

審議結果報告書

平成 27 年 8 月 13 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] カプレルサ錠100mg
[一 般 名] バンデタニブ
[申 請 者 名] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 12 月 3 日

[審 議 結 果]

平成 27 年 8 月 3 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

[承認条件]

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

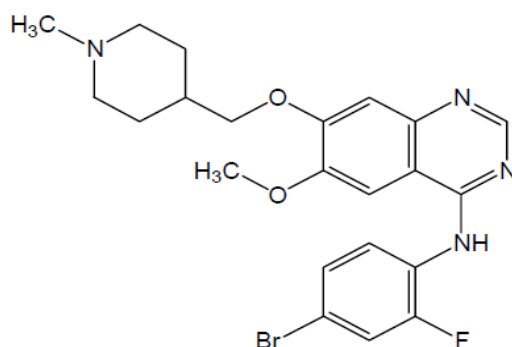
審査報告書

平成 27 年 7 月 23 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] カプレルサ錠 100mg
[一 般 名] バンデタニブ
[申 請 者 名] アストラゼネカ株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 26 年 12 月 3 日
[剤 形 ・ 含 量] 1 錠中にバンデタニブ 100mg を含有する錠剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]



分子式 : C₂₂H₂₄BrFN₄O₂

分子量 : 475.35

化学名 :

(日本名) *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

(英 名) *N*-(4-bromo-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-[(1-methylpiperidin-4-yl)methoxy]quinazolin-4-amine

- [特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (指定番号 : (25 薬) 第 321 号、平成 25 年 12 月 4 日付け薬食審査発 1204 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
[審査担当部] 新薬審査第五部

審査結果

平成 27 年 7 月 23 日

[販 売 名] カプレルサ錠 100mg
[一 般 名] バンデタニブ
[申 請 者 名] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 12 月 3 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本薬の根治切除不能な甲状腺髄様癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、QT/QTc 間隔延長及び間質性肺疾患については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 根治切除不能な甲状腺髄様癌

[用法・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。

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

審査報告 (1)

平成 27 年 6 月 12 日

I. 申請品目

[販売名]	カプレルサ錠 100mg
[一般名]	バンデタニブ
[申請者名]	アストラゼネカ株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 12 月 3 日
[剤形・含量]	1 錠中にバンデタニブ 100mg を含有する錠剤
[申請時効能・効果]	根治切除不能な局所進行又は転移を伴う甲状腺髄様癌
[申請時用法・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。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

(1) 申請品目の概要

バンデタニブ（以下、「本薬」）は、英国 AstraZeneca 社により創製された複数のキナーゼを阻害する化合物である。本薬は、血管内皮増殖因子受容体（VEGFR）2、上皮増殖因子受容体（EGFR）、Rearranged during transfection（RET）等のキナーゼを阻害することで、腫瘍血管新生及び腫瘍細胞の増殖を阻害し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

(2) 開発の経緯等

海外において、英国 AstraZeneca 社により、進行固形癌患者を対象として、2004 年 11 月から第 I 相試験（D4200C00001 試験）が実施された。また、根治切除不能な局所進行又は遠隔転移を有する遺伝性の甲状腺髄様癌（以下、「MTC」）患者を対象として、2004 年 11 月及び 2006 年 8 月から第 II 相試験（それぞれ D4200C00008 試験及び D4200C00068 試験）が実施され、その後、根治切除不能な局所進行又は遠隔転移を有する MTC 患者を対象として、2006 年 11 月から第 III 相試験（D4200C00058 試験、以下、「58 試験」）が実施された。

米国及び EU では、58 試験成績を主要な試験成績として、それぞれ 2010 年 7 月及び 2010 年 9 月に本薬の承認申請が行われ、米国では 2011 年 4 月に「Vandetanib is indicated for the treatment of symptomatic or progressive medullary thyroid cancer in patients with unresectable locally advanced or metastatic disease. Use of vandetanib in patients with indolent, asymptomatic or slowly progressing disease should be carefully considered because of the treatment related risks of vandetanib.」、EU では 2012 年 2 月に「Caprelsa is indicated for the treatment of aggressive and symptomatic medullary thyroid cancer (MTC) in patients with unresectable locally advanced or metastatic disease. 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.」を効能・効果として承認された。

なお、2015 年 5 月時点において、本薬は MTC に関する効能・効果にて、41 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、申請者により、根治切除不能な局所進行又は遠隔転移を有する MTC 患者を対象として、2012 年 11 月から第 I / II 相試験（D4200C00098 試験、以下、「98 試験」）が実施された。

