

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤/チロシンキナーゼ阻害剤
バンデタニブ製剤

カプレルサ[®]錠100mg

Caprelsa[®] Tablets

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1錠中バンデタニブ100mgを含有
一般名	和名：バンデタニブ（JAN） 洋名：Vandetanib（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2015年9月28日 薬価基準収載年月日：2015年11月26日 販売開始年月日：2015年12月24日
製造販売（輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売：サノフィ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	サノフィ株式会社 医薬品関連：くすり相談室（平日9:00～17:00） TEL:0120-109-905 FAX:(03)6301-3010 医療関係者向け製品情報サイト：サノフィ e-MR https://e-mr.sanofi.co.jp/

本IFは2021年11月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

2. IFとは

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

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

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

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

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

4. 利用に際しての留意点

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

目次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的特性…………… 1
3. 製品の製剤学的特性…………… 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性…………… 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項…………… 2
 - (1) 承認条件…………… 2
 - (2) 流通・使用上の制限事項…………… 2
6. RMPの概要…………… 3

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 4
 - (1) 和名…………… 4
 - (2) 洋名…………… 4
 - (3) 名称の由来…………… 4
2. 一般名…………… 4
 - (1) 和名 (命名法)…………… 4
 - (2) 洋名 (命名法)…………… 4
 - (3) ステム (stem)…………… 4
3. 構造式又は示性式…………… 4
4. 分子式及び分子量…………… 4
5. 化学名(命名法)又は本質…………… 5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 5

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 6
 - (1) 外観・性状…………… 6
 - (2) 溶解性…………… 6
 - (3) 吸湿性…………… 6
 - (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点…………… 6
 - (5) 酸塩基解離定数…………… 6
 - (6) 分配係数…………… 6
 - (7) その他の主な示性値…………… 6
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 7
3. 有効成分の確認試験法、定量法…………… 7

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 8
 - (1) 剤形の区別…………… 8
 - (2) 製剤の外観及び性状…………… 8
 - (3) 識別コード…………… 8
 - (4) 製剤の物性…………… 8
 - (5) その他…………… 8
2. 製剤の組成…………… 8
 - (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤…………… 8
 - (2) 電解質等の濃度…………… 8
 - (3) 熱量…………… 8
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 8
4. 力価…………… 9
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 9
6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 9

7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 9
8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)…………… 9
9. 溶出性…………… 9
10. 容器・包装…………… 9
 - (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報…………… 9
 - (2) 包装…………… 9
 - (3) 予備容量…………… 10
 - (4) 容器の材質…………… 10
11. 別途提供される資材類…………… 10
12. その他…………… 10

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 11
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 11
3. 用法及び用量…………… 11
 - (1) 用法及び用量の解説…………… 11
 - (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠…………… 11
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 12
5. 臨床成績…………… 13
 - (1) 臨床データパッケージ…………… 13
 - (2) 臨床薬理試験…………… 16
 - (3) 用量反応探索試験…………… 18
 - (4) 検証的試験…………… 18
 - 1) 有効性検証試験…………… 18
 - 2) 安全性試験…………… 19
 - (5) 患者・病態別試験…………… 19
 - (6) 治療的使用…………… 20
 - 1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容…………… 20
 - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要…………… 20
 - (7) その他…………… 20

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群…………… 21
2. 薬理作用…………… 21
 - (1) 作用部位・作用機序…………… 21
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 22
 - (3) 作用発現時間・持続時間…………… 24

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移…………… 25
 - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 25
 - (2) 臨床試験で確認された血中濃度…………… 25
 - (3) 中毒域…………… 26
 - (4) 食事・併用薬の影響…………… 26
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 27
 - (1) 解析方法…………… 27

(2) 吸収速度定数	27
(3) 消失速度定数	27
(4) クリアランス	27
(5) 分布容積	27
(6) その他	27
3. 母集団 (ポピュレーション) 解析	28
(1) 解析方法	28
(2) パラメータ変動要因	28
4. 吸収	28
5. 分布	29
(1) 血液-脳関門通過性	29
(2) 血液-胎盤関門通過性	29
(3) 乳汁への移行性	29
(4) 髄液への移行性	29
(5) その他の組織への移行性	29
(6) 血漿蛋白結合率	29
6. 代謝	30
(1) 代謝部位及び代謝経路	30
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率	30
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	30
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	30
7. 排泄	31
8. トランスポーターに関する情報	31
9. 透析等による除去率	31
10. 特定の背景を有する患者	32
11. その他	32

VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

1. 警告内容とその理由	33
2. 禁忌内容とその理由	34
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	34
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	34
5. 重要な基本的注意とその理由	35
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	37
(1) 合併症・既往歴等のある患者	37
(2) 腎機能障害患者	38
(3) 肝機能障害患者	38
(4) 生殖能を有する者	38
(5) 妊婦	38
(6) 授乳婦	39
(7) 小児等	39
(8) 高齢者	39
7. 相互作用	39
(1) 併用禁忌とその理由	40
(2) 併用注意とその理由	40
8. 副作用	41
(1) 重大な副作用と初期症状	42
(2) その他の副作用	52
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	57
10. 過量投与	58

11. 適用上の注意	58
12. その他の注意	58
(1) 臨床使用に基づく情報	58
(2) 非臨床試験に基づく情報	58

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	59
(1) 薬効薬理試験	59
(2) 安全性薬理試験	59
(3) その他の薬理試験	60
2. 毒性試験	60
(1) 単回投与毒性試験	60
(2) 反復投与毒性試験	61
(3) 遺伝毒性試験	62
(4) がん原性試験	62
(5) 生殖発生毒性試験	62
(6) 局所刺激性試験	62
(7) その他の特殊毒性	63

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	64
2. 有効期間	64
3. 包装状態での貯法	64
4. 取扱い上の注意	64
5. 患者向け資材	64
6. 同一成分・同効薬	64
7. 国際誕生年月日	64
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	64
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	65
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	65
11. 再審査期間	65
12. 投薬期間制限に関する情報	65
13. 各種コード	65
14. 保険給付上の注意	65

XI. 文献

1. 引用文献	66
2. その他の参考文献	68

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	69
2. 海外における臨床支援情報	72

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	75
(1) 粉碎	75
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	75
2. その他の関連資料	75

略語表

なし（個別に各項目において解説する）

I. 概要に関する項目

1. 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薬である。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開発が開始された。

海外では、甲状腺髄様癌患者を対象とした 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、さらに、甲状腺髄様癌患者を対象とした二重盲検無作為化プラセボ対照第 III 相試験では、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た。これらの結果をもとに、米国、欧州及びカナダ等において甲状腺髄様癌に対する承認を取得した。

国内では、日本人における安全性、有効性を評価するために、甲状腺髄様癌患者を対象に第 I / II 相試験を実施し、海外第 III 相試験の結果とほぼ同様の客観的奏効率が得られ、腫瘍の縮小が認められたため、外国人甲状腺髄様癌患者で認められた本剤の有効性は日本人甲状腺髄様癌患者においても期待できると考えられた。

これら甲状腺髄様癌患者を対象とした臨床試験の結果から、本剤は 2013 年 12 月に希少疾病用医薬品としての指定を受け、2014 年 12 月に承認申請し、2015 年 9 月に「根治切除不能な甲状腺髄様癌」の効能・効果にて承認取得に至った。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 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、プラセボに比べて無増悪生存期間を有意に延長した。（「V. 治療に関する項目」の項参照）
- (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、抗腫瘍効果を示した。（「V. 治療に関する項目」の項参照）
- (3) RET、EGFR、VEGFR の受容体チロシンキナーゼを同時に阻害することで、抗腫瘍効果を発揮するマルチキナーゼ阻害薬である。（「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照）
- (4) 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た。主な副作用は、皮膚症状（発疹、ざ瘡、皮膚乾燥、皮膚炎、そう痒症等）10 例（71.4%）、下痢 10 例（71.4%）、高血圧 9 例（64.3%）、角膜混濁 6 例（42.9%）、疲労 6 例（42.9%）等であった。（承認時）
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た。主な副作用は、皮膚症状（発疹、ざ瘡、皮膚乾燥、皮膚炎、そう痒症等）191 例（82.7%）、下痢 108 例（46.8%）、高血圧 61 例（26.4%）、悪心 54 例（23.4%）、疲労 43 例（18.6%）等であった。（承認時）
（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目」の項参照）

I. 概要に関する項目

(5) 重大な副作用は、間質性肺疾患、QT 間隔延長、心室性不整脈（Torsade de pointes を含む）、心障害、重度の下痢、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、重度の皮膚障害、高血圧、可逆性後白質脳症症候群、腎障害、低カルシウム血症、肝障害、出血、消化管穿孔が報告されている。

（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目」の項参照）

(6) 本剤を使用できる医師・医療機関・薬剤師等の制限、流通管理については、「I.5.承認条件及び流通・使用上の制限事項」の項目を参照すること。

3. 製品の製剤学的特性

1日1回経口投与の錠剤である。（「V. 治療に関する項目」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	（「I. 6. RMP」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	・医療従事者向け資料 医療関係者向け製品情報サイト：サノフィ e-MR https:e-mr.sanofi.co.jp/ 「適正使用ガイド」 ・患者向け資料 「カプレルサ錠を服用される患者さんへ」
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 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。

(2) 流通・使用上の制限事項

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。「VIII-1. 警告内容とその理由」の項参照。

本剤は希少疾病用医薬品（オーファンドラッグ）として指定されている。

I. 概要に関する項目

6. RMPの概要

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

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

1.1 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	出血	なし
QT 間隔延長及び Torsade de pointes	創傷治癒遅延	
心障害	腎機能障害のある患者への投与	
重度の下痢		
皮膚障害		
光線過敏症		
高血圧		
可逆性後白質脳症症候群		
腎障害		
低カルシウム血症		
肝障害		
消化管穿孔		
眼障害		
1.2. 有効性に関する検討事項		
使用実態下における有効性		

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
特定使用成績調査
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
特定使用成績調査

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供
医療従事者向け研修の実施
患者向け資材（カプレルサ錠を服用される患者さんへ）の作成と提供
本剤の副作用発現状況の公表

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

カプレルサ[®]錠 100mg

(2) 洋名

Caprelsa[®]Tablets 100mg

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

バンデタニブ（JAN）

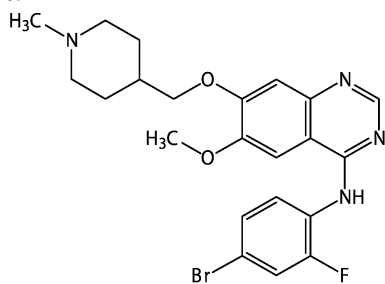
(2) 洋名（命名法）

Vandetanib（JAN）

(3) ステム（stem）

血管新生阻害薬：-anib

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₂H₂₄BrFN₄O₂

分子量：475.35

II. 名称に関する項目

5. 化学名(命名法)又は本質

N-(4-bromo-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-[(1-methylpiperidin-4-yl) methoxy]
quinazolin-4-amine (IUPAC 命名法による)

N-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-6-メトキシ-7-[(1-メチルピペリジン-4-イル) メトキシ]
キナゾリン-4-アミン (IUPAC 命名法による)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号 : ZD6474

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色の粉末である。

(2) 溶解性

溶解度

(20±5℃)

溶媒	溶解濃度 (mg/mL)	溶解性
テトラヒドロフラン	32	やや溶けにくい
エタノール	18	やや溶けにくい
メタノール	6.8	溶けにくい
酢酸エチル	2.7	溶けにくい
酢酸ブチル	2.5	溶けにくい
アセトニトリル	0.84	極めて溶けにくい
水	0.008	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

吸湿性を示さない。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

本品は約 235℃で融解する。

(5) 酸塩基解離定数

pKa=5.2 (アミノキナゾリン基由来)、pKa=9.4 (ピペリジン基由来)

(6) 分配係数

LogP=4.7 (pH11、1-オクタノール/水系)

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分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	—	2重のポリエチレン袋/ 外部容器	60カ月	変化なし	
中間的試験	30℃	65%RH	—	2重のポリエチレン袋/ 外部容器	12カ月	変化なし	
加速試験	40℃	75%RH	—	2重のポリエチレン袋/ 外部容器	6カ月	変化なし	
苛酷試験	温度	50℃	—	—	2重のポリエチレン袋/ 外部容器	3カ月	変化なし
	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	性状においてわず かに変色（黄色） が認められた

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

定量法

液体クロマトグラフィー




IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

白色のフィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	表面	裏面	側面	剤形
カプレルサ®錠 100mg				白色のフィルムコーティング錠
直径：約8.5mm、厚さ：約3.9mm、重量：約0.26g				

(3) 識別コード

Z100

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	カプレルサ錠 100mg
有効成分 (1錠中)	バンデタニブを 100mg 含有
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

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

6. 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カ月	安定	
中間的試験	30℃	75%RH	—	PTP包装	48カ月	安定	
加速試験	40℃	75%RH	—	PTP包装	6カ月	安定	
苛酷試験	温度	50℃	—	—	PTP包装	3カ月	安定
	温度及び湿度	25℃	60%RH	—	無包装	3カ月	安定
		30℃	75%RH	—	無包装	6カ月	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

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

パドル法

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

カプレルサ®錠 100mg：50錠 [10錠 (PTP) × 5]

IV. 製剤に関する項目

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP シート：ポリプロピレン、アルミニウム箔

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

根治切除不能な甲状腺髄様癌

(解説)

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実施された本剤の海外第Ⅲ相試験(D4200C00058)で、本剤の無増悪生存期間(PFS)は、プラセボ投与群と比較して、統計学的に有意な改善が認められた。また、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(D4200C00098)では、切除不能な局所進行又は転移性甲状腺髄様癌患者において、本剤で38.5%(5/13例)の客観的奏効率(ORR)が認められた。

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

5. 臨床成績(2) 臨床薬理試験の項参照

V. 治療に関する項目

4. 用法及び用量に関連する注意

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.4.0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。

(解説)

7.1、7.2 国内外の臨床試験において、CTCAEグレード3又は4の有害事象が認められた患者、及びQT間隔延長がみられた患者では、本剤を休薬、中止又は本剤の用量を200mgに減量（既に200mgに減量されている場合は100mgに減量）することにより、これらの副作用が管理可能であったことから設定した。

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おらず、推奨できないため設定した。

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内第 I / II 相試験 1 試験、海外第 II 相試験 2 試験及び海外第 III 相試験 1 試験の計 4 試験が提出された。また、参考資料として、国内第 I 相試験 1 試験、国内第 II 相試験 1 試験、国際共同第 III 相試験 1 試験、海外第 I 相試験 15 試験、海外第 II 相試験 1 試験及び海外第 III 相試験 3 試験の計 22 試験が提出された。

甲状腺髄様癌 (MTC) を対象とした臨床試験

試験番号	開発の相	試験の目的	対象疾患	用量	患者数
評価資料					
D4200C00098 (試験98) 非対照、単群	国内第 I / II 相	有効性 安全性 薬物動態	局所進行又は遠隔転移を有するMTC	300mg	14例
D4200C00008 (試験08) 非対照、単群	海外第 II 相	有効性 安全性	局所進行又は遠隔転移を有する遺伝性MTC	300mg	30例
D4200C00068 (試験68) 非対照、単群	海外第 II 相	有効性 安全性	局所進行又は遠隔転移を有する遺伝性MTC	100mg	19例
D4200C00058 (試験58) プラセボ対照、 無作為化	海外第 III 相	有効性 安全性	局所進行又は遠隔転移を有するMTC	300mg	331例
参考資料					
D4200C00088 (試験88) 非対照、単群	海外第 III 相	安全性	局所進行又は遠隔転移を有するMTC	300mg	205例

甲状腺髄様癌 (MTC) 以外を対象とした臨床試験

試験番号	開発の相	試験の目的	対象疾患	用量	患者数
評価資料					
該当なし					
参考資料					
進行固形癌					
D4200C00043 (試験43) 非対照	国内第 I 相	有効性 安全性 薬物動態	進行固形癌	100mg、200mg、 300mg、400mg	18例
D4200C00001 (試験01) 非対照	海外第 I 相	安全性 薬物動態	進行固形癌	50mg、100mg、 200mg、300mg、 500mg、600mg	77例
D4200L00004 (試験04) 非対照	海外第 I 相	安全性 薬物動態	進行固形癌	100mg (QOD)、 300mg (QD)	36例
進行NSCLC					
D4200C00039 (試験39) 非対照、無作為化	国内第 II 相	有効性 安全性	進行NSCLC	100mg、200mg、 300mg	53例
D4200C00032 (試験32) プラセボ対照、 無作為化	国際共同第 III 相	有効性 安全性	進行NSCLC	100mg + ドセタキセル	1391例

V. 治療に関する項目

甲状腺髄様癌（MTC）以外を対象とした臨床試験（続き）

試験番号	開発の相	試験の目的	対象疾患	用量	患者数
D4200C00003 (試験03) ゲフィチニブ対照、 無作為化	海外第Ⅱ相	有効性 安全性 薬物動態	進行NSCLC	300mg、ゲフィチ ニブ250mg	168例
D4200C00036 (試験36) プラセボ対照、 無作為化	海外第Ⅲ相	有効性 安全性	進行NSCLC	100mg+ペメトレ キシド	534例
D4200C00057 (試験57) エルロチニブ対照、 無作為化	海外第Ⅲ相	有効性 安全性	進行NSCLC	300mg、エルロチ ニブ150mg	1240例
健康成人					
D4200C00012 (試験12)	海外第Ⅰ相	安全性 薬物動態	健康成人	300mg、400mg、 800mg、1200mg	23例
D4200C00015 (試験15) イトラコナゾール併用	海外第Ⅰ相	安全性 薬物動態	健康成人	300mg	16例
D4200C00021 (試験21) オンダンセトロン併用	海外第Ⅰ相	安全性 薬物動態	健康成人	700mg	28例
D4200C00024 (試験24)	海外第Ⅰ相	安全性 薬物動態	健康成人	300mg	16例
D4200C00025 (試験25)	海外第Ⅰ相	安全性 薬物動態	健康成人	[¹⁴ C]-バンデタニ ブ：800mg	4例
D4200C00026 (試験26) リファンピシン併用	海外第Ⅰ相	安全性 薬物動態	健康成人	300mg	18例
D4200C00030 (試験30)	海外第Ⅰ相	安全性 薬物動態	健康成人	300mg	23例
D4200C00100 (試験100) ジゴキシン併用	海外第Ⅰ相	安全性 薬物動態	健康成人	300mg	14例
D4200C00101 (試験101) オメプラゾール・ ラニチジン併用	海外第Ⅰ相	安全性 薬物動態	健康成人	300mg	34例
D4200C00102 (試験102) メトホルミン併用	海外第Ⅰ相	安全性 薬物動態	健康成人	800mg	14例
D4200C00103 (試験103) ミダゾラム併用	海外第Ⅰ相	安全性 薬物動態	健康成人	800mg	17例
D4200C00016 (試験16)	海外第Ⅰ相	安全性 薬物動態	健康成人及び肝機能 障害患者	800mg	30例
D4200C00022 (試験22)	海外第Ⅰ相	安全性 薬物動態	健康成人及び腎機能 障害患者	800mg	32例

