

再審査報告書

令和 5 年 1 月 16 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	カドサイラ点滴静注用 100 mg カドサイラ点滴静注用 160 mg
有 効 成 分 名	トラスツズマブ エムタンシン（遺伝子組換え）
申 請 者 名	中外製薬株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	1. HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌 2. HER2 陽性の乳癌における術後薬物療法
承 認 の 用 法 ・ 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 3.6 mg/kg（体重）を 3 週間間隔で点滴静注する。ただし、術後薬物療法の場合には、投与回数は 14 回までとする。
承 認 年 月 日	1. 平成 25 年 9 月 20 日 2. 令和 2 年 8 月 21 日（効能・効果及び用法・用量の追加）
再 審 査 期 間	1. 8 年 2. 1.の残余期間（令和 2 年 8 月 21 日～令和 3 年 9 月 19 日）
承 認 条 件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。＊
備 考	＊承認事項一部変更承認時（令和 2 年 8 月 21 日）に承認条件が付された。

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

カドサイラ点滴静注用 100 mg 及び同点滴静注用 160 mg（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
- 間質性肺疾患 - 肝機能障害／結節性再生性過形成 - 心機能障害（左室機能不全、うっ血性心不全） - 過敏症 - Infusion reaction - 血小板減少症 - 末梢神経障害	なし	肝機能障害を有する患者における安全性
有効性に関する検討事項		
使用実態下における HER2¹⁾ 陽性の手術不能又は再発乳癌に対する有効性の情報収集		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
- HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌を対象とした使用成績調査 - HER2 陽性の進行・再発乳癌患者を対象とした第 I 相臨床試験より継続する製造販売後臨床試験 - HER2 陽性の局所進行・再発又は転移性乳癌患者を対象とした第 II 相臨床試験より継続する製造販売後臨床試験	- HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌を対象とした使用成績調査 - HER2 陽性の進行・再発乳癌患者を対象とした第 I 相臨床試験より継続する製造販売後臨床試験 - HER2 陽性の局所進行・再発又は転移性乳癌患者を対象とした第 II 相臨床試験より継続する製造販売後臨床試験	- 誤投与防止を目的とした対策 - 医療従事者向け資材〔間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）〕の作成と提供（医療関係者の方へのお願い カドサイラの注意を要する副作用とその対策－HER2 陽性乳癌の術後薬物療法による間質性肺疾患－）

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査、表 4 及び表 5 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

使用成績調査（HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌）	
目的	本剤の使用実態下において、1) 副作用の発現状況、2) 未知の副作用、3) 主治医判定に基づく奏効率、4) 安全性、有効性に影響を与えられとされる要因を把握する。
安全性検討事項	重要な特定されたリスク 間質性肺疾患、肝機能障害／結節性再生性過形成、心機能障害（左室機能不全、うっ血性心不全）、過敏症、Infusion reaction、血小板減少症、末梢神経障害 重要な不足情報 肝機能障害を有する患者における安全性

¹⁾ HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2

表3 使用成績調査の概要（続き）

有効性に関する検討事項	使用実態下における HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌に対する有効性の情報収集
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤が初めて投与された HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者
実施期間	平成 26 年 7 月から平成 29 年 6 月
目標症例数	登録症例数として 250 例
観察期間	投与開始日より最長 6 カ月間（ただし、本剤投与中止・転院した場合は、その時点までとする。）
実施施設数	125 施設
収集症例数	258 例
安全性解析対象症例数	250 例
有効性解析対象症例数	191 例
備考	本調査は医薬品リスク管理計画が公開される前に完了した。