今般、58 試験及び 98 試験を主要な試験成績として、2014 年 12 月に本薬の承認申請が

行われた。

なお、本薬は甲状腺癌を予定される効能・効果として、2013年12月に希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：(25薬)第321号）。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 特性

原薬は白色の粉末であり、性状、溶解性、結晶多形、吸湿性、融点、解離定数、分配係数及び旋光度について検討されている。原薬には、7種類の結晶形（Form1～7）が認められているが、実生産における製造方法では []（ [] ） [] こと、及び安定性試験において [] [] ことが確認されている。

原薬の化学構造は、元素分析、質量スペクトル、核磁気共鳴スペクトル（¹H-及び¹³C-NMR）、赤外吸収スペクトル（以下、「IR」）及び紫外吸収スペクトルにより確認されている。

2) 製造方法

原薬は [] *1、 [] [] 及び [] [] *2 を出発物質として合成される。

重要工程として、 [] [] *3 における [] の [] 及び [] [] 工程（以下、「 [] 工程」）及び [] 工程が設定され、 [] 工程及び [] 工程には工程管理項目及び工程管理値が設定されている。また、重要中間体として [] [] *3 が管理されている。

*1: []

*2: []

*3: []

なお、クオリティ・バイ・デザイン（以下、「QbD」）の手法が利用され、主に以下の検討がなされている。

- 重要品質特性として、 []、 []、 []、 []（ [] 及び [] ）、 [] []、 []、 []、 []、 []、 []、 [] 及び [] を特定
- 重要品質特性に影響を与える製造工程の特定及び管理戦略の構築

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR）、純度試験（有機不純物（高速液体クロマトグラフィー（以下、「HPLC」））及び残留溶媒（ガスクロマトグラフィー））、 [] 及び定量法（HPLC）が設定されている。

4) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は下表のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール：3ロット	25℃	60%RH	低密度ポリエチレン袋	60カ月
加速試験	実生産スケール：3ロット	40℃	75%RH	(二重) + 硬質遮光容器	6カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、二重の低密度ポリエチレン袋に入れ、これを硬質遮光容器に入れて遮光して室温保存するとき、 [] カ月と設定された。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1錠中に原薬 100mg を含有する即放性のフィルムコーティング錠である。製剤には、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及びオパドライホワイトが添加剤として含まれる。

2) 製造方法

製剤は[]、[]、[]、[]、[]、[]、[]、フィルムコーティング、包装及び表示からなる工程により製造される。

重要工程として、[]工程、[]工程、[]工程及び[]工程が設定され、[]工程、[]工程及び[]工程には工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

なお、QbD の手法が利用され、主に以下の検討がなされている。

- 目標製品品質プロファイルとして、[]、[]、[]、[]、[]、[]、[]、[]、[]、[]及び[]を特定
- 目標製品品質プロファイルに影響を与える製造工程の特定及び管理戦略の構築

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC 及び紫外可視吸光度測定法）、製剤均一性（質量偏差試験）、溶出性（紫外可視吸光度測定法）及び定量法（HPLC）が設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は下表のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール：3ロット	25℃	60%RH	PTP 包装	60 カ月
加速試験	実生産スケール：3ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、PTP（ポリプロピレンフィルム/アルミニウム箔）に包装して室温保存するとき、60 カ月と設定された。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

原薬の安定性試験について

承認申請された製造方法（以下、「申請製造方法」）（「<提出された資料の概略> (1) 2) 製造方法」の項参照）で製造された原薬ロットの安定性試験では、開発後期の製造方法で製造された原薬ロットの安定性試験において実施された測定項目（性状、確認試験、定量法、純度試験、[]、[]及び[]）のうち、[]、[]及び[]について測定が行われていなかった。機構は、当該3項目に関して測定しなかった理由について言及した上で、原薬が有効期間を通じて安定であることを担保可能であるか説明を求め、申請者は以下のように回答した。

申請製造方法と開発後期の製造方法との相違点は、[]工程における[]、並びに[]工程における[]及び[]であり、下記の点を考慮すると、申請製造方法で製造された原薬ロットの安定性試験においては、

当該3項目の測定は不要と判断した。

- █████ (█████) には█████、█████ █████ こと(「<提出された資料の概略> (1) 1) 特性」の項参照)。
- █████ 工程における█████、█████及び█████、並びに█████ 工程に変更はなく、開発後期の製造方法から申請製造方法への変更は、当該3項目に影響を及ぼさないと考えられること。開発後期の製造方法で製造された原薬ロットと申請製造方法で製造した原薬ロットとの間で、製造時点における当該3項目の測定結果は同様であったこと。
- 開発後期の製造方法で製造された原薬ロットの安定性試験における当該3項目の測定結果から、経時的な変化が認められなかったこと。

