医薬品リスク管理計画対象製品

日本標準商品分類番号 874291

総合製品情報概要

抗悪性腫瘍剤 / チロシンキナーゼ阻害剤

薬価基準収載

カプレルサ®錠100mg

バンデタニブ製剤　Caprelsa® Tablets

劇薬 / 処方箋医薬品注)　　注）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を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 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、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、疲労等）の確認、胸部画像検査の実施等、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、適切な処置を行うこと。[8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

1.3 QT間隔延長があらわれることがあるので、定期的な心電図検査及び電解質検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。また、QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤と併用する場合には、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使用すること。[2.2、7.1、8.2、9.1.2、10.2、11.1.2 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 先天性QT延長症候群のある患者[QT間隔延長が増悪するおそれがある。][1.3、8.2、9.1.2、10.2、11.1.2 参照]

2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5 参照]

製造販売
サノフィ株式会社

INDEX

開発の経緯 2
特性 3
製品情報 5
1. 警告 5
2. 禁忌 5
3. 組成･性状 6
4. 効能又は効果 6
6. 用法及び用量 6
7. 用法及び用量に関連する注意 7
8. 重要な基本的注意 7
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 8
10. 相互作用 9
11. 副作用 10
14. 適用上の注意 11
15. その他の注意 11
警告、禁忌、特定の背景を有する患者に関する注意の設定理由 12
臨床成績 16
国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（試験98） 16
海外第Ⅲ相試験（試験58）（海外データ） 19
副作用 26
薬物動態 30
1. 血漿中濃度 30
2. 吸収（外国人データ） 31
3. 分布（*in vitro*） 31
4. 代謝（外国人データ、*in vitro*） 31
5. 排泄（外国人データ） 31
6. 特殊集団における薬物動態 31
(1)腎機能障害患者における薬物動態（外国人データ） 31
(2)肝機能障害患者における薬物動態（外国人データ） 32
7. 薬物相互作用 32
8. QTc間隔に及ぼす影響（外国人データ） 32
薬効薬理 33
作用機序 33
非臨床試験 34
安全性薬理試験及び毒性試験 35
安全性薬理試験 35
毒性試験 36
有効成分に関する理化学的知見 38
製剤学的事項 39
取扱い上の注意 40
包装 40
関連情報 40
承認条件 40
主要文献 41
製造販売業者の氏名又は名称及び住所（文献請求先及び問い合わせ先を含む） 42
作成又は改訂年月 42

開発の経緯

カプレルサ® 錠 100mg（一般名：バンデタニブ）は血管内皮増殖因子受容体 2（VEGFR-2）、上皮増殖因子受容体（EGFR）及び Rearranged during Transfection（RET）の各チロシンキナーゼを標的とするマルチキナーゼ阻害剤です。これらのチロシンキナーゼは甲状腺癌の発病及び病勢の進行において重要なシグナル伝達経路にあることから、甲状腺癌患者において臨床的ベネフィットが得られる可能性が示唆され、甲状腺癌治療薬*としてのカプレルサの開発が開始されました。

海外では、甲状腺髄様癌（MTC）患者を対象とした 2 つの第Ⅱ相試験が実施され、本剤の忍容性及び抗腫瘍効果が確認されました。さらに、MTC 患者を対象とした二重盲検無作為化プラセボ対照第Ⅲ相試験が実施されました。その結果、プラセボとの比較において、主要評価項目である無増悪生存期間の統計学的に有意な延長が認められました。これらの結果をもとに、米国、欧州、カナダ等において、MTC に対する承認を取得しました。

国内では、日本人 MTC 患者を対象に、本剤の安全性、有効性を評価する第Ⅰ / Ⅱ相試験が実施されました。この試験では、海外第Ⅲ相試験の結果とほぼ同様の有効性が認められました。以上の結果から、外国人 MTC 患者で認められたカプレルサの有効性は、日本人 MTC 患者でも同様に期待できると考えられました。なお、カプレルサは 2013 年 12 月に希少疾病用医薬品の指定を受け、2014 年 12 月に本剤製造販売承認申請を行い、2015 年 9 月に「根治切除不能な甲状腺髄様癌」の効能・効果で製造販売承認を取得しました。

*本邦における効能又は効果は「根治切除不能な甲状腺髄様癌」です。

特性

1. マルチキナーゼ阻害剤です

—— 3つのチロシンキナーゼ（RET、EGFR、VEGFR）を同時に阻害します。

—— 腫瘍に直接作用して増殖を抑制し（*in vitro*、マウス）、また、血管内皮細胞にも作用して腫瘍の転移に関わる血管新生を抑制しました（*in vitro*、マウス）。

（33～34頁参照）

2. 根治切除不能な甲状腺髄様癌※患者を対象とした海外第Ⅲ相試験によってPFS*延長が示された分子標的治療薬です

*無増悪生存期間：治療中や治療後にがんが進行せず安定した状態である期間

—— 画像中央判定に基づくPFS中央値は、カプレルサ群で十分なイベント数が得られずPFS中央値を算出することができないものの、Weibullモデルによる推定値は30.5ヵ月、プラセボ群は19.3ヵ月であり、本剤はプラセボに対し統計学的に有意な延長を示しました（検証的な解析項目、治療のみを因子としたログランク検定、ハザード比0.46、95%信頼区間0.31-0.69、p=0.0001）。

（22頁参照）

3. 根治切除不能な甲状腺髄様癌※を対象とした海外第Ⅲ相試験において、客観的奏効率［ORR（CR+PR）］、病勢コントロール率（DCR）、カルシトニンと癌胎児性抗原（CEA）の生化学的反応率の改善が認められた分子標的治療薬です

—— ORRは、カプレルサ群で45.0%（104/231例）、プラセボ群で13.0%（13/100例）であり、統計学的な有意差が認められました（治療のみを因子としたロジスティック回帰モデル、オッズ比5.48、95%信頼区間2.99-10.79、p<0.0001、名目上のp値）。また、DCRは、カプレルサ群で86.6%（200/231例）、プラセボ群で71.0%（71/100例）であり、統計学的な有意差が認められました（治療のみを因子としたロジスティック回帰モデル、オッズ比2.64、95%信頼区間1.48-4.69、p=0.0010、名目上のp値）。カルシトニンの生化学的反応率は、カプレルサ群で69.3%（160/231例）、プラセボ群で3.0%（3/100例）であり、統計学的な有意差が認められました（治療のみを因子としたロジスティック回帰モデル、オッズ比72.86、95%信頼区間26.2-303.2、p<0.0001、名目上のp値）。CEAの生化学的反応率は、カプレルサ群で51.5%（119/231例）、プラセボ群で2.0%（2/100例）であり、統計学的な有意差が認められました（治療のみを因子としたロジスティック回帰モデル、オッズ比52.03、95%信頼区間15.95-320.3、p<0.0001、名目上のp値）。

（22～24頁参照）

4. 1日1回の経口薬です

—— 通常、成人には1日1回3錠（300mg）を経口投与します。なお、患者の状態により適宜減量します。

（6頁参照）

※本剤の効能又は効果は「根治切除不能な甲状腺髄様癌」です。

5.

カプレルサの重大な副作用として、間質性肺疾患（0.4%）、QT間隔延長（13.9%）、心室性不整脈（Torsade de pointesを含む）（頻度不明）、心障害（6.1%）、重度の下痢（9.4%）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis:TEN）（頻度不明）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）、多形紅斑（頻度不明）、重度の皮膚障害（20.4%）、高血圧（27.3%）、血圧上昇（1.2%）、高血圧クリーゼ（1.2%）、可逆性後白質脳症症候群（頻度不明）、腎不全（0.4%）、蛋白尿（9.8%）等の腎障害、低カルシウム血症（6.1%）、ALT増加（3.3%）、AST増加（3.7%）、血中ビリルビン増加（頻度不明）等の肝障害、鼻出血（4.9%）、血尿（0.4%）、くも膜下出血（頻度不明）等の出血、小腸穿孔（0.4%）等の消化管穿孔、動脈解離（頻度不明）が報告されています。
また、10%以上で報告されたカプレルサのその他の副作用としては皮膚症状（発疹、ざ瘡、皮膚乾燥、皮膚炎、そう痒症等）、下痢、悪心、食欲減退、角膜混濁、疲労が報告されています。
カプレルサの副作用については、電子化された添付文書の副作用および各臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

「警告、禁忌を含む注意事項等情報」の改訂に十分ご留意ください。

2024年2月改訂（第2版）

1. 警告

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を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 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、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、疲労等）の確認、胸部画像検査の実施等、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、適切な処置を行うこと。[8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

1.3 QT間隔延長があらわれることがあるので、定期的な心電図検査及び電解質検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。また、QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤と併用する場合には、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使用すること。[2.2、7.1、8.2、9.1.2、10.2、11.1.2 参照]

2. 禁忌

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 先天性QT延長症候群のある患者[QT間隔延長が増悪するおそれがある。][1.3、8.2、9.1.2、10.2、11.1.2 参照]

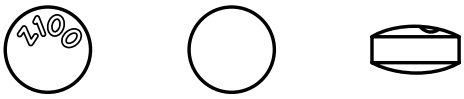
2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5 参照]

3. 組成･性状

3.1 組成

有効成分	1錠中 バンデタニブ100mg
添加剤	リン酸水素カルシウム水和物、結晶セルロース、クロスポビドン、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール300、酸化チタン

3.2 製剤の性状

色･剤形	白色のフィルムコーティング錠
外形	
直径(mm)	約8.5
厚さ(mm)	約3.9
質量(g)	約0.26
識別コード	Z100

4. 効能又は効果

根治切除不能な甲状腺髄様癌

6. 用法及び用量

通常、成人にはバンデタニブとして1回300mgを1日1回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 副作用により本剤を減量、休薬又は中止する場合には、副作用の症状、重症度に応じて以下の基準を考慮すること。[1.3、8.2、11.1.2 参照]

	休薬・減量基準	投与量調節
QT 間隔延長	500msec を超える QTcB	QTcB が 480msec 以下に軽快するまで本剤を休薬し、再開する場合には休薬前の投与量から減量すること。本剤を休薬し、6 週間以内に 480msec 以下に軽快しない場合には、本剤の投与を中止すること。
その他の副作用	グレード 3 以上	回復又はグレード 1 に軽快するまで本剤を休薬し、再開する場合には休薬前の投与量から減量すること。

グレードは Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）ver.4 に準じる。

7.2 本剤を減量する場合には、1日1回200mgに減量し、その後必要であれば100mgに減量すること。

7.3 本剤と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。

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、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認、定期的な胸部画像検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて動脈血酸素分圧（PaO_2）、動脈血酸素飽和度（SpO_2）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（A-aDO_2）、肺拡散能力（DLco）等の検査を行うこと。[1.2、9.1.1、11.1.1 参照]

8.2 QT間隔延長があらわれることがあるので、投与開始前及び投与中は定期的に心電図検査及び電解質検査（カリウム、マグネシウム、カルシウム等）を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて電解質を補正すること。[1.3、2.2、7.1、9.1.2、10.2、11.1.2 参照]

8.3 重篤な心障害があらわれることがあるので、投与開始前及び投与中はこれらの症状の発現状況･重篤度等に応じて適宜心機能検査（心エコー等）を行い、患者の状態を十分に観察すること。[9.1.3、11.1.3 参照]

8.4 血圧の上昇があらわれることがあるので、投与開始前及び投与中は定期的に血圧測定を行い、患者の状態を十分に観察すること。[9.1.4、11.1.7 参照]

8.5 肝障害があらわれることがあるので、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。[11.1.11 参照]

8.6 手足症候群、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis:TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑等の皮膚障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて皮膚科を受診するよう、患者に指導すること。[11.1.5 参照]

8.7 創傷治癒を遅らせる可能性があるので、外科的処置が予定されている場合には、外科的処置の前に本剤の投与を中断すること。外科的処置後の投与再開は、患者の状態に応じて判断すること。

8.8 霧視等の重篤な眼障害があらわれることがあるので、投与中は定期的に眼の異常の有無を確認すること。異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。

8.9 疲労、霧視等があらわれることがあるので、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事する際には注意するよう患者に十分に説明すること。

8.10 定期的に血清カルシウム濃度を測定すること。[11.1.10 参照]

8.11 定期的に甲状腺刺激ホルモン濃度を測定すること。

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
間質性肺疾患が増悪又は発現するおそれがある。[1.2、8.1、11.1.1 参照]

9.1.2 QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者
QT間隔延長が起こるおそれがある。[1.3、2.2、8.2、10.2、11.1.2 参照]

9.1.3 心不全症状のある患者又はその既往歴のある患者
症状が増悪するおそれがある。[8.3、11.1.3 参照]

9.1.4 高血圧症の患者
高血圧が増悪するおそれがある。[8.4、11.1.7 参照]

9.2 腎機能障害患者
本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇することが報告されている。[16.6.1 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、本剤投与中及び最終投与後4カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[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。動物実験(ラット)で胎児死亡、胎児発育遅延、心血管系の奇形等が報告されている。[2.3、9.4 参照]

9.6 授乳婦
授乳しないことが望ましい。動物実験(ラット)で乳汁中へ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。一般に、生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