表4 製造販売後臨床試験Ⅰの概要

製造販売後臨床試験Ⅰ（国内第Ⅰ相臨床試験（HER2 陽性の進行・再発乳癌）からの継続試験）	
目的	国内第Ⅰ相試験の継続投与試験は、HER2 陽性の進行・再発乳癌を対象として、本剤単剤の静脈内投与時における安全性、忍容性及び薬物動態を検討し、併せて、有効性について探索的に検討する試験であり、製造販売承認日以降、製造販売後臨床試験として継続した。
試験デザイン	中央登録方式による多施設共同オープン試験
対象患者	HER2 陽性の進行・再発乳癌患者
実施期間	国内第Ⅰ相試験は平成 21 年 9 月から開始し、本剤の製造販売承認日（平成 25 年 9 月 20 日）以降、平成 26 年 6 月まで製造販売後臨床試験として継続した。
用法・用量	Continual Reassessment Method [*] に基づいて、各被験者の 1 回投与量（1.8、2.4、3.6 mg/kg）を決定し、21 日間ごとに点滴静注する。
観察期間	各被験者の治験期間は、同意取得日から最終の安全性フォローアップ観察日までとする。
予定症例数	12 例（コホート 1：1.8 mg/kg 群 1 例以上、コホート 2：2.4 mg/kg 群 3 例以上、コホート 3：3.6 mg/kg 群 3 例以上）
評価項目	安全性評価項目：重篤な有害事象、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン 有効性評価項目：RECISTによる腫瘍縮小効果
投与症例数	10 例（国内第Ⅰ相試験の組入れ患者）、1 例（製造販売承認日以降）
安全性解析対象症例数	10 例（国内第Ⅰ相試験の組入れ患者）、1 例（製造販売承認日以降）
有効性解析対象症例数	10 例（国内第Ⅰ相試験の組入れ患者）
備考	本臨床試験は医薬品リスク管理計画が公開される前に完了した。 [*] 用量と DLT 発現確率との関係を用量反応曲線としてモデル化し、用量反応曲線に基づいて各被験者への投与量を決定する。用量反応曲線は、その時点までに観察された DLT 発現有無の情報をもとに逐次的に更新（ベイズ推定）されるため、その時点で得られている知見から最も MTD に近いと推定される用量が登録された被験者への投与用量として逐次決定される。

表5 製造販売後臨床試験Ⅱの概要

製造販売後臨床試験Ⅱ（国内第Ⅱ相臨床試験（HER2 陽性の局所進行・再発又は転移性乳癌）からの継続試験）	
目的	国内第Ⅱ相試験は、HER2 陽性の局所進行・再発又は転移性乳癌に対する抗悪性腫瘍剤による全身性化学療法歴及びトラスツズマブによる治療歴を有する患者を対象として本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討する試験であり、製造販売承認日以降、製造販売後臨床試験として継続した。
試験デザイン	多施設共同単群試験
対象患者	HER2 陽性の手術不能の局所進行・再発又は転移性乳癌
実施期間	国内第Ⅱ相試験は平成 22 年 9 月から開始し、本剤の製造販売承認日（平成 25 年 9 月 20 日）以降、平成 26 年 6 月まで製造販売後臨床試験として継続した。
用法・用量	3.6 mg/kg を 21 日間隔にて点滴静注する。

表 5 製造販売後臨床試験Ⅱの概要（続き）

観察期間	各被験者の治験期間は同意取得日から最終観察日までとする。中止基準に抵触しない限り投与を継続することができる。なお、最終観察日は中止時観察日、若しくは治験薬最終投与後 28 日目までのいずれか遅い日までとする。ただし、治験薬最終投与後 28 日目までに乳癌に対する後治療を開始する場合には、後治療開始前までを各被験者の治験期間とする。
予定症例数	70 例
評価項目	安全性評価項目：重篤な有害事象、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン 有効性評価項目：治験責任医師の評価に基づく奏効率、無増悪生存期間、全生存期間、臨床的有用率
投与症例数	73 例（国内第Ⅱ相試験の組入れ患者）5 例（製造販売承認日以降）
安全性解析対象症例数	73 例（国内第Ⅱ相試験の組入れ患者）5 例（製造販売承認日以降）
有効性解析対象症例数	73 例（国内第Ⅱ相試験の組入れ患者）
備考	本臨床試験は医薬品リスク管理計画が公開される前に完了した。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 6 及び表 7 に示す追加のリスク最小化活動が実施された。

表 6 誤投与防止を目的とした対策の概要

誤投与防止を目的とした対策	
目的	本剤の一般名であるトラスツズマブ エムタンシンは販売名ハーセプチンの一般名であるトラスツズマブと類似しており、医療現場では本剤とトラスツズマブとの取り違いにより、誤った用法・用量で投与される可能性があるため、本剤の誤投与防止を促す。
具体的な方法	1) 添付文書の重要な基本的注意及び過量投与の項への注意喚起の記載 2) トラスツズマブとの判別が容易となる包装パッケージ、バイアルラベル等の色の設定 3) 誤投与防止を目的とした資料を作成し、情報提供と注意喚起
実施期間	平成 25 年 9 月 20 日より継続中
備考	