以上に加えて、申請製造方法で製造された原薬ロットと開発後期の製造方法で製造された原薬ロットとの間で、その他の測定項目についても安定性に差異は認められなかったことを考慮すると、申請製造方法で製造された原薬について、有効期間を通じて安定であることを担保できると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

1) 各種キナーゼに対する阻害作用(報告書 1770-2、ASZ138a+b+c、Oncogene 2004; 23: 6056-63 [参考資料])

血管内皮増殖因子受容体(以下「VEGFR」)2、上皮増殖因子受容体(以下、「EGFR」)、Rearranged during transfection(以下、「RET」)等の96種類のキナーゼの組換えタンパクを用いて、それぞれのリン酸化活性に対するバンデタニブ(以下、「本薬」)の阻害作用が、 $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]$ -アデノシン三リン酸(以下、「ATP」)の基質への取込みを指標として検討された。その結果、本薬の IC_{50} 値が $100\mu\text{mol/L}$ 以下であったキナーゼは下表の41種類であった。

本薬の各種キナーゼに対する阻害作用

キナーゼ	IC ₅₀ 値 (μmol/L)	キナーゼ	IC ₅₀ 値 (μmol/L)
VEGFR2	0.04	FGFR3	0.75
EGFR	0.04	PDGFRα	1.10
BRK	0.04	FGR	1.10
RET	0.10	ABL1	1.30
EphB2	0.11	KIT	1.40
VEGFR1	0.15	CSK	1.60
EphA1	0.17	MUSK	4.50
YES	0.24	PDGFRβ	5.30
VEGFR3	0.26	FGFR4	5.80
EphA2	0.31	EphB3	13.00
EphB4	0.32	FLT3	15.00
EphA4	0.37	AurA	22.00
LCK	0.37	ITK	26.00
ERBB2	0.39	S6K	29.00
LYN	0.40	MST4	55.00
SRC	0.42	NLK	57.00
EphB1	0.43	Wee1	65.00
IRAK4	0.50	ROCK2	76.00
TIE2	0.52	SYK	80.00
FGFR1	0.58	AurC	92.00
ERBB4	0.70		

n=1

また、各キナーゼ組換えタンパクを用いて、野生型及び変異型の EGFR 及び RET に対する本薬の阻害作用が、 $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{-ATP}$ の基質への取込みを指標として検討された。その結果、各キナーゼに対する本薬の IC₅₀ 値は下表のとおりであった。

本薬の EGFR 及び RET キナーゼに対する阻害作用

キナーゼ	IC ₅₀ 値 (μmol/L)	キナーゼ	IC ₅₀ 値 (μmol/L)
EGFR	0.024±0.004	RET	0.035±0.015
EGFR ^{L858R}	0.005±0.002	RET ^{V804L}	3.640±0.682
EGFR ^{T790M}	0.194±0.086	RET ^{V804M}	>10
EGFR ^{L858R T790M}	0.215±0.026		

n=3、平均値±標準偏差

さらに、甲状腺髄様癌（以下、「MTC」）で報告されている RET の活性化変異（Oncogene 2004; 23: 6056-63 等）のうち、9 種類（C634R、E768D、L790F、Y791F、A883F、S891A、M918T、V804L 及び V804M）の変異型 RET のいずれかを過剰発現させたヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、活性化変異型 RET キナーゼ活性に対する本薬の阻害作用が、ウェスタンブロット法により検討された。その結果、本薬 0.5μmol/L により、V804L 及び V804M 以外の活性化変異型 RET キナーゼ活性を阻害した。

2) 腫瘍組織における VEGFR2 及び EGFR のリン酸化に対する阻害作用（報告書 Int J Oncol 2011; 39: 271-8）

- ヒト臍帯静脈内皮細胞（以下、「HUVEC」）を用いて、血管内皮増殖因子（以下、「VEGF」）及び上皮増殖因子（以下、「EGF」）により誘導される VEGFR2 及び EGFR のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、ウェスタンブロット法により検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値はそれぞれ 0.4±0.13 及び 1.1±0.47μmol/L（平均値±標準誤差、n=4）であった。
- ヒト結腸癌由来 LoVo 細胞株を皮下移植した胸腺欠損マウス（以下、「ヌードマウス」）（12 例/群）に、腫瘍体積が 0.5cm³ となった時点から、本薬 25 及び 100mg/kg が 1 日