本剤はCYP3A4の基質となる。また、本剤は有機カチオントランスポーター2（OCT2）及びP-糖蛋白を阻害することが示されている。

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
抗不整脈剤 　キニジン 　プロカインアミド 　ジソピラミド等 QT間隔延長を起こすおそれがある他の薬剤 　オンダンセトロン 　クラリスロマイシン 　ハロペリドール等 ［1.3、2.2、8.2、9.1.2、11.1.2参照］	QT間隔延長を起こす又は悪化させるおそれがあるので、QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤と併用する場合には、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使用すること。	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るため、併用により作用が増強するおそれがある。
CYP3A誘導剤 　フェニトイン 　カルバマゼピン 　リファンピシン 　バルビツール酸系薬物 　セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品等 ［16.7.1 参照］	CYP3A誘導剤との併用により、本剤の血漿中濃度が低下するおそれがある。	本剤の代謝には主にCYP3A4が関与しているため、左記薬剤のようなCYP3A誘導剤との併用で、本剤の代謝が亢進し血漿中濃度が低下する可能性がある。
OCT2 の基質となる薬剤 　メトホルミン等 ［16.7.2 参照］	OCT2基質との併用により、OCT2基質の血漿中濃度が上昇するおそれがある。	本剤はOCT2の阻害剤であるため、OCT2基質との併用によりOCT2基質の血漿中濃度が増加する可能性がある。
P-糖蛋白の基質となる薬剤 　ジゴキシン 　アリスキレン 　フェキソフェナジン 　サキサグリプチン 　シタグリプチン等 ［16.7.3 参照］	P-糖蛋白基質との併用により、P-糖蛋白基質の血漿中濃度が上昇するおそれがある。	本剤はP-糖蛋白の阻害剤であることから、本剤とP-糖蛋白基質との併用によりP-糖蛋白基質の血漿中濃度が増加する可能性がある。

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(0.4%)

間質性肺疾患(間質性肺炎、肺臓炎、肺線維症、急性呼吸窮迫症候群等)があらわれることがある。[1.2、8.1、9.1.1 参照]

11.1.2 QT間隔延長(13.9%)、心室性不整脈(Torsade de pointesを含む)(頻度不明)

[1.3、2.2、7.1、8.2、9.1.2、10.2 参照]

11.1.3 心障害(6.1%)

頻脈性不整脈(心房細動、頻脈等)、心不全等の心障害があらわれることがある。[8.3、9.1.3 参照]

11.1.4 重度の下痢(9.4%)

脱水、電解質異常等の異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。

11.1.5 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis:TEN)(頻度不明)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)、多形紅斑(頻度不明)

[8.6 参照]

11.1.6 重度の皮膚障害(20.4%)

光線過敏反応、発疹、皮膚潰瘍等の重度の皮膚障害があらわれることがある。

11.1.7 高血圧

高血圧(27.3%)、血圧上昇(1.2%)、高血圧クリーゼ(1.2%)等があらわれることがある。必要に応じて降圧剤の投与等を行うとともに、重症、持続性又は通常の降圧治療でコントロールできない高血圧があらわれた場合には本剤の休薬を行うこと。また、高血圧クリーゼがあらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.4、9.1.4 参照]

11.1.8 可逆性後白質脳症症候群(頻度不明)

痙攣、頭痛、視覚障害、錯乱、皮質盲等が認められた場合には投与を中止し、血圧のコントロール等の適切な処置を行うこと。

11.1.9 腎障害

腎不全(0.4%)、蛋白尿(9.8%)等があらわれることがある。

11.1.10 低カルシウム血症(6.1%)

異常が認められた場合には、カルシウム剤やビタミンD製剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.10 参照]

11.1.11 肝障害

ALT増加(3.3%)、AST増加(3.7%)、血中ビリルビン増加(頻度不明)等があらわれることがある。[8.5 参照]

11.1.12 出血

鼻出血(4.9%)、血尿(0.4%)、くも膜下出血(頻度不明)等があらわれることがある。

11.1.13 消化管穿孔

小腸穿孔(0.4%)等があらわれることがある。

11.1.14 動脈解離(頻度不明)

大動脈解離を含む動脈解離があらわれることがある[1)]。

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満
皮膚	皮膚症状（発疹、ざ瘡、皮膚乾燥、皮膚炎、そう痒症等）	手掌･足底発赤知覚不全症候群、脱毛症、爪の障害	長睫毛症、擦過傷、メラノサイト性母斑、毛髪成長異常、毛質異常、多汗症、寝汗
消化器	下痢、悪心、食欲減退	消化不良、嘔吐、腹痛、便秘、嚥下障害、口内炎、口内乾燥	膵炎、腹部膨満、唾液欠乏、放屁、胃腸音異常
呼吸器		咳嗽、呼吸困難、発声障害	鼻乾燥
筋･骨格系		無力症、関節炎、筋骨格系胸痛、筋痙縮	筋力低下
血液		ヘモグロビン増加、リンパ球減少症	貧血
内分泌		甲状腺機能低下症	
精神神経系		頭痛、睡眠障害（不眠症、嗜眠等）、うつ病、味覚異常、聴力低下、ニューロパチー、めまい、錯感覚、振戦、神経過敏、注意力障害、不安、性欲減退	口の感覚鈍麻、知覚過敏、感覚鈍麻
眼	角膜混濁	結膜炎、眼乾燥、視力障害、霧視	眼の障害、眼瞼浮腫、緑内障、羞明、光視症、マイボーム腺機能不全
その他	疲労	体重減少、脱水、体重増加、疼痛、ほてり、潮紅、全身健康状態低下、低カリウム血症、低マグネシウム血症、尿意切迫、発熱、浮腫	虚血性脳血管障害、狭心症、治癒不良、粘膜の炎症、低ナトリウム血症、意識消失、頻尿、末梢冷感

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラット反復投与毒性試験において、ヒトにおける曝露量よりも低い曝露量で、肺、肝臓、腎臓、脾臓等にリン脂質症に関連する所見（ミエリンの渦状形成による細胞質の空胞化）が認められた。

警告、禁忌、特定の背景を有する患者に関する注意の設定理由

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を十分説明し、同意を得てから投与すること。

【解説】

重大な副作用等の発現に際して、他の医療機関への搬送要否の判断を含め、迅速な臨床検査の実施等による的確な診断及び適切な対応が可能な医療施設において、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を行うことが適切と考え、本項を設定しました。

本剤を安全にご使用いただくため、インフォームド･コンセントや情報提供の徹底が必要であること、また、より適切な管理の下で使用していただく必要があるため、本項を設定し、注意喚起を行うこととしました。

1.2 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、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、疲労等）の確認、胸部画像検査の実施等、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、適切な処置を行うこと。[8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

【解説】

国内第I/II相試験（D4200C00098）において、本剤との関連性を否定できない間質性肺疾患が報告されています。また、肺癌（未承認）患者に対して実施した臨床試験において、間質性肺疾患による死亡例が報告されています。そのため、息切れ、呼吸困難、咳嗽、疲労及び発熱等の初期症状の観察及び胸部画像検査（X線検査及びCT検査等）等の実施などを十分に行うことで間質性肺疾患が早期に診断されるよう、本項を設定しました。初期症状を早期に把握するため、これらの初期症状があらわれた場合には、速やかに連絡するよう患者に説明してください。また、必要に応じて、呼吸器科専門医に相談してください。

1.3 QT 間隔延長があらわれることがあるので、定期的な心電図検査及び電解質検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。また、QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤と併用する場合には、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使用すること。[2.2、7.1、8.2、9.1.2、10.2、11.1.2 参照]

【解説】

国内外の臨床試験において、本剤との関連性を否定できないQT間隔延長が報告されています。また、海外の市販後においては、本剤との関連性を否定できないTorsade de pointesが発生し、死亡した症例が報告されています。

QT間隔延長は重篤な不整脈に至るおそれがあり、本剤投与後は心電図検査及び電解質検査を実施し、早期に異常を把握する必要があることから、本項を設定しました。また、QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤と併用する場合は、両薬剤の併用によりQT間隔延長を発症する可能性が高くなるため、本剤投与の有益性を十分考慮し、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使用してください。

QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤については、『カプレルサ錠　適正使用ガイド』をご参照ください。

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

【解説】

医薬品の一般的注意事項として設定しています。

本剤の成分に対し過敏症の既往のある患者に本剤を投与した場合、過敏症が発現する可能性が高いと考えられます。本剤には以下の成分が含まれていますので、本剤の投与に際しては、問診等を行い、これらの成分に対し過敏症の既往のある患者には、本剤を投与しないでください。

主成分：バンデタニブ

添加物：リン酸水素カルシウム水和物、結晶セルロース、クロスポビドン、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール300、酸化チタン

2.2 先天性QT延長症候群のある患者［QT間隔延長が増悪するおそれがある。］［1.3、8.2、9.1.2、10.2、11.1.2 参照］

【解説】

本剤投与後にQT間隔延長が報告されています。「QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者」は、Torsade de pointesの発現やQT間隔延長がより重篤化するおそれがあるため「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項に設定していますが、先天性QT延長症候群のある患者においては、より致命的な転帰に至る可能性があることから、禁忌に設定することとしました。

2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

【解説】

ラットで胚・胎児毒性及び催奇形性が報告されています。また、妊婦における使用経験がなく、安全性が確立されていないことから、禁忌に設定しました。

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

間質性肺疾患が増悪又は発現するおそれがある。[1.2、8.1、11.1.1 参照]

【解説】

本剤投与により、間質性肺疾患が発現するおそれがあります。また、間質性肺疾患を合併する患者に投与した場合、本剤投与により間質性肺疾患が重症化するおそれがあることから、本項を設定しました。

一般に、既存の肺病変（特に間質性肺炎）は間質性肺疾患のリスク因子と言われています（日本呼吸器学会　薬剤性肺障害の診断・治療の手引き）。間質性肺疾患を合併する患者又はその既往歴のある患者へ本剤を投与する際には、間質性肺疾患の初期症状の確認と定期的な胸部画像検査を実施し、間質性肺疾患の発現及び増悪に十分留意してください。

9.1.2 QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者

QT間隔延長が起こるおそれがある。[1.3、2.2、8.2、10.2、11.1.2 参照]

【解説】

本剤投与により、QT間隔延長が発現するおそれがあります。QT間隔延長のおそれのある患者又はその既往歴のある患者では、Torsade de pointesの発現やQT間隔延長をより重篤化するおそれがあることから、本項を設定しました。

9.1.3 心不全症状のある患者又はその既往歴のある患者

症状が増悪するおそれがある。[8.3、11.1.3 参照]

【解説】

本剤投与により、心不全が発現するおそれがあります。心不全症状を合併する患者又はその既往歴のある患者への投与は、心不全等を悪化させ、死亡につながる危険因子になる可能性があると考えられることから、注意喚起のため本項を設定しました。

9.1.4 高血圧症の患者

高血圧が増悪するおそれがある。[8.4、11.1.7 参照]

【解説】

本剤投与により、高血圧や高血圧クリーゼが発現するおそれがあります。高血圧症を合併する患者への投与は、高血圧を増悪させるおそれがあることから、注意喚起のため本項を設定しました。

9.2 腎機能障害患者

本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇することが報告されている。[16.6.1 参照]

【解説】

本剤の血中濃度に対する腎機能の影響を検討した海外薬物動態試験（D4200C00022）において、軽度（クレアチニンクリアランス[CrCL]：50mL/min以上80mL/min以下）、中等度（CrCL：30mL/min以上50mL/min未満）及び重度腎機能障害者（CrCL：30mL/min未満）では、腎機能が正常な健康被験者（CrCL：80mL/min超）に比べ、バンデタニブの曝露量はそれぞれ43%（軽度）、58%（中等度）及び74%（重度）高い値を示しました。腎機能障害患者では本剤の血中濃度が高くなることから、本剤の開始用量の減量を検討してください。

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4カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[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。動物実験（ラット）で胎児死亡、胎児発育遅延、心血管系の奇形等が報告されている。[2.3、9.4 参照]

【解説】

妊娠雌ラットに妊娠1～7日あるいは妊娠7～16日にバンデタニブを経口投与した結果、20mg/kg/日群で着床後死亡の増加がみられました。また10及び20mg/kg/日投与群では、胎児体重の低下が認められました。ラットの胚・胎児発生毒性試験では、25mg/kg/日投与群で、胚・胎児死亡、胎児発育遅延、心血管系の異常、頭蓋骨の早期骨化がみとめられました。ラットに1及び10mg/kg/日のバンデタニブを妊娠6日から、10mg/kg/日を妊娠16日から投与した出生前及び出生後の発生に関する試験では、出生前死亡の増加が妊娠6日から10mg/kg/日を投与した群でみられました。また、すべての投与群において出生児の生後発育の遅延がみられました。妊娠6日、あるいは妊娠16日に投与を開始したいずれの高用量群でも、出生児の生後発育の遅延が身体発育分化の軽度遅延として認められました。これらの動物試験結果及び、本剤には妊婦及び授乳婦における使用経験がなく、安全性が確立されていないことから本項を設定しました。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。

【解説】

ラットにおける試験で、本薬の乳汁中への移行が認められていることから本項を設定しました。授乳中の婦人への本剤投与は避け、治療上、本剤の投与がやむを得ず必要な場合には授乳を中止させてください。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

【解説】

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児を対象とした試験は実施していないことから本項を設定しました。

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。一般に、生理機能が低下していることが多い。

【解説】

海外第Ⅲ相試験（D4200C00058）において、40歳未満、40～64歳、65～74歳、75歳以上の年齢区分別に本剤の安全性プロファイルを検討した結果、65歳以上の高齢者群で明らかな安全性プロファイルの相違はみられませんでした。しかしながら、一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いと考えられることから本項を設定しました。高齢者へ投与する際には、患者の状態を観察しながら慎重に投与してください。

臨床成績

警告、禁忌を含む注意事項等情報等につきましては5～15頁をご参照ください。

本試験には、一部国内承認外の用法及び用量の成績が含まれていますが、
本剤の承認時評価資料のため、成績を掲載いたします。

国内第I/II相試験（試験98）[2)]