表 7 医療従事者向け資料の作成と提供の概要

医療従事者向け資料の作成と提供	
目的	医療従事者に対して、臨床試験等における副作用概況、投与前・投与中の注意事項等に関する情報等を提供することにより、本剤の副作用を未然に防ぐ又は投与中に発現した副作用の重篤化を防ぐことを目的とする。
安全性検討事項	間質性肺疾患
具体的な方法	1) 医薬情報担当者が提供、説明し、資料（医療関係者の方へのお願い カドサイラの注意を要する副作用とその対策－HER2 陽性乳癌の術後薬物療法による間質性肺疾患－）の活用を依頼する。 2) 企業ホームページに掲載する。 3) 医薬品医療機器総合機構ホームページに掲載する。
実施期間	令和 2 年 8 月 21 日より継続中
備考	

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 安全性検討事項

本剤の安全性検討事項のうち、重要な特定されたリスクとされた副作用について、使用成績調査における副作用発現状況は表 8 のとおりであった。発現割合が高かった肝機能障害／結節性再生性過形成及び血小板減少症について、承認時までの臨床試験の結果と比べて、いずれも発現傾

向の変化は認められず、また、添付文書の「重大な副作用」に肝機能障害、肝不全、結節性再生性過形成及び血小板減少症を記載し注意喚起していることから、新たな対応は不要と判断した。

表 8 使用成績調査における副作用発現状況

安全性解析対象症例数	250 例	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数（発現割合%）	発現症例数（発現割合%）
重要な特定されたリスク	—	—
間質性肺疾患※ ¹	0 (0)	0 (0)
肝機能障害／結節性再生性過形成※ ²	7 (2.8)	104 (41.6)
心機能障害（左室機能不全、うっ血性心不全）※ ³	2 (0.8)	2 (0.8)
過敏症※ ⁴	0 (0)	0 (0)
Infusion reaction※ ⁵	0 (0)	3 (1.2)
血小板減少症※ ⁶	14 (5.6)	125 (50.0)
末梢神経障害※ ⁷	0 (0)	7 (2.8)

MedDRA/J version 20.0

各リスクの定義において、MedDRA を省略し、基本語を PT、MedDRA 標準検索式を SMQ と略す。

※¹：SMQ「間質性肺疾患」（広域）に該当する事象

※²：SMQ「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸」（広域）、SMQ「肝不全・肝線維症・肝硬変およびその他の肝細胞障害」（広域）、SMQ「非感染性肝炎」（広域）、SMQ「良性肝新生物（嚢胞およびポリープを含む）」（広域）、SMQ「悪性および詳細不明の肝新生物」（広域）、SMQ「肝臓関連臨床検査・徴候および症状」（広域）のいずれかに該当する事象

※³：SMQ「心不全」（狭域）又は PT 左室機能不全のいずれかに該当する事象

※⁴：SMQ「アナフィラキシー反応」（狭域）、SMQ「血管浮腫」（狭域）又は PT 過敏症のいずれかに該当する事象

※⁵：PT 注入に伴う反応（発現時期に関わらず）、又は PT 潮紅、悪寒、発熱、呼吸困難、低血圧、喘鳴、気管支痙攣、頻脈（いずれも本剤投与日の発現に限る）のいずれかに該当する事象

※⁶：SMQ「造血障害による血小板減少症」（広域）に該当する事象

※⁷：SMQ「末梢性ニューロパチー」（広域）に該当する事象

重要な不足情報である「肝機能障害を有する患者における安全性」について、肝機能障害を有する患者での副作用発現割合は 92.3%（12/13 例）、肝機能障害がない患者での副作用発現割合は 68.4%（162/237 例）であり、肝機能障害を有する患者での副作用発現割合が高い傾向を示した。この理由については、肝機能障害を有する患者数が少ないため、検討困難であったが、肝機能障害を有する患者で認められた重篤な副作用 4 例 8 件のうち、「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用は、高カルシウム血症が 1 例、食道静脈瘤出血が 1 例であり、いずれも本剤以外の要因として原疾患又は合併症による影響が考えられた。また、肝機能障害を有する患者で認められた非重篤な副作用 12 例 34 件のうち、「使用上の注意」から予測できない副作用は、血中尿素増加の 1 例であった。以上から、使用成績調査において、肝機能障害を有する患者で副作用発現割合が高くなる傾向を示しているものの、肝機能障害を有する患者における安全性に関して新たな懸念は認められなかったこと、海外において実施された、肝機能の低下が本剤の薬物動態及び安全性に与える影響を検討することを目的とした臨床試験（BO25499 試験）において、軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者では明確な影響は認められなかったこと等から、現時点で新たな対応は不要と判断した。なお、肝機能障害を有する患者における安全性に関しては、今後ともこれまでと同様に、通常の医薬品安全性監視活動として、情報収集に努めることとした。

