126日間の観察期間を通して

持続的に腫瘍退縮効果を示した。

\* : KPL-4 細胞は、*in vitro* 細胞増殖試験ではトラスツズマブに非感受性であるが、トラスツズマブによるADCCには感受性を示す。

### KPL-4 乳癌腫瘍モデルにおける T-DM1 の抗腫瘍効果、トラスツズマブとの比較



(3) 作用発現時間・持続時間  
該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

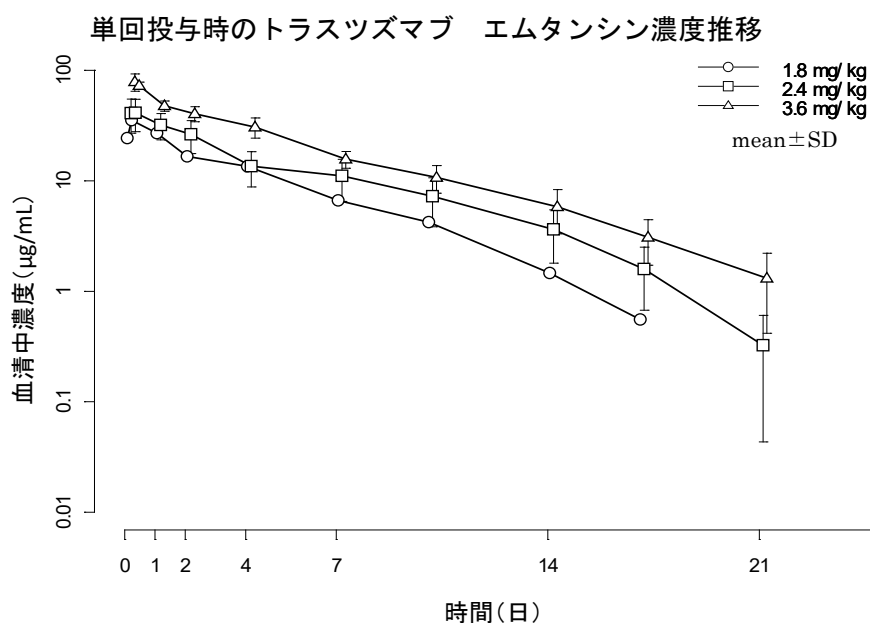
#### (1) 治療上有効な血中濃度

「VII-1 (2) 臨床試験で確認された血中濃度」参照

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与時 (日本人における成績)

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>注)</sup> を 90 分 (±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にあった。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>16)</sup>。



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

mean±SD

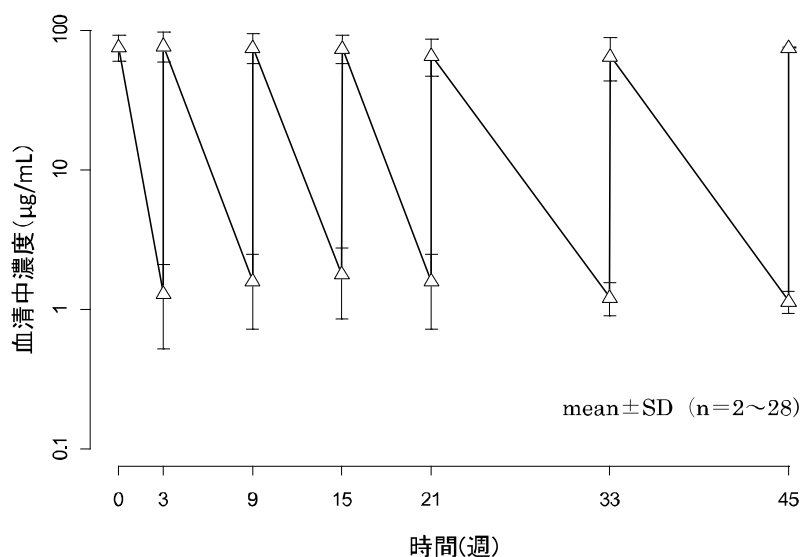
注) 承認された用法及び用量は 3.6mg/kg (体重) を 3 週間間隔投与である。

「V-3. 用法及び用量」参照

##### 2) 反復投与時 (日本人における成績)<sup>6)</sup>

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 (±10 分、忍容性が確認された場合、2 回目以降 30 分間 (±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。

### 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



時間 (週)	トラスツズマブ エムタンシンの血清中濃度 (µg/mL)	
	トラフ値	ピーク値
0	— (n=32)	76.7±16.4 (n=28)
3	1.31±0.786 (n=26)	78.6±18.8 (n=24)
9	1.61±0.886 (n=19)	76.5±18.9 (n=19)
15	1.81±0.953 (n=13)	75.2±17.2 (n=13)
21	1.61±0.886 (n=10)	66.8±19.9 (n= 9)
33	1.23±0.323 (n= 3)	66.2±22.5 (n= 4)
45	1.15±0.205 (n= 2)	76.1±0.424 (n= 2)

mean±SD

#### (3) 中毒域

該当資料なし

#### (4) 食事・併用薬の影響<sup>17)</sup>

海外における探索的な薬物動態解析の結果、ドセタキセル、パクリタキセル及びペルツズマブの併用は本剤あるいは本剤の代謝物の一つである DM1 の薬物動態に影響を与えないことが示唆されている。同様に本剤の併用はドセタキセル、パクリタキセル及びペルツズマブの薬物動態に影響を与えないことが示唆されている。

しかしながら、DM1 は主として CYP3A4 により代謝されることが示唆されているため、特に CYP3A を強く阻害する薬剤と併用する際には十分な注意喚起が必要と考えられる（「Ⅷ－7. 相互作用」参照）。

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法<sup>16)</sup>

HER2 陽性の進行・再発乳癌 10 例を対象とし、本剤を 3 週間間隔で 1.8、2.4 及び 3.6mg/kg を点滴静注したときの薬物動態パラメータをモデルに依存しない方法で算出した。

### (2) 吸収速度定数

該当しない

### (3) 消失速度定数

参考：「Ⅶ－1 (2)－1) 単回投与時 (日本人における成績)」参照

(4) クリアランス

「VII-1 (2) - 1) 単回投与時 (日本人における成績)」参照

(5) 分布容積

「VII-1 (2) - 1) 単回投与時 (日本人における成績)」参照

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

「VII-3 (2) パラメータ変動要因」参照

(2) パラメータ変動要因<sup>18)</sup>

海外における HER2 陽性進行・再発乳癌患者を対象とし、トラスツズマブ エムタンシンが単独で投与された 5 試験の 671 例、9934 点の薬物濃度データを用いて薬物動態パラメータへの影響を検討した。NONMEM を用いた共変量探索の結果、全身クリアランス (CL) に影響を与える因子として体重、HER2 の細胞外ドメイン (ECD) 濃度、血清アルブミン (ALBU)、標的部位の最長の合計 (TMBD)、ベースラインの総トラスツズマブ濃度 (TBL) 及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) が選択された。中央コンパートメントの分布容積 (Vc) に影響を与える因子として体重が選択された。しかしながら、曝露量に対する影響は小さいため、臨床的意義は大きくないと考えられた。

4. 吸収

該当しない

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

〈参考: ラット<sup>19)</sup>〉

ラットに T-[<sup>3</sup>H]DM1 あるいは [<sup>3</sup>H]DM1 を単回静脈内投与した結果から、トラスツズマブ エムタンシンの脳への移行性は低いと考えられた。

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参考: カニクイザル<sup>20)</sup>、マウス<sup>21)</sup>〉

本剤を構成するトラスツズマブにおいて、カニクイザルへの投与後、羊水及び胎児への移行が認められた。また、本剤を構成する DM1 の類薬であるメイタンシンにおいて、マウスへの投与後、催奇形性及び胎児毒性が認められた。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

〈参考: カニクイザル<sup>22)</sup>〉

本剤を構成するトラスツズマブにおいて、カニクイザルへの投与後、乳汁中への移行が認められた。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

## (5) その他の組織への移行性

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  $V_{ss}$  の平均値は 54.9mL/kg (30 例) であり、ほぼ血漿容量に相当した<sup>23)</sup>。

<参考：ラット<sup>19)</sup>>

ラットに<sup>125</sup>I]トラスツズマブ、<sup>125</sup>I]T-DM1\*<sup>1</sup>あるいは T-<sup>3</sup>H]DM1\*<sup>2</sup>を単回静脈内投与後の組織中放射能濃度は、いずれの標識化合物においても血液中で最も高く、肝、肺、腎などの血流の多い組織にも分布したが、残留性は認められなかった。

一方、ラットに<sup>3</sup>H]DM1を単回静脈内投与後の放射能は血液中から速やかに様々な組織に分布し、組織中放射能濃度は血液中濃度と比較して 10~30 倍高値を示したが、残留性は認められなかった。

以上より、トラスツズマブ エムタンシンは分子内にトラスツズマブを有するため、トラスツズマブ エムタンシンの体内分布はトラスツズマブ部分の挙動を反映していることが示唆された。

\*1 : <sup>125</sup>I 標識したトラスツズマブ エムタンシン

\*2 : DM1 を <sup>3</sup>H 標識したトラスツズマブ エムタンシン

## (6) 血漿蛋白結合率<sup>24)</sup>

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 (*in vitro*)。

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

トラスツズマブ エムタンシンの代謝 (分解) に関しては二つの経路が考えられる。

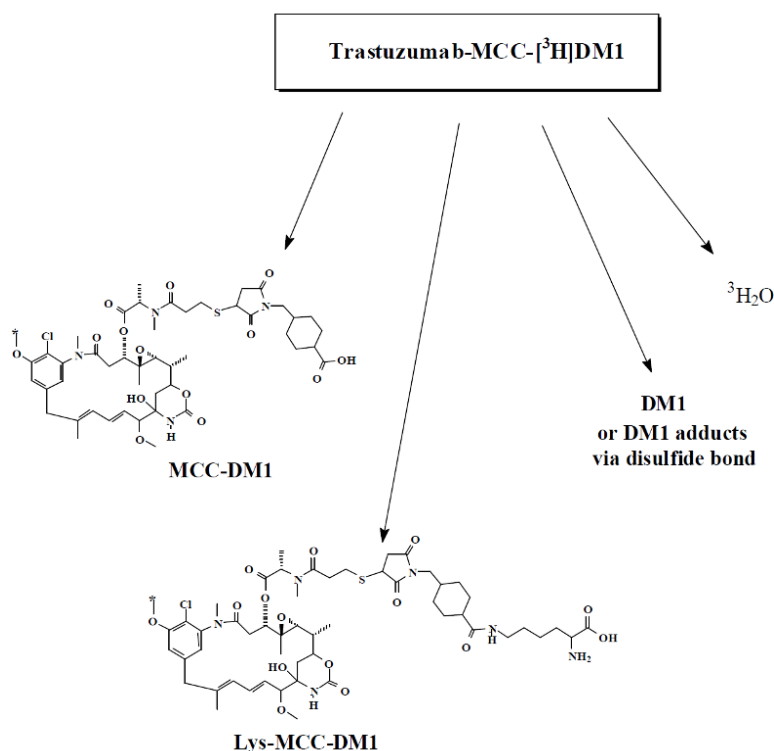
一つは生体内でリンカー部分が開裂し、DM1 や DM1 を含む物質が遊離する経路であり、もう一つはトラスツズマブ エムタンシンとして通常の IgG1 と同様な代謝を受ける経路である。いずれの経路においても抗体部分は細胞に取り込まれて異化代謝を受け、低分子ペプチドやアミノ酸まで分解されると考えられる<sup>25)</sup>。