1 回 4 日間反復経口投与され、最終投与の約 2 時間後に VEGF-A 20 μ g を静脈内投与し、5 分後に摘出した肺における VEGFR2 及び EGFR のリン酸化状態が、ウェスタンブロット法により検討された。その結果、本薬 25 及び 100mg/kg 群において、肺における VEGFR2 及び EGFR のリン酸化阻害が認められた。また、25 及び 100mg/kg 群において、同時に摘出した腫瘍組織における EGFR のリン酸化阻害が認められた。

3) 細胞の遊走、浸潤及び増殖並びにアポトーシスに対する作用 (Mol Cancer Ther 2007; 6: 471-83 [参考資料])

HUVEC、ヒト肺動脈内皮細胞 (HPAEC)、マウス肺血管内皮細胞 (以下、「MLEC」) 及びヒト肺癌由来 H441 細胞株を用いて、細胞の遊走、浸潤及び増殖に対する本薬の作用が、遊走細胞数、浸潤細胞数及び還元色素を用いた生細胞数の計測により検討された。その結果、本薬により、細胞遊走の抑制、細胞浸潤の抑制及び細胞増殖の抑制が認められた。

また、MLEC 及び H441 細胞株を用いて、アポトーシスに対する本薬の作用が、活性化カスパーゼ 3 陽性細胞数又は DNA 断片化を指標として検討された。その結果、EGF 又は VEGF 存在下で、本薬により、アポトーシスの誘導が認められた。

4) 血管新生及び腫瘍細胞死に対する作用 (報告書 CIRA2、Cancer Res 2002; 62: 4645-55、CIRA4)

- HUVEC の増殖に対する本薬の阻害作用が、 ^3H チミジンの取込み量を指標として検討された。その結果、VEGF、EGF 及び塩基性線維芽細胞増殖因子 (以下、「bFGF」) 存在下での HUVEC の増殖に対する本薬の IC_{50} 値はそれぞれ 0.06 ± 0.02 、 0.17 ± 0.03 及び $0.80 \pm 0.07 \mu\text{mol/L}$ (平均値 \pm 標準誤差、 $n=5\sim 6$) であった。一方、各増殖因子非存在下での HUVEC の増殖に対する本薬の IC_{50} 値は $3 \mu\text{mol/L}$ 超であった。
- HUVEC の管腔形成に対する本薬の阻害作用が、抗 CD31 抗体による免疫組織染色、形態観察等により検討された。その結果、HUVEC の管腔形成に対する本薬の阻害作用が認められた。
- ヒト肺癌由来 A549 細胞株を皮内移植したヌードマウス (4 例/群) を用いて、腫瘍により誘導される血管新生に対する本薬の阻害作用が検討された。移植時から、本薬 50 及び 100mg/kg が 1 日 1 回 5 日間反復経口投与され、腫瘍移植部位の血管数が計測された。その結果、溶媒 (1%ポリソルベート 20 水溶液) 群と比較して、50 及び 100mg/kg 群において血管数の減少が認められた。
- ヒト肺癌由来 Calu-6 細胞株を皮下移植したヌードマウス (5 例/群) を用いて、腫瘍血管に対する本薬の作用が、抗 CD31 抗体による免疫組織染色及び画像アナライザーによる解析に基づく CD31 陽性血管内皮細胞の計測により検討された。腫瘍体積が平均 0.16cm^3 となった時点から、本薬 25、50 及び 100mg/kg が 1 日 1 回 24 日間反復経口投与され、その結果、溶媒 (1%ポリソルベート 20 水溶液) 群と比較して、本薬 50 及び 100mg/kg 群において CD31 陽性血管内皮細胞数の減少が認められた。また、ヘマトキシリン・エオジン染色での検討により、溶媒群と比較して、50 及び 100mg/kg 群において腫瘍組織壊死の増加が認められた。

5) 悪性腫瘍由来細胞株に対する作用

i) 甲状腺癌由来細胞株に対する作用 (報告書 Endocr Relat Cancer 2011; 18: 1-11 [参考資料]、Cancer Res 2002; 62: 4645-55 [参考資料])

① *in vitro*

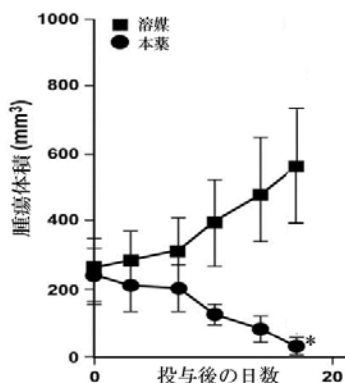
- 活性化変異型 RET 変異である C634W 及び M918T をそれぞれ有するヒト MTC 由来 TT 及び MZ-CRC-1 細胞株を用いて、細胞増殖に対する本薬の阻害作用が、細胞染色による生細胞数の計測により検討された。その結果、両細胞株に対して、本薬 $0.25 \mu\text{mol/L}$ において細胞増殖の抑制が認められた。また、ウェスタンブロット法での