4.2. 製造販売後臨床試験Ⅰ（第Ⅰ相臨床試験の継続投与試験からの移行試験）

安全性解析対象症例における副作用発現割合は 100%（1/1 例）であり、発現した副作用は悪心であった。

4.3. 製造販売後臨床試験Ⅱ（第Ⅱ相臨床試験の継続投与試験からの移行試験）

安全性解析対象症例における副作用発現割合は 60.0% (3/5 例)、発現件数は 9 件であった。発現した副作用は蜂巣炎、低アルブミン血症、潮紅、呼吸困難、鼻出血、皮膚乾燥、血中ビリルビン増加、好中球数減少、白血球数減少（各 1 件）であり、承認時までの臨床試験及び使用成績調査における副作用の種類と同様であった。

4.4. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時点の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 353 例 409 件、予測できない（以下、「未知の」）重篤な副作用は 132 例 190 件、未知の非重篤な副作用は 106 例 143 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時点における未知の副作用のうち、MedDRA 基本語別で総数 3 件以上の副作用の発現状況は表 9 のとおりであった。未知の副作用について、「使用上の注意」の改訂等の対応を検討した結果、いずれも原疾患、併用薬等の複数の要因が考えられる症例、あるいは情報不足により評価が困難な症例等で、本剤との関連性が明確な症例の集積が認められていないことから、現時点では「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表 9 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数※	症例数	件数※	症例数	件数※
合計	229	333	132	190	106	143
感染症および寄生虫症	11	11	8	8	3	3
蜂巣炎	3	3	1	1	2	2
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	17	19	13	15	4	4
腫瘍出血	10	11	7	8	3	3
血液およびリンパ系障害	19	19	11	11	8	8
骨髄抑制	4	4	2	2	2	2
血液毒性	3	3	0	0	3	3
血球減少症	3	3	3	3	0	0
代謝および栄養障害	19	24	12	16	7	8
高アンモニア血症	4	4	4	4	0	0
高カルシウム血症	3	3	3	3	0	0
低アルブミン血症	8	8	1	1	7	7
腫瘍崩壊症候群	5	5	5	5	0	0
神経系障害	12	15	9	11	3	4
意識変容状態	3	3	3	3	0	0
脳梗塞	2	3	2	3	0	0
眼障害	15	18	8	10	7	8
角膜障害	6	6	3	3	3	3
心臓障害	12	16	8	12	4	4
頻脈	4	4	0	0	4	4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	23	27	17	21	6	6
肺障害	6	6	6	6	0	0
胸水	3	3	2	2	1	1
気胸	1	3	1	3	0	0
呼吸不全	3	3	3	3	0	0
胃腸障害	29	34	21	24	9	10
腹水	4	4	4	4	0	0
食道静脈瘤出血	4	4	4	4	0	0

表9 「使用上の注意」から予測できない主な副作用（続き）

肝胆道系障害	13	18	12	16	2	2
肝硬変	5	5	5	5	0	0
皮膚および皮下組織障害	16	18	1	2	15	16
皮膚障害	4	4	0	0	4	4
皮膚色素過剰	6	6	0	0	6	6
腎および尿路障害	12	15	7	9	6	6
腎機能障害	5	5	3	3	2	2
一般・全身障害および投与部位の状態	30	33	13	13	17	20
死亡	6	6	6	6	0	0
異常感	2	3	0	0	2	3
末梢腫脹	4	4	1	1	3	3
体調不良	4	4	0	0	4	4
注入部位血管外漏出	3	3	1	1	2	2
傷害、中毒および処置合併症	15	17	7	9	8	8
転倒	8	8	2	2	6	6

MedDRA/J version 24.0

*同一症例において基本語が同一となる副作用等が複数回発現した場合の「件数」は発現回数にて集計した。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