<参考：ラット<sup>26)</sup>>

雌ラットに T-<sup>3</sup>H]DM1\*あるいはトラスツズマブ エムタンシンを単回静脈内投与し、得られた血漿、尿、胆汁中の代謝物を調べたところ、トラスツズマブ エムタンシンの代謝経路は以下と推定された。

\* : DM1 を <sup>3</sup>H 標識したトラスツズマブ エムタンシン

ラットにおけるトラスツズマブ エムタンシンの推定代謝／異化経路



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率<sup>27)</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。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

1) 代謝物の活性の有無及び比率

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 (±10 分) 点滴静注したときの血漿中遊離型 DM1、血漿中 MCC-DM1 及び血漿中 Lys-MCC-DM1 の濃度は以下のとおりであった。初回投与における血漿中 DM1 のピーク濃度の平均値は 3.79 ± 0.950ng/mL、同様に MCC-DM1 は 8.65 ± 3.03ng/mL であり、血漿中遊離型 DM1 及び MCC-DM1 とともに曝露量はトラスツズマブ エムタンシンと比較して低値であった。Lys-MCC-DM1 はほとんどが定量限界値未満であった。<sup>6)</sup>

<参考: *in vitro*<sup>11)</sup>>

トラスツズマブ エムタンシンの主な代謝物である DM1、MCC-DM1、Lys-MCC-DM1 について、SKBR-3 細胞と 5 日間培養することにより細胞増殖に対する影響を調べたところ、DM1 のみが細胞増殖抑制活性を示した。

2) 活性代謝物の速度論的パラメータ<sup>6)</sup>

日本人の HER2 陽性進行・再発乳癌患者に本剤 3.6mg/kg を 3 週間間隔で 90 分間 (±10 分) 点滴静注したときの初回投与における血漿中遊離型 DM1 の薬物動態パラメータは以下のとおりである。

遊離型 DM1 の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>last</sub> (ng·day/mL)	t <sub>max</sub> (day)
3.6	31	3.78 ± 0.931	5.46 ± 6.68	0.102 ± 0.0349

mean ± SD

## 7. 排泄

### 1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

<参考：ラット 28)>

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、尿中への排泄は少なかった。

### 2) 排泄率

該当資料なし

<参考：ラット 28)>

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 10mg/kg 単回静脈内投与したとき、7 日までの放射能の糞中及び尿中排泄率はそれぞれ投与量の 50%及び 8.2%であった。

## 8. トランスポーターに関する情報

*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 29)。

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

肝機能障害患者での薬物動態 (外国人における成績) 30)

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。

正常肝機能患者及び肝機能障害患者のトラスツズマブ エムタンシンの AUC

	トラスツズマブ エムタンシンの AUC (µg·day/mL)	
	サイクル 1	サイクル 3
正常肝機能患者	377±88.5 (n=10)	488±146 (n= 9)
軽度肝機能障害患者	232±96.1 (n=10)	418±164 (n= 7)
中等度肝機能障害患者	126±67.9 (n= 8)	328 ; 348 (n= 2)

mean±SD (中等度肝機能障害患者におけるサイクル 3 は除く)

サイクル 1 : AUC<sub>inf</sub> サイクル 3 : AUC<sub>21days</sub> (サイクル 3 における投与後 21 日までの AUC)

## 11. その他

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 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疾患があらわれ、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]

<解説>

1.1 本剤の使用にあたっては、がん化学療法剤に十分な知識と経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守される必要があることから、他のがん化学療法剤に準じて記載した。

1.2 本剤を用いた国内外の臨床試験において、重篤な間質性肺疾患が認められており、海外では死亡に至った例が報告されているため、注意喚起する目的で記載した。

「Ⅷ－6（1）合併症・既往歴等のある患者：9.1.1」「Ⅷ－8（1）重大な副作用と初期症状：11.1.1」参照

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 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ツズマブ（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]

<解説>

2.1 医療用医薬品に一般的な注意事項として設定した。また、本剤を構成するトラスツズマブに対し重度の過敏症の既往歴のある患者への本剤の投与経験はないことから設定した。

「Ⅳ－2（1）有効成分（活性成分）の含量及び添加剤」「Ⅷ－8（1）重大な副作用と初期症状：11.1.3」参照

2.2 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り、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。また、本剤を構成するメイタンシン誘導体（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ことから設定した。

「Ⅷ－6（5）妊婦」参照

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ－2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ－4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

8.1 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]

8.2 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]

8.3 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]

8.4 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ズマブ及びトラスツズマブ デルクステカンとの取り違えに注意すること。[13.参照]

<解説>

8.1 臨床試験での投与中止基準等に基づき設定した。また、本剤及び本剤を構成するトラスツズマブで左室駆出率（LVEF）低下が認められているため設定した。

「Ⅷ－6（1）合併症・既往歴等のある患者：9.1.2、9.1.3」「Ⅷ－8（1）重大な副作用と初期症状：11.1.2」参照

8.2 臨床試験を基としたAST又はALT増加などの肝機能障害発生時の対処法について記載した。また、臨床試験において結節性再生性過形成が認められているため、発現が疑われる場合の対処法について記載した。

「Ⅷ－8（1）重大な副作用と初期症状：11.1.5」参照

8.3 臨床試験を基とした血小板数減少発生時の対処法について記載した。

「Ⅷ－6（1）合併症・既往歴等のある患者：9.1.4」「Ⅷ－8（1）重大な副作用と初期症状：11.1.6」参照

8.4 海外臨床試験でハーセプチン [一般名：トラスツズマブ（遺伝子組換え）] との取り違えによる本剤の過量投与が報告されている。また、本剤過量投与例において、死亡例\*が報告されている。一般名が類似しているハーセプチン [一般名：トラスツズマブ（遺伝子組換え）] と取り違えて本剤を過量投与しないよう注意すること。

また、一般名が類似しているエンハーツ [一般名：トラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）] との取り違えにも注意すること。

\*：死因及び本剤との因果関係は特定されていない。

「Ⅴ－3（1）用法及び用量の解説」「Ⅷ－10. 過量投与」参照

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 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]

##### 9.1.2 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]

##### 9.1.3 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]

#### <解説>

- 9.1.1 本剤を用いた臨床試験において、肺臓炎が報告されていることから設定した。  
「Ⅷ－1. 警告内容とその理由：1.2」「Ⅷ－8（1）重大な副作用と初期症状：11.1.1」参照
- 9.1.2 本剤及び本剤を構成するトラスツズマブで左室駆出率（LVEF）低下が認められているため設定した。なお、臨床試験では、ベースラインの LVEF が 50%未満の患者への使用経験はない。  
「Ⅷ－5. 重要な基本的注意とその理由：8.1」「Ⅷ－8（1）重大な副作用と初期症状：11.1.2」参照
- 9.1.3 臨床試験結果では、うっ血性心不全、重篤な不整脈、冠動脈疾患等の患者は除外基準とされていたことから、安全性が確立していない。本剤の投与により左室駆出率（LVEF）の低下、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。また、本剤は構成成分としてトラスツズマブを含んでいるため、ハーセプチンの使用上の注意「9.1 合併症・既往歴等のある患者」の記載を考慮して設定した。  
「Ⅷ－5. 重要な基本的注意とその理由：8.1」「Ⅷ－8（1）重大な副作用と初期症状：11.1.2」参照
- 9.1.4 本剤投与により血小板数減少が認められており、出血のおそれがあることから設定した。臨床試験では投与開始前の血小板数が 100,000/mm<sup>3</sup>未満の症例に対する使用経験はない。  
「Ⅷ－5. 重要な基本的注意とその理由：8.3」「Ⅷ－8（1）重大な副作用と初期症状：11.1.6」参照

### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

### (3) 肝機能障害患者

#### 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。

#### <解説>

臨床試験で除外基準とされていたため、安全性が確立していない。本剤の投与により肝機能障害があらわれることがあることから設定した。なお、HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌での臨床試験では、投与開始前の血清トランスアミナーゼ値が 2.5×ULN（正常値上限）、又は総ビリルビン値が 1.5mg/dL を超えた症例、術後薬物療法での臨床試験では、投与開始前の血清トランスアミナーゼ値が 1.5×ULN（正常値上限）、又は総ビリルビン値が 1.0mg/dL を超えた症例

に対する使用経験はない。

「Ⅷ－ 5. 重要な基本的注意とその理由 : 8.3」 「Ⅷ－ 8 (1) 重大な副作用と初期症状 : 11.1.5」 参照

#### (4) 生殖能を有する者

##### 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]

<解説>

「Ⅷ－ 6 (5) 妊婦」 「Ⅷ－ 12 (2) 非臨床試験に基づく情報」 参照

#### (5) 妊婦

##### 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]

<解説>

本剤を構成するトラスツズマブでは妊婦に対する有害事象及び胎児への影響が報告されていること、並びに DM1 の類薬メイタンシンの動物実験成績に基づき設定した。

「Ⅷ－ 2. 禁忌内容とその理由 : 2.2」 「Ⅷ－ 6 (4) 生殖能を有する者 : 9.4.1」 参照

#### (6) 授乳婦

##### 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。

<解説>

本剤がヒト乳汁中に移行するか否かは不明だが、本剤を構成するトラスツズマブでは、動物実験での乳汁への移行が認められていることから設定した。

「Ⅶ－ 5 (3) 乳汁への移行性」 参照

#### (7) 小児等

##### 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。

<解説>

小児等で使用経験がなく、安全性が確立していないことから設定した。

#### (8) 高齢者

##### 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。

<解説>

臨床試験において、高齢者での副作用等発現頻度が特に高くなる傾向はみられなかったが、一般に高齢者では生理機能が低下していることから、高齢者への投与にあたっての一般的な注意として設定した。

## 7. 相互作用

### 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]

<解説>

*in vitro* 試験において、本剤を構成する DM1 が主として CYP3A4 及び一部 CYP3A5 で代謝されることが示唆されており、CYP3A を強く阻害する薬剤との相互作用の可能性があるため設定した。「Ⅶ－6（2）代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率」参照