目　　的：根治切除不能な局所進行又は転移性甲状腺髄様癌の日本人患者を対象にカプレルサ300mg/日の安全性及び忍容性を検討する

デ ザ イ ン：国内多施設共同非盲検第I/II相試験

対　　象：根治切除不能な局所進行又は転移性甲状腺髄様癌の日本人患者14例

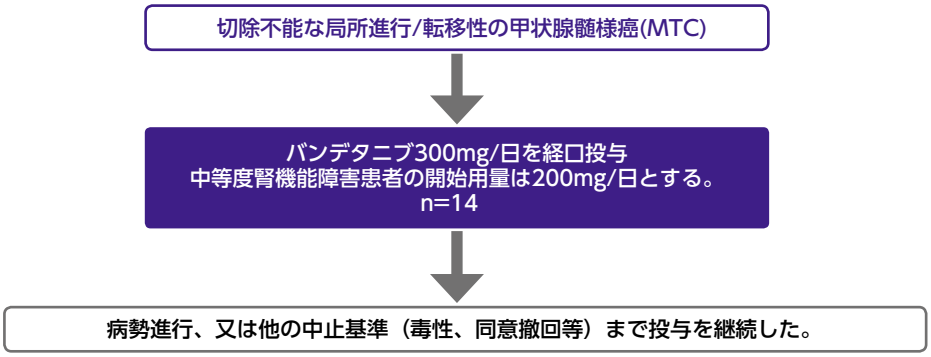
方　　法：カプレルサ300mg（中等度腎機能障害患者では200mg）を1日1回経口投与

評 価 項 目：<主要評価項目>
有害事象、バイタルサイン（血圧、脈拍、体温等）、臨床的に重要な臨床検査値の異常（血液生化学検査、血液学検査、尿検査等）、心電図の異常、胸部X線及び経皮的酸素飽和度　等
呼吸器症状、眼科検査等の診察で認められた症状は、有害事象として報告する。
<副次的評価項目>
客観的奏効率（ORR）　等

判 定 基 準：有害事象は、治験担当医師がCTCAE（有害事象共通用語規準3.0版）に基づいてグレードを判定した。ORRは、RECISTガイドライン第1.1版を用いて治験担当医師が評価した客観的な腫瘍縮小効果に基づいて算出した。

解 析 計 画：安全性は、治験薬の投与を少なくとも1回受け、投与後のデータが得られた全ての患者を含めた安全性解析対象集団に基づいて解析を実施し、記述的に要約した。全ての有害事象をMedDRA（ICH 医薬規制用語集）によってコード化した。有効性は、治験薬の投与を少なくとも1回受け、投与開始後に有効性データが得られたすべての患者を含めた有効性解析対象集団に基づいて解析を実施した。ORRの解析は測定可能病変が認められた患者のみを含め、点推定値と95%信頼区間を求めた。測定可能病変を有する患者については、56週における腫瘍サイズの最良変化率を示すウォーターフォールプロットを作成した。

治 験 期 間：2012年11月12日～2013年6月18日（最終患者の登録日）
データカットオフ日:2014年7月22日



2）社内資料（日本人甲状腺髄様癌患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験、2014）：承認時評価資料

注）本剤の用法及び用量は以下のとおりです。
6. 用法及び用量
通常、成人にはバンデタニブとして1回300mgを1日1回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

患者背景

		対象患者(n=14)
年齢	中央値(範囲)	52.5 (37-71)
性別	男性 女性	7例 (50.0%) 7例 (50.0%)
人種	アジア人	14例 (100.0%)
民族	日本人	14例 (100.0%)
WHO PS	(0)通常の活動ができる (1)激しい活動は制限される	9例 (64.3%) 5例 (35.7%)
原発巣	甲状腺	14例 (100.0%)
組織学的分化度	評価不能(GX)	14例 (100.0%)
組織型	髄様癌	14例 (100.0%)
初回診断からの期間	≦24ヵ月 >24ヵ月	2例 (14.3%) 12例 (85.7%)
全般的な分類	転移性[a] 局所進行[b] 局所進行及び転移性	11例 (78.6%) 0 3例 (21.4%)
局所進行部位	合計 頸部	2例 (14.3%) 2例 (14.3%)
転移部位	合計 骨及び運動器管 肝(胆嚢を含む) リンパ節 頸部 呼吸器	14例 (100.0%) 7例 (50.0%) 5例 (35.7%) 10例 (71.4%) 3例 (21.4%) 12例 (85.7%)
局所進行及び転移部位	合計 頸部	1例 (7.1%) 1例 (7.1%)

a 転移のみを有する患者

b 局所進行のみを有する患者

14例全例が転移を有する

＊ 投与継続例のすべてが病勢進行又は投与56週に達した時点(データカットオフ2014年7月22日)における解析時では、リンパ節転移を有する患者は9例(64.3%)から10例(71.4%)に修正された。

安全性（主要評価項目）

＜有害事象＞

カプレルサの投与期間中央値は、総投与期間で56.4週、実投与期間で53.6週でした。11例（78.6%）の患者で治験薬の休薬が行われました。休薬理由で多かったものは、有害事象［10例（71.4%）］でした。投与量の減量は8例（57.1%）の患者で行われ、すべて有害事象によるものでした。

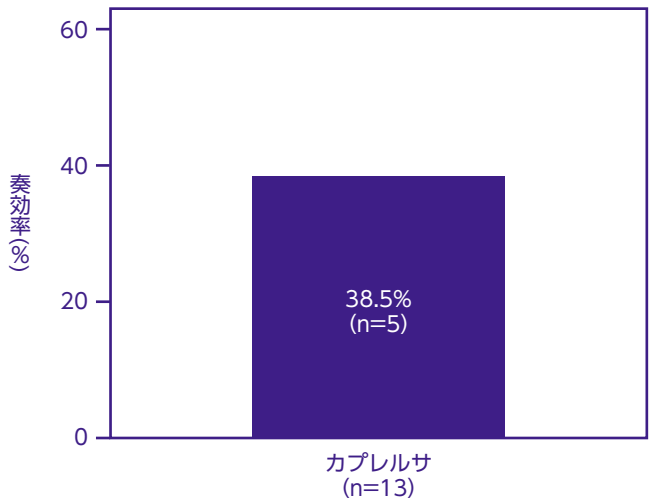
重篤な有害事象は4例（28.6%）に認められ、腎盂腎炎、倦怠感及び間質性肺疾患がそれぞれ1例ずつ、腹水及び疲労が1例でした。投与中止に至った有害事象は1例（7.1%、間質性肺疾患）で、腎盂腎炎が認められた1例を除いては、いずれも治験担当医師によりバンデタニブと関連ありと判断されました。頻度の高かった有害事象は、下痢11例（78.6%）、高血圧9例（64.3%）、発疹6例（42.9%）でした。本試験において、原疾患による死亡例が1例認められたものの、有害事象による死亡例は認められませんでした。

有効性（副次的評価項目）

＜客観的奏効率（ORR）＞

5例で奏効が認められ、ORRは38.5%（95%信頼区間:13.9-68.4%）でした。奏効例は全例が部分奏効（PR）でした。非奏効例であった8例（61.5%）に12週以上持続する安定（SD）が認められました。また、測定可能病変を有する患者全例について、病勢進行又は投与56週（いずれか早い方）に達した時点における標的病変の最良変化率により、腫瘍サイズの縮小が認められました。

客観的奏効率（ORR）*



＊最後に登録された患者がカプレルサ投与開始から少なくとも24週を経過した時点の奏効率

海外第Ⅲ相試験（試験58）（海外データ）[3、4)]

目　　的：根治切除不能な局所進行又は転移性甲状腺髄様癌患者を対象にカプレルサの有効性をプラセボと比較検討する

デザイン：国際多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相試験（海外23ヵ国）

対　　象：根治切除不能な局所進行又は転移性甲状腺髄様癌患者331例

方　　法：カプレルサ300mg（231例）又はプラセボ（100例）を1日1回経口投与（病勢進行時には治験薬の投与を中止して盲検を解除し、生存状況の追跡調査に進むか、又は非盲検下でカプレルサ300mgの投与を開始するかを選択可能にした）

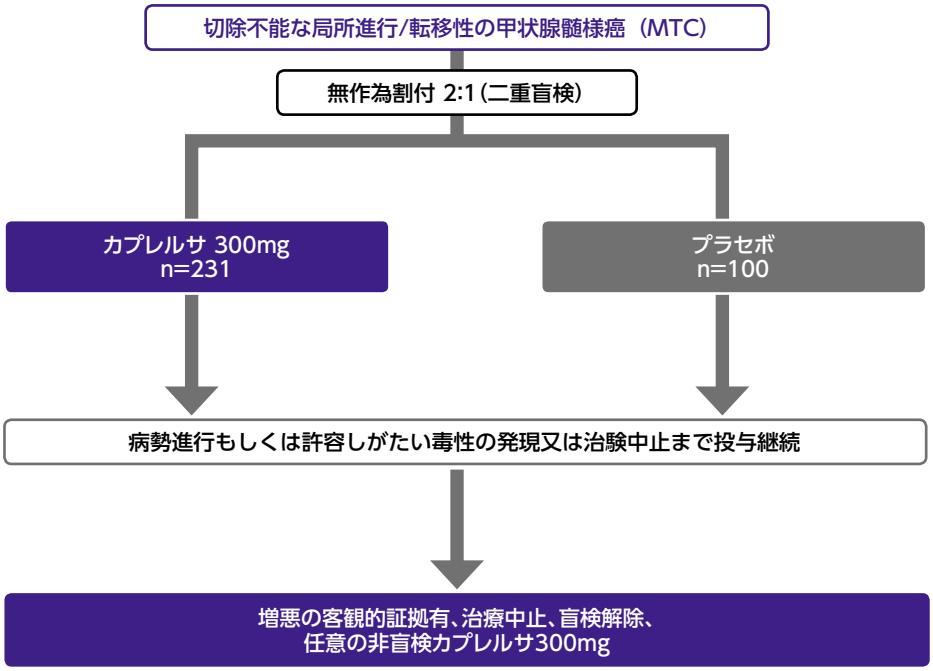
評価項目：<主要評価項目>
無増悪生存期間（PFS）（検証的な解析項目）
<副次的評価項目>
客観的奏効率（ORR）、病勢コントロール率（DCR）、全生存期間（OS）、カルシトニンと癌胎児性抗原（CEA）の生化学的反応率、疼痛悪化までの期間　等
<安全性評価項目>
有害事象　等

判定基準：病勢進行は改変RECISTガイドラインに基づいて確認した。画像データすべてについてアストラゼネカ社から独立した画像中央判定により進行及び奏効を評価した。各実施医療機関でもRECIST評価を実施したが、PFSの主要解析及び客観的な有効性の副次的評価項目の解析には画像中央判定によるRECIST評価を用いた。ただし、患者が非盲検治療を開始するまでに進行が認められなかった場合は、非盲検RECIST評価も用いてPFS、ORR及びDCRを算出した。
<ORR>
最良総合効果が完全奏功（CR）又は部分奏功（PR）である患者の割合と定義した。
<DCR>
最良総合効果がCR又はPR又は安定（SD）（24週間以上）の患者の割合と定義した。
<生化学的反応率>
生化学的最良総合効果がCR又はPRである患者の割合と定義した。
<疼痛悪化までの期間>
疼痛悪化は、疼痛発現後14日間改善しなかった場合を示す。疼痛悪化までの期間は、簡易疼痛調査票の疼痛に関する項目と患者の自己申告によるオピオイド鎮痛薬使用状況から求めた。
<有害事象>
治験担当医師がCTCAE（有害事象共通用語規準3.0版）に基づいてグレードを判定した。

解析計画：有効性の主要解析対象集団は、無作為割付された被験者を対象とした最大解析対象集団（Full Analysis Set:FAS）とした。有効性データは、病勢進行のイベントが90例以上みられた時点で解析することとした。全ての解析で名目両側有意水準を5%とした。OSに関しては名目有意水準を0.02%に調整し、2回の解析を行えるようにした（初回:PFS解析時点、最終:無作為割付例の50%超が死亡した時点）。PFS、OS及び疼痛悪化までの期間は、治療を唯一の因子とするログランク検定を用いて解析した。ORR、DCR及び生化学的反応率は治療を唯一の因子とするロジスティック回帰モデルを用いて解析した。安全性及び忍容性は有害事象、臨床検査データ、心電図データ、バイタルサイン及び体重に基づいて評価を行った。安全性解析対象集団は治験薬の投与を1回以上受けた患者を対象とし、実際に投与された治療に基づき要約した。なお、明らかに病勢進行に起因する事象及び死亡は、有害事象とはしなかった。

治験期間：2006年11月23日～2009年7月31日（データカットオフ日）

3）Wells SA Jr et al. J Clin Oncol. 2012; 30(2): 134-141.
本試験は、アストラゼネカ株式会社の資金提供により実施されました。
4）社内資料（甲状腺髄様癌患者を対象とした国際共同二重盲検無作為化第Ⅲ相臨床試験、2013）：承認時評価資料



患者背景

ベースライン時の特性		カプレルサ300mg n=231	プラセボ n=100
性別	男性	134例(58.0%)	56例(56.0%)
	女性	97例(42.0%)	44例(44.0%)
年齢	平均値(標準偏差)	50.7歳(14.1)	53.4歳(12.0)
年齢区分	18歳以上40歳未満	50例(21.6%)	10例(10.0%)
	40歳以上65歳未満	132例(57.1%)	70例(70.0%)
	65歳以上75歳未満	42例(18.2%)	17例(17.0%)
	75歳以上	7例(3.0%)	3例(3.0%)
人種	黒人	1例(0.4%)	1例(1.0%)
	白人	218例(94.4%)	97例(97.0%)
	東洋人	8例(3.5%)	1例(1.0%)
	その他	4例(1.7%)	1例(1.0%)
身長	例数	n=227	n=98
	平均(標準偏差)	170.8cm(10.1)	168.8cm(11.1)
体重	例数	n=231	n=99
	平均(標準偏差)	70.4kg(17.3)	70.2kg(16.8)