V. 治療に関する項目

臨床薬理試験プログラム

試験番号	開発の相	試験の内容	用量	患者数
評価資料				
進行固形癌患者を対象とした試験				
D4200C00001 (試験01)	海外第Ⅰ相	進行固形癌患者を対象とした単回投与後、反復投与へ移行する非盲検用量漸増第Ⅰ相安全性検討試験	50mg、100mg 200mg、300mg 500mg、600mg	進行固形癌患者77例
D4200C00043 (試験43)	国内第Ⅰ相	進行固形癌患者を対象とした単回投与後、反復投与へ移行するバンデタニブの非盲検用量漸増第Ⅰ相安全性検討試験	100mg、200mg 300mg、400mg	日本人進行固形癌患者18例
進行NSCLC患者を対象とした試験				
D4200C00003 (試験03)	海外第Ⅱ相	バンデタニブの有効性及び安全性をゲフィチニブと比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験	300mg	進行NSCLC患者168例
D4200C00039 (試験39)	国内第Ⅱ相	バンデタニブとドセタキセル水和物との併用投与の有効性及び安全性をプラセボとドセタキセル水和物との併用投与と比較する二重盲検無作為化比較試験	100mg、200mg、 300mg	進行NSCLC患者53例
MTC患者を対象とした試験				
D4200C00008 (試験08)	海外第Ⅱ相	局所進行又は転移性の遺伝性甲状腺腫瘍患者におけるバンデタニブの有効性及び忍容性を検討した試験	300mg	甲状腺腫瘍様癌患者30例
D4200C00068 (試験68)	海外第Ⅱ相	局所進行又は転移性の遺伝性甲状腺腫瘍患者におけるバンデタニブ100mg単独療法の有効性及び忍容性を検討した試験	100mg	甲状腺腫瘍様癌患者19例
D4200C00058 (試験58)	海外第Ⅲ相	切除不能な局所進行又は転移性甲状腺腫瘍患者におけるバンデタニブの有効性をプラセボと比較して検討した試験	300mg	甲状腺腫瘍様癌患者331例
D4200C00098 (試験98)	国内第Ⅰ/Ⅱ相	切除不能な局所進行又は転移性甲状腺腫瘍の日本人患者におけるバンデタニブの安全性及び忍容性を検討した試験	300mg	甲状腺腫瘍様癌の日本人患者14例
参考資料				
D4200L00004 (試験04)	海外第Ⅰ相	薬物動態及び忍容性を検討した用量漸増反復投与試験	100mg隔日投与、 100mg1日1回投与、 300mg1日1回投与	進行固形癌患者36例
D4200C00012 (試験12)	海外第Ⅰ相	安全性、忍容性及び薬物動態を検討した用量漸増投与試験	300mg、400mg、 800mg、1200mg	健康被験者23例
D4200C00015 (試験15)	海外第Ⅰ相	イトラコナゾール(チトクロームP450(CYP)3A4阻害剤)によるバンデタニブの体内動態に及ぼす影響を検討した試験	300mg	健康被験者16例
D4200C00016 (試験16)	海外第Ⅰ相	肝機能障害が薬物動態、安全性及び忍容性に及ぼす影響を検討した試験	800mg	健康被験者8例、肝機能障害者22例
D4200C00021 (試験21)	海外第Ⅰ相	バンデタニブをオンダンセトロンと併用投与(ともに単回投与)したときの心臓での再分極に対する影響を検討した試験	700mg	健康被験者28例
D4200C00022 (試験22)	海外第Ⅰ相	腎機能障害が薬物動態、安全性及び忍容性に及ぼす影響を検討した試験	800mg	健康被験者10例、腎機能障害者22例
D4200C00024 (試験24)	海外第Ⅰ相	バンデタニブの体内動態に及ぼす食事の影響及びバンデタニブの体内動態における個体間変動を検討した試験	300mg	健康被験者16例
D4200C00025 (試験25)	海外第Ⅰ相	吸収、代謝及び排泄を検討した試験	[14C]-バンデタニブ：800mg	健康被験者4例

V. 治療に関する項目

臨床薬理試験プログラム（続き）

試験番号	開発の相	試験の内容	用量	患者数
D4200C00026 (試験26)	海外第Ⅰ相	リファンピシン（CYP3A4誘導剤）によるバンデタニブの体内動態に及ぼす影響を検討した試験	300mg	健康被験者 18例
D4200C00030 (試験30)	海外第Ⅰ相	バンデタニブ錠の4種の錠剤変種及びバンデタニブ経口服液剤を投与したときのバンデタニブの曝露量を検討した試験	300mg	健康被験者 23例
D4200C00100 (試験100)	海外第Ⅰ相	ジゴキシン単独投与時、及びバンデタニブ300mg単回経口投与と併用したときの薬物動態を検討する単施設非盲検第Ⅰ相試験	300mg	健康被験者 14例
D4200C00101 (試験101)	海外第Ⅰ相	バンデタニブ300mg単回経口投与時、及びオメプラゾール又はラニチジンと併用したときの薬物動態を検討する非盲検単施設無作為化第Ⅰ相試験	300mg	健康被験者 34例
D4200C00102 (試験102)	海外第Ⅰ相	メトホルミン（有機カチオン輸送体2〔OCT2〕の基質）単独投与時、及びバンデタニブ800mg単回経口投与と併用したときの薬物動態を検討する単施設非盲検第Ⅰ相試験	800mg	健康被験者 14例
D4200C00103 (試験103)	海外第Ⅰ相	ミダゾラム（CYP3A4の基質）単独投与時、及びバンデタニブ800mg単回経口投与と併用したときの薬物動態を検討する単施設非盲検第Ⅰ相試験	800mg	健康被験者 17例
D4200C00032 (試験32)	国際共同 第Ⅲ相	1レジメンの抗癌剤治療歴を有する局所進行/転移性（ⅢB期/Ⅳ期）非小細胞肺癌患者を対象としたバンデタニブとドセタキセルとの併用の有効性をプラセボとドセタキセルとの併用と比較検討する多施設共同二重盲検無作為化第Ⅲ相試験	100mg+ドセタキセル	NSCLC患者 1391例
D4200C00036 (試験36)	海外第Ⅲ相	一次抗癌療法が奏効しなかった局所進行又は転移性（ⅢB/Ⅳ期）NSCLC患者を対象としたバンデタニブとペメトレキセド（アリムタ®）併用投与とペメトレキセド単独投与時の有効性及び安全性を検討する多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較第Ⅲ相試験	100mg+ペメトレキセド	NSCLC患者 534例
D4200C00057 (試験57)	海外第Ⅲ相	バンデタニブとエルロチニブ（タルセバ®）との併用時の有効性をエルロチニブ単独投与（プラセボとの併用）時の有効性と比較した試験	300mg	NSCLC患者 1240例

注）本剤の承認用量は 300mg/日である。本剤の承認効能又は効果は根治切除不能な甲状腺髄様癌である。

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験（単回投与試験、反復投与試験）

①国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（試験98）¹⁾

根治切除不能な甲状腺髄様癌患者（14例）を対象として、本剤 300mg/日^{*}の安全性及び忍容性を検討する非盲検第Ⅰ/Ⅱ相試験を実施した。有効性解析対象集団（13例）における客観的奏効率は 38.5%（5/13例）であった。

^{*}中等度腎機能障害患者では 200mg/日

V. 治療に関する項目

②外国人データ：試験 01²⁾

目的	進行固形癌患者 ^{注)} を対象に、バンデタニブを用量漸増単回経口投与したとき、及び腫瘍が進行するまで連日経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する
試験デザイン	単回及び反復投与、非盲検、用量漸増
対象	他の治療法が奏効しない、又は標準的な治療法が存在しない悪性腫瘍患者
症例数	77例（バンデタニブ50mg群9例、100mg群19例、200mg群8例、300mg群25例、500mg群8例、600mg群8例）
主要評価項目	有害事象
副次評価項目	薬物動態、抗腫瘍効果

本試験では76例（99%）で有害事象が発現し、有害事象共通用語規準（CTCAE）グレード3以上の有害事象は34例（44%）で発現した。治験薬との関連性ありと判断された主な有害事象は、下痢29例（37.7%）、発疹26例（33.8%）、悪心15例（19.5%）、高血圧14例（18.2%）、疲労14例（18.2%）、食欲不振10例（13.0%）、ざ瘡9例（11.7%）、及び斑状丘疹状皮疹8例（10.4%）であった。投与中止に至った治験薬との関連性ありと判断された有害事象はうつ血性心不全、発疹、毛嚢炎及びQT間隔延長で各1例であった。主なDLT（Dose-limiting-toxicity）は下痢4例、高血圧4例及び発疹3例であった。バンデタニブ500mg以上の用量では、投与中断又は用量減量が認められたが、300mg/日までの用量は忍容性が認められた。

注）本剤の承認用量は300mg/日である。本剤の承認効能又は効果は根治切除不能な甲状腺髄様癌である。

③日本人データ：試験 43³⁾

目的	進行固形癌患者 ^{注)} を対象に、用量漸増法によりバンデタニブを単回及び反復経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する
試験デザイン	単回及び反復投与、非無作為化、非盲検、用量漸増
対象	他の治療法が奏効しない、又は標準的な治療法が存在しない進行固形癌患者
症例数	18例（バンデタニブ100mg：3例、200mg：6例、300mg：6例、400mg：3例）
主要評価項目	有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図
副次評価項目	薬物動態、抗腫瘍効果

本試験では18例全例で有害事象が発現し、CTCAEグレード3以上の有害事象は9例（50.0%）で発現した。治験薬との関連性ありと判断された主な有害事象は、発疹13例（72.2%）、QT間隔延長12例（66.7%）、下痢11例（61.1%）、蛋白尿11例（61.1%）及び疲労8例（44.4%）であった。DLTは高血圧、下痢、頭痛、中毒疹、ALT増加であった。バンデタニブ400mg群で3例中2例に用量制限毒性が認められたため、バンデタニブの最大耐量は300mg/日と結論付けられた。

注）本剤の承認用量は300mg/日である。本剤の承認効能又は効果は根治切除不能な甲状腺髄様癌である。

2) 薬力学的試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

3) QT/QTc 評価試験

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 QT 間隔の延長 (11.4ms) が認められた。また、バンデタニブと 5HT₃ 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 QT 間隔が延長 (10.8ms) することが示された⁴⁾ (外国人データ)。

注) 本剤の承認用量は 300mg/日である。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

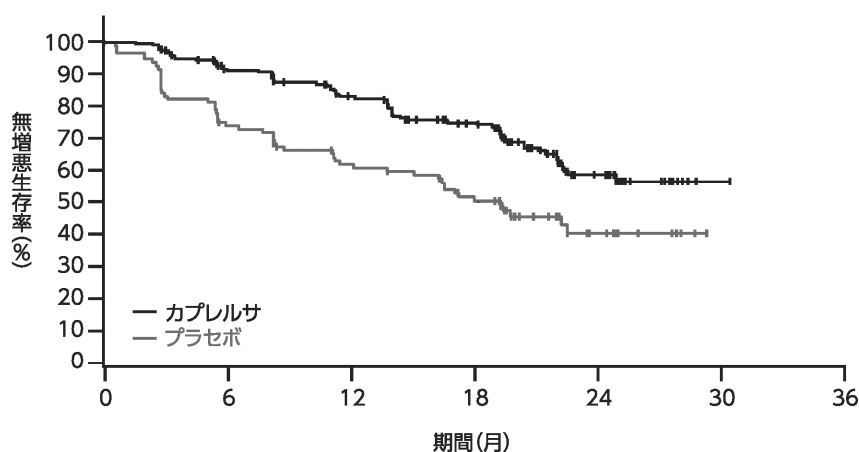
(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

< 海外第Ⅲ相試験：試験58^{5) 6)} >

海外 23 カ国における根治切除不能な甲状腺髄様癌患者を対象に、バンデタニブ 300mg/日の有効性及び安全性をプラセボと比較する二重盲検無作為化比較第Ⅲ相試験を実施した。主要評価項目である画像中央判定に基づく無増悪生存期間の最終解析結果 (中央値 [95%信頼区間]) は、本剤群で NE* [24.9~NE] カ月、プラセボ群で 19.3 [15.1~NE] カ月であり、本剤はプラセボに対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比 0.46、95%信頼区間 0.31~0.69、 $p=0.0001$ [ログランク検定]、2009年7月31日データカットオフ)。

※NE : Not Estimable (推定不可)



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

無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (最大解析対象集団)

無増悪生存期間の結果 (最大解析対象集団)

	イベント発生例数	中央値	ハザード比	95%信頼区間	P値
バンデタニブ 300mg	73/231 (32%)	到達せず (予測値30.5カ月)	0.46	0.31, 0.69	<0.001
プラセボ	51/100 (51%)	19.3カ月			

V. 治療に関する項目

客観的奏効率（最大解析対象集団）

	奏効率	オッズ比	95%信頼区間	P値
バンデタニブ 300mg	45.0%	5.48	2.99, 10.79	<0.001
プラセボ	13.0%*			

*プラセボ群の奏効例13例中12例は、病勢進行による投与中止後、非盲検バンデタニブ投与期間中に奏効が認められた。

全有害事象、CTCAE グレード3以上の有害事象、重篤な有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象（バンデタニブ群28例、プラセボ群3例）は、バンデタニブ群でプラセボ群に比し発現率が高かった。死亡に至った有害事象の発現率は両群で同程度であった（バンデタニブ群5例、プラセボ群2例）。

バンデタニブ群でよくみられた有害事象の上位5つは下痢（バンデタニブ群56%、プラセボ群26%）、発疹（バンデタニブ群45%、プラセボ群11%）、悪心（バンデタニブ群33%、プラセボ群16%）、高血圧（バンデタニブ群32%、プラセボ群5%）及び頭痛（バンデタニブ群26%、プラセボ群9%）であった。

2) 安全性試験

<海外第Ⅲ相試験：試験88⁷⁾>

局所進行又は転移性甲状腺髄様癌患者205例を組み入れ、103例を患者支援プログラム群*に、102例を通常の安全性モニタリング群に割り付け、バンデタニブ300mgを12カ月間投与し患者支援プログラムによって有害事象の兆候及び症状をより早期に発見し有害事象の発現期間を短縮できるか否かを評価した。205例中、155例（75.6%）が12カ月間の投与期間を完了したが、50例（24.4%）が12カ月間の投与期間終了前に投与を中止した。CTCAE グレード2以上の有害事象の発現期間を解析した結果、両群間に統計学的有意差は認められず、患者支援プログラムによる短縮効果を示すことはできなかった。本試験における有害事象のプロファイルはバンデタニブの既知の安全性プロファイル及び VEGFR/EGFR 阻害剤としての薬理作用と概ね一致していた。頻度の高かった CTCAE グレード2以上の有害事象は高血圧（患者支援プログラム群33.3%、通常の安全性モニタリング群23.3%）、下痢（同26.5%、24.3%）、ざ瘡様皮膚炎（同11.8%、9.7%）であった。

*患者支援プログラムは、早期に有害事象を検出し、必要に応じて治療することを目的とするプログラムである。患者支援プログラムを受けた患者には、通常の来院日に加え、試験開始1週後、その後は2週おきに52週まで（もしくは試験中止まで）医療機関担当者が連絡し、有害事象の有無及びその内容について調査した。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(6) 治療的使用

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

該当しない

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

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。

特定使用成績調査(長期使用)

調査目的	本調査は使用実態下でのカプレルサ®錠100mg(以下、本剤)長期投与における安全性及び有効性を把握するため、以下の事項を確認するために実施する。 (1) 使用実態下における副作用発生状況の把握 (2) 安全性、有効性等に影響を与えられとされる要因(特に間質性肺疾患及びQT間隔延長の関連事象) (3) 使用上の注意から予測できない副作用
調査対象	本剤を投与した全症例
調査方法	全例調査方式(紙の調査票による調査)
観察期間	本剤投与開始時から1年間(52週間)

(7) その他

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

血管新生及び腫瘍の増殖を抑制するマルチキナーゼ阻害薬として同種の化合物には、レンバチニブメシル酸塩、ソラフェニブトシル酸塩、スニチニブリンゴ酸塩、レゴラフェニブ水和物等がある。

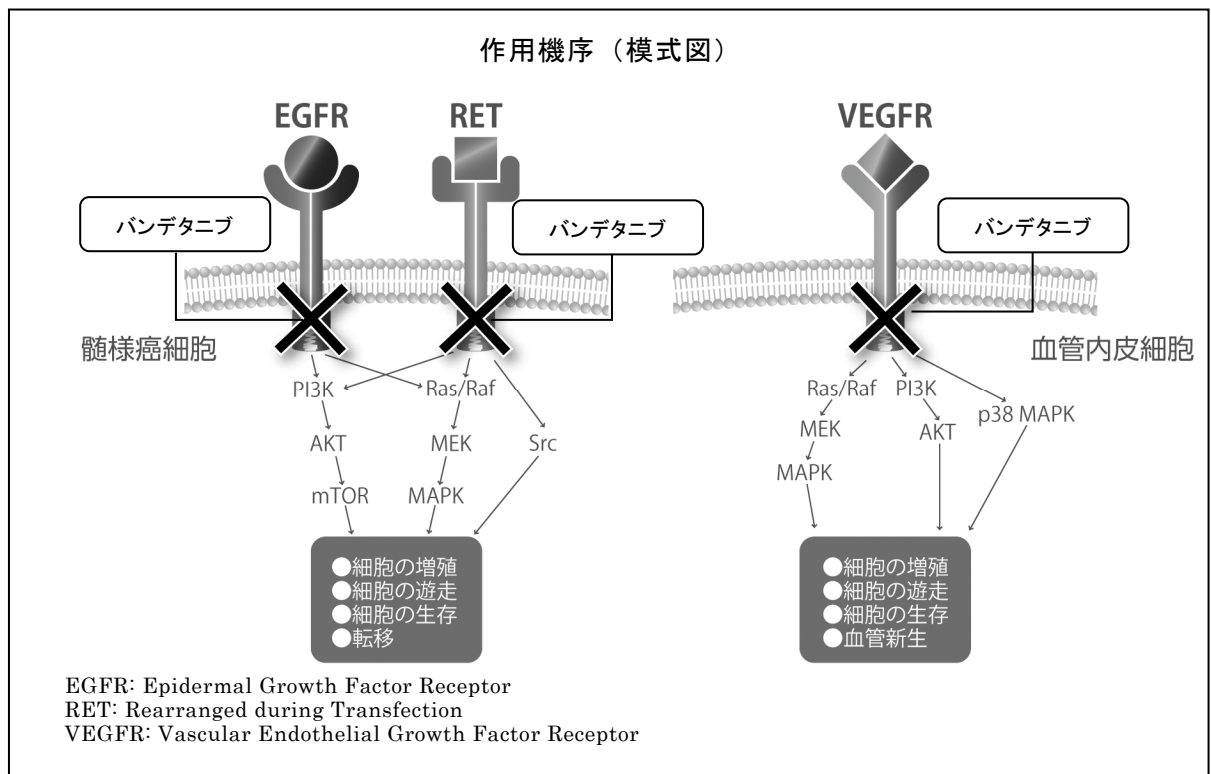
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{8,9,10)}

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薬である。

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、不死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) の発症に関与する。

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共に、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る。



VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける試験成績

< *in vitro*における検討>

1) バンデタニブのキナーゼに対する阻害作用及び選択性¹¹⁾

放射性基質リン酸化アッセイにより、96種のヒトプロテインキナーゼに対するバンデタニブの阻害作用及び選択性を検討した。バンデタニブは、VEGFR-2、EGFR、RET及び乳癌特異的チロシンキナーゼ (BRK) のチロシンキナーゼ活性を強力に阻害し (IC₅₀ 値 0.1µM 以下)、VEGFR-1、VEGFR-3等のチロシンキナーゼ、エフリン受容体及びSRC関連キナーゼの活性も阻害した (IC₅₀ 値 0.5µM 未満)。

バンデタニブによるキナーゼ阻害 (IC₅₀ 値 ≤ 0.1 µM のキナーゼのみ表示)

キナーゼ	IC ₅₀ (µM)
VEGFR-2	0.04
EGFR	0.04
BRK	0.04
RET	0.10

2) 変異型 RET チロシンキナーゼに対する阻害作用¹²⁾

MTC でみられる各種変異型 RET チロシンキナーゼをヒト胎児腎細胞株 (HEK) 293 細胞に発現させ、バンデタニブの阻害作用を検討した。バンデタニブは 0.5µM 以下の濃度で E768D、L790F、Y791F、S891A、A883F、C634R 及び M918T の各種変異型 RET チロシンキナーゼのリン酸化を阻害した。一方、V804L 及び V804M 変異型 RET チロシンキナーゼの自己リン酸化は 5.0µM の濃度でも軽度の阻害しか示さなかった。

3) ヒト臍帯静脈血管内皮細胞 (HUVEC) の増殖に対する作用⁸⁾

HUVEC の増殖に対するバンデタニブの抑制作用は増殖因子刺激がある場合に強く [VEGF > EGF > 塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF)]、2%血清刺激下では有意な抑制作用がみられなかった (IC₅₀ 値は VEGF 刺激下の 0.06µM に対して > 3µM)。

4) MTC 腫瘍細胞株の増殖に対する作用⁹⁾

バンデタニブは 50nM 以上の濃度で患者由来の MTC 細胞株 TT (RET C634W) 及び MZ-CRC-1 (RET M918T) の増殖を抑制し、1µM では両細胞の DNA 合成をほぼ完全に阻害した。また両細胞株において、バンデタニブは RET、EGFR 及び VEGFR-2 の各チロシンキナーゼのリン酸化を阻害した。

< *in vivo*における検討>

1) CRC 株 LoVo 移植マウスの腫瘍組織における VEGFR-2 及び EGFR チロシンキナーゼのリン酸化阻害作用¹⁰⁾

LoVo 移植マウスへのバンデタニブ 25mg/kg/日以上 の 4 日間反復経口投与により、マウス肺組織内のリン酸化 (p) VEGFR-2 及び pEGFR レベルと腫瘍組織内の pEGFR レベルが統計学的有意に低下した。

VI. 薬効薬理に関する項目

2) NSCLC 株 PC-9 移植 SCID マウスにおけるアポトーシス誘導¹⁰⁾

PC-9 腫瘍移植マウスへのバンデタニブ 12.5mg/kg/日以上 の 21 日間反復経口投与により腫瘍退縮が認められ、50mg/kg/日投与群では投与期間終了後の増殖抑制効果が持続した。さらに、バンデタニブを 4 日間投与後の腫瘍組織において、pEGFR レベルの低下とアポトーシスマーカー M30 の増加が認められた。

3) 肺癌細胞株 A549 異種移植マウスにおける皮膚血管新生の阻害⁸⁾

A549 細胞を皮内移植したヌードマウスへのバンデタニブ 50mg/kg/日又は 100mg/kg/日の 5 日間反復経口投与により血管新生が有意に阻害された（それぞれ 63%及び 79%）。

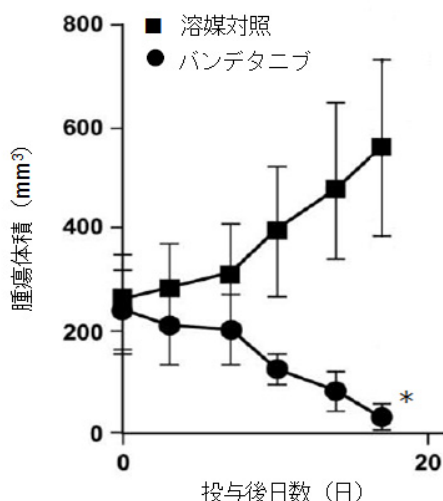
4) Calu-6 肺癌腫瘍組織の微小血管新生及び腫瘍細胞死に対するバンデタニブの影響⁸⁾

Calu-6 腫瘍移植マウスにバンデタニブ 50mg/kg/日以上を 24 日間反復経口投与後の腫瘍組織では、CD31 陽性血管内皮細胞数が減少し、壊死細胞が増加した。

5) MTC 腫瘍に対する増殖抑制作用^{9,13)}

MTC 腫瘍細胞株 TT (RET C634W) 移植マウスへのバンデタニブ 50mg/kg/日の 17 日間反復経口投与により腫瘍増殖が有意に抑制され、退縮が認められた。投与期間終了後に摘出した腫瘍では、RET チロシンキナーゼのリン酸化阻害が認められた。

バンデタニブの MTC 腫瘍に対する増殖抑制作用は、患者由来の GOT2 細胞 (RET C634R 変異株) 移植マウスでも認められた。



MTC 腫瘍細胞株 TT 移植マウスへのバンデタニブ経口投与 (50mg/kg/日) による腫瘍増殖抑制作用

平均値±標準偏差、各群 n=7、* : p<0.0001 (Student t 検定)

VI. 薬効薬理に関する項目

6) 各種ヒト腫瘍及び同系腫瘍移植マウスにおける抗腫瘍効果⁸⁾

7株のヒト腫瘍（前立腺癌、卵巣癌、乳癌、外陰部癌、大腸癌及び2株の肺癌）移植マウスと2株の同系腫瘍（肺癌、メラノーマ）移植マウスにおいて、バンデタニブ（12.5～100mg/kg/日）の反復経口投与（14～35日間）により、用量依存的な増殖抑制作用が認められた。ヒト腫瘍移植マウスで統計学的有意な増殖抑制作用が認められたのは、バンデタニブ 25mg/kg/日以上で7株全て、12.5mg/kg/日で7株中5株であった。50mg/kg/日の用量では2株で腫瘍退縮が認められ、100mg/kg/日では3株に増えたことから、この用量範囲では高用量ほど高い抗腫瘍効果が得られると考えられた。同系移植マウスでも最低用量の25mg/kg/日から有意な抗腫瘍効果が認められた。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

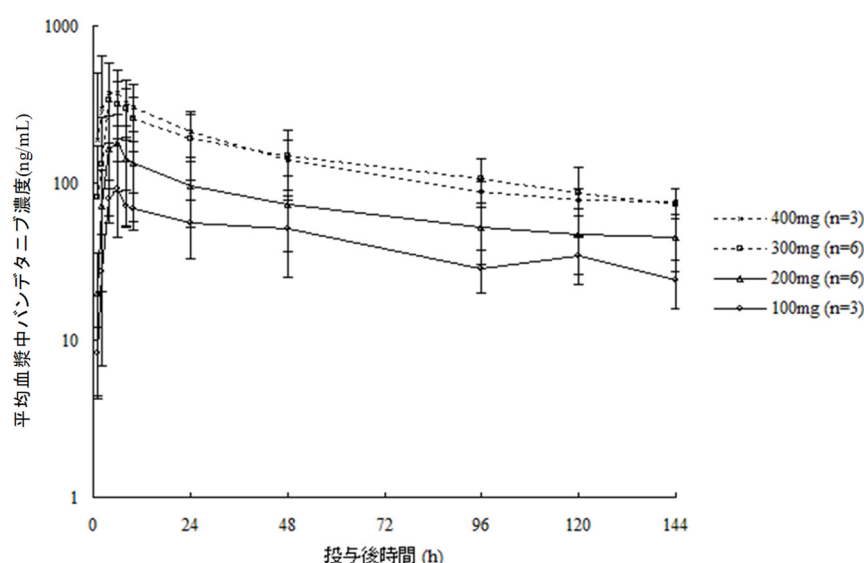
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 血漿中濃度：単回及び反復投与（日本人固形癌患者^{注1)} ³⁾

日本人固形癌患者^{注1)}18例においてバンデタニブを100、200、300及び400mg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相性の消失を示した。C_{max}及びAUCは100～400mgの用量範囲で、ほぼ用量に比例して増加した。



日本人固形癌患者^{注1)}にバンデタニブ100～400mgを単回経口投与したときの血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

日本人固形癌患者^{注1)}にバンデタニブ100～400mgを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2)} (mg/日)	症例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{注3)} (h)	AUC (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

注1) 本剤の承認効能又は効果は根治切除不能な甲状腺髄様癌である。

注2) 本剤の承認用量は300mg/日である。

注3) 中央値

日本人固形癌患者^{注1)}においてバンデタニブを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、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た。

VII. 薬物動態に関する項目

日本人固形癌患者^{注1)} にバンデタニブを 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2)} (mg/日)	症例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{注3)} (h)	AUC ₀₋₂₄ (µg·h/mL)	累積係数 ^{注4)}
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

注1) 本剤の承認効能又は効果は根治切除不能な甲状腺髄様癌である。

注2) 本剤の承認用量は300mg/日である。

注3) 中央値

注4) 累積係数=28日目のAUC₀₋₂₄/1日目のAUC₀₋₂₄

2) 血漿中濃度：反復投与（日本人甲状腺髄様癌患者）¹⁾

日本人甲状腺髄様癌患者 11 例にバンデタニブ 300mg/日を 1 日 1 回反復経口投与したとき、57 日目における C_{max} は 1315±190.4ng/mL (平均値±標準偏差、以下同様)、AUC は 28448 ±3746ng·h/mL であった。定常状態における経口クリアランス (CL_{ss}/F) は 10.7±1.4L/h であった。定常状態における最高血漿中濃度到達時間 (t_{max}) の中央値は 5.9 時間であった。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響（外国人のデータ）¹⁴⁾

健康被験者 16 例を対象に、バンデタニブを 300mg の用量で食後に投与したとき、本剤の AUC には食事による影響は認められなかった。本剤の C_{max} には、空腹時投与に比べ、食後投与で僅かな (11%) 減少が認められた。

2) イトラコナゾール (CYP3A 阻害剤) との併用による影響（外国人のデータ）¹⁵⁾

健康被験者 15 例を対象に、バンデタニブ 300mg をイトラコナゾール 200mg/日と併用投与したとき、バンデタニブの単独投与時に比べ、バンデタニブの AUC は 9%増加した。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なかった。

3) リファンピシン (CYP3A 誘導剤) との併用による影響（外国人のデータ）¹⁵⁾

健康被験者 16 例を対象に、バンデタニブ 300mg をリファンピシン 600mg/日と併用投与したとき、バンデタニブ単独投与に比べ、バンデタニブの AUC は約 40%減少した。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なかった。

4) メトホルミン (有機カチオントランスポーター2[OCT2]の基質) との併用による影響（外国人のデータ）¹⁶⁾

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%減少した。

注) バンデタニブの承認用量は 300mg/日である。

VII. 薬物動態に関する項目

5) ジゴキシシ (P-糖蛋白[Pgp]基質) との併用による影響 (外国人のデータ) ¹⁶⁾

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

6) ミダゾラム (CYP3A 基質) との併用による影響 (外国人のデータ) ¹⁶⁾

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さなかった。

注) バンデタニブの承認用量は 300mg/日である。

7) CYP1A2 及び 2C9 に対するバンデタニブの誘導作用 ¹⁷⁾

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た。

8) 乳癌耐性タンパク (BCRP) に対するバンデタニブの阻害作用 ¹⁸⁾

In vitro 試験において、バンデタニブは BCRP を若干阻害する (IC₅₀ 値 : 11.9µg/mL) ことが示された。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

母集団薬物動態解析は非線形混合効果モデルにより実施した。その他の薬物動態評価はノンコンパートメント解析により実施した。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス¹⁾

日本人甲状腺髄様癌患者 11 例にバンデタニブ 300mg/日を 1 日 1 回 57 日間反復経口投与したとき、定常状態における経口クリアランス (CL_{ss/F}) は 10.7±1.4L/h (平均値±標準偏差) であった。

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当しない

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

母集団薬物動態解析は非線形混合効果モデルにより実施した。

(2) パラメータ変動要因¹⁾

日本人及び外国人甲状腺髄様癌患者を対象にバンデタニブ 300mg を投与した試験（それぞれ試験 98 及び試験 58）における母集団薬物動態解析において、体重を経口クリアランス及び分布容積の変動要因としたとき、人種、性別、クレアチニンクリアランス及び血清アルブミンはいずれも薬物動態パラメータに対する変動要因ではなかった。体重が同じであれば、バンデタニブの曝露量に日本人と外国人で明らかな差異がないことが示唆された。

4. 吸収

1) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

（参考：ラット及びイヌのデータ）^{19, 20)}

ラットに¹⁴C-バンデタニブを静脈内投与（7.5mg/kg）及び経口投与（10mg/kg）したときのバイオアベイラビリティ（静脈内投与時の投与量で換算した AUC に対する経口投与時の値の比から算出）は雌ラットで 90%より高かったが、雄ラットでは約 55%であった。また、雄イヌにバンデタニブを静脈内投与（7.5mg/kg）及び経口投与（20mg/kg）したときのバイオアベイラビリティは約 56%であった。

2) 腸肝循環

該当資料なし

（参考：ラットのデータ）²¹⁾

胆管カニューレーションを施したラットに¹⁴C-バンデタニブを経口投与したとき、胆汁中排泄された放射能の約 87%（投与量の約 23%）は *N*-オキシド体であった。胆汁及び尿中にそれぞれ投与した放射能の 26.9%及び 20.9%が排泄され、胆汁中排泄された放射能の大部分は *N*-オキシド体であった。得られた胆汁を別の胆管カニューレーションを施したラットの十二指腸内に投与したところ、放射能の約 14%が胆汁及び尿中に排泄されたことから、バンデタニブ及び代謝物の一部は腸肝循環することが示唆された。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(参考：ラットのデータ)²²⁾

有色及び白色雄ラットに¹⁴C-バンデタニブを 5mg/kg の用量で単回経口投与したとき、脳及び脊髄における放射能濃度は血液中の値に比較して概ね 3～5 倍高い値を示したことから、バンデタニブ及び代謝物は中枢神経系へ移行することが示唆された。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(参考：ラットのデータ)²³⁾

分娩後 14 日目の授乳期の雌ラットに、¹⁴C-バンデタニブを 10mg/kg の用量で単回経口投与した。投与後 2 時間以降の乳汁中放射能濃度は血液中濃度に比べて 4～10 倍の高い濃度で推移した。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(参考：ラットのデータ)²²⁾

有色及び白色雄ラットに¹⁴C-バンデタニブを 5mg/kg の用量で単回経口投与したとき、有色及び白色ラットともに放射能は速やかに広範囲の組織に分布し、血液中放射能濃度より高い放射能濃度が大部分の組織に認められた。投与 168 時間後では、有色及び白色雄ラットの精巣等において高い放射能の分布が認められた。投与 336 時間後では、有色雄ラットのみ評価を行ったが、大部分の組織で放射能は検出されなかった。ただし、眼球色素層、有色皮膚及び被毛、ハーダー腺、腎皮質、脾臓、精巣及び眼球において放射能が認められた。

(6) 血漿蛋白結合率²⁴⁾

< *in vitro* における検討 >

バンデタニブのヒト血漿蛋白結合率は約 90%であった。

バンデタニブはヒト血清アルブミン及びヒト α_1 -酸性糖蛋白に結合する。

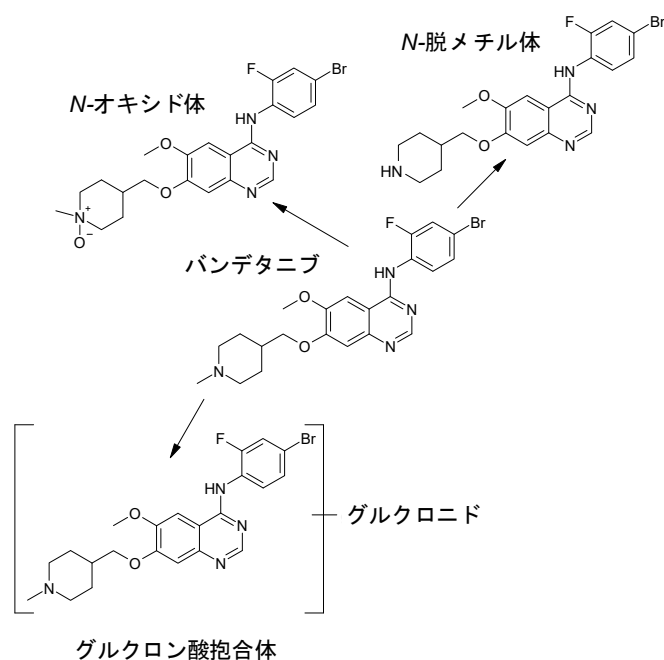
VII. 薬物動態に関する項目

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路¹⁴⁾

代謝部位：主に肝臓で代謝される。

ヒトに¹⁴C-バンデタニブを経口投与して、バンデタニブの *in vivo* 代謝を検討した結果、バンデタニブの代謝物は、主に *N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体、並びにバンデタニブのグルクロン酸抱合体であった。グルクロン酸の抱合位置は不明であった。バンデタニブの推定代謝経路を以下に示す。



バンデタニブの推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率^{25, 26)}

< *in vitro* における検討 >

ヒト肝ミクロソームと選択的 CYP 阻害剤及びヒト CYP 発現系を用いた試験において、*N*-脱メチル体は主に CYP3A4 により生成し、*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) により生成されることが確認された。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率^{27, 28)}

N-脱メチル体はバンデタニブと同程度の薬理学的作用を示したが、*N*-オキシド体の増殖因子刺激下でのヒト臍帯静脈血管内皮細胞 (HUVEC) の増殖に対する阻害作用はバンデタニブの約 1/50 であった。

海外第Ⅲ相臨床試験 (試験 57) において、ヒトにおける代謝物の曝露量を推定した結果、*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の曝露量はバンデタニブの値に対してそれぞれ 14.1%及び 1.8%であった。