#### （1）併用禁忌とその理由

設定されていない

#### （2）併用注意とその理由

##### 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。

<解説>

抗凝固剤：

本剤によって血小板減少症が認められており、抗凝固剤により出血リスクを増強させるおそれがあることから設定した。

放射線療法：

海外第Ⅲ相臨床試験（BO27938 試験）において、本剤と放射線療法の併用により、重篤な放射線肺臓炎が報告されたことから設定した。

「Ⅷ－8（1）重大な副作用と初期症状：11.1.1」参照

## 8. 副作用

### 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。

#### （1）重大な副作用と初期症状

##### 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]

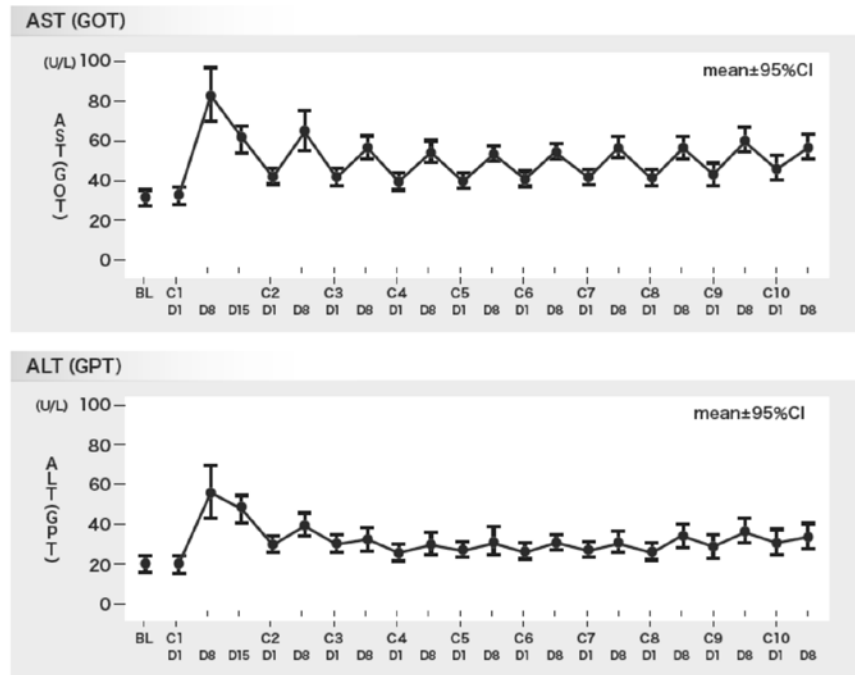
#### 11.1.7 末梢神経障害 (13.8%)

しびれ等の末梢神経障害があらわれることがある。

### <解説>

- 11.1.1 肺臓炎、間質性肺炎等の間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った例も報告されている。術後薬物療法において、放射線療法の併用により、放射線肺臓炎が報告されている。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。  
「VIII-1. 警告内容とその理由:1.2」「VIII-6(1) 合併症・既往歴等のある患者:9.1.1」「VIII-7(2) 併用注意とその理由」参照
- 11.1.2 本剤の投与により左室駆出率 (LVEF) の低下、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。本剤の投与開始前には、患者の心機能を確認すること。また、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、「7. 用法及び用量に関連する注意 7.3.1 及び 7.3.6」を参考に、休薬、投与再開又は中止を判断すること。  
「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由:8.1」「VIII-6(1) 合併症・既往歴等のある患者:9.1.2、9.1.3」参照
- 11.1.3 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ので、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 11.1.4 本剤の投与中又は投与開始後 24 時間以内に **Infusion reaction** の多くが報告されている。また、国内での第 II 相臨床試験において、**Infusion reaction** の多くは 1 サイクル目に認められた。患者の状態を十分に観察し、症状に応じて投与中止等の適切な処置を行うこと。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 本剤の投与により AST 増加、ALT 増加、血中ビリルビン増加等の肝機能障害があらわれることがあり、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。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) を行い、異常が認められた場合には、「7. 用法及び用量に関連する注意 7.3.2~7.3.3 及び 7.3.7~7.3.10」を参考に、休薬、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。臨床試験における AST、ALT の平均値の推移は、各サイクルの 8 日目に一過性の上昇を認め、次回投与時までには回復する傾向があった。サイクルごとの比較では、特にサイクル 1 での変動幅が大きい傾向が認められた。

AST、ALT の推移：国内第Ⅱ相臨床試験（J02297 試験）

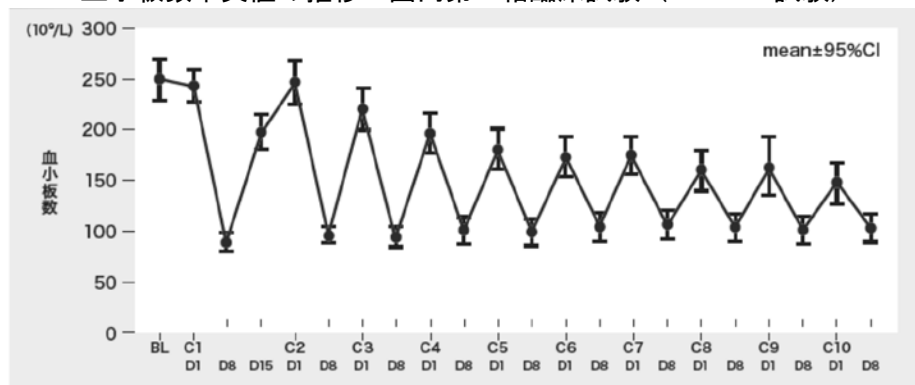


臨床試験で本剤の投与を受けた症例に結節性再生性過形成が報告されており、門脈圧亢進症の症状を伴う場合があるので十分に観察すること。

「Ⅷ－5. 重要な基本的注意とその理由：8.2」参照

- 11.1.6 投与中は血小板数の変動に十分注意すること。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、異常が認められた場合には、「7. 用法及び用量に関連する注意 7.3.4 及び 7.3.11」を参考に、休薬、減量等の適切な処置を行うこと。血小板減少症（ $< 100,000/mm^3$ ）を有する患者及び抗凝固療法を受けている患者に投与する場合、本剤投与期間中は慎重に観察を行うこと。また、頭蓋内出血等の重度の出血があらわれ、死亡に至った例も報告されているので、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。国内第Ⅱ相臨床試験においては、血小板数は各投与サイクルの Day8 に最低値を示し、次回投与時まで概ね回復している。また、サイクル数に伴って、最低値が低下する傾向はみられなかった。

血小板数中央値の推移：国内第Ⅱ相臨床試験（J02297 試験）



※有害事象の評価は、各サイクルの投与日、投与後8±3日、15±3日に行われました。

「Ⅷ－5. 重要な基本的注意とその理由：8.3」「Ⅷ－6（1）合併症・既往歴等のある患者：9.1.4」参照

- 11.1.7 しびれ等の末梢神経障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、休薬等の適切な処置を行うこと。投与中に末梢神経障害が認められた場合は、「7. 用法及び用量に関連する注意 7.3.5 及び 7.3.12」を参考に、適切な処置

を行うこと。

(2) その他の副作用

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	錯覚感、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、歯肉出血、腹部膨満	腹部不快感、歯周病、胃食道逆流性疾患、消化管出血、胃炎、口腔内出血、鼓脹、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			膣出血
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	けん怠感 (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、上気道感染、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、口渇、インフルエンザ、胃腸炎、体重増加

<参考情報>

項目別副作用発現頻度

<国内第Ⅱ相臨床試験：J022997 試験>

安全性評価対象症例数	73
副作用発現症例数 (%)	67 (91.8)

副作用名	発現症例数 (%)	副作用名	発現症例数 (%)
胃腸障害	51 (69.9)	血中ビリルビン増加	4 (5.5)
悪心	29 (39.7)	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (4.1)
口内炎	11 (15.1)	血圧上昇	3 (4.1)
嘔吐	11 (15.1)	血中アルカリホスファターゼ増加	3 (4.1)
便秘	8 (11.0)	体重減少	3 (4.1)
腹部不快感	7 (9.6)	ヘモグロビン減少	1 (1.4)
口内乾燥	6 (8.2)	リンパ球数減少	1 (1.4)
歯肉出血	6 (8.2)	駆出率減少	1 (1.4)
下痢	5 (6.8)	血中アミラーゼ増加	1 (1.4)
上腹部痛	4 (5.5)	血中アルブミン減少	1 (1.4)
腹部膨満	3 (4.1)	血中カリウム減少	1 (1.4)
口唇炎	2 (2.7)	体重増加	1 (1.4)
おくび	1 (1.4)	尿中蛋白陽性	1 (1.4)
胃静脈瘤	1 (1.4)	呼吸器、胸郭および縦隔障害	35 (47.9)
口腔知覚不全	1 (1.4)	鼻出血	30 (41.1)
口腔内出血	1 (1.4)	咳嗽	4 (5.5)
口腔内不快感	1 (1.4)	鼻漏	3 (4.1)
口唇浮腫	1 (1.4)	急性呼吸窮迫症候群	1 (1.4)
歯周炎	1 (1.4)	口腔咽頭痛	1 (1.4)
歯槽出血	1 (1.4)	口腔咽頭不快感	1 (1.4)
歯肉炎	1 (1.4)	肺塞栓症	1 (1.4)
痔出血	1 (1.4)	労作性呼吸困難	1 (1.4)
舌血腫	1 (1.4)	皮膚および皮下組織障害	29 (39.7)
腹痛	1 (1.4)	発疹	9 (12.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	46 (63.0)	皮下出血	6 (8.2)
けん怠感	23 (31.5)	そう痒症	4 (5.5)
発熱	23 (31.5)	爪の障害	4 (5.5)
疲労	9 (12.3)	皮膚乾燥	4 (5.5)
悪寒	8 (11.0)	紅斑	2 (2.7)
末梢性浮腫	5 (6.8)	ざ瘡様皮膚炎	1 (1.4)
インフルエンザ様疾患	1 (1.4)	過角化	1 (1.4)
顔面浮腫	1 (1.4)	紫斑	1 (1.4)
胸部不快感	1 (1.4)	湿疹	1 (1.4)
注射部位血管炎	1 (1.4)	手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (1.4)
疼痛	1 (1.4)	色素沈着障害	1 (1.4)
臨床検査	45 (61.6)	水疱	1 (1.4)
血小板数減少	20 (27.4)	多汗症	1 (1.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	15 (20.5)	爪痛	1 (1.4)
好中球数減少	10 (13.7)	爪変色	1 (1.4)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	8 (11.0)	皮脂欠乏性湿疹	1 (1.4)
白血球数減少	5 (6.8)	皮膚炎	1 (1.4)