ベースライン時の特性		カプレルサ300mg n=231	プラセボ n=100
MTC治療歴	放射線療法	184例(79.7%)	84例(84.0%)
	化学療法	50例(21.6%)	18例(18.0%)
	ホルモン療法	4例(1.7%)	2例(2.0%)
	免疫調節剤	2例(0.9%)	0
	免疫抑制剤	3例(1.3%)	1例(1.0%)
	インターフェロン	2例(0.9%)	3例(3.0%)
	放射線免疫療法	10例(4.3%)	4例(4.0%)
	その他の治療	46例(19.9%)	26例(26.0%)
TNM分類	原発単		
	T1	5例(2.2%)	1例(1.0%)
	T2	3例(1.3%)	0
	T3	2例(0.9%)	5例(5.0%)
	T4a	8例(3.5%)	5例(5.0%)
	T4b	6例(2.6%)	1例(1.0%)
	TX	207例(89.6%)	88例(88.0%)
	所属リンパ節		
	N0	29例(12.6%)	13例(13.0%)
	N1a	26例(11.3%)	10例(10.0%)
	N1b	132例(57.1%)	59例(59.0%)
	N2	4例(1.7%)	3例(3.0%)
	N3	0	1例(1.0%)
	NX	40例(17.3%)	14例(14.0%)
	遠隔転移		
	M0	14例(6.1%)	3例(3.0%)
	M1	216例(93.5%)	97例(97.0%)
	MX	1例(0.4%)	0
病期分類	III	1例(0.4%)	2例(2.0%)
	IVA	8例(3.5%)	0
	IVB	6例(2.6%)	1例(1.0%)
	IVC	216例(93.5%)	97例(97.0%)
MTCの種類	散発性	195例(84.4%)	92例(92.0%)
	遺伝性	28例(12.1%)	5例(5.0%)
	不明	8例(3.5%)	3例(3.0%)
RET遺伝子変異	陽性	137例(59.3%)	50例(50.0%)
	散発性	104例(45.0%)	43例(43.0%)
	遺伝性	27例(11.7%)	5例(5.0%)
	不明	6例(2.6%)	2例(2.0%)
	陰性	2例(0.9%)	6例(6.0%)
	散発性	2例(0.9%)	6例(6.0%)
	不明	92例(39.8%)	44例(44.0%)
	散発性	89例(38.5%)	43例(43.0%)
	遺伝性[a]	1例(0.4%)	0
	不明	2例(0.9%)	1例(1.0%)
WHO PS	0	154例(67.0%)	58例(58.0%)
	1	67例(29.0%)	38例(38.0%)
	2	10例(4.0%)	4例(4.0%)
	3	0	0
	4	0	0

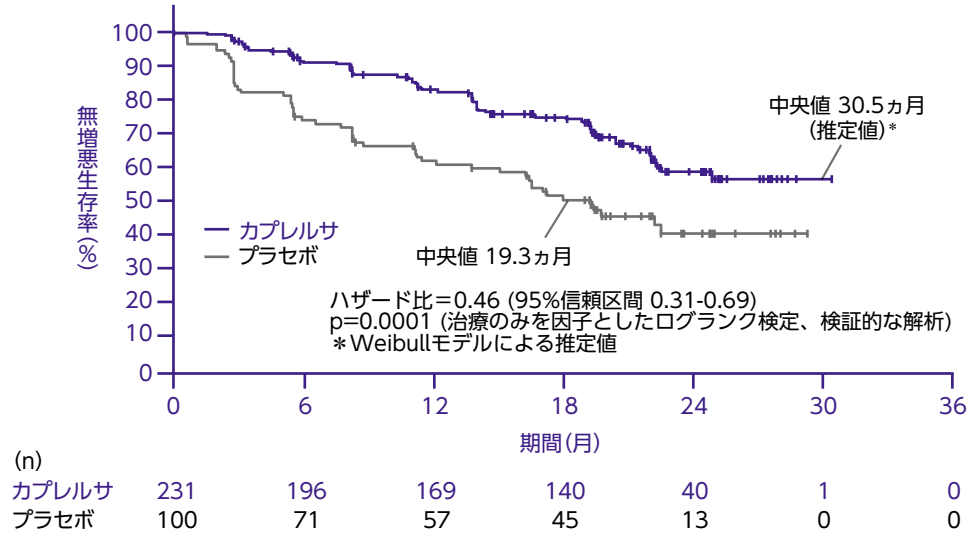
a RET遺伝子変異状態が不明の場合、遺伝性MTCの診断は家族歴に基づき判断した。

有効性

＜無増悪生存期間（PFS）＞（主要評価項目、検証的な解析項目）

画像中央判定に基づくPFS中央値は、カプレルサ群で十分なイベント数が得られずPFS中央値を算出することができないものの、Weibullモデルによる推定値は30.5ヵ月、プラセボ群は19.3ヵ月であり、本剤はプラセボに対し統計学的に有意な延長を示しました（治療のみを因子としたログランク検定、ハザード比0.46、95%信頼区間0.31-0.69、p=0.0001）。

無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

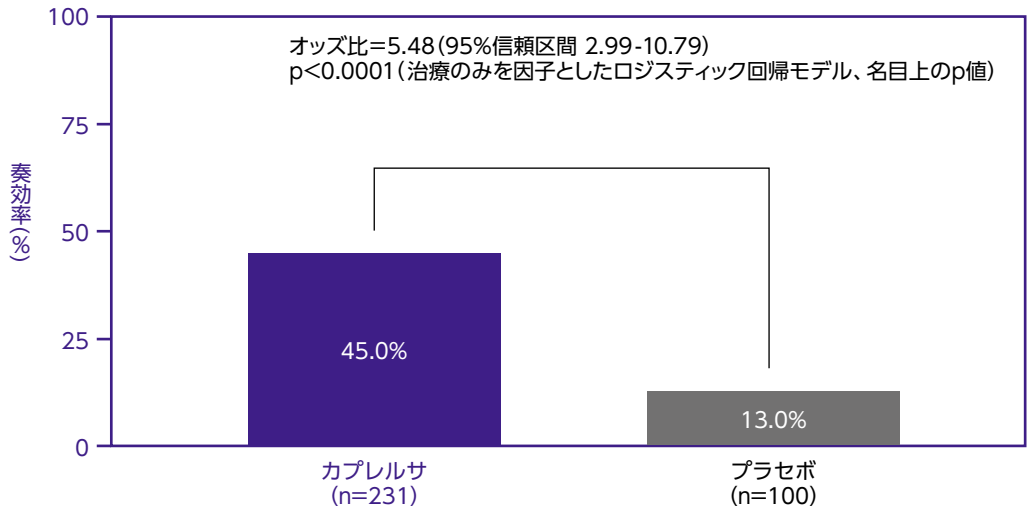


(n)							
カプレルサ	231	196	169	140	40	1	0
プラセボ	100	71	57	45	13	0	0

＜客観的奏効率（ORR）＞（副次的評価項目）

ORR（CR+PR）は、カプレルサ群で45.0%（104/231例）、プラセボ群で13.0%（13/100例）であり、統計学的な有意差が認められました（治療のみを因子としたロジスティック回帰モデル、オッズ比5.48、95%信頼区間2.99-10.79、p<0.0001、名目上のp値）。

客観的奏効率（ORR）

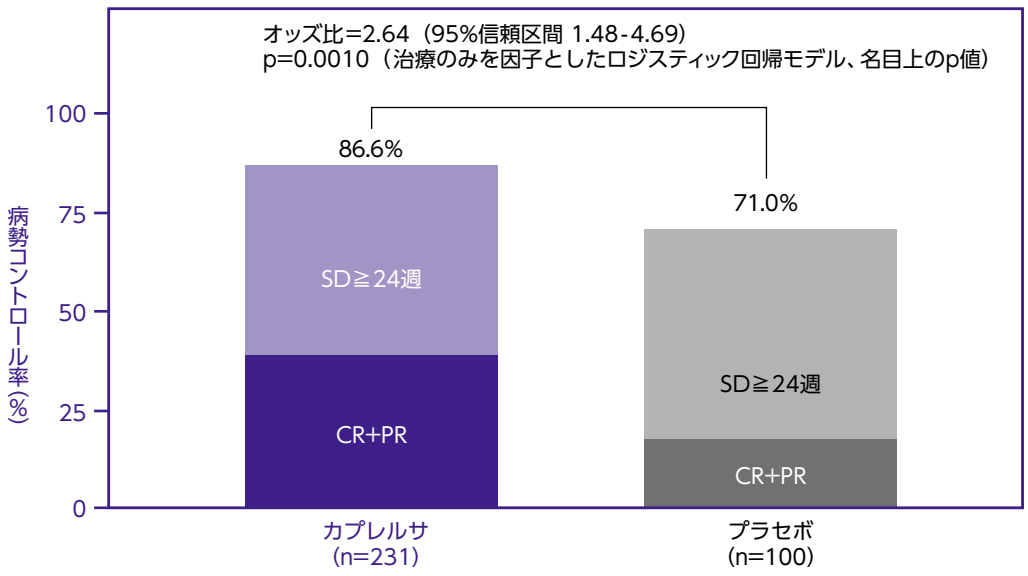


客観的奏効率（ORR）：完全奏効（CR）＋部分奏効（PR）の割合

＜病勢コントロール率（DCR）＞（副次的評価項目）

DCRは、カプレルサ群で86.6%（200/231例）、プラセボ群で71.0%（71/100例）であり、統計学的な有意差が認められました（治療のみを因子としたロジスティック回帰モデル、オッズ比2.64、95%信頼区間1.48-4.69、p=0.0010、名目上のp値）。

病勢コントロール率（DCR）

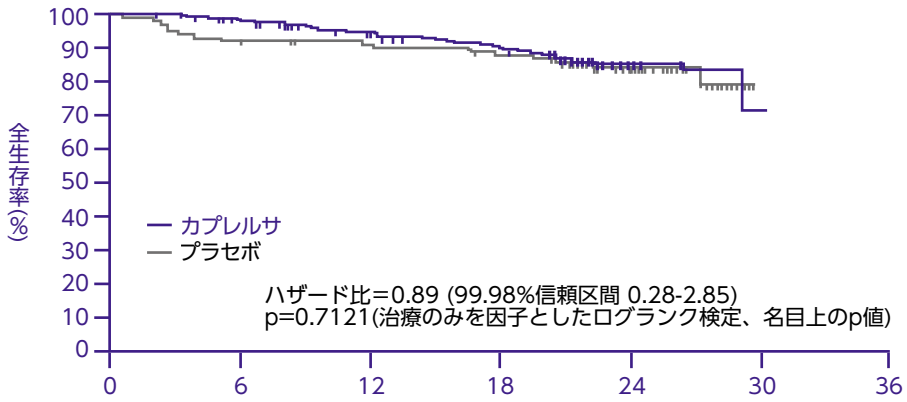


病勢コントロール率（DCR）：完全奏効（CR）＋部分奏効（PR）＋安定（SD≧24週）の割合

＜全生存期間（OS）＞（副次的評価項目）

初回解析ではカプレルサ群とプラセボ群のOSに統計学的な有意差は認められませんでした（治療のみを因子としたログランク検定、ハザード比0.89、99.98%信頼区間0.28-2.85、p=0.7121、名目上のp値）。また、データカットオフ時点での死亡例が少数であったため、[カプレルサ群13.9%（32/231例）、プラセボ群16.0%（16/100例）]、OSの中央値は算出できませんでした。

全生存期間のKaplan-Meier曲線



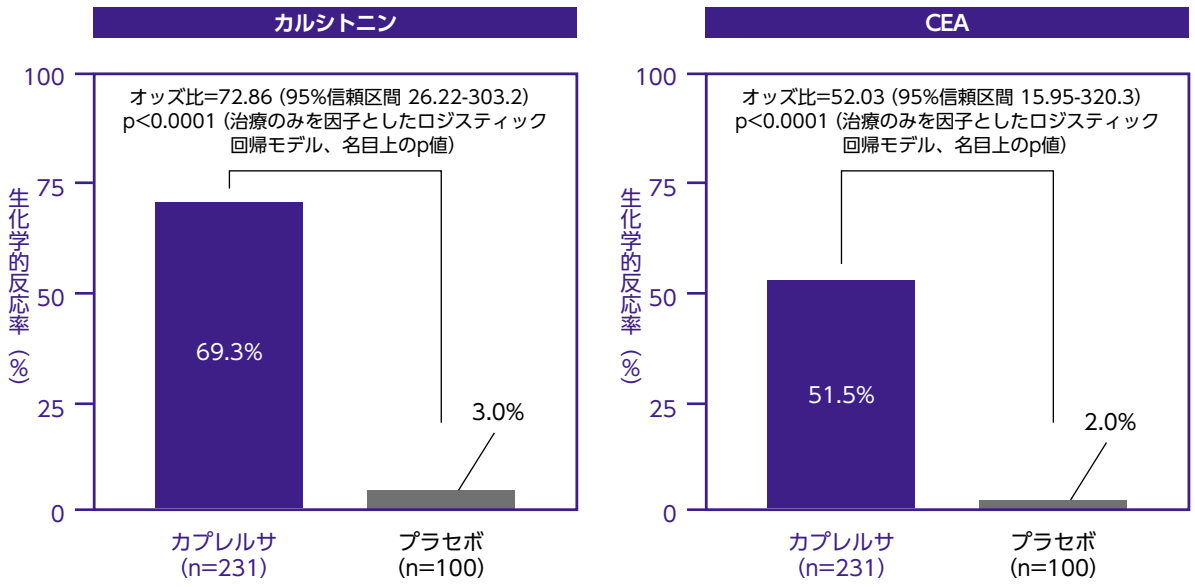
(n)						
カプレルサ	231	221	202	189	81	2	0
プラセボ	100	92	88	84	44	0	0

＜生化学的反応率＞（副次的評価項目）

カルシトニンの生化学的反応率は、カプレルサ群で69.3%（160/231例）、プラセボ群で3.0%（3/100例）であり、統計学的な有意差が認められました（治療のみを因子としたロジスティック回帰モデル、オッズ比72.86、95%信頼区間26.22-303.2、p<0.0001、名目上のp値）

また、CEAの生化学的反応率は、カプレルサ群で51.5%（119/231例）、プラセボ群で2.0%（2/100例）であり、統計学的な有意差が認められました（治療のみを因子としたロジスティック回帰モデル、オッズ比52.03、95%信頼区間15.95-320.3、p<0.0001、名目上のp値）。