検討により、当該細胞株において、本薬による RET、EGFR 及び VEGFR2 のリン酸化の阻害が認められた。

- **RET** 遺伝子の活性化 RET/PTC1 再構成を有するヒト甲状腺乳頭腺癌由来 TPC-1 及び FB2 細胞株並びに野生型 RET を発現しているヒト甲状腺未分化癌由来 ARO 細胞株を用いて、細胞増殖に対する本薬の阻害作用が、細胞数の計測により検討された。その結果、本薬 5 μ mol/L において、TPC-1 及び FB2 細胞株の増殖は抑制されたものの、ARO 細胞株の増殖は抑制されなかった。

②in vivo

TT 細胞株を皮下移植したヌードマウス (7 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が約 200mm³ に達した時点から、本薬 50mg/kg が週に 5 日 17 日間反復経口投与され、腫瘍体積が算出された (下図)。その結果、投与 17 日目に、溶媒 (0.5% ポリソルベート 80 リン酸緩衝生理食塩水溶液) 群と比較して、本薬群において統計学的に有意な腫瘍増殖抑制が認められた。



本薬の腫瘍増殖抑制作用 (TT 細胞株)

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

ii) 甲状腺癌以外の悪性腫瘍由来細胞株に対する作用 (Cancer Res 2002; 62: 4645-55、Int J Oncol 2011; 39: 271-8 [評価資料])

①in vitro

各種ヒト悪性腫瘍由来細胞株 (非小細胞肺癌由来 (22 株)、結腸癌由来 (14 株)、頭頸部扁平上皮癌由来 (18 株) 及び食道癌由来 (2 株)) に対する本薬の腫瘍増殖抑制作用が、酸化還元色素を用いた生細胞数の計測により検討された。その結果、本薬は、21 種類 (非小細胞肺癌由来 (7 株)、結腸癌由来 (3 株)、頭頸部扁平上皮癌由来 (9 株) 及び食道癌由来 (2 株)) の細胞株の増殖を、IC₅₀ 値 1.0 μ mol/L 以下で阻害した。

②in vivo

Calu-6、A549、ヒト前立腺癌由来 PC-3、ヒト乳癌由来 MDA-MB-231、ヒト卵巣癌由来 SKOV-3、ヒト結腸癌由来 SW620 及びヒト類表皮癌由来 A431 細胞株を皮下移植したヌードマウス (10 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が 0.15 ~ 0.47cm³ に達した時点から、本薬 12.5、25、50 及び 100mg/kg が 1 日 1 回 21~35 日間反復経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、25mg/kg 以上の群では、すべての悪性腫瘍由来細胞株において、溶媒 (1% ポリソルベート 20 水溶液) 群と比較して、統計学的に有意な腫瘍増殖抑制が認められた (p<0.05、片側 *t* 検定)。

また、マウス黒色腫由来 B16-F10 及びマウス肺癌由来 Lewis 細胞株を皮下移植した C57/BL6 マウス (10 例/群) においても、25mg/kg 以上の群で、溶媒群と比較して、統計学的に有意な腫瘍増殖抑制が認められた (p<0.01、片側 *t* 検定)。

6) 代謝物の薬理作用 (報告書 CIRA3、CIRA2)

本薬の代謝物である *N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体 (「(ii) <提出された資料の概略> (3) 代謝」の項参照) について、VEGFR1、VEGFR2、EGFR 及び線維芽細胞増殖因子受容体 (FGFR) 1 に対するキナーゼ阻害作用、並びに VEGF、EGF 及び bFGF 刺激時の HUVEC 増殖抑制作用が検討された。その結果、*N*-脱メチル体は本薬とほぼ同様の阻害作用を示したものの、*N*-オキシド体による当該作用は本薬よりも弱かった。

(2) 副次的薬理試験

1) 各種受容体、酵素、イオンチャネル及びトランスポーターに対する作用 (報告書 0393SY [参考資料]、0585SY)

