

エンハーツ点滴静注用 100mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は
第一三共株式会社に帰属するものであり、当該情報を
適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

第一三共株式会社

目次

1.はじめに	4
2.起原又は発見の経緯	4
3.対象疾患の背景	5
3.1 対象疾患の概要	5
3.2 現行の治療法	6
4.開発の経緯	7
4.1 経緯	7
4.2 試験成績の概略	8
4.2.1 品質に関する試験	8
4.2.2 薬理試験	9
4.2.3 薬物動態試験	10
4.2.4 毒性試験	11
4.2.5 臨床試験	12
4.2.5.1 DS8201-A-J101 試験	12
4.2.5.2 DS8201-A-U201 試験	14
4.2.5.3 併合解析結果（J101 試験及び U201 試験）	15
4.2.5.4 その他の臨床試験	17
4.3 治験相談等の経緯	18
5.申請する効能・効果、及び用法・用量	19
6.特徴及び有用性	19
7.参考文献	20

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

トラスツズマブ デルクステカン

エンハーツ点滴静注用 100 mg

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
ADC	antibody-drug conjugate	抗体薬物複合体
ADCC	antibody-dependent cellular cytotoxic	抗体依存性細胞傷害
AUC	area under the serum concentration-time curve	血清中濃度－時間曲線下面積
AUClast	area under the serum concentration-time curve up to the last quantifiable time	定量可能な最終時点までの血清中濃度－時間曲線下面積
AUCTau	area under the serum concentration-time curve during dosing interval	投与間隔ごとの血清中濃度－時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BLA	biologics license application	生物学的製剤承認申請
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CL	total body clearance	全身クリアランス
Cmax	maximum serum concentration	最高血清中濃度
CPT	camptothecin	カンプトテシン
CR	complete response	完全奏効
Ctrough	trough serum concentration	血清中トラフ濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DAR	drug-to-antibody ratio	薬物抗体比
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
EWOC	escalation with overdose control	—
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
HER2	human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IHC	immunohistochemistry	免疫組織染色
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
ISH	in situ hybridization	in situ ハイブリダイゼーション
MATE	multidrug and toxin extrusion	有機カチオン／H ⁺ 交換輸送担体
MBMA	model-based meta analysis	—
mCRM	modified continuous reassessment method	修正版連続再評価法
MRP	multidrug resistance-associated protein	多剤耐性関連タンパク質
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	病勢進行
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PR	partial response	部分奏効
QTc	corrected QT interval	補正 QT 間隔
QTcF	corrected QT interval by Fridericia's formula	Fridericia 法により補正した QT 間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形癌の効果判定規準
SD	stable disease	病状の安定
T-DM1	trastuzumab emtansine	トラスツズマブ エムタンシン
t _{1/2}	terminal elimination half-life	終末相の消失半減期
V _{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態下の分布容積

—：該当する表記なし

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

トラスツズマブ デルクステカン

エンハーツ点滴静注用 100 mg

用語一覧

用語	定義
DS-8201a	HER2 を標的とした抗体薬物複合体(DAR: 約 8)、トラスツズマブ デルクステカン(遺伝子組換え)
MAAA-1162a	薬物リンカー
MAAA-1181a	DS-8201a から遊離した薬物、トポイソメラーゼ I 阻害剤であるエキサテカンの誘導体
MAAL-9001	DS-8201a の中間体: トラスツズマブとアミノ酸配列が同一のヒト化抗 HER2 IgG1κ モノクローナル抗体

1. はじめに

DS-8201a（トラスツズマブ デルクステカン）は、ヒト上皮細胞増殖因子受容体2（human epidermal growth factor receptor 2: HER2）を標的とする抗体にトポイソメラーゼI阻害作用を有する薬物が結合する抗体薬物複合体（antibody-drug conjugate: ADC）であり、第一三共株式会社が創製した。DS-8201aは、HER2を発現する腫瘍細胞に特異的に結合して細胞内に取り込まれた後、薬物が遊離し、トポイソメラーゼI阻害作用により抗腫瘍効果を発揮する。また、抗HER2抗体による抗体依存性細胞傷害活性を有する。

今般、進行性の固形癌患者を対象とした第I相 first in human 試験であるJ101試験、及びトラスツズマブ エムタンシン（trastuzumab emtansine: T-DM1）治療歴のあるHER2陽性切除不能又は転移性乳癌患者を対象とした第II相試験であるU201試験で高い臨床的有用性を推測させる結果が得られたため、「トラスツズマブ エムタンシン（遺伝子組換え）による治療歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌」を効能又は効果として、製造販売承認申請を行うこととした。

2. 起原又は発見の経緯

抗体に薬物を結合させるADCの概念は、毒性を抑えながらその効果を最大化するためにモノクローナル抗体の特異性を介して抗原発現腫瘍細胞選択的に強力な殺細胞活性を有する薬物を送達することである^{1,2,3}。ADC開発の歴史は古く、その概念は1900年代初期から提唱されているものの、ADCの技術開発には、薬物の活性や種類、抗体あたりの薬物結合数、薬物リンカーの安定性、薬物結合数の不均一性など課題が多く、その実用化には困難を伴った^{1,2,4}。1抗体に結合できる薬物数は限られているため、特に標的細胞表層の抗原分子数が少ない場合は、薬物の活性及び薬物結合数が重要となる。薬物リンカーの安定性は、毒性全般、薬物動態の特性、及びADCの治療指數に影響を与える。薬物結合数が少ないADCの薬効は低く、薬物結合数が多いADCは血中安定性が悪くなるため、薬物動態及び毒性に悪影響を及ぼす可能性があると考えられ、薬物結合数の不均一性はADCの有効性及び安全性に重大な影響を及ぼす可能性がある^{1,2}。したがって、これらの課題すべてを克服するような新規の薬物リンカーシステムが求められていた。第一三共株式会社はDS-8201aが以下の7つの特長を有するようデザインした。すなわち、1) 新規薬物、2) 高活性、3) 高薬物抗体比（drug-to-antibody ratio: DAR）、4) 血中安定性の高い薬物リンカー、5) 腫瘍内で選択的に切断されるリンカー、6) 半減期の短い薬物、7) バイスタンダー効果^{1,5,6,7,8}である。

カンプトテシン（camptothecin: CPT）はDNAトポイソメラーゼI阻害剤であり、広範囲の腫瘍に対する有効性が確認されている⁹。エキサテカンメタンスルホン酸2水和物（DX-8951f）は他のCPT類縁体に比べて強いトポイソメラーゼI阻害活性及び抗腫瘍活性を示す水溶性のCPT類縁体であるため、様々なリンカーとエキサテカン誘導体の組み合わせを検討した^{1,5}。その結果、イリノテカン活性代謝物のSN-38よりも10倍高いトポイソメラーゼI阻害活性を有する新規エキサテカン誘導体MAAA-1181aを選択し、ADCの薬物として十分に高い効果を示すと考えた^{1,5,6}。現在、HER2を標的としたADCとして承認されている

T-DM1 の DAR は平均 3.5 であるのに対し、DS-8201a は約 8 の高 DAR 化を可能とし、薬物結合数の分布が均一である^{1,6}。DAR8 は理論上、従来の鎖間システィン結合で結合できる最大薬物数である⁶。DAR が高いにもかかわらず、DS-8201a はカニクイザルで良好な薬物動態及び安全性プロファイルを示した^{1,6,8}。リンカーは、リソソーム酵素によって切断されるペプチドをベースにしたリンカーであり、自己解離型のアミノメチレンスペーサーは従来の p-アミノベンジルスペーサーに比べて疎水性を下げ、高い血中安定性をもたらした^{1,5}。本ペプチドリンカーは、腫瘍細胞で高発現しているカテプシン類などのリソソーム酵素によって切断されるため^{10,11,12,13}、DS-8201a は標的腫瘍細胞内で選択的にリソソーム酵素によって切断され、MAAA-1181a を遊離すると推測される^{1,5,6}。また、MAAA-1181a は非特異的な毒性を軽減するために、血中半減期が短くなるようデザインした^{1,6,8}。さらに、MAAA-1181a は ADC がバイスタンダー効果を示すように細胞膜透過性を有するようデザインした。バイスタンダー効果は、標的発現腫瘍細胞で ADC から遊離された膜透過性を有する薬物が抗原非発現の隣接腫瘍細胞に対しても細胞障害を引き起こす効果であり、DS-8201a の有効性が HER2 発現細胞のみではなく周囲の腫瘍細胞でも期待できる特性は、薬理活性上のベネフィットと考える^{1,7}。

3. 対象疾患の背景

3.1 対象疾患の概要

がんの統計¹⁷によれば、日本国内では乳癌は女性で最も罹患者数が多く、癌死による原因の 9%を占める癌種であり、1960 年代からの死亡動向を粗死亡率で見ると、女性では乳癌による死亡割合が増加傾向にある¹⁴。世界では、2018 年時点の推計で、年間約 210 万人が新たに乳癌と診断され、死亡者数は年間 62.7 万人にも達するとされている¹⁵。また、乳癌は女性で 1510 万人年分の障害調整生命年に寄与する主要な要因と推定されている¹⁶。なお、男性では、乳癌は癌患者のうちの 1%程度と報告されている¹⁷。

浸潤性乳癌の場合、多くは発生の比較的早期から全身への微少な転移を伴っていると考えられており、乳癌は固形癌でありながら全身病として捉えられている¹⁸。遠隔臓器転移を有する Stage IV の乳癌は完治することが困難な疾患である。また初回診断時に Stage IV の乳癌と診断される患者は多くはないが、早期乳癌であった患者のうち実に約 3 割が初期治療後に時間が経過してから遠隔臓器転移する¹⁸。

HER2 は、乳癌患者の約 20%で過剰発現しており、予後の低下や高い再発率に関連している^{19,20}。また、HER2 の過剰発現はその他の予後増悪因子との相関も報告されており²¹、米国で実施された疫学調査²²では、HER2 陽性乳癌患者は HER2 陰性乳癌患者（トリプルネガティブ乳癌患者を除く）と比較して、若年の患者（65 歳未満）及び Stage III 又は IV の患者の割合が多いとされている。既に承認されている HER2 をターゲットとした治療薬により無増悪生存期間（progression-free survival: PFS）や生存期間（overall survival: OS）が改善されている一方で、再発した場合にはそれらの薬剤に対して抵抗性や耐性を獲得していることも多く、HER2 陽性乳癌はいまだ重篤かつ致命的な疾患である²³。

3.2 現行の治療法

現在、国内で HER2 陽性（免疫組織染色 [immunohistochemistry: IHC] 法 3+ 又は *in situ* ハイブリダイゼーション [in situ hybridization: ISH] 法陽性）乳癌患者に対して選択可能な抗 HER2 薬は、トラスツズマブ、ラパチニブ、ペルツズマブ、及び T-DM1 の 4 剤である。国内の乳癌診療ガイドライン²⁴では、HER2 陽性転移・再発乳癌に対する一次治療として、CLEOPATRA 試験²⁵の結果からトラスツズマブ + ペルツズマブ + ドセタキセル（又はパクリタキセル）の 3 剤併用療法が推奨されており、二次治療として、EMILIA 試験²⁶の結果から T-DM1 単剤療法が推奨されている。三次治療以降では抗 HER2 療法の継続が推奨されているものの、選択されるべきレジメンは明確でない。治療選択肢としては、ラパチニブ + カペシタビンやトラスツズマブ + カペシタビンの併用療法が示されているものの、いずれも有効性が示されたのは抗 HER2 療法としては二次治療の患者対象であり、その奏効率はそれぞれラパチニブ + カペシタビンで 22%²⁷、トラスツズマブ + カペシタビンで 20%²⁸であった。なお、2 レジメン以上の抗 HER2 療法を実施した患者を対象に T-DM1 と医師選択治療を比較した TH3RESA 試験²⁹の結果から、T-DM1 が三次治療又はそれ以降の患者対象での有効性を示したもの（奏効率: 31% vs 9%、OS: 22.7 カ月 vs 15.8 カ月）、T-DM1 は現在のガイドラインでは単剤療法として二次治療で使用されるため、三次治療以降の標準治療薬とはされていない。上述の HER2 陽性転移・再発乳癌に対する標準治療は、日本、米国³⁰、欧州（承認状況による差がある）³¹で共通である。

一方、T-DM1 の二次治療での有効性を検討した EMILIA 試験にて奏効率 43.6%、PFS 中央値 9.6 カ月が報告されているが、EMILIA 試験はペルツズマブの一次治療での使用が承認される前に実施された試験であり、ペルツズマブ治療後の T-DM1 の有効性については十分なエビデンスが確立されていない。米国で行われた後ろ向き研究³²の報告によると、ペルツズマブ治療後の患者では、T-DM1 治療による奏効率は 17.9%、T-DM1 投与期間の中央値は 4 カ月とされている。また、日本人患者でも同様の後ろ向き研究結果³³が報告されており、T-DM1 治療による奏効率と PFS 中央値は、前治療歴にペルツズマブ及びトラスツズマブを含む患者で 11.1% と 2.8 カ月、トラスツズマブのみを含む患者で 25.0% と 7.8 カ月であった。これらの報告と EMILIA 試験の結果を比較すると、ペルツズマブの治療歴を有する患者では、T-DM1 の効果は限定的と考えられる。

なお、近年、HER2 陽性乳癌患者に対する抗 HER2 薬と化学療法の併用療法を評価した臨床試験（第 III 相）の結果が 2 つ報告されている。1 つは、ペルツズマブを含む 1~3 レジメンの前治療歴を有する HER2 陽性再発乳癌患者を対象とした、margetuximab + 化学療法（M 群）とトラスツズマブ + 化学療法（T 群）の比較試験³⁴であり、PFS 中央値は M 群で 5.8 カ月、T 群で 4.9 カ月と統計的有意差が認められ（ハザード比: 0.76、95% CI: 0.59~0.98、 $P = 0.033$ ）、奏効率は M 群で 22%（95% CI: 17.3%~27.7%）、T 群で 16%（95% CI: 11.8%~21.0%）であった。もう 1 つは、2 レジメン以上の抗 HER2 治療歴を有する HER2 陽性乳癌患者を対象とした、neratinib + カペシタビン併用療法（N 群）とラパチニブ + カペシタビン併用療法（L 群）の比較試験³⁵であり、病勢進行又は死亡のリスクは L 群に比して N 群で

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

トラスツズマブ デルクステカン

エンハーツ点滴静注用 100 mg

24%減少し（PFS のハザード比: 0.76、95% CI: 0.63～0.93、 $P = 0.006$ ）、N 群と L 群の 6 カ月 PFS 率はそれぞれ 47.2% と 37.8%、12 カ月 PFS 率はそれぞれ 28.8% と 14.8% であった。奏効率は N 群で 32.8%、L 群で 26.7% であった（ $P = 0.1201$ ）。OS では統計学的有意差を認めなかった。以上の臨床試験成績は PFS などで統計学的有意差が認められているものの、延長の程度は十分とは言えず、推測される臨床的有用性は限定的と考えられ、さらなる治療成績の向上が求められる。

以上より、HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌の根治は未だ困難であり、T-DM1 治療後に増悪した場合には、抗腫瘍効果を期待できる明確な治療レジメンが存在せず、高い臨床的有用性を示す新たな治療法に対するアンメットニーズが依然存在している。

4. 開発の経緯

4.1 経緯

開発の経緯を図 1.5-4.1-1 に示し、品質、非臨床、及び臨床の試験結果の概略を 4.2.1 項～4.2.5 項に示す。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

トラスツズマブ デルクステカン

エンハーツ点滴静注用 100 mg

図 1.5-4.1-1 開発の経緯

品質	原薬 製剤	
非臨床	薬理 ADME 毒性	
臨床	第Ⅰ相	
	第Ⅱ相	
	対面助言等	

数値は月を示す

*: データカットオフ日

4.2 試験成績の概略

4.2.1 品質に関する試験

DS-8201a は、トラスツズマブとアミノ酸配列が同一の HER2 に対するヒト化 IgG1κ モノクローナル抗体（以下、MAAL-9001）に、薬物リンカー（以下、MAAA-1162a）を共有結合させた新規の抗体薬物複合体である。MAAL-9001 の鎖間ジスルフィド結合を還元することにより生成したシステイン残基に、チオエーテル結合を介して MAAA-1162a が結合し、DS-8201a を生じる。抗体 1 分子あたりの薬物結合数の目標値は 8 である。DS-8201a 製剤

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

トラスツズマブ デルクステカン

エンハーツ点滴静注用 100 mg

は、DS-8201a を 1 バイアル中に 107 mg 含有する（過量充填量も含む）点滴静脈内注射用の凍結乾燥注射剤である。

原薬及び製剤の開発では、従来の経験に基づく一般的なアプローチに加え、「製剤開発に関するガイドラインの改定について」（平成 22 年 6 月 28 日付 薬食審査発第 0628 第 1 号）、「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」（平成 18 年 9 月 1 日付 薬食審査発第 0901004 号及び薬食監麻発第 0901005 号）、及び「原薬の開発と製造（化学薬品及びバイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）ガイドラインについて」（平成 26 年 7 月 10 日付 薬食審査発 0710 第 9 号）を参考にした。

原薬及び製剤の規格及び試験方法は、実測データ、「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の規格及び試験方法の設定について」（平成 13 年 5 月 1 日付 医薬審発第 571 号）、及び「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」（平成 13 年 5 月 1 日付 医薬審発第 568 号）に基づいて設定した。

原薬及び製剤の安定性試験は、「安定性試験ガイドラインの改定について」（平成 15 年 6 月 3 日付 医薬審発第 0603001 号）及び「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」（平成 9 年 5 月 28 日付 薬審第 422 号）に準拠し、また「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来製品）の安定性試験について」（平成 10 年 1 月 6 日付 医薬審第 6 号）も考慮して、実施中である。

4.2.2 薬理試験

薬理試験として、効力を裏付ける試験及び安全性薬理試験を実施した。

In vitro 結合活性試験では、DS-8201a が HER2 と特異的に結合し、HER2 発現に依存した細胞増殖阻害活性を有することが示された。HER2 結合活性及び抗体依存性細胞傷害（antibody-dependent cellular cytotoxic: ADCC）活性において薬物の結合による影響はほとんどなかった。

複数の癌細胞株を用いた in vitro 細胞増殖抑制活性試験では、DS-8201a は HER2 陽性ヒト癌細胞に対して MAAL-9001 よりも強い増殖抑制活性を示したことから、MAAA-1181a を抗 HER2 抗体に結合することにより強力な活性を有することが示された。

作用機序に関する検討では、MAAA-1181a はトポイソメラーゼ I を阻害し、DS-8201a は MAAA-1181a が DS-8201a から遊離することによるデオキシリボ核酸（deoxyribonucleic acid: DNA）損傷及びアポトーシスを誘導した。DS-8201a は HER2 を介した Akt リン酸化阻害活性及び ADCC 活性を示した。以上より、DS-8201a は遊離薬物である MAAA-1181a 及び抗 HER2 抗体の薬理活性による HER2 特異的な細胞増殖抑制活性を示すと考えられる。

HER2 陽性腫瘍移植マウス（胃癌細胞 NCI-N87 及び乳癌細胞 KPL-4）を用いた in vivo 試験では、DS-8201a は HER2 陽性腫瘍に用量依存的な強い抗腫瘍活性を示し、その活性は MAAL-9001 より強かった。以上より、DS-8201a の抗腫瘍活性は主に MAAA-1181a の活性に起因することが示唆された。

また、T-DM1 に非感受性の各種 HER2 陽性ヒト腫瘍移植マウス（乳癌患者由来細胞株

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

トラスツズマブ デルクステカン

エンハーツ点滴静注用 100 mg

JIMT-1、乳癌患者由来腫瘍組織 CTG-0708、胃癌患者由来腫瘍組織 NIBIO G016) を用いた in vivo 試験でも、DS-8201a は抗腫瘍効果を示した。さらに、HER2 低発現のヒト乳癌患者由来腫瘍組織 CTG-2308 及び HER2 発現がヘテロな腫瘍 (HER2 陽性のヒト胃癌由来細胞株 NCI-N87 及び HER2 陰性のヒト胃癌由来細胞株 MKN45 の混合移植) 移植マウスを用いた in vivo 試験でも、DS-8201a は T-DM1 より強力な抗腫瘍効果を示した。以上、DS-8201a は、HER2 低発現腫瘍及び HER2 発現が不均一な腫瘍など、既承認の HER2 標的治療に無効又は耐性化した腫瘍に対しても強い抗腫瘍活性を示した。

サルに DS-8201a を単回静脈内投与した安全性薬理試験では、投与可能最大量の 78.8 mg/kg まで心血管系、呼吸器系、及び中枢神経系への影響はみられなかった。また、hERG 導入チャイニーズハムスター卵巣 (Chinese hamster ovary: CHO) 細胞を用いた試験では、MAAA-1181a は 10 μmol/L (約 5000 ng/mL) まで hERG チャネル電流に影響を及ぼさなかつた。

4.2.3 薬物動態試験

DS-8201a 及び MAAA-1181a の非臨床薬物動態は、ラット及びカニクイザルへの静脈内投与、並びに in vitro 試験によって評価した。

サルに DS-8201a (0.1~3 mg/kg) を単回静脈内投与後の Vss (30.6~55.4 mL/kg) は血漿容積とほぼ同程度であった。CL (14.0~55.7 mL/d/kg) は肝血流量より極めて低く、用量の増加とともに低下したことから、非線形の消失プロセスが示された。DS-8201a は、大部分が ADC として安定に存在すると考えられた。DS-8201a から遊離した MAAA-1181a の血漿中濃度は DS-8201a 及び総抗 HER2 抗体と比べ極めて低かった (モル比: 約 1/400)。いずれの動物でも抗 DS-8201a 抗体は検出されなかつた。

MAAA-1181a (10~100 ng/mL) の in vitro 血漿タンパク結合率は、マウスで 90.3%~92.5%、ラットで 94.2%~96.7%、サルで 86.5%~89.1%、ヒトで 96.8%~98.0% であった。

[¹⁴C] 標識 MAAA-1181a (¹⁴C-MAAA-1181a、10~100 ng/mL) の放射能の in vitro 血球移行率は、マウスで 31.6%~33.8%、ラットで 27.8%~32.7%、サルで 36.4%~39.7%、ヒトで 13.0%~17.7% であった。サルに [³H] 標識 DS-8201a (抗体部分の ³H 標識体) 又は [¹⁴C] 標識 DS-8201a (¹⁴C-DS-8201a、薬物部分の ¹⁴C 標識体) を 6.4 mg/kg で単回静脈内投与後、放射能濃度が最も高かったのは血液であり、特定の組織での残留性はみられなかつた (ただし、¹⁴C-DS-8201a 投与時における大腸内容物 [排泄部位] を除く)。

DS-8201a を用いたマウス、ラット、サル、及びヒトの in vitro 血漿中安定性試験では、血漿に DS-8201a を添加後 3 週間の時点で遊離した MAAA-1181a の割合は 3.9% 以下であつた。MAAA-1181a の in vitro 代謝に関する主なチトクローム P450 (cytochrome P450: CYP) 分子種は、CYP3A4 であった。ラット、サル、及びヒトの凍結肝細胞を用いた in vitro 代謝系において、ヒト特異的な DS-8201a の代謝物は認められなかつた。また、主要代謝物 MAAA-1181a の生成率はヒト凍結肝細胞と 6 時間インキュベーション後でも DS-8201a に結合している MAAA-1181a 量の 0.1% であった。したがつて、DS-8201a は代謝的に安定だ

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

トラスツズマブ デルクステカン

エンハーツ点滴静注用 100 mg

と考えられた。

ラットに ^{14}C -MAAA-1181a (1 mg/kg) を単回静脈内投与したとき、放射能の主排泄経路は胆汁を介した糞中排泄であり、尿中、糞中、及び胆汁中で最も多くみられた放射性成分は MAAA-1181a であった。サルに ^{14}C -DS-8201a (6.4 mg/kg) を単回静脈内投与したとき、放射能の主排泄経路は糞中排泄であり、尿中及び糞中で検出された唯一の異化生成物は MAAA-1181a であった。したがって、in vitro では MAAA-1181a は主に CYP3A4 により代謝されることが示されたが、in vivo で CYP3A4 による代謝の寄与は低いと考えられた。

In vitro 試験では、MAAA-1181a は有機アニオン輸送ポリペプチド (organic anion transporting polypeptide: OATP) 1B、有機カチオン/ H^+ 交換輸送担体 (multidrug and toxin extrusion: MATE) 2-K、P-糖タンパク (P-glycoprotein: P-gp)、乳癌耐性タンパク (breast cancer resistance protein: BCRP) 及び多剤耐性関連タンパク (multidrug resistance-associated protein: MRP) 1 の基質であることが示された。また、MAAA-1181a は有機アニオントransporter (organic anion transporter: OAT) 1 及び OATP1B1 を阻害した。

4.2.4 毒性試験

DS-8201a 並びに構成成分である MAAA-1181a 及び MAAL-9001 の毒性試験を実施した。

DS-8201a は、臨床の投与レジメンと同じ反復静脈内投与により、ラットで 197 mg/kg (3 週間に 1 回、3 回) まで、カニクイザルで 30 mg/kg (3 週間に 1 回、5 回) まで良好な容忍性を示した。ラットでの DS-8201a の標的臓器／組織は、消化管、リンパ／造血器 (胸腺、リンパ節、及び骨髄)、腎臓、皮膚、精巣、及び切歯であった。サルで DS-8201a の影響がみられたのは、消化管、骨髄、肺、腎臓、皮膚、及び精巣であった。DS-8201a 投与による変化は、サルの肺及びラットの切歯でみられた所見を除き、両動物種でみられた。

DS-8201a を投与したラット (非交差種) とカニクイザル (交差種) で標的臓器に対する毒性が類似していたことから、DS-8201a の毒性は基本的に抗原非依存性であることが示唆される。これらの標的臓器に対する毒性には、用量依存性が認められた。投与期間を延長した場合も、毒性の増悪はみられなかった。

MAAA-1181a 一水和物のラット及びカニクイザル 4 週間間歇 (1 週間に 1 回) 静脈内投与毒性試験では、MAAA-1181a の標的臓器／組織は、両動物種で消化管、リンパ／造血器、及び角膜であった。心臓の病理組織学的变化が、致死用量でサル 1 例に認められた。

MAAL-9001 のラット及びカニクイザル 6 週間間歇 (3 週間に 1 回) 静脈内投与毒性試験では、投薬に起因する毒性変化は認められなかった。

MAAA-1181a の in vitro 遺伝毒性試験では、細菌に対して遺伝子突然変異誘発性はみられなかつたが、哺乳類培養細胞に対して染色体の構造異常を誘発した。ラット in vivo 骨髄小核試験では MAAA-1181a は小核を誘発すると判断した。

ラット及びサルの DS-8201a もしくは MAAA-1181a の毒性試験では、分裂の速い細胞 (リンパ／造血器、消化管、及び精巣) への毒性が認められ、MAAA-1181a は in vitro 染色体異常試験及び in vivo 小核試験で遺伝毒性を示した。また、トラスツズマブは妊婦に投与され

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

トラスツズマブ デルクステカン

エンハーツ点滴静注用 100 mg

た場合に、胎児毒性を示すことが知られている¹。したがって、DS-8201a は胎児毒性を惹起する可能性があると考えられ、医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use: ICH）S9に基づき、生殖発生毒性試験は実施していない。

MAAA-1181a の in vitro 3T3 ニュートラルレッド取り込みによる光安全性試験では、光毒性の潜在的リスクが示されたが、有色ラットを用いた MAAA-1181a の単回投与光毒性試験では、3 mg/kg（最高用量）まで光毒性はみられなかった。In vivo 試験の結果から、DS-8201a を投与した場合の光毒性のリスクは低いと考えられる。

4.2.5 臨床試験

本申請では、上述の J101 試験及び U201 試験に加え、DS-8201a の心電図 QT 間隔への影響及び反復投与時の薬物動態を評価した第 I 相試験である J102 試験、台湾人患者を対象として DS-8201a の安全性及び薬物動態を評価した第 I 相試験である A103 試験、並びに OATP1B 及び CYP3A 阻害剤が DS-8201a の薬物動態に及ぼす影響を評価した第 I 相試験である A104 試験の計 5 試験を評価資料とした。これら 5 試験の登録被験者数は合計 648 名であり、そのうち日本人は約半数となる 318 名であった。いずれの試験でも、治験責任医師及び治験依頼者から独立した間質性肺疾患（interstitial lung disease: ILD）独立判定委員会を設置し、ILD が疑われるすべての有害事象に関する判定を行った。各試験の概略を [4.2.5.1](#)、[4.2.5.2](#)、及び [4.2.5.4](#) に示す。

J101 試験及び U201 試験を併合し、有効性及び安全性の主要な検討に用いた [\(4.2.5.3\)](#)。また、J101 試験及び U201 試験は実薬対照のない試験であるため、本申請の対象患者集団における既存治療薬の治療成績を探索的に評価する目的で、複数医療機関のコンソーシアムの医療データベースから T-DM1 投与後の治療成績を取得し、既存治療の有効性を推定した。さらに、標準的な一次治療を受けた進行性又は転移性乳癌患者を対象として二次治療以降の治療成績を検討した Model-based meta-analysis (MBMA) を実施し、これらの患者集団での有効性を評価した。また、日本の研究グループ（Kinki Breast Cancer Study Group）が実施した、診療実態下での T-DM1 治療後の薬物療法の効果及び予後を検討した後方視的レジストリ研究の成績も参照した。

さらに、J101 試験、J102 試験、A103 試験、A104 試験、及び U201 試験を対象に母集団薬物動態解析と安全性の曝露-反応解析を、J101 試験及び U201 試験を対象に有効性の曝露-反応解析を実施した。

4.2.5.1 DS8201-A-J101 試験

J101 試験は、DS-8201a の first in human 試験であり、Part 1 では最大耐用量（maximum tolerated dose: MTD）の推定及び Part 2 での設定用量の検討を行い、Part 2 では HER2 発現又は HER2 遺伝子変異を有する各癌種を対象に設定用量での忍容性、安全性、及び有効性を評価した。Part 1 での DS-8201a の增量は、escalation with overdose control (EWOC) の原則に