VII. 薬物動態に関する項目

7. 排泄¹⁴⁾

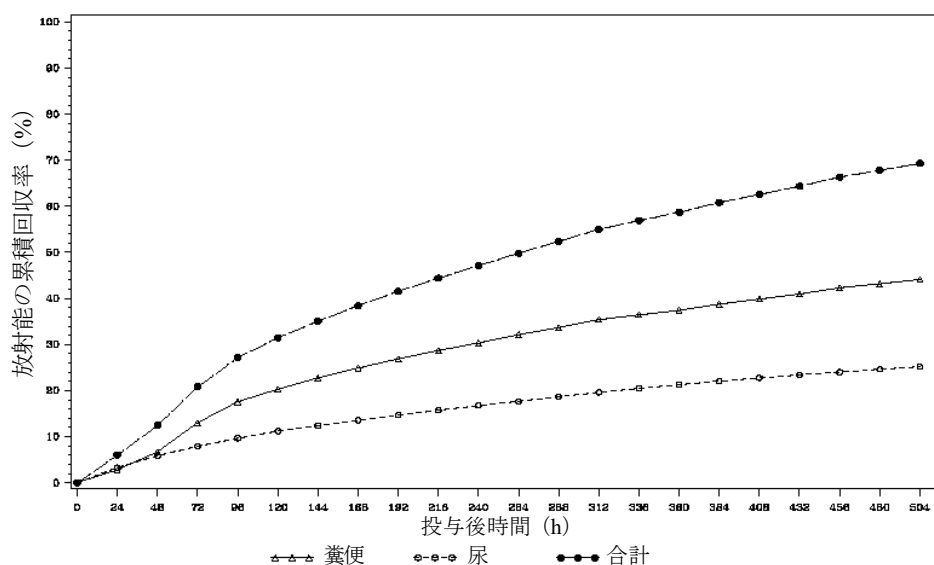
(1) 排泄部位及び経路

糞及び尿中のいずれにも排泄される。

(2) 排泄率（外国人のデータ）

健康成人 4 例を対象に¹⁴C-バンデタニブを 800mg^{注)} の用量で単回経口投与したところ、投与後 21 日までの総放射能排泄率は約 69%であった。糞及び尿中にはそれぞれ投与した放射能の約 44%及び約 25%が排泄された。

注) バンデタニブの承認用量は 300mg/日である。



(3) 排泄速度

「VII. 7. (2) 排泄率」の項を参照のこと

8. トランスポーターに関する情報^{18, 29)}

<in vitroにおける検討>

バンデタニブはP-糖蛋白 (Pgp)、乳癌耐性タンパク (BCRP) 及び多剤耐性タンパク 1 (MRP1) の基質とはならないことが示された。また、バンデタニブはMRP1を阻害しなかったが、Pgp及びBCRPに対し、弱い阻害作用を示した。

クレアチニンの腎排泄に関わるトランスポーターである有機カオチントランスポーター2 (OCT2) に及ぼすバンデタニブの影響を検討した結果、バンデタニブは、OCT2の基質ではないが、OCT2に対する阻害作用を有することが示された。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

10. 特定の背景を有する患者

1) 腎機能障害による影響（外国人のデータ）³⁰⁾

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、6例）、中等度（CrCL：30mL/min 以上 50mL/min 未満、10例）及び重度（CrCL：30mL/min 未満、6例）の腎機能障害者、並びに健康被験者（CrCL：80mL/min 超、10例）を対象にバンデタニブ 800mg^{注)}を単回経口投与した。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）高値を示した。バンデタニブの C_{max} には明らかな差異は認められなかった。

注) バンデタニブの承認用量は 300mg/日である。

2) 肝機能障害による影響（外国人のデータ）³¹⁾

軽度（Child-Pugh 分類 A、8例）、中等度（Child-Pugh 分類 B、8例）及び重度（Child-Pugh 分類 C、6例）の肝機能障害者、並びに健康被験者 8例を対象に、バンデタニブ 800mg^{注)}を単回経口投与したとき、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なかった。

また、バンデタニブの C_{max} には、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。しかし、健康被験者に比べ、重度肝機能障害者では C_{max} は 29%低かった。

注) バンデタニブの承認用量は 300mg/日である。

11. その他

該当しない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

- 1.1 本剤は、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]

(解説)

1.1 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、本項を設定した。

本剤を安全に使用するため、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する必要があるため、本項を設定し、注意喚起を行うこととした。

1.2 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る。また、肺癌患者^{注)} 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る。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) 等の実施等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すること。また、必要に応じ、呼吸器科専門医に相談を行うこと。本剤投与後に発現した間質性肺疾患の詳細は、「VIII-8.副作用の項(1)」の項を参照すること。

注) 本剤の承認効能又は効果は根治切除不能な甲状腺髄様癌である。

1.3 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る。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る。

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すること。

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』

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

を参照すること。

また、本剤投与後に発現した QT 間隔延長の詳細は、「VIII-8.副作用の項(1)」の項を参照すること。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分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]

(解説)

2.1 医薬品の一般的注意事項として設定した。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る。本剤には以下の成分が含まれているので、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、本剤を投与しないこと。

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 本剤投与後に QT 間隔延長が報告されている。「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 間隔延長を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」の項に記載しているが、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、禁忌に設定した。

2.3 ラットで胚・胎児毒性及び催奇形性が報告されている。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、禁忌に設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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（PaO₂）、動脈血酸素飽和度（SpO₂）、肺泡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。[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ため、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。

(解説)

8.1 本剤投与により間質性肺疾患が発現するおそれがあり、肺癌患者^{注)}に対して実施した臨床試験においては、間質性肺疾患による死亡例が報告されている。本剤投与後は間質性肺疾患の発現に十分留意する必要があることから本項を設定した。

副作用の発現と重症化を最小限に留めるため、定期的に胸部画像検査（X線検査、CT検査等）を行い、必要に応じて動脈血酸素分圧（PaO₂）、動脈血酸素飽和度（SpO₂）、肺泡気動脈血酸素分圧較差（A-aDO₂）、肺拡散能力（DLco）等の検査を実施し、早期の診断と治療に努めること。間質性肺疾患が疑われる場合には、『カプレルサ錠 適正使用ガイド』を参照の上、適切な

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

処置及び治療を行うこと。本剤投与後に発現した間質性肺疾患の症例詳細は、「VIII-8.副作用の項(1)」の項を参照すること。

注) 本剤の承認効能又は効果は根治切除不能な甲状腺髄様癌である。

- 8.2 本剤投与により QT 間隔延長が発現するおそれがある。QT 間隔延長の発現及び重篤化を防ぐため、定期的に心電図検査、血中電解質（カリウム、マグネシウム、カルシウム等）を測定する必要があることから本項を設定した。

QT 間隔延長、不整脈等があらわれた場合には、本剤の休薬、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。対処方法については、『カプレルサ錠 適正使用ガイド』を参照すること。また、本剤投与後に発現した QT 間隔延長の症例詳細は、「VIII-8.副作用の項(1)」の項を参照すること。

- 8.3 本剤投与により不整脈、心不全等の重篤な心障害があらわれるおそれがある。本剤の投与に際しては、適宜、心エコー等の心機能検査を行い、患者の状態を注意深く観察する必要があることから本項を設定した。

異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

- 8.4 本剤投与により高血圧、血圧上昇があらわれるおそれがある。本剤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必要があることから本項を設定した。高血圧があらわれた場合には、必要に応じて、降圧剤の投与や本剤投与の中止など適切な処置を行うこと。本剤の臨床試験における高血圧関連事象の報告状況については、「VIII-8.副作用の項(1)」の項を参照すること。

- 8.5 本剤投与により AST 上昇、ALT 上昇等を含む肝障害が発現するおそれがあるため、投与中は定期的に肝機能検査を行う必要があることから本項を設定した。

本剤の臨床試験における肝機能異常関連事象の報告状況については、「VIII-8.副作用の項(1)」の項を参照すること。

- 8.6 本剤投与により手足症候群、中毒性表皮壊死融解症（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おそれがあるため、本剤投与中は患者の状態を十分に観察する必要があることから本項を設定した。異常が認められた場合には、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。また、必要に応じて皮膚科を受診するよう、患者に十分指導を行うこと。

- 8.7 臨床試験において創し開又は創離開の報告はなかったが、マウスを用いた非臨床試験結果において本剤が創傷治癒を遅延させる可能性が示唆されたことから、注意喚起のため本項を設定した。外科的処置後の本剤の投与再開については、患者の状態に応じて判断すること。

- 8.8 本剤投与により霧視等の重篤な眼障害があらわれるおそれがあるため、投与中は定期的に眼の異常の有無を確認する必要があることから本項を設定した。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に対して指導を行うこと。

- 8.9 本剤投与により疲労、霧視等があらわれるおそれがある。自動車の運転や機械の操作に従事している患者に投与するときは注意する必要があることから、本項を設定した。本剤の投与に際しては、該当する患者に対して十分に説明を行うこと。

- 8.10 本剤投与により低カルシウム血症があらわれるおそれがある。本剤投与後は定期的に血清カルシウム濃度を測定する必要があることから本項を設定した。カルシウム値の低下を認め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。また、カルシウム値の回復がみられない場合には、本剤の休薬・減量・投与中止等の処置を検討すること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

本剤の臨床試験における低カルシウム血症の報告状況については、「VIII-8.副作用の項(1)」の項を参照すること。

- 8.11 海外第Ⅲ相試験（D4200C00058）において、甲状腺機能低下症（いずれも CTCAE グレード 1 又は 2）がプラセボ群と比較して多く報告されたため、定期的に甲状腺刺激ホルモン濃度を測定する必要があることから本項を設定した。

海外第Ⅲ相試験（D4200C00058）における甲状腺機能低下に関連する有害事象

	本剤群（231例）	プラセボ群（99例）
甲状腺機能低下症	15例（6.5%）	0

<CTCAE グレード表>

CTCAE v4.0 Term 日本語	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	グレード 5
甲状腺機能低下症	症状がない；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない	症状がある；甲状腺ホルモンの補充療法を要する；身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状がある；身の回りの日常生活動作の制限；入院を要する	生命を脅かす；緊急処置を要する	死亡

引用：有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版より引用

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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]

(解説)

9.1.1 本剤投与により間質性肺疾患が発現するおそれがある。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た。一般に、既存の肺病変（とくに間質性肺炎）は間質性肺疾患のリスク因子と言われている（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すること。

9.1.2 本剤投与により QT 間隔延長が発現するおそれがある。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た。

9.1.3 本剤投与により心不全が発現するおそれがある。心不全症状を合併する患者又はその既

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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た。

- 9.1.4 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る。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た

(2) 腎機能障害患者

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)

- 9.2 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患者（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すること。

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。 [9.5 参照]

(解説)

「VIII-6. (5)妊婦」参照

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。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)

- 9.5 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た。妊娠 6 日、

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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た。

(6) 授乳婦

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)

9.6 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ること。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

9.7 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た。

(8) 高齢者

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)

9.8 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なかった。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すること。

7. 相互作用

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。

(解説)

10. 本剤の代謝に CYP3A4 が関与することが *in vitro* 試験において示されている。また、*in vitro* 試験及び臨床試験において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たことから、相互作用の項の冒頭に記載した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗不整脈剤 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。

(解説)

QT 間隔を延長させるおそれのある薬剤同士の併用となるため相加的に作用が増強し、重篤な副作用を引き起こすおそれがある。これらの薬剤と併用する際には、**QT 間隔延長**、心室性不整脈（Torsade de pointes を含む）等の発現に特に注意し、十分に観察等を実施すること。

バンデタニブの代謝には **CYP3A4** が関与している。健康被験者を対象にした海外臨床薬理試験（D4200C00026）において、強力な **CYP3A4 誘導剤**であるリファンピシンと併用した場合、バンデタニブの $AUC_{(0-504)}$ は単独投与時に比べ、40%減少がみられた。強力な **CYP3A4 誘導剤**との併用は、バンデタニブの有効性を低下させるおそれがあるため、併用する際には十分注意して投与すること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

バンデタニブの AUC₍₀₋₅₀₄₎ 及び C_{max} に及ぼすリファンピシン併用の影響 (D4200C00026)

パラメータ	バンデタニブ単独投与 (用量：300mg)		バンデタニブ（用量：300mg） ＋リファンピシン（用量：600mg/日）		比の点推定値 ^a	比の 90%CI
	n	幾何最小二乗平均	n	幾何最小二乗平均		
AUC ₍₀₋₅₀₄₎ (ng・h/mL)	12	23128.6	12	13894.8	0.60	0.58～0.63
C _{max} (ng/mL)	12	178.2	13	183.1	1.03	0.95～1.11

a バンデタニブ単独投与時の幾何最小二乗平均に対するリファンピシン併用投与時の幾何最小二乗平均の比

バンデタニブは、クレアチニンの腎排泄に関わるトランスポーターである OCT2（有機カチオントランスポーター2）を阻害することが示されている。健康被験者（OCT2 野生型遺伝子）を対象にした海外薬物動態試験（D4200C00102）において、バンデタニブとメトホルミン（OCT2 の基質）を併用したとき、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% 減少した。本結果からバンデタニブはメトホルミンの曝露量を増加させることが示された。本剤を OCT2 の基質と併用する場合には、注意して投与すること。

メトホルミン単独投与時及びバンデタニブ併用投与時におけるメトホルミンの AUC 及び C_{max} (D4200C00102)

パラメータ	投与薬剤	n	幾何最小二乗平均	比 ^a (%)	90%信頼区間
AUC (ng・h/mL)	バンデタニブ＋メトホルミン	13	18360	174.45	158.12～192.46
	メトホルミン単独投与	14	10520		
C _{max} (ng/mL)	バンデタニブ＋メトホルミン	13	2352	149.60	133.94～167.10
	メトホルミン単独投与	14	1572		

a メトホルミン単独投与時の幾何最小二乗平均に対するバンデタニブ併用投与時の幾何最小二乗平均の比

本剤は、P-糖蛋白を阻害することが示されている。健康被験者を対象にした海外薬物動態試験（D4200C00100）において、バンデタニブとジゴキシン（P-糖蛋白の基質）を併用時、ジゴキシンの AUC_(0-t) 及び C_{max} はそれぞれ 23% 及び 29% 増加した。本結果からバンデタニブはジゴキシンの曝露量を増加させることが示された。本剤を P-糖蛋白の基質と併用する場合には、注意して投与すること。

ジゴキシン単独投与時及びバンデタニブ併用投与時におけるジゴキシンの AUC_(0-t) 及び C_{max} (D4200C00100)

パラメータ	投与薬剤	n	幾何最小二乗平均	比 ^a (%)	90%信頼区間
AUC _(0-t) (ng・h/mL)	バンデタニブ＋ジゴキシン	14	15.92	122.61	112.14～134.05
	ジゴキシン単独投与	14	12.98		
C _{max} (ng/mL)	バンデタニブ＋ジゴキシン	14	1.288	129.46	109.93～152.46
	ジゴキシン単独投与	14	0.9950		

a ジゴキシン単独投与時の幾何最小二乗平均に対するバンデタニブ併用投与時の幾何最小二乗平均の比

8. 副作用

11. 副作用

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

(解説)

国内第 I/II 相試験（D4200C00098）及び海外第 III 相試験（D4200C00058）において、本剤を投与した安全性解析対象例 245 例中（うち日本人患者 14 例）236 例に認められた副作用を示す。

「(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項を参照のこと。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺疾患（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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（解説）

11.1.1 国内第 I / II 相試験（D4200C00098）において、本剤との関連が否定できない間質性肺疾患が 1 例報告された。また、肺癌患者^注）に対して実施した国内臨床試験においては、間質性肺疾患による死亡例が報告されていることから、注意喚起のため本項を設定した。

以下に、間質性肺疾患を発症した症例を紹介する。

注）本剤の承認効能又は効果は根治切除不能な甲状腺髄様癌である。

間質性肺疾患 [国内第 I / II 相試験（D4200C00098）]

性・年齢	使用理由 (合併症)	1日投与量 投与期間	副作用の経過及び処置	
女・40代	甲状腺髄様癌 (下痢、回腸性めまい、爪囲炎、悪心、霰粒腫、乾性咳嗽、花粉アレルギー) 既往歴・治療歴：甲状腺摘除、リンパ節切除（縦隔、両側頸部、両側鎖骨上）	300mg 224日	投与1日目 投与219日目 投与222日目 <u>投与224日目</u> (投与中止)	バンデタニブ300mg/日を投与開始。 発熱、食欲不振、咳嗽が発現。 呼吸困難が発現。 バンデタニブ投与中止。CT及びX線画像により肺炎と診断。CTで胸水貯留を確認。 肺炎治療のために入院。注射用タゾバクタム・ピペラシリン9g投与（3日間）。 SpO ₂ ：82-85%（room air）、95%（酸素2L/min投与開始後）、白血球数：8100/mm ³ 、CRP：19.26mg/dL、LDH：220U/L、 β-D グルカン：5.0以下、SP-D：63.8ng/mL、KL-6：152U/mL
			投与中止1日後	デキストロメトर्फアン臭化水素酸塩水和物45mg 経口投与開始。 SpO ₂ ：95-98%（酸素投与量5L/min）
			投与中止2日後	呼吸器科の医師の診察により、投与中止日に実施したCT画像ですりガラス影を確認。間質性肺疾患発現の可能性が認められた。注射用メチルプレドニゾロン1g/日投与（3日間）。
			投与中止4日後	SpO ₂ ：95-98%（酸素投与3L/min）
			投与中止5日後	注射用プレドニゾロン60mg/日投与（4日間）。
			投与中止9日後	注射用プレドニゾロン50mg/日投与（1日間）。
			投与中止10日後	ST合剤投与開始。 注射用プレドニゾロン60mg/日投与（3日間）。
			投与中止11日後	酸素投与量1L/min、CRP 0.19mg/dL ステロイドパルス療法を含む治療の効果を確認。血液及び痰の培養からは肺炎の原因菌は認められず、診断名を間質性肺疾患に変更。
			投与中止13日後	注射用プレドニゾロン50mg/日投与（6日間）。
			投与中止19日後	経口プレドニゾロン40mg/日投与（5日間）。
			投与中止29日後	退院。その後は外来で経過を観察。
			投与中止74日後	SP-D：17.3ng/mL未満
			投与中止86日後	間質性肺疾患から回復。
併用薬：レボチロキシナトリウム、ヒドロコルチゾン酪酸エステル、ナジフロキサシン、ミノサイクリン塩酸塩、フェキソフェナジン塩酸塩、メキタジン、白色軟パラフィン、プレドニゾロン、ロキソプロフェンナトリウム、アムロジピンベシル酸塩、オルメサルタン メドキシミル、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン、バタメタゾン、ゲンタマイシン、ブロムヘキシシン塩酸塩配合総合感冒薬				