334 種類の受容体、酵素、イオンチャネル及びトランスポーターに対する本薬の作用が、酵素活性の阻害試験及び放射性標識リガンドの結合阻害試験により検討され、本薬 1~1,000 μ mol/L の濃度において、50%超の阻害作用が認められた分子のうち、34 の分子に対する本薬の IC₅₀ 値及び阻害係数 (以下、「Ki」) が算出された。その結果、Ki 値が 1 μ mol/L 未満であった分子はセロトニン_{2A}、アドレナリン _{α 2A}、 _{α 2B}、 _{α 2C}、ドーパミン D₁、D₅、ヒスタミン H₁、H₂ 及びイミダゾリン I₂ 受容体、並びにセロトニントランスポーターの 10 種であった。

また、ヒスタミン H₁、H₂ 及びアドレナリン _{α 2C} 受容体を強制発現させた HEK293 細胞株及びチャイニーズハムスター卵巣由来 CHO 細胞株を用いて、当該受容体に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、ヒスタミン H₁、アドレナリン _{α 2C} 及びヒスタミン H₂ 各受容体に対する本薬の IC₅₀ 値はそれぞれ 8.8、13 及び 33 μ mol/L であった (いずれも n=1)。日本人 MTC 患者に本薬 300mg を 1 日 1 回反復経口投与した際の定常状態における本薬未変化体の遊離最高血中濃度は約 0.3 μ mol/L であったこと (「4. (ii) <提出された資料の概略> (2) 2) 国内第 I / II 相試験」の項参照) から、上記受容体に対する本薬の阻害作用が、本薬の臨床使用時に安全性上問題となる可能性は低い、と申請者は説明している。

2) ラット及びマウスにおける本薬の血圧、骨形成及び創傷治癒に対する作用 (Cancer Res 2002; 62: 4645-55、J Surg Res 2005; 129: 251-9 [参考資料])

- ラット (4~6 例/群) を用いて、VEGF 及び bFGF の静脈内投与による血圧低下に対する、本薬 2.5mg/kg 単回静脈内投与時の影響が検討された。その結果、VEGF による血圧低下は本薬により抑制されたものの、bFGF による血圧低下は本薬により抑制されなかった。
- 血管新生は骨形成に必須であり (Nat Med 1999; 5: 623-8 等)、VEGFR チロシンキナーゼ阻害剤は成長期の動物の骨端軟骨板肥厚帯を増大させると考えられていること (Toxicol Pathol 2006; 34: 131-47) から、ラット (5~6 例/群) に本薬 15、50 及び 100mg/kg が 1 日 1 回 14 日間反復経口投与され、骨形成に対する本薬の影響が画像解析により検討された。その結果、本薬 50 及び 100mg/kg 群において、骨端軟骨板肥厚帯の拡大が認められ、VEGF が関わる骨形成に対する本薬の抑制作用が示唆された。
- 創傷治癒には血管新生が必須であることから、BALB/c マウス (10~12 例/群) に本薬 50 及び 100mg/kg が 1 日 1 回 7 日間反復経口投与され、皮膚切開を行って縫合した後の創傷治癒に対する本薬の影響が創傷部位破断力測定により検討された。その結果、溶媒 (1% ポリソルベート 80 水溶液) 群と比較して、本薬群において統計学的に有意な創傷治癒力の低下が認められた (p<0.005、Wilcoxon rank sum 検定)。当該所見を踏まえ、創傷治癒遅延の可能性が示唆されたことから添付文書において必要な注意喚起を行う、と申請者は説明している。

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に対する影響（報告書 TSM1124、1228SR）

- マウス（5例/群）に本薬 50mg/kg が単回経口投与され、行動及び体温に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬による影響は認められなかった。
- ラット（5～7例/群）に本薬 40、200 及び 1,000mg/kg が単回経口投与され、中枢神経系及び体重に対する本薬の影響が検討された。その結果、着地開脚幅の減少、運動量低下及び用量依存性の体重減少が認められた。日本人 MTC 患者に本薬 300mg を 1 日 1 回反復経口投与した際の AUC_{ss} は $28,448\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ であり（「4. (ii) <提出された資料の概略> (2) 2) 国内第 I / II 相試験」の項参照）、ラットに本薬 25mg/kg を反復投与した際の $AUC_{0-24\text{h}}$ は 17,910 及び $27,460\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ であったことから（「(ii) <提出された資料の概略> (1) 2) 反復投与」の項参照）、本試験での曝露量は臨床投与量における曝露量を超えていると推測され、毒性試験においても当該所見は認められなかった、と申請者は説明している。

2) 心血管系に及ぼす影響

i) ヒト *ether-a-go-go* 関連遺伝子カリウム電流に及ぼす影響（報告書 TSZ36、0048SZ）

ヒト *ether-a-go-go* 関連遺伝子（以下、「hERG」）を導入した HEK293 細胞株（ $n=5$ ）を用いて、hERG カリウム電流に対する本薬 0.1～10 $\mu\text{mol/L}$ の影響が検討された。その結果、本薬による hERG チャネル阻害の IC_{50} 値は 0.4 $\mu\text{mol/L}$ であった。また、hERG カリウム電流に対する *N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の影響が検討され、その結果、 IC_{50} 値はそれぞれ 1.3 及び 4.0 $\mu\text{mol/L}$ であった。

ii) 心筋活動電位に及ぼす影響（報告書 TSD1293）

イヌから単離したプルキンエ線維（ $n=6$ ）を用いて、心筋活動電位に対する本薬 0.1、0.3、1 及び 10 $\mu\text{mol/L}$ の影響が検討された。その結果、本薬 1 $\mu\text{mol/L}$ 以上で 90%再分極時の活動電位持続時間（ APD_{90} ）が、本薬 10 $\mu\text{mol/L}$ で 70%再分極時の活動電位持続時間（ APD_{70} ）が延長された。

iii) 血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響（報告書 CIRA10、TKD1045、0276SD）

- ラット（3例/群）に本薬 12.5mg/kg が単回及び 1 日 1 回 7 日間反復、並びに本薬 50mg/kg が単回経口投与され、血圧に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与により、収縮期及び拡張期血圧の上昇が認められた。
- イヌ（4例）に本薬 5、15 及び 40mg/kg が順次単回経口投与され、血圧、心拍数及び心電図に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬 40mg/kg で心拍数の減少が認められた。
- イヌ（4例）に本薬 0.2、0.67、2、6.7 及び 13.4mg/kg が順次静脈内に漸増投与され、心電図に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬 0.67mg/kg 以上で $QTcV$ の延長が認められた。

iv) オンダンセトロン塩酸塩水和物との併用における QT 間隔延長の検討（報告書 0102SZ、0257SD [参考資料]、0258SD [参考資料]）

制吐剤として用いられるオンダンセトロン塩酸塩水和物（以下、「オンダンセトロン」）に QT 間隔延長作用があるため、本薬との併用の可能性を考慮し、以下の検討が行われた。

- hERG を導入した CHO 細胞株（ $n=4$ ）を用いて、hERG カリウム電流に対する本薬 0.4 $\mu\text{mol/L}$ 及びオンダンセトロン 1 $\mu\text{mol/L}$ の影響が検討された。その結果、本薬及びオンダンセトロン単独投与によりそれぞれ 55.6 ± 2.1 及び $46.3\pm 2.4\%$ の hERG 電流の阻害が認められ、併用投与により 69.8 ± 1.3 及び $70.5\pm 1.6\%$ （ $n=2$ の試験の個別値）の阻害が認められた。

- イヌにオンダンセトロン 1、1.5 及び 3mg/kg を漸増投与後、溶媒（生理食塩水）（4 例）又は本薬 20.75mg/kg（4 例）を投与し、その後全例に再度オンダンセトロンの漸増投与を行い、心電図に対する影響が検討された。その結果、溶媒群では 2 回目のオンダンセトロン漸増投与による QTcV 延長が認められたものの、本薬群では当該延長作用は認められなかった。

申請者は、本薬の心血管系に及ぼす影響について、以下のように説明している。

血圧上昇について、本薬の VEGF シグナル伝達阻害作用による可能性が考えられ、他の VEGFR キナーゼ阻害剤においても認められていること（Clin Cancer Res 2008; 14: 3124-31）及び本薬の臨床試験において高血圧が報告されていること（「4. (iii) <審査の概略> (3) 5) 高血圧」の項参照）から、添付文書により注意喚起を行う予定である。また、本薬による QT 間隔延長については、安全性薬理試験結果から QT 間隔延長の可能性が示唆されたこと及び本薬の臨床試験において QT 間隔延長が認められていること（「4. (iii) <審査の概略> (3) 2) QT/QTc 間隔延長」の項参照）から、添付文書により注意喚起を行う予定である。

3) 呼吸系に及ぼす影響（報告書 1220SR）

ラット（8 例/群）に本薬 40、200 及び 1,000mg/kg が単回経口投与され、呼吸数、最大吸気及び呼気流量、吸気及び呼気時間、並びに 1 回換気量及び分時換気量に対する本薬の影響が検討された。その結果、溶媒（0.5%w/v ヒドロキシプロピルメチルセルロース 0.1%w/v ポリソルベート 80 水溶液）群と比較して、1,000mg/kg 群において最大吸気流量の増加及び吸気時間の短縮が認められた。