副作用名	発現症例数 (%)	副作用名	発現症例数 (%)
皮膚潰瘍	1 (1.4)	感染症および寄生虫症	14 (19.2)
蕁麻疹	1 (1.4)	鼻咽頭炎	7 (9.6)
<b>神経系障害</b>	<b>27 (37.0)</b>	副鼻腔炎	2 (2.7)
頭痛	11 (15.1)	膀胱炎	2 (2.7)
末梢性感覚ニューロパチー	8 (11.0)	口腔ヘルペス	1 (1.4)
味覚異常	6 (8.2)	歯感染	1 (1.4)
浮動性めまい	4 (5.5)	単純ヘルペス	1 (1.4)
末梢性ニューロパチー	4 (5.5)	爪囲炎	1 (1.4)
体位性めまい	1 (1.4)	肺感染	1 (1.4)
脳出血	1 (1.4)	麦粒腫	1 (1.4)
脳浮腫	1 (1.4)	皮膚感染	1 (1.4)
片頭痛	1 (1.4)	鼻炎	1 (1.4)
嗅覚錯誤	1 (1.4)	<b>心臓障害</b>	<b>6 (8.2)</b>
<b>代謝および栄養障害</b>	<b>22 (30.1)</b>	動悸	3 (4.1)
食欲減退	21 (28.8)	ストレス心筋症	1 (1.4)
高脂血症	1 (1.4)	左室機能不全	1 (1.4)
<b>眼障害</b>	<b>16 (21.9)</b>	頻脈	1 (1.4)
流涙増加	6 (8.2)	<b>耳および迷路障害</b>	<b>5 (6.8)</b>
結膜出血	5 (6.8)	回転性めまい	3 (4.1)
結膜炎	4 (5.5)	耳不快感	1 (1.4)
硝子体浮遊物	2 (2.7)	中耳の炎症	1 (1.4)
アレルギー性結膜炎	1 (1.4)	<b>血管障害</b>	<b>4 (5.5)</b>
眼の異常感	1 (1.4)	ほてり	1 (1.4)
眼乾燥	1 (1.4)	起立性低血圧	1 (1.4)
眼瞼痛	1 (1.4)	潮紅	1 (1.4)
結膜充血	1 (1.4)	末梢冷感	1 (1.4)
後天性涙道狭窄	1 (1.4)	<b>血液およびリンパ系障害</b>	<b>3 (4.1)</b>
視神経障害	1 (1.4)	鉄欠乏性貧血	2 (2.7)
潰瘍性角膜炎	1 (1.4)	貧血	1 (1.4)
霧視	1 (1.4)	<b>肝胆道系障害</b>	<b>2 (2.7)</b>
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	<b>16 (21.9)</b>	肝機能異常	2 (2.7)
関節痛	5 (6.8)	<b>免疫系障害</b>	<b>2 (2.7)</b>
筋骨格痛	4 (5.5)	季節性アレルギー	1 (1.4)
背部痛	4 (5.5)	薬物過敏症	1 (1.4)
筋肉痛	3 (4.1)	<b>腎および尿路障害</b>	<b>1 (1.4)</b>
筋痙縮	3 (4.1)	血尿	1 (1.4)
筋骨格硬直	2 (2.7)	<b>生殖系および乳房障害</b>	<b>1 (1.4)</b>
筋硬化症	1 (1.4)	閉経後出血	1 (1.4)
四肢痛	1 (1.4)	<b>精神障害</b>	<b>1 (1.4)</b>
変形性関節症	1 (1.4)	不眠症	1 (1.4)

集計：MedDRA/J ver. 14.1 による

<海外第Ⅲ相臨床試験：TDM4370g 試験（EMILIA 試験）>

安全性評価対象症例数	490
副作用発現症例数（%）	427（87.1）

副作用名	発現症例数（%）	副作用名	発現症例数（%）
胃腸障害	282（57.6）	胸痛	12（2.4）
悪心	165（33.7）	末梢性浮腫	11（2.2）
下痢	73（14.9）	熱感	4（0.8）
便秘	72（14.7）	粘膜乾燥	4（0.8）
嘔吐	65（13.3）	口渇	3（0.6）
口内乾燥	61（12.4）	浮腫	3（0.6）
消化不良	25（5.1）	胸部不快感	2（0.4）
上腹部痛	23（4.7）	高熱	2（0.4）
腹痛	16（3.3）	カテーテル留置部位炎症	1（0.2）
歯肉出血	15（3.1）	易刺激性	1（0.2）
口内炎	12（2.4）	溢出	1（0.2）
鼓腸	5（1.0）	乾燥症	1（0.2）
アフタ性口内炎	4（0.8）	顔面浮腫	1（0.2）
腹部膨満	4（0.8）	けん怠感	1（0.2）
胃食道逆流性疾患	3（0.6）	腫脹	1（0.2）
口腔内痛	3（0.6）	注射部位血管外漏出	1（0.2）
口唇乾燥	3（0.6）	注入部位紅斑	1（0.2）
痔核	3（0.6）	潰瘍	1（0.2）
直腸出血	3（0.6）	潰瘍性出血	1（0.2）
腹部不快感	3（0.6）	不快感	1（0.2）
胃炎	2（0.4）	慢性疲労症候群	1（0.2）
血便排泄	2（0.4）	<b>神経系障害</b>	171（34.9）
口腔内潰瘍形成	2（0.4）	頭痛	68（13.9）
歯周病	2（0.4）	末梢性ニューロパチー	39（8.0）
胃腸出血	1（0.2）	味覚異常	30（6.1）
口の感覚鈍麻	1（0.2）	末梢性感覚ニューロパチー	21（4.3）
口腔内出血	1（0.2）	浮動性めまい	20（4.1）
歯の知覚過敏	1（0.2）	錯感覚	18（3.7）
歯痛	1（0.2）	嗜眠	15（3.1）
消化器痛	1（0.2）	感覚鈍麻	7（1.4）
舌痛	1（0.2）	神経毒性	6（1.2）
唾液腺障害	1（0.2）	平衡障害	4（0.8）
唾液腺痛	1（0.2）	蟻走感	2（0.4）
唾液変性	1（0.2）	片頭痛	2（0.4）
直腸炎	1（0.2）	嗅覚錯誤	2（0.4）
流涎過多	1（0.2）	パーキンソン病	1（0.2）
肛門そう痒症	1（0.2）	ヘルペス後神経痛	1（0.2）
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	262（53.5）	異常感覚	1（0.2）
疲労	136（27.8）	顔面部神経痛	1（0.2）
無力症	71（14.5）	記憶障害	1（0.2）
発熱	49（10.0）	泣き	1（0.2）
悪寒	32（6.5）	健忘	1（0.2）
粘膜の炎症	31（6.3）	失神寸前の状態	1（0.2）
疼痛	17（3.5）	灼熱感	1（0.2）
インフルエンザ様疾患	12（2.4）	振戦	1（0.2）

副作用名	発現症例数 (%)	副作用名	発現症例数 (%)
神経痛	1 (0.2)	筋肉痛	43 (8.8)
多発ニューロパチー	1 (0.2)	関節痛	40 (8.2)
代謝性脳症	1 (0.2)	筋痙縮	21 (4.3)
注意力障害	1 (0.2)	四肢痛	17 (3.5)
認知障害	1 (0.2)	背部痛	13 (2.7)
<b>血液およびリンパ系障害</b>	<b>161 (32.9)</b>	筋骨格痛	12 (2.4)
血小板減少症	134 (27.3)	骨痛	8 (1.6)
貧血	41 (8.4)	筋骨格系胸痛	3 (0.6)
好中球減少症	27 (5.5)	関節硬直	2 (0.4)
白血球減少症	18 (3.7)	関節腫脹	2 (0.4)
リンパ球減少症	2 (0.4)	筋骨格硬直	2 (0.4)
ヘモグロビン血症	1 (0.2)	筋力低下	2 (0.4)
リンパ節症	1 (0.2)	顎骨壊死	1 (0.2)
リンパ節痛	1 (0.2)	筋攣縮	1 (0.2)
出血性素因	1 (0.2)	頸部痛	1 (0.2)
慢性疾患の貧血	1 (0.2)	高クレアチン血症	1 (0.2)
<b>臨床検査</b>	<b>152 (31.0)</b>	多発性関節炎	1 (0.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	100 (20.4)	肋軟骨炎	1 (0.2)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	79 (16.1)	腱痛	1 (0.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	19 (3.9)	<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	<b>112 (22.9)</b>
トランスアミナーゼ上昇	16 (3.3)	鼻出血	68 (13.9)
体重減少	14 (2.9)	呼吸困難	21 (4.3)
血小板数減少	13 (2.7)	咳嗽	18 (3.7)
血中ビリルビン増加	12 (2.4)	鼻漏	9 (1.8)
ヘモグロビン減少	7 (1.4)	口腔咽頭痛	4 (0.8)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7 (1.4)	肺臓炎	4 (0.8)
肝機能検査異常	4 (0.8)	鼻乾燥	3 (0.6)
駆出率減少	3 (0.6)	発声障害	2 (0.4)
血中カリウム減少	3 (0.6)	鼻部不快感	2 (0.4)
好中球数減少	3 (0.6)	労作性呼吸困難	2 (0.4)
白血球数減少	3 (0.6)	喀血	2 (0.4)
血中尿酸増加	2 (0.4)	しゃっくり	1 (0.2)
体温上昇	2 (0.4)	咽喉刺激感	1 (0.2)
体重増加	2 (0.4)	咽頭浮腫	1 (0.2)
モラクセラ検査陽性	1 (0.2)	器質化肺炎	1 (0.2)
リパーゼ増加	1 (0.2)	急性呼吸窮迫症候群	1 (0.2)
リンパ球数減少	1 (0.2)	上気道分泌増加	1 (0.2)
肝酵素上昇	1 (0.2)	低酸素症	1 (0.2)
血小板数増加	1 (0.2)	鼻粘膜肥厚	1 (0.2)
血中カルシウム減少	1 (0.2)	副鼻腔うっ血	1 (0.2)
血中マグネシウム減少	1 (0.2)	変色痰	1 (0.2)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.2)	<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>102 (20.8)</b>
好中球数増加	1 (0.2)	発疹	34 (6.9)
尿色調異常	1 (0.2)	そう痒症	15 (3.1)
肺動脈圧上昇	1 (0.2)	皮膚乾燥	15 (3.1)
白血球数増加	1 (0.2)	脱毛症	11 (2.2)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	<b>119 (24.3)</b>	爪の障害	9 (1.8)