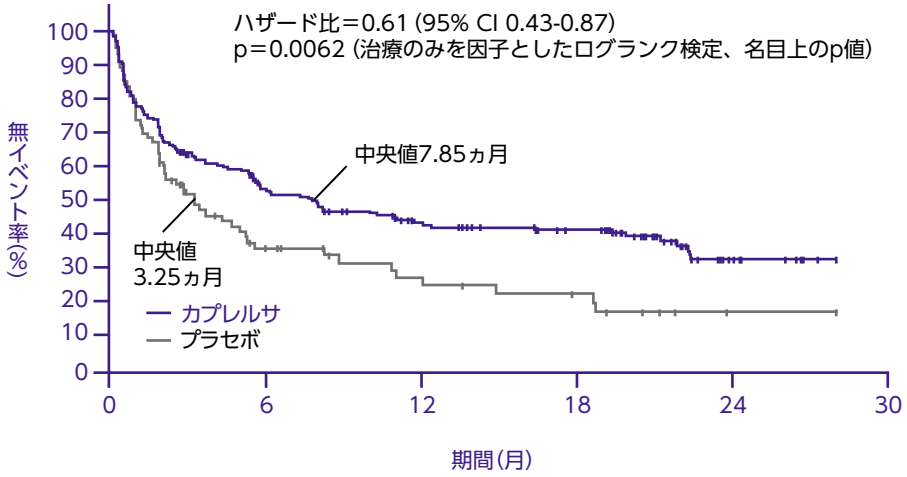
生化学的反応率



＜疼痛悪化までの期間＞（副次的評価項目）

疼痛悪化までの期間の中央値は、カプレルサ群で7.85ヵ月、プラセボ群で3.25ヵ月であり、統計学的な有意差が認められました（治療のみを因子としたログランク検定、ハザード比0.61、95%信頼区間0.43-0.87、p=0.0062、名目上のp値）でした。

疼痛が悪化するまでの期間のKaplan-Meier曲線



(n)						
カプレルサ	231	88	62	48	10	0
プラセボ	100	21	12	8	2	0

安全性

＜有害事象＞

高頻度に報告された有害事象（上位5つ）は、下痢［カプレルサ群及びプラセボ群（以下同様）：55.4%（128/231例）及び26.3%（26/99例）］、発疹［45.0%（104/231例）及び11.1%（11/99例）］、悪心［33.8%（78/231例）及び17.2%（17/99例）］、高血圧［31.6%（73/231例）及び5.1%（5/99例）］、頭痛［26.0%（60/231例）及び9.1%（9/99）］でした。

発現率が高かったCTCAEグレード3以上の有害事象（上位5つ）は、下痢［カプレルサ群及びプラセボ群（以下同様）：下痢10.8%（25/231例）及び2.0%（2/99例）］、心電図QTc延長［7.8%（18/231例）、1.0%（1/99例）］、高血圧［7.4%（17/231例）、0%］、疲労［5.6%（12/231例）、1.0%（1/99例）］及び食欲減退［3.9%（9/231例）、0%］でした。

重篤な有害事象（死亡を含む）は、カプレルサ群71例（30.7%）、プラセボ群13例（13.1%）に認められました。カプレルサ群で認められた主な重篤な有害事象は、下痢、肺炎が各5例（2.2%）、食欲減退、高血圧クリーゼが各4例（1.7%）でした。

死亡に至った重篤な有害事象は、カプレルサ群で5例（急性心不全及び不整脈、誤嚥性肺炎、呼吸停止、呼吸不全、ブドウ球菌性敗血症が各1例）、プラセボ群で2例（胃腸炎、胃腸出血が各1例）に認められました。また、治験薬の投与中止に至った有害事象は、カプレルサ群で12.1%（28/231例）、プラセボ群で3.0%（3/99例）に認められました。主な治験薬の投与中止に至った有害事象は、カプレルサ群で無力症4例（1.7%）、発疹3例（1.3%）、疲労、発熱、下痢、血中クレアチニン増加、心電図QT延長、高血圧各2例（0.9%）、プラセボ群で下痢、胃腸出血、失神、左脚ブロック、顎の骨折各1例（1.0%）でした。

副作用

国内臨床試験における副作用：承認時[2)]

根治切除不能な甲状腺髄様癌患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験において、本剤が投与された14例全例（100%）に副作用が認められました。主な副作用は、下痢71.4%（10/14例）、高血圧64.3%（9/14例）及び発疹42.9%（6/14例）でした。

副作用の種類	発現例数（%） CTCAE 全グレード
全副作用	14 (100.0)
胃腸障害	13 (92.9)
下痢	10 (71.4)
悪心	5 (35.7)
口内炎	4 (28.6)
嘔吐	2 (14.3)
胃炎	1 (7.1)
口唇炎	1 (7.1)
口内乾燥	1 (7.1)
痔出血	1 (7.1)
舌炎	1 (7.1)
腹水	1 (7.1)
便秘	1 (7.1)
皮膚及び皮下組織障害	13 (92.9)
発疹	6 (42.9)
斑状丘疹状皮疹	5 (35.7)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	4 (28.6)
脱毛症	4 (28.6)
ざ瘡様皮膚炎	2 (14.3)
そう痒症	2 (14.3)
爪甲脱落症	1 (7.1)
皮膚乾燥	1 (7.1)
嵌入爪	1 (7.1)
一般・全身障害及び投与部位の状態	9 (64.3)
発熱	4 (28.6)
浮腫	4 (28.6)
倦怠感	3 (21.4)
疲労	3 (21.4)
粘膜びらん	1 (7.1)
粘膜浮腫	1 (7.1)
血管障害	9 (64.3)
高血圧	9 (64.3)
眼障害	8 (57.1)
角膜混濁	5 (35.7)
マイボーム腺機能不全	2 (14.3)
角膜炎	1 (7.1)
角膜症	1 (7.1)
眼乾燥	1 (7.1)
霧視	1 (7.1)
臨床検査	8 (57.1)
心電図ＱＴ延長	3 (21.4)
血中クレアチニン増加	2 (14.3)
体重減少	2 (14.3)
アスパラギン酸 アミノトランスフェラーゼ増加	1 (7.1)
アラニン アミノトランスフェラーゼ増加	1 (7.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (7.1)
血中マグネシウム減少	1 (7.1)
体重増加	1 (7.1)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	7 (50.0)
発声障害	3 (21.4)
咳嗽	2 (14.3)
鼻出血	2 (14.3)
しゃっくり	1 (7.1)
間質性肺疾患	1 (7.1)
呼吸困難	1 (7.1)
労作性呼吸困難	1 (7.1)
代謝及び栄養障害	7 (50.0)
食欲減退	4 (28.6)
低カルシウム血症	2 (14.3)
脱水	1 (7.1)
低カリウム血症	1 (7.1)
低マグネシウム血症	1 (7.1)
感染症及び寄生虫症	5 (35.7)
爪囲炎	3 (21.4)
外陰部腟カンジダ症	1 (7.1)
感染性皮膚炎	1 (7.1)
喉頭炎	1 (7.1)
細菌性腟症	1 (7.1)
創傷感染	1 (7.1)
膀胱炎	1 (7.1)
腎及び尿路障害	5 (35.7)
蛋白尿	5 (35.7)
腎機能障害	2 (14.3)
血尿	1 (7.1)
心臓障害	4 (28.6)
動悸	3 (21.4)
上室性期外収縮	1 (7.1)
神経系障害	3 (21.4)
浮動性めまい	2 (14.3)
末梢性感覚ニューロパチー	2 (14.3)
味覚異常	2 (14.3)
失神	1 (7.1)
頭痛	1 (7.1)
筋骨格系及び結合組織障害	2 (14.3)
関節炎	2 (14.3)
関節痛	1 (7.1)
筋痙縮	1 (7.1)
血液及びリンパ系障害	1 (7.1)
好酸球増加症	1 (7.1)

安全性解析対象集団
MedDRA/J ver17.0

2）社内資料（日本人甲状腺髄様癌患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験、2014）：承認時評価資料

海外臨床試験における副作用（海外データ）：承認時[4)]

根治切除不能な甲状腺髄様癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験において、本剤が投与された231例中222例（96.1%）に副作用が認められました。主な副作用は、下痢46.8%（108/231例）、発疹42.4%（98/231例）、高血圧24.7%（57/231例）、悪心23.4%（54/231例）、ざ瘡18.6%（43/231例）及び疲労18.6%（43/231例）でした。

副作用の種類	発現例数（%） CTCAE 全グレード
全副作用	222 (96.1)
皮膚及び皮下組織障害	198 (85.7)
発疹	98 (42.4)
ざ瘡	43 (18.6)
ざ瘡様皮膚炎	34 (14.7)
光線過敏性反応	30 (13.0)
皮膚乾燥	29 (12.6)
そう痒症	24 (10.4)
紅斑	18 (7.8)
脱毛症	13 (5.6)
色素沈着障害	9 (3.9)
爪の障害	7 (3.0)
皮膚色素過剰	7 (3.0)
そう痒性皮疹	6 (2.6)
皮膚剥脱	6 (2.6)
丘疹性皮疹	5 (2.2)
皮膚病変	5 (2.2)
皮膚変色	5 (2.2)
紅斑性皮疹	4 (1.7)
蕁麻疹	4 (1.7)
手掌･足底発赤知覚不全症候群	3 (1.3)
爪床の炎症	3 (1.3)
爪破損	3 (1.3)
剥脱性発疹	3 (1.3)
寝汗	2 (0.9)
水疱性皮膚炎	2 (0.9)
全身紅斑	2 (0.9)
全身性皮疹	2 (0.9)
多汗症	2 (0.9)
斑状丘疹状皮疹	2 (0.9)
斑状皮疹	2 (0.9)
皮膚炎	2 (0.9)
皮膚障害	2 (0.9)
皮膚潰瘍	2 (0.9)
毛質異常	2 (0.9)
毛髪成長異常	2 (0.9)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.4)
メラノーシス	1 (0.4)
黄色爪症候群	1 (0.4)
顔面腫脹	1 (0.4)
湿疹	1 (0.4)
手掌紅斑	1 (0.4)
多毛症	1 (0.4)
蝶形皮疹	1 (0.4)
爪床圧痛	1 (0.4)
皮膚萎縮	1 (0.4)
皮膚亀裂	1 (0.4)
皮膚出血	1 (0.4)
皮膚反応	1 (0.4)
皮膚疼痛	1 (0.4)
裂毛	1 (0.4)
嵌入爪	1 (0.4)
胃腸障害	146 (63.2)
下痢	108 (46.8)
悪心	54 (23.4)
嘔吐	17 (7.4)
消化不良	15 (6.5)
腹痛	14 (6.1)
口内乾燥	12 (5.2)
口内炎	6 (2.6)
上腹部痛	6 (2.6)
便秘	4 (1.7)
嚥下障害	4 (1.7)
口唇痛	3 (1.3)
胃腸音異常	2 (0.9)
口の感覚鈍麻	2 (0.9)
痔出血	2 (0.9)
舌痛	2 (0.9)
唾液欠乏	2 (0.9)
腹部膨満	2 (0.9)
放屁	2 (0.9)
おくび	1 (0.4)
吸収不良	1 (0.4)
口腔内痛	1 (0.4)
口腔内不快感	1 (0.4)
口腔粘膜剥脱	1 (0.4)
口唇水疱	1 (0.4)
小腸穿孔	1 (0.4)
食道炎	1 (0.4)
心窩部不快感	1 (0.4)
舌水疱形成	1 (0.4)
舌苔	1 (0.4)
排便回数増加	1 (0.4)
変色歯	1 (0.4)
便失禁	1 (0.4)
嚥下痛	1 (0.4)
嚥下不能	1 (0.4)
齲歯	1 (0.4)
臨床検査	74 (32.0)
心電図QT延長	31 (13.4)
体重減少	15 (6.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (3.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (3.0)
トランスアミナーゼ上昇	5 (2.2)
血中クレアチニン増加	5 (2.2)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	4 (1.7)

4）社内資料（甲状腺髄様癌患者を対象とした国際共同二重盲検無作為化第Ⅲ相臨床試験、2013）：承認時評価資料

副作用の種類	発現例数 (%) CTCAE 全グレード
サイロキシン減少	3 (1.3)
ヘモグロビン増加	3 (1.3)
血圧上昇	3 (1.3)
体重増加	2 (0.9)
アミラーゼ増加	1 (0.4)
サイロキシン増加	1 (0.4)
リンパ球数減少	1 (0.4)
肝機能検査異常	1 (0.4)
血小板数減少	1 (0.4)
血中ナトリウム増加	1 (0.4)
血中リン増加	1 (0.4)
心電図T波逆転	1 (0.4)
心電図異常T波	1 (0.4)
一般・全身障害及び投与部位の状態	73 (31.6)
疲労	43 (18.6)
無力症	24 (10.4)
末梢性浮腫	4 (1.7)
顔面浮腫	3 (1.3)
全身健康状態低下	3 (1.3)
発熱	3 (1.3)
疼痛	3 (1.3)
治癒不良	2 (0.9)
粘膜の炎症	2 (0.9)
温度変化不耐症	1 (0.4)
乾燥症	1 (0.4)
口渇	1 (0.4)
低体温	1 (0.4)
粘膜乾燥	1 (0.4)
粘膜出血	1 (0.4)
浮腫	1 (0.4)
冷感	1 (0.4)
血管障害	70 (30.3)
高血圧	57 (24.7)
ほてり	4 (1.7)
高血圧クリーゼ	3 (1.3)
潮紅	3 (1.3)
末梢冷感	2 (0.9)
骨盤静脈血栓症	1 (0.4)
進行性高血圧	1 (0.4)
大静脈血栓症	1 (0.4)
末梢循環不良	1 (0.4)
末梢性虚血	1 (0.4)
眼障害	67 (29.0)
霧視	16 (6.9)
角膜混濁	12 (5.2)
角膜沈着物	11 (4.8)
視力障害	5 (2.2)
角膜症	4 (1.7)
眼乾燥	4 (1.7)
光輪視	4 (1.7)
視力低下	4 (1.7)
眼の障害	2 (0.9)
眼瞼浮腫	2 (0.9)
光視症	2 (0.9)
長睫毛症	2 (0.9)
緑内障	2 (0.9)
羞明	2 (0.9)
オキュラーサーフェス疾患	1 (0.4)
核性白内障	1 (0.4)
角膜リポイド環	1 (0.4)
角膜色素沈着	1 (0.4)