申請者は、日本人 MTC 患者に本薬 300mg を 1 日 1 回反復経口投与した際の AUC_{ss} は 28,448ng・h/mL であり（「4. (ii) <提出された資料の概略> (2) 2) 国内第 I / II 相試験」の項参照）、ラットに本薬 75mg/kg を反復投与した際の AUC_{0-24h} は 34,448ng・h/mL であったことから（「(ii) <提出された資料の概略> (1) 2) 反復投与」の項参照）、本試験での曝露量は臨床投与量における曝露量を超えていると推測され、当該所見が臨床使用時に発現する可能性は少ない、と説明している。

4) 消化器系及び腎・泌尿器系に及ぼす影響（報告書 1290SR、TSR2922）

- ラット（9～10 例/群）に本薬 40、200 及び 1,000mg/kg が単回経口投与され、胃内容物排出速度及び腸管輸送能に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬のすべての用量で、用量依存的に胃内容物排出速度及び腸管輸送能の低下が認められた。当該所見について、本薬の EGFR キナーゼ阻害作用による可能性が考えられ、本薬の臨床試験において消化管障害が認められていること（「4. (iii) <審査の概略> (3) 12) iv) 消化管閉塞及び消化管穿孔」の項参照）から、添付文書により注意喚起を行う予定である、と申請者は説明している。
- ラット（5 例/群）に本薬 50mg/kg が単回経口投与され、尿量、尿比重、尿中電解質量及び濃度が検討された。その結果、本薬投与により、尿中塩素量、カリウム量及びカリウム濃度の低下並びに総タンパク濃度の増加が認められた。尿タンパクの増加については、他の VEGF 及び VEGFR チロシンキナーゼ阻害剤の臨床投与時にも認められていること（Nat Rev Clin Oncol 2009; 6: 465-77）から、資材等により情報提供を行う予定である、と申請者は説明している。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、MTC に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

本薬の作用機序及び MTC に対する有効性について

申請者は、本薬の作用機序について、VEGFR2、EGFR、RET 等の複数のキナーゼを阻害することで、腫瘍血管新生及び腫瘍細胞の増殖を阻害し、それぞれ間接的及び直接的に腫瘍の増殖を抑制する、と説明している。

機構は、MTC に対する本薬の有効性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

甲状腺の傍濾胞細胞に生じる腫瘍である MTC (Clin Endocrinol 2004; 61: 299-310) は遺伝性 (20~30%) 又は散发性 (70~80%) に発症し (Clin Oncol 2010; 22: 475-85)、その大多数は RET 遺伝子変異に伴う RET チロシンキナーゼの活性化によって引き起こされることが報告されている (Mol Cell Biol 1994; 14: 633-75 等)。遺伝性 MTC については、RET 遺伝子の生殖細胞系列変異 (C634R、M918T 等) を特徴とし、常染色体遺伝することが報告されている (J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 5658-71)。また、散发性 MTC についても、その約 80% の患者で RET 遺伝子の体細胞系列変異が認められる旨 (Cancer Res 1996; 56: 2167-21) や 40~50% の患者で RET 遺伝子の体細胞系列変異が認められる旨 (J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 682-87) が報告されている。加えて、遺伝性及び散发性 MTC では、RET チロシンキナーゼ以外にも、① VEGFR チロシンキナーゼの発現増加 (Thyroid 2010; 20: 863-71)、② EGFR 遺伝子の増幅や過剰発現、転移性腫瘍での EGFR チロシンキナーゼ及び VEGFR2 チロシンキナーゼの活性化 (Endocrine-Related Cancer 2010; 17: 7-16) 等が報告されている。

MTC の発症等に関する上記の知見に加えて、提出された試験成績において、本薬は腫瘍血管新生及び腫瘍細胞の増殖を阻害したこと (「<提出された資料の概略> (1) 4) 血管新生及び腫瘍細胞死に対する作用、及び 5) 悪性腫瘍由来細胞株に対する作用」の項参照) から、RET 遺伝子変異の有無に係らず、MTC に対する本薬の有効性は期待できると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、MTC の発症等における RET 以外のキナーゼの腫瘍増殖への寄与の程度については情報が限られており、MTC に対する本薬の正確な作用機序は明らかになっていないと考える。当該情報については、本薬の投与が適切な患者を特定するために有用と考えることから、今後も情報収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供することが望ましいと考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

動物における本薬の薬物動態 (以下、「PK」) は、マウス、ラット及びイヌにおいて検討された。また、本薬の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討は、ヒト又は動物の生体試料を用いて行われた。

(1) 吸収

1) 単回投与

雌雄ラットに ^{14}C 標識した本薬 (以下、「 ^{14}C 標識体」) 5mg/kg を単