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

トラスツズマブ デルクステカン

エンハーツ点滴静注用 100 mg

基づくバイズ流ロジスティック回帰モデルを用いた修正版連續再評価法（modified continuous reassessment method : mCRM）により決定した。また、Part 2での対象癌種は、T-DM1 治療歴のある HER2 陽性の乳癌（Part 2a）、トラスツズマブ治療歴のある HER2 陽性の胃腺癌又は胃食道接合部腺癌（Part 2b）、HER2 低発現の乳癌（Part 2c）、乳癌、胃腺癌、胃食道接合部腺癌を除く HER2 発現固体癌又は HER2 遺伝子変異を有する固体癌（Part 2d）、HER2 発現乳癌（Part 2e）とした。主要な有効性の評価対象集団は、登録されたすべての被験者を含む Enrolled Analysis Set とした。

Part 1 で DS-8201a を 0.8 mg/kg から 8.0 mg/kg まで投与した結果、用量制限毒性は発現せず、MTD には到達しなかった。Part 1 の結果を踏まえ、有効性及び安全性の観点から、Part 2 の投与量は DS-8201a 5.4 又は 6.4 mg/kg とした。

Enrolled Analysis Set のうち、HER2 陽性乳癌患者で DS-8201a 5.4 mg/kg に登録された被験者（HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 群: N = 51 [治験薬の投与を受けたのは 50 名]）において、試験参加期間の中央値（範囲）は 9.8（0.8～30.4）カ月であり、投与期間の中央値（範囲）は 8.5（0.7～31.0）カ月であり、生存追跡期間の中央値（範囲）は 13.8（4.0～30.4）カ月であった。カットオフ時点（2019 年 2 月 1 日）で HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 群の 10 名（20.0%）が、治験薬の投与を継続中であった。治験薬の投与が中止された被験者は、40 名（80.0%）であり、主な中止理由は固体癌の効果判定規準（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors: RECIST）に基づく病勢進行（progressive disease: PD）判定（20 名 [40.0%]）、及び有害事象発現（9 名 [18.0%]）であった。

Enrolled Analysis Set の HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 群での確定奏効率（95% CI）は 51.0（36.6～65.2）%、奏効期間の中央値（95% CI）は 12.7（6.7～推定不能）カ月であった。PFS イベントが 22 名に発現し、PFS の中央値（95% CI）は 13.7（8.5～19.6）カ月であった。OS イベント数は少なく（OS イベントあり: 10 名）、OS の中央値は算出できなかった。なお、死亡まで追跡調査を行うことを、治験実施計画書第 10 版の改訂で追加したが、大部分の被験者（>50%）が本改訂前に組み入れられており、多くの場合で新手順への再同意を得られなかつた。そのような被験者の場合には、最終来院後 3 カ月、又は新たな治療開始後のいずれか早い時点までの生存調査をもって本治験を終了しており、これに伴い打ち切り被験者数が多いことは全生存期間の結果解釈に影響を及ぼすと考えられる。

本試験全体での安全性解析対象集団 289 名のうち、288 名で 1 件以上の有害事象が認められ、168 名（58.1%）で Grade 3 以上の有害事象が認められた。比較的よく見られた有害事象は、消化器系の障害や血液学的検査値の異常であり、その多くは Grade 1 又は Grade 2 の事象であった。死亡に至った有害事象は 12 名（4.2%）、重篤な有害事象は 73 名（25.3%）に認められた。ILD 独立判定委員会により、治験薬との因果関係が関連ありと判定された ILD は 44 名（15.2%）に発現し、委員会判定に基づく Grade 別の発現被験者数は、Grade 1 が 14 名、Grade 2 が 20 名、Grade 3 が 2 名、Grade 4 が 2 名、Grade 5 が 6 名（うち日本人は 2 名、いずれも 6.4 mg/kg 群）であった。

各 Part にて血清中 DS-8201a、総抗 HER2 抗体、及び MAAA-1181a の PK パラメータを解

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

トラスツズマブ デルクステカン

エンハーツ点滴静注用 100 mg

析した。DS-8201a の Cmax は 0.8~8.0 mg/kg の範囲で投与量に比例して増加した。AUCLast は 0.8~8.0 mg/kg の範囲で用量に依存して増加し、3.2 mg/kg 以上では投与量に比例して増加した。さらに、Part 2 のすべてのパートで総抗 HER2 抗体の PK パラメータは DS-8201a と類似していた。同一用量を投与したときに、すべてのパートで MAAA-1181a の曝露は同程度であり、DS-8201a 及び総抗 HER2 抗体の曝露の 1/10,000 未満（濃度比）であった。すべてのパートで MAAA-1181a の t_{1/2} は DS-8201a と同程度であった。

本試験の結果、DS-8201a は HER2 陽性再発乳癌に対し、高い奏効率と長期の奏効期間を示した。比較的よく見られた有害事象は消化器系の障害や血液学的検査値の異常であり、その多くは Grade 1 又は Grade 2 であった。ILD により死亡に至った被験者も認められたものの、事象の多くは Grade 1 又は Grade 2 であり、そのリスクは、治験薬の投与中断、減量、及び投与中止、呼吸器専門医への相談、並びにステロイド治療等の適切な処置により、臨床的に許容可能と考えられた。

4.2.5.2 DS8201-A-U201 試験

U201 試験は、T-DM1 治療歴のある HER2 陽性乳癌患者を対象に、Part 1 では DS-8201a の推奨用量の検討、Part 2 では DS-8201a の推奨用量での有効性及び安全性を評価することを目的に実施した。Part 2 でさらに 2 つのコホートを設定し、Part 2a では T-DM1 治療後に疾患進行した患者を対象とし、Part 2b では T-DM1 治療に不耐の患者を対象とした。主解析の評価対象集団は、Enrolled Analysis Set（Part 1 で無作為に割り付けられたすべての被験者及び Part 2 で登録されたすべての被験者）とした。Part 1 で DS-8201a の 5.4、6.4、又は 7.4 mg/kg を投与した結果及び J101 試験の結果を併合して検討し、DS-8201a の推奨用量を 5.4 mg/kg に決定した。以下に、5.4 mg/kg 群での結果を記載する。

Enrolled Analysis Set の DS-8201a 5.4 mg/kg 群（Part 1 + Part 2a + Part 2b、N = 184）において、試験参加期間の中央値（範囲）は 7.2（0.7~17.2）カ月、DS-8201a 投与期間の中央値（範囲）は 6.9（0.7~16.1）カ月であった。このうち 110 名（59.8%）は、カットオフ時点（2019 年 3 月 21 日）で治験薬の投与を継続中であった。治験薬の投与が中止された被験者は 74 名（40.2%）であり、主な中止理由は、RECIST に基づく PD 判定（38 名 [20.7%]）及び有害事象発現（15 名 [8.2%]）であった。

Enrolled Analysis Set において、主要評価項目である確定奏効率（95% CI）は 60.3（52.9~67.5）% であった。最良総合効果は、完全奏効（complete response: CR）が 8 名（4.3%）、部分奏効（partial response: PR）が 103 名（56.0%）、病状の安定（stable disease: SD）が 68 名（37.0%）であった。奏効被験者 111 名のうち、データカットオフ時点で PD となった被験者が 9 名（8.1%）、死亡した被験者が 5 名（4.5%）、打ち切りが 97 名（87.4%）であったため、奏効期間は算出できなかった。奏効被験者での 6 カ月以上の奏効持続割合（95% CI）は 83.4（71.8~90.5）% と推定された。また、病勢コントロール率（95% CI）は 97.3（93.8~99.1）% であった。PFS イベントは 40 名（21.7%）に発現し、PD が 30 名（16.3%）、死亡が 10 名（5.4%）であった。PFS の中央値及び OS の中央値は算出できなかった。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

トラスツズマブ デルクステカン

エンハーツ点滴静注用 100 mg

安全性解析対象集団（DS-8201a 5.4 mg/kg 群、Part 1 + Part 2a + Part 2b）184 名のうち 183 名で 1 件以上の有害事象が認められ、94 名（51.1%）で Grade 3 以上の有害事象が認められた。比較的よく見られた有害事象は、消化器系の障害や血液学的検査値の異常であり、その多くは Grade 1 又は Grade 2 の事象であった。死亡に至った有害事象は 9 名（4.9%）、重篤な有害事象は 36 名（19.6%）に認められた。ILD 独立判定委員会により、治験薬との因果関係が関連ありと判定された ILD が 15 名（8.2%）に発現し、委員会判定に基づく Grade 別の被験者数は、Grade 1 が 3 名、Grade 2 が 8 名、Grade 4 が 1 名、Grade 5 が 3 名であった（転帰死亡の 4 名のうち 1 名は ILD 独立判定委員会で Grade 4 と判定）。Grade 4、5 の事象はいずれも非日本人での発現であった。

本試験の結果、DS-8201a は HER2 陽性再発乳癌に対し、高い有効性を示した。比較的よく見られた有害事象は消化器系の障害や血液学的検査値の異常であり、その多くは Grade 1 又は Grade 2 の事象であった。ILD により死亡に至った被験者も認められたものの、事象の多くは Grade 1 又は Grade 2 であり、そのリスクは、治験薬の投与中断、減量、及び投与中止、呼吸器専門医への相談、並びにステロイド治療等の適切な処置により、臨床的に許容可能と考えられた。

ILD は DS-8201a の特定されたリスクであり、適切な注意喚起が重要と考えられた。

4.2.5.3 併合解析結果（J101 試験及び U201 試験）

以下に、本申請での有効性及び安全性の主要な評価に用いた、J101 試験及び U201 試験において、DS-8201a の 5.4 mg/kg 群に割り付けられた、T-DM1 治療歴のある HER2 陽性乳癌患者の併合解析対象集団である、HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群の結果を記載する。

HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群の確定奏効率（独立効果判定機関での評価結果）は 58.3%（137/235、95% CI: 51.7～64.7）であり、4.3%（10/235）では最良総合効果として CR が認められ、DS-8201a の高い抗腫瘍効果が示された。奏効期間の中央値は 16.9 カ月（95%CI: 9.5 カ月～推定不能）であり、DS-8201a の抗腫瘍効果が持続的であることが確認された。また、PFS の中央値は 13.9 カ月（95% CI: 10.9～推定不能）であった。ただし、併合群の奏効期間、PFS は、主に J101 の試験成績を反映しており、U201 試験についてはさらなる追跡観察期間が必要である点に注意が必要である。

既存治療の有効性について、医療データベースを用いた検討及び MBMA により評価したところ、医療データベースを用いた分析では、T-DM1 治療後の治療歴を有する転移性乳癌患者での奏効率は 12.2%（95% CI: 6.2～18.2）、PFS の中央値は 4.7 カ月（95% CI: 3.8～6.0）であり、MBMA では、トラスツズマブ治療歴のある進行性又は転移性乳癌患者での二次治療以降の奏効率は 25.5%（95%予測区間: 17.1～36.1）、PFS の中央値は 5.8 カ月（95%予測区間: 3.2～10.5）であった。日本の研究グループ（Kinki Breast Cancer Study Group）が実施した後方視的レジストリ研究でも、T-DM1 治療後の次の治療の奏効率（95% CI）は 22.5（15.1～31.4）%、PFS の中央値（95% CI）は 5.7（4.8～6.9）カ月と、有効性は限定的であった。ヒストリカルデータとの比較には限界があるものの、上述の DS-8201a の有効性の成

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

トラスツズマブ デルクステカン

エンハーツ点滴静注用 100 mg

績は、これらを十分に上回るものだった。

HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群でのサブグループ解析では、DS-8201a の抗腫瘍効果に影響を及ぼす因子は認められず、ホルモン受容体の発現、ペルツズマブ治療歴の有無の他、脳転移、骨転移の有無を含め、ほとんどのサブグループで、DS-8201a の高い抗腫瘍効果が確認された。また、日本人集団の奏効率及び奏効期間は全体集団と同様であった。奏効までの期間は 2.3 カ月（中央値）と短く、病勢コントロール率は 95.3%（95% CI: 91.8～97.6）と良好であった。

以上より、T-DM1 治療歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対する DS-8201a 5.4 mg/kg、3 週に 1 回の投与は、臨床的に意義があり、持続的な抗腫瘍効果を有すると考える。間接比較に基づく検討とはなるものの、その効果は、既存治療と比べて高く、持続的であった。

本項では以降、「注目すべき有害事象」又は「グループ化した有害事象」（[2.7.4.1.1.4](#)）としての結果を文中に示す際、「」を付与して記載する。

HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群において、比較的よく見られた有害事象は、消化器系及び血球系の有害事象であった。これらの有害事象の多くは Grade 1 又は Grade 2 であった。消化器系及び血球系の有害事象のうち、DS-8201a の投与中止に至った事象は、「血小板数減少」の 1 件のみであり、大多数の事象は必要に応じて治験薬の減量、投与中断、又は支持療法を実施することにより管理可能であった。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は、50.0%（117/234）であった。比較的よく見られた Grade 3 以上の有害事象は、「好中球数減少」、「貧血」、悪心、疲労であり、多くは消化器系及び血球系の有害事象であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 9.4%（22/234）、減量に至った有害事象の発現割合は 17.9%（42/234）、投与中断に至った有害事象の発現割合は 33.3%（78/234）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち複数名に認められたのは、「ILD」のみであった。ILD は高い発現割合で認められ、Grade 1 又は Grade 2 の事象が多かったものの、死亡した被験者も認められたことから、DS-8201a の重要な特定されたリスクと考える。添付文書の「警告」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」及び「重大な副作用」に注意を記載し、市販後も適切な安全対策を徹底し、定期的な胸部 X 線検査及び胸部 CT 検査等の実施による早期発見、並びに事象発現時の重症化抑制に努める計画である。また、継続的に使用実態下においても ILD に関する新たな安全性の懸念の発見に努める必要があると考える。

以上より、T-DM1 治療歴のある HER2 陽性手術不能又は再発乳癌患者に対して DS-8201a 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与した際に想定されるリスクは、定期的なモニタリング、有害事象発現後の適切な処置又は用量調整等の注意喚起を設定した上で、臨床的に許容可能と考える。

4.2.5.4 その他の臨床試験

4.2.5.4.1 DS8201-A-J102 試験

転移性又は切除不能 HER2 発現乳癌患者 51 名を対象として、DS-8201a 反復投与後の QTc 間隔に対する作用及び DS-8201a、総抗 HER2 抗体、及び MAAA-1181a の薬物動態を検討することを目的とした多施設共同非盲検反復投与第 I 相試験を日本で実施した。

DS-8201a 6.4 mg/kg を 3 週に 1 回反復投与したとき、Cycle 1 の AUCtau に対する Cycle 3 の AUCtau の比 (accumulation ratio: AR) の平均値は DS-8201a は 1.35、総抗 HER2 抗体は 1.36、MAAA-1181a は 1.09 であり、DS-8201a 及び総抗 HER2 抗体で若干累積が認められたが、MAAA-1181a では累積は認められなかった。

DS-8201a、総抗 HER2 抗体、及び MAAA-1181a の Ctrough はいずれも Cycle 3 で概ね定常状態に達した。DS-8201a の Vss は血漿容量と同程度であった。

DS-8201a が心電図 QT 間隔に及ぼす影響を検討した結果、Cycle 1 及び Cycle 3 の Day 1 (DS-8201a 投与日) で $\Delta QTcF$ が延長する傾向が認められたが、いずれの時点でも $\Delta QTcF$ の両側 90% CI の上限は 10 ms 未満であった。Cycle 1 及び Cycle 3 で 3 名 (6.1%) がベースラインから $QTcF$ が 30 ms を超えて延長したが、60 ms を超えて延長した被験者はいなかった。 $QTcF$ の最大値が 480 ms を超えた被験者はいなかった。

血清中 DS-8201a 及び MAAA-1181a 濃度と $\Delta QTcF$ との関係では、血清中 DS-8201a 濃度及び MAAA-1181a 濃度と $\Delta QTcF$ で正の相関が認められた。Cycle 1 及び Cycle 3 の Cmax の平均値での $\Delta QTcF$ の両側 90% CI の上限は、DS-8201a 及び MAAA-1181a とともに 10 ms 未満であった。本試験の結果、臨床上問題となる QT 間隔の延長は認められなかった。

4.2.5.4.2 DS8201-A-A103 試験

HER2 陽性の進行性又は難治性の、胃腺癌、胃食道接合部腺癌、又は乳癌を有する台湾人患者 12 名を対象に、DS-8201a の安全性及び忍容性を検討することを目的として多施設共同非盲検第 I 相試験を台湾で実施した。

DS-8201a 6.4 mg/kg を 3 週に 1 回反復投与したとき、Cycle 1 及び Cycle 3 で DS-8201a の Cmax の平均値は 157 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び 163 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、AUCtau の平均値は 631 $\mu\text{g} \cdot \text{d}/\text{mL}$ 及び 991 $\mu\text{g} \cdot \text{d}/\text{mL}$ であり、Cycle 3 で増加した。総抗 HER2 抗体の血清中濃度推移は DS-8201a と類似していた。MAAA-1181a の曝露は DS-8201a 及び総抗 HER2 抗体より低かった。

Cycle 1 の AUCtau に対する Cycle 3 の AUCtau の比 (AR) の平均値は DS-8201a で 1.57、総抗 HER2 抗体で 1.44、MAAA-1181a で 1.24 であり、DS-8201a の Cycle 3 の AUCtau は Cycle 1 に比べて約 50% 高かった。

4.2.5.4.3 DS8201-A-A104 試験

HER2 発現進行性固形癌患者 40 名を対象に、リトナビル (CYP3A 及び OATP1B のデュアル阻害剤) 及びイトラコナゾール (強い CYP3A 阻害剤) が DS-8201a 及び MAAA-1181a の薬物動態に及ぼす影響を評価することを目的として、多施設共同非盲検シングルシークエン

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

トラスツズマブ デルクステカン

エンハーツ点滴静注用 100 mg

スクロスオーバー第 I 相試験を日本、韓国、及び台湾で実施した。

DS-8201a の AUC17d は、単独投与に比べてリトナビル併用及びイトラコナゾール併用により、それぞれ約 19% 及び約 11% 増加したが、幾何最小二乗平均値の比（リトナビル又はイトラコナゾール併用投与／単独投与）の 90% CI は 80%～125% の範囲内であった。DS-8201a の Cmax は単独投与時とリトナビル併用投与時又はイトラコナゾール併用投与時で同程度であった。リトナビル併用又はイトラコナゾール併用により DS-8201a の曝露は影響を受けないことが示された。

MAAA-1181a の AUC17d は、単独投与に比べてリトナビル併用及びイトラコナゾール併用により、それぞれ約 22% 及び約 17% 増加し、幾何最小二乗平均値の比（リトナビル又はイトラコナゾール併用投与／単独投与）の 90% CI は 125% を上回った。MAAA-1181a の Cmax は単独投与時とリトナビル併用投与時又はイトラコナゾール併用投与時では同程度であった。リトナビル併用又はイトラコナゾール併用により MAAA-1181a の曝露がわずかに増加したが、臨床的に重要な薬物相互作用ではないと考えられた。

また、リトナビル又はイトラコナゾールとの併用によって、DS-8201a の単独投与時と比較して、有害事象発現割合や特定の有害事象の発現割合が著しく上昇することはなかった。

4.3 治験相談等の経緯

J101 試験の実施前に同試験の治験実施計画に関する医薬品第 I 相試験開始前相談（薬機審長発第 [] 号 [平成 [] 年 [] 月 [] 日]）を実施した。また、[] について、

[] 相談（薬機審長発第 [] 号 [平成 [] 年 [] 月 [] 日]）を実施した。U201 試験の実施前に、本剤の開発計画及び同試験の治験実施計画に関する医薬品後期第 II 相試験開始前相談（薬機審長発第 [] 号 [平成 [] 年 [] 月 [] 日]）を実施した。本剤は T-DM1 の治療歴のある患者を投与対象とするため、コンパニオン診断薬の開発は不要であることを 20 [] 年 [] 月 [] 日に実施した [] 相談で確認した。さらに、本申請に先立って医薬品申請前相談（薬機審長発第 [] 号 [令和 [] 年 [] 月 [] 日]）を実施し、4.2.5 項に記載した臨床データパッケージで承認申請を行うこととした。

医薬品条件付き早期承認品目該当性相談の評価結果に基づき、本製造販売承認申請は条件付き早期承認制度の適用対象とされた（薬生薬審発 [] 第 [] 号 [令和 [] 年 [] 月 [] 日]）。

なお、本剤は 2016 年 11 月に米国食品医薬品局（Food and Drug Administration: FDA）より、T-DM1 を含む抗 HER2 治療後の HER2 陽性乳癌を対象に Fast Track の指定を受け、2017 年 8 月にトラスツズマブとペルツズマブ治療歴があり T-DM1 治療後に増悪した HER2 陽性転移性乳癌を対象に Breakthrough Therapy の指定を受けている。2019 年 6 月に開催された pre-BLA meeting では、J101 試験及び U201 試験の結果は生物学的製剤承認申請（biologics license application: BLA）を行うことは可能との見解が示された。2019 年 8 月に BLA を実施し、2019 年 12 月に FDA より販売承認を取得し、2020 年 1 月に上市されている。

5. 申請する効能・効果、及び用法・用量

効能又は効果:

- 化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌（標準的な治療が困難な場合に限る）

用法及び用量:

- 通常、成人にはトラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）として 1 回 5.4 mg/kg（体重）を 90 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、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。

6. 特徴及び有用性

J101 試験及び U201 試験の併合解析の結果、T-DM1 既治療の HER2 陽性乳癌患者に対して、DS-8201a は高い ORR 及びその効果の持続を示した。また、日本人集団やペルツズマブ 既治療集団等、大部分のサブグループにおいて全体集団で認められた効果が支持され、特定の効果減弱因子は認められていない。T-DM1 既治療の HER2 陽性乳癌患者に対して、確立した治療法はなく、また既存治療による有効性は限られていることから、DS-8201a は高い臨床的有用性を有すると考えた。また、安全性は、定期的なモニタリング、有害事象発現後の適切な処置又は用量調整等の注意喚起を設定した上で、許容可能である。ただし、ILD は死亡に至る恐れのある、本剤の重要な特定されたリスクであり、市販後も適切な安全対策を徹底する必要がある。これまでに得られた臨床試験成績より、高いアンメットニーズを有する T-DM1 既治療の HER2 陽性乳癌患者に対して DS-8201a は良好なベネフィット・リスクプロファイルを示しており、本剤を医療現場に届けることは患者にとって有益であり、臨床的な意義があると考える。

7. 参考文献

1. Nakada T, Sugihara K, Jikoh T, et al. The latest research and development into the antibody-drug conjugate, [fam-] trastuzumab deruxtecan (DS-8201a), for HER2 cancer therapy. *Chem Pharm Bull.* 2019;67(3):173-85.
2. Perez HL, Cardarelli PM, Deshpande S, et al. Antibody-drug conjugates: current status and future directions. *Drug Discov Today.* 2014;19(7):869-81.
3. Trail PA, Dubowchik GM, Lowinger TB. Antibody drug conjugates for treatment of breast cancer: Novel targets and diverse approaches in ADC design. *Pharmacol Ther.* 2018;181:126-42.
4. Hamblett KJ, Senter PD, Chace DF, et al. Effects of drug loading on the antitumor activity of a monoclonal antibody drug conjugate. *Clin Cancer Res.* 2004;10(20):7063-70.
5. Nakada T, Masuda T, Naito H, et al. Novel antibody drug conjugates containing exatecan derivative-based cytotoxic payloads. *Bioorg Med Chem Lett.* 2016;26(6):1542-5.
6. Ogitani Y, Aida T, Hagihara K, et al. DS-8201a, A novel HER2-targeting ADC with a novel DNA topoisomerase I inhibitor, demonstrates a promising antitumor efficacy with differentiation from T-DM1. *Clin Cancer Res.* 2016;22(20):5097-108.
7. Ogitani Y, Hagihara K, Oitate M, et al. Bystander killing effect of DS-8201a, a novel antihuman epidermal growth factor receptor 2 antibody-drug conjugate, in tumors with human epidermal growth factor receptor 2 heterogeneity. *Cancer Sci.* 2016;107(7):1039-46.
8. Nagai Y, Oitate M, Shiozawa H, et al. Comprehensive Preclinical Pharmacokinetic Evaluations of Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a), a HER2-targeting antibody-drug conjugate, in cynomolgus monkeys. *Xenobiotica.* 2019;49(9):1086-96.
9. Pommier Y. Topoisomerase I inhibitors: camptothecins and beyond. *Nat Rev Cancer.* 2006;6(10):789-802.
10. Shiose Y, Ochi Y, Kuga H, et al. Relationship between drug release of DE-310,macromolecular prodrug of DX-8951f, and cathepsins activity in several tumors. *Biol Pharm Bull.* 2007;30(12):2365-70.
11. Niedergethmann M, Wostbrock B, Sturm JW, et al. Prognostic impact of cysteine proteases cathepsin B and cathepsin L in pancreatic adenocarcinoma. *Pancreas.* 2004;29(3):204-11.
12. Aggarwal N, Sloane BF. Cathepsin B: multiple roles in cancer. *Proteomics Clin Appl.* 2014;8(5-6):427-37.
13. Ruan J, Zheng H, Fu W, et al. Increased expression of cathepsin L: a novel independent prognostic marker of worse outcome in hepatocellular carcinoma patients. *PLoS One.* 2014;9(11):e112136.
14. 公益財団法人 がん研究振興財団. がんの統計'17. *Cancer statistics in Japan-2017* [Internet]. [cited 2019 Aug 22] Available from: https://ganjoho.jp/data/reg_stat/statistics/brochure/2017/cancer_statistics_2017.pdf
15. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of

- incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.
16. Global Burden of Disease Cancer Collaboration; Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. JAMA Oncol. 2017;3(4):524-48.
 17. Ottini L, Capalbo C, Rizzolo P, et al. HER2-positive male breast cancer: an update. Breast Cancer: Targets and Therapy. 2010;2:45-58.
 18. Redig AJ, McAllister SS. Breast cancer as a systemic disease: a view of metastasis. J Intern Med. 2013;274(2):113-26.
 19. Mitri Z, Constantine T, O'Regan R. The HER2 receptor in breast cancer: Pathophysiology, Clinical Use, and New Advances in Therapy. Chemother Res Pract. 2012;Article ID 743193.
 20. Stuart-Harris R, Dahlstrom JE, Gupta R, et al. Recurrence in early breast cancer: Analysis of data from 3,765 Australian women treated between 1997 and 2015. Breast. 2019;44:153-9.
 21. Taucher S, Rudas M, Mader RM, et al. Do we need HER-2/neu testing for all patients with primary breast carcinoma? Cancer. 2003;98(12):2547-53.
 22. Howlader N, Altekruse SF, Li CI, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. J Natl Cancer Inst. 2014;106(5):doi:10.1093/jnci/dju055.
 23. Santa-Maria CA, Nye L, Mutonga MB, et al. Management of Metastatic HER2-Positive Breast Cancer: Where Are We and Where Do We Go From Here? Oncology (Williston Park). 2016;30(2):148-55.
 24. 日本乳癌学会. 乳癌診療ガイドライン 1 治療編 2018 年版. 金原出版; 2018. p 74-80, p 130-40.
 25. Baselga J, Cortes J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. N Engl J Med. 2012;366(2):109-19.
 26. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. New Engl J Med. 2012;367(19):1783-91.
 27. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med. 2006;355(26):2733-43.
 28. Bartsch R, Wenzel C, Altorki G, et al. Capecitabine and trastuzumab in heavily pretreated metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2007;25(25):3853-8.
 29. Krop IE, Kim SB, González-Martín A, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014; 15(7):689-99.
 30. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Breast cancer. Version 2.2019-July 2 2019.
 31. Cardoso F, Costa A, Senkus E, et al. 3rd ESO-ESMO international consensus guidelines for

- Advanced Breast Cancer (ABC 3). Breast. 2017;31:244-59.
32. Dzimitrowicz H, Berger M, Vargo C, et al. T-DM1 Activity in Metastatic Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancers That Received Prior Therapy With Trastuzumab and Pertuzumab. J Clin Oncol. 2016;34(29):3511-7.
33. Noda-Narita S, Shimomura A, Kawachi A, et al. Comparison of the efficacy of trastuzumab emtansine between patients with metastatic human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancers previously treated with combination trastuzumab and pertuzumab and with trastuzumab only in Japanese population. Breast Cancer. 2019;26(4):492-8.
34. Rugo HS, Im SA, Wright GLS, et al. SOPHIA primary analysis: A phase 3 (P3) study of margetuximab (M) + chemotherapy (C) versus trastuzumab (T) + C in patients (pts) with HER2+ metastatic (met) breast cancer (MBC) after prior anti-HER2 therapies (Tx). J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 1000).
35. Saura C, Oliveira M, Feng YH, et al. Neratinib + capecitabine versus lapatinib + capecitabine in patients with HER2+ metastatic breast cancer previously treated with ≥ 2 HER2-directed regimens: Findings from the multinational, randomized, phase III NALA trial. J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 1002).