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

間質性肺疾患〔肺癌^注〕に対する国内臨床試験（D4200C00039）

注）国内未承認、本剤の承認効能又は効果は根治切除不能な甲状腺様癌である。

性・年齢	使用理由 (合併症)	1日投与量 投与期間	副作用の経過及び処置	
男・60代	肺扁平上皮癌第4期（未承認） （喫煙者、糖尿病、高血圧、高脂血症、肺転移（両側多発性）） 既往歴・治療歴：アルコール性肝炎、十二指腸潰瘍	300mg 60日	投与294日前 投与259日前 投与1日目 投与60日目 （投与中止） 投与中止7日後 <u>投与中止8日後</u> 投与中止9日後 投与中止10日後 投与中止11日後 投与中止12日後 投与中止13日後 投与中止15日後 投与中止18日後 投与中止19日後 投与中止20日後 投与中止26日後 投与中止27日後 投与中止29日後 投与中止30日後 投与中止37日後 投与中止39日後 投与中止42日後	胸膜播種疑いで開胸されたが、肺内に結節が認められたため手術不能例として閉胸（肺扁平上皮癌第4期） CDDP+DOC（シスプラチン+ドセタキセル）による化学療法実施（5サイクル～投与168日前）。 バンデタニブ300mg/日投与開始。 脾臓に新病変出現。腫瘍増悪（PD）のためバンデタニブ投与中止。この頃より乾性咳嗽を自覚するようになる。 白血球数：6600/mm ³ 、CRP：2.6mg/dL 外来受診時、呼吸苦を訴える。SpO ₂ ：91%と低下。本人の都合で帰宅。 呼吸困難増強し、間質性肺炎にて緊急入院。 CTにて広範囲に右肺にすりガラス状陰影を認め、注射用メチルプレドニゾロン1g/日投与（3日間）。 シクロホスファミドによるエンドキサンパルス療法実施。 注射用メチルプレドニゾロン1g/日開始（3日間投与）。 CTにて右下葉はすりガラス状陰影へ変化していることを確認。右上葉に関して明らかにすりガラス状陰影の範囲拡大傾向。明らかな牽引性拡張、気管支肺胞束の肥厚を認めず。全体として悪化傾向。ステロイドパルス療法を3日間施行するも反応乏しい。右肺全体に捻髪音あり。PS=4、SpO ₂ ：95%（酸素投与量6L/min）。注射用プレドニゾロン60mg/日、シクロホスファミド静注1g/日（9日間投与）、注射用ミノサイクリン塩酸塩100mg/日（15日間投与）、注射用イミペネム・シラスタチンナトリウム 0.5-1g/日（16日間投与）。 酸素投与量4-6L/min。CMV-C7HRP：陰性。SP-D：1620ng/mL、KL-6：6359IU/mL、IgE：920 注射用シベレスタットナトリウム水和物300mg/日（1日投与）、ST合剤投与開始。 CTにて右肺にすりガラス状陰影の広がりあり。一部モザイク状、網状影も描出。軽度改善するも淡いすりガラス状陰影の範囲は広い。生命を脅かす状態に陥った。 CTにて右上中肺野の陰影は軽快傾向。右下肺野の陰影は悪化。経ロプレドニゾロン（15mg/日）投与。 再度、注射用メチルプレドニゾロン1g/日投与開始。X線著明悪化は認めず。 SP-D：1820ng/mL、KL-6：7866IU/mL ステロイドパルス療法の明らかな効果はないため、再度エンドキサンパルス療法実施。 一時改善傾向から再度悪化傾向。感染防止のため、レボフロキサシン水和物100mg/日投与開始。 シクロスポリン製剤100mg/body投与開始。 注射用メチルプレドニゾロン2g/日によるステロイドパルス療法実施。 SpO ₂ ：96%（酸素投与量10L/min） CTにて右肺陰影さらに悪化を認める。 白血球数：2900/mm ³ 、CRP：12.1mg/dL 心停止、死亡（死因：間質性肺炎）。DLST：陰性。肺生検（部位：右肺上中下葉）：癌細胞の検出なし
併用薬：アセトアミノフェン、グリクラジド、ボグリボース、マレイン酸エナラプリル、塩酸ラニチジン、ベシル酸アムロジピン、プラバスタチンナトリウム、塩酸セチリジン、リン酸クリンダマイシン				

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<CTCAE グレード表>

CTCAE v4.0 Term 日本語	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	グレード 5
肺臓炎	症状がない；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない	症状がある；内科的治療を要する；身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状がある；身の回りの日常生活動作の制限；酸素を要する	生命を脅かす；緊急処置を要する（例：気管切開/挿管）	死亡

引用：有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版

11.1.2 海外第Ⅲ相試験（D4200C00058）及び国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（D4200C00098）において、QT 間隔延長が報告されているため、注意喚起のため本項を設定した。

以下に、QT 間隔延長を発症した症例を紹介する。

QT 間隔延長 [海外第Ⅲ相試験（D4200C00058）]

性・年齢	使用理由（合併症）	1日投与量 投与期間	副作用の経過及び処置	
男・50代	甲状腺腫瘍様癌（疲労、乾癬、間欠性低カルシウム血症、副甲状腺機能低下症） 既往歴・治療歴：軽微アテローム性動脈硬化症、根治的頸部郭清術、甲状腺摘除	300-200mg 470日間	投与1日目 投与86日目 投与470日目（休業） 休業2日後 休業31日後 休業32日後（投与再開1日目） 休業48日後（投与再開17日目）	バンデタニブ300mg/日投与開始。 下痢のため、バンデタニブ200mg/日に減量。 頭部の動きを伴う浮動性めまい、複視/霧視が発現したため来院。同日入院。 通常のスレス試験実施時に症状が認められた後、テレメトリー検査を実施。低カルシウム血症が認められた。診断検査結果ではカルシウム値1.17mmol/Lであった。 QT 補正間隔延長（グレード4）が認められ、休業。サプリメントからカルシトリオール服用に変更。 退院。 QT 補正間隔延長はグレード1。 バンデタニブ100mg/日に減量の上、投与再開。 QT 補正間隔延長は回復。
併用薬：レボチロキシン、炭酸カルシウム、アセチルサリチル酸、酸化マグネシウム、Kaolin/Pectin、エソメプラゾールマグネシウム、メトプロロール				

11.1.3 海外第Ⅲ相試験（D4200C00058）において、本剤との因果関係が否定できない心房細動（CTCAE グレード 3）1例及び急性心不全（CTCAE グレード 5：死亡）1例が報告された。死亡例は、本剤投与前の心エコー検査等の心機能評価の無い症例であり、本剤と著明な心機能低下及び死亡との因果関係は確立されていないが、プラセボ群で心不全は報告されておらず、本剤投与後の心障害について注意喚起が必要と判断し、本項を設定した。

<CTCAE グレード表>

CTCAE v4.0 Term 日本語	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	グレード 5
心不全	症状はないが、検査値（例：BNP [脳性ナトリウム利尿ペプチド]）や画像検査にて心臓の異常がある	軽度から中等度の活動や労作で症状がある	安静時またはわずかな活動や労作でも症状があり重症；治療を要する	生命を脅かす；緊急処置を要する（例：持続的静注療法や機械的な循環動態の補助）	死亡
心房細動	症状がなく、治療を要さない	内科的治療を要するが緊急性はない	症状があり、内服薬ではコントロール不良、または機器（例：ペースメーカー）やアブレーションによるコントロールが可能	生命を脅かす；緊急処置を要する	死亡

引用：有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11.1.4 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（D4200C00098）において、本剤との因果関係が否定できない下痢が14例中10例に認められている。また、海外第Ⅲ相試験（D4200C00058）についても、231例中108例（46.8%）に下痢が報告された。そのうち、CTCAEグレード3以上の重度の下痢は、国内外の臨床試験において245例中23例（9.4%）報告されていることから、注意喚起のため本項を設定した。

以下に、海外第Ⅲ相試験における重度の下痢の症例の概要と国内第Ⅰ/Ⅱ相試験における下痢発現症例一覧を示す。

下痢 [海外第Ⅲ相試験（D4200C00058）]

性・年齢	使用理由 (合併症)	1日投与量 投与期間	副作用の経過及び処置	
女・60代	甲状腺髄様癌 (術後甲状腺機能低下症、低カルシウム血症、放射線照射後の唾液分泌減少、季節性アレルギー) 既往歴・治療歴：副甲状腺機能低下症、虫垂切除、子宮脱修復、乳房縮小術、銃創後の(左)腎摘除、子宮部分切除、右卵巣切除、L3及びL4椎間板へのキモパイン投与、甲状腺全摘、椎弓切除、腸閉塞のための開腹手術、腹壁ヘルニア修復、膈脱修復、甲状腺部分切除、副甲状腺再移植、リンパ節切除、銃創後の肝修復、副甲状腺自家移植	300mg 211日間	投与1日目 <u>投与3日目</u> 投与199日目 投与207日目 日時不明 投与210日目 投与211日目	バンデタニブ300mg/日投与開始。 下痢(悪化)(グレード1)が発現。 下痢(悪化)(グレード2)5回/日が認められた。 下痢の回数が10回/日に増加し、グレード3に悪化。 近医/救急外来を受診し、入院。 補液静注、下痢コントロールのためコレステラミン投与、悪心に対してオンダンセトロン投与。 デュロキセチン及びナプロキセンの投与を中止。 患者の報告では、入院中もバンデタニブの投与を継続。 数日後に下痢は消失。患者は回復。 退院時、症状は完全に消失。 バンデタニブ300mg/日最終投与。
併用薬：デュロキセチン、ナプロキセン、カルシウム、ペチジン、酸化マグネシウム、ブデソニド、ピロカルピン、レボチロキシナトリウム、ピリドキシリン、アルプラゾラム、Diphenoxylate・Atropine 合剤、フェロジピン、ゾルピデム、オンダンセトロン				

下痢 [海外第Ⅲ相試験（D4200C00058）]

性・年齢	使用理由	1日投与量 投与期間	副作用の経過及び処置	
女・50代	甲状腺髄様癌	300mg 85日間	投与1日目 <u>投与37日目</u> 投与約2カ月～3カ月後 投与85日目(投与中止) 投与中止11日後	バンデタニブ300mg/日投与開始。 重度の下痢(ほぼ毎食事後に発現し6-8回/日)が発現。 脱水が発現し、体重が4-5kg減少。 バンデタニブ投与中止。 入院。 補液静注、ロペラミド、活性炭による治療を実施。 下痢は消失。
併用薬：レボチロキシリン、ジヒドロタキステロール、マグネシウム、カルシウム				

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

国内第 I / II 相試験（D4200C00098）における下痢発現症例（副作用）一覧

番号	年齢	性別	合併症	既往歴	報告事象名	CTCAE グレード	発現時期	継続 期間	本剤 処置	転帰
1	40代	女	貧血 湿疹 神経腫 筋骨格痛 眼乾燥	巨大結腸 褐色細胞腫	下痢	1	27日目	337日	なし	回復
2	60代	男	アレルギー性結膜炎 糖尿病 下痢	—	下痢増悪	2	3日目	—	投与 中断	未回復
3	30代	男	アレルギー性鼻炎	—	下痢	3	22日目	—	減量	未回復
4	50代	女	便秘 白内障 脂質異常症	—	下痢	2	57日目	—	なし	未回復
5	40代	女	下痢 頭痛 子宮平滑筋腫 側弯症 耳管狭窄	—	下痢増悪	1	3日目	4日	なし	回復
6	40代	女	霰粒腫 季節性アレルギー	—	下痢 下痢	2 3	41日目 219日目	127日 12日	なし なし	回復 回復
7	40代	男	—	—	下痢	1	150日目	253日	なし	回復
8	40代	男	白血球減少症 片麻痺	—	下痢 下痢	1 1	13日目 20日目	5日 —	なし なし	回復 未回復
9	50代	男	眼乾燥 便秘 労作性呼吸困難	—	下痢 下痢	1 1	3日目 234日目	162日 13日	なし なし	回復 回復
10	60代	女	糖尿病 脂質異常症 季節性アレルギー	—	下痢	2	45日目	44日	減量	回復

<CTCAE グレード表>

CTCAE v4.0 Term 日本語	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	グレード 5
下痢	ベースラインと比べて<4回/日の排便回数増加; ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が軽度に増加	ベースラインと比べて4-6回/日の排便回数増加; ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が中等度増加	ベースラインと比べて7回以上/日の排便回数増加; 便失禁; 入院を要する; ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が高度に増加; 身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡

引用：有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版

11.1.5 海外第III相試験（D4200C00058）及び国内第 I / II 相試験（D4200C00098）において、これらの事象の報告はなかったものの、バンデタニブ 300mg 単独療法投与群の併合（統合）解析※（1,839例）において、多形紅斑が8例（0.4%）、スティーブンス・ジョンソン症候群が6例（0.3%）、中毒性皮疹が2例（0.1%）で報告されていることから、注意喚起のため本項を設定した。

※併合解析の対象としたバンデタニブ 300mg 投与データは、D4200C00001 試験（300mg 投与群のみ）、D4200C00002 試験（300mg 投与群のみ）、D4200C00003 試験、D4200C00007 試験（単独療法投与群のみ）、D4200C00008 試験、D4200C00039 試験（300mg 投与群のみ）、D4200C00043 試験（300mg 投与群のみ）、D4200C00044 試験、D4200C00050 試験（300mg 投与群のみ）、D4200C00057 試験及び D4200C00058 試験のデータである。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

これらの試験は様々なタイプの悪性腫瘍を対象としているが、大多数が非小細胞肺癌（NSCLC）^注の患者であった。

注）本剤の承認効能又は効果は根治切除不能な甲状腺髄様癌である。

11.1.6 本剤は分子構造的に紫外線により活性酸素を形成することで、日焼けと同様の症状を引き起こし、日光への曝露の増加で光線過敏反応を生じる可能性が考えられる。また、海外第Ⅲ相試験（D4200C00058）において、本剤との関連性を否定できない重度の光線過敏性反応、発疹及び皮膚潰瘍等が報告されていることから、重度の皮膚障害に対する注意喚起のため本項を設定した。

光線過敏症 [海外第Ⅲ相試験（D4200C00058）]

性・年齢	使用理由（合併症）	1日投与量 投与期間	副作用の経過及び処置	
男・40代	甲状腺髄様癌（低カルシウム血症、甲状腺機能低下症、肝転移、リンパ節転移） 既往歴・治療歴：コレステロール上昇、甲状腺全摘、左頸部リンパ節切除	投与量不明 148日間	投与1日目 投与143日目 投与148日目（投与中止） 投与中止14日後 投与中止83日後	バンデタニブ投与開始。 光線過敏症、発疹及びそう痒症が発現。 手及び顔面のそう痒、手、頸部及び顔面の落屑を伴う発疹の症状がみられた。 バンデタニブ最終投与。 両手の皮膚潰瘍形成が発現。メチルプレドニゾン、Desloratadine、Fitostimoline 等による治療を実施。 皮膚潰瘍形成及び光線過敏症は未回復。 発疹及びそう痒症は回復。
併用薬：レボチロキシン、炭酸カルシウム、カルシトリオール、ロベラミド、アムロジピン、フェノフィブラート				

11.1.7 海外第Ⅲ相試験（D4200C00058）において、高血圧事象は本剤群（76例、32.9%）でプラセボ群（5例、5.1%）と比較し多く報告された。そのうちCTCAEグレード3以上の高血圧事象は本剤群で21例（9.1%）報告されたものの、プラセボ群での報告はなかった。また、高血圧クリーゼについても、本剤群でのみ報告（5例、2.2%）され、本剤投与後の高血圧事象に留意する必要があることから、本項を設定した。

本剤投与後の高血圧事象があらわれるおそれがあるため、本剤投与後は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は本剤の休薬を含め、適切な処置を行うこと。

海外第Ⅲ相試験（D4200C00058）における高血圧関連の有害事象

		本剤群（231例）	プラセボ群（99例）
高血圧関連の有害事象（高血圧、進行性高血圧、高血圧クリーゼ）	全グレード	76例（32.9%）	5例（5.1%）
	CTCAEグレード3以上	21例（9.1%）	0

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

高血圧クリーゼ [海外第Ⅲ相試験 (D4200C00058)]

性・年齢	使用理由 (合併症)	1日投与量 投与期間	副作用の経過及び処置	
女・60代	甲状腺髄様癌 (高血圧、頭痛、変形性関節症) 既往歴・治療歴：甲状腺手術、急性腎盂腎炎、甲状腺亜全摘、甲状腺再切除(全摘)、両側頸部リンパ節切除、両肢静脈瘤手術、子宮頸部切除	300mg 11日間	投与1日目 投与7日目 投与8日目 投与10日目 投与11日目 (休薬) 休薬1日後 休薬5日後 休薬6日後 (投与再開1日目) 休薬18日後 (投与再開13日目)	バンデタニブ300mg/日投与開始。 甲状腺手術後、頭痛が発現し、血圧が230/130mmHg。神経学的徴候は認められなかった。 フロセミド静注投与及びカプトプリル舌下投与を実施。 血圧は220/130mmHg。心拍数は65拍/分で不整脈なし。肺うっ血、心虚血の徴候なし。フロセミド静注投与、カプトプリル舌下投与、Metamizole 静注投与、パンプベリン筋注投与を実施。 規定来院日の来院時、血圧は160/100mmHg。 事象発現のため、休薬。 降圧治療のため入院。動脈血圧は徐々に正常化。ビソプロロール、Ramipril、クロルタリドン、アムロジピン、アスパラギン酸、レボチロキシンを処方。 退院。動脈圧の状態は良好。 バンデタニブを減量して投与再開 (200mg)。 患者は回復。後遺症なし。
併用薬：レボチロキシナトリウム、アルファカルシドール、ケトプロフェン、イブプロフェン、炭酸カルシウム、乳酸マグネシウム、塩化カリウム				

<CTCAE グレード表>

CTCAE v4.0 Term 日本語	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	グレード 5
高血圧	前高血圧状態 (収縮期血圧 120-139mmHg または拡張期血圧 80-89 mmHg)	ステージ 1 の高血圧 (収縮期血圧 140-159mmHg または拡張期血圧 90-99mmHg) ; 内科的治療を要する ; 再発性または持続性 (≥24 時間) ; 症状を伴う >20mmHg (拡張期圧) の上昇または以前正常であった場合は >140/90 mmHg への上昇 ; 単剤の薬物治療を要する	ステージ 2 の高血圧 (収縮期血圧 ≥ 160mmHg または拡張期血圧 ≥ 100mmHg) ; 内科的治療を要する ; 2 種類以上の薬物治療または以前よりも強い治療を要する	生命を脅かす (例: 悪性高血圧, 一過性または恒久的な神経障害, 高血圧クリーゼ) ; 緊急処置を要する	死亡

引用：有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版

- 11.1.8 海外第Ⅲ相試験 (D4200C00058) 及び国内第 I / II 相試験 (D4200C00098) において、可逆性後白質脳症症候群の報告はなかったが、他の癌腫を対象とした本剤の臨床試験及び海外の市販後において、重篤な可逆性後白質脳症症候群が報告されていることから注意喚起が必要と判断し、本項を設定した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

可逆性後白質脳症症候群 [海外市販後]

性・年齢	使用理由 (合併症)	1日投与量 投与期間	副作用の経過及び処置	
男・40代	甲状腺髄様癌 (転移性甲状腺髄様癌、両肺転移、骨転移、放射線療法による冠動脈性心疾患、放射線療法による弁膜性心疾患、脳血管疾患、左上肢深部静脈血栓症(DVT)、肺動脈弁狭窄、食道狭窄、冠動脈疾患) 既往歴・治療歴：脳幹神経膠腫、心カテーテル、根治的頸部郭清術、甲状腺摘除、痙攣発作、肺動脈弁置換、単枝の右冠動脈バイパス手術/一枝の冠動脈バイパス移植(CABG)、収縮性心膜炎/放射線療法による収縮性心膜炎、心膜切除、両側頸動脈ステント	投与量不明 14日間	投与約16年前	転移性甲状腺髄様癌と診断。外科手術及び放射線療法を実施。 その後、両肺転移及び骨転移認める。
			投与1日目	甲状腺癌及び転移性甲状腺癌に対してバンデタニブの投与開始。
			投与14日目 (投与中止)	重度の痙攣発作の急性発症により入院。MRI 検査により、前頭頭頂、後頭葉、両側小脳の皮質及び皮質下白質に、対称性浮腫を伴う可逆性白質脳症の所見を認めた。患者は重度の頭痛及び間欠性高血圧クリーゼを合併。 バンデタニブ投与中止。
			投与中止4日後	脳 MRI のフォローアップ検査において、3日前の検査時に認めた異常所見像及び高血圧性脳症を認める。
			投与中止9日後	患者は退院したが、翌日、重度の頭痛再発により再来院。バリウムを飲み込んだとき、バリウムの一部の気管吸引を伴う咽頭運動障害及び食道運動障害を認める。
			投与中止13日後 日時不明 日時不明	頭痛は消失し、患者は再び退院となり自宅に戻る。 嚥下障害も発症。 痙攣、可逆性白質脳症、重度の再発性頭痛は回復。 高血圧性脳症、間欠性高血圧クリーゼ、嚥下障害、咽頭運動障害、食道運動障害、バリウムの気管吸引の転帰は不明。
併用薬：オキシコドン、モルヒネ、レボチロキシナトリウム、メトプロロール、カルシウム、ビタミン D、アセチルサリチル酸、塩化カリウム、トラセミド、ビタミン製剤（ニコチンアミド・ピリドキシン・リボフラビン・チアミン）、アムロジピン、バルプロ酸ナトリウム、ゾルピデム、レベチラセタム、クロピドグレル、Pantoprazole、Citalopram Hydrobromide、ロラゼパム				