副作用の種類	発現例数 (%) CTCAE 全グレード
角膜浮腫	1 (0.4)
角膜瘢痕	1 (0.4)
眼そう痒症	1 (0.4)
眼充血	1 (0.4)
眼瞼湿疹	1 (0.4)
眼窩周囲浮腫	1 (0.4)
結膜障害	1 (0.4)
後天性角膜ジストロフィー	1 (0.4)
高眼圧症	1 (0.4)
調節障害	1 (0.4)
変視症	1 (0.4)
網膜蒼白	1 (0.4)
代謝及び栄養障害	56 (24.2)
食欲減退	35 (15.2)
低カルシウム血症	13 (5.6)
低カリウム血症	6 (2.6)
脱水	2 (0.9)
低ナトリウム血症	2 (0.9)
低マグネシウム血症	2 (0.9)
栄養障害	1 (0.4)
高カリウム血症	1 (0.4)
高脂血症	1 (0.4)
低蛋白血症	1 (0.4)
神経系障害	55 (23.8)
味覚異常	16 (6.9)
頭痛	14 (6.1)
浮動性めまい	8 (3.5)
錯感覚	6 (2.6)
振戦	3 (1.3)
注意力障害	3 (1.3)
末梢性ニューロパチー	3 (1.3)
末梢性感覚ニューロパチー	3 (1.3)
嗜眠	3 (1.3)
意識消失	2 (0.9)
感覚鈍麻	2 (0.9)
知覚過敏	2 (0.9)
平衡障害	2 (0.9)
意識レベルの低下	1 (0.4)
一過性脳虚血発作	1 (0.4)
間代	1 (0.4)
記憶障害	1 (0.4)
傾眠	1 (0.4)
神経痛	1 (0.4)
声帯麻痺	1 (0.4)
前兆	1 (0.4)
脳虚血	1 (0.4)
脳出血	1 (0.4)
末梢性感覚運動ニューロパチー	1 (0.4)
嗅覚減退	1 (0.4)
精神障害	32 (13.9)
不眠症	15 (6.5)
うつ病	6 (2.6)
睡眠障害	6 (2.6)
リビドー減退	4 (1.7)
神経過敏	4 (1.7)
不安	4 (1.7)
易刺激性	1 (0.4)
落ち着きのなさ	1 (0.4)
感染症及び寄生虫症	28 (12.1)
膿疱性皮疹	5 (2.2)
毛包炎	5 (2.2)

副作用の種類	発現例数 (%)
	CTCAE 全グレード
結膜炎	4 (1.7)
爪囲炎	3 (1.3)
せつ	1 (0.4)
眼感染	1 (0.4)
気管支肺アスペルギルス症	1 (0.4)
憩室炎	1 (0.4)
口腔カンジダ症	1 (0.4)
四肢膿瘍	1 (0.4)
歯感染	1 (0.4)
歯肉炎	1 (0.4)
真菌感染	1 (0.4)
帯状疱疹	1 (0.4)
爪感染	1 (0.4)
爪床感染	1 (0.4)
尿路感染	1 (0.4)
膿疱性ざ瘡	1 (0.4)
皮下組織膿瘍	1 (0.4)
皮膚カンジダ	1 (0.4)
副鼻腔炎	1 (0.4)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	27 (11.7)
鼻出血	10 (4.3)
咳嗽	5 (2.2)
呼吸困難	4 (1.7)
発声障害	3 (1.3)
鼻乾燥	2 (0.9)
労作性呼吸困難	2 (0.9)
咽喉乾燥	1 (0.4)
胸膜痛	1 (0.4)
呼吸不全	1 (0.4)
口腔咽頭痛	1 (0.4)
上気道咳症候群	1 (0.4)
上気道分泌増加	1 (0.4)
乳び胸	1 (0.4)
肺水腫	1 (0.4)
鼻部不快感	1 (0.4)
副鼻腔分泌過多	1 (0.4)
喀血	1 (0.4)
喘鳴	1 (0.4)
腎及び尿路障害	26 (11.3)
蛋白尿	19 (8.2)
尿意切迫	3 (1.3)
頻尿	2 (0.9)
ヘモグロビン尿	1 (0.4)
腎結石症	1 (0.4)
腎不全	1 (0.4)
着色尿	1 (0.4)
尿細管間質性腎炎	1 (0.4)
膀胱結石	1 (0.4)
筋骨格系及び結合組織障害	18 (7.8)
関節痛	3 (1.3)
筋骨格系胸痛	3 (1.3)
筋痙縮	3 (1.3)
筋力低下	2 (0.9)
滑液包炎	1 (0.4)
関節炎	1 (0.4)
関節腫脹	1 (0.4)
筋骨格痛	1 (0.4)
筋骨格不快感	1 (0.4)
筋肉痛	1 (0.4)
頚部痛	1 (0.4)
四肢痛	1 (0.4)

副作用の種類	発現例数 (%)
	CTCAE 全グレード
全身性エリテマトーデス	1 (0.4)
背部痛	1 (0.4)
心臓障害	16 (6.9)
洞性徐脈	4 (1.7)
徐脈	3 (1.3)
動悸	3 (1.3)
狭心症	2 (0.9)
チアノーゼ	1 (0.4)
急性心不全	1 (0.4)
左脚ブロック	1 (0.4)
心室性頻脈	1 (0.4)
心房細動	1 (0.4)
不整脈	1 (0.4)
内分泌障害	16 (6.9)
甲状腺機能低下症	15 (6.5)
急性副腎皮質機能不全	1 (0.4)
甲状腺機能亢進症	1 (0.4)
耳及び迷路障害	12 (5.2)
回転性めまい	7 (3.0)
聴力低下	3 (1.3)
耳痛	1 (0.4)
耳鳴	1 (0.4)
聴覚障害	1 (0.4)
傷害、中毒及び処置合併症	11 (4.8)
サンバーン	7 (3.0)
擦過傷	2 (0.9)
歯牙破折	1 (0.4)
爪裂離	1 (0.4)
熱射病	1 (0.4)
血液及びリンパ系障害	6 (2.6)
リンパ球減少症	3 (1.3)
貧血	2 (0.9)
血小板減少症	1 (0.4)
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	4 (1.7)
メラノサイト性母斑	2 (0.9)
脂漏性角化症	1 (0.4)
扁平上皮癌	1 (0.4)
生殖系及び乳房障害	3 (1.3)
外陰腟乾燥	1 (0.4)
月経過多	1 (0.4)
無月経	1 (0.4)
腟の炎症	1 (0.4)
肝胆道系障害	2 (0.9)
肝機能異常	1 (0.4)
胆石症	1 (0.4)
先天性、家族性及び遺伝性障害	2 (0.9)
角膜ジストロフィー	1 (0.4)
先天性角膜混濁	1 (0.4)

安全性解析対象集団
MedDRA/J ver17.0

1. 血漿中濃度

単回投与[5)]

日本人固形癌患者18例において本剤を100、200、300及び400mg[注)]の用量で単回経口投与したとき、最高血漿中濃度は投与4～6時間後に認められ、その後、血漿中濃度は2相性の消失を示しました。C_{max}及び$AUC_{0-\infty}$は100～400mgの用量範囲で、ほぼ用量に比例して増加しました。

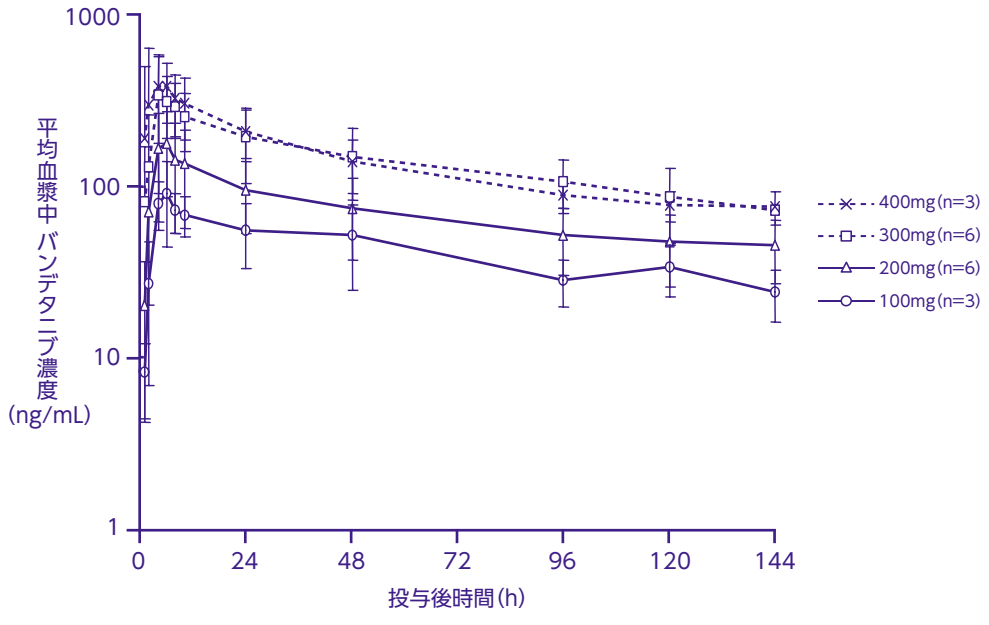
日本人固形癌患者に本剤を100、200、300及び400mgの用量で単回経口投与したときの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

用量[注)] (mg/日)	症例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max}[*1] (h)	$AUC_{0-\infty}$ (μg•h/mL)	$t_{1/2}$(h)
100	3	103 ± 42.0	6	10.1 ± 3.53	115 ± 46.0
200	6	186 ± 91.6	4	16.8 ± 6.94	101 ± 14.1
300	6	392 ± 198	5	29.4 ± 11.8	90.2 ± 13.7
400	3	447 ± 240	6	32.1 ± 4.66	114 ± 44.7

*1 中央値

$AUC_{0-\infty}$:投与後0時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max}:最高血漿中濃度、$t_{1/2}$:消失半減期、t_{max}:最高血漿中濃度到達時間

本剤を100～400mgの用量で単回経口投与後の血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）



注）本剤の効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりです。

4. 効能又は効果

根治切除不能な甲状腺髄様癌

6. 用法及び用量

通常、成人にはバンデタニブとして1回300mgを1日1回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

反復投与[5)]

日本人固形癌患者において本剤を100、200、300及び400mg[注)]の用量で1日1回28日間反復経口投与したとき、血漿バンデタニブ濃度は投与開始後28日以降に定常状態に到達すると考えられました。

日本人固形癌患者に本剤を100、200、300及び400mgの用量で1日1回28日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータ(平均値±標準偏差)

用量[注)] (mg/日)	症例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} [*1] (h)	$AUC_{0\text{-}24}$ (μg•h/mL)	累積係数[*2]
100	3	1200 ± 583	4	20.5 ± 5.00	14.2 ± 1.8
200	4	922 ± 259	6	18.3 ± 5.71	6.2 ± 1.9
300	3	1580 ± 302	6	29.9 ± 4.60	5.3 ± 1.2
400	1	2050	4	44.6	6.5

*1 中央値　　*2 累積係数= 28日目の$AUC_{0\text{-}24}$/1日目の$AUC_{0\text{-}24}$

$AUC_{0\text{-}24}$:投与後0時間から24時間までの血漿中濃度−時間曲線下面積、C_{max}:最高血漿中濃度、t_{max}:最高血漿中濃度到達時間

2. 吸収(外国人データ)[6)]

健康被験者(n=16)を対象に、本剤を300mgの用量で食後に投与したとき、本剤のAUCは食事による影響は認められませんでした。本剤のC_{max}は、空腹時投与に比べ、食後投与で僅かな(11%)減少が認められました。

3. 分布(*in vitro*)

*in vitro*試験において、本薬はヒト血清アルブミン及びヒト$_{\alpha 1}$-酸性糖蛋白に結合し、蛋白結合率は約90%でした[7)]。

4. 代謝(外国人データ、*in vitro*)

健康男性被験者(n=4)に^{14}C標識バンデタニブ800mg[注)]を単回経口投与したとき、血漿、尿及び糞中に、バンデタニブの*N*-オキシド体及び*N*-脱メチル体が検出されました。尿及び糞中には少量のグルクロン酸抱合体も認められました[6)]。

*in vitro*試験において、*N*-脱メチル体は主にCYP3A4により生成し[8)]、*N*-オキシド体はフラビン含有モノオキシゲナーゼ(FMO1及びFMO3)により生成しました[9)]。

5. 排泄(外国人データ)[6)]

健康男性被験者(n=4)に^{14}C標識バンデタニブ800mg[注)]を単回経口投与したとき、投与後21日までの総放射能排泄率は約69%でした。糞及び尿中にはそれぞれ投与した放射能の約44%及び25%が排泄されました。

6. 特殊集団における薬物動態

(1) 腎機能障害者における薬物動態(外国人データ)[10)]

クレアチニンクリアランス(CrCL)に基づく軽度(CrCL:50mL/min以上80mL/min以下)、中等度(CrCL:30mL/min以上50mL/min未満)及び重度(CrCL:30mL/min未満)の腎機能障害者、並びに健康被験者(CrCL:80mL/min超)を対象に、本剤800mg[注)]を単回経口投与しました。軽度、中等度及び重度腎機能障害者では、腎機能が正常な健康被験者に比べ、バンデタニブのAUCはそれぞれ43%(軽度)、58%(中等度)及び74%(重度)高値を示しました。一方、バンデタニブのC_{max}は軽度、中等度及び重度腎機能障害者では、腎機能が正常な健康被験者に比べ、それぞれ7%(軽度)、9%(中等度)及び11%(重度)高値を示しましたが、明らかな差異は認められませんでした。