外国における使用状況の概要

本薬は米国で 2019 年 12 月に販売承認を取得し、2020 年 1 月に販売を開始した。2020 年 1 月時点では本薬は米国以外の国では承認されていない。

1.7 同種同効品一覧表

エンハーツ点滴静注用 100 mg

トラスツズマブ デルクステカン

1.7 同種同効品一覧表

同種同効品の「ハーセプチン[®]注射用 60 mg、150 mg」、「カドサイラ[®]点滴静注用 100 mg、160 mg」、「ページエタ[®]点滴静注 420 mg/14 mL」、「タイケルブ[®]錠 250 mg」の効能・効果などを、本剤と対比して表 1.7-1 に示し、同種同効品の添付文書を別添とした。

1.7 同種同効品一覧表

エンハーツ点滴静注用 100 mg

トラスツズマブ デルクステカン

表 1.7-1 同種同効品一覧表

一般的名称	トラスツズマブ デルクステカン	トラスツズマブ	トラスツズマブ エムタンシン	ペルツズマブ	ラパチニブ
販売名	エンハーツ®点滴静注用 100 mg	ハーセプチン®注射用 60 mg、150 mg	カドサイラ®点滴静注用 100 mg、160 mg	パージェタ®点滴静注 420 mg/14 mL	タイケルブ®錠 250 mg
会社名	第一三共株式会社	中外製薬株式会社	中外製薬株式会社	中外製薬株式会社	ノバルティス ファーマ株式会社
効能又は効果	化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能 又は再発乳癌（標準的な治療が困難な場合に限る）	HER2 過剰発現が確認された乳癌 HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌	HER2 陽性の手術不能 又は再発乳癌	HER2 陽性の乳癌	HER2 過剰発現が確認された手術不能又は再発乳癌
添付文書 改訂年月	—	2019年10月	2019年10月	2019年10月	2019年5月

貯 法 : 2~8℃ 保存
有効期間 : 4年

抗HER2^{注1)}ヒト化モノクローナル抗体 抗悪性腫瘍剤

トラスツズマブ(遺伝子組換え)製剤

生物由来製品、処方箋医薬品^{注2)}**ハーセプチン[®]注射用60****ハーセプチン[®]注射用150****HERCEPTIN[®] for Intravenous Infusion**

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



CHUGAI

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 心不全等の重篤な心障害があらわれ、死亡に至った例も報告されているので、必ず本剤投与開始前には、患者の心機能を確認すること。また、本剤投与中は適宜心機能検査(心エコー等)を行い患者の状態(左室駆出率(LVEF)の変動を含む)を十分に観察すること。特に以下の患者については、心機能検査(心エコー等)を頻回に行うこと。**[8.1、9.1.1-9.1.7、11.1.1参照]**

- ・アントラサイクリン系薬剤を投与中の患者又はその前治療歴のある患者
- ・胸部へ放射線を照射中の患者
- ・心不全症状のある患者
- ・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

1.3 本剤投与中又は本剤投与開始後24時間以内に多くあらわれる Infusion reaction のうち、アナフィラキシー、肺障害等の重篤な副作用(気管支痙攣、重度の血圧低下、急性呼吸促迫症候群等)が発現し死亡に至った例が報告されている。これらの副作用は、特に安静時呼吸困難(肺転移、循環器疾患等による)のある患者又はその既往歴のある患者において重篤化しやすいので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。**[9.1.8、11.1.2、11.1.3参照]**

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ハーセプチン注射用60	ハーセプチン注射用150
有効成分	1バイアル中 トラスツズマブ(遺伝子組換え) ^{注1)} 60mg	1バイアル中 トラスツズマブ(遺伝子組換え) ^{注1)} 150mg
添加剤	1バイアル中 トレハロース水和物 54.48mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 1.34mg L-ヒスチジン 0.86mg ポリソルベート20 0.24mg	1バイアル中 トレハロース水和物 136.2mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 3.36mg L-ヒスチジン 2.16mg ポリソルベート20 0.6mg

注) 本剤は、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	ハーセプチン注射用60	ハーセプチン注射用150
剤形	注射剤(バイアル)	
性状	白色～微黄色の塊	
溶解液	日局注射用水 3.0mL	日局注射用水 7.2mL

浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	1.0(日局注射用水及び日局生理食塩液にて調製後)
日局注射用水に溶解後の性状	下記のとおり
溶状	澄明又はわずかに乳白光を呈する、無色～微黄色の液である。
pH	5.8～6.4
浸透圧	55～70mOsm/kg

4. 効能又は効果

- HER2過剰発現が確認された乳癌
- HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌

5. 効能又は効果に関する注意

<効能共通>

- 5.1 HER2過剰発現の検査は、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。
<HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌>
- 5.2 本剤による術後補助化学療法の有効性及び安全性は確立していない。
- 5.3 接合部領域における原発部位、組織型等に関して「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、適応患者の選択を行うこと。

6. 用法及び用量

HER2過剰発現が確認された乳癌にはA法又はB法を使用する。
HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌には他の抗悪性腫瘍剤との併用でB法を使用する。

A法：通常、成人に対して1日1回、トラスツズマブ(遺伝子組換え)として初回投与時には4mg/kg(体重)を、2回目以降は2mg/kgを90分以上かけて1週間間隔で点滴静注する。

B法：通常、成人に対して1日1回、トラスツズマブ(遺伝子組換え)として初回投与時には8mg/kg(体重)を、2回目以降は6mg/kgを90分以上かけて3週間間隔で点滴静注する。

なお、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. 用法及び用量に関する注意

<効能共通>

- 7.1 本剤を投与する場合に、何らかの理由により予定された投与が遅れた際には、以下のとおり投与することが望ましい。
- 7.1.1 投与予定日より1週間以内の遅れで投与する際は、A法では2mg/kgを、B法では6mg/kgを投与する。
- 7.1.2 投与予定日より1週間を超えた後に投与する際は、改めて初回投与量(A法では4mg/kg、B法では8mg/kg)で投与を行う。なお、次回以降はA法では2mg/kgを1週間間隔で、B法では6mg/kgを3週間間隔で投与する。

<HER2過剰発現が確認された乳癌>

7.2 術後補助化学療法においては、以下の点に注意すること。

- 7.2.1 1年を超える投与の有効性及び安全性は確立していない。
- 7.2.2 本剤は「17. 臨床成績」の項を熟知した上で投与すること。
<HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌>
- 7.3 本剤は、他の抗悪性腫瘍剤との併用により開始すること。本剤と併用する抗悪性腫瘍剤は、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。

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、必ず患者の心機能を確認すること。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(左室駆出率(LVEF)の変動を含む)を十分に観察し、休薬、投与再開、あるいは中止を判断すること。[1.2、9.1.1-9.1.7、11.1.1参照]

8.2 Infusion reactionの発現回避等を目的とした前投薬(抗ヒスタミン剤・副腎皮質ホルモン剤等)に関する有用性は確認されていない。

8.3 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.9参照]

8.4 HER2過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法(A法、B法)、術後補助化学療法のA法及び転移性乳癌のB法に本剤を使用する際には、関連文献(「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書」¹⁾⁻³⁾等)を熟読すること。

8.5 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 エムタンシンとの取り違えに注意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 重篤な心障害のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。
[1.2、8.1、11.1.1参照]

9.1.2 アントラサイクリン系薬剤の前治療歴のある患者

心不全等の心障害があらわれやすい。[1.2、8.1、11.1.1参照]

9.1.3 胸部へ放射線を照射中の患者

胸部への放射線照射との併用時には、放射線の適切な治療計画を設定した上で、心障害の発現に留意すること。心不全等の心障害があらわれやすい。[1.2、8.1、11.1.1参照]

9.1.4 心不全症状のある患者又はその既往歴のある患者

症状が悪化するおそれがある。[1.2、8.1、11.1.1参照]

9.1.5 左室駆出率(LVEF)が低下している患者、コントロール不能な不整脈のある患者、臨床上重大な心臓弁膜症のある患者

症状が悪化するおそれがある。[1.2、8.1、11.1.1参照]

9.1.6 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

症状が悪化するおそれがある。又は心不全等の心障害があらわれやすい。[1.2、8.1、11.1.1参照]

9.1.7 高血圧症の患者又はその既往歴のある患者

心不全等の心障害があらわれやすい。[1.2、8.1、11.1.1参照]

9.1.8 安静時呼吸困難(肺転移、循環器疾患等による)のある患者又はその既往歴のある患者

Infusion reactionが重篤化しやすい。[1.3、11.1.2、11.1.3参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後最低7ヵ月間は、適切な避妊法を用いるよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊娠又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤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。動物実験(サル)において、胎盤通過(1、5、25mg/kg反復投与)が報告されている⁴⁾が、胎児への影響は報告されていない。[9.4参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトでの乳汁移行に関するデータはないが、ヒトIgGは母乳中に移行することが報告されている。また、動物実験(サル)において、乳汁への移行(25mg/kg反復投与)が報告されている⁵⁾。

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

特に心機能、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。高齢者では生理機能が低下している。

10. 相互作用

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
アントラサイクリン系薬剤	心障害の発現頻度が上昇することが報告されているので、特に注意すること。	心障害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があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合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 心障害

心不全(4.5%) (症候:呼吸困難、起座呼吸、咳嗽等、症状・異常:S3ギャロップ、駆出率低下、末梢性浮腫等)、心原性ショック(頻度不明)、肺浮腫(頻度不明)、心囊液貯留(0.1%)、心筋症(0.4%)、心膜炎(頻度不明)、不整脈(1.4%)、徐脈(0.1%) 等が報告されている。

異常が認められた場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与継続を検討し、適切な処置を行うこと。ただし、症状が重篤な場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[1.2、8.1、9.1.1-9.1.7参照]

11.1.2 Infusion reaction(頻度不明)

本剤投与中又は投与開始後24時間以内に多くあらわれるInfusion reaction(症状:発熱、悪寒、恶心、嘔吐、疼痛、頭痛、咳嗽、めまい、発疹、無力症等)が約40%の患者において報告されている(HER2過剰発現が確認された転移性乳癌の承認時)。これらの症状は、通常軽度～中等度で主に本剤の初回投与時にあらわれやすい。また、Infusion reactionのうち、ショック、アナフィラキシー、肺障害等の重篤な副作用(気管支痙攣、重度の血圧低下、急性呼吸促迫症候群、頻脈、顔面浮腫、眩暈、耳鳴、呼吸困難、喘息、喘鳴、血管浮腫、咽頭浮腫、呼吸不全、非心原性肺浮腫、胸水、低酸素症等)が発現し死亡に至った例が報告されている。本剤投与中にこれらの異常が認められた場合には直ちに投与を中止すること。なお、このような症状があらわれた患者において再投与の可否を判断する基準は確立していない。

異常が認められた場合には、適切な処置(酸素吸入、β-アゴニスト・副腎皮質ホルモン剤、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤の投与等)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。[1.3、9.1.8、11.1.3参照]

11.1.3 間質性肺炎・肺障害

間質性肺炎(0.2%)、肺線維症(頻度不明)、肺炎(アレルギー性肺炎等を含む)(0.2%)、急性呼吸促迫症候群(0.1%未満)等の肺障害があらわれることがある。[1.3、9.1.8、11.1.2参照]

11.1.4 白血球減少(4.2%)、好中球減少(6.7%)、血小板減少(1.9%)、貧血(3.5%)

11.1.5 肝不全(0.1%未満)、黄疸(0.1%)、肝炎(0.1%)、肝障害(0.5%)

11.1.6 腎障害

腎不全(0.2%)、腎障害(1.0%)があらわれることがある。

11.1.7 昏睡(頻度不明)、脳血管障害(0.2%)、脳浮腫(頻度不明)

11.1.8 敗血症(0.2%)

11.1.9 腫瘍崩壊症候群(頻度不明)

異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等)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。[8.3参照]

注) 発現頻度はHER2過剰発現の腫瘍に対する海外臨床試験[H0407g試験、H0452g試験、H0453g試験]、HER2過剰発現の転移性乳癌に対する海外臨床試験[H0551g試験、H0552g試験、H0648g試験、H0649g試験、H0650g試験、H0659g試験、H0693g試験]、HER2過剰発現の進行・再発乳癌に対する国内臨床試験[MKC-454-02試験]、HER2過剰発現の転移性乳癌に対する製造販売後臨床試験、HER2過剰発現の転移性乳癌に対する使用成績調査、HER2過剰発現が確認された乳癌(術後補助化学療

法)に対する国際共同試験〔HERA試験〕及びHER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する国際共同試験〔ToGA試験〕を含む。

11.2 その他の副作用

11.2.1 HER2過剰発現が確認された転移性乳癌

	10%以上	2~10%未満	2%未満	頻度不明
精神神経系		頭痛、めまい、味覚異常、感覺鈍麻、ニユーロパチー	錯覚、不眠症、不安、うつ病、傾眠、筋緊張亢進	運動失調、不全麻痺、しびれ(感)、思考異常
消化器	悪心・嘔吐(16.8%)	下痢、食欲不振、口内炎、便秘、腹痛	上腹部痛、消化不良、腸炎	
循環器			低血圧、頻脈、潮紅、高血圧、動悸、熱感	血管拡張
呼吸器		呼吸困難、咳嗽、鼻出血	胸水、喘息	
血液				プロトロンビン減少
皮膚		発疹、脱毛症、爪の障害、瘙痒症	紅斑、皮膚乾燥、尋麻疹、皮膚炎、斑状丘疹状皮疹、発汗、痤瘡	
肝臓			A ST 増加、ALT増加	
眼			流涙増加、結膜炎、視力障害	
その他	発熱(31.5%)、悪寒(20.0%)、疲労(10.5%)	倦怠感、関節痛、疼痛、浮腫、背部痛、無力症、筋肉痛、胸痛、末梢性浮腫、四肢痛	上気道感染(鼻炎、鼻咽頭炎、咽頭炎等)、胸部不快感、骨痛、頸部痛、尿路感染症、難聴、感染症	

注) 発現頻度はHER2過剰発現の腫瘍に対する海外臨床試験[H0407g試験、H0452g試験、H0453g試験]、HER2過剰発現の転移性乳癌に対する海外臨床試験[H0551g試験、H0552g試験、H0648g試験、H0649g試験、H0650g試験、H0659g試験、H0693g試験]、HER2過剰発現の進行・再発乳癌に対する国内臨床試験〔MKC-454-02試験〕、HER2過剰発現の転移性乳癌に対する製造販売後臨床試験及びHER2過剰発現の転移性乳癌に対する使用成績調査を含む。

11.2.2 HER2過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法

	1%以上	0.2~1%未満	0.2%未満	頻度不明
精神神経系	頭痛	めまい、錯覚、振戦、嗜眠、不眠症、味覚異常、不安、うつ病、回転性眩暈		感覺鈍麻、ニユーロパチー
消化器	悪心、下痢、嘔吐	口内炎、腹痛、消化不良	上腹部痛、便秘、胃炎	口内乾燥、口腔内潰瘍形成、鼓腸
循環器	動悸	高血圧、頻脈、熱感	リンパ浮腫	ほてり、低血圧、潮紅
呼吸器	呼吸困難	鼻漏、鼻出血	咽喉頭疼痛、咳嗽、副鼻腔炎、気管支炎	鼻乾燥、鼻潰瘍、鼻部不快感
皮膚	爪の障害、発疹、瘙痒症	紅斑、痤瘡		爪破損、皮膚乾燥、皮膚亀裂
腎臓			排尿困難	

	1%以上	0.2~1%未満	0.2%未満	頻度不明
その他	無力症、悪寒、発熱、疲労、関節痛、筋肉痛、インフルエンザ様疾患、上気道感染(鼻炎、鼻咽頭炎、咽頭炎等)	末梢性浮腫、背部痛、筋肉痛、粘膜の炎症、倦怠感、骨痛、胸痛、インフルエンザ	浮腫、筋骨格痛、膀胱炎、尿路感染症、丹毒	帶状疱疹、乳房痛、蜂巣炎、四肢痛、流涙増加、体重増加、冷感、疼痛、粘膜乾燥、霧視、筋骨格硬直

11.2.3 HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌

	10%以上	2~10%未満	2%未満
精神神経系	ニューロパチー	味覚異常、浮動性めまい、不眠症、錯覚	頭痛、嗜眠
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振、下痢、口内炎、便秘	腹痛、上腹部痛	消化不良、口内乾燥、嚥下障害
循環器		高血圧	動悸、潮紅、起立性低血圧
呼吸器		しゃっくり、鼻出血	咳嗽、呼吸困難
血液		ヘモグロビン減少	
皮膚	手掌・足底発赤知覚不全症候群	色素沈着障害、脱毛症、爪の障害、発疹、皮膚乾燥	瘙痒症
腎臓		腎クリアチニン・クリアランス減少、中毒性ネフロパシー	
その他	疲労、無力症、粘膜の炎症、体重減少	発熱、悪寒、脱水、低カリウム血症、低ナトリウム血症、上気道感染、難聴、浮腫、末梢性浮腫、高クリアチニン血症、口腔カンジダ症、耳鳴、過敏症	倦怠感、低アルブミン血症、体重增加

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤の調製時には、下記の体重あたりの換算式により、投与に必要な抜き取り量を算出すること。

・A法：

$$\begin{aligned} \text{初回} \quad \text{抜き取り量 (mL)} &= \frac{\text{体重 (kg)} \times 4 \text{ (mg/kg)}}{21 \text{ (mg/mL)}} \\ \text{2回目以降} \quad \text{抜き取り量 (mL)} &= \frac{\text{体重 (kg)} \times 2 \text{ (mg/kg)}}{21 \text{ (mg/mL)}} \end{aligned}$$

・B法：

$$\begin{aligned} \text{初回} \quad \text{抜き取り量 (mL)} &= \frac{\text{体重 (kg)} \times 8 \text{ (mg/kg)}}{21 \text{ (mg/mL)}} \\ \text{2回目以降} \quad \text{抜き取り量 (mL)} &= \frac{\text{体重 (kg)} \times 6 \text{ (mg/kg)}}{21 \text{ (mg/mL)}} \end{aligned}$$

14.1.2 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 ブドウ糖溶液と混合した場合、蛋白凝集が起こるため、添付の日局注射用水(注射用60:3.0mL、注射用150:7.2mL)により溶解してトラスツズマブ(遺伝子組換え)21mg/mLの濃度とした後、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 本剤はポリソルベートを含有しており、泡立ちやすいため、溶解時は静かに転倒混和し、ほぼ泡が消えるまで数分間放置する。

14.1.5 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 本剤と5%ブドウ糖溶液を混合した場合、蛋白凝集が起こるために、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。

14.2.2 他剤との混注をしないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤投与により抗トラスツズマブ抗体が出現したとの報告（921例中1例）があるが、当該症例において副作用は認められなかった。

15.1.2 本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、急性白血病、骨髄異形成症候群（MDS）が発生したとの報告がある。

15.1.3 無作為化比較試験にて、骨髄抑制を有する他の抗悪性腫瘍剤に本剤を併用した場合、その抗悪性腫瘍剤単独と比較し発熱性好中球減少の発現率が上昇したとの報告がある。

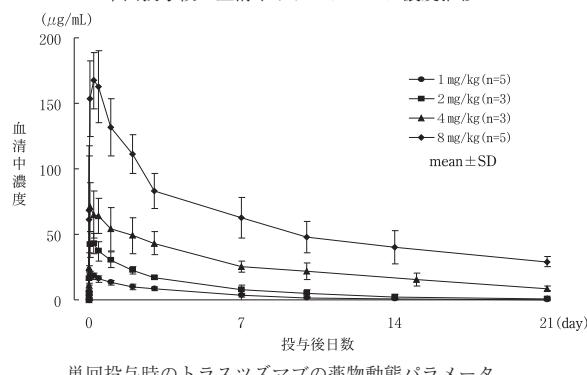
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与時

日本人HER2過剰発現乳癌患者18例にトラスツズマブとして1～8mg/kg^{注1)}を90分間点滴静注したときの血清中濃度は以下のとおりであった。トラスツズマブの血清中からの消失は緩やかで、被験者毎に1-コンパートメントモデルを当てはめて算出した半減期は投与量の増加とともに延長し、投与量1mg/kg^{注1)}では2.4日、8mg/kgでは5.5日であった。最高血清中濃度（C_{max}）は用量比例的な増加傾向を示し、クリアランス（CL）は投与量の増加に伴って低下した。分布容積（V_d）では、投与量の増加に伴う変化は認められず、ほぼ血漿容量に相当した⁶⁾。

単回投与後の血清中トラスツズマブ濃度推移



注1) 承認された用法・用量は初回投与時4mg/kg、2回目以降2mg/kgを週1回投与（A法）及び初回投与時8mg/kg、2回目以降6mg/kgを3週間に1回投与（B法）である。

16.1.2 反復投与時

(1) 日本人HER2過剰発現乳癌患者18例にトラスツズマブとして1～8mg/kg^{注1)}を90分間点滴静注後21日目より、週1回90分間点滴静注を繰り返したとき、初回投与後43日目における最低（C_{min}）及び最高血清中濃度（C_{max}）は以下のとおりであった⁷⁾。

反復投与時の最低及び最高血清中トラスツズマブ濃度

投与量 (mg/kg)	症例数	C _{min} (μg/mL)	C _{max} (μg/mL)
1	4	6.72±0.869	26.7±3.18
2	2	2.14、24.7	60.1、64.4
4	2	74.9、116	134、220
8	4	200±20.6	327±41.6

1、8mg/kg : mean±SD

(2) HER2過剰発現乳癌の術後補助化学療法において、日本人を含む患者8例にトラスツズマブとして初回投与時8mg/kg、2回目以降6mg/kgを90分間点滴静注にて3週間に1回投与した。定常状態に達したサイクル18において、モデルに依存しない解析により算出した薬物動態パラメータは、以下のとおりであった⁸⁾。

反復投与時のトラスツズマブの薬物動態パラメータ

症 例	症例数	C _{min} (μg/mL)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-21d} (μg · day/mL)	CL _{ss} (L/day)	t _{1/2} ^{注2)} (day)
日本人	3	58.5±21.6	203±19	2067±551	0.171±0.058	16.7±5.3

症 例	症例数	C _{min} (μg/mL)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-21d} (μg · day/mL)	CL _{ss} (L/day)	t _{1/2} ^{注2)} (day)
外国人	5	71.2±23.2	215±5	2289±297	0.188±0.027	16.3±3.8

mean±SD

注2) 最終相の半減期

(3) HER2過剰発現乳癌患者213例に、トラスツズマブとして初回4mg/kg、2回目以降2mg/kgを週1回反復点滴静注したとき、shed抗原（腫瘍から遊離したHER2細胞外領域）ベースライン濃度が高値である症例のトラスツズマブ最低血清中濃度（C_{min}）は、低値を示す傾向が認められた⁹⁾（外国人データ）。

16.1.3 母集団薬物動態解析

HER2過剰発現乳癌患者476例（ただし3例は乳癌以外の患者）にトラスツズマブとして初回4mg/kg、2回目以降2mg/kgを週1回90分間反復点滴静注（16例は10～500mgを単回投与）したときの血清中濃度を用い、population pharmacokinetics解析を実施した。モデル検討の結果2-コンパートメントモデルが選択され、半減期（t_{1/2}）は28.5日（母集団平均、95%信頼区間：25.5～32.8日）であった¹⁰⁾（外国人データ）。

Population pharmacokinetics解析から得られたトラスツズマブの薬物動態パラメータ

C _{min} ^{注3)} (μg/mL)	C _{max} ^{注3)} (μg/mL)	AUC ^{注3)} (mg · day/L)	t _{1/2} (day)	CL (L/day)
66	110	578	28.5	0.225

注3) A法で投与した際の定常状態時（約20週で到達）の予測値

16.3 分布

HER2過剰発現の腫瘍を皮下移植したヌードマウスに、¹²⁵I標識トラスツズマブ（10mg/kg）を単回静脈内投与したとき、放射能の正常組織への移行性は低かった。腫瘍中の放射能は投与後24時間に最高値を示した後、正常組織に比べ高く推移し、血清中濃度とほぼ同様の濃度で漸減した¹¹⁾。血清中放射能のほとんどはトラスツズマブであった¹²⁾。

16.5 排泄

16.5.1 HER2過剰発現乳癌患者

日本人HER2過剰発現乳癌患者18例にトラスツズマブとして1～8mg/kg^{注1)}を90分間点滴静注したとき、投与24時間後の未変化体の尿中排泄率は、0.01%以下であった¹³⁾。

16.5.2 正常マウス

正常マウス（ICR系）に¹²⁵I標識トラスツズマブ（10mg/kg）を単回静脈内投与したとき、投与後7日までの放射能の尿中及び糞中排泄率は雄でそれぞれ31%及び2%であり、雌でそれぞれ28%及び5%であった。投与後76日まででは雄でそれぞれ83%及び12%であり、雌でそれぞれ65%及び29%であった¹⁴⁾。しかし、尿中にトラスツズマブはほとんど認められなかった¹²⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈HER2過剰発現が確認された乳癌〉

17.1.1 国内第Ⅰ相臨床試験（MKC-454-02試験）

HER2過剰発現の転移性乳癌患者を対象に、本剤を投与した（1～8mg/kg）^{注1)}。抗腫瘍効果の成績は下表のとおりであった¹⁵⁾。

副作用は14/18例（77.8%）に発現した。主な副作用は、発熱44.4%、AST增加22.2%、嘔吐16.7%、悪寒16.7%、倦怠感16.7%等であった。

HER2過剰発現乳癌患者に対する抗腫瘍効果

投与量	CR	PR	MR	NC	PD	NE	計
1mg/kg	—	—	—	1	4	1	6
2mg/kg	—	—	1	—	2	—	3
4mg/kg	—	1	—	—	2	—	3
8mg/kg	1	—	2	1	1	1	6
計	2 (11.1)	3	2	9	2		18

NE : Not Evaluate

症例数 (%)

上記18例における本剤の投与期間は1～10週（中央値：10週）であった。また、高齢者（65歳以上）への投与は行われなかった。

注1) 承認された用法・用量は初回投与時4mg/kg、2回目以降2mg/kgを1週間間隔で投与（A法）及び初回投与時8mg/kg、2回目以降6mg/kgを3週間間隔で投与（B法）である。

17.1.2 海外第Ⅱ相臨床試験（H0551g試験）

HER2過剰発現の転移性乳癌患者を対象に、本剤を単独投与した（初回250mg、2回目以降は100mgを7日毎に10週間投与）^{注1)}。評価可能例43例のうち奏効例は5例（11.6%）であった¹⁶⁾。

副作用は28/46例（60.9%）に発現した。主な副作用は、さむけ21.7%、発熱17.4%、下痢15.2%等であった。

17.1.3 海外第Ⅱ相臨床試験（H0552g試験）

HER2過剰発現の転移性乳癌患者を対象に、本剤をシスプラチント併用で投与した（初回250mg、2回目以降は100mgを7日毎に8週間隔投与）。評価可能例37例のうち奏効例は9例（24.3%）であった¹⁷⁾。副作用は22/39例（56.4%）に発現した。主な副作用は、無力症28.2%、発熱18.0%、嘔気18.0%、さむけ15.4%、白血球減少症15.4%等であった。

17.1.4 海外第Ⅲ相臨床試験（H0648g試験）

HER2過剰発現の転移性乳癌患者を対象に、本剤を他の化学療法と併用で投与した（初回4mg/kg、2回目以降は2mg/kgを1週間間隔で投与）。主要評価項目である病勢進行までの期間の中央値は、アントラサイクリン+シクロホスファミド（AC）併用群が9.08カ月、AC単独群が6.48カ月、パクリタキセル併用群が6.87カ月、パクリタキセル単独群が2.89カ月であった。HER2過剰発現の程度別の病勢進行までの期間の中央値は、AC併用群では3+群が9.05カ月、2+群が9.11カ月、パクリタキセル併用群では3+群が7.14カ月、2+群が5.30カ月であった。奏効例は、AC併用群が80/143例（55.9%）、パクリタキセル併用群が38/92例（41.3%）であった¹⁸⁾。副作用はAC併用群では122/143例（85.3%）、パクリタキセル併用群では78/91例（85.7%）に発現した。主な副作用はAC併用群では、発熱28.7%、嘔気25.9%、無力症25.2%、さむけ23.8%、嘔吐18.9%、下痢18.2%、疼痛17.5%、呼吸困難16.1%等、パクリタキセル併用群では、さむけ36.3%、無力症35.2%、発熱29.7%、嘔気23.1%、疼痛22.0%、下痢19.8%、発疹17.6%、嘔吐17.6%等であった。

17.1.5 海外第Ⅲ相臨床試験（H0649g試験）

前化学療法1~2レジメン施行後に再発が認められたHER2過剰発現の転移性乳癌患者を対象に、本剤を投与した（初回4mg/kg、2回目以降は2mg/kgを1週間間隔で投与）。主要評価項目である抗腫瘍効果について、ITT解析対象集団222例のうち奏効例は34例（15.3%）、評価可能例207例のうち奏効例は34例（16.4%）であった。病勢進行までの期間の中央値は3.1カ月であった。HER2過剰発現の程度別の病勢進行までの期間の中央値は、3+群が3.3カ月、2+群が1.9カ月であった¹⁹⁾。

副作用は182/213例（85.4%）に発現した。主な副作用は、発熱36.6%、さむけ35.2%、無力症27.2%、嘔気21.1%、疼痛17.8%、頭痛15.0%等であった。

17.1.6 海外臨床試験（H0650g試験）

化学療法未治療のHER2過剰発現の転移性乳癌患者を対象に、本剤を投与した（初回4mg/kg又は8mg/kg、2回目以降はそれぞれ2mg/kg又は4mg/kgを1週間間隔で投与^{注1)}）。主要評価項目である抗腫瘍効果について、評価可能例の奏効例は、4mg/kg→2mg/kg群が7/33例（21.2%）、8mg/kg→4mg/kg群が8/29例（27.6%）であった²⁰⁾。副作用は4mg/kg→2mg/kg群では40/59例（67.8%）、8mg/kg→4mg/kg群では47/55例（85.5%）に発現した。主な副作用は4mg/kg→2mg/kg群では、無力症20.3%、疼痛20.3%、さむけ20.3%、発熱18.6%等、8mg/kg→4mg/kg群では、さむけ29.1%、発熱25.5%、無力症25.5%、嘔気18.2%、疼痛16.4%等であった。

17.1.7 海外臨床試験（H0659g試験）[H0648g試験からの継続試験]

海外第Ⅲ相臨床試験（H0648g試験）に参加し転移性乳癌の進行が確認された患者を対象に本剤を投与した（放射線療法、化学療法、免疫療法及びホルモン療法との併用可能）。評価可能例155例のうち奏効例は22例（14.2%）であった²¹⁾。