11.1.9 本剤は、クレアチニンの腎排泄に関わるトランスポーターである OCT2（有機カチオントランスポーター2）の阻害作用が示されていることから、本剤投与により腎臓の OCT2 が阻害され、血清クレアチニンが上昇する可能性が考えられる。海外第Ⅲ相試験 (D4200C00058) においては、血清クレアチニン上昇の有害事象はプラセボ群での報告はなかったものの、本剤群で 231 例中 9 例 (3.1%) 報告された。

本剤投与後に蛋白尿や腎不全等を含む重篤な腎障害があらわれるおそれがあるため、本剤投与後は患者の状態を十分に観察し、必要に応じて本剤の休薬・減量・中止等の処置を検討すること。

<CTCAE グレード表>

CTCAE v4.0 Term 日本語	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	グレード 5
クレアチニン増加	>1-1.5×ベースライン; >ULN-1.5×ULN	>1.5-3.0×ベースライン; >1.5-3.0×ULN	>3.0×ベースライン; >3.0-6.0×ULN	>6.0×ULN	—

引用：有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版

11.1.10 海外第Ⅲ相試験 (D4200C00058) において、CTCAE グレード 3 又は 4 のカルシウム低値の有害事象の発現率は、本剤群 (5.6%) でプラセボ群 (3.0%) と比較して高い傾向が認められた。本剤投与による発現機序は明確ではないが、カルシウム低下により QT 間隔延長が発症するおそれがあることから、本項を設定した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

本剤投与後にカルシウム低下を認め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。また、カルシウム値の回復がみられない場合には、本剤の休薬・減量・中止等の処置を検討すること。

<CTCAE グレード表>

CTCAE v4.0 Term 日本語	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	グレード 5
低カルシウム血症	補正血清カルシウム <LLN-8.0mg/dL; <LLN-2.0mmol/L; イオン化カルシウム <LLN-1.0mmol/L	補正血清カルシウム <8.0-7.0mg/dL; <2.0-1.75mmol/L; イオン化カルシウム <1.0-0.9mmol/L; 症状がある	補正血清カルシウム <7.0-6.0mg/dL; <1.75-1.5mmol/L; イオン化カルシウム <0.9-0.8mmol/L; 入院を要する	補正血清カルシウム <6.0mg/dL; <1.5mmol/L; イオン化カルシウム <0.8mmol/L; 生命を脅かす	死亡

引用：有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版

11.1.11 国内第 I/II 相試験 (D4200C00098) 及び海外第 III 相試験 (D4200C00058) において、重篤な肝障害は報告されていないものの、本剤との関連が否定できない AST 上昇、ALT 上昇等の肝関連事象が報告されており、本剤投与後に留意する必要があることから、本項を設定した。

本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

<CTCAE グレード表>

CTCAE v4.0 Term 日本語	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	グレード 5
アスパラギン酸 アミノトランス フェラーゼ増加	>ULN-3.0×ULN	>3.0-5.0×ULN	>5.0-20.0×ULN	>20.0×ULN	—
アラニンアミノ トランスフェラ ーゼ増加	>ULN-3.0×ULN	>3.0-5.0×ULN	>5.0-20.0×ULN	>20.0×ULN	—

引用：有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版

11.1.12 海外第 III 相試験 (D4200C00058) において、出血性事象の有害事象は本剤群 (15.6%) でプラセボ群 (11.1%) と比較して多く報告された。出血性事象は他の血管内皮増殖因子受容体 2 (VEGFR-2) 及び上皮増殖因子受容体 (EGFR) 阻害薬でも報告されているため、注意喚起として本項を設定した。

国内外の臨床試験において、本剤の関与が否定できない副作用は以下の通り報告されている。

臨床試験 (D4200C00058、D4200C00098) における出血性事象 (副作用) の発現状況

	海外第 III 相試験 (n=231)	国内第 I/II 相試験 (n=14)
鼻出血	10 (4.3%)	2 (14.3%)
血尿	0	1 (7.1%)
脳出血	1 (0.4%)	0

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11.1.13 海外第Ⅲ相試験（D4200C00058）において、本剤群の消化管穿孔関連の有害事象は少数であったが、本剤群において外科的介入（腸区域切除）を要する重篤な有害事象としてCTCAE グレード3の小腸穿孔1例が報告されたことから、注意喚起のため本項を設定した。

<CTCAE グレード表>

CTCAE v4.0 Term 日本語	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	グレード 5
小腸穿孔	—	症状がある;内科的治療を要する	重度の症状がある;待機的 外科的処置を要する	生命を脅かす;緊急の 外科的処置を要する	死亡

引用：有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版

(2) その他の副作用

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

(解説)

海外第Ⅲ相試験（D4200C00058）及び国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（D4200C00098）の合計245例において2例以上認められた事象を記載した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用頻度一覧表等

複数事象をまとめている主な副作用について、臨床試験における発現状況を示す。

皮膚症状（発疹、ざ瘡、皮膚乾燥、皮膚炎、そう痒症等）関連事象

	海外第Ⅲ相試験 (n=231)	国内第 I/II 相試験 (n=14)
発疹	98 (42.4%)	6 (42.9%)
ざ瘡	43 (18.6%)	0
ざ瘡様皮膚炎	34 (14.7%)	2 (14.3%)
皮膚乾燥	29 (12.6%)	1 (7.1%)
そう痒症	24 (10.4%)	2 (14.3%)
紅斑	18 (7.8%)	0
色素沈着障害	9 (3.9%)	0
皮膚色素過剰	7 (3.0%)	0
そう痒性皮疹	6 (2.6%)	0
皮膚剥脱	6 (2.6%)	0
丘疹性皮疹	5 (2.2%)	0
紅斑性皮疹	4 (1.7%)	0
皮膚病変	5 (2.2%)	0
毛包炎	5 (2.2%)	0
膿疱性皮疹	5 (2.2%)	0
皮膚変色	5 (2.2%)	0
蕁麻疹	4 (1.7%)	0
剥脱性発疹	3 (1.3%)	0
皮膚炎	2 (0.9%)	0
全身紅斑	2 (0.9%)	0
全身性皮疹	2 (0.9%)	0
斑状皮疹	2 (0.9%)	0
斑状丘疹状皮疹	2 (0.9%)	5 (35.7%)
水疱性皮膚炎	2 (0.9%)	0
皮膚潰瘍	2 (0.9%)	0
皮膚障害	2 (0.9%)	0
手掌紅斑	1 (0.4%)	0
皮膚反応	1 (0.4%)	0

爪の障害 関連事象

	海外第Ⅲ相試験 (n=231)	国内第 I/II 相試験 (n=14)
爪の障害	7 (3.0%)	0
爪囲炎	3 (1.3%)	3 (21.4%)
爪床の炎症	3 (1.3%)	0
爪破損	3 (1.3%)	0
嵌入爪	1 (0.4%)	1 (7.1%)
爪裂離	1 (0.4%)	0
黄色爪症候群	1 (0.4%)	0
爪床圧痛	1 (0.4%)	0

虚血性脳血管障害 関連事象

	海外第Ⅲ相試験 (n=231)	国内第 I/II 相試験 (n=14)
脳虚血	1 (0.4%)	0
一過性脳虚血発作	1 (0.4%)	0

睡眠障害（不眠症、嗜眠等） 関連事象

	海外第Ⅲ相試験 (n=231)	国内第 I/II 相試験 (n=14)
不眠症	15 (6.5%)	0
睡眠障害	6 (2.6%)	0
嗜眠	3 (1.3%)	0

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

(表中の数字：例(%))

安全性解析 対象症例 副作用等の種類	海外第Ⅲ相試験 (n=231)		国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (n=14)		合算 (n=245)	安全性解析 対象症例 副作用等の種類	海外第Ⅲ相試験 (n=231)		国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (n=14)		合算 (n=245)
	重篤	非重篤	重篤	非重篤			重篤	非重篤			
全副作用	32(13.9)	190(82.3)	3(21.4)	11(78.6)	236(96.3)	治療不良	0	2(0.9)	0	0	2(0.8)
胃腸障害	7(3.0)	139(60.2)	1(7.1)	12(85.7)	159(64.9)	全身健康状態低下	1(0.4)	2(0.9)	0	0	3(1.2)
おくび	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)	低体温	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)
悪心	0	54(23.4)	0	5(35.7)	59(24.1)	粘膜の炎症	0	2(0.9)	0	0	2(0.8)
胃炎	0	0	0	1(7.1)	1(0.4)	粘膜びらん	0	0	0	1(7.1)	1(0.4)
胃腸音異常	0	2(0.9)	0	0	2(0.8)	粘膜乾燥	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)
下痢	3(1.3)	105(45.5)	0	10(71.4)	118(48.2)	粘膜出血	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)
吸収不良	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)	粘膜浮腫	0	0	0	1(7.1)	1(0.4)
口の感覚鈍麻	0	2(0.9)	0	0	2(0.8)	発熱	0	3(1.3)	0	4(28.6)	7(2.9)
口腔内痛	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)	疲労	0	43(18.6)	1(7.1)	2(14.3)	46(18.8)
口腔内不快感	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)	浮腫	0	1(0.4)	0	4(28.6)	5(2.0)
口腔粘膜剥脱	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)	末梢性浮腫	0	4(1.7)	0	0	4(1.6)
口唇炎	0	0	0	1(7.1)	1(0.4)	無力症	1(0.4)	23(10.0)	0	0	24(9.8)
口唇水疱	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)	冷感	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)
口唇痛	0	3(1.3)	0	0	3(1.2)	疼痛	0	3(1.3)	0	0	3(1.2)
口内炎	0	6(2.6)	0	4(28.6)	10(4.1)	感染症および寄生虫症	1(0.4)	27(11.7)	0	5(35.7)	33(13.5)
口内乾燥	0	12(5.2)	0	1(7.1)	13(5.3)	せつ	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)
痔出血	0	2(0.9)	0	1(7.1)	3(1.2)	外陰部腔カンジダ症	0	0	0	1(7.1)	1(0.4)
小腸穿孔	1(0.4)	0	0	0	1(0.4)	感染性皮膚炎	0	0	0	1(7.1)	1(0.4)
消化不良	0	15(6.5)	0	0	15(6.1)	眼感染	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)
上腹部痛	0	6(2.6)	0	0	6(2.4)	気管支肺アスペルギルス症	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)
食道炎	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)	憩室炎	1(0.4)	0	0	0	1(0.4)
心窩部不快感	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)	結膜炎	0	4(1.7)	0	0	4(1.6)
舌炎	0	0	0	1(7.1)	1(0.4)	口腔カンジダ症	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)
舌水疱形成	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)	喉頭炎	0	0	0	1(7.1)	1(0.4)
舌苔	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)	細菌性膣症	0	0	0	1(7.1)	1(0.4)
舌痛	0	2(0.9)	0	0	2(0.8)	四肢膿瘍	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)
唾液欠乏	0	2(0.9)	0	0	2(0.8)	歯感染	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)
排便回数増加	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)	歯肉炎	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)
腹水	0	0	1(7.1)	0	1(0.4)	真菌感染	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)
腹痛	2(0.9)	12(5.2)	0	0	14(5.7)	創傷感染	0	0	0	1(7.1)	1(0.4)
腹部膨満	0	2(0.9)	0	0	2(0.8)	帯状疱疹	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)
変色歯	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)	爪囲炎	0	3(1.3)	0	3(21.4)	6(2.4)
便失禁	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)	爪感染	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)
便秘	0	4(1.7)	0	1(7.1)	5(2.0)	爪床感染	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)
放屁	0	2(0.9)	0	0	2(0.8)	尿路感染	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)
嘔吐	0	17(7.4)	0	2(14.3)	19(7.8)	膿疱性ざ瘡	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)
嚥下障害	1(0.4)	3(1.3)	0	0	4(1.6)	膿疱性皮疹	0	5(2.2)	0	0	5(2.0)
嚥下痛	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)	皮下組織膿瘍	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)
嚥下不能	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)	皮膚カンジダ	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)
齲歯	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)	副鼻腔炎	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)
一般・全身障害 および投与部位 の状態	2(0.9)	71(30.7)	2(14.3)	7(50.0)	82(33.5)	毛包炎	0	5(2.2)	0	0	5(2.0)
温度変化不耐症	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)	膀胱炎	0	0	0	1(7.1)	1(0.4)
乾燥症	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)	肝胆道系障害	0	2(0.9)	0	0	2(0.8)
顔面浮腫	0	3(1.3)	0	0	3(1.2)	肝機能異常	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)
倦怠感	0	0	1(7.1)	2(14.3)	3(1.2)	胆石症	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)
口渇	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)						

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項

（続き）

安全性解析 対象症例	海外第Ⅲ相試験 (n=231)		国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (n=14)		合算 (n=245)	安全性解析 対象症例	海外第Ⅲ相試験 (n=231)		国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (n=14)		合算 (n=245)
	重篤	非重篤	重篤	非重篤			重篤	非重篤	重篤	非重篤	
副作用等の種類						副作用等の種類					
眼障害	2(0.9)	65(28.1)	0	8(57.1)	75(30.6)	血液およびリン パ系障害	0	6(2.6)	0	1(7.1)	7(2.9)
オキュラー サーフェス疾患	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)	リンパ球減少症	0	3(1.3)	0	0	3(1.2)
マイボーム腺 機能不全	0	0	0	2(14.3)	2(0.8)	血小板減少症	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)
核性白内障	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)	好酸球増加症	0	0	0	1(7.1)	1(0.4)
角膜リポイド環	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)	貧血	0	2(0.9)	0	0	2(0.8)
角膜炎	0	0	0	1(7.1)	1(0.4)	血管障害	5(2.2)	65(28.1)	0	9(64.3)	79(32.2)
角膜混濁	0	12(5.2)	0	5(35.7)	17(6.9)	ほてり	0	4(1.7)	0	0	4(1.6)
角膜症	0	4(1.7)	0	1(7.1)	5(2.0)	高血圧	2(0.9)	55(23.8)	0	9(64.3)	66(26.9)
角膜色素沈着	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)	高血圧クリーゼ	2(0.9)	1(0.4)	0	0	3(1.2)
角膜沈着物	0	11(4.8)	0	0	11(4.5)	骨盤静脈血栓症	1(0.4)	0	0	0	1(0.4)
角膜浮腫	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)	進行性高血圧	1(0.4)	0	0	0	1(0.4)
角膜癒痕	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)	大静脈血栓症	1(0.4)	0	0	0	1(0.4)
眼そう痒症	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)	潮紅	0	3(1.3)	0	0	3(1.2)
眼の障害	0	2(0.9)	0	0	2(0.8)	末梢循環不良	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)
眼乾燥	0	4(1.7)	0	1(7.1)	5(2.0)	末梢性虚血	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)
眼充血	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)	末梢冷感	0	2(0.9)	0	0	2(0.8)
眼瞼湿疹	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)	呼吸器、胸郭お よび縦隔障害	1(0.4)	26(11.3)	1(7.1)	6(42.9)	34(13.9)
眼瞼浮腫	0	2(0.9)	0	0	2(0.8)	しゃっくり	0	0	0	1(7.1)	1(0.4)
眼窩周囲浮腫	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)	咽喉乾燥	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)
結膜障害	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)	咳嗽	0	5(2.2)	0	2(14.3)	7(2.9)
後天性角膜ジ ストロフィー	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)	間質性肺疾患	0	0	1(7.1)	0	1(0.4)
光視症	0	2(0.9)	0	0	2(0.8)	胸痛	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)
光輪視	0	4(1.7)	0	0	4(1.6)	呼吸困難	0	4(1.7)	0	1(7.1)	5(2.0)
高眼圧症	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)	呼吸不全	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)
視力障害	0	5(2.2)	0	0	5(2.0)	口腔咽頭痛	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)
視力低下	0	4(1.7)	0	0	4(1.6)	上気道咳症候群	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)
調節障害	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)	上気道分泌増加	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)
長睫毛症	0	2(0.9)	0	0	2(0.8)	乳び胸	1(0.4)	0	0	0	1(0.4)
変視症	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)	肺水腫	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)
霧視	1(0.4)	15(6.5)	0	1(7.1)	17(6.9)	発声障害	0	3(1.3)	0	3(21.4)	6(2.4)
網膜蒼白	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)	鼻乾燥	0	2(0.9)	0	0	2(0.8)
緑内障	1(0.4)	1(0.4)	0	0	2(0.8)	鼻出血	0	10(4.3)	0	2(14.3)	12(4.9)
羞明	0	2(0.9)	0	0	2(0.8)	鼻部不快感	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)
筋骨格系および 結合組織障害	0	18(7.8)	0	2(14.3)	20(8.2)	副鼻腔分泌過多	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)
滑液包炎	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)	労作性呼吸困難	0	2(0.9)	0	1(7.1)	3(1.2)
関節炎	0	1(0.4)	0	2(14.3)	3(1.2)	喀血	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)
関節腫脹	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)	喘鳴	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)
関節痛	0	3(1.3)	0	1(7.1)	4(1.6)	耳および 迷路障害	0	12(5.2)	0	0	12(4.9)
筋骨格系胸痛	0	3(1.3)	0	0	3(1.2)	回転性めまい	0	7(3.0)	0	0	7(2.9)
筋骨格痛	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)	耳痛	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)
筋骨格不快感	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)	耳鳴	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)
筋肉痛	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)	聴覚障害	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)
筋力低下	0	2(0.9)	0	0	2(0.8)	聴力低下	0	3(1.3)	0	0	3(1.2)
筋痙縮	0	3(1.3)	0	1(7.1)	4(1.6)	傷害、中毒およ び処置合併症	0	11(4.8)	0	0	11(4.5)
頸部痛	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)	サンバーン	0	7(3.0)	0	0	7(2.9)
四肢痛	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)	擦過傷	0	2(0.9)	0	0	2(0.8)
全身性エリテ マトーデス	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)	歯牙破折	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)
背部痛	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)	爪裂離	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)
						熱射病	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項