(2) 肝機能障害者における薬物動態(外国人データ)[11)]

軽度(Child-Pugh分類A)、中等度(Child-Pugh分類B)及び重度(Child-Pugh分類C)の肝機能障害者、並びに健康被験者を対象に、本剤を800mg[注)]の用量で単回経口投与しました。バンデタニブのAUCには、健康被験者といずれの肝機能障害者との間で差は認められませんでした。一方、バンデタニブのC_{max}は、健康被験者と軽度あるいは中等度肝機能障害者の間に差は認められなかったものの、健康被験者に比べ、重度肝機能障害者では29%低くなりました。

7. 薬物相互作用

(1) リファンピシン(CYP3A誘導剤)との併用による影響(外国人データ)[12)]

健康被験者16例を対象に、バンデタニブ300mg及びリファンピシン600mg/日を併用投与したとき、バンデタニブ単独投与に比べ、バンデタニブのAUCは40%減少しました。バンデタニブのC_{max}には、リファンピシン併用による影響は認められませんでした。

(2) メトホルミン(OCT2基質)との併用による影響(外国人データ)[13)]

健康被験者14例を対象に、メトホルミン1000mg及びバンデタニブ800mg[注)]を併用投与したとき、メトホルミン単独投与に比べ、メトホルミンのAUC及びC_{max}はそれぞれ74%及び50%増加し、メトホルミンの腎クリアランスは52%減少しました。

(3) ジゴキシン(P-糖蛋白[Pgp]基質)との併用による影響(外国人データ)[13)]

健康被験者14例を対象に、ジゴキシン0.25mg及びバンデタニブ300mgを併用投与したとき、ジゴキシン単独投与に比べ、ジゴキシンのAUC及びC_{max}はそれぞれ23%及び29%増加しました。

(4) イトラコナゾール(CYP3A阻害剤)との併用による影響(外国人データ)[12)]

健康被験者15例を対象に、バンデタニブ300mg及びイトラコナゾール200mg/日を併用投与したとき、バンデタニブ単独投与時に比べ、バンデタニブのAUCは9%増加しました。バンデタニブのC_{max}には、イトラコナゾール併用による影響は認められませんでした。

(5) ミダゾラム(CYP3A基質)との併用による影響(外国人データ)[13)]

健康被験者17例を対象に、バンデタニブ800mg[注)] 及びミダゾラム7.5mgを併用投与したとき、バンデタニブはミダゾラムの曝露量に影響を及ぼしませんでした。

(6) CYP1A2及び2C9に対するバンデタニブの誘導作用(*in vitro*)[14)]

*in vitro*試験において、CYP1A2及び2C9に対するバンデタニブの誘導作用を評価した結果、バンデタニブはCYP1A2及び2C9を誘導することが示されました。

(7) 乳癌耐性タンパク(BCRP)に対するバンデタニブの阻害作用(*in vitro*)[15)]

*in vitro*試験において、バンデタニブはBCRPを若干阻害する(IC_{50}値:11.9μg/mL)ことが示されました。

8. QTc間隔に及ぼす影響(外国人データ)[16)]

健康被験者24例を対象に、バンデタニブ(700mg[注)])を単独投与したときQTc間隔の延長(11.4ms)が認められました。また、バンデタニブと$5HT_3$拮抗薬であるオンダンセトロン(32mg)を併用投与したとき、バンデタニブ単独投与に比べてさらにQTc間隔が延長(10.8ms)することが示されました。

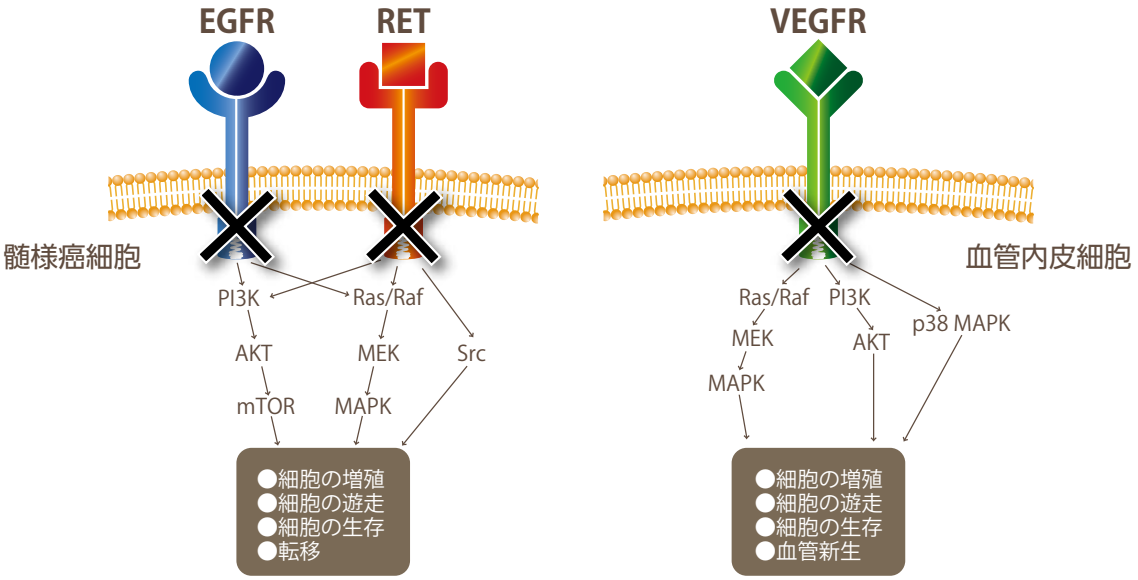
薬効薬理

作用機序[17～19)]

バンデタニブは、主に血管内皮増殖因子受容体-2（VEGFR-2）チロシンキナーゼ、上皮増殖因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼ及びRET（Rearranged during Transfection）チロシンキナーゼに対して選択的な阻害作用を示すマルチキナーゼ阻害剤です。

VEGFR-2チロシンキナーゼは主に血管内皮細胞に発現し、血管内皮増殖因子（VEGF）刺激による血管新生に重要な役割を果たします。一方、EGFRチロシンキナーゼのシグナル伝達異常は、腫瘍細胞の増殖、遊走、浸潤、不活化を含む腫瘍形成過程に直接関与し、RETチロシンキナーゼは甲状腺髄様癌（MTC）の発症に関与します。

バンデタニブは、VEGFR-2チロシンキナーゼを介した血管内皮細胞の増殖、遊走、生存等の血管新生に関わる反応を抑制し、間接的に腫瘍増殖を抑制するとともに、EGFRやRETのチロシンキナーゼを介する腫瘍細胞の増殖を直接的に抑制することで、相乗的な作用を示すと考えられます。



注）本剤の効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりです。

4. 効能又は効果

根治切除不能な甲状腺髄様癌

6. 用法及び用量

通常、成人にはバンデタニブとして1回300mgを1日1回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

非臨床試験

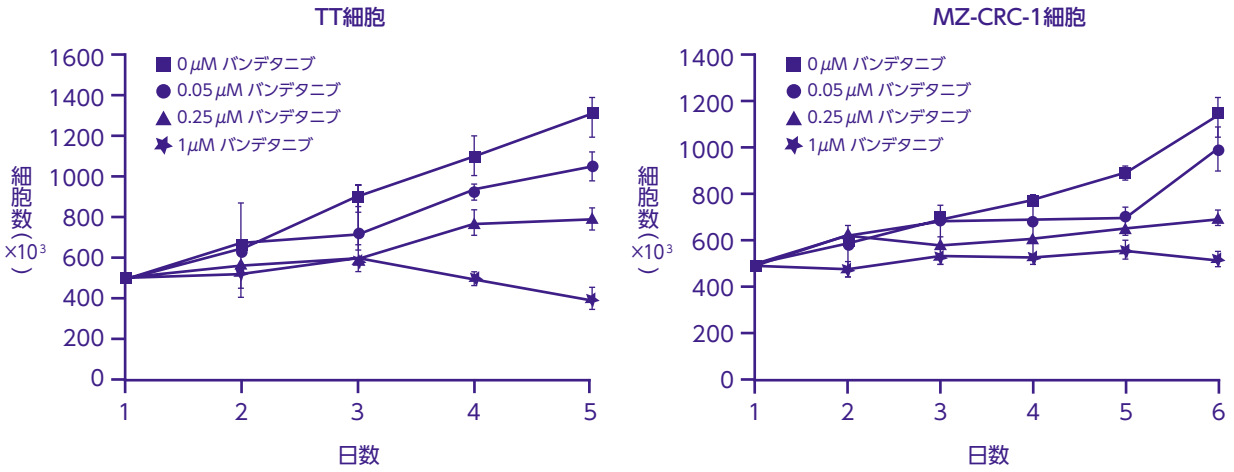
1. 抗腫瘍効果

(1) ヒトMTC腫瘍細胞株に対する増殖抑制作用(*in vitro*)[17)]

バンデタニブは、*RET*遺伝子変異を有するヒトMTC由来TT及びMZ-CRC-1細胞株(それぞれC634W及びM918T変異)の増殖を抑制しました。

甲状腺髄様癌由来細胞の増殖に対するバンデタニブの作用 (n=3, 95%信頼区間)

甲状腺髄様癌由来TT細胞及びMZ-CRC-1細胞にバンデタニブ(0、0.05、0.25又は1μM)をそれぞれ加えて5又は6日間培養した。細胞数を1日1回計測し、細胞増殖に対するバンデタニブの作用を検討した。



(2) MTC腫瘍に対する増殖抑制作用(マウス)[17)]

バンデタニブは、TT細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて腫瘍増殖を抑制しました。

2. キナーゼに対する阻害作用(*in vitro*)

- バンデタニブは、ヒト甲状腺髄様癌由来細胞株のVEGFR-2、EGFR、RET等のチロシンキナーゼのリン酸化を阻害することにより、細胞増殖を抑制しました[17)]。
- バンデタニブは、ヒト臍帯血管内皮細胞(HUVEC)のVEGFR-2及びEGFRのチロシンキナーゼのリン酸化を阻害し、VEGF又はEGF刺激によるHUVECの増殖を抑制しました[18,19)]。

3. 血管新生に対する阻害作用(マウス)

- ヒト肺癌由来Calu-6又はA549細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、バンデタニブによる血管内皮細胞減少、腫瘍血管新生阻害等が認められました[19)]。

安全性薬理試験及び毒性試験

安全性薬理試験

1. 中枢神経系に対する作用（マウス、ラット）[20,21]

マウスへのバンデタニブ50mg/kgの単回経口投与により、平均直腸温がわずかに上昇しましたが、動物の行動への影響は観察されず、致死作用もみられませんでした。

ラットにバンデタニブを40、200及び1000mg/kgの用量で単回経口投与したところ、投与約4時間後に運動量低下が全用量でみられ、投与の約24時間後には用量依存性の体重減少が認められました。

2. 心血管系に対する作用[22~27]

<*in vitro*における検討>

バンデタニブはHEK細胞に発現させたhERGチャネルを阻害し、そのIC$_{50}$値は0.4μMでした。バンデタニブ代謝物の*N*-脱メチル体及び*N*-オキシド体のhERGチャネルに対するIC$_{50}$値は、それぞれ1.3μM及び4.0μMでした。

イヌプルキンエ線維を用いて、バンデタニブの活動電位パラメータに対する作用を検討しました。バンデタニブは、1μM以上の濃度で90%再分極時の活動電位持続時間（APD$_{90}$）を、10μMの濃度でAPD$_{70}$を延長しました。この延長作用は刺激頻度が低い方が強かったことから、心拍数が低いほど強く影響を及ぼすと考えられました。また、低カリウム濃度条件下でも同作用が増強されました。

<*in vivo*における検討（ラット、イヌ）>

テレメトリー装着覚醒ラットへのバンデタニブ12.5mg/kgの単回投与により、収縮期、拡張期血圧がいずれも5mmHg上昇しました。同じ用量の7日間反復経口投与により血圧がさらに上昇し、溶媒投与時と比較して収縮期血圧は12mmHg、拡張期血圧は13mmHg上昇しました。

テレメトリー装着覚醒イヌにバンデタニブを5、15及び40mg/kgの用量で単回経口投与し、投与6時間後まで血圧、心拍数及び心電図を測定しました。40mg/kg投与の90分後、180分後及び360分後の心拍数は、溶媒対照群と比較していずれも約25回/分低下しましたが、その他の影響は認められませんでした。

麻酔イヌへのバンデタニブ静脈内投与により、0.67mg/kg以上の用量でQTcV延長作用が認められ、この作用は6.7mg/kg投与時に最大となり約16%延長しました（血漿中濃度は約1.5μM）。バンデタニブの心電図波形に関する無影響量は0.2mg/kg（血漿中濃度は約0.04μM）でした。この試験でバンデタニブが心筋虚血につながる冠動脈収縮を誘発する所見は観察されませんでした。

3. 呼吸器系に対する作用（ラット）[28]

覚醒ラットへのバンデタニブ200mg/kgの単回経口投与により呼吸器系への影響はみられませんでしたが、1000mg/kgの用量では最大吸気流量が増加し、吸気時間が短縮しました。

4. 消化管系に対する作用（ラット）[29]

覚醒ラットへのバンデタニブ40mg/kg以上の単回経口投与により、用量依存的に胃内容物排出速度及び腸管輸送能が低下しました。

5. 腎/泌尿器系に対する作用（ラット）[30]

覚醒ラットへのバンデタニブ50mg/kgの単回経口投与により、尿中への塩素及びカリウムの排泄量低下と尿中総蛋白濃度の増加が認められましたが、利尿あるいは抗利尿作用は示されず、血液化学的検査値への影響もみられませんでした。