主な副作用は、無力症18.4%、さむけ18.4%、発熱16.4%、嘔気15.6%等であった。

17.1.8 海外臨床試験（H0693g試験）

化学療法を3レジメン以上施行後に、再発が認められたHER2過剰発現の転移性乳癌患者を対象に、本剤を標準的癌化学療法と併用で投与した（初回4mg/kg、2回目以降は2mg/kgを1週間間隔で投与）。評価可能例の奏効例は5/154例（3.2%）であった²²⁾。副作用は240/360例（66.7%）に発現した。主な副作用は、発熱26.7%、さむけ25.8%、無力症10.6%、嘔気10.3%等であった。

17.1.9 國際共同第Ⅲ相試験（HERA試験）

HER2過剰発現の手術可能乳癌患者で、手術、全身的な術前又は術後補助化学療法及び放射線療法（適応となる場合）を完了した患者を対象^{注2)}とし、本剤を初回8mg/kg（体重）、2回目以降6mg/kgを3週間間隔で1年間投与した群又は2年間投与した群と、本剤を投与しない対照群とで有効性を比較した。なお、本剤投与群においては、定期的なLVEF評価に基づき、本剤の投与継続あるいは中止が判断された。

中間解析結果：観察期間中央値12カ月時点での中間解析が実施され、本剤1年投与群は対照群に比べて、無病生存に関するイベント^{注3)}発

現率が有意に改善された。なお、本試験における国内からの登録被験者の同時点の解析におけるイベント発現率は、1年投与群7.3%（3/41）、対照群13.0%（6/46）であった²³⁾。

HERA試験のうち本剤が投与された1,678例において、副作用が600例（35.8%）に認められた。主な副作用は、悪寒75例（4.5%）、頭痛61例（3.6%）、発熱58例（3.5%）、恶心52例（3.1%）、疲労51例（3.0%）、駆出率低下51例（3.0%）等であった。そのうち、本試験に参加した国内症例41例において、副作用が23例（56.1%）に認められ、主な副作用は悪寒6例（14.6%）、発熱5例（12.2%）、疲労5例（12.2%）、頭痛5例（12.2%）、爪の障害5例（12.2%）等であった。

最終解析結果：観察期間中央値8年時点で最終解析が実施された。本剤1年投与群は対照群に比べて、無病生存に関するイベント発現率が有意に改善された。本剤2年投与群と1年投与群の比較は、ランダム化の12カ月後に無病かつ生存している被験者に対して実施された。本剤2年投与群の無病生存に関するイベント発現率は23.6%（367/1,553）で、1年投与群（23.6% [367/1,552]）に比べて有意な改善は認められなかった（HR : 0.99, P = 0.86）²⁴⁾。

また、安全性については、3,355例（1年投与群1,682例、2年投与群1,673例）が解析対象とされ、グレード3又は4の有害事象及び無症候性又は軽度症候性の左室駆出率（LVEF）低下は、1年投与群に比べて2年投与群で発現率が高い傾向が認められた〔グレード3又は4の有害事象：1年投与群16.3%（275/1,682例）、2年投与群20.4%（342/1,673例）、無症候性又は軽度症候性の左室駆出率低下：1年投与群4.1%（69/1,682例）、2年投与群7.2%（120/1,673例）〕。

注2) HERA試験では、非転移性で根治的手術が可能であった原発性乳癌患者を対象とした。なお、腋窩リンパ節転移陰性で腫瘍径1cm以下の患者、化学療法が適応されない患者は対象外であった。

注3) 乳癌の再発（部位を問わない）、対側乳癌、乳癌以外の二次癌（皮膚の基底細胞癌及び扁平上皮癌、子宮頸部上皮内癌を除く）の発症、死亡（死因は問わない）

1年投与群及び対照群の無病生存に関するイベント発現率の比較

		症例数	イベント ^{注3)} 発現例数（発現率）	ハザード比	P値
観察期間 中央値 12カ月時点	対照群	1693	219 (12.9%)	0.54	<0.0001
	1年投与群	1693	127 (7.5%)		
観察期間 中央値 8年時点	対照群 ^{注4)}	1697 ^{注5)}	570 (33.6%)	0.76	<0.0001
	1年投与群	1702 ^{注5)}	471 (27.7%)		

注4) 対照群には、中間解析結果発表の後、本剤の投与を開始した症例が52.1%（884/1,697）含まれた。

注5) 観察期間中央値12カ月時点における解析のためのカットオフ日より後で試験にランダム化された被験者が少数含まれるため、症例数に相違がある。

〈HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

17.1.10 國際共同第Ⅲ相試験（ToGA試験）

HER2過剰発現（IHC法3+又はFISH法陽性）の進行・再発の胃又は胃食道接合部腺癌患者（化学療法未治療）584例を対象に、化学療法（カペシタビン+シスプラチント併用又はフルオロウラシル+シスプラチント）と化学療法+本剤を比較する第Ⅲ相臨床試験を実施した。本剤は初回8mg/kg（体重）、2回目以降6mg/kgを3週間間隔で、化学療法中止後も病勢進行が認められるまで同一の用法・用量で投与を継続した。化学療法は、カペシタビン1000mg/m²の1日2回14日間経口投与又はフルオロウラシル800mg/m²の5日間持続静脈内投与^{注6)}とシスプラチント80mg/m²の静脈内投与を3週間間隔で行った。目標イベント数の75%時点の中間解析において、化学療法+本剤は化学療法単独に比べて、主要評価項目である全生存期間において有意な延長が認められた。なお、化学療法の内訳は584例中、カペシタビン+シスプラチントが511例、フルオロウラシル+シスプラチントが73例であった。国内では、全例（101例）においてカペシタビン+シスプラチントが使用された²⁵⁾。

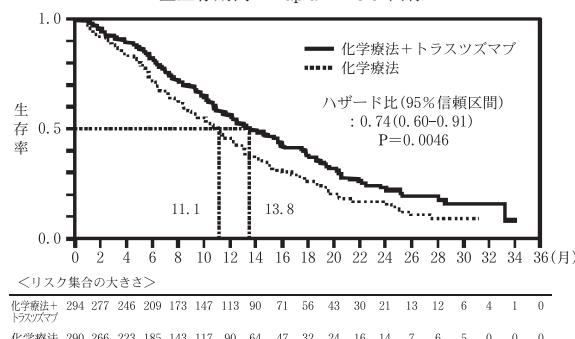
ToGA試験のうち本剤が投与された294例において、副作用が283例（96.3%）に認められた。主な副作用は、恶心186例（63.3%）、好中球減少症157例（53.4%）、嘔吐129例（43.9%）、食欲不振121例（41.2%）、疲労87例（29.6%）、下痢85例（28.9%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群72例（24.5%）、口内炎66例（22.4%）等であった。そのうち、本試験に参加した国内症例51例において、副作用が50例（98.0%）に認められ、主な副作用は食欲不振43例（84.3%）、恶心41例（80.4%）、腎機能障害31例（60.8%）、好中球減少症30例（58.8%）、嘔吐29例（56.9%）、疲労29例（56.9%）、口内炎26

例(51.0%)、しゃっくり20例(39.2%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群19例(37.3%)、便秘18例(35.3%)等であった。

注6) フルオロウラシルの他の抗悪性腫瘍剤との併用における国内承認用法・用量：フルオロウラシルとして、通常成人1日5～10mg/kgを他の抗悪性腫瘍剤と併用し、単独で使用する場合の方法に準じ、又は間歇的に週1～2回用いる。

単独で使用する場合：フルオロウラシルとして、通常成人1日5～15mg/kgを最初の5日間連日1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。以後5～7.5mg/kgを隔日に1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

全生存期間のKaplan-Meier曲線



18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本薬はHER2に特異的に結合した後、NK細胞、单球を作用細胞とした抗体依存性細胞障害作用(ADCC)により抗腫瘍効果を発揮する^{26),27)}。

また、HER2分子数を低下させることにより細胞増殖シグナルが低減し、その結果本薬が直接的に細胞増殖を抑制するとの機序も考えられる²⁸⁾。

18.2 抗腫瘍効果

HER2高発現のヌードマウス可移植性ヒト乳癌(MCF7-HER2、BT-474(細胞当たりのHER2レセプター数=1.0×10⁶))及びヒト胃癌(NCI-N87)に対し抗腫瘍効果が認められた²⁹⁾⁻³¹⁾。また、NCI-N87において、他の抗悪性腫瘍剤との併用により、抗腫瘍効果の増強が認められた³²⁾。

MCF-7-HER2に対しては総投与量3～100mg/kg(3回投与)の範囲で、NCI-N87に対しては総投与量70～280mg/kg(6回投与)の範囲で用量依存的に増殖抑制効果を示した^{29),31)}。一方、BT-474に対しては、1日投与量0.1～30mg/kg(8～10回投与)の範囲で用量依存的に増殖抑制効果を示し、1mg/kg以上の高用量投与群では腫瘍の完全退縮も観察された³⁰⁾。

18.3 抗体依存性細胞障害作用(ADCC)

ヒトInterleukin-2で処理したヒト末梢血單核球を作用細胞として、Na⁵¹CrO₄で予めラベルした下記の標的細胞を作用細胞：標的細胞=25:1、12.5:1、6.25:1、3.13:1の比率で混合し、0.1μg/mLのトラスツズマブを添加し、4時間培養した(37°C、5%CO₂)。chrome release assayによりADCC活性を測定した。

ヒト乳腺上皮細胞184A1株(HER2発現レベル^{注)}=0.3)

ヒト乳癌細胞MCF7株(HER2発現レベル=1.2)

ヒト胃癌細胞MKN7株(HER2発現レベル=16.7)

ヒト乳癌細胞SK-BR-3株(HER2発現レベル=33.0)

注) ヒト乳腺上皮細胞184株のHER2発現レベルを1.0としたときの相対値。その結果、いずれの作用細胞：標的細胞比率においても、細胞障害活性とHER2発現レベルの間には高い相関が認められ(作用細胞：標的細胞=25:1、12.5:1、6.25:1、3.13:1の時、それぞれR²=0.93、0.92、0.87、0.66)、トラスツズマブはHER2高発現細胞に、より強い細胞障害活性を発揮することが示された²⁷⁾。ただし、HER2低発現の腫瘍株(MCF7)では、in vitroの試験において、トラスツズマブ惹起のADCC活性は極めて微弱であり、また、直接的な細胞増殖抑制作用(トラスツズマブのマウス親抗体である4D5を用いて行われた)は認められなかった²⁶⁾。

18.4 HER2分子数の抑制作用

ヒト乳癌細胞SK-BR-3(HER2高レベル発現株(細胞当たりのHER2レセプター数=9.0×10⁵))及びMCF7(HER2低レベル発現株(細胞当たりのHER2レセプター数=2.2×10⁴))を本薬150μg/mLの存在、非存在下で1日あるいは5日間培養した後、細胞のHER2数を求めたところ、いずれの細胞でもHER2のレベルが低下した²⁸⁾。

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(遺伝子組換え)

(Trastuzumab (Genetical Recombination)) (JAN)

分子式：軽鎖(C₁₀₃₂H₁₆₀₃N₂₇₇O₃₃₃S₆)

重鎖(C₂₁₉₂H₃₃₈₇N₅₈₃O₆₇₁S₁₆)

分子量：148,000

構造式：アミノ酸214個の軽鎖2分子とアミノ酸449個の重鎖2分子からなる糖たん白質

22. 包装

(ハーセプチン注射用60)

1パイアル(日局注射用水3.0mL×1アンプル添付)

(ハーセプチン注射用150)

1パイアル(日局注射用水7.2mL×1アンプル添付)

23. 主要文献

- 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：トラスツズマブ(遺伝子組換え)HER2過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法
- 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：トラスツズマブ(遺伝子組換え)HER2過剰発現が確認された乳癌に対する術後補助化学療法としてのA法(1週間間隔投与)の用法・用量の追加
- 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：トラスツズマブ(遺伝子組換え)HER2過剰発現が確認された転移性乳癌について、3週間1回投与の用法・用量の追加
- 動物実験 胎児移行性(2001年4月4日承認、申請資料概要へ、2-2-3)
- 動物実験 乳汁中移行(2001年4月4日承認、申請資料概要へ、2-4-2)
- 国内第I相試験－初回投与時の血中濃度(2001年4月4日承認、申請資料概要へ、3-1-1-2)
- 国内第I相試験－反復投与時の血中濃度(2001年4月4日承認、申請資料概要へ、3-1-2-4)
- 社内資料：薬物動態(HERA試験におけるPKサブスタディー－中間解析結果)
- 海外第III相試験－反復投与(2001年4月4日承認、申請資料概要へ、3-1-2-3)
- Bruno R, et al. Cancer Chemother Pharmacol. 2005;56:361-9.
- 動物実験 臓器・組織中濃度(2001年4月4日承認、申請資料概要へ、2-2-1)
- 動物実験 代謝物(2001年4月4日承認、申請資料概要へ、2-3-1)
- 国内第I相試験－排泄(2001年4月4日承認、申請資料概要へ、3-2-1)
- 動物実験 尿糞中排泄(2001年4月4日承認、申請資料概要へ、2-4-1)
- 国内第I相臨床試験(MKC-454-02試験)(2001年4月4日承認、申請資料概要へ、3-1-1-1)
- 海外第II相臨床試験(H0551g試験)(2001年4月4日承認、申請資料概要へ、2-3-1)
- 海外第II相臨床試験(H0552g試験)(2001年4月4日承認、申請資料概要へ、2-3-2)
- 海外第III相試験(H0648g試験)(2001年4月4日承認、申請資料概要へ、2-4-1)
- 海外第III相試験(H0649g試験)(2001年4月4日承認、申請資料概要へ、2-4-2)
- 海外臨床試験(H0650g試験)(2001年4月4日承認、申請資料概要へ、2-5-1)
- 海外臨床試験(H0659g試験)(2001年4月4日承認、申請資料概要へ、2-5-2)
- 海外臨床試験(H0693g試験)(2001年4月4日承認、申請資料概要へ、2-5-3)
- 社内資料：臨床成績(HERA試験－中間解析結果)
- Goldhirsch A, et al. Lancet. 2013;382:1021-8.
- 社内資料：臨床成績(ToGA試験)
- Lewis GD, et al. Cancer Immunol Immunother. 1993;37:255-63.
- 作用機序(抗体依存性細胞障害作用(ADCC))(2001年4月4日承認、申請資料概要へ、1-1-1)
- 作用機序(HER2受容体数抑制作用)(2001年4月4日承認、申請資料概要へ、1-1-5)
- Pietras RJ, et al. Oncogene. 1998;17:2235-49.
- Baselga J, et al. Cancer Res. 1998;58:2825-31.
- Fujimoto-Ouchi K, et al. Cancer Chemother Pharmacol. 2007;59:795-805.
- 社内資料：抗腫瘍効果(ヒト胃癌xenograftモデルにおける抗腫瘍効果の検討)

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

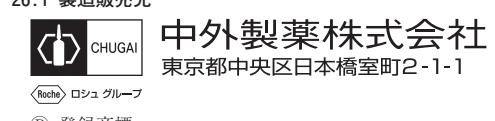
電話：0120-189706

Fax：0120-189705

<https://www.chugai-pharm.co.jp/>

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



貯 法 : 2~8℃ 保存
有効期間 : 36箇月

**抗HER2^{注1)}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**
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注2)}

**カドサイラ®点滴静注用100mg
カドサイラ®点滴静注用160mg**
KADCYLA® for Intravenous Infusion

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

	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



CHUGAI



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]

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]

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 ^{注1)} トラスツズマブ エムタンシン（遺伝子組換え） ^{注2)} 106mg	1バイアル中 ^{注1)} トラスツズマブ エムタンシン（遺伝子組換え） ^{注2)} 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。

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）	
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

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 HER2陽性的検査は、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 本剤の手術の補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 5.3 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。

6. 用法及び用量

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。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 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。初回投与の耐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

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
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。
40%≤LVEF≤45%	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 (>3~5×ULN)	減量せず継続
Grade 3 (>5~20×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×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 (>1.5~3×ULN)	休薬：Grade 1以下に回復後、減量せず再開可能 ※ AST又は ALT > 3 × ULN かつ総ビリルビン > 2 × ULN の場合は中止すること。
Grade 3 (>3~10×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×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 (<50,000~25,000/mm ³)	休薬：Grade 1以下 (75,000/mm ³ 以上) に回復後、減量せず再開可能
Grade 4 (<25,000/mm ³)	休薬：Grade 1以下 (75,000/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、4	休薬：Grade 2以下に回復後、減量せず再開可能

GradeはNCI CTCAE (v.4) による。

ULN：正常値上限

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

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

・うつ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

妊娠する可能性のある女性には、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]

9.5 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。

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（1.1%）

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又は間質性肺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、9.1.1参照]

11.1.2 心障害（1.6%）

左室駆出率（LVEF）低下、うつ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（1.4%）

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（1.2%）

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增加(20.4%)、ALT增加(15.5%)、血中ビリルビン增加(3.6%)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（29.3%）

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(0.4%)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（16.9%）

しひ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(14.0%)、味覚異常	めまい、不眠症、嗜眠	平衡障害、片頭痛、嗅覚錯誤、うつ病
消化器	恶心(34.5%)、便秘(14.2%)、下痢(13.9%)、嘔吐(13.5%)、口内乾燥(11.9%)、腹痛	口内炎、消化不良、歯肉出血、腹部不快感、腹部膨満、消化管出血	鼓腸、胃食道逆流性疾患、口腔内痛、口唇乾燥、歯周病、痔核
循環器		高血圧、動悸、ほてり	
呼吸器	鼻出血(17.4%)	呼吸困難、咳嗽、鼻漏	口腔咽頭痛、鼻乾燥
皮膚	発疹	瘙痒症、爪の異常、皮膚乾燥、皮下出血、脱毛症、紅斑	皮膚炎、多汗症、蕁麻疹
筋・骨格	筋骨格痛(11.9%)、関節痛	筋痙攣	筋骨格硬直
耳		回転性めまい	
眼		視力障害(霧視、視力低下)、流泪增加、結膜炎、眼乾燥	眼充血、結膜出血、眼刺激、眼瘙痒症
代謝	食欲減退(16.9%)、血中カリウム減少		高血糖、血中尿酸増加、脱水
生殖器			膿出血
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(41.4%)、発熱(13.0%)、疼痛(背部痛、四肢痛等)、悪寒、粘膜の炎症	浮腫(全身性浮腫、末梢性浮腫)、鼻咽頭炎、体重減少、胸痛、インフルエンザ様疾患、尿路感染、上気道感染	カンジダ症、挫傷、熱感、粘膜乾燥、胸部不快感、口渴、インフルエンザ、胃腸炎、肺炎、体重增加

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0.22μmインラインフィルター（ポリエーテルスルボ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。

16. 薬物動態

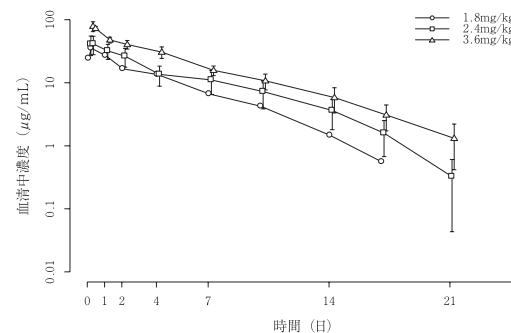
16.1 血中濃度

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^{注1)}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_{max}及びAUC_{inf}はいずれも投与量の増加に応じて増加した。CL及びV_{d,ss}は投与群間で同様の値の範囲内にあった。t_{1/2}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¹⁾。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_{d,ss}の平均値は54.9mL/kgであり、ほぼ血漿容量に相当した²⁾。

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



平均値±標準偏差

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) (n=1)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{inf} (μg·day/mL)	t _{1/2} (day)	CL (mL/day/kg)	V _{d,ss} (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

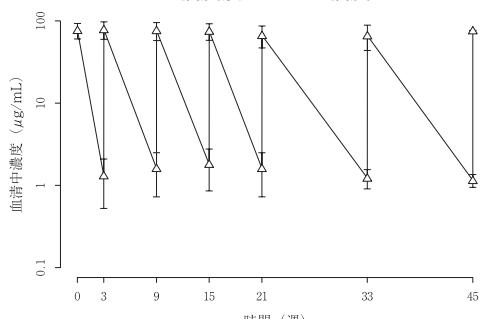
平均値±標準偏差

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（±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つた³⁾。

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⁴⁾。

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^{注2)}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±0.950ng/mL (28例)、8.65±3.03ng/mL (28例) であった。Lys-MCC-DM1^{注3)}はほとんど検出されなかった³⁾。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⁵⁾。[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⁶⁾。またDM1を³H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脉内投与したとき、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つた (8.2%)⁷⁾。

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⁸⁾ (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)

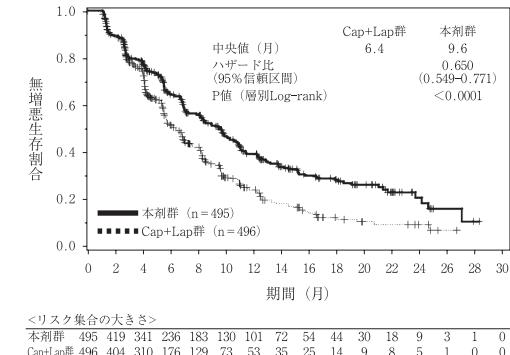
トラスツズマブ及び化学療法既治療のHER2陽性の進行・再発乳癌を対象として、本剤3.6mg/kgを3週間隔で73例に投与した。奏効率は38.4%であった³⁾。

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。

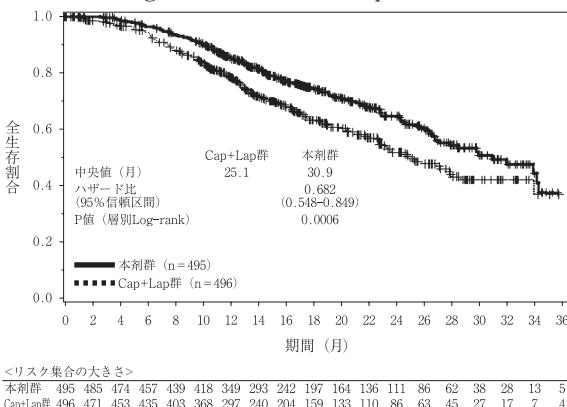
17.1.2 HER2陽性進行・再発乳癌患者を対象とした海外第Ⅲ相ランダム化比較試験 (TDM4370g試験 [EMILIA試験])

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+ラバチニブ (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⁹⁾。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



TDM4370g試験の全生存期間の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¹⁰⁾。本剤は、トラスツズマブと同様に、HER2及びFc_y受容体との結合活性を示し¹¹⁾⁻¹³⁾、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^{11), 13), 14)}。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¹⁵⁾、G2/M期での細胞周期停止及びアポトーシスを誘導する^{10), 14)}。

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^{11), 14)}。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¹⁴⁾。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¹⁰⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的の名称：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：C₄₇H₆₂CN₄O₁₃S

トラスツズマブ (遺伝子組換え)：

軽鎖 (C₁₀₃₂H₁₅₉₉N₂₇₇O₃₃₃S₆)

重鎖 (C₂₁₉₈H₃₃₉₁N₅₈₅O₆₇₂S₁₆)

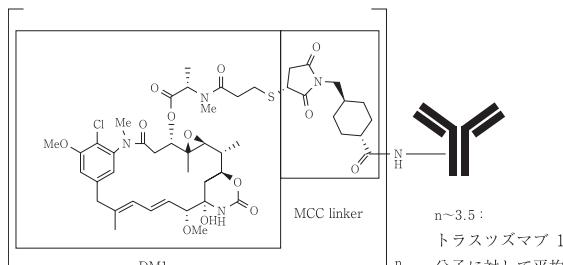
分子量：エムタンシン：958.53

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-[(3-[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^{10,14}.0^{3,5}]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



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) Lewis Phillips GD, et al. Cancer Res. 2008;68:9280-90.
- 11) Junntila TT, et al. Breast Cancer Res Treat. 2011;128:347-56.
- 12) 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）
- 13) 薬理試験〈Fcγ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）
- 14) 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）
- 15) 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

ロシュ グループ

⑧ F. ホフマン・ラ・ロシュ社（スイス）登録商標

貯 法 : 2~8°C 保存
有効期間 : 24箇月

抗悪性腫瘍剤／抗HER2^{注1)}ヒト化モノクローナル抗体

ペルツズマブ(遺伝子組換え)注

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注2)}

日本標準商品分類番号

874291

承認番号 22500AMX01001

販売開始 2013年9月

パー・ジェタ®点滴静注420mg/14mL

PERJETA® for Intravenous Infusion



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

1. 警告

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。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症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	パー・ジェタ点滴静注420mg/14mL	
有効成分	ペルツズマブ(遺伝子組換え) ^{注)}	420mg
添加剤	L-ヒスチジン	43.5mg
	氷酢酸	9.2mg
	精製白糖	575.1mg
	ポリソルベート20	2.8mg

注) 本剤は、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	パー・ジェタ点滴静注420mg/14mL	
剤形	注射剤(バイアル)	
性状	無色～微褐色の液	
pH	6.0±0.3	
浸透圧比	0.4~0.7 (生理食塩液に対する比)	

4. 効能又は効果**HER2陽性の乳癌****5. 効能又は効果に関する注意**

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 HER2陽性の早期乳癌の術後患者のうち、再発リスクの低い患者(リンパ節転移のない患者)における本剤の有効性及び安全性は確立していないことから、再発リスクが高い患者を対象とすること。
[17.1.2参照]

6. 用法及び用量

トラスツズマブ(遺伝子組換え)と他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に対して1日1回、ペルツズマブ(遺伝子組換え)として初回投与時には840mgを、2回目以降は420mgを60分かけて3週間間隔で点滴静注する。ただし、術前・術後薬物療法の場合は、投与期間は12カ月間までとする。なお、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. 用法及び用量に関する注意

7.1 トラスツズマブ以外の他の抗悪性腫瘍剤の中止後に本剤を投与するときには、トラスツズマブと併用すること。
[17.1.1-17.1.4参照]

7.2 本剤と併用するトラスツズマブ以外の抗悪性腫瘍剤は「17.臨床成績」の項を熟知した上で選択すること。

7.3 本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

7.4 何らかの理由により予定された投与が遅れた場合には、以下のとおり投与することが望ましい。

7.4.1 前回投与日から6週間未満のときには、420mgを投与する。

7.4.2 前回投与日から6週間以上のときには、改めて初回投与量の840mgで投与を行う。なお、次回以降は420mgを3週間間隔で投与する。

8. 重要な基本的注意

8.1 左室機能不全(うつ血性心不全を含む)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(左室駆出率(LVEF)の変動を含む)を十分に観察し、休業、投与再開、あるいは中止を判断すること。
[9.1.1、9.1.2参照]

8.2 好中球減少症、白血球減少症があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行うこと。
[11.1.1参照]

8.3 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
[11.1.5参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意**9.1 合併症・既往歴等のある患者****9.1.1 左室駆出率(LVEF)が低下している患者**

心不全等の心障害があらわれるおそれがある。
[8.1参照]

9.1.2 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歴のある患者
- ・うつ血性心不全若しくは治療を要する重篤な不整脈(心房細動、発作性上室性頻脈を除く)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

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、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に指導すること。
[9.5参照]

9.5 妊婦

妊娠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。動物試験(サル)では、流産、胚・胎児死亡、羊水過少、胎児の腎形成不全等が認められている。また、胎児の血清中に本薬が検出されている。
[2.2、9.4参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本薬の乳汁への移行性については不明であるが、ヒトIgGは母乳中に移行することが報告されている。

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

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。高齢者では一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

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
アントラサイクリン系薬剤	心不全等の心障害があらわれるおそれがある。	心障害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 好中球減少症、白血球減少症

発熱性好中球減少症（4.2%）、好中球減少症（17.1%）、白血球減少症（7.2%）があらわれることがあり、感染症により死亡に至った例も報告されている。[8.2参照]

11.1.2 Infusion reaction (4.5%)

悪寒、発熱、疲労、恶心、紅斑、高血圧、呼吸困難等を含む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。また、2回目以降の本剤投与時にもInfusion reactionがあらわれることがある。本剤投与中にこれらの異常が認められた場合には本剤の投与速度を遅らせる、又は投与を中断し、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。重篤なInfusion reactionがあらわれた場合には本剤の投与を直ちに中止し、以降、本剤を再投与しないこと。

11.1.3 アナフィラキシー (0.1%)、過敏症 (3.0%)

11.1.4 間質性肺疾患 (0.3%)

11.1.5 腫瘍崩壊症候群（頻度不明）

異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）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。[8.3参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	2~5%未満	2%未満
精神神経系	末梢性ニューロパチー（末梢性感覚ニューロパチー等）(10.0%)、味覚異常	頭痛、浮動性めまい、錯覚、不眠症	感覺鈍麻、神経毒性
眼		流涙增加	眼乾燥、結膜炎、霧視、視力障害、視力低下
消化器	下痢（38.7%）、恶心（16.2%）、嘔吐、口内炎、食欲減退、腹痛	便秘、消化不良	口内乾燥、胃食道逆流性疾患、腹部膨満、肛門直腸障害（肛門の炎症、肛門周囲痛、肛門瘙痒症）、嚥下障害、腸脹氣、肛門出血、口唇炎
循環器		駆出率減少	ほてり、高血圧、動悸、心不全、左室機能不全、頻脈、静脈炎、うつ血性心不全
呼吸器		鼻出血、上気道感染（鼻咽頭炎等）、呼吸困難、咳嗽	鼻漏、口腔咽頭痛、鼻乾燥、胸水、発声障害
皮膚	脱毛症（17.2%）、発疹（16.9%）、爪の障害（10.6%）、瘙痒症	皮膚乾燥、手掌・足底赤紫覚不全症候群、皮膚炎、爪感染（爪腫炎等）	紅斑、皮膚色素過剰、ざ瘡

	5%以上	2~5%未満	2%未満
肝臓		ALT増加	AST増加、γ-GTP増加
腎臓			排尿困難
血液	貧血	血小板減少症	ヘモグロビン減少、血小板数減少、リンパ球減少症
その他	疲労（16.3%）、筋骨格痛（筋肉痛等）(10.4%)、無力症、粘膜障害（粘膜の炎症等）、浮腫（末梢性浮腫、全身性浮腫、限局性浮腫）、関節痛	発熱、筋痙攣、四肢痛、注入に伴う反応、悪寒、体重減少	背部痛、疼痛、低マグネシウム血症、低カリウム血症、尿路感染、脱水、倦怠感、胸痛、月経障害、カンジダ感染、インフルエンザ様疾患、胸部不快感、筋力低下、体重増加、注射部位反応、ヘルペスウイルス感染、蜂巣炎、体液貯留、熱感、リンパ浮腫