（続き）

安全性解析 対象症例	海外第Ⅲ相試験 (n=231)		国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (n=14)		合算 (n=245)	安全性解析 対象症例	海外第Ⅲ相試験 (n=231)		国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (n=14)		合算 (n=245)
	重篤	非重篤	重篤	非重篤			重篤	非重篤	重篤	非重篤	
副作用等の種類						副作用等の種類					
心臓障害	3(1.3)	13(5.6)	0	4(28.6)	20(8.2)	尿意切迫	0	3(1.3)	0	0	3(1.2)
チアノーゼ	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)	尿細管間質性腎炎	1(0.4)	0	0	0	1(0.4)
急性心不全	1(0.4)	0	0	0	1(0.4)	頻尿	0	2(0.9)	0	0	2(0.8)
狭心症	0	2(0.9)	0	0	2(0.8)	膀胱結石	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)
左脚ブロック	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)	生殖系および乳房障害	0	3(1.3)	0	0	3(1.2)
徐脈	1(0.4)	2(0.9)	0	0	3(1.2)	外陰腔乾燥	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)
上室性期外収縮	0	0	0	1(7.1)	1(0.4)	月経過多	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)
心室性頻脈	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)	無月経	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)
心房細動	1(0.4)	0	0	0	1(0.4)	陰の炎症	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)
動悸	0	3(1.3)	0	3(21.4)	6(2.4)	精神障害	2(0.9)	30(13.0)	0	0	32(13.1)
洞性徐脈	0	4(1.7)	0	0	4(1.6)	うつ病	2(0.9)	4(1.7)	0	0	6(2.4)
不整脈	1(0.4)	0	0	0	1(0.4)	リビドー減退	0	4(1.7)	0	0	4(1.6)
神経系障害	6(2.6)	49(21.2)	0	3(21.4)	58(23.7)	易刺激性	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)
意識レベルの低下	1(0.4)	0	0	0	1(0.4)	神経過敏	0	4(1.7)	0	0	4(1.6)
意識消失	2(0.9)	0	0	0	2(0.8)	睡眠障害	0	6(2.6)	0	0	6(2.4)
一過性脳虚血発作	1(0.4)	0	0	0	1(0.4)	不安	0	4(1.7)	0	0	4(1.6)
感覚鈍麻	0	2(0.9)	0	0	2(0.8)	不眠症	0	15(6.5)	0	0	15(6.1)
間代	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)	落ち着きのなさ	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)
記憶障害	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)	先天性、家族性および遺伝性障害	0	2(0.9)	0	0	2(0.8)
傾眠	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)	角膜ジストロフィー	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)
錯感覚	0	6(2.6)	0	0	6(2.4)	先天性角膜混濁	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)
失神	0	0	0	1(7.1)	1(0.4)	代謝および栄養障害	3(1.3)	53(22.9)	0	7(50.0)	63(25.7)
振戦	0	3(1.3)	0	0	3(1.2)	栄養障害	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)
神経痛	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)	高カリウム血症	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)
声帯麻痺	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)	高脂血症	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)
前兆	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)	食欲減退	1(0.4)	34(14.7)	0	4(28.6)	39(15.9)
知覚過敏	0	2(0.9)	0	0	2(0.8)	脱水	0	2(0.9)	0	1(7.1)	3(1.2)
注意力障害	0	3(1.3)	0	0	3(1.2)	低カリウム血症	1(0.4)	5(2.2)	0	1(7.1)	7(2.9)
頭痛	0	14(6.1)	0	1(7.1)	15(6.1)	低カルシウム血症	1(0.4)	12(5.2)	0	2(14.3)	15(6.1)
脳虚血	1(0.4)	0	0	0	1(0.4)	低ナトリウム血症	0	2(0.9)	0	0	2(0.8)
脳出血	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)	低マグネシウム血症	0	2(0.9)	0	1(7.1)	3(1.2)
浮動性めまい	0	8(3.5)	0	2(14.3)	10(4.1)	低蛋白血症	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)
平衡障害	0	2(0.9)	0	0	2(0.8)	内分泌障害	0	16(6.9)	0	0	16(6.5)
末梢性ニューロパチー	0	3(1.3)	0	0	3(1.2)	急性副腎皮質機能不全	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)
末梢性感覚ニューロパチー	0	3(1.3)	0	2(14.3)	5(2.0)	甲状腺機能低下症	0	15(6.5)	0	0	15(6.1)
末梢性感覚運動ニューロパチー	1(0.4)	0	0	0	1(0.4)	甲状腺機能亢進症	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)
味覚異常	0	16(6.9)	0	2(14.3)	18(7.3)	皮膚および皮下組織障害	2(0.9)	196(84.8)	0	13(92.9)	211(86.1)
嗅覚減退	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)	アレルギー性皮膚炎	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)
嗜眠	0	3(1.3)	0	0	3(1.2)	ざ瘡	0	43(18.6)	0	0	43(17.6)
腎および尿路障害	1(0.4)	25(10.8)	0	5(35.7)	31(12.7)	ざ瘡様皮膚炎	0	34(14.7)	0	2(14.3)	36(14.7)
ヘモグロビン尿	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)	そう痒症	1(0.4)	23(10.0)	0	2(14.3)	26(10.6)
血尿	0	0	0	1(7.1)	1(0.4)						
腎機能障害	0	0	0	2(14.3)	2(0.8)						
腎結石症	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)						
腎不全	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)						
蛋白尿	0	19(8.2)	0	5(35.7)	24(9.8)						
着色尿	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)						

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項

（続き）

安全性解析 対象症例 副作用等の種類	海外第Ⅲ相試験 (n=231)		国内第 I/II 相試験 (n=14)		合算 (n=245)	安全性解析 対象症例 副作用等の種類	海外第Ⅲ相試験 (n=231)		国内第 I/II 相試験 (n=14)		合算 (n=245)
	重篤	非重篤	重篤	非重篤			重篤	非重篤	重篤	非重篤	
そう痒性皮疹	0	6(2.6)	0	0	6(2.4)	毛髪成長異常	0	2(0.9)	0	0	2(0.8)
メラノーシス	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)	裂毛	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)
黄色爪症候群	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)	嵌入爪	0	1(0.4)	0	1(7.1)	2(0.8)
顔面腫脹	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)	蕁麻疹	0	4(1.7)	0	0	4(1.6)
丘疹性皮疹	0	5(2.2)	0	0	5(2.0)	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)	0	4(1.7)	0	0	4(1.6)
光線過敏性反応	2(0.9)	28(12.1)	0	0	30(12.2)	メラノサイト性母斑	0	2(0.9)	0	0	2(0.8)
紅斑	0	18(7.8)	0	0	18(7.3)	脂漏性角化症	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)
紅斑性皮疹	0	4(1.7)	0	0	4(1.6)	扁平上皮癌	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)
湿疹	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)	臨床検査	1(0.4)	73(31.6)	0	8(57.1)	82(33.5)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	3(1.3)	0	4(28.6)	7(2.9)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	8(3.5)	0	1(7.1)	9(3.7)
手掌紅斑	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)	アミラーゼ増加	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)
色素沈着障害	0	9(3.9)	0	0	9(3.7)	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	7(3.0)	0	1(7.1)	8(3.3)
寝汗	0	2(0.9)	0	0	2(0.8)	サイロキシン減少	0	3(1.3)	0	0	3(1.2)
水疱性皮膚炎	0	2(0.9)	0	0	2(0.8)	サイロキシン増加	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)
全身紅斑	0	2(0.9)	0	0	2(0.8)	トランスアミンナーゼ上昇	0	5(2.2)	0	0	5(2.0)
全身性皮疹	0	2(0.9)	0	0	2(0.8)	ヘモグロビン増加	0	3(1.3)	0	0	3(1.2)
多汗症	0	2(0.9)	0	0	2(0.8)	リンパ球数減少	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)
多毛症	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)	肝機能検査異常	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)
脱毛症	0	13(5.6)	0	4(28.6)	17(6.9)	血圧上昇	0	3(1.3)	0	0	3(1.2)
蝶形皮疹	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)	血小板数減少	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)
爪の障害	0	7(3.0)	0	0	7(2.9)	血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	1(7.1)	1(0.4)
爪甲脱落症	0	0	0	1(7.1)	1(0.4)	血中クレアチニン増加	0	5(2.2)	0	2(14.3)	7(2.9)
爪床の炎症	0	3(1.3)	0	0	3(1.2)	血中ナトリウム増加	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)
爪床圧痛	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)	血中マグネシウム減少	0	0	0	1(7.1)	1(0.4)
爪破損	0	3(1.3)	0	0	3(1.2)	血中リン増加	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)
剥脱性発疹	0	3(1.3)	0	0	3(1.2)	血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	4(1.7)	0	0	4(1.6)
発疹	1(0.4)	97(42.0)	0	6(42.9)	104(42.4)	心電図QT延長	1(0.4)	30(13.0)	0	3(21.4)	34(13.9)
斑状丘疹状皮疹	0	2(0.9)	0	5(35.7)	7(2.9)	心電図T波逆転	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)
斑状皮疹	0	2(0.9)	0	0	2(0.8)	心電図異常T波	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)
皮膚萎縮	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)	体重減少	0	15(6.5)	0	2(14.3)	17(6.9)
皮膚炎	0	2(0.9)	0	0	2(0.8)	体重増加	0	2(0.9)	0	1(7.1)	3(1.2)
皮膚乾燥	0	29(12.6)	0	1(7.1)	30(12.2)						
皮膚亀裂	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)						
皮膚出血	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)						
皮膚障害	0	2(0.9)	0	0	2(0.8)						
皮膚色素過剰	0	7(3.0)	0	0	7(2.9)						
皮膚潰瘍	1(0.4)	1(0.4)	0	0	2(0.8)						
皮膚剥脱	0	6(2.6)	0	0	6(2.4)						
皮膚反応	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)						
皮膚病変	0	5(2.2)	0	0	5(2.0)						
皮膚変色	0	5(2.2)	0	0	5(2.0)						
皮膚疼痛	0	1(0.4)	0	0	1(0.4)						
毛質異常	0	2(0.9)	0	0	2(0.8)						

MedDRA/J Version 17.0

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

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。

(解説)

14.1 平成 8 年 3 月 27 日付、日薬連発第 240 号に基づき、PTP 誤飲対策の一環として「薬剤交付時」の注意を記載した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

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。

(解説)

15.2 ラットに本剤 0、5、25 及び 75mg/kg/日を 1 カ月間反復経口投与し、本剤の毒性を検討した反復経口投与毒性試験において、75mg/kg/日投与群の腎臓、肝臓、肺、腸間膜リンパ節、脾臓でみられた細胞質空胞化の組織所見は、電顕検査でリン脂質であるミエリンに富む渦の形成により生じたことが確認された。肺、肝臓、腸間膜リンパ節、脾臓に存在するマクロファージが特に影響を受け、ミエリンの渦状形成は、小葉中心性肝細胞、腎尿細管上皮細胞を含めて他の細胞でもみられた。

臨床における影響は明確ではないものの、動物実験で見られた本剤反復投与の結果として本項を設定し、注意喚起することとした。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に対する作用^{32, 33)}

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、致死作用もみられなかった。

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た。

2) 心血管系に対する作用^{34~39)}

< *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 チャンネルを 0.4 μ M の IC₅₀ 値で阻害した。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 チャンネルに対する IC₅₀ 値は、それぞれ 1.3 μ M 及び 4.0 μ M であった。

イヌブ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た。バンデタニブは、1 μ M 以上の濃度で 90%再分極時の活動電位持続時間 (APD₉₀) を、10 μ M の濃度で APD₇₀ を延長した。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た。また、低カリウム濃度条件下でも同作用が増強された。

< *in vivo* における検討 >

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/分低下した。その他の影響は認められなかった。

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%延長した (血漿中濃度は約 1.5 μ M)。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 0.04 μ M) であった。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なかった。

3) 呼吸器系に対する作用⁴⁰⁾

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なかったが、1000mg/kg の用量では最大吸気流量が増加し、吸気時間が短縮した。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

4) 消化管系に対する作用⁴¹⁾

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た。

5) 腎／泌尿器系に対する作用⁴²⁾

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なかった。

(3) その他の薬理試験

副次的薬理試験^{8, 43-45)}

バンデタニブは、酵素、受容体、イオンチャネル及びトランスポーターを含む 334 種の標的分子のうち 59 種に対して有意な作用を示し、特に 3 種の受容体（ヒスタミン H₁ 受容体、アドレナリン α_{2A} 及び α_{2B} 受容体）に高い親和性を示した。

麻酔ラットへの VEGF 又は bFGF 投与により血圧が約 30mmHg 低下し、約 20 分間持続した。増殖因子投与の約 5 分後にバンデタニブ 2.5mg/kg を単回静脈内投与したところ、VEGF による血圧低下は 63%抑制されたが、bFGF による血圧低下には統計学的有意な作用はみられなかった。

成長期のラットへのバンデタニブ反復経口投与により、用量依存的な骨端軟骨板肥厚帯の拡大がみられ、50mg/kg/日以上以上の投与により骨端軟骨板面積が有意に増加した。

マウスに真皮に至る切開を行った後、縫合し、バンデタニブ 50mg/kg/日以上を 7 日間反復経口投与後の創傷結合力は、溶媒対照群と比較して投与 7 日後及び 28 日後に低下したが、時間経過とともに改善した。バンデタニブは創傷治癒を遅延させる可能性が示唆された。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁴⁶⁾

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た。1000mg/kg 投与では 10 例中 1 例が死亡した。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なかった。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 日目に死亡した。概略の致死量は雄で 50mg/kg 超、雌で 50mg/kg と判断した。

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たが、1000mg/kg を投与したラットには毒性所見は認められなかった。概略の致死量は雌雄ともに 1000mg/kg 超～2000mg/kg 未満と判断した。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験⁴⁷⁾

1 カ月、6 カ月、9 カ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 カ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 カ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 カ月間反復投与毒性試験（25 又は 26 日）及びイヌ 1 カ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た。

イヌ 1 カ月及び 9 カ月間反復投与毒性試験では、軟便/異常便、嘔吐、体重減少等の消化管への影響が用量制限毒性としてみられたが、関連した消化管の病理組織学的所見は認められなかった。ラット 1 カ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た。4 週間の回復期間終了時でも ALT の軽度な上昇等、一部の影響は持続した。ラットの 6 カ月の試験で 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た。なお、急性胆管炎は 10mg/kg/日に減量後は認められなかった。更に、5 及び 25mg/kg/日を 1 カ月投与、あるいは 20/10mg/kg/日を 6 カ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 の上昇が認められたが、病理組織学的所見はみられなかった。肝胆道系所見は、イヌ 1 カ月及び 9 カ月間反復投与毒性試験においては認められなかった。

1 カ月間及び 6 カ月間のラット経口投与毒性試験並びに 10 日間及び 14 日間の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等、用量に 관련된軽度な血液学的変化がみられたが、投与中止後に回復傾向がみられた。

ラット 1 カ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 관련된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た。

ラット 1 カ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关してみられた。6 カ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た。これらは 6 カ月の投与終了後 3 カ月の休薬期間終了時までには回復した。

ラット 1 カ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 カ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た。

ラット 1 カ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た。腎乳頭壊死は、ラット 6 カ月間反復投与毒性試験及びイヌの試験では認められなかった。

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变化（ラット 1 カ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 カ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、尿管管上皮）、6 カ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

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

れた。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なかったが、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する。

(3) 遺伝毒性試験⁴⁸⁾

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さなかった。

(4) がん原性試験⁴⁸⁾

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カ月間反復経口投与したところ、腫瘍発生頻度の増加はみられなかった。

(5) 生殖発生毒性試験⁴⁹⁾

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た。ラット1カ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るが、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なかった。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/日であった。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なかった。

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なかった。

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、摂餌量の減少等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なかった。

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なかった。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

(7) その他の特殊毒性⁴⁸⁾

光毒性

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た。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：カプレルサ錠 100mg

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）

有効成分：バンデタニブ 劇薬

2. 有効期間

有効期間：4年

使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：レンバチニブメシル酸塩、ソラフェニブトシル酸塩等

7. 国際誕生年月日

2011年4月6日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
カプレルサ [®] 錠100mg	2015年9月28日	22700AMX01003000	2015年11月26日	2015年12月24日

X. 管理的事項に関する項目

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10年：2015年（平成27年）9月28日から2025年（令和7年）9月27日（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（13桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
カプレルサ [®] 錠 100mg	4291041F1029	4291041F1029	1244106020101	622441001

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

[資料請求番号]

- 1) 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（2015 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.6.2） [CL-09]
- 2) Holden S.N., et al. : Ann. Oncol. 2005 ; 16(8) : 1391-1397 (PMID : 15905307) [CL_0009]
- 3) Tamura T., et al. : J. Thorac. Oncol. 2006 ; 1(9) : 1002-1009 (PMID : 17409986) [CL_0001]
- 4) 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（2015 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.2.3）
- 5) Wells S.A.Jr., et al. : J. Clin. Oncol. 2012 ; 30(2) : 134-141 (PMID : 22025146) [CL_0005]
- 6) 社内資料：甲状腺髄様癌患者を対象とした海外第 III 相臨床試験（2015 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.6.2）
- 7) 社内資料：甲状腺髄様癌患者を対象とした国際共同非盲検無作為化第 III 相試験（2015 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.6.2） [CL-10]
- 8) Wedge S.R., et al. : Cancer Res. 2002 ; 62(16) : 4645-4655 (PMID : 12183421) [CL_0008]
- 9) Vitagliano D., et al. : Endocr. Relat. Cancer 2011 ; 18(1) : 1-11 (PMID : 20943719) [CL_0006]
- 10) Brave S.R., et al. : Int. J. Oncol. 2011 ; 39(1) : 271-278 (PMID : 21537841) [CL_0007]
- 11) 社内試験：キナーゼ阻害作用、2005（2015 年 9 月 28 日承認、CTD2.6.2.2） [CL-11]
- 12) Carlomagno F., et al. : Oncogene 2004 ; 23(36) : 6056-6063 (PMID : 15184865) [CL_0010]
- 13) Johanson V., et al. : Endocr. Relat. 2007 ; Cancer 14(2) : 433-444 (PMID : 17639056) [CL_0011]
- 14) Martin P., et al. : Clin. Ther. 2012 ; 34(1) : 221-237 (PMID : 22206795) [CL_0002]
- 15) Martin P., et al. : Drugs R. D. 2011 ; 11(1) : 37-51 (PMID : 21410294) [CL_0003]
- 16) Johansson S., et al. : Clin. Pharmacokinet. 2014 ; 53(9) : 837-847 (PMID : 25117183) [CL_0004]
- 17) 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（2015 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.2.3） [CL-06]
- 18) 社内資料：MDR1、BCRP 及び MRP1 に及ぼすバンデタニブの影響を検討した試験、2008（2015 年 9 月 28 日承認、CTD2.6.4.4） [CL-12]
- 19) 社内資料：ラットにおける薬物動態、2009（2015 年 9 月 28 日承認、CTD2.6.4.3） [CL-13]
- 20) 社内資料：イヌにおける薬物動態、2009（2015 年 9 月 28 日承認、CTD2.6.4.3） [CL-14]
- 21) 社内資料：ラットにおける胆汁中排泄、2000（2015 年 9 月 28 日承認、CTD2.6.4.6） [CL-15]