毒性試験

1. 単回投与毒性試験（マウス、ラット）[31)]

マウスの単回経口投与毒性試験で、バンデタニブ2000mg/kg投与では忍容性がみられず、投与1日目に全例が死亡するか又は安楽死させました。1000mg/kg投与では10例中1例が死亡しました。2000mg/kg投与群の1例の胃に潰瘍を認めたのを除き、特記すべき病理組織学的所見は認められませんでした。概略の致死量は雄で1000mg/kg、雌で1000mg/kg超～2000mg/kg未満と判断しました。

マウスの単回静脈内投与毒性試験で、50mg/kg投与群の10例中1例が投与1日目に死亡しました。概略の致死量は雄で50mg/kg超、雌で50mg/kgと判断しました。

ラットの単回経口投与毒性試験で、2000mg/kgの投与では忍容性がみられず、全例が4日目までに死亡するか又は安楽死させましたが、1000mg/kgを投与したラットには毒性所見は認められませんでした。概略の致死量は雌雄ともに1000mg/kg超～2000mg/kg未満と判断しました。

2. 反復投与毒性試験（ラット、イヌ）[32)]

1ヵ月、6ヵ月、9ヵ月間反復投与毒性試験では、用量制限毒性としてイヌの消化管への影響、ラットの皮膚毒性及び肝毒性がみられました。高用量群でこれらの主要所見の発現及び死亡がみられたため、減量するか(ラット6ヵ月間反復投与毒性試験の高用量群の20mg/kg/日を13週以降10mg/kg/日に減量、イヌ9ヵ月間反復投与毒性試験の高用量群の20mg/kg/日を17週に15mg/kg/日に減量)あるいはラット1ヵ月間反復投与毒性試験(25又は26日)及びイヌ1ヵ月間反復投与毒性試験(15日)では高用量群の投与を早期に中止しました。

イヌの最大耐量試験では、100mg/kg/日の用量で嘔吐、軟便、摂餌低下、体重減少等の消化管毒性を示唆する変化がみられました。

イヌ1ヵ月及び9ヵ月間反復投与毒性試験では、軟便/異常便、嘔吐、体重減少などの消化管への影響が用量制限毒性としてみられましたが、関連した消化管の病理組織学的所見は認められませんでした。

ラット1ヵ月間反復投与毒性試験の75mg/kg/日投与群で、血漿アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)及びグルタミン酸脱水素酵素(GLDH)の上昇がみられ、2例の雌には急性胆管炎がみられました。4週間の回復期間終了時でもALTの軽度な上昇など、一部の影響は持続しました。ラットの6ヵ月の試験で20mg/kg/日投与群の数例にみられた死亡は、急性胆管炎ないしは膵炎が一部寄与したと考えられました。なお、急性胆管炎は10mg/kg/日に減量後は認められませんでした。更に、5及び25mg/kg/日を1ヵ月投与、あるいは20/10mg/kg/日を6ヵ月投与した数例のラットにALT、アルカリホスファターゼ(ALP)、ASTの上昇が認められましたが、病理組織学的所見はみられませんでした。肝胆道系所見は、イヌ1ヵ月及び9ヵ月間反復投与毒性試験においては認められませんでした。

ラット1ヵ月及び6ヵ月間経口投与毒性試験並びに10日及び14日間静脈内投与毒性試験でヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球及び白血球数の増加、網状赤血球数の減少など、用量に相関した軽度な血液学的変化がみられましたが、投与中止後に回復傾向がみられました。

ラット1ヵ月間反復経口投与毒性試験で、25及び75mg/kg/日投与群に用量に相関した大腿脛骨関節骨端軟骨板の可逆的異形成が、40mg/kg/日投与群のイヌでは大腿骨骨端軟骨板の可逆的異形成がみられました。

ラット1ヵ月間反復投与毒性試験の25及び75mg/kg/日投与群で、鼻口部の皮膚に急性毛包炎及び上皮微小膿瘍形成が用量に相関してみられました。6ヵ月間反復投与毒性試験の20/10mg/kg/日、5mg/kg/日投与群のラットでも毛包炎が観察されました。これらは6ヵ月の投与終了後3ヵ月の休薬期間終了時までに回復しました。

ラット1ヵ月間反復投与毒性試験の75mg/kg/日投与群で、投与終了後4週間の回復期間に切歯形成異常がみられ、6ヵ月間反復投与毒性試験の20/10mg/kg/日投与群の数例の死亡例にも同様の所見が認められました。

ラット1ヵ月間反復経口投与毒性試験の25及び75mg/kg/日投与群で腎乳頭壊死がみられ、4週間の回復試験終了時でも引き続き認められました。腎乳頭壊死は、ラット6ヵ月間反復投与毒性試験及びイヌの試験では認められませんでした。

リン脂質症発現に関連する病理組織学的変化及び超微細形態的変化(ラット1ヵ月間反復投与毒性試験の特定組織の電子顕微鏡による観察)がラットの1ヵ月間反復経口投与毒性試験(肺、リンパ節、脾臓、気管、小葉中心性肝細胞、尿細管上皮)、6ヵ月間反復経口投与毒性試験(肺)及び静脈内投与毒性試験(主に肺及び脾臓、但し、リン脂質症は媒体投与群でも発現)で観察されました。イヌでは、経口投与毒性試験でリン脂質症の組織学的所見はみられませんでしたが、2週間静脈内投与毒性試験でバンデタニブ投与群のイヌの肺胞及び腸間膜リンパ節にリン脂質症の組織学的所見が認められました。バンデタニブは、細胞内リン脂質の過度の蓄積を誘発することが知られる陽イオン両親媒性の物理化学的性質を有します。

3. 生殖発生毒性試験(ラット)[33)]

バンデタニブの顕著な影響が、雌ラットの生殖のあらゆる段階で認められました。ラット1ヵ月間反復投与毒性試験の75mg/kg/日投与群で卵巣の黄体数の減少が観察されていますが、雌ラット生殖能試験では、母動物の一般毒性所見はみられませんでした。しかし、10及び25mg/kg/日群で不規則な発情周期が増加する傾向が認められ、生存胚数の減少及び着床後死亡の増加につながる早期子宮内死亡増加が用量に相関して認められ、無毒性量は1mg/kg/日でした。4週間の休薬期間後、発情周期、着床前及び着床後死亡、又は同腹生存胚数に対する影響は認められませんでした。

妊娠雌ラットの妊娠1～7又は7～16日にバンデタニブを経口投与したとき、20mg/kg/日群で着床後死亡のわずかな増加を認めました。妊娠7～16日に10及び20mg/kg/日を投与した群では、胎児体重の低下が認められました。ラットの胚･胎児発生毒性試験では、25mg/kg/日投与群で、胚･胎児死亡、胎児発育遅延、心血管系の異常、頭蓋骨の早期骨化を認めました。低用量の1mg/kg/日投与群で、胎児1例に心血管系の異常がみられたため、無毒性量は確定できませんでした。

ラットに1及び10mg/kg/日のバンデタニブを妊娠6日から、10mg/kg/日を妊娠16日から投与した出生前及び出生後の発生に関する試験で、体重増加抑制、摂餌量の減少などの母動物に対する軽度な毒性が妊娠及び授乳期間中にみられ、出生前死亡の増加が妊娠6日から10mg/kg/日を投与した群でみられました。すべての投与群において出生児の生後発育の遅延がみられました。妊娠6日、あるいは妊娠16日に投与を開始したいずれの高用量群でも、出生児の生後発育の遅延が身体発育分化の軽度遅延として認められました。F1出生児の行動発達試験で影響は認められず、交尾能、受胎能、妊娠能への影響も観察されませんでした。

雄ラット生殖能に対するバンデタニブの影響は認められませんでした。

4. 遺伝毒性試験(*in vitro*、ラット)[34)]

バンデタニブは細菌を用いた復帰突然変異試験において突然変異を誘発せず、*in vitro*染色体異常試験及び*in vivo*小核試験において染色体異常誘発性を示しませんでした。

5. 癌原性試験(マウス)[34)]

rasH2トランスジェニックマウスに最高30mg/kg/日の用量でバンデタニブを6ヵ月間反復経口投与した結果、腫瘍発生頻度の増加はみられませんでした。

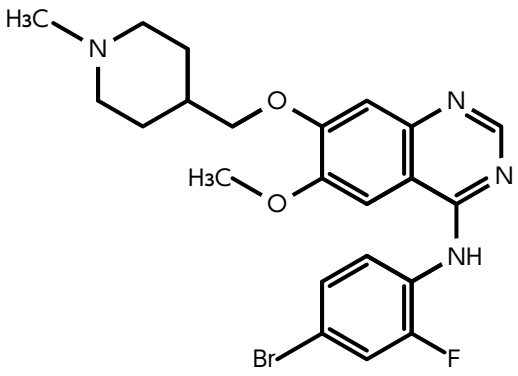
6. 光毒性(*in vitro*)[34)]

紫外線照射下及び非照射下で実施された*in vitro*光毒性試験において、バンデタニブの光毒性作用が認められました。

有効成分に関する理化学的知見

一般名：バンデタニブ(Vandetanib)(JAN)
化学名：*N*-(4-bromo-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-[(1-methylpiperidin-4-yl)methoxy]quinazolin-4-amine

構造式：



分子式：$C_{22}H_{24}BrFN_4O_2$
分子量：475.35
性　状：本品は白色の粉末である。

製剤学的事項

製剤の各種条件下における安定性

試験		保存条件			保存形態	保存期間	結果
		温度	湿度	光			
長期保存試験		25℃	60%RH	–	PTP包装	48ヵ月	安定
中間的試験		30℃	75%RH	–	PTP包装	48ヵ月	安定
加速試験		40℃	75%RH	–	PTP包装	6ヵ月	安定
苛酷試験	温度	50℃	–	–	PTP包装	3ヵ月	安定
	温度及び湿度	25℃	60%RH	–	無包装	3ヵ月	安定
		30℃	75%RH	–	無包装	6ヵ月	安定
	光	–	–	曝光	無包装	総照度120万lx·hr以上、総近紫外放射エネルギー200W·h/m^2以上	安定

取扱い上の注意 / 包装 / 関連情報 / 承認条件

取扱い上の注意

規 制 区 分 ： 劇薬、処方箋医薬品 注)
注）注意－医師等の処方箋により使用すること
貯　　法 ： 室温保存
有 効 期 間 ： 4年

包装

カプレルサ錠100mg：50錠[10錠(PTP)×5]



関連情報

承　認　番　号 ： 22700AMX01003
承　認　年　月 ： 2015年9月
薬価基準収載年月 ： 2015年11月
販 売 開 始 年 月 ： 2015年12月
再審査期間満了年月 ： 2025年9月(10年)

承認条件

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

主要文献

1）NDBを用いた調査結果の概要（VEGF/VEGFR阻害作用を有する薬剤の動脈解離に関するリスク評価）：https://www.pmda.go.jp/files/000266521.pdf（2024年4月閲覧）
2）社内資料（甲状腺髄様癌患者を対象とした国内第I/II相臨床試験、2014）：承認時評価資
3）Wells SA Jr et al. J Clin Oncol. 2012; 30(2): 134-141.：承認時評価資料
4）社内資料（甲状腺髄様癌患者を対象とした国際共同二重盲検無作為化第III相臨床試験、2013）：承認時評価資料
5）Tamura T et al. J Thorac Oncol. 2006; 1(9): 1002-1009.
6）Martin P et al. Clin Ther. 2012; 34(1): 221-237.
7）社内資料（血漿蛋白結合率、2000）
8）社内資料（チトクロームP450による代謝、2004）
9）社内資料（フラビン含有モノオキシゲナーゼによる代謝、2004）
10）社内資料（腎機能障害者における薬物動態試験、2009）
11）社内資料（肝機能障害者における薬物動態試験、2009）
12）Martin P et al. Drugs R D. 2011; 11(1): 37-51.
13）Johansson S et al. Clin Pharmacokinet. 2014; 53(9): 837-847.
14）社内資料（チトクロームP450に及ぼす本薬の酵素誘導作用、2007）
15）社内資料（各種トランスポーターに及ぼす本薬の阻害作用、2008）
16）社内資料（本薬及びオンダンセトロンによる心筋の再分極に対する薬力学的作用、2004）
17）Vitagliano D et al. Endocr Relat Cancer. 2011; 18(1): 1-11.
18）Brave SR et al. Int J Oncol. 2011; 39(1): 271-278.
19）Wedge SR et al. Cancer Res. 2002; 62(16): 4645-4655.
20）社内資料（マウスの中枢神経に対する作用、1998）
21）社内資料（ラットの中枢神経に対する作用、2006）
22）社内資料（hERGチャネルに対する作用、1998）
23）社内資料（代謝物のhERGチャネルに対する作用、2002）
24）社内資料（イヌプルキンエ線維の活動電位に対する作用、2002）
25）社内資料（ラットのテレメトリー試験、2008）
26）社内資料（イヌのテレメトリー試験、1999）
27）社内資料（イヌの静脈内投与試験、2004）
28）社内資料（ラットの呼吸器系に対する作用、2009）
29）社内資料（ラットの消化管系に対する作用、2006）
30）社内資料（ラットの腎/泌尿器系に対する作用、2004）
31）社内資料（単回投与毒性試験、1999）
32）社内資料（反復投与毒性試験、2004）
33）社内資料（生殖発生毒性試験、2007）
34）社内資料（特殊毒性、2013）

製造販売業者の氏名又は名称及び住所（文献請求先及び問い合わせ先を含む）/作成又は改訂年月

製造販売業者の氏名又は名称及び住所（文献請求先及び問い合わせ先を含む）

製 造 販 売 ： サノフィ株式会社
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

資料請求先 サノフィ株式会社
くすり相談室
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号
フリーダイヤル：0120-109-905

本資材は医療用医薬品製品情報概要等に関する作成要領に則り作成しています

作成又は改訂年月

2024年4月改訂

MAT-JP-2402667-1.0-04/2024
2024年4月改訂