副作用名	発現症例数 (%)	副作用名	発現症例数 (%)
点状出血	9 (1.8)	眼乾燥	11 (2.2)
紅斑	5 (1.0)	眼充血	5 (1.0)
全身性そう痒症	4 (0.8)	視力障害	5 (1.0)
ざ瘡	2 (0.4)	眼刺激	4 (0.8)
そう痒性皮膚疹	2 (0.4)	眼そう痒症	3 (0.6)
多汗症	2 (0.4)	眼痛	2 (0.4)
爪痛	2 (0.4)	視力低下	2 (0.4)
爪破損	2 (0.4)	角膜症	1 (0.2)
剥脱性発疹	2 (0.4)	眼の障害	1 (0.2)
斑状出血	2 (0.4)	眼脂	1 (0.2)
斑状皮膚疹	2 (0.4)	光視症	1 (0.2)
皮膚剥脱	2 (0.4)	弱視	1 (0.2)
毛細血管拡張症	2 (0.4)	網膜症	1 (0.2)
痂皮	2 (0.4)	羞明	1 (0.2)
蕁麻疹	2 (0.4)	<b>感染症および寄生虫症</b>	<b>44 (9.0)</b>
くも状母斑	1 (0.2)	尿路感染	8 (1.6)
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.2)	鼻咽頭炎	6 (1.2)
スティーブンス・ジョンソン症候群	1 (0.2)	咽頭炎	4 (0.8)
顔面腫脹	1 (0.2)	上気道感染	4 (0.8)
光線過敏性反応	1 (0.2)	鼻炎	4 (0.8)
湿疹	1 (0.2)	インフルエンザ	3 (0.6)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.2)	口腔カンジダ症	3 (0.6)
小水疱性皮膚疹	1 (0.2)	膀胱炎	3 (0.6)
色素沈着障害	1 (0.2)	カンジダ症	2 (0.4)
寝汗	1 (0.2)	真菌感染	2 (0.4)
爪甲離床症	1 (0.2)	肺炎	2 (0.4)
爪毒性	1 (0.2)	蜂巣炎	2 (0.4)
皮膚炎	1 (0.2)	ウイルス性上気道感染	1 (0.2)
皮膚亀裂	1 (0.2)	感染	1 (0.2)
皮膚出血	1 (0.2)	気管支炎	1 (0.2)
皮膚障害	1 (0.2)	限局性感染	1 (0.2)
皮膚色素過剰	1 (0.2)	歯感染	1 (0.2)
薬疹	1 (0.2)	耳感染	1 (0.2)
冷汗	1 (0.2)	帯状疱疹	1 (0.2)
<b>代謝および栄養障害</b>	<b>100 (20.4)</b>	爪囲炎	1 (0.2)
食欲減退	74 (15.1)	乳房蜂巣炎	1 (0.2)
低カリウム血症	26 (5.3)	皮膚感染	1 (0.2)
高血糖	4 (0.8)	毛包炎	1 (0.2)
脱水	3 (0.6)	膣感染	1 (0.2)
高尿酸血症	2 (0.4)	<b>精神障害</b>	<b>20 (4.1)</b>
低アルブミン血症	2 (0.4)	不眠症	15 (3.1)
低ナトリウム血症	2 (0.4)	うつ病	3 (0.6)
高トリグリセリド血症	1 (0.2)	人格変化	2 (0.4)
高脂血症	1 (0.2)	不安	2 (0.4)
成長障害	1 (0.2)	気分動揺	1 (0.2)
低リン酸血症	1 (0.2)	錯乱状態	1 (0.2)
<b>眼障害</b>	<b>56 (11.4)</b>	<b>傷害、中毒および処置合併症</b>	<b>17 (3.5)</b>
結膜炎	13 (2.7)	注入に伴う反応	7 (1.4)
霧視	13 (2.7)	挫傷	5 (1.0)
流涙増加	13 (2.7)	引っかき傷	1 (0.2)

副作用名	発現症例数 (%)	副作用名	発現症例数 (%)
眼外傷	1 (0.2)	腔出血	3 (0.6)
顔面損傷	1 (0.2)	不正子宮出血	2 (0.4)
熱傷	1 (0.2)	腔分泌物	2 (0.4)
皮膚損傷	1 (0.2)	外陰腔乾燥	1 (0.2)
裂傷	1 (0.2)	外陰腔灼熱感	1 (0.2)
<b>血管障害</b>	<b>15 (3.1)</b>	月経過多	1 (0.2)
高血圧	8 (1.6)	月経困難症	1 (0.2)
ほてり	2 (0.4)	女性性器感覚異常	1 (0.2)
静脈瘤	2 (0.4)	乳房変色	1 (0.2)
潮紅	2 (0.4)	<b>耳および迷路障害</b>	<b>8 (1.6)</b>
血腫	1 (0.2)	回轉性めまい	5 (1.0)
出血	1 (0.2)	耳鳴	2 (0.4)
低血圧	1 (0.2)	耳痛	1 (0.2)
<b>心臓障害</b>	<b>15 (3.1)</b>	<b>腎および尿路障害</b>	<b>8 (1.6)</b>
動悸	6 (1.2)	腎結石症	1 (0.2)
左室機能不全	4 (0.8)	腎不全	1 (0.2)
拡張機能障害	1 (0.2)	多尿	1 (0.2)
上室性頻脈	1 (0.2)	尿失禁	1 (0.2)
心筋症	1 (0.2)	排尿困難	1 (0.2)
心房細動	1 (0.2)	頻尿	1 (0.2)
心膜炎	1 (0.2)	乏尿	1 (0.2)
頻脈	1 (0.2)	夜間頻尿	1 (0.2)
<b>肝胆道系障害</b>	<b>12 (2.4)</b>	<b>免疫系障害</b>	<b>7 (1.4)</b>
高ビリルビン血症	4 (0.8)	過敏症	6 (1.2)
肝細胞融解性肝炎	3 (0.6)	薬物過敏症	1 (0.2)
肝臓痛	2 (0.4)	<b>外科および内科処置</b>	<b>1 (0.2)</b>
肝毒性	1 (0.2)	血小板輸血	1 (0.2)
中毒性肝炎	1 (0.2)	良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	1 (0.2)
門脈圧亢進症	1 (0.2)	腫瘍疼痛	1 (0.2)
<b>生殖系および乳房障害</b>	<b>10 (2.0)</b>		

集計：MedDRA/J ver. 14.1 による

<海外第Ⅲ相臨床試験：B027938 試験（KATHERINE 試験）>

安全性解析対象例数	740
副作用発現例数	641
副作用発現件数	4,085

副作用名	発現症例数 (%)	副作用名	発現症例数 (%)
<b>臨床検査</b>	<b>377 (50.9)</b>	鼓腸	2 (0.3)
血小板数減少	199 (26.9)	口腔内痛	2 (0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	186 (25.1)	痔核	2 (0.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	154 (20.8)	心窩部不快感	2 (0.3)
好中球数減少	54 (7.3)	直腸出血	2 (0.3)
白血球数減少	49 (6.6)	胃腸粘膜障害	1 (0.1)
血中ビリルビン増加	45 (6.1)	胃潰瘍	1 (0.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	44 (5.9)	過敏性腸症候群	1 (0.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	20 (2.7)	口腔内潰瘍形成	1 (0.1)
体重減少	18 (2.4)	歯痛	1 (0.1)
リンパ球数減少	17 (2.3)	痔出血	1 (0.1)
駆出率減少	16 (2.2)	食道炎	1 (0.1)
血中クレアチニン増加	6 (0.8)	唾液管の炎症	1 (0.1)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.1)	大腸炎	1 (0.1)
トロポニンT増加	1 (0.1)	腹水	1 (0.1)
ヘマトクリット減少	1 (0.1)	腹部不快感	1 (0.1)
ヘモグロビン減少	1 (0.1)	裂肛	1 (0.1)
血中カリウム減少	1 (0.1)	肛門の炎症	1 (0.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.1)	肛門出血	1 (0.1)
血中コレステロール増加	1 (0.1)	<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	<b>326 (44.1)</b>
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.1)	疲労	268 (36.2)
低比重リポ蛋白増加	1 (0.1)	発熱	33 (4.5)
<b>胃腸障害</b>	<b>372 (50.3)</b>	インフルエンザ様疾患	30 (4.1)
悪心	255 (34.5)	悪寒	22 (3.0)
口内乾燥	73 (9.9)	疼痛	19 (2.6)
嘔吐	73 (9.9)	けん怠感	13 (1.8)
便秘	61 (8.2)	末梢性浮腫	11 (1.5)
口内炎	58 (7.8)	限局性浮腫	3 (0.4)
下痢	47 (6.4)	注射部位反応	2 (0.3)
腹痛	25 (3.4)	無力症	2 (0.3)
消化不良	16 (2.2)	顔面浮腫	1 (0.1)
上腹部痛	16 (2.2)	嚢胞	1 (0.1)
胃食道逆流性疾患	8 (1.1)	非心臓性胸痛	1 (0.1)
胃炎	7 (0.9)	浮腫	1 (0.1)
口腔内出血	7 (0.9)	末梢腫脹	1 (0.1)
歯肉出血	7 (0.9)	腋窩痛	1 (0.1)
腹部膨満	7 (0.9)	<b>神経系障害</b>	<b>270 (36.5)</b>
歯周病	5 (0.7)	頭痛	117 (15.8)
消化器痛	5 (0.7)	末梢性感覚ニューロパチー	92 (12.4)
歯肉痛	4 (0.5)	味覚異常	45 (6.1)
嚥下障害	3 (0.4)	錯感覚	41 (5.5)

副作用名	発現症例数 (%)	副作用名	発現症例数 (%)
浮動性めまい	29 (3.9)	咽頭の炎症	2 (0.3)
末梢性運動ニューロパチー	14 (0.9)	発声障害	2 (0.3)
記憶障害	4 (0.5)	咽頭異常感覚	1 (0.1)
神経痛	4 (0.5)	気道うっ血	1 (0.1)
末梢性ニューロパチー	3 (0.4)	喉頭痛	1 (0.1)
嗜眠	3 (0.4)	肺線維症	1 (0.1)
異常感覚	2 (0.3)	鼻痛	1 (0.1)
傾眠	2 (0.3)	鼻部不快感	1 (0.1)
健忘	2 (0.3)	喀血	1 (0.1)
注意力障害	2 (0.3)	喘息	1 (0.1)
パーキンソン病	1 (0.1)	<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>163 (22.0)</b>
下肢静止不能症候群	1 (0.1)	皮膚乾燥	28 (3.8)
感覚鈍麻	1 (0.1)	そう痒症	24 (3.2)
眼振	1 (0.1)	ざ瘡様皮膚炎	23 (3.1)
失神	1 (0.1)	斑状丘疹状皮疹	23 (3.1)
失神寸前の状態	1 (0.1)	脱毛症	11 (1.5)
灼熱感	1 (0.1)	爪線状隆起	11 (1.5)
振戦	1 (0.1)	紅斑	8 (1.1)
神経圧迫	1 (0.1)	爪甲脱落症	8 (1.1)
頭蓋内出血	1 (0.1)	爪破損	8 (1.1)
嗅覚錯誤	1 (0.1)	爪変色	8 (1.1)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	<b>179 (24.2)</b>	くも状母斑	4 (0.5)
関節痛	89 (12.0)	紫斑	4 (0.5)
筋肉痛	63 (8.5)	手掌・足底発赤知覚不全症候群	4 (0.5)
四肢痛	21 (2.8)	皮膚色素過剰	4 (0.5)
筋痙縮	18 (2.4)	発疹	3 (0.4)
骨痛	14 (1.9)	丘疹性皮疹	2 (0.3)
背部痛	13 (1.8)	湿疹	2 (0.3)
筋力低下	8 (1.1)	多汗症	2 (0.3)
関節可動域低下	2 (0.3)	爪軟化症	2 (0.3)
筋骨格痛	2 (0.3)	斑状出血	2 (0.3)
頸部痛	2 (0.3)	皮膚炎	2 (0.3)
関節強直	1 (0.1)	皮膚灼熱感	2 (0.3)
関節硬直	1 (0.1)	皮膚病変	2 (0.3)
筋炎	1 (0.1)	毛細血管拡張症	2 (0.3)
筋骨格系胸痛	1 (0.1)	睫毛眉毛脱落症	2 (0.3)
筋肉疲労	1 (0.1)	そう痒性皮疹	1 (0.1)
筋攣縮	1 (0.1)	アトピー性皮膚炎	1 (0.1)
骨減少症	1 (0.1)	乾皮症	1 (0.1)
腱炎	1 (0.1)	光線過敏性反応	1 (0.1)
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	<b>172 (23.2)</b>	水疱性皮膚炎	1 (0.1)
鼻出血	116 (15.7)	全身性そう痒症	1 (0.1)
呼吸困難	29 (3.9)	全身性剥脱性皮膚炎	1 (0.1)
咳嗽	21 (2.8)	多形紅斑	1 (0.1)
口腔咽頭痛	10 (1.4)	爪ジストロフィー	1 (0.1)
肺臓炎	7 (0.9)	爪甲剥離症	1 (0.1)
鼻閉	7 (0.9)	爪床障害	1 (0.1)
アレルギー性鼻炎	4 (0.5)	点状出血	1 (0.1)
上気道咳症候群	4 (0.5)	剥脱性発疹	1 (0.1)
鼻乾燥	4 (0.5)	皮膚亀裂	1 (0.1)
鼻漏	4 (0.5)	皮膚出血	1 (0.1)
副鼻腔障害	4 (0.5)	皮膚潰瘍	1 (0.1)
しゃっくり	2 (0.3)	皮膚剥脱	1 (0.1)

副作用名	発現症例数 (%)	副作用名	発現症例数 (%)
皮膚疼痛	1 (0.1)	膣感染	1 (0.1)
毛質異常	1 (0.1)	血液およびリンパ系障害	51 (6.9)
蕁麻疹	1 (0.1)	貧血	49 (6.6)
代謝および栄養障害	73 (9.9)	リンパ節症	1 (0.1)
食欲減退	41 (5.5)	内出血発生の増加傾向	1 (0.1)
低カリウム血症	21 (2.8)	精神障害	41 (5.5)
脱水	4 (0.5)	不眠症	29 (3.9)
低アルブミン血症	3 (0.4)	うつ病	8 (1.1)
高血糖	2 (0.3)	不安	2 (0.3)
低マグネシウム血症	2 (0.3)	気分変化	1 (0.1)
高カリウム血症	1 (0.1)	激越	1 (0.1)
高トリグリセリド血症	1 (0.1)	幻覚	1 (0.1)
低カルシウム血症	1 (0.1)	錯乱状態	1 (0.1)
眼障害	66 (8.9)	落ち着きのなさ	1 (0.1)
流涙増加	24 (3.2)	血管障害	40 (5.4)
眼乾燥	22 (3.0)	ほてり	14 (1.9)
霧視	15 (2.0)	高血圧	14 (1.9)
眼痛	4 (0.5)	血腫	5 (0.7)
眼そう痒症	3 (0.4)	リンパ浮腫	3 (0.4)
角膜炎	2 (0.3)	低血圧	3 (0.4)
視力低下	2 (0.3)	静脈炎	1 (0.1)
羞明	2 (0.3)	静脈瘤破裂	1 (0.1)
眼充血	1 (0.1)	傷害、中毒および処置合併症	25 (3.4)
眼瞼機能障害	1 (0.1)	注入に伴う反応	11 (1.5)
眼瞼痙攣	1 (0.1)	挫傷	5 (0.7)
後天性涙道狭窄	1 (0.1)	放射線皮膚損傷	4 (0.5)
斜視	1 (0.1)	放射線性肺臓炎	3 (0.4)
硝子体出血	1 (0.1)	創合併症	1 (0.1)
感染症および寄生虫症	59 (8.0)	創離開	1 (0.1)
尿路感染	10 (1.4)	心臓障害	24 (3.2)
鼻炎	8 (1.1)	動悸	12 (1.6)
結膜炎	7 (0.9)	左室機能不全	3 (0.4)
爪感染	7 (0.9)	洞性頻脈	3 (0.4)
肺炎	5 (0.7)	心室性不整脈	2 (0.3)
上咽頭炎	3 (0.4)	心不全	2 (0.3)
乳腺炎	3 (0.4)	狭心症	1 (0.1)
咽頭炎	2 (0.3)	心筋虚血	1 (0.1)
爪囲炎	2 (0.3)	心室性頻脈	1 (0.1)
副鼻腔炎	2 (0.3)	耳および迷路障害	15 (2.0)
医療機器関連感染	1 (0.1)	回転性めまい	11 (1.5)
下気道感染	1 (0.1)	耳鳴	3 (0.4)
気管支炎	1 (0.1)	耳痛	1 (0.1)
喉頭炎	1 (0.1)	中耳滲出液	1 (0.1)
歯肉炎	1 (0.1)	生殖系および乳房障害	11 (1.5)
上気道感染	1 (0.1)	外陰膣乾燥	2 (0.3)
带状疱疹	1 (0.1)	乳房痛	2 (0.3)
単純ヘルペス	1 (0.1)	膣出血	2 (0.3)
尿道炎	1 (0.1)	膣分泌物	2 (0.3)
膿疱性皮疹	1 (0.1)	外陰膣の炎症	1 (0.1)
皮膚感染	1 (0.1)	月経過多	1 (0.1)
蜂巣炎	1 (0.1)	性交困難	1 (0.1)
毛包炎	1 (0.1)	免疫系障害	8 (1.1)
膀胱炎	1 (0.1)	過敏症	7 (0.9)

副作用名	発現症例数 (%)	副作用名	発現症例数 (%)
アナフィラキシー反応	1 (0.1)	血尿	3 (0.4)
肝胆道系障害	6 (0.8)	頻尿	2 (0.3)
結節性再生性過形成	2 (0.3)	尿意切迫	1 (0.1)
肝炎	1 (0.1)	非感染性膀胱炎	1 (0.1)
肝細胞損傷	1 (0.1)	内分泌障害	1 (0.1)
脂肪肝	1 (0.1)	甲状腺機能低下症	1 (0.1)
胆石症	1 (0.1)	良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1 (0.1)
腎および尿路障害	5 (0.7)	外陰陰部疣贅	1 (0.1)

集計：MedDRA/J ver. 21.0 による

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

### 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]

<解説>

過量投与時の主な症状は血小板減少症であり、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。

\*：死因及び本剤との因果関係は特定されていない。

「Ⅷ－5. 重要な基本的注意とその理由：8.4」参照

## 11. 適用上の注意

### 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 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 または 0.22 μm 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、壊死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。

<解説>

14.1.1 溶解には日局注射用水を、希釈には日局生理食塩液を使用すること。他の溶剤を用いた場合、製剤の安定性及び安全性に問題が生じる可能性がある。

14.1.2 本剤は凍結乾燥製剤であり、点滴静注投与に際しては、溶解及び希釈の工程が必要となる。この調製手順は、国内外の臨床試験（TDM4370g 試験、TDM4258g 試験、DM4374g 試験、JO22997 試験）において使用経験が蓄積されていることから記載した。

〈参考〉

$$\text{必要抜き取り量 (mL)} = \text{体重 (kg)} \times \frac{1 \text{ 回投与量 (mg/kg)}}{20 \text{ (mg/mL)}}$$

1 回投与量別の体重あたりの換算式

1 回投与量		必要抜き取り量 (mL) 計算式
通常投与量	3.6mg/kg	抜き取り量 (mL) = 体重 (kg) × 0.18 (mL/kg)
1 段階減量時	3.0mg/kg	抜き取り量 (mL) = 体重 (kg) × 0.15 (mL/kg)
2 段階減量時	2.4mg/kg	抜き取り量 (mL) = 体重 (kg) × 0.12 (mL/kg)

参考：体重換算表

体重 (kg)	抜き取り量 (mL)		
	3.6mg (通常投与量)	3.0mg (1 段階減量時)	2.4mg (2 段階減量時)
35	6.3	5.25	4.2
40	7.2	6.00	4.8
45	8.1	6.75	5.4
50	9.0	7.50	6.0
55	9.9	8.25	6.6
60	10.8	9.00	7.2
65	11.7	9.75	7.8
70	12.6	10.50	8.4
75	13.5	11.25	9.0
80	14.4	12.00	9.6

14. 1. 4 安定性及び無菌性の維持の観点から、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. 1 生理食塩水で希釈後に微粒子を生成する可能性があるため、投与時には孔径 0.2 又は 0.22  $\mu\text{m}$  の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. 3 ハーセプチン [一般名：トラスツズマブ（遺伝子組換え）] において、ブドウ糖溶液と混合することにより蛋白凝集が認められている。本剤もトラスツズマブを含むことから、ブドウ糖溶液との混合は避けること。
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、壊死等の事象をおこすことがある。海外において、血管外漏出後に皮膚が壊死した報告がある<sup>31,32)</sup>。血管外漏出が認められた場合は、速やかに投与を中断して症状に応じた適切な処置を行うこと。なお、投与を再開する場合には、反対側の肢を用いることが推奨される。

参考：血管外漏出時の傷害性分類

イリタント（炎症性抗がん剤）<sup>33)</sup>

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

### (2) 非臨床試験に基づく情報

#### 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]

〈解説〉

本剤を構成するメイタンシン誘導体（DM1）のラット小核試験で、小核形成の増加がみられた

ことから記載した。

「Ⅷ－6（4）生殖能を有する者：9.4.2」「Ⅸ－2（3）遺伝毒性試験」参照

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験<sup>34)</sup>

本薬の心血管系及び呼吸系に対する作用は T-DM1 の雌カニクイザルを用いた安全性薬理試験で、中枢神経系に対する作用は T-DM1 のカニクイザルを用いた反復投与毒性試験で評価した。また、DM1 の I<sub>Kr</sub> 抑制作用を検討するため、hERG 試験を実施した。

T-DM1 のカニクイザルを用いた安全性薬理試験 (3、10、30mg/kg、単回投与) では、心血管系及び呼吸器系に対する影響はみられず、hERG 試験では DM1 の IC<sub>20</sub> は 29.5 μM より上であった。

T-DM1 のカニクイザル 3 カ月間試験 (0、3、10、30mg/kg、1 回/3 週) 及び 6 カ月間試験 (0、1、3、10mg/kg、1 回/3 週) の一般症状観察及び神経学的検査において、中枢神経系への作用を示唆する所見は認められなかった。

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験<sup>34)</sup>

T-DM1 の単回静脈内投与毒性試験をラット及びカニクイザルを用いて、DM1 の単回静脈内投与毒性試験を雌ラット及びラットを用いて実施した。観察期間は主に 3 週間とし、投与 3 日目及び 3 週間後に剖検を行い精査した。

ラットでは T-DM1 投与に起因した死亡例がみられた 60mg/kg において、体重減少、投与 3 日目の検査で肝毒性、血中の好中球数増加、及び血小板数減少が認められた。雄では精巣に精細管の変性が、雌では卵巣に黄体の壊死が認められた。

カニクイザルでは T-DM1 投与に起因した死亡例及び重篤な症状は高用量群の 30mg/kg においても観察されず、投与 3 日目の検査でみられた毒性所見はラットでみられたものと同様で、肝臓への作用及び血小板数減少であった。

DM1 のラット単回静脈内投与毒性試験では、0.4mg/kg 以上で死亡例が認められたが、投薬群で観察された毒性は T-DM1 を投与されたラット及びカニクイザルと同様であり、3 週間の回復期間後の検査では回復又は回復傾向が認められた。

単回投与毒性試験

動物種 (系統)	投与経路	被験物質：投与用量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)
ラット (SD)	静脈内	T-DM1 : 0、6、20、60	T-DM1 : 60
カニクイザル	静脈内	T-DM1 : 0、3、10、30	T-DM1 : >30
雌ラット (SD)	静脈内	DM1 : 0、0.1、0.2、0.4、0.6、0.8、1.0	DM1 : 0.4
ラット (SD)	静脈内	DM1 : 0、0.07、0.1、0.2	DM1 : >0.2

#### (2) 反復投与毒性試験<sup>34)</sup>

T-DM1 の反復静脈内投与毒性試験を雌ラット 3 週間試験、カニクイザル 3 カ月間試験及び 6 カ月間試験により評価した。

T-DM1 の雌ラット 3 週間試験では、52mg/kg で死亡がみられ、体重増加抑制、血小板数の減少、並びに血清肝酵素 (ALT、AST、GGT) 及びビリルビンの増加が認められた。病理組織学的検査では脾臓及び肝臓での顕著な髄外造血、肝細胞の肥大及び核/細胞質比の増加で示される核肥大、並びに DM1 の薬理活性によると考えられる有糸分裂像の増加が観察された。

T-DM1 のカニクイザル 3 カ月間試験では、忍容性は良好であった。10mg/kg 以上でみられた主な変化は血清肝酵素 (ALT、AST、ALP) の増加、赤血球パラメータ及び血小板数の減少であっ

た。病理組織学的検査では多くの上皮組織において有糸分裂像の増加、肝臓ではクッパー細胞の肥大と有糸分裂像の増加が全投薬群で認められた。脊髄の軸索変性、坐骨神経ではシュワン細胞の肥大・過形成を伴う軸索変性が 10mg/kg 以上で観察された。脊髄及び坐骨神経の所見を除いて観察された所見は 3 週間及び 6 週間の回復期間後には、回復又は回復傾向を示した。T-DM1 のカニクイザル 6 カ月間試験では、忍容性は良好であった。1mg/kg 以上で有糸分裂像の増加、3mg/kg 以上で血清肝酵素 (AST) の増加、10mg/kg で血小板数の減少等が認められたが、全投薬群で観察された坐骨神経の軸索変性を除いては、いずれの所見も 6 週間の回復期間後に回復又は回復傾向を示した。

#### 反復投与毒性試験

動物種 (系統)	投与経路	投与期間	回復期間	被験物質：投与用量 (mg/kg)	試験結果 (mg/kg)
雌ラット (SD)	静脈内	3 週間 (1 回/週)	—	T-DM1 : 0、10、26、52	—
カニクイザル	静脈内	3 カ月間 (1 回/3 週)	3 週間及び 6 週間	T-DM1 : 0、3、10、30	HNSTD* : 10
カニクイザル	静脈内	6 カ月間 (1 回/3 週)	6 週間	T-DM1 : 0、1、3、10	HNSTD* : 10

\* : Highest Non-Severely Toxic Dose (重篤な毒性が発現しない最大用量)

#### (3) 遺伝毒性試験<sup>34)</sup>

DM1 の AMES 試験及びラット小核試験、並びに T-DM1 のカニクイザル小核試験を行った。DM1 の AMES 試験では代謝活性化系存在下及び非存在下のいずれにおいても陰性であった。DM1 のラット小核試験では、用量依存的な小核形成の増加がみられた。T-DM1 のカニクイザル小核試験では小核の誘発はみられなかった。

#### 遺伝毒性試験

試験名	動物種	投与期間	投与経路	被験物質：投与用量 (mg/kg)	試験結果
AMES 試験	<i>in vitro</i>	—	—	DM1 : 1.6~5000µg/plate	陰性
小核試験	ラット	単回	静脈内	DM1 : 0、0.01、0.05、0.1、0.2	陽性
小核試験	カニクイザル (6 カ月間試験の骨髄試料)	6 カ月間 (1 回/3 週)	静脈内	T-DM1 : 0、1、3、10	陰性

#### (4) がん原性試験

該当資料なし

#### (5) 生殖発生毒性試験<sup>34)</sup>

T-DM1 の「雌雄の受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験」及び「出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験」は、進行がん患者の治療を目的とした医薬品の承認申請のためには必要とされないことから実施しなかった。雌雄生殖能は一般毒性試験で得られた生殖器官に対する影響より評価した。T-DM1 の単回静脈内投与毒性試験及び 6 カ月までの反復静脈内投与毒性試験をラット及びカニクイザルを用いて実施したが、生殖器に対する影響はラット単回静脈内投与毒性試験 (0、6、20、60mg/kg) で雄は精巣の精細管変性及び精巣上体に管腔内細胞残屑が、雌では卵巣の黄体に壊死が、致死量の 60mg/kg で観察された。

T-DM1 の「胚・胎児発生に関する試験」について、T-DM1 は以下に記載した理由により催奇形物質と考えられ、抗悪性腫瘍薬の承認申請のためには必須でないことから実施しなかった。DM1 はチューブリン重合阻害剤であり、AMES 試験は陰性であるが、ラットの 小核試験では用量依存的な小核出現頻度の増加を誘発し、染色体異常誘発性が示された。また、類縁化合物メイトンシンのマウス生殖発生毒性試験 (妊娠 6、7 あるいは 8 日のいずれかに 0.1、0.2 あるいは 0.25mg/kg を腹腔内投与、妊娠 17 日に帝王切開し胎児検査) では胚・胎児死亡の増加、胎児体重の減少及び胎児の異常 (水頭、腹壁破裂、小眼・無眼、外脳、二分脊椎、小耳、骨格異常 (肋骨、脊椎)) が高頻度に観察された。トラスツズマブの生殖発生毒性試験では胚・胎児への影響は観察されなかったが、市販後の症例報告で妊娠中の投与は、羊水過少症による胎児の致死的な腎不全・肺形成不全と関連していることが知られている。

(6) 局所刺激性試験<sup>34)</sup>

局所刺激性試験は別途実施せず、T-DM1 のラット及びカニクイザルにおける単回及び反復静脈内投与試験において評価したが、投与された最高用量まで投与部位の忍容性は良好であった。

(7) その他の特殊毒性

溶血性及び血液適合性<sup>34)</sup>

T-DM1 はカニクイザル及びヒトの血液において溶血性を示さず、カニクイザル及びヒトの血清及び血漿に対して沈殿・凝固作用も認められなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：カドサイラ点滴静注用 100mg  
カドサイラ点滴静注用 160mg

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

有効成分：トラスツズマブ エムタンシン（遺伝子組換え） 劇薬

### 2. 有効期間

有効期間：48 箇月

### 3. 包装状態での貯法

貯法：2～8℃保存

### 4. 取扱い上の注意

設定されていない

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

### 6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない。

### 7. 国際誕生年月日

2013 年 2 月 22 日（米国）

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
カドサイラ点滴静注用 100mg	2013 年 9 月 20 日	22500AMX01816	2014 年 4 月 17 日	2014 年 4 月 18 日
カドサイラ点滴静注用 160mg	2013 年 9 月 20 日	22500AMX01817	2014 年 4 月 17 日	2014 年 4 月 18 日

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

変更年月日	変更内容
2020 年 8 月 21 日	「HER2 陽性の乳癌における術後薬物療法」について効能又は効果、用法及び用量の追加

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

「HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌」及び「HER2 陽性の乳癌における術後薬物療法」:

再審査結果通知年月日：2023 年 3 月 8 日

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまで（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

### 11. 再審査期間

HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌： 2013 年 9 月 20 日～2021 年 9 月 19 日（8 年間）

HER2 陽性の乳癌における術後薬物療法： 2020 年 8 月 21 日～2021 年 9 月 19 日（残余期間）

### 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

### 13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
カドサイラ点滴静注用 100mg	4291426D1026	4291426D1026	199202101	622264401
カドサイラ点滴静注用 160mg	4291426D2022	4291426D2022	199203801	622264501

### 14. 保険給付上の注意

本製剤を HER2 陽性の乳癌における術後薬物療法として使用する際は、効能又は効果に関連する注意において「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。」とされており、また、用法及び用量において「術後薬物療法の場合には、投与回数は 14 回までとする。」とされているので、十分留意すること。

（令和 2 年 8 月 21 日 保医発 0821 第 2 号）

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) Cassady JM, et al. Chem Pharm Bull (Tokyo). 2004;52:1-26. (PMID : 14709862)
- 2) Issell BF, et al. Cancer Treat Rev. 1978;5:199-207. (PMID : 367597)
- 3) Junttila TT, et al. Breast Cancer Res Treat. 2011;128:347-56. (PMID : 20730488)
- 4) 社内資料：国内第 I 相臨床試験 (JO22591 試験)
- 5) 海外第 II 相臨床試験 (TDM4688g 試験) (2013 年 9 月 20 日承認、申請資料概要 2.7.6.1.3)
- 6) 社内資料：国内第 II 相臨床試験 (JO22997 試験)
- 7) Verma S, et al. N Engl J Med. 2012;367:1783-91. (PMID : 23020162)
- 8) 社内資料：海外第 III 相臨床試験 (TDM4370g 試験)
- 9) von Minckwitz G, et al. N Engl J Med. 2019;380:617-28. (PMID : 30516102)
- 10) 社内資料：海外第 III 相臨床試験 (BO27938 試験)
- 11) 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)
- 12) Lewis Phillips GD, et al. Cancer Res. 2008;68:9280-90. (PMID : 19010901)
- 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〈Fc $\gamma$  受容体、C1q 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) Erickson HK, et al. Mol Cancer Ther. 2012;11:1133-42. (PMID : 22408268)
- 16) Yamamoto H, et al. Jpn J Clin Oncol. 2015;45:12-8. (PMID : 25332421)
- 17) 薬物相互作用 (2013 年 9 月 20 日承認、申請資料概要 2.7.2.3.6)
- 18) 母集団薬物動態解析 (2013 年 9 月 20 日承認、申請資料概要 2.7.2.3.1)
- 19) 動物実験：分布 (2013 年 9 月 20 日承認、申請資料概要 2.6.4.4.1)
- 20) 社内資料：トラスツズマブの薬物動態〈動物実験－胎児移行〉
- 21) Sieber SM, et al. Teratology. 1978;18:31-47. (PMID : 694777)
- 22) 社内資料：トラスツズマブの薬物動態〈動物実験－乳汁中移行〉
- 23) 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)
- 24) 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)
- 25) Keizer RJ, et al. Clin Pharmacokinet. 2010;49:493-507. (PMID : 20608753)
- 26) 動物実験：代謝 (2013 年 9 月 20 日承認、申請資料概要 2.6.4.5.2)
- 27) 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)
- 28) 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)
- 29) 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)
- 30) Li C, et al. Clin Pharmacokinet. 2017;56:1069-80. (PMID : 27995530)
- 31) Shafae MN, et al. J Oncol Pract. 2017;13(8):555-6. (PMID : 28678590)
- 32) Sallevelt Bastiaan TGM, et al. J Clin Pharm Ther. 2020;45(4):832-5. (PMID : 32412114)
- 33) Boulanger J, et al. Support Care Cancer. 2015;23(5):1459-71. (PMID : 25711653)
- 34) 毒性試験 (2013 年 9 月 20 日承認、申請資料概要 2.6.2.4、2.6.6)

### 2. その他の参考文献

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

#### 主要国における承認取得状況

国名	承認年月	効能又は効果	用法及び用量
米国 (2022年1月)	2013年2月	<p><b>1.1 Metastatic Breast Cancer (MBC)</b> KADCYLA<sup>®</sup>, as a single agent, is indicated for the treatment of patients with HER2-positive, metastatic breast cancer who previously received trastuzumab and a taxane, separately or in combination. Patients should have either:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Received prior therapy for metastatic disease, or</li> <li>Developed disease recurrence during or within six months of completing adjuvant therapy.</li> </ul> <p>Select patients for therapy based on an FDA-approved companion diagnostic for KADCYLA [see <i>Dosage and Administration</i>(2.1)]</p> <p><b>1.2 Early Breast Cancer (EBC)</b> KADCYLA, as a single agent, is indicated for the adjuvant treatment of patients with HER2-positive early breast cancer who have residual invasive disease after neoadjuvant taxane and trastuzumab -based treatment. Select patients for therapy based on an FDA-approved companion diagnostic for KADCYLA [see <i>Dosage and Administration</i> (2.1)].</p>	<p><b>2.2 Recommended Doses and Schedules</b> <b>Do not substitute trastuzumab for or with KADCYLA.</b> The recommended dose of KADCYLA is 3.6 mg/kg given as an intravenous infusion every 3 weeks (21day cycle). <i>Do not administer KADCYLA at doses greater than 3.6 mg/kg.</i> Closely monitor the infusion site for possible subcutaneous infiltration during drug administration [see <i>Warnings and Precautions</i> (5.9)]. First infusion: Administer infusion over 90 minutes. Observe patients during the infusion and for at least 90 minutes following the initial dose for fever, chills, or other infusion-related reactions [see <i>Warnings and Precautions</i> (5.5)]. Subsequent infusions: Administer over 30 minutes if prior infusions were well tolerated. Observe patients during the infusion and for at least 30 minutes after infusion. <i>Metastatic Breast Cancer (MBC)</i> Patients with MBC should receive treatment until disease progression or unmanageable toxicity. <i>Early Breast Cancer (EBC)</i> Patients with EBC should receive treatment for a total of 14 cycles unless there is disease recurrence or unmanageable toxicity. (一部抜粋)</p>
EU (2023年3月)	2013年11月	<p><b>4.1 Therapeutic indications</b> <b>Early Breast Cancer (EBC)</b> Kadcyla, as a single agent, is indicated for the adjuvant treatment of adult patients with HER2-positive early breast cancer who have residual invasive disease, in the breast and/or lymph nodes, after neoadjuvant taxane-based and HER2-targeted therapy.</p> <p><b>Metastatic Breast Cancer (MBC)</b> Kadcyla, as a single agent, is indicated for the treatment of adult patients with HER2-positive, unresectable locally advanced or metastatic breast cancer who previously received trastuzumab</p>	<p><b>4.2 Posology and method of administration</b> <b>Posology</b> The recommended dose of trastuzumab emtansine is 3.6 mg/kg bodyweight administered as an intravenous infusion every 3 weeks (21-day cycle).</p> <p><b>Duration of treatment</b> <i>Early Breast Cancer (EBC)</i> Patients should receive treatment for a total of 14 cycles unless there is disease recurrence or unmanageable toxicity.</p> <p><i>Metastatic Breast Cancer (MBC)</i> Patients should receive treatment</p>

	and a taxane, separately or in combination. Patients should have either: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Received prior therapy for locally advanced or metastatic disease, or</li> <li>• Developed disease recurrence during or within six months of completing adjuvant therapy.</li> </ul>	until disease progression or unmanageable toxicity. (一部抜粋)
--	---	---

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦等への投与に関する海外情報

日本の使用上の注意の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の記載は以下のとおりである。

#### <本邦における使用上の注意>

#### 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。

#### <FDA（米国添付文書：2022年1月）>

##### 8.1 Pregnancy

###### Pregnancy Pharmacovigilance Program

There is a pregnancy pharmacovigilance program for KADCYLA. If KADCYLA is administered during pregnancy, or if a patient becomes pregnant while receiving KADCYLA or within 7 months following the last dose of KADCYLA, health care providers and patients should immediately report KADCYLA exposure to Genentech at 1-888-835-2555.

###### Risk Summary

KADCYLA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available data on the use of KADCYLA in pregnant women. Cases of oligohydramnios and oligohydramnios sequence manifesting as pulmonary hypoplasia, skeletal abnormalities, and neonatal death were observed in the postmarketing setting in patients treated with trastuzumab, the antibody component of KADCYLA [see Data]. Based on its mechanism of action, the DM1 component of KADCYLA can also cause embryo-fetal harm when administered to a pregnant woman [see Data]. Apprise the patient of the potential risks to a fetus. There are clinical considerations if KADCYLA is used in a pregnant woman, or if a patient becomes pregnant within 7 months following the last dose of KADCYLA [see Clinical Considerations].

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

###### Clinical Considerations

###### *Fetal/Neonatal Adverse Reactions*

Monitor women who received KADCYLA during pregnancy or within 7 months prior to conception for oligohydramnios. If oligohydramnios occurs, perform fetal testing that is appropriate for gestational age and

consistent with community standards of care.

#### Data

##### *Human Data*

There are no available data on the use of KADCYLA in pregnant women. In the post-marketing setting, cases of oligohydramnios, and of oligohydramnios sequence, manifesting in the fetus as pulmonary hypoplasia, skeletal abnormalities and neonatal death were observed after treatment with trastuzumab during pregnancy. These case reports described oligohydramnios in pregnant women who received trastuzumab either alone or in combination with chemotherapy. In some case reports, amniotic fluid index increased after trastuzumab was stopped. In one case, trastuzumab therapy resumed after amniotic index improved, and oligohydramnios recurred.

##### *Animal Data*

There were no reproductive and developmental toxicology studies conducted with ado-trastuzumab emtansine. DM1, the cytotoxic component of KADCYLA, disrupts microtubule function. DM1 is toxic to rapidly dividing cells in animals and is genotoxic, suggesting it has the potential to cause embryotoxicity and teratogenicity. In studies where trastuzumab was administered to pregnant cynomolgus monkeys during the period of organogenesis at doses up to 25 mg/kg given twice weekly (about 7 times the clinical dose), trastuzumab crossed the placental barrier during the early (Gestation Days 20 to 50) and late (Gestation Days 120 to 150) phases of gestation. The resulting concentrations of trastuzumab in fetal serum and amniotic fluid were approximately 33% and 25%, respectively, of those present in the maternal serum but were not associated with adverse developmental effects.

## **8.2 Lactation**

### Risk Summary

There is no information regarding the presence of ado-trastuzumab emtansine in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. DM1, the cytotoxic component of KADCYLA, may cause serious adverse reactions in breastfed infants based on its mechanism of action [*see Data*]. Advise women not to breastfeed during treatment and for 7 months following the last dose of KADCYLA.

#### Data

There were no animal lactation studies conducted with ado-trastuzumab emtansine or the cytotoxic component of KADCYLA (DM1). In lactating cynomolgus monkeys, trastuzumab was present in breast milk at about 0.3% of maternal serum concentrations after pre- (beginning Gestation Day 120) and post-partum (through Post-partum Day 28) doses of 25 mg/kg administered twice weekly (about 7 times the clinical dose of KADCYLA). Infant monkeys with detectable serum levels of trastuzumab did not exhibit any adverse effects on growth or development from birth to 1 month of age.

## **8.3 Females and Males of Reproductive Potential**

### Pregnancy Testing

Verify the pregnancy status of females of reproductive potential prior to the initiation of KADCYLA.

### Contraception

#### *Females*

KADCYLA can cause embryo-fetal harm when administered during pregnancy. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for 7 months following the last dose of KADCYLA [*see Use in Specific Populations (8.1)*].

#### *Males*

Because of the potential for genotoxicity, advise male patients with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with KADCYLA and for 4 months following the last dose.

### Infertility

Based on results from animal toxicity studies, KADCYLA may impair fertility in females and males of reproductive potential. It is not known if the effects are reversible [*see Nonclinical Toxicology (13.1)*].

<オーストラリアの分類 : Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy>

D (2022年7月)

D : Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児等への投与に関する海外情報

米国添付文書及び EU の SPC における記載は以下のとおりである。

小児等に関する海外情報

出典	記載内容
米国添付文書 (2022年1月)	<b>8.4 Pediatric Use</b> Safety and effectiveness of KADCYLA have not been established in pediatric patients.
EU の SPC (2023年3月)	<b>4.2 Posology and method of administration</b> <i>Paediatric population</i> The safety and efficacy in children and adolescents below 18 years of age have not been established as there is no relevant use in the paediatric population for the indication of breast cancer.

## XIII. 備考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

該当しない

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

### 2. その他の関連資料