XI. 文献

- 22) 社内資料：ラットにおける組織内分布，2000（2015年9月28日承認，CTD2.6.4.4）
[CL-16]
- 23) 社内資料：ラットにおける乳汁中排泄，2006（2015年9月28日承認，CTD2.6.4.6）
[CL-17]
- 24) 社内資料：血漿蛋白結合率，2000（2015年9月28日承認，CTD2.7.2.2） [CL-01]
- 25) 社内資料：チトクローム P450 による代謝，2004（2015年9月28日承認，CTD2.7.2.2）
[CL-02]
- 26) 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（2015年9月28日承認，
CTD2.7.2.2） [CL-03]
- 27) 社内資料：代謝物の薬理活性，2008（2015年9月28日承認，CTD2.6.2.2） [CL-18]
- 28) 社内資料：外国人非小細胞肺癌患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（2015年9月28日承認，CTD2.6.4.5）
[CL-19]
- 29) 社内資料：OCT2 に及ぼすバンデタニブの影響を検討した試験，2008（2015年9月28日承認，CTD2.6.4.4）
[CL-20]
- 30) 社内資料：腎機能障害者における薬物動態試験，2009（2015年9月28日承認，CTD2.7.2.3）
[CL-04]
- 31) 社内資料：肝機能障害者における薬物動態試験，2009（2015年9月28日承認，CTD2.7.2.3）
[CL-05]
- 32) 社内資料：マウスの中樞神経に対する作用，1998（2015年9月28日承認，CTD2.6.2.4）
[CL-23]
- 33) 社内資料：ラットの中樞神経に対する作用，2006（2015年9月28日承認，CTD2.6.2.4）
[CL-24]
- 34) 社内資料：hERG チャンネルに対する作用，1998（2015年9月28日承認，CTD2.6.2.4）
[CL-25]
- 35) 社内資料：代謝物の hERG チャンネルに対する作用，2002（2015年9月28日承認，
CTD2.6.2.4） [CL-26]
- 36) 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（2015年9月28日承認，
CTD2.6.2.4） [CL-27]
- 37) 社内資料：ラットのテレメトリー試験，2008（2015年9月28日承認，CTD2.6.2.4）
[CL-28]
- 38) 社内資料：イヌのテレメトリー試験，1999（2015年9月28日承認，CTD2.6.2.4）
[CL-29]
- 39) 社内資料：イヌの静脈内投与試験，2004（2015年9月28日承認，CTD2.6.2.4） [CL-30]
- 40) 社内資料：ラットの呼吸器系に対する作用，2009（2015年9月28日承認，CTD2.6.2.4）
[CL-31]
- 41) 社内資料：ラットの消化管系に対する作用，2006（2015年9月28日承認，CTD2.6.2.4）
[CL-32]
- 42) 社内資料：ラットの腎／泌尿器系に対する作用，2004（2015年9月28日承認，
CTD2.6.2.4） [CL-33]

XI. 文献

- 43) 社内資料：放射性リガンド結合試験，2006（2015年9月28日承認，CTD2.6.2.3） [CL-21]
- 44) 社内資料：酵素阻害試験，2008（2015年9月28日承認，CTD2.6.2.3） [CL-22]
- 45) Ko J., et al. : J. Surg. Res. 2005 ; 129(2) : 251-259 (PMID : 16140331) [CL_0012]
- 46) 社内資料：単回投与毒性試験，1999（2015年9月28日承認，CTD2.6.6.2） [CL-34]
- 47) 社内資料：反復投与毒性試験，2004（2015年9月28日承認，CTD2.6.6.3） [CL-35]
- 48) 社内資料：特殊毒性，2013（2015年9月28日承認，CTD2.6.6.4） [CL-37]
- 49) 社内資料：生殖発生毒性試験，2007（2015年9月28日承認，CTD2.6.6.6） [CL-36]

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2015年5月現在、米国（2011年4月承認取得）、欧州（2012年2月承認取得）を含む41カ国以上で承認を取得している。

米国における承認状況（2020年6月15日現在）

国名	米国
販売名	CAPRELSA®Tablets
剤形・規格	100mg錠、300mg錠
承認年月日	2011年4月6日
効能・効果	CAPRELSAは、切除不能局所進行又は転移性甲状腺髄様癌患者における症候性又は進行性の癌の治療に適応とされる。 無痛性、無症候性、又は進行が遅い癌患者におけるCAPRELSAの使用は、投与に関連するCAPRELSAのリスクを慎重に考慮した後のみ行うこと。
用法・用量	<p>CAPRELSAの推奨用量は300mg1日1回経口投与であり、疾患進行又は許容できない毒性が発現するまで投与を継続することができる。</p> <p>CAPRELSAは食事に関係なく服用が可能である。 飲み忘れた場合、次回投与前12時間以内には服用しないこと。</p> <p>CAPRELSA錠は粉砕しないこと。錠剤を2オンス（約60mL）の水に入れ、約10分間かき混ぜて懸濁させる（完全には溶けない）。懸濁には水以外の液体を使用しないこと。懸濁後、速やかに服用する。飲み残しにはさらに4オンス（約120mL）の水を加えて混ぜて服用する。 懸濁液は、経鼻胃管又は胃瘻管を通じて投与することもできる。</p> <p>用量調整 副作用のための用量調整 1日投与量を300mgから200mg（100mg錠2錠）に減量することができる。有害事象共通用語規準（CTCAE）グレード3以上の毒性が認められた場合には100mgに減量する。</p> <p>以下の場合にはCAPRELSAの休薬を行うこと。</p> <ul style="list-style-type: none"> 500msecを超えるFridericia法によるQT補正間隔（QTcF）が認められた場合には、QTcFが450msec未満に回復後に減量して投与を再開する。 CTCAEグレード3以上の毒性が認められた場合には、毒性の回復又はCTCAEグレード1の重症度まで改善後に減量して投与を再開する。 <p>毒性が再発する場合、継続投与が必要と判断されれば、回復又はCTCAEグレード1の重症度まで改善後にCAPRELSAの用量を100mgに減量して再開する。 半減期が19日と長い場合、QT間隔延長等の副作用は速やかに回復しない場合がある。適切なモニタリングを行うこと。</p> <p>腎障害を有する患者 中等度（クレアチニンクリアランス30mL/分以上50mL/分未満）及び重度（クレアチニンクリアランス30mL/分未満）の腎障害を有する患者では、開始用量を200mgに減量すること。</p> <p>肝障害を有する患者 中等度及び重度の肝障害を有する患者へのCAPRELSAの使用は推奨されない。</p>

XII. 参考資料

欧州における承認状況 (2020年12月9日現在)

国名	EU																				
販売名	Caprelsa 100mg film-coated tablets, Caprelsa 300 mg film-coated tablets																				
剤形・規格	100mg錠, 300mg錠																				
承認年月日	2012年2月17日																				
効能・効果	<p>Caprelsa is indicated for the treatment of aggressive and symptomatic medullary thyroid cancer (MTC) in patients with unresectable locally advanced or metastatic disease.</p> <p>Caprelsa is indicated in adults, children and adolescents aged 5 years and older.</p> <p>For patients in whom Rearranged during Transfection (RET) mutation is not known or is negative, a possible lower benefit should be taken into account before individual treatment decision (see important information in sections 4.4 and 5.1).</p>																				
用法・用量	<p>Treatment should be initiated and supervised by a physician experienced in treatment of MTC and in the use of anticancer medicinal products and experienced in the assessment of electrocardiogram (ECG).</p> <p>Only one supply per prescription is allowed. For a further supply, a new prescription is required. If a dose is missed, it should be taken as soon as the patient remembers. If it is less than 12 hours to the next dose, the patient should not take the missed dose. Patients should not take a double dose (two doses at the same time) to make up for a forgotten dose.</p> <p>Patients treated with Caprelsa must be given the patient alert card and be informed about the risks of Caprelsa (see also package leaflet).</p> <p>Posology for MTC in adult patients The recommended dose is 300 mg once a day, taken with or without food at about the same time each day.</p> <p>Dose adjustments in adult patients with MTC QTc interval should be carefully assessed prior to initiation of treatment. In the event of common terminology criteria for adverse events (CTCAE) grade 3 or higher toxicity or prolongation of the ECG QTc interval, dosing with vandetanib should be at least temporarily stopped and resumed at a reduced dose when toxicity has resolved or improved to CTCAE grade 1 (see section 4.4). The 300 mg daily dose can be reduced to 200 mg (two 100 mg tablets), and then to 100 mg if necessary. The patient must be monitored appropriately. Due to the 19-day half-life, adverse reactions including a prolonged QTc interval may not resolve quickly (see section 4.4).</p> <p>Posology in paediatric patients with MTC Dosing for paediatric patients should be on the basis of BSA in mg/m². Paediatric patients treated with Caprelsa and patients' caregivers must be given the dosing guide and be informed on the correct dose to be taken with the initial prescription and each subsequent dose adjustment. Recommended dosing regimens and dose modifications are presented in Table 1.</p> <p>Table 1: Dosing nomogram for Paediatric Patients with MTC</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>BSA (m²)</th> <th>Start dose (mg)^a</th> <th>Dose increase (mg)^b when tolerated well after 8 weeks at starting dose</th> <th>Dose reduction (mg)^c</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.7 - <0.9</td> <td>100 every other day</td> <td>100 daily</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>0.9 - <1.2</td> <td>100 daily</td> <td>7 day schedule: 100-200-100-200-100- 200-100</td> <td>100 every other day</td> </tr> <tr> <td>1.2 - <1.6</td> <td>7 day schedule: 100-200-100-200-100- 200-100</td> <td>200 daily</td> <td>100 daily</td> </tr> <tr> <td>≥ 1.6</td> <td>200 daily</td> <td>300 daily</td> <td>7 day schedule: 100-200-100-200-100- 200-100</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a The starting dose is the dose at which treatment should be initiated ^b Higher vandetanib doses than 150 mg/m² have not been used in clinical studies in paediatric patients ^c Patients with an adverse reaction requiring a dose reduction should stop taking vandetanib for at least a week. Dosing can be resumed at a reduced dose thereafter when fully recovered from adverse reactions</p> <p>Dose adjustments in paediatric patients with MTC · In the event of CTCAE grade 3 or higher toxicity or prolongation of the ECG QTc interval,</p>	BSA (m ²)	Start dose (mg) ^a	Dose increase (mg) ^b when tolerated well after 8 weeks at starting dose	Dose reduction (mg) ^c	0.7 - <0.9	100 every other day	100 daily	-	0.9 - <1.2	100 daily	7 day schedule: 100-200-100-200-100- 200-100	100 every other day	1.2 - <1.6	7 day schedule: 100-200-100-200-100- 200-100	200 daily	100 daily	≥ 1.6	200 daily	300 daily	7 day schedule: 100-200-100-200-100- 200-100
BSA (m ²)	Start dose (mg) ^a	Dose increase (mg) ^b when tolerated well after 8 weeks at starting dose	Dose reduction (mg) ^c																		
0.7 - <0.9	100 every other day	100 daily	-																		
0.9 - <1.2	100 daily	7 day schedule: 100-200-100-200-100- 200-100	100 every other day																		
1.2 - <1.6	7 day schedule: 100-200-100-200-100- 200-100	200 daily	100 daily																		
≥ 1.6	200 daily	300 daily	7 day schedule: 100-200-100-200-100- 200-100																		

XII. 參考資料

dosing with vandetanib should be at least temporarily stopped and resumed at a reduced dose when toxicity has resolved or improved to CTCAE grade 1.

- Patients who are on the starting dose (^a in Table 1), should be recommenced at the reduced dose (^c in Table 1).
- Patients who are on the increased dose (^b in Table 1), should be recommenced at the starting dose (a in Table 1). If another event of common terminology criteria for adverse events (CTCAE) grade 3 or higher toxicity or prolongation of the ECG QTc interval occurs, dosing with Caprelsa should be at least temporarily stopped and resumed at a reduced dose (c in Table 1) when toxicity has resolved or improved to CTCAE grade 1.
- If a further event of CTCAE grade 3 or higher toxicity or prolongation of the ECG QTc interval occurs, dosing with vandetanib should be permanently stopped.

The patient must be monitored appropriately. Due to the 19-day half-life, adverse reactions including a prolonged QTc interval may not resolve quickly (see section 4.4).

Duration

Vandetanib may be administered until disease progression or until the benefits of treatment continuation do no longer outweigh its risk, thereby considering the severity of adverse events (see sections 4.8) in relation to the degree of clinical stabilization of the tumour status.

Special patient populations

Paediatric population

Caprelsa should not be given to children below 5 years of age. The safety and efficacy of Caprelsa in children below 5 years of age have not been established. No data are available.

There is no experience in paediatric patients with hereditary MTC below 9 years of age (see section 5.1). Patients aged 5-18 years should be dosed according to the nomogram in Table 1. Vandetanib doses higher than 150 mg/m² have not been used in clinical studies in paediatric patients.

Elderly

No adjustment in starting dose is required for elderly patients. There is limited clinical data with vandetanib in patients with MTC aged over 75.

Renal impairment in adult patients with MTC

A pharmacokinetic study in volunteers with mild, moderate and severe renal impairment shows that exposure to vandetanib after single dose is increased up to 1.5, 1.6 and 2-fold respectively in patients with mild, moderate (creatinine clearance ≥ 30 to < 50 ml/min) and severe (clearance below 30 ml/min) renal impairment at baseline (see section 5.2). Clinical data suggest that no change in starting dose is required in patients with mild renal impairment. There is limited data with 300 mg in patients with moderate renal impairment: the dose needed to be lowered to 200 mg in 5 out of 6 patients. The starting dose could be reduced to 200 mg in patients with moderate renal impairment: safety and efficacy have however not been established with 200 mg (see section 4.4). Vandetanib is not recommended for use in patients with severe renal impairment since there is limited data in patients with severe renal impairment, and safety and efficacy have not been established.

Renal impairment in paediatric patients with MTC

There is no experience with the use of vandetanib in paediatric patients with renal impairment. Considering the data available in adult patients with renal impairment:

- No change in starting dose is recommended in paediatric patients with mild renal impairment
- The reduced dose as specified in Table 1 could be used in paediatric patients with moderate renal impairment. Individual patient management will be required by the physician, especially in paediatric patients with low BSA.
- Vandetanib is not recommended in paediatric patients with severe renal impairment

Hepatic impairment

Vandetanib is not recommended for use in adult and paediatric patients with hepatic impairment (serum bilirubin greater than 1.5 times upper limit of reference range (ULRR), this criterion does not apply to patients with Gilbert's Disease and alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), or alkaline phosphatase (ALP) greater than 2.5 times ULRR, or greater than 5.0 times ULRR if judged by the physician to be related to liver metastases), since there is limited data in patients with hepatic impairment, and safety and efficacy have not been established (see section 4.4).

Pharmacokinetic data from volunteers, suggests that no change in starting dose is required in patients with mild, moderate or severe hepatic impairment (see section 5.2).

XII. 参考資料

	<p>Method of administration</p> <p>For patients who have difficulty swallowing, vandetanib tablets may be dispersed in half a glass of non-carbonated drinking water. No other liquids should be used. The tablet is to be dropped in water, without crushing, stirred until dispersed (approximately 10 minutes) and the resultant dispersion swallowed immediately. Any residues in the glass are to be mixed with half a glass of water and swallowed. The liquid can also be administered through nasogastric or gastrostomy tubes.</p>
--	---

本邦における効能又は効果、及び用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

本邦における効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果	根治切除不能な甲状腺髄様癌
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。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

米国及び欧州の添付文書における妊婦への投与に関する内容は下記のとおりである。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020年6月)	<p>8.1 Pregnancy Risk Summary</p> <p>Based on its mechanism of action, CAPRELSA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Vandetanib is embryotoxic, fetotoxic, and induced fetal malformations in rats at exposures less than or equal to those expected at the recommended human dose of 300 mg/day. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.</p> <p>In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.</p> <p>Animal data</p> <p>In reproductive toxicity studies, administration of vandetanib to female rats prior to mating and through the first week of pregnancy at a dose of 25 mg/kg/day (approximately equal to the human exposure at the 300 mg clinical dose based on C_{max}), there were increases in preimplantation loss and post-implantation loss resulting in a reduction in the number of live embryos.</p> <p>During organogenesis, vandetanib caused an increase in post-implantation loss, including occasional total litter loss at a dose of 25 mg/kg/day. At doses greater than 10 mg/kg/day (approximately 0.4 times the human C_{max} at the 300 mg clinical dose) treatment with vandetanib resulted in increases in late embryofetal death and decreases in fetal birth weight. A no-effect level for malformations was not identified in this study. Administration of vandetanib at doses greater than or equal to 1 mg/kg/day (approximately 0.03 times the human C_{max} at the 300 mg clinical dose) resulted in dose dependent increases in both malformations of the heart vessels and skeletal variations including delayed ossification of the skull, vertebrae, and sternum, indicating delayed fetal development.</p> <p>In a rat prenatal and postnatal development study, at doses (1 and 10 mg/kg/day)</p>

XII. 参考資料

出典	記載内容
	<p>producing mild maternal toxicity during gestation and/or lactation, vandetanib decreased pup survival and reduced postnatal pup growth. Reduced postnatal pup growth was associated with a delay in physical development.</p> <p>8.2 Lactation There are no data on the presence of vandetanib or its metabolites in human milk or the effects of vandetanib on the breastfed child or on milk production. Vandetanib was present in the milk of lactating rats (see Data). Because of the potential for serious adverse reactions from CAPRELSA in breastfed children, advise women not to breastfeed during treatment with CAPRELSA and for 4 months after the final dose.</p> <p>Data Animal data In nonclinical studies, vandetanib was excreted in rat milk and found in plasma of pups following dosing to lactating rats. Vandetanib transfer in breast milk resulted in relatively constant exposure in pups due to the long half-life of the drug.</p>
<p>欧州の添付文書 (2020年12月)</p>	<p>Women of childbearing potential Women of childbearing potential must use effective contraception during therapy and for at least fourmonths following the last dose.</p> <p>Pregnancy There is a limited amount of data on the use of vandetanib during pregnancy. As expected from its pharmacological actions, vandetanib has shown significant effects on all stages of female reproduction in rats (see section 5.3).</p> <p>If vandetanib is used during pregnancy or if the patient becomes pregnant while receiving vandetanib, she should be apprised of the potential for foetal abnormalities or loss of the pregnancy. Treatment should only be continued in pregnant women if the potential benefit to the mother outweighs the risk to the foetus.</p> <p>Breast-feeding There are no data on the use of vandetanib in breast-feeding women. Vandetanib and/or its metabolites is excreted into milk in rats and found in plasma of pups following dosing to lactating rats (see section 5.3).</p> <p>Breast-feeding is contraindicated while receiving vandetanib therapy.</p> <p>Fertility In rats, vandetanib had no effect on male fertility but impaired female fertility (see section 5.3). Effects on reproduction in paediatric patients treated with vandetanib are not known.</p>

日本の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意（抜粋）

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。

XII. 参考資料

(2) 小児等への投与に関する情報

米国及び欧州の添付文書における小児等への投与に関する内容は以下のとおりである。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020年6月)	Pediatric Use Safety and efficacy of CAPRELSA in pediatric patients have not been established.
欧州の添付文書 (2020年12月)	Paediatric population Paediatric clinical trial data with vandetanib in MTC (see section 5.1) obtained during drug development is limited to 16 patients aged 9 years to 17 years with hereditary medullary thyroid carcinoma (Study IRUSZACT0098). Whilst the study size is small owing to the rarity of MTC in children, it is considered representative of the target population. The safety findings in this study are consistent with the safety profile of vandetanib in adult patients with MTC. Long term safety data in paediatric patients are not available.

日本の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。

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。

XII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし