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、日局生理食塩液以外は使用しないこと。

14.1.2 調製時は静かに転倒混和すること。

14.1.3 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤投与時には、バイアルから本剤溶液を14mL抜き取り、日局生理食塩液250mLに添加し、点滴静注すること。

14.2.2 他剤との混注をしないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

抗ペルツズマブ抗体は、国際共同第Ⅲ相試験（CLEOPATRA試験）の本剤群386例中11例（2.8%）、プラセボ群372例中23例（6.2%）に検出されたが、抗ペルツズマブ抗体発現と明らかに関連したアナフィラキシー/過敏症は認められていない。第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験では366例中2例（0.5%）で抗ペルツズマブ抗体が検出され、共に過敏症が発現した。なお、使用された抗ペルツズマブ抗体測定法では、検体中のペルツズマブ及び抗トラストツズマブ抗体が測定結果に影響を及ぼした可能性は否定できない。

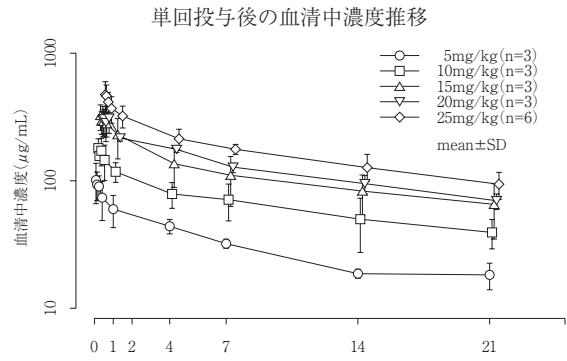
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

進行固体癌患者に本剤5~25mg/kgを90分間^{注1)}で点滴静注したとき、ペルツズマブの薬物動態は以下のとおりであった。AUC_{inf}及びC_{max}は5~25mg/kgの用量域で用量比例性を示した。全身クリアランス及び定常状態の分布容積は、投与量によらず同様の値を示した¹⁾。

注1) 本剤の承認された用法・用量は、初回投与時840mg、2回目以降420mg、投与時間60分、3週間間隔投与である。



単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	C _{max} (μ g/mL)	AUC _{inf} (μ g · day/mL)	t _{1/2} (days)	CL (mL/day/kg)	V _{d,ss} (mL/kg)
5 (n=3)	105±32.4	902±121	11.1±0.5	5.62±0.82	90.2±12.8
10 (n=3)	181±32.6	2230±773	14.4±2.7	4.82±1.53	93.7±18.7
15 (n=3)	320±73.2	3970±1740	16.8±4.0	4.25±1.66	94.1±40.9
20 (n=3)	340±51.3	4150±507	15.0±2.6	4.87±0.58	99.6±10.8
25 (n=6)	498±108	6060±1900	16.3±5.9	4.54±1.66	94.7±12.3

(平均値±標準偏差)

16.1.2 反復投与

前治療歴のないHER2陽性転移・再発乳癌患者に本剤（初回投与時840mg、2回目以降420mg）、トラスツズマブ（初回投与時8mg/kg、2回目以降6mg/kg）及びドセタキセル（75mg/m²^{注2)}を3週間間隔で併用したとき、ペルツズマブの血清中濃度推移は、以下のとおりであった²⁾（日本人データ）。

注2) 初回投与における忍容性が確認できれば100mg/m²に增量可能。国内において承認されているドセタキセルの乳癌における用量は60mg/m²（ただし、75mg/m²まで増量可能）である。

トラスツズマブ及びドセタキセルを併用したときのペルツズマブの血清中濃度推移

サイクル	ペルツズマブの血清中濃度(μg/mL)	
	トラフ濃度	ピーク濃度
1	-	272±94.8(n=4)
3	53.9±7.67(n=4)	195±40.7(n=4)
6	52.8±11.4(n=3)	214±21.5(n=3)
9	62.3±16.5(n=4)	212±29.4(n=4)
12	60.9±26.7(n=4)	219±41.8(n=4)
15	59.2±19.0(n=3)	228±31.6(n=3)

(平均値±標準偏差)

16.1.3 母集団薬物動態解析の成績

HER2陽性転移・再発乳癌患者を含む各種固形癌患者440例（日本人22例を含む）の薬物動態データを用いて母集団薬物動態解析を実施したところ、CLは血清アルブミンが高値の患者で低下、除脂肪体重が高値の患者で上昇し、また、V_c、V_pは除脂肪体重が高値の患者で上昇したが、その程度は大きくなく除脂肪体重及び血清アルブミンに基づく用量調節の必要はないと考えられた。最終モデルにおける母集団薬物動態パラメータの推定値は以下のとおりであった³⁾。

母集団薬物動態解析から推定されたパラメータ

CL (L/day)	V _c (L)	V _p (L)	t _{1/2} (day)
0.235	3.11	2.46	18.0

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 國際共同第III相試験（CLEOPATRA試験）

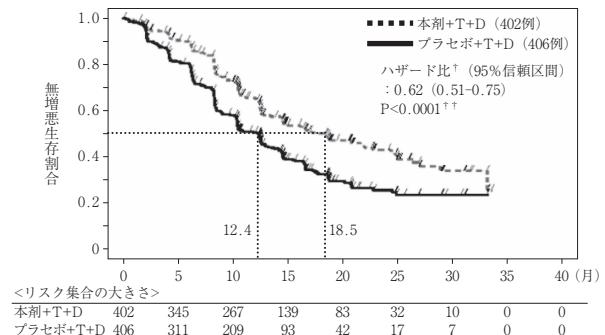
転移・再発乳癌に対する前治療歴のないHER2陽性（IHC法3+又はFISH法陽性）転移・再発乳癌患者808例（国内53例を含む）を対象に、プラセボ+トラスツズマブ+ドセタキセル（プラセボ+T+D群）と本剤+トラスツズマブ+ドセタキセル（本剤+T+D群）を比較する第III相二重盲検無作為化比較試験を実施した。プラセボ又は本剤は初回投与量840mg、2回目以降、維持投与量420mgを3週間間隔で、トラスツズマブは初回投与量8mg/kg（体重）、2回目以降、維持投与量6mg/kgを3週間間隔で投与した。有害事象又はその他の理由によるドセタキセル中止後は本剤及びトラスツズマブは同一の用法・用量で病勢進行まで投与継続した。ドセタキセルは75mg/m²を3週間間隔で投与した^{注1)}。本剤及びトラスツズマブの投与が予定された投与から遅れた場合、前回投与日から6週間未満のときには維持投与量を投与し、6週間以上のときには改めて初回投与量を投与し、次回以降は維持投与量を3週間間隔で投与した。主要評価項目である独立判定機関による無増悪生存期間に

おいて、プラセボ+T+D群に比べて本剤+T+D群で有意な延長が認められた⁴⁾。[7.1参照]

また、安全性についてはドセタキセル、トラスツズマブ及び本剤が併用投与された407例（日本人26例を含む）において、副作用が396例（97.3%）に認められた。主な副作用は、下痢236例（58.0%）、脱毛症232例（57.0%）、倦怠感212例（52.1%）、好中球減少症207例（50.9%）、悪心149例（36.6%）、爪の異常145例（35.6%）、ニューロパチー126例（31.0%）、発疹125例（30.7%）等であった。

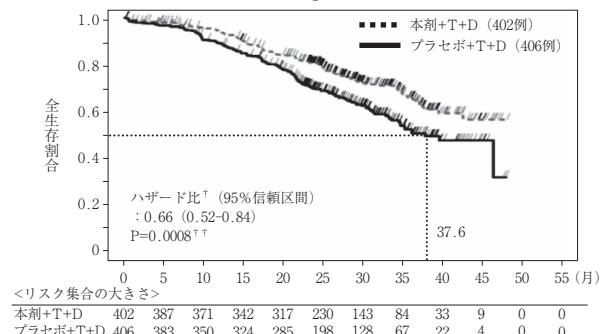
注1) 初回投与における忍容性が確認できれば100mg/m²に增量可能。国内において承認されているドセタキセルの乳癌における用量は60mg/m²（ただし、75mg/m²まで増量可能）である。

独立判定機関評価による無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線



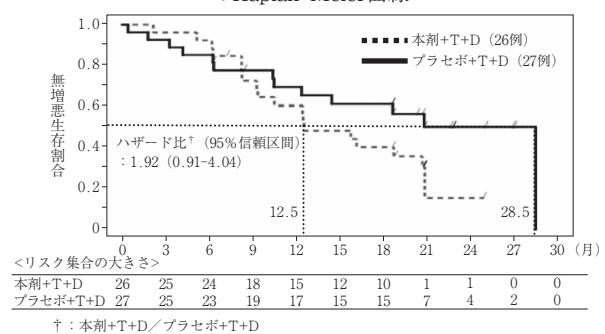
† : 本剤+T+D/プラセボ+T+D †† : 層別Log-rank検定

全生存期間のKaplan-Meier曲線



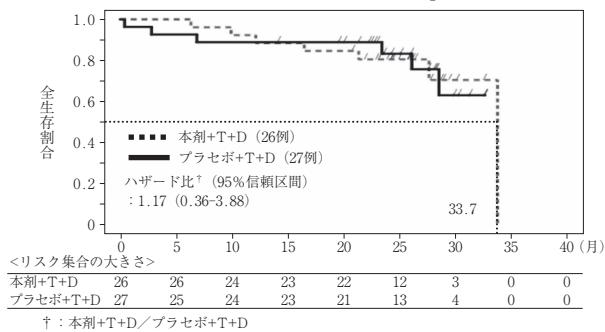
† : 本剤+T+D/プラセボ+T+D †† : 層別Log-rank検定

日本人部分集団における独立判定機関評価による無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線



† : 本剤+T+D/プラセボ+T+D

日本人部分集団における全生存期間のKaplan-Meier曲線



† : 本剤+T+D/プラセボ+T+D

17.1.2 國際共同第III相試験（APHINITY試験）

HER2陽性（IHC法3+又はFISH/CISH法陽性）の早期乳癌の術後患者（①TNM分類でT0を除くリンパ節転移を有する患者、②原発巣の腫瘍径が1cm超でリンパ節転移を有しない患者、及び③（i）組織学的/核グレードがGrade3、（ii）HR陰性、（iii）35歳未満のうち、少なくとも1つを満たす原発巣の腫瘍径が0.5cm超で1cm以下のリンパ節転移を有しない患者）4,804例（国内302例を含む）を対象に、術後薬物療法としてプラセボ+トラスツズマブ+化学療法^{注2)}（プラセボ群）と本剤+トラスツズマブ+化学療法^{注2)}（本剤群）を比較する第III相二重盲検無作為化比較試験を実施した。プラセボ又は本剤は初回投与量840mg、2回目以降、維持投与量420mgを3週間間隔で、トラスツズマブは初回投与量8mg/kg（体重）、2回目以降、維持投与量6mg/kgを3週間間隔で投与した。本剤及びトラスツズマブの投与が予定された投与から遅れた場合、前回投与日から6週間未満のときには維持投与量を投与し、6週間以上のときには改めて初回投与量を投与し、次回以降は維持投与量を3週間間隔で投与した。本剤及びトラスツズマブは1年間投与した。主要評価項目である乳癌以外の続発性原発癌をイベントとして含まない浸潤性疾患のない生存期間（IDFS）において、プラセボ群に比べて本剤群で有意な延長が認められた。リンパ節転移陽性及び陰性の部分集団におけるハザード比の推定値は、それぞれ0.77（95%信頼区間：0.62～0.96）及び1.13（95%信頼区間：0.68～1.86）であった⁵⁾。[5.2、7.1参照]

また、安全性については、本剤及びトラスツズマブが投与された2,364例（日本人147例を含む）において、副作用が1,538例（65.1%）に認められた。主な副作用は、下痢780例（33.0%）、発疹346例（14.6%）、疲労280例（11.8%）、悪心206例（8.7%）、筋骨格痛166例（7.0%）、爪の障害165例（7.0%）、好中球減少症157例（6.6%）、口内炎141例（6.0%）等であった。

注2) アントラサイクリン系薬剤を含む場合は、3週間を1サイクルとして、FEC療法（5-FU500～600mg/m²、エビルビシン90～120mg/m²^{注3)}、シクロホスファミド500～600mg/m²）、FAC療法（5-FU500～600mg/m²、ドキソルビシン50mg/m²、シクロホスファミド500～600mg/m²）、EC療法（エビルビシン90～120mg/m²^{注3)}、シクロホスファミド500～600mg/m²）又はAC療法（ドキソルビシン60mg/m²、シクロホスファミド500～600mg/m²）のいずれかを3～4サイクル投与した後、本剤（又はプラセボ）+タキサン系薬剤（ドセタキセル75mg/m²^{注1)}又はパクリタキセル80mg/m²^{注4)} +トラスツズマブを逐次投与した。ドセタキセルは3週間を1サイクルとして3～4サイクル投与した。パクリタキセルは1週間間隔で12週間投与した^{注4)}。アントラサイクリン系薬剤を含まない場合は、3週間を1サイクルとして、本剤（又はプラセボ）+トラスツズマブ+ドセタキセル75mg/m²^{注1)}+カルボプラチナAUC 6mg·min/mL相当量（最大900mg/bodyまで^{注5)}）を6サイクル同時併用投与した。

注3) 国内において承認されている用量は100mg/m²である。

注4) 国内において承認されている用量は210mg/m²（A法、少なくとも3週間休薬）又は100mg/m²（B法、週1回投与を6週連続し、少なくとも2週間休薬）である。

注5) 国内において承認されている用量は300～400mg/m²である。

APHINITY試験の有効性に関する成績

IDFS ^{注6)}	本剤群	プラセボ群
イベント発現例数 (発現率)	171 (7.1%)	210 (8.7%)
3年IDFS [95% 信頼区間]	94.1% [93.1-95.0]	93.2% [92.2-94.3]
ハザード比 [95% 信頼区間]	0.81 [0.66-1.00]	
P値 ^{注7)}	0.0446	

注6) 乳癌以外の続発性原発癌をイベントとして含まない浸潤性疾患のない生存期間

注7) 層別Log-rank検定（両側有意水準5%）

17.1.3 海外第II相試験（NEOSPHERE試験）

HER2陽性（IHC法3+又はIHC法2+かつFISH/CISH法陽性）の早期乳癌の術前患者（原発巣の腫瘍径が2cm超で遠隔転移を有しない患者）417例を対象に、術前薬物療法としてトラスツズマブ+ドセタキセル（T+D群）、本剤+トラスツズマブ+ドセタキセル（本剤+T+D群）、本剤+トラスツズマブ（本剤+T群）^{注8)}、本剤+ドセタキセル（本剤+D群）^{注8)}を比較する第II相非盲検無作為化4群比較試験を実施した。本剤は初回投与量840mg、2回目以降、維持投与量420mgを3週間間隔で、トラスツズマブは初回投与量8mg/kg（体重）、2回目以降、維持投与量6mg/kgを3週間間隔で投与した。ドセタキセルは75mg/m²^{注1)}を3週間間隔で投与した。いずれの薬剤も3週間を1サイクルとして、術前薬物療法として4サイクル投与した。トラスツズマブは術前薬物療法と術後薬物療法を合わせて1年間投与した。主要評価項目である病理学的完全奏効（pCR）率において、T+D群に比べて本剤+T+D群で有意に高かった。[7.1参照]

また、安全性については、術前薬物療法期間の副作用はT+D群で104/107例（97.2%）、本剤+T+D群で102/107例（95.3%）であった。主な副作用は、脱毛症（T+D群：65.4%、本剤+T+D群：63.6%、以下同順）、好中球減少症（62.6%、50.5%）、下痢（26.2%、43.0%）、悪心（31.8%、34.6%）、疲労（26.2%、18.7%）等であった。術後薬物療法期間の副作用はT+D群で90/103例（87.4%）、本剤+T+D群で85/102例（83.3%）であった。主な副作用は、悪心（T+D群：42.7%、本剤+T+D群：45.1%、以下同順）、好中球減少症（39.8%、37.3%）等であった⁶⁾。

注8) 本剤の承認された用法・用量は、トラスツズマブ（遺伝子組換え）と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与である。

NEOSPHERE試験の有効性に関する成績

	T+D群 n=107	本剤+T+D群 n=107	本剤+T群 n=107	本剤+D群 n=96
pCR [95% 信頼区間]	29.0% [20.6-38.5]	45.8% [36.1-55.7]	16.8% [10.3 -25.3]	24.0% [15.8-33.7]
P値 ^{注9)}	-	0.0141 (vs. T+D群)	0.0198 (vs. T+D群)	0.0030 (vs.本剤 +T+D群)

注9) Cochran Mantel-Haenszel検定（Simes法による多重調整P値を算出、有意水準を両側20%とした）

17.1.4 海外第II相試験（TRYPHAENA試験）

HER2陽性（IHC法3+又はIHC法2+かつFISH/CISH法陽性）の早期乳癌の術前患者（原発巣の腫瘍径が2cm超で遠隔転移を有しない患者）225例を対象に、術前薬物療法として本剤+トラスツズマブ+化学療法^{注10)}を比較する第II相非盲検無作為化3群（A群、B群、C群）比較試験を実施した。本剤は初回投与量840mg、2回目以降、維持投与量420mgを3週間間隔で、トラスツズマブは初回投与量8mg/kg（体重）、2回目以降、維持投与量6mg/kgを3週間間隔で投与した。トラスツズマブは術前薬物療法と術後薬物療法を合わせて1年間投与した。主要評価項目である術前薬物療法における忍容性に問題は認められなかった。副次評価

項目であるpCR率は、A群が61.6%、B群が57.3%、C群が66.2%であった。[7.1参照]

また、安全性については、術前薬物療法期間の副作用はA群72/72例（100.0%）、B群71/75例（94.7%）、C群76/76例（100.0%）であった。主な副作用は、下痢（A群：61.1%、B群：57.3%、C群：67.1%、以下同順）、脱毛症（48.6%、52.0%、53.9%）、恶心（52.8%、52.0%、44.7%）、好中球減少症（51.4%、46.7%、48.7%）、嘔吐（40.3%、33.3%、38.2%）、疲労（33.3%、33.3%、38.2%）、貧血（18.1%、8.0%、35.5%）、血小板減少症（6.9%、1.3%、30.3%）等であった。術後薬物療法期間の副作用はA群30/68例（44.1%）、B群30/65例（46.2%）及びC群21/67例（31.3%）であった。主な副作用は、関節痛（A群：5.9%、B群：3.1%、C群：4.5%、以下同順）、下痢（7.4%、3.1%、4.5%）等であった⁷⁾。

注10) A群：3週間を1サイクルとして、本剤+トラスツズマブ+FEC療法（5-FU500mg/m²、エピルビシン100mg/m²、シクロホスファミド600mg/m²）を3サイクル投与した後、本剤+トラスツズマブ+ドセタキセル75mg/m²^{注1)}を3サイクル投与した。

B群：3週間を1サイクルとして、FEC療法を3サイクル投与した後、本剤+トラスツズマブ+ドセタキセル75mg/m²^{注1)}を3サイクル投与した。

C群：3週間を1サイクルとして、本剤+トラスツズマブ+ドセタキセル75mg/m²^{注1)}+カルボプラチナAUC 6mg·min/mL相当量を6サイクル投与した。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本薬は、HER2のダイマー形成に必須な領域である細胞外領域のドメインⅡに特異的に結合し、リガンド刺激によるHER2/HER3のダイマー形成を阻害する。その結果として、リガンド刺激によるHER2のリン酸化、その下流に位置するPI3K-Akt及びMAPKの両キナーゼの活性化を阻害することで、細胞の増殖を抑制すると考えられる^{8),9)}。

標的細胞としてKPL-4細胞、エフェクター細胞としてヒト末梢血単核球を用いた試験系では、本薬による抗体依存性細胞障害活性が認められた¹⁰⁾。

18.2 抗腫瘍効果

本薬はHER2を高発現するヒト乳癌由来BT474JB細胞株を皮下移植したマウスに対して、腫瘍増殖抑制作作用を示した¹¹⁾。また、HER2を高発現するヒト乳癌由来KPL-4細胞株を同所移植したマウスにおいて、トラスツズマブとの併用で腫瘍増殖抑制作作用の増強が認められた¹⁰⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ペルツズマブ（遺伝子組換え）

(Pertuzumab (Genetical Recombination))
(JAN)

分子式：軽鎖（C₁₀₄₃H₁₆₀₄N₂₇₂O₃₃₆S₆）

重鎖（C₂₁₉₅H₃₃₈₇N₅₈₃O₆₇₂S₁₆）

分子量：約148,000

構造式：アミノ酸214個の軽鎖2分子とアミノ酸449個の重鎖2分子からなる糖たん白質

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

22. 包装

14mL×1バイアル

23. 主要文献

- 1) 単回投与時の薬物動態（国内第Ⅰ相臨床試験JO17076）
(2013年6月28日承認、申請資料概要2.7.2.2.1)
- 2) 反復投与時の薬物動態（国際共同第Ⅲ相臨床試験 CLEOPATRA試験サブスタディ）(2013年6月28日承認、申請資料概要2.7.2.3.2.2)
- 3) 母集団薬物動態解析（2013年6月28日承認、申請資料概要2.7.2.3.1）
- 4) 臨床成績CLEOPATRA試験（2013年6月28日承認、申請資料概要2.5.4.1.2.2）
- 5) 臨床成績APHINITY試験
- 6) 臨床成績NEOSPHERE試験
- 7) 臨床成績TRYPHAENA試験
- 8) Franklin MC, et al. Cancer Cell. 2004;5:317-28.
- 9) Agus DB, et al. Cancer Cell. 2002;2:127-37.
- 10) Scheuer W, et al. Cancer Res. 2009;69:9330-6.
- 11) 薬理試験（HER2高発現ヒト乳癌株BT474JB移植モデルにおける抗腫瘍効果）(2013年6月28日承認、申請資料概要2.6.2.2.2.1)

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

Roche ロシュグループ

® F. ホフマン・ラ・ロシュ社（スイス）登録商標

貯法：

室温保存

使用期限：

包装に表示

抗悪性腫瘍剤/チロシンキナーゼ阻害剤

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)

タイケルブ錠250mg

Tykerb® Tablets 250mg

ラパチニブチル酸塩水和物錠

承認番号	22100AMX00647000
薬価収載	2009年6月
販売開始	2009年6月
効能追加	2015年11月
国際誕生	2007年3月

NOVARTIS

【警告】

- 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療法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。
 - 重篤な肝機能障害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ので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。本剤投与中に重篤な肝機能障害がみられた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。(用法及び用量に関連する使用上の注意)、「2. 重要な基本的注意」及び「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照)
 - 間質性肺炎、肺臓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ので、初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等)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。異常が認められた場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。(用法及び用量に関連する使用上の注意)、「2. 重要な基本的注意」及び「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照)
- なお、本剤の使用にあたっては、本剤及び併用薬剤の添付文書を熟読すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 妊娠又は妊娠している可能性のある女性(「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

【組成・性状】

品名	タイケルブ錠250mg		
成分・含量	1錠中ラパチニブチル酸塩水和物405mg(ラパチニブとして250mg)		
添加物	結晶セルロース、ポビドン、デンブングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール400、ポリソルベート80、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄		
性状	黄色楕円形のフィルムコーティング錠		
外形	GS XJG		
識別コード	GS XJG		
大きさ(約)	長径：19.1mm 短径：10.5mm 厚さ：6.5mm 質量：0.927g		

【効能又は効果】

HER2過剰発現が確認された手術不能又は再発乳癌

〔効能又は効果に関連する使用上の注意〕

- 【臨床成績】の項の内容を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、HER2過剰発現が確認された患者に投与すること。
- カペシタピンと併用する場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤、タキサン系抗悪性腫瘍剤及びトラスツズマブ(遺伝子組換え)による化学療法後の増悪もしくは再発例を対象とすること。
- アロマターゼ阻害剤と併用する場合には、ホルモン受容体陽性かつ閉経後の患者を対象とすること。
- 本剤の術前・術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

【用法及び用量】

通常、成人にはラパチニブとして以下の用量を1日1回、食事の1時間以上前又は食後1時間以降に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

- カペシタピンとの併用：1250mg
- アロマターゼ阻害剤との併用：1500mg

〔用法及び用量に関連する使用上の注意〕

- カペシタピンと併用する場合には、【臨床成績】の項の内容、特に、用法・用量及び用量調節方法を十分に理解した上で行うこと。
- 本剤を単剤で使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。
- 食後に本剤を投与した場合、Cmax及びAUCが上昇するとの報告がある。食事の影響を避けるため食事の前後1時間以内の服用は避けること。(【薬物動態】の項参照)
- 1回の投与量を1日2回に分割投与した場合、AUCが上昇するとの報告があるので、分割投与しないこと。
- 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。

〔海外臨床試験における本剤の休薬、減量及び中止基準〕

駆出率低下及び間質性肺炎による休薬、減量及び中止基準(*A)

有害事象	発現回数	処置		
		回復：投与継続	持続：休薬(3週以内に再検)	回復：カペシタピンとの併用においては1000mg/日、アロマターゼ阻害剤との併用においては1250mg/日に減量して再開可能
無症候性の駆出率低下 ^{注1)}	1回目	投与継続(1～2週後に再検)		持続：中止
	2回目(減量前)		1回目に準じる	
	2回目(減量後)		中止	
症候性の駆出率低下(Grade 3, 4)	-	中止		
間質性肺炎(Grade 3, 4)	-	中止		

注1)LVEFがベースラインから20%以上低下かつ施設基準値を下回った場合

肝機能検査値異常による休薬、減量及び中止基準 (*B)

有害事象		処置
総ビリルビン	ALT	
上記以外	>2.0×ULN (直接ビリルビン>35% ^{注2)}	>3.0×ULN 中止
	>8.0×ULN	休薬（2週後に再検）
	>5.0×ULN ^{注3)} (無症候性にて 2週間継続)	有効性が得られている場 合、カベシタピンとの併 用においては1000mg/日、 アロマターゼ阻害剤との 併用においては1250mg/日 に減量して再開可能
	>3.0×ULN (症候性 ^{注4)})	継続（1週間にごとに再検） ALT >3.0×ULN が4週 間継続した場合は中止
-	>3.0×ULN (無症候性)	継続
-	≤3.0×ULN	継続

注2)測定していない場合は>35%とみなす

注3) ALT>5.0×ULN発現時点で3日以内に再検し、その後1週間に検査

注4)肝炎又は過敏症の徵候・症状（疲労、嘔気、嘔吐、右上腹部の痛みある
いは圧痛、発熱、発疹又は好酸球増加）のいずれかの発現もしくは増悪

好中球数、血小板数、ヘモグロビン、クレアチニン及びクレアチニンクリアランス検査値異常による休薬、減量及び中止基準(*C)

有害事象	処置
500/mm ³ ≤Neu<1000/mm ³ 25000/mm ³ ≤Pt<75000/mm ³ 6.5g/dL≤Hb<9.0g/dL ^{注5)} 1.5mg/dL<Cre≤6×ULN CCr<40mL/min	休薬（Grade 1以下に回復するまで最大14日間可能）した後、 1回目：減量せず再開 2～3回目：減量せず又はカベシタピンとの併用においては1000mg/日、アロマターゼ阻害剤との併用においては1250mg/日に減量して再開
Neu<500/mm ³ Pt<25000/mm ³ Hb<6.5g/dL ^{注5)} Cre>6×ULN	休薬（Grade 1以下に回復するまで最大14日間可能）した後、 減量、継続、再開等は事象毎に判断

注5)輸血時は輸血後の数値

上記*A～*C以外の有害事象発現時の休薬、減量及び中止基準

有害事象	処置
Grade 2	1～2回目：減量せず継続 3回目：減量せず又はカベシタピンとの併用においては1000mg/日、アロマターゼ阻害剤との併用においては1250mg/日に減量して継続 4回目：カベシタピンとの併用においては1000mg/日、アロマターゼ阻害剤との併用においては1250mg/日に減量して継続
Grade 3	休薬（Grade 1以下に回復するまで最大14日間可能）した後、発現回数にかかわらず、減量せず又はカベシタピンとの併用においては1000mg/日、アロマターゼ阻害剤との併用においては1250mg/日に減量して再開可能
Grade 4	休薬（Grade 1以下に回復するまで最大14日間可能）した後、減量、継続、再開等は事象毎に判断

GradeはNCI CTCAE¹⁾ (ver3.0) による。

ULN：施設基準値上限

カベシタピンの用量調節基準については【臨床成績】の項参照

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 肝機能障害のある患者〔肝機能障害が悪化するおそれがある。ラバチニブは主として肝臓で代謝されるので、AUCが増加するおそれがある。〕（【薬物動態】の項参照）
- 間質性肺疾患（放射線性肺臓炎を含む）のある患者又はその既往歴のある患者〔間質性肺疾患が増悪するおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」及び「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照）
- 心不全症状のある患者又はその既往歴のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」及び「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照）
- 左室駆出率が低下している患者、コントロール不能な不整脈のある患者、臨床上重大な心臓弁膜症のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」及び「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照）
- 高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- AST (GOT)、ALT (GPT)、ビリルビン等の著しい上昇を伴う重篤な肝機能障害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 (GOT)、ALT (GPT)、ALP及びビリルビン等）を行い、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。（「4. 副作用(1)重大な副作用」及び「10. その他の注意」の項参照）
- 間質性肺炎、肺臓炎等の間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）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。また必要に応じて胸部CT検査、動脈血酸素分压（PaO₂）、肺胞気動脈血酸素分压較差（A-aDO₂）、肺拡散能力（DLco）などの検査を行うこと。（「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照）
- 心不全等の重篤な心障害があらわれることがあるので、必ず本剤投与開始前には心機能検査を行い、患者の心機能を確認すること。また、本剤投与中は適宜心機能検査（心エコー等）を行う等、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、減量又は中止し、適切な処置を行うこと。（「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照）
- QT間隔延長があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は適宜心電図検査を行うなど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、減量又は中止し、適切な処置を行うこと。（「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照）

3. 相互作用

本剤は、主としてCYP3Aにより代謝される。また、P-糖蛋白質及びBCRPの基質である。更にin vitroにおいて本剤のCYP3A4、CYP2C8、P-糖蛋白質、BCRP及びOATP1B1に対する阻害作用が示されている。（【薬物動態】の項参照）

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
CYP3A4を阻害する薬剤等 イトラコナゾール等	健康成人において、ケトコナゾールとの併用により本剤のAUCが約3.6倍に増加し、半減期が1.7倍に延長したとの報告がある。 ²⁾ CYP阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。併用する場合は、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	本剤の代謝酵素であるCYP3A4が阻害されることにより、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性がある。
グレープフルーツ（ジュース）	本剤投与時はグレープフルーツ（ジュース）を摂取しないよう注意すること。	
CYP3A4を誘導する薬剤 カルバマゼピン リファンビシン フェニトイン等	健康成人において、カルバマゼピンとの併用により本剤のAUCが約72%減少したとの報告がある。 ²⁾ CYP誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。併用に際しては、本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること。	本剤の代謝酵素であるCYP3A4が誘導されることにより、本剤の代謝が促進され、血中濃度が低下する可能性がある。
治療域が狭くCYP3A4で代謝される薬剤 ミダゾラム（経口剤：国内未発売）等	ミダゾラムとの併用により、ミダゾラムのAUCが経口投与では約45%及び静脈内投与では約14%増加したとの報告がある。 ³⁾	本剤のCYP3A4に対する阻害作用が示されている。経口投与製剤では本剤が消化管でのCYP3A4による代謝を阻害すると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
治療域が狭くCYP3A4又はCYP2C8で代謝される薬剤 ビノレルビン等	これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性があるので、本剤との併用は避けることが望ましいが、併用する場合には、副作用の発現・増強に注意し、減量等を考慮すること。	本剤のCYP3A4とCYP2C8に対する阻害作用が示されている。
パクリタキセル	パクリタキセルとの併用により、本剤のAUCが約21%、パクリタキセルのAUCが約23%増加したとの報告がある。 ⁴⁾ また、臨床試験において、パクリタキセル単独投与時と比較して、本剤とパクリタキセル併用時に下痢と好中球数減少の発現率及び重症度が増加した。 ⁵⁾	本剤のCYP3A4とCYP2C8に対する阻害作用が示されている。また、パクリタキセルはP-糖蛋白質の基質であるため、その寄与の可能性もある。
P-糖蛋白質を阻害する薬剤 ペラパミル イトラコナゾール キニジン シクロスボリン エリスロマイシン等 P-糖蛋白質を誘導する薬剤等 リファンピシン セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort, セント・ジョンズ・ワート)含有食品等	本剤の血中濃度や分布に影響を与える可能性がある。	本剤はP-糖蛋白質の基質であることが示されている。
P-糖蛋白質の基質薬剤 ジゴキシン等	経口投与のジゴキシンとの併用により、ジゴキシンのAUCが約80%増加したとの報告がある。 ⁶⁾	本剤のP-糖蛋白質に対する阻害作用が示されている。
パゾパニブ塩酸塩	本剤との併用によりパゾパニブ塩酸塩のAUC及びCmaxは、それぞれ約59%及び51%増加した。 ⁷⁾	本剤はCYP3A4、P-糖蛋白質及びBCRPの基質であり阻害作用を有することによる。
イリノテカン	FOLFIRIレジメンの一部として投与した時、イリノテカンの活性代謝物であるSN-38のAUCが約41%増加したとの報告がある。 ⁸⁾	機序は不明である。
プロトンポンプ阻害剤 エソメプラゾール等	エソメプラゾールとの併用により、本剤のAUCが約15%減少したとの報告がある。 ⁹⁾	胃内pHの上昇により、本剤の溶解度が低下し吸収が低下する可能性がある。
QT間隔延長を起こすことが知られる薬剤 イミプラミン ピモジド等 抗不整脈薬 キニジン プロカインアミド ジソビラミド等	QT間隔延長を起こす又は悪化させるおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれもQT間隔を延長させるおそれがあり、併用により作用が増強する可能性がある。

4. 副作用

＜カペシタビン併用療法での成績＞

本剤とカペシタビンの併用による国内臨床試験において、本剤を投与された51例中51例（100%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、手掌・足底発赤知覚不全症候群39例（76%）、下痢33例（65%）、口内炎21例（41%）であった。（試験終了時）

本剤とカペシタビンの併用による海外臨床試験（EGF100151試験）において、併用群210例中187例（89%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、下痢135例（64%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群120例（57%）、悪心88例（42%）であった。（試験終了時）

＜レトロゾール併用療法での成績＞

本剤とレトロゾールの併用による海外臨床試験において、調査例数654例中548例（84%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、下痢348例（53%）、発疹214例（33%）、悪心129例（20%）であった。（承認時）

＜単独投与での成績＞

本剤の単独投与による国内臨床試験において、調査例数88例中86例（98%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、下痢64例（73%）、発疹（ざ瘡様皮膚炎を含む）59例（67%）、口内炎31例（35%）であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

1) **肝機能障害**：AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP、ALP及び血中ビリルビン等の著しい増加を伴う重篤な肝機能障害があらわれることがある（25%^{注1)}、8%^{注2)}ので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、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。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「2. 重要な基本的注意」及び「10. その他の注意」の項参照）

2) **間質性肺疾患**：間質性肺疾患（間質性肺炎、肺臓炎等）（0%^{注1)}、0%^{注2)}があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）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。異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉及び「2. 重要な基本的注意」の項参照）

3) **心障害**：左室駆出率低下があらわれ（8%^{注1)}、3%^{注2)}、心不全等の重篤な心障害があらわれることがあるため、本剤投与中は適宜心機能検査（心エコー等）を行い患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止するなどし、適切な処置を行うこと。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉及び「2. 重要な基本的注意」の項参照）

4) **下痢**：下痢があらわれ（73%^{注1)}、56%^{注2)}、脱水症状をきたすことがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には早期に止瀉剤などによる治療を考慮すること。重度の下痢が認められた場合には、電解質又は輸液投与及び本剤の投与中止や休薬を行うなど適切な処置を行うこと。

5) **QT間隔延長**：QT間隔延長（0%^{注1)}、0%^{注2)}があらわれることがあるので、心電図検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、必要に応じて減量、休薬又は投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

6) **重度の皮膚障害**：中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）（0%^{注1)}、0%^{注2)}、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（0%^{注1)}、0%^{注2)}、多形紅斑（1%^{注1)}、0.2%^{注2)}等の重度の皮膚障害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し、適切な処置を行うこと。

注1)本剤の単独投与による国内臨床試験でみられたNCI CTCAE¹⁾ Grade 1以上の発現頻度

注2)カペシタビン又はレトロゾールとの併用による海外臨床試験でみられたNCI CTCAE¹⁾ Grade 1以上の発現頻度

(2) その他の副作用

次のような症状があらわれることがあるので、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) カペシタビン又はレトロゾールとの併用時^{注3)}

	10%以上	1%～10%未満	1%未満
胃腸障害	下痢 ^{注4)} 、恶心、嘔吐	口内炎、消化不良、腹痛、上腹部痛、口内乾燥、便秘、口腔内潰瘍形成、胃食道逆流性疾患、腹部膨満（鼓腸を含む）、放屁	嚥下障害、痔核、口唇のひび割れ、口唇乾燥、齒肉炎、舌痛、胃炎、口唇水疱、齒肉痛、アフタ性口内炎、口唇炎、口唇潰瘍、消化器痛、大腸炎、レッチング、胃腸炎、口腔咽頭痛、消化管潰瘍 ^{注7)}
皮膚及び皮下組織障害 ^{注5)}	手掌・足底発赤知覚不全症候群、発疹、爪の障害、皮膚乾燥	そう痒症、脱毛症、ざ瘡、ざ瘡様皮膚炎、皮膚亀裂（ひび・あかぎれを含む）、紅斑、爪破損、皮膚色素過剰、皮膚剥脱、爪毒性、皮膚炎	爪甲離床症、斑状皮疹、剥脱性発疹、斑状丘疹状皮疹、皮膚病変、皮膚疼痛、痂皮、紅斑性皮疹、多汗症、皮膚障害、全身性皮疹、皮膚変色、乾皮症、皮膚刺激、皮膚潰瘍、毛髮成長異常、手掌紅斑、水疱、多形紅斑、過角化、色素沈着障害、斑、皮膚肥厚
全身障害及び投与局所様態	疲労	疼痛、無力症、粘膜の炎症、浮腫、発熱、末梢性浮腫、粘膜乾燥、悪寒	腋窩痛、治癒不良、顔面浮腫、壞死、不快感
神経系障害	-	頭痛、味覚異常、嗜眠、錯覚、末梢性ニユーロパチー、浮動性めまい、感覺鈍麻	末梢性感觉ニユーロパチー、異常感覚、知覚過敏、血管迷走神經性失神、神経毒性、嗅覚錯誤、神經痛
代謝及び栄養障害	-	食欲減退（食欲不振を含む）、低カリウム血症、脱水	低ナトリウム血症、ラクトース不耐性、低蛋白血症
筋骨格系及び結合組織障害	-	四肢痛、背部痛、筋痙攣、筋痛	関節痛、筋骨格硬直、骨痛、関節硬直、四肢不快感
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	-	鼻出血、呼吸困難、鼻乾燥、咳嗽	鼻部不快感、鼻潰瘍、アレルギー性鼻炎、肺塞栓症、鼻漏、副鼻腔障害、喘息
感染症及び寄生虫症	-	爪園炎、限局性感染、爪感染、上気道感染、口腔カンジダ症	真菌感染、鼻炎、皮膚感染、足部白癬、尿路感染、鼻咽頭炎、膀胱炎、インフルエンザ様疾患、感染、耳感染、大腸菌性敗血症
臨床検査	-	駆出率減少、血中アルカリホスファターゼ増加、体重減少	ヘモグロビン減少、腎クリアチニン・クリアランス減少、血中クリアチニン増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中クリアチニン異常、血中クリアチニン異常
眼障害 ^{注6)}	-	眼乾燥、結膜炎、涙液増加	視覚障害、霧視、眼刺激、角膜炎、眼球乾燥、眼瞼浮腫

	10%以上	1%～10%未満	1%未満
血液及びリンパ系障害	-	好中球減少症（好中球数減少を含む）、白血球減少症（白血球数減少を含む）、貧血	血小板減少症（血小板数減少を含む）、白血球增加症、血液毒性、好中球增加症
精神障害	-	不眠症	うつ病、抑うつ気分、気分変動
肝胆道系障害	-	高ビリルビン血症（血中ビリルビン増加を含む）	肝毒性、胆囊炎
生殖系及び乳房障害	-	-	腺分泌物、腺の炎症、腺出血、女性生殖器痛、生殖器の炎症
血管障害	-	ほてり	蒼白、低血圧
心臓障害	-	心室機能不全	動悸、心筋梗塞、心房細動、ブリッジメタル狭心症、上室性期外収縮
その他	-	皮膚裂傷、回転性めまい	排尿困難、皮膚の新生生物、急性骨髓性白血病

注3) 海外臨床試験でみられた全副作用

注4) 下痢は、下痢、排便回数増加を含む。

注5) 必要に応じて、皮膚科を受診するよう患者を指導すること。

注6) 眼の異常があらわれた場合には、直ちに眼科的検査を行い、適切な処置を行うこと。

注7) 頻度不明

2) 単独投与時^{注8)}

	10%以上	2%～10%未満	2%未満
胃腸障害	下痢、口内炎、恶心、嘔吐	便秘、口唇炎、胃不快感、上腹部痛、鼓腸、齒肉炎、腹痛、胃炎、口内乾燥、消化不良	胃腸出血、下腹部痛、血便排泄、口の錯覚、口唇のひび割れ、歯肉出血、心窓部不快感、舌炎、舌障害、舌苔、嚥下障害、肛門出血
皮膚及び皮下組織障害 ^{注9)}	発疹、皮膚乾燥、そう痒症、爪の障害、脂漏性皮膚炎、脱毛症、剥脱性発疹、嵌入爪、色素沈着障害	ざ瘡、湿疹、皮膚反応、ざ瘡様皮膚炎、ひび・あかぎれ、紅斑、接触性皮膚炎、脱毛症、皮膚剥脱	過角化、丘疹、紅色汗疹、水疱、多形紅斑、爪痛、皮脂欠乏性湿疹、皮膚炎
全身障害及び投与局所様態	疲労	けん怠感、発熱、胸部不快感	胸痛、口渴、熱感、浮腫、末梢性浮腫、冷感
神経系障害	頭痛	味覚異常、浮動性めまい	傾眠、錯覚、体位性めまい
代謝及び栄養障害	食欲不振	高血糖、高カリウム血症（血中カリウム増加を含む）、高尿酸血症（血中尿酸増加を含む）、低アルブミン血症（血中アルブミン減少を含む）、低ナトリウム血症（血中ナトリウム減少を含む）、高カルシウム血症（血中カルシウム増加を含む）	食欲減退、低クローール血症
筋骨格系及び結合組織障害	-	筋痙攣、四肢痛、背部痛	筋骨格痛
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	鼻出血	咳嗽、呼吸困難、咽喉頭疼痛、鼻乾燥、鼻漏	发声障害、鼻部不快感、鼻閉
感染症及び寄生虫症	爪園炎	鼻炎	咽頭炎、感染、帯状疱疹、単純ヘルペス、爪感染、爪白癬、尿路感染、肺感染、鼻咽頭炎、蜂巣炎、毛包炎

	10%以上	2%～10%未満	2%未満
臨床検査	リンパ球数減少、アルブミン・アミノランジフェラーゼ増加、ヘモグロビンファター、カリホスゲンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、C-反応性蛋白增加、好塩基球数增加、好酸球百分率增加、好中球数增加、総蛋白減少、脳性ナトリウム利尿ペプチド上昇、白血球数増加	白血球数減少、血中アルカリホスゲンアミノトランスフェラーゼ増加、赤血球数減少、ヘマトクリット減少、駆出率減少、好中球数減少、好塩基球数增加、好酸球百分率增加、好中球数增加、尿比重增加	リンパ球数増加、血小板数減少、血中クレアチニン増加、血中クレアチニンホスホキナーゼ増加、血中コレステロール増加、血中乳酸脱水素酵素減少、血中乳酸脱水素酵素增加、好塩基球百分率增加、好酸球数増加、单球百分率減少、尿中ケトン体陽性、尿比重增加
眼障害 ^{注10)}	-	眼の異常感、角膜炎、眼そう痒症	角膜びらん、眼乾燥、眼部不快感、霧視、羞明、霰粒腫
肝胆道系障害	高ビリルビン血症（血中ビリルビン增加を含む）	-	-
血管障害	-	潮紅	ほてり
心臓障害	-	心室機能不全	上室性期外収縮、洞性頻脈
その他	血尿（尿中血性陽性を含む）	蛋白尿（尿蛋白を含む）	過敏症 ^{注11)}

注8) 国内臨床試験（EGF10020、EGF100642）でみられた全副作用（ただし過敏症は除く）

注9) 必要に応じて、皮膚科を受診するよう患者を指導すること。

注10) 眼の異常があらわれた場合には、直ちに眼科的検査を行い、適切な処置を行うこと。

注11) 海外のみで報告されている副作用

5. 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら注意して投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

**(1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないため、妊娠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。また、妊娠可能な女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行い妊娠しないよう指導すること。〔動物実験では、ラットで生後21日までに出生児生存率の低値（60mg/kg/日以上）、母動物毒性及び軽度な胎児異常（骨化促進）（120mg/kg/日）が認められた。また、ウサギで母動物毒性、胎児体重の低値及び軽度な骨格変異（60mg/kg/日以上）、流産（120mg/kg/日）が認められた。〕

**(2) 授乳中の女性に投与する場合には授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）でラバチニブを授乳動物に投与したとき、乳児への移行が認められている。〕

7. 小児等への投与

小児等に対する有効性及び安全性は確立されていない（使用経験がない）。

8. 過量投与

徴候、症状：本剤の過量投与により観察された症状は下痢、悪心・嘔吐、食欲不振等の「4. 副作用」の項に挙げる症状の他、洞性頻脈、注意力障害であった。

処置：本剤の過量投与時の特別な解毒剤はない。また、本剤は腎排泄がほとんどなく血漿蛋白結合が強いため、血液透析は有効な除去法ではないと考えられる。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺し入し、更には穿孔を起こして縫隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

10. その他の注意

(1) 海外で実施されたプラセボ対照無作為化比較試験での本剤単独投与群において、HLA遺伝子型が特定された患者のうち、HLA-DQA1*02：01又はDRB1*07：01の保有者での重篤な肝機能障害（ALTが $>5.0 \times ULN$ ）の発現頻度は7.7%（それぞれ19/247例及び19/247例）であり、非保有者での発現頻度は0.5%（それぞれ4/855例及び4/857例）であったとの報告がある。¹⁰⁾

なお、これらのHLA遺伝子型の保有率は、白人、アジア系、アフリカ系などの人種では概ね15～30%であるが、日本人では2%未満との報告がある。¹¹⁾

(2) ラットを用いた104週間の経口投与によるがん原性試験では、雌で腎梗塞（AUCはヒトの約6倍）及び腎乳頭壞死（AUCはヒトの約8倍）がみられたが、これらの所見のヒトへの外挿性は不明である。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度¹²⁾

本剤を日本人四肢癌患者に21日間反復経口投与したときのラバチニブの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。ラバチニブの血漿中濃度はばらつきが大きかった。ラバチニブの最高血漿中濃度は投与約4時間後にみられ、血漿中半減期は約24時間であった。

表-1 21日間反復経口投与後の薬物動態パラメータ

投与量 (例数)	Cmax ^{注1)} (ng/mL)	Tmax ^{注2)} (h)	AUC _{0-24^{注1)} (ng·h/mL)}	t _{1/2} ^{注1)} (h)
900mg (n=6)	1895 (1319,2721)	3.99 (3.00-5.97)	29272 (21618,39638)	21.05 (13.08,33.89)
1200mg (n=6)	1715 (965,3048)	3.59 (3.00-7.93)	25680 (13728,48038)	19.41 (14.09,26.72)
1600mg (n=6)	3111 (1937,4996)	5.05 (0.93-8.02)	51099 (28674,91062)	26.93 (16.38,44.28)
1800mg (n=5)	2333 (927,5870)	3.92 (2.98-7.32)	39451 (14909,104391)	28.46 (11.49,70.46)

注1) 幾何平均値（95%信頼区間）

注2) 中央値（範囲）

2. 分布

ラバチニブのヒト血漿蛋白結合率は99%を超えていた。¹³⁾ In vitro試験において、ラバチニブはトランスポーターのP-糖蛋白質（ABCB1）及びBCRP（ABCG2）の基質であることが示された。また、in vitro試験において、ラバチニブはトランスポーターのP-糖蛋白質、BCRP及びOATP1B1を臨床血漿中濃度付近で阻害した。¹⁴⁾ ラットに¹⁴C-ラバチニブ10mg/kgを単回経口投与したときには、中枢神経系への移行が認められた。¹⁴⁾

3. 代謝

ラバチニブは主にCYP3A4及びCYP3A5で、一部CYP2C19及びCYP2C8で代謝された。¹⁵⁾ 代謝物として多くの種類の酸化体が血漿及び糞中に検出されたが、いずれの代謝物も血漿中では未変化体濃度の10%未満、糞中では投与量の14%以下であった。また、in vitro試験において、CYP3A4活性（Ki値：0.6～2.3μg/mL）及びCYP2C8活性（Ki値：0.3μg/mL）を阻害した。¹⁶⁾

4. 排泄¹⁷⁾

健康成人に¹⁴C-ラバチニブ250mgを単回経口投与したとき、投与されたラバチニブの大部分は糞中に排泄され（投与後168時間までに放射活性の約92%）、尿中排泄率は2%未満であった。糞中へのラバチニブ未変化体の排泄率は投与量の約27%であった。

（外国人のデータ）

62000000038740



5. 食事の影響¹⁸⁾

癌患者にラバチニブ1500mgを単回経口投与したとき、低脂肪食（5%脂肪 [500kcal]）及び高脂肪食（50%脂肪 [1000kcal]）とともに投与するとラバチニブの全身曝露量（AUC_{0-∞}）は、空腹時と比べそれぞれ約2.7及び4.3倍に増加し、最高血漿中濃度はそれぞれ約2.4及び3.0倍に増加した。（外国人のデータ）

6. 腎機能障害患者での薬物動態

ラバチニブの薬物動態に及ぼす腎障害の影響及び腎透析の影響は検討されていない。

7. 肝機能障害患者での薬物動態¹⁹⁾

肝障害患者にラバチニブ100mgを単回経口投与したとき、健康成人に比し、ラバチニブの全身曝露量（AUC_{0-∞}）は、中等度障害患者において56%、重度障害患者において85%増加し、重度障害患者における消失半減期は55%延長した。（外国人のデータ）

8. 相互作用

カペシタビン

癌患者にラバチニブ1250mgとカペシタビン2000mg/m²を併用投与したときの血漿中ラバチニブのAUC及びCmaxは単独投与時のそれぞれ1.20及び1.34倍に増加した。血漿中カペシタビンのAUC及びCmaxは単独投与時のそれぞれ0.96及び0.72倍であった。²⁰⁾

レトロゾール

癌患者にラバチニブ1500mgとレトロゾール2.5mgを併用投与したときの血漿中ラバチニブのAUC及びCmaxは単独投与時のそれぞれ0.84及び0.78倍であった。血漿中レトロゾールのAUC及びCmaxは単独投与時のそれぞれ0.94及び0.90倍であった。²¹⁾

* 9. QT間隔に対する影響

進行固体がん患者（n=37）にラバチニブ2000mgを12時間ごとに3回経口投与したとき、QTcF間隔のベースラインからの平均変化量のプラセボとの差は3回目投与の10時間後に最大となり、その平均値（90%信頼区間）は8.75（4.08、13.42）msecであった。²²⁾（本剤の承認された用法及び用量は【用法及び用量】の項参照）（外国人のデータ）

【臨床成績】

<カペシタビン併用療法での成績>

1. 国内臨床試験²³⁾

アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤、タキサン系抗悪性腫瘍剤及びトラスツズマブによる前治療後のカペシタビンによる前治療歴のないHER2過剰発現を示す進行性又は転移性乳癌（n=51）を対象として、本剤とカペシタビン併用療法によるオープン試験を実施した。ラバチニブは1日1回1250mgを朝食の前後1時間以内を避けて連日経口投与し、カペシタビンは1000mg/m²を1日2回14日間投与し7日間休薬するレジメンにより投与した。その結果、RECIST判定による抗腫瘍効果は、PRが12例、24週以上持続するSDが18例であり、主要評価項目である臨床効果（CR、PR及び24週間以上持続するSDの割合）は58.8%（95%信頼区間：44.2～72.4）であった。

2. 海外臨床試験²⁴⁾

アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤、タキサン系抗悪性腫瘍剤及びトラスツズマブによる前治療後のカペシタビンによる前治療歴のないHER2過剰発現を示す進行性又は転移性乳癌を対象として、カペシタビン単独療法を対照群（n=161）とし、本剤とカペシタビン併用療法（n=160）による無作為化比較試験を実施した。本剤とカペシタビン併用療法では、ラバチニブ1250mgを朝食の前後1時間を避けて連日経口投与し、カペシタビン1000mg/m²を1日2回14日間投与し7日間休薬するレジメンで併用した。カペシタビンの休薬・減量及び中止は下表を基準とし、1段階減量する際は750mg/m²を1

日2回（25%減量）、2段階減量する際は500mg/m²を1日2回（50%減量）とする用量が用いられた。²⁵⁾カペシタビン単独療法は、カペシタビン1250mg/m²を1日2回14日間投与し7日間休薬するレジメンであった。本試験の2005年11月15日カットオフデータに基づく解析の結果、本剤とカペシタビン併用療法はカペシタビン単独療法に比べ、無増悪期間（Time to progression: TTP）を有意に延長させた。中央値は本剤とカペシタビン併用療法で36.9週間、カペシタビン単独療法で19.7週間であった。ハザード比は、カペシタビン単独療法に対して0.51（95%信頼区間：0.35～0.74、Log-rank検定p=0.00032）であった。（2005年11月時点の中間解析結果）

有害事象発現時のカペシタビン休薬、減量及び中止基準

有害事象	処置
Grade 2 以下に規定する事象以外	休薬（Grade 1以下に回復するまで最大14日間可能）した後、 1回目：減量せず又は1段階減量して再開 2回目：1段階減量して再開 3回目：2段階減量して再開 4回目：中止
Grade 2, 3 500/mm ³ ≤Neu<1000/mm ³ 25000/mm ³ ≤Pt<75000/mm ³ 6.5g/dL≤Hb<9.0g/dL ^{注1)} 1.5mg/dL<Cre≤6×ULN CCr<40mL/min	休薬（Grade 1以下に回復するまで最大14日間可能）した後、 1回目：減量せず又は1段階減量して再開 2回目：1段階減量して再開 3回目：2段階減量して再開 4回目：中止
Grade 3 上記に規定する事象以外	休薬（Grade 1以下に回復するまで最大14日間可能）した後、 1回目：1段階減量して再開 2回目：2段階減量して再開 3回目：中止
Grade 4	休薬（Grade 1以下に回復するまで最大14日間可能）した後、 減量、継続、再開等は事象毎に判断

注1)輸血時は輸血後の数値

GradeはNCI CTCAE¹⁾(ver3.0)による。

ULN：施設基準値上限

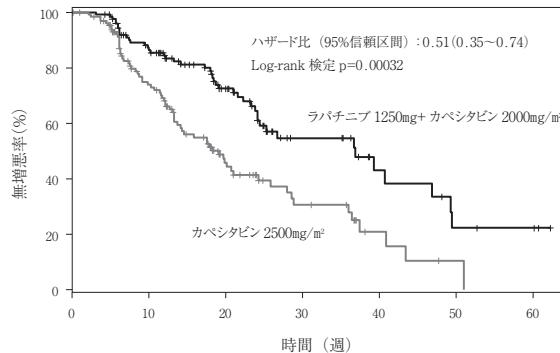


図-1 TTPのカプランマイヤー曲線（海外臨床試験）

<レトロゾール併用療法での成績^{26,27)}>

海外において、進行性又は転移性病変に対して未治療のホルモン受容体陽性かつ閉経後のHER2過剰発現を示す進行性又は転移性乳癌を対象として、レトロゾール単独療法を対照群（n=108）とし、本剤とレトロゾール併用療法（n=111）による無作為化比較試験を実施した。本剤とレトロゾール併用療法では、ラバチニブ1500mgを朝食の前後1時間を避けて連日経口投与し、レトロゾール2.5mgと併用した。その結果、本剤とレトロゾール併用療法はレトロゾール単独療法に比べ、無増悪生存期間（Progression Free Survival: PFS）を有意に延長させた。中央値は、本剤とレトロゾール併用療法で8.2ヶ月、レトロゾール単独療法で3.0ヶ月であった。ハザード比は、レトロゾール単独療法に対して0.71（95%信頼区間：0.53～0.96、Log-rank検定p=0.019）であった。

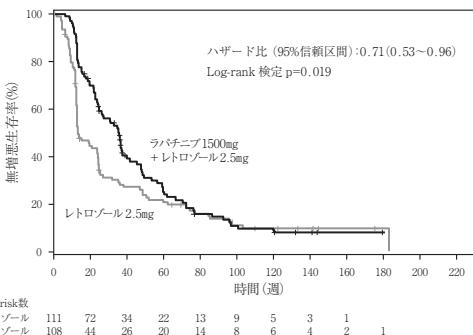


図-2 PFSのカプランマイヤー曲線（海外臨床試験）

全生存期間に関するpost-hoc解析の結果（2013年8月時点）、レトロゾール単独療法に対する本剤とレトロゾール併用療法のハザード比は0.97（95%信頼区間：0.7～1.3、Log-rank検定p=0.842）であった。

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍効果

- (1) *In vitro*試験において、HER2過剰発現細胞（BT474ヒト乳管癌及びN87ヒト胃癌）及びEGFR過剰発現細胞（HN5ヒト頭頸部扁平上皮癌）の増殖を抑制する。²⁸⁾また、5-FUとの併用により、MDA-MB-468ヒト乳癌、A549ヒト肺癌、NCI-H1299ヒト肺癌及びColo205ヒト結腸癌細胞の増殖を相加的に抑制する。²⁹⁾
- (2) BT474ヒト乳管癌又はHN5ヒト頭頸部扁平上皮癌細胞を用いたマウス異種移植モデルにおいて、それぞれHER2又はEGFRチロシン自己リン酸化を阻害し、腫瘍増殖を抑制する。²⁸⁾

2. 作用機序

EGFR及びHER2チロシン自己リン酸化を選択的かつ可逆的に阻害することにより、その結果としてアポトーシスを誘導し、腫瘍細胞の増殖を抑制する。²⁸⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

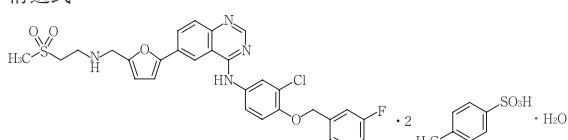
一般名：ラパチニブトシリ酸塩水和物
(Lapatinib Tosilate Hydrate)

化学名：*N*-[3-Chloro-4-[{(3-fluorobenzyl)oxy]phenyl]-6-[5-(2-(methylsulfonyl)ethyl)amino]methyl]furan-2-yl]quinazolin-4-amine bis(4-methylbenzenesulfonate)monohydrate

分子式： $C_{29}H_{26}ClFN_4O_4S \cdot 2C_7H_8O_3S \cdot H_2O$

分子量：943.48

構造式：



性状：黄色の粉末である。

分配係数(log P)：6.0 (1-オクタノール/水)

【包 装】

タイケルブ錠250mg 100錠（10錠×10）両面アルミニウムPTP

【主要文献】

- 1) Common Terminology Criteria for Adverse Events (National Cancer Institute, <http://ctep.cancer.gov>)
- 2) Smith, D.A. et al. : Br.J.Clin.Pharmacol. 67(4), 421, 2009 [20152946]
- 3) 社内資料：海外臨床薬理試験（EGF10015）[20155880]
- 4) 社内資料：海外臨床薬理試験（EGF10009）[20155881]
- 5) 社内資料：海外臨床試験（EGF30001）[20155907]
- 6) 社内資料：海外臨床薬理試験（EGF110557）[20155882]
- 7) de Jonge, M.J.A. et al. : Invest.New Drugs 31(3), 751, 2013 [20155115]

- 8) Midgley, R.S. et al. : Ann. Oncol 18(12), 2025, 2007 [20152914]
- 9) 社内資料：海外臨床試験（EGF109275）[20155883]
- 10) 社内資料：海外臨床試験（EGF105485）[20155902]
- 11) The Allele Frequency (<http://www.allelefrequencies.net/>)
- 12) 社内資料：国内臨床試験（EGF10020）[20155884]
- 13) 社内資料：分布に関する試験 [20155885]
- 14) Polli, J. W. et al. : Drug Metab. Dispos. 36(4), 695, 2008 [20152934]
- 15) 社内資料：代謝に関する試験（1）[20155886]
- 16) 社内資料：代謝に関する試験（2）[20155887]
- 17) Castellino, S. et al. : Drug Metab. Dispos. 40(1), 139, 2012 [20160032]
- 18) Koch, K. M. et al. : J.Clin.Oncol. 27(8), 1191, 2009 [20152930]
- 19) 社内資料：海外臨床薬理試験（EGF10014）[20155888]
- 20) Chu, Q. S. C. et al. : J.Clin.Oncol. 25(24), 3753, 2007 [20152754]
- 21) Chu, Q. S. C. et al. : Clin.Cancer Res. 14(14), 4484, 2008 [20152865]
- *22) 社内資料：海外臨床薬理試験（EGF114271）[20170446]
- 23) 社内資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（EGF109749）[20155906]
- 24) 社内資料：海外臨床試験（EGF100151）[20155903]
- 25) タイケルブ適正使用ガイド
- 26) Johnston, S. et al. : J.Clin.Oncol. 27(33), 5538, 2009 [20153316]
- 27) 社内資料：海外臨床試験（EGF30008）[20155904]
- 28) Rusnak, D. W. et al. : Mol. Cancer Ther. 1 (2), 85, 2001 [20152843]
- 29) 社内資料：薬効薬理試験 [20155891]

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ノバルティスファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト
〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9:00～17:30
(祝祭日及び当社休日を除く)

www.novartis.co.jp

(03)

製造販売

ノバルティス ファーマ 株式会社

東京都港区虎ノ門1-23-1

62000000038740

目次

1. 添付文書（案）	2
2. 添付文書（案）の設定根拠	8
2.1 効能・効果の設定根拠.....	8
2.1.1 申請する効能又は効果（案）	8
2.1.2 設定根拠.....	8
2.2 用法・用量の設定根拠.....	11
2.2.1 申請する用法及び用量（案）	11
2.2.2 設定根拠.....	11
2.3 使用上の注意の設定根拠.....	14

1. 添付文書（案）

以下に、添付文書（案）を示す。

最新の添付文書を参照すること。

貯法：2~8°Cで保存
有効期間：24箇月

日本標準商品分類番号
874291

承認番号	販売開始
—	—

抗悪性腫瘍剤－抗HER2^{注1)}抗体
トポイソメラーゼI阻害剤複合体
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注2)}
トラスツズマブ デルクステカン(遺伝子組換え)注

エンハーツ[®]点滴静注用100mg

ENHERTU[®] FOR INTRAVENOUS DRIP INFUSION

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

1. 警告

- 1.1 本剤は、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、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性(特に、間質性肺疾患の初期症状、投与中の注意事項、死亡に至った症例があること等に関する情報)を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 1.2 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例が報告されているので、呼吸器疾患に精通した医師と連携して使用すること。投与中は、初期症状(呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認、定期的な動脈血酸素飽和度(SpO₂)検査、胸部X線検査及び胸部CT検査の実施等、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[7.2、8.1、9.1.1、11.1.1 参照]
- 1.3 本剤投与開始前に、胸部CT検査及び問診を実施し、間質性肺疾患の合併又は既往歴がないことを確認した上で、投与の可否を慎重に判断すること。[9.1.1 参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
	1バイアル中 ^{注1)}	
エンハーツ点滴静注用100mg	トラスツズマブ デルクステカン(遺伝子組換え) ^{注2)} 107mg	精製白糖482mg、L-ヒスチジン4.76mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物21.6mg、ポリソルベート80 1.61mg

注1) 1バイアルあたりの配合量は過量充填量を含む。

注2) 本剤を構成する抗体部分は、チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	性状	pH ^{注3)}	浸透圧比 ^{注3)} (生理食塩液対比)
エンハーツ点滴静注用100mg	白色～黄白色の塊又は粉末	5.1～5.9	1.2

注3) 本剤1バイアルを日本薬局方注射用水5mLに溶解したとき。

4. 効能又は効果

化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌(標準的な治療が困難な場合に限る)

5. 効能又は効果に関する注意

- 5.1 トラスツズマブ(遺伝子組換え)、タキサン系抗悪性腫瘍剤及びトラスツズマブ エムタンシン(遺伝子組換え)による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5.2 本剤の術前・術後薬物療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.3 「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、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

6. 用法及び用量

通常、成人にはトラスツズマブ デルクステカン(遺伝子組換え)として1回5.4mg/kg(体重)を90分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、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. 用法及び用量に関する注意

- 7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 7.2 本剤投与により副作用が発現した場合には、次の基準を考慮して、休薬・減量・中止すること。[1.2、8.1-8.3、9.1.1-9.1.3、11.1.1-11.1.3 参照]

減量・中止する場合の投与量

減量レベル	投与量
通常投与量	5.4mg/kg
一次減量	4.4mg/kg
二次減量	3.2mg/kg
中止	3.2mg/kgで忍容性が得られない場合、投与を中止する。

副作用に対する休薬・減量及び中止基準

副作用	程度 ^{注4)}	処置
間質性肺疾患		投与を中止する。
左室駆出率(LVEF)低下	40%≤LVEF≤45% ベースラインからの絶対値の低下<10%	休薬を考慮する。3週間以内に再測定を行い、LVEFを確認する。
	ベースラインからの絶対値の低下≥10%かつ≤20%	休薬し、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低下<10%に回復しない場合は、投与を中止する。
LVEF<40%又はベースラインからの絶対値の低下>20%		休薬し、3週間以内に再測定を行い、再度LVEF<40%又はベースラインからの絶対値の低下>20%が認められた場合は、投与を中止する。
症候性うつ血性心不全		投与を中止する。
QT間隔延長	Grade 3の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。
	Grade 4の場合	投与を中止する。

副作用	程度 ^{注)}	処置
Infusion reaction	Grade 1の場合	投与速度を50%減速する。 他の症状が出現しない場合は、次回以降は元の速度で投与する。
	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで投与を中断する。再開する場合は投与速度を50%減速する。次回以降も減速した速度で投与する。
	Grade 3又は4の場合	投与を中止する。
好中球数減少	Grade 3の場合	Grade 2以下に回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量又は同一用量で投与再開する。
	Grade 4の場合	Grade 2以下に回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。
発熱性好中球減少症		回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。
貧血	Grade 3の場合	Grade 2以下に回復するまで休薬し、回復後、同一用量で投与再開する。
	Grade 4の場合	Grade 2以下に回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。
血小板数減少	Grade 3の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。 7日以内に回復した場合は、同一用量で投与再開する。 7日を過ぎてから回復した場合は、1用量レベル減量して投与再開する。
	Grade 4の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。
総ビリルビン増加	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。 7日以内に回復した場合は、同一用量で投与再開する。 7日を過ぎてから回復した場合は、1用量レベル減量して投与再開する。
	Grade 3の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。 7日以内に回復した場合は、1用量レベル減量して投与再開する。 7日を過ぎてから回復した場合は、投与を中止する。
	Grade 4の場合	投与を中止する。
下痢又は大腸炎	Grade 3の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。 3日以内に回復した場合は、同一用量で投与再開する。 3日を過ぎてから回復した場合は、1用量レベル減量して投与再開する。
	Grade 4の場合	投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 3の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。 7日以内に回復した場合は、同一用量で投与再開する。 7日を過ぎてから回復した場合は、1用量レベル減量して投与再開する。
	Grade 4の場合	投与を中止する。

注)GradeはNCI-CTCAE ver.4.03に準じる。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 間質性肺疾患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、臨床症状(呼吸状態、咳及び発熱等の有無)を十分に観察し、定期的に動脈血酸素飽和度(SpO_2)検査、胸部X線検査及び胸部CT検査を行うこと。また、必要に応じて、血清マーカー(KL-6等)、動脈血酸素分圧(PaO_2)、肺胞気動脈血酸素分圧較差($\text{A}-\text{aDO}_2$)、肺拡散能力(DLco)等の検査を行うこと。なお、胸部CT検査等の読影については、呼吸器疾患の診断に精通した医師の助言を得ること。また、患者に対して、初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。[1.2、7.2、9.1.1、11.1.1 参照]
- 8.2 左室駆出率(LVEF)が低下することがあるので、本剤投与開始前に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。[7.2、9.1.2、9.1.3 参照]
- 8.3 骨髄抑制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液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[7.2、11.1.2 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 エムタンシンとの取り違えに注意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
 - 9.1.1 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者
間質性肺疾患が発現又は増悪し、死亡に至る可能性がある。[1.2、1.3、7.2、8.1、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。[7.2、8.2 参照]
 - 9.1.3 次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。[7.2、8.2 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
- 9.3 肝機能障害患者
 - 9.3.1 重度の肝機能障害患者
本剤を構成するカンプトテシン誘導体の主要消失経路は肝臓を介した胆汁排泄であるため、肝機能障害はカンプトテシン誘導体の血中濃度を上昇させる可能性がある。なお、重度の肝機能障害患者^{注)}を対象とした臨床試験は実施していない。[16.4、16.5 参照]
注)NCI-ODWG(National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group)基準による分類

- 9.4 生殖能を有する者
 - 9.4.1 妊娠可能な女性
本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[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
本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[15.2.2 参照]

9.5 妊婦

妊娠又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。抗HER2抗体であるトラスツズマブを投与した妊娠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。本剤を構成するカンプトテシン誘導体の類薬であるイリノテカインを用いた動物実験(ラット、ウサギ)において、催奇形性が報告されている。[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、抗HER2抗体であるトラスツズマブを用いた動物実験(カニクイザル)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。

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(8.2%)

重篤な間質性肺疾患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。異常が認められた場合は、本剤の投与を中止し、呼吸器疾患に精通した医師と連携の上、必要に応じて胸部CT検査、血清マーカー等の検査を実施するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[1.2、7.2、8.1、9.1.1 参照]

11.1.2 骨髄抑制(45.1%)

好中球数減少(29.9%)、発熱性好中球減少症(1.6%)、白血球数減少(19.6%)、貧血(21.7%)、血小板数減少(16.8%)等があらわれることがある。[7.2、8.3 参照]

11.1.3 Infusion reaction(3.3%)

重度のInfusion reactionがあらわれた場合には本剤の投与を直ちに中止し、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。[7.2 参照]

11.2 その他の副作用

	30%以上	10~30%未満	10%未満
皮膚	脱毛症 (46.2%)		発疹
精神神経系		頭痛	浮動性めまい
消化器	悪心 (76.1%)、 嘔吐 (42.4%)	下痢、便秘、 口内炎	消化不良、腹痛、 味覚障害
肝臓		AST増加	ALT増加
呼吸器			呼吸困難、咳嗽、 上気道感染
循環器			心電図QT延長、 駆出率減少、心不全
その他	疲労 (54.3%)	食欲減退	鼻出血、ドライアイ、 低カリウム血症、 発熱、倦怠感

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 日本薬局方注射用水5mLを抜き取り、本剤を溶解してトラスツズマブ デルクステカン(遺伝子組換え)20mg/mLの濃度とした後、必要量を注射筒で抜き取り、直ちに日本薬局方5%ブドウ糖注射液100mLに希釈すること。

14.1.2 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。

14.1.3 調製後は速やかに使用すること。なお、調製後やむを得ず保存する場合は、光の影響を受けやすいため遮光し、2~8°Cで24時間以内とすること。また、室温での調製及び投与は合わせて4時間以内に行うこと。残液は適切に廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 0.2 μm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。

14.2.2 他剤との混注をしないこと。

14.2.3 本剤と日本薬局方生理食塩液との混合を避け、日本薬局方生理食塩液と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 点滴バッグを遮光すること。

14.2.5 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、腫脹等の事象を起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

15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 本剤の動物試験(ラット及びカニクイザル)でそれぞれ臨床曝露量の約4倍及び7倍の曝露に相当する用量で精巣毒性(ラットで精子細胞滞留、カニクイザルで円形精子細胞減少)が認められた¹⁾。なお、ラットでは臨床曝露量の約19倍の曝露に相当する用量で回復性を伴わない精細管変性・萎縮も認められている¹⁾。

15.2.2 カンプトテシン誘導体の哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験で染色体の構造異常、ラットの骨髓を用いた小核試験で小核誘発性が認められた²⁾。[9.4.2 参照]

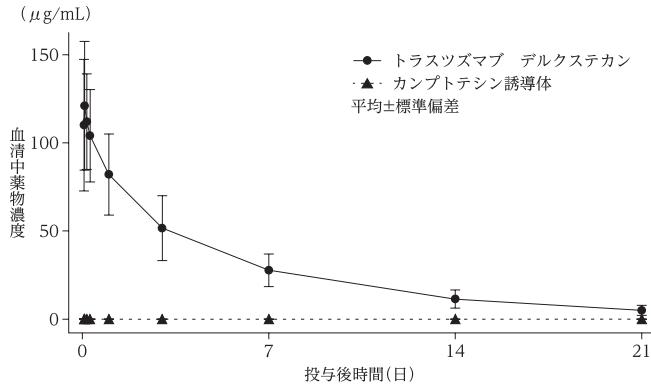
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

HER2陽性の手術不能又は再発乳癌患者48例(日本人を含む)に本剤5.4mg/kgを90分間点滴静注したときのトラスツズマブ デルクステカン及びカンプトテシン誘導体の濃度推移図と薬物動態パラメータは次のとおりであった³⁾。

単回投与時のトラスツズマブ デルクステカン及びカンプトテシン誘導体の濃度推移図



単回投与時のトラスツズマブ デルクステカン及びカンプトテシン誘導体の薬物動態パラメータ

	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	AUClast (μg·日/mL)	t _{1/2} (日)	CL (mL/日/kg)	Vss (mL/kg)
トラスツズマブ デルクステカン (N=48)	126 (37.7)	2.00 (1.50~6.85)	559 (178)	5.52 (1.23)	10.2 (3.95)	68.3 (15.5)
	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUClast (ng·日/mL)	t _{1/2} (日)	CL (mL/日/kg)	Vss (mL/kg)
カンプトテシン誘導体 (N=48)	8.22 (6.21)	5.78 (1.93~75.75)	35.1 (24.3)	5.58 ^{a)} (1.29)	—	—

平均値(標準偏差)、Tmax : 中央値(最小値~最大値)

a)N=43

—: 該当せず

16.1.2 反復投与

日本人のHER2陽性の手術不能又は再発乳癌患者51例に本剤6.4mg/kg^{注)}を3週間間隔で点滴静注(3回投与)したときのトラスツズマブ デルクステカン及びカンプトテシン誘導体のAUCの累積係数は1.35及び1.09であった⁴⁾。

16.3 分布

カンプトテシン誘導体をヒト血漿に10~100ng/mLの濃度で添加したときのヒト血漿蛋白結合率は超遠心法で96.8%~98.0%であった⁵⁾ (in vitro)。また、カンプトテシン誘導体の血液/血漿中放射能濃度比は0.59~0.62であった⁶⁾ (in vitro)。

16.4 代謝

トラスツズマブ デルクステカンは主として細胞内のリソームにより異化を受けると推測される。カンプトテシン誘導体の消失には代謝の寄与は少ないと推測されるが、主としてCYP3Aによることが示された⁷⁾(*in vitro*)。[9.3.1 参照]

16.5 排泄

カンプトテシン誘導体を¹⁴Cで標識したトラスツズマブ デルクステカンをカニクイザルに単回静脈内投与したとき、放射能は67%が糞中に排泄され、19%が尿中に排泄された⁸⁾。いずれにおいても検出された唯一の異化代謝物はカンプトテシン誘導体であった⁹⁾。

¹⁴Cで標識したカンプトテシン誘導体を、胆管カニューレを施したラットに単回静脈内投与したとき、放射能は72%が胆汁に排泄され、22%が尿中に、3%が糞中に排泄された⁸⁾。いずれにおいても検出された主な放射性成分はカンプトテシン誘導体であった⁹⁾。[9.3.1 参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 その他

HER2陽性の進行固形癌患者26例(日本人を含む)に、本剤5.4mg/kgを①イトラコナゾール(CYP3A阻害剤)200mg(1日1回)又は②リトナビル(CYP3A及びOATP1B阻害剤)200mg(1日2回)と併用投与したときのトラスツズマブ デルクステカンのCmax及びAUC_{17day}の幾何平均値の比(併用投与時/単独投与時)[90%信頼区間]は、それぞれ①1.03[0.96, 1.09]及び1.11[1.07, 1.15]、②1.05[0.98, 1.13]及び1.19[1.14, 1.25]であった。同様に、カンプトテシン誘導体のCmax及びAUC_{17day}の幾何平均値の比は、それぞれ①1.04[0.92, 1.18]及び1.18[1.11, 1.25]、②0.99[0.85, 1.14]及び1.22[1.08, 1.37]であった。

カンプトテシン誘導体はMATE2-K、P-gp、BCRP及びMRP1の基質であることが示された^{10)、11)}(*in vitro*)。

注)承認された用法及び用量は5.4mg/kg(体重)を3週間隔投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 國際共同第Ⅱ相試験

トラスツズマブ エムタンシンによる治療歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象として、非盲検非対照試験を実施した¹²⁾。被験者184例(日本人30例を含む)に、本剤5.4mg/kgを3週間隔で点滴静注した。独立効果判定機関により標的病変が特定された被験者167例(日本人26例を含む)において、主要評価項目である独立効果判定機関での評価に基づく奏効率[95%信頼区間]は64.1[56.3~71.3]%であった。

本剤の生存期間等に関する試験成績は得られていない。

本剤が投与された184例(日本人30例を含む)において、副作用が182例(98.9%)に認められた。主な副作用は、悪心140例(76.1%)、脱毛症85例(46.2%)、疲労81例(44.0%)、嘔吐78例(42.4%)、好中球数減少55例(29.9%)、食欲減退52例(28.3%)、貧血及び下痢各40例(21.7%)等であった。

また、日本人集団において、間質性肺疾患は30例中7例(23.3%)に認められた。

注)全例がトラスツズマブによる治療歴のある患者であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

トラスツズマブ デルクステカンは、HER2に対するヒト化モノクローナル抗体とトポイソメラーゼI阻害作用を有するカンプトテシン誘導体を、リンカーを介して結合させた抗体薬物複合体である。トラスツズマブ デルクステカンは、腫瘍細胞の細胞膜上に発現するHER2に結合し、細胞内に取り込まれた後にリンカーが加水分解され、遊離したカンプトテシン誘導体がDNA傷害作用及びアポトーシス誘導作用を示すこと等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている¹³⁾。

18.2 抗腫瘍効果

トラスツズマブ デルクステカンは、*in vitro*において、HER2陽性的ヒト乳癌由来KPL-4及びSK-BR-3細胞株に対して増殖抑制作用を示した¹⁴⁾。また、トラスツズマブ デルクステカンは、*in vivo*において、HER2陽性的KPL-4細胞株、乳癌患者由来CTG-0708腫瘍組織片等をそれぞれ皮下移植したヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した¹⁵⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：トラスツズマブ デルクステカン(遺伝子組換え)

Trastuzumab Deruxtecan

(Genetical Recombination)

分子式：デルクステカン

C₅₂H₅₇FN₉O₁₃

抗体部分

C₆₄₆₀H₉₉₇₂N₁₇₂₄O₂₀₁₄S₄₄(タンパク質部分、4本鎖)

H鎖 C₂₁₉₈H₃₃₉₁N₅₈₅O₆₇₂S₁₆

L鎖 C₁₀₃₂H₁₅₉₉N₂₇₇O₃₃₅S₆

分子量：デルクステカン

1,035.06

抗体部分

約148,000

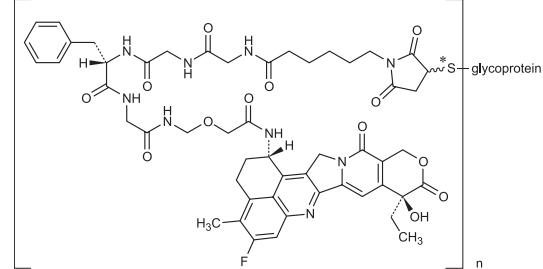
トラスツズマブ デルクステカン

約157,000

本質：トラスツズマブ デルクステカンは、抗体薬物複合体であり、遺伝子組換えモノクローナル抗体の平均8個のCys残基に、カンプトテシン誘導体とリンカーからなるデルクステカン((3RS)-1-[{(10S)-10-ベンジル-1-[(1S,9S)-9-エチル-5-フルオロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-10,13-ジオキソ-2,3,9,10,13,15-ヘキサヒドロ-1H,12H-ベンゾ[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-1-イル]アミノ}-1,6,9,12,15,18-ヘキサオキソ-3-オキサ-5,8,11,14,17-ペントアザトリコサン-23-イル]-2,5-ジオキソピロリジン-3-イル基)が結合している。

抗体部分は、ヒト化モノクローナル抗体で、マウス抗ヒト上皮成長因子受容体2型(HER2)モノクローナル抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒトIgG1の定常部からなり、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。タンパク質部分は、450個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ1鎖)2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ鎖)2本で構成される糖タンパク質である。

デルクステカン部位の構造式：



n=約8

*抗体部分のCys残基の硫黄原子

21. 承認条件

22. 包装

100mg 1バイアル

23. 主要文献

- 1) 社内資料：反復投与毒性試験(20xx年yy月zz日承認、CTD2.6.6.3)
- 2) 社内資料：遺伝毒性試験(20xx年yy月zz日承認、CTD2.6.6.4)
- 3) 社内資料：国際共同第Ⅰ相試験(DS8201-A-J101試験)(20xx年yy月zz日承認、CTD2.7.2.2)
- 4) 社内資料：国内第Ⅰ相試験(DS8201-A-J102試験)(20xx年yy月zz日承認、CTD2.7.2.2)
- 5) 社内資料：ヒト血漿蛋白結合試験(20xx年yy月zz日承認、CTD2.7.2.2)
- 6) 社内資料：ヒト血球移行性試験(20xx年yy月zz日承認、CTD2.7.2.2)
- 7) 社内資料：CYP分子種同定試験(20xx年yy月zz日承認、CTD2.7.2.2)
- 8) 社内資料：排泄試験(20xx年yy月zz日承認、CTD2.6.4.6)
- 9) 社内資料：*In vivo*代謝プロファイル(20xx年yy月zz日承認、CTD2.6.4.5)
- 10) 社内資料：トランスポーターを介した輸送試験(20xx年yy月zz日承認、CTD2.7.2.2)

- 11) 社内資料：MRPを介した輸送試験(20xx年yy月zz日承認、
CTD2.7.2.2)
- 12) 社内資料：国際共同第Ⅱ相試験(DS8201-A-U201試験)(20xx
年yy月zz日承認、CTD2.7.6.5)
- 13) 社内資料：トポイソメラーゼⅠ阻害活性(20xx年yy月zz日承認、
CTD2.6.2.2)
- 14) 社内資料：HER2陽性ヒト癌細胞に対する細胞増殖抑制作用
(20xx年yy月zz日承認、CTD2.6.2.2)
- 15) 社内資料：癌細胞移植マウスモデルでの抗腫瘍効果(20xx年yy
月zz日承認、CTD2.6.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

第一三共株式会社 製品情報センター
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1
TEL : 0120-189-132
0120-065-132(がん・医療用麻薬専用)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



2. 添付文書（案）の設定根拠

2.1 効能・効果の設定根拠

2.1.1 申請する効能又は効果（案）

化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌（標準的な治療が困難な場合に限る）

2.1.2 設定根拠

DS-8201a（一般名：トラスツズマブ デルクステカン）は、ヒト上皮細胞増殖因子受容体2（human epidermal growth factor receptor 2: HER2）を標的とする抗体にトポイソメラーゼI阻害作用を有する薬物が結合する抗体薬物複合体であり、第一三共株式会社が創製した。DS-8201a は、HER2 を発現する腫瘍細胞に特異的に結合して細胞内に取り込まれた後、薬物が遊離し、トポイソメラーゼ I 阻害作用により抗腫瘍効果を発揮する。また、抗 HER2 抗体による抗体依存性細胞傷害活性を有する。

DS-8201a の効能又は効果は、進行性の固形癌患者を対象とした第 I 相 first in human 試験 (DS8201-A-J101、以下 J101 試験)、及びトラスツズマブ エムタンシン (trastuzumab emtansine: T-DM1) 治療歴のある HER2 陽性切除不能又は転移性乳癌患者を対象とした第 II 相試験 (DS8201-A-U201、以下 U201 試験) の成績に基づき、設定した。

J101 試験及び U201 試験のデータを併合し、本申請の対象となる患者集団である HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群 (DS-8201a の 5.4 mg/kg 群に割り付けられた、T-DM1 治療歴のある HER2 陽性乳癌患者の併合解析対象集団) での有効性及び安全性を評価した。その結果、T-DM1 治療歴のある HER2 陽性切除不能又は転移性乳癌患者に対する DS-8201a 1 回 5.4 mg/kg の 3 週間間隔投与は、臨床的に意義のある顕著な抗腫瘍効果及びその効果の持続を示した。間接比較ではあるものの、医療データベースを用いた分析結果や既存治療での臨床成績を踏まえると、DS-8201a で確認された抗腫瘍効果は、既存治療と比較して高く、持続的であった。また、全体集団でのベネフィットは日本人集団に対しても同様に当てはまるものと考えられた。

安全性の評価では、DS-8201a 1 回 5.4 mg/kg の 3 週間間隔投与により想定される、当該患者集団でのリスクは、定期的なモニタリング、有害事象発現後の適切な処置又は用量調節等の実施を注意喚起することにより、臨床的に許容可能と考えられた。非日本人集団と比較して、日本人集団で、間質性肺疾患 (interstitial lung disease: ILD) 独立判定委員会により治験薬と関連のある ILD と判定された有害事象の発現割合が高かったものの、日本人集団では、死亡に至った又は Grade 3 以上の治験薬と関連のある ILD と判定された有害事象は認められなかつた。また、血球系の有害事象についても、非日本人集団と比較して日本人集団で発現割合が高かったものの、日本人集団で治験薬の投与中止に至った事象は認められず、必要に応じて治験薬の減量又は投与中断、支持療法の実施により管理可能であった。

以下に、J101 試験及び U201 試験の HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併合群で得られた主な有効性及び安全性の成績を示す。なお、安全性成績の項で「注目すべき有害事象」又は「グループ

化した有害事象」(2.7.4.1.1.4)としての結果を示す際には、事象名に「」を付与して記載した。

有効性

奏効率（独立効果判定機関での評価結果、効果の確定後）は 58.3% (137/235、95% CI: 51.7～64.7) であり、4.3% (10/235) では最良総合効果として完全奏効 (complete response: CR) が認められ、DS-8201a の高い抗腫瘍効果が示された。奏効期間の中央値は 16.9 カ月 (95% CI: 9.5～推定不能) であり、DS-8201a の抗腫瘍効果が持続的であることが確認された。また、無増悪生存期間 (progression-free survival: PFS) の中央値は 13.9 カ月 (95% CI: 10.9～推定不能) であった。ただし、HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併用群の奏効期間、PFS は、主に J101 試験の成績を反映しており、U201 試験についてはさらなる追跡観察期間が必要であると考えられた。

既存治療の有効性を、医療データベースを用いた分析及び model-based meta analysis (MBMA) により評価した結果、医療データベースを用いた分析では、T-DM1 治療後に 1 レジメン以上の治療歴を有する転移性乳癌患者での奏効率は 12.2% (95% CI: 6.2～18.2)、PFS の中央値は 4.7 カ月 (95% CI: 3.8～6.0) であり、MBMA では、トラスツズマブ治療歴のある進行性又は転移性乳癌患者での二次治療以降の奏効率は 25.5% (95% 予測区間: 17.1～36.1)、PFS の中央値は 5.8 カ月 (95% 予測区間: 3.2～10.5) であった。日本の研究グループ (Kinki Breast Cancer Study Group) が実施した後方視的レジストリ研究でも、T-DM1 治療後の次の治療の奏効率 (95% CI) は 22.5 (15.1～31.4) %、PFS の中央値 (95% CI) は 5.7 (4.8～6.9) カ月と、有効性は限定的であった。ヒストリカルデータとの比較には限界があるものの、上述した DS-8201a の有効性成績は、これらを十分に上回るものであった。

サブグループ解析では、DS-8201a の抗腫瘍効果に影響を及ぼす因子は認められず、ホルモン受容体の発現、ペルツズマブ治療歴の有無の他、脳転移、骨転移の有無を含め、ほとんどのサブグループで、DS-8201a の高い抗腫瘍効果が確認された。また、日本人集団の奏効率及び奏効期間は全体集団と同様であった。

奏効までの期間は 2.3 カ月 (中央値) と短く、病勢コントロール率は 95.3% と良好であった。

安全性

比較的よく見られた有害事象は、消化器系及び血球系の有害事象であった。これらの有害事象の多くは Grade 1 又は Grade 2 であった。消化器系及び血球系の有害事象のうち、DS-8201a の投与中止に至った事象は、「血小板数減少」の 1 件のみであり、大多数の事象は必要に応じて治験薬の減量、投与中断、又は支持療法の実施により管理可能であった。

Grade 3 以上の有害事象の発現割合は、50.0% であった。比較的よく見られた Grade 3 以上の有害事象は、「好中球数減少」、「貧血」、恶心、疲労であり、多くは消化器系及び血球系の有害事象であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 9.4%、減量に至った有害事象の発現割合は 17.9%、投与中断に至った有害事象の発現割合は 33.3% であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、複数名に認められたのは「ILD」のみであった。ILD は高い発現割合で認められ、Grade 1 又は Grade 2 の事象が多かったものの、死亡した被験者も認められた。したがって、DS-8201a の重要な特定されたリスクと考える。添付文書（「警告」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、及び「重大な副作用」）に注意を記載するなど、市販後も適切な安全対策を徹底し、定期的な胸部 X 線検査及び胸部 CT 検査等の実施による早期発見、並びに事象発現時の重症化抑制に努める計画である。

日本人の安全性プロファイル

J101 試験及び U201 試験の HER2 陽性 BC 5.4 mg/kg 併用群において、日本人集団と非日本人集団の安全性プロファイルを比較した。

ILD 独立判定委員会により治験薬と関連のある ILD と判定された有害事象の発現割合は、非日本人集団（6.6%）と比較して日本人集団（19.6%）で高かった。ただし、日本人集団で認められた事象はいずれも Grade 1 又は Grade 2 であり、死亡に至った事象及び Grade 3 以上と判定された事象は認められなかった。上述のとおり、ILD は適切な安全対策の徹底により、早期発見並びに事象発現時の重症化抑制に努める必要があると考える。

血球系の有害事象（「貧血」、「好中球数減少」、「血小板数減少」）の発現割合は、非日本人集団と比較して日本人集団で高かった。ただし、日本人集団で認められた血球系の重篤な事象は、発熱性好中球減少症の 1 名のみであった。治験薬の投与中止に至った事象は認められず、必要に応じて治験薬の減量又は投与中断、支持療法の実施により管理可能であった。また、ヘモグロビン値、好中球数、及び血小板数の変化を両集団で比較した結果、Grade 3 以上の好中球数及び血小板数の減少が認められた被験者の割合は、非日本人集団と比較して日本人集団で高かったものの、これらの差は、有害事象の発現割合に認められた差ほどの顕著な差ではなかった。これらの事象は、添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」に骨髄抑制を記載し、注意喚起することにより、管理可能と考える。

上記以外では、日本人集団と非日本人集団との間に、臨床的に重要と考えられる明らかな安全性プロファイルの違いは認められなかった。

以上、J101 試験及び U201 試験の成績から、T-DM1 治療歴のある HER2 陽性手術不能又は再発乳癌患者に対し、DS-8201a は臨床上のベネフィットを十分に示し、そのベネフィットはリスクを上回ると考えられた。したがって、申請時の効能又は効果を「トラスツズマブ エムタンシン（遺伝子組換え）による治療歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌」と設定した。なお、審査の過程において、効能又は効果を「化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌（標準的な治療が困難な場合に限る）」と変更した。

2.2 用法・用量の設定根拠

2.2.1 申請する用法及び用量（案）

通常、成人にはトラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）として1回5.4mg/kg（体重）を90分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、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。

2.2.2 設定根拠

HER2陽性の手術不能又は再発乳癌に対するDS-8201aの用法及び用量は、J101試験及びU201試験の有効性及び安全性の成績、母集団薬物動態解析、並びに曝露-反応解析の結果に基づき、設定した。

有効性

J101試験及びU201試験の成績を用いて、1回用量5.4mg/kgと6.4mg/kg（3週間間隔）のHER2陽性乳癌患者に対する有効性を比較した。その結果、登録されたすべての被験者を含むEnrolled Analysis Setでの5.4mg/kg投与時の奏効率（独立効果判定機関での評価結果、効果の確定後）は、両試験の併合解析で58.3%（95%CI: 51.7～64.7）、J101試験で51.0%（95%CI: 36.6～65.2）、U201試験で60.3%（95%CI: 52.9～67.5）であった。一方、6.4mg/kg投与時では、J101試験で53.7%（95%CI: 41.1～66.0）、U201試験で68.8%（95%CI: 53.8～81.3）であり、6.4mg/kg投与時の奏効率は5.4mg/kg投与時をわずかに上回った。

また、J101試験で得られた奏効期間及びPFSは、5.4mg/kg投与時と6.4mg/kg投与時で同程度であった（約13～14カ月）。

なお、U201試験のPart1とPart2aに登録された奏効評価対象集団（Enrolled Analysis Setに含まれる被験者のうち、少なくとも1回はDS-8201aの投与を受け、独立効果判定機関により標的病変が特定された被験者）での5.4mg/kg投与時の奏効率（独立効果判定機関での評価結果、効果の確定後）は、64.1%（95%CI: 56.3～71.3）であった。

安全性

J101試験及びU201試験のデータを併合し、1回用量5.4mg/kgと6.4mg/kg以上（3週間間隔）の安全性を比較した。その結果、5.4mg/kgと比較して6.4mg/kg以上の用量では、HER2陽性乳癌、全癌種のいずれの集計でも、Grade3以上の有害事象／副作用、重篤な副作用、治験薬の投与中止、減量、又は投与中断に至った有害事象／副作用、ILD独立判定委員会により治験薬と関連のあるILDと判定された有害事象の発現割合は高く、概して有害事象の発現割合や重症度が高くなる傾向が認められた。

また、HER2陽性BC5.4mg/kg併合群において、日本人集団と非日本人集団の安全性プロファイルを比較した結果、治験薬と関連のあるILDと判定された有害事象及び血球系の有害事象の発現割合は、非日本人集団と比較して日本人集団で高かった（2.1.2）。

母集団薬物動態解析

本申請の臨床データパッケージに含まれる 5 試験を対象に、母集団薬物動態解析を実施した。その結果、体重、ベースラインの腫瘍サイズ、アルブミン、性別、及び治験実施国（日本、非日本）が DS-8201a のクリアランスに影響を及ぼす統計学的に有意な共変量として選択され、体重、年齢、AST、TBL、イトラコナゾールの併用、リトナビルの併用、及び製剤が、遊離薬物である MAAA-1181a のクリアランス又は分布容積に影響する統計学的に有意な共変量として選択された。しかし、これらの共変量は、DS-8201a 及び MAAA-1181a の定常状態での曝露に臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった。また、軽度腎機能障害患者（Cockcroft-Gault 式による推定クレアチニンクリアランス [creatinine clearance: CLcr] : 60～89 mL/min）、中等度腎機能障害患者（CLcr: 30～59 mL/min）、及び軽度肝機能障害患者（National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group の基準に基づく）では、用量調節が不要であることも示された。なお、DS-8201a の重度腎機能障害患者及び中等度肝機能障害患者での投与経験は限られており、重度肝機能障害患者での投与経験はない。

曝露-反応解析

J101 試験及び U201 試験の HER2 陽性乳癌患者を対象に、有効性に関する曝露-反応解析を実施し、有効性エンドポイント（奏効率、奏効期間、及び PFS）と曝露との相関を検討した。その結果、DS-8201a の曝露（イベント発現サイクルまでの平均血清中濃度）と奏効率との間に統計学的に有意な関係が認められ ($P = 0.028$)、6.4 mg/kg 投与時では 5.4 mg/kg 投与時と比較して 4.6% の奏効率の上昇が認められた。奏効期間及び PFS では、統計学的に有意な曝露-反応関係は認められなかった。これは、使用したデータセットで打ち切り被験者が多く、結果として各曝露群でイベント数が少なかったことが理由として考えられた。

また、本申請の臨床データパッケージに含まれる 5 試験を対象に、安全性に関する曝露-反応解析を実施し、安全性エンドポイント（Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止、減量、又は投与中断に至った有害事象、貧血、好中球数減少、血小板数減少、ILD 独立判定委員会により判定された ILD、左室駆出率 [left ventricular ejection fraction: LVEF] 低下）と曝露との相関を検討した。その結果、すべての安全性エンドポイントについて、統計学的に有意な曝露-反応関係が認められ ($P < 0.05$)、6.4 mg/kg 投与時では 5.4 mg/kg 投与時と比較して有害事象の発現割合が高かった。曝露は日本人集団と非日本人集団で類似していたものの、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の投与中断に至った有害事象、貧血、好中球数減少、血小板数減少、及び ILD 独立判定委員会により判定された ILD（全 Grade）の発現割合は、5.4 mg/kg 投与時及び 6.4 mg/kg 投与時のいずれも、非日本人集団と比較して日本人集団で高かった。

以上の結果から、DS-8201a 1 回 5.4 mg/kg の 3 週間間隔投与は、1 回 6.4 mg/kg の投与と比較して有効性を有意に低下させず、有害事象の発現割合が低い用法及び用量と考えられた。

非日本人集団と比較して、日本人集団で、治験薬と関連のある ILD と判定された有害事

象の発現割合が高かったものの、日本人集団では、死亡に至った又は Grade 3 以上の治験薬と関連のある ILD と判定された有害事象は認められなかつた。また、血球系の有害事象についても、非日本人集団と比較して日本人集団で発現割合が高かったものの、日本人集団で治験薬の投与中止に至つた事象は認められず、必要に応じて治験薬の減量又は投与中断、支持療法の実施により管理可能であつた。

したがつて、T-DM1 治療歴のある HER2 陽性手術不能又は再発乳癌患者に対して、DS-8201a の用法及び用量を 1 回 5.4 mg/kg の 3 週間間隔投与とすることは適切と考えられ、申請時の用法及び用量を「通常、成人にはトラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）として 1 回 5.4mg/kg（体重）を 3 週間間隔で点滴静注する。」と設定した。なお、審査の過程において、用法及び用量を「通常、成人にはトラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）として 1 回 5.4mg/kg（体重）を 90 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の容忍性が良好であれば 2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。」と変更した。

2.3 使用上の注意の設定根拠

表 1.8.2.3-1 に本剤の使用上の注意（案）及びその設定根拠を示す。

本剤の使用上の注意（案）は「医療用医薬品の添付文書の記載要領について」（平成 29 年 6 月 8 日薬生発 0608 第 1 号）、「医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項について」（平成 29 年 6 月 8 日薬生安発 0608 第 1 号）、「医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集（Q&A）について」（平成 31 年 1 月 17 日事務連絡 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課）、「新記載要領に基づく添付文書等の作成の留意点（Q&A）について」（平成 31 年 1 月 17 日事務連絡 独立行政法人医薬品医療機器総合機構医薬品安全対策第一部、独立行政法人医薬品医療機器総合機構医薬品安全対策第二部）に則り、非臨床試験及び臨床試験成績、及び類薬の情報を参考に設定した。

表 1.8.2.3-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠（1/7）

使用上の注意（案）	設定根拠
1. 警告 <p>1.1 本剤は、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、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性（特に、間質性肺疾患の初期症状、投与中の注意事項、死亡に至った症例があること等に関する情報）を十分説明し、同意を得てから投与すること。</p> <p>1.2 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例が報告されているので、呼吸器疾患に精通した医師と連携して使用すること。投与中は、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認、定期的な動脈血酸素飽和度（SpO₂）検査、胸部 X 線検査及び胸部 CT 検査の実施等、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[7.2、8.1、9.1.1、11.1.1 参照]</p> <p>1.3 本剤投与開始前に、胸部 CT 検査及び問診を実施し、間質性肺疾患の合併又は既往歴がないことを確認した上で、投与の可否を慎重に判断すること。[9.1.1 参照]</p>	<p>1.1 本剤の使用にあたっては、がん化学療法に十分な知識・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設定した。また、間質性肺疾患について、本剤を使用する医師へ注意喚起を行い、患者又はその家族へ情報を提供することが重要と考えたため設定した。</p> <p>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、死亡に至った症例が報告されている。本剤投与中の患者の十分な観察及び適切な処置を促すため設定した。</p> <p>1.3 本剤投与の可否を判断するためには、投与開始前の胸部 CT 検査及び問診が重要と考えたため設定した。</p>
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	2. 医薬品の一般的な注意事項として設定した。

表 1.8.2.3-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠（2/7）

使用上の注意（案）	設定根拠																
<p>5. 効能又は効果に関する注意</p> <p>5.1 本剤の術前・術後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>5.2 「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、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。</p>	<p>5.1 トランスツズマブ（遺伝子組換え）、タキサン系抗悪性腫瘍剤及びトランスツズマブ エムタンシン（遺伝子組換え）による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していないことから設定した。</p> <p>5.2 術前・術後薬物療法における本剤の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから設定した。</p> <p>5.3 適応患者の選択に際しては、「臨床成績」の項を参照し、本剤の有効性及び安全性を確認した国際共同第II相試験に組み入れられた患者の前治療歴等に基づいて適応患者を適切に選択できるよう設定した。</p>																
<p>7. 用法及び用量に関する注意</p> <p>7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>7.2 本剤投与により副作用が発現した場合には、次の基準を考慮して、休薬・減量・中止すること。[1.2、8.1-8.3、9.1.1-9.1.3、11.1.1-11.1.3 参照]</p> <p>減量・中止する場合の投与量</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>減量レベル</th> <th>投与量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>通常投与量</td> <td>5.4mg/kg</td> </tr> <tr> <td>一次減量</td> <td>4.4mg/kg</td> </tr> <tr> <td>二次減量</td> <td>3.2mg/kg</td> </tr> <tr> <td>中止</td> <td>3.2mg/kg で忍容性が得られない場合、投与を中止する。</td> </tr> </tbody> </table>	減量レベル	投与量	通常投与量	5.4mg/kg	一次減量	4.4mg/kg	二次減量	3.2mg/kg	中止	3.2mg/kg で忍容性が得られない場合、投与を中止する。	<p>7.1 本剤を用いた国内外の臨床試験では、本剤を単剤治療として投与した。現時点では、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していないため設定した。</p> <p>7.2 本剤の休薬・減量・中止基準の目安を情報提供するため、本剤を用いた国内外の臨床試験の実施計画、安全性の成績、機構による審査の結果を踏まえ、設定した。</p>						
減量レベル	投与量																
通常投与量	5.4mg/kg																
一次減量	4.4mg/kg																
二次減量	3.2mg/kg																
中止	3.2mg/kg で忍容性が得られない場合、投与を中止する。																
<p>副作用に対する休薬、減量及び中止基準</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用</th> <th>程度^{注)}</th> <th>処置</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>間質性肺疾患</td> <td></td> <td>投与を中止する。</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">左室駆出率(LVEF)低下</td> <td>40%≤LVEF≤45%</td> <td>ベースラインからの絶対値の低下<10% 休薬を考慮する。3週間以内に再測定を行い、LVEFを確認する。</td> </tr> <tr> <td>ベースラインからの絶対値の低下≥10%かつ≤20%</td> <td>休薬し、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低下<10%に回復しない場合は、投与を中止する。</td> </tr> <tr> <td>LVEF<40%又はベースラインからの絶対値の低下>20%</td> <td>休薬し、3週間以内に再測定を行い、再度 LVEF<40%又はベースラインからの絶対値の低下>20%が認められた場合は、投与を中止する。</td> </tr> <tr> <td>症候性うつ血性心不全</td> <td></td> <td>投与を中止する。</td> </tr> </tbody> </table>	副作用	程度 ^{注)}	処置	間質性肺疾患		投与を中止する。	左室駆出率(LVEF)低下	40%≤LVEF≤45%	ベースラインからの絶対値の低下<10% 休薬を考慮する。3週間以内に再測定を行い、LVEFを確認する。	ベースラインからの絶対値の低下≥10%かつ≤20%	休薬し、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低下<10%に回復しない場合は、投与を中止する。	LVEF<40%又はベースラインからの絶対値の低下>20%	休薬し、3週間以内に再測定を行い、再度 LVEF<40%又はベースラインからの絶対値の低下>20%が認められた場合は、投与を中止する。	症候性うつ血性心不全		投与を中止する。	
副作用	程度 ^{注)}	処置															
間質性肺疾患		投与を中止する。															
左室駆出率(LVEF)低下	40%≤LVEF≤45%	ベースラインからの絶対値の低下<10% 休薬を考慮する。3週間以内に再測定を行い、LVEFを確認する。															
	ベースラインからの絶対値の低下≥10%かつ≤20%	休薬し、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低下<10%に回復しない場合は、投与を中止する。															
	LVEF<40%又はベースラインからの絶対値の低下>20%	休薬し、3週間以内に再測定を行い、再度 LVEF<40%又はベースラインからの絶対値の低下>20%が認められた場合は、投与を中止する。															
症候性うつ血性心不全		投与を中止する。															

1.8 添付文書（案）

トラスツズマブ デルクステカン

エンハーツ点滴静注用 100 mg

表 1.8.2.3-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠（3/7）

使用上の注意（案）			設定根拠
副作用に対する休薬、減量及び中止基準（続き）			
副作用	程度 ^{注)}	処置	
QT 間隔延長	Grade 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後、1 用量レベル減量して投与再開する。	
	Grade 4 の場合	投与を中止する。	
Infusion reaction	Grade 1 の場合	投与速度を 50% 減速する。他の症状が出現しない場合は、次回以降は元の速度で投与する。	
	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで投与を中断する。再開する場合は投与速度を 50% 減速する。次回以降も減速した速度で投与する。	
	Grade 3 又は 4 の場合	投与を中止する。	
好中球数減少	Grade 3 の場合	Grade 2 以下に回復するまで休薬し、回復後、1 用量レベル減量又は同一用量で投与再開する。	
	Grade 4 の場合	Grade 2 以下に回復するまで休薬し、回復後、1 用量レベル減量して投与再開する。	
発熱性好中球減少症		回復するまで休薬し、回復後、1 用量レベル減量して投与再開する。	
貧血	Grade 3 の場合	Grade 2 以下に回復するまで休薬し、回復後、同一用量で投与再開する。	
	Grade 4 の場合	Grade 2 以下に回復するまで休薬し、回復後、1 用量レベル減量して投与再開する。	
血小板数減少	Grade 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 7 日以内に回復した場合は、同一用量で投与再開する。 7 日を過ぎてから回復した場合は、1 用量レベル減量して投与再開する。	
	Grade 4 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後、1 用量レベル減量して投与再開する。	
総ビリルビン增加	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 7 日以内に回復した場合は、同一用量で投与再開する。 7 日を過ぎてから回復した場合は、1 用量レベル減量して投与再開する。	
	Grade 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 7 日以内に回復した場合は、1 用量レベル減量して投与再開する。 7 日を過ぎてから回復した場合は、投与を中止する。	
	Grade 4 の場合	投与を中止する。	

1.8 添付文書（案）

トラスツズマブ デルクステカン

エンハーツ点滴静注用 100 mg

表 1.8.2.3-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠（4/7）

使用上の注意（案）			設定根拠
副作用に対する休薬、減量及び中止基準（続き）			
副作用	程度 ^{注)}	処置	
下痢又は大腸炎	Grade 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 3 日以内に回復した場合は、同一用量で投与再開する。 3 日を過ぎてから回復した場合は、1 用量レベル減量して投与再開する。	
	Grade 4 の場合	投与を中止する。	
上記以外の副作用	Grade 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 7 日以内に回復した場合は、同一用量で投与再開する。 7 日を過ぎてから回復した場合は、1 用量レベル減量して投与再開する。	
	Grade 4 の場合	投与を中止する。	

注) Grade は NCI-CTCAE ver. 4.03 に準じる。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 間質性肺疾患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、臨床症状（呼吸状態、咳及び発熱等の有無）を十分に観察し、定期的に動脈血酸素飽和度（SpO₂）検査、胸部X線検査及び胸部CT検査を行うこと。また、必要に応じて、血清マーカー（KL-6等）、動脈血酸素分圧（PaO₂）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（A-aDO₂）、肺拡散能力（DLco）等の検査を行うこと。なお、胸部CT検査等の読影については、呼吸器疾患の診断に精通した医師の助言を得ること。また、患者に対して、初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。[1.2、7.2、9.1.1、11.1.1 参照]
- 8.2 左室駆出率（LVEF）が低下することがあるので、本剤投与開始前に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。[7.2、9.1.2、9.1.3 参照]
- 8.3 骨髄抑制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液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[7.2、11.1.2 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 エムタンシンとの取り違えに注意すること。

- 8.1 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、死亡に至った症例が報告されている。臨床症状の十分な観察、定期的及び必要時の検査、異常が認められた場合の適切な処置を促すため設定した。
- 8.2 本剤を用いた国内外の臨床試験及びトラスツズマブの臨床試験において、LVEFが低下した症例が報告されているため設定した。
- 8.3 本剤を用いた国内外の臨床試験において、好中球数減少、発熱性好中球減少症、白血球数減少、貧血、血小板数減少等が認められているため設定した。
- 8.4 本剤はトラスツズマブ及びT-DM1と一般名が類似しており、薬剤を間違えて投与しないよう注意を促すため設定した。

表 1.8.2.3-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠（5/7）

使用上の注意（案）	設定根拠
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	
9.1 合併症・既往歴等のある患者	
9.1.1 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者 間質性肺疾患が発現又は増悪し、死亡に至る可能性がある。 [1.2、1.3、7.2、8.1、11.1.1 参照]	9.1.1 本剤の投与により、間質性肺疾患が発現又は増悪し、死亡に至る可能性があること、臨床試験では、ステロイド治療を要する間質性肺疾患の既往歴のある患者、間質性肺疾患を合併している又はその疑いのある患者を対象から除外していたことから設定した。
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。[7.2、8.2 参照]	9.1.2 本剤を用いた国内外の臨床試験及びトラスツズマブの臨床試験において、LVEF が低下した症例が報告されていること、及び機構による審査の結果を踏まえ、設定した。
9.1.3 次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。[7.2、8.2 参照] <ul style="list-style-type: none">• 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	9.1.3 類薬で認められているリスクであること、及び機構による審査の結果を踏まえ、設定した。
9.3 肝機能障害患者	
9.3.1 重度の肝機能障害患者 本剤を構成するカンプトテシン誘導体の主要消失経路は肝臓を介した胆汁排泄であるため、肝機能障害はカンプトテシン誘導体の血中濃度を上昇させる可能性がある。なお、重度の肝機能障害患者 ^{注)} を対象とした臨床試験は実施していない。[16.4、16.5 参照] 注) NCI-ODWG (National Cancer Institute – Organ Dysfunction Working Group) 基準による分類	9.3.1 本剤を構成するカンプトテシン誘導体の主要消失経路は肝臓を介した胆汁排泄であり、肝機能障害はカンプトテシン誘導体の血中濃度を上昇させる可能性があること、重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性が確立していないことから設定した。
9.4 生殖能を有する者	
9.4.1 妊娠可能な女性 本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]	9.4.1 トラスツズマブでは、妊娠に対する有害事象及び胎児・新生児への影響が報告されていること、さらに、本剤を構成するカンプトテシン誘導体の哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験で染色体の構造異常、ラットの骨髄を用いた小核試験で小核誘発性が認められたことから設定した。
9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性 本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[15.2.2 参照]	9.4.2 本剤を構成するカンプトテシン誘導体の哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験で染色体の構造異常、ラットの骨髄を用いた小核試験で小核誘発性が認められたことから設定した。
9.5 妊婦 妊娠又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。抗 HER2 抗体であ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。本剤を構成するカンプトテシン誘導体の類薬であるイリノテカンド用いた動物実験（ラット、ウサギ）において、催奇形性が報告されている。[9.4.1 参照]	9.5 トラスツズマブでは、妊娠に対する有害事象及び胎児・新生児への影響が報告されていること、さらに、本剤を構成するカンプトテシン誘導体の類薬であるイリノテカンドの非臨床試験成績に基づき設定した。

表 1.8.2.3-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠（6/7）

使用上の注意（案）	設定根拠																																
<p>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、抗 HER2 抗体であるトラスツズマブを用いた動物実験（カニクイザル）において、乳汁への移行が報告されている。</p> <p>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。</p>	<p>9.6 本剤がヒト乳汁中に移行するか否かは不明であるが、トラスツズマブ及びカンプトテシン誘導体の類薬であるイリノテカンでは、動物実験で乳汁への移行が認められているため設定した。</p> <p>9.7 小児等を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性が確立していないため設定した。</p>																																
<p>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。</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 間質性肺疾患（8.2%） 重篤な間質性肺疾患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。異常が認められた場合は、本剤の投与を中止し、呼吸器疾患に精通した医師と連携の上、必要に応じて胸部 CT 検査、血清マーカー等の検査を実施するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[1.2、7.2、8.1、9.1.1 参照]</p> <p>11.1.2 骨髄抑制（45.1%） 好中球数減少（29.9%）、発熱性好中球減少症（1.6%）、白血球数減少（19.6%）、貧血（21.7%）、血小板数減少（16.8%）等があらわれることがある。[7.2、8.3 参照]</p> <p>11.1.3 Infusion reaction（3.3%） 重度の Infusion reaction があらわれた場合には本剤の投与を直ちに中止し、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。[7.2 参照]</p> <p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>30%以上</th> <th>10～30%未満</th> <th>10%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>皮膚</td> <td>脱毛症 (46.2%)</td> <td></td> <td>発疹</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td>頭痛</td> <td>浮動性めまい</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>悪心 (76.1%)、 嘔吐 (42.4%)</td> <td>下痢、便秘、口内炎</td> <td>消化不良、腹痛、味覚障害</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td>AST 増加</td> <td>ALT 増加</td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td></td> <td></td> <td>呼吸困難、咳嗽、上気道感染</td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td></td> <td>心電図 QT 延長、駆出率減少、心不全</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>疲労 (54.3%)</td> <td>食欲減退</td> <td>鼻出血、ドライアイ、低カリウム血症、発熱、倦怠感</td> </tr> </tbody> </table>		30%以上	10～30%未満	10%未満	皮膚	脱毛症 (46.2%)		発疹	精神神経系		頭痛	浮動性めまい	消化器	悪心 (76.1%)、 嘔吐 (42.4%)	下痢、便秘、口内炎	消化不良、腹痛、味覚障害	肝臓		AST 増加	ALT 増加	呼吸器			呼吸困難、咳嗽、上気道感染	循環器			心電図 QT 延長、駆出率減少、心不全	その他	疲労 (54.3%)	食欲減退	鼻出血、ドライアイ、低カリウム血症、発熱、倦怠感	<p>11.1 本剤に認められた有害事象であり、重篤な有害事象又は Grade 3 以上の有害事象が報告されていることから、十分な観察及び適切な処置を促すため設定した。発現割合は、国際共同第 II 相試験で本剤 5.4 mg/kg が投与された患者の成績に基づき記載した。</p> <p>11.2 国際共同第 II 相試験で本剤 5.4 mg/kg が投与された患者の成績に基づき設定した。なお、発現割合が 30%以上の事象には、発現割合を併記した。</p>
	30%以上	10～30%未満	10%未満																														
皮膚	脱毛症 (46.2%)		発疹																														
精神神経系		頭痛	浮動性めまい																														
消化器	悪心 (76.1%)、 嘔吐 (42.4%)	下痢、便秘、口内炎	消化不良、腹痛、味覚障害																														
肝臓		AST 増加	ALT 増加																														
呼吸器			呼吸困難、咳嗽、上気道感染																														
循環器			心電図 QT 延長、駆出率減少、心不全																														
その他	疲労 (54.3%)	食欲減退	鼻出血、ドライアイ、低カリウム血症、発熱、倦怠感																														

表 1.8.2.3-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠（7/7）

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>14. 適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤調製時の注意</p> <p>14.1.1 日本薬局方注射用水 5mL を抜き取り、本剤を溶解してトラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）20mg/mL の濃度とした後、必要量を注射筒で抜き取り、直ちに日本薬局方 5%ブドウ糖注射液 100mL に希釈すること。</p> <p>14.1.2 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。</p> <p>14.1.3 調製後は速やかに使用すること。なお、調製後やむを得ず保存する場合は、光の影響を受けやすいため遮光し、2～8°C で 24 時間以内とすること。また、室温での調製及び投与は合わせて 4 時間以内に行うこと。残液は適切に廃棄すること。</p> <p>14.2 薬剤投与時の注意</p> <p>14.2.1 0.2μm 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。</p> <p>14.2.2 他剤との混注をしないこと。</p> <p>14.2.3 本剤と日本薬局方生理食塩液との混合を避け、日本薬局方生理食塩液と同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。</p> <p>14.2.4 点滴バッグを遮光すること。</p> <p>14.2.5 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、腫脹等の事象を起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。</p>	<p>14.1、14.2.1～14.2.4 本剤の用法及び用量、組成・性状等に基づき設定した。</p> <p>14.2.5 一般的に、抗悪性腫瘍剤では投与時に血管外漏出が発生した場合、皮膚刺激等が認められるため設定した。</p>
<p>15. その他の注意</p> <p>15.1 臨床使用に基づく情報</p> <p>臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。</p> <p>15.2 非臨床試験に基づく情報</p> <p>15.2.1 本剤の動物試験（ラット及びカニクリイザル）でそれぞれ臨床曝露量の約 4 倍及び 7 倍の曝露に相当する用量で精巣毒性（ラットで精子細胞滞留、カニクリイザルで円形精子細胞減少）が認められた。なお、ラットでは臨床曝露量の約 19 倍の曝露に相当する用量で回復性を伴わない精細管変性・萎縮も認められている。</p> <p>15.2.2 カンプトテシン誘導体の哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験で染色体の構造異常、ラットの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]</p>	<p>15.1 本剤に対する抗体の産生による安全性及び有効性への影響は認められていないが、国際共同第 II 相試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されていること、及び機構による審査の結果を踏まえ、設定した。</p> <p>15.2.1 ラット及びサルを用いた反復静脈内投与毒性試験で精巣毒性が報告されていることから設定した。</p> <p>15.2.2 本剤を構成するカンプトテシン誘導体の哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験で染色体の構造異常、ラットの骨髄を用いた小核試験で小核誘発性が認められたことから設定した。</p>