使用成績調査における本剤の有効性は、主治医が腫瘍の大きさの変化を RECIST（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors²⁾）に準じて判定し、本剤の奏効率³⁾を算出した。有効性解析対象症例における奏効率は28.8%（55/191例）であり、そのうち、完全奏効（CR）は4.2%（8/191例）、部分奏効（PR）は24.6%（47/191例）であった。承認時までの国内第Ⅱ相試験と本調査では、患者背景、効果判定者（本調査は主治医、国内第Ⅱ相試験では効果判定委員会）、観察期間（本調査は最長6カ月、国内第Ⅱ相試験では最長1年超）等が異なるため、国内第Ⅱ相試験の奏効率（38.4%（28/73例）、平成■年■月■日データカットオフ）との直接比較は困難なものの、本調査においても一定の奏効率が得られていることから、本剤の有効性に特段の問題はないと考えた。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は21件、研究報告は1件であった。その概要は表10のとおりであり、情報入手時点で添付

²⁾ 治療開始前に腫瘍の大きさをCT等の画像診断で計測し、大きな腫瘍5つを選びそれを標的病変、それ以外の腫瘍を非標的病変とする。治療経過中の腫瘍の大きさの変化を、完全奏効（Complete Response：CR、すべての標的病変の消失もしくはリンパ節の場合は短径10 mm未満に縮小）、部分奏効（Partial Response：PR、治療開始前より30%以上縮小）、進行（Progressive Disease：PD、治療経過中に最も腫瘍が小さい時より20%以上腫瘍が増大かつ径にして5 mm以上の増大）、安定（Stable Disease：SD、部分奏効と進行の間の状態）、評価不能（Not Evaluable：NE、画像検査/測定未実施もしくは一部病変の評価のみ実施）で判定。

³⁾ 奏効率はCR及びPRと判定された症例割合とした。

文書改訂の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 10 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① カナダ等において、本剤とハーセプチンの一般名類似による投薬過誤のリスクについて注意喚起された（5 件）。 ② 企業中核データシート（CCDS）の本剤の避妊期間と授乳を避ける期間を 6 カ月から 7 カ月に変更され、欧州製品概要（SmPC）、米国添付文書（USPI）等に反映された（3 件）。 ③ USPI に出血が追記された（平成 26 年 8 月）。 ④ CCDS に軽度又は中等度肝障害患者に対する本剤の使用に関する情報が追記された（平成 27 年 9 月）。 ⑤ SmPC に肝機能障害を有する患者に対する注意が追記された（平成 28 年 2 月） ⑥ SmPC に EMILIA 試験[*]のフォローアップ解析結果〔全生存期間、副作用発現頻度等〕が反映された（平成 28 年 4 月）。 ⑦ USPI に胚・胎児毒性、避妊・授乳及び肝機能障害患者における本剤の使用に関する記載が追記・修正された（平成 28 年 5 月）。 ⑧ 血小板減少症と関連のない出血事象や他の既知のリスク因子が認められたことから、CCDS に出血の項が追加され、SmPC が改訂された（2 件）。 ⑨ USPI に市販後に報告された副作用として腫瘍崩壊症候群が追記された（平成 30 年 10 月）。 ⑩ CCDS に左室駆出率が 40-49%の遠隔転移を伴う乳癌患者における安全性情報が追記され、USPI にも反映された（2 件）。 ⑪ スイスの Web サイトに、本剤 160 mg の再溶解に使用する注射用水の量が誤って記載されており、誤った調製によりカドサイラの過量投与を引き起こす可能性がある旨、注意喚起された（令和 3 年 1 月）。 ⑫ CCDS に市販後においてごく稀に血管外漏出後の表皮損傷又は壊死が観察されていることが追記された（令和 3 年 3 月）。 ⑬ SmPC に、新たに承認された一般名が類似しているトラスツズマブ デルクステカンとの取り違えに関する注意が追記された（令和 3 年 9 月）。
研究報告	① 本剤と脳への定位放射線治療の併用による放射線壊死発症リスクに関する報告（令和元年 7 月）。
備考	[*] EMILIA 試験：外国人症例（26 カ国）において、HER2 陽性転移性乳癌患者を対象として、本剤の有効性及び安全性を検討したランダム化、非盲検 2 群、比較試験

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本剤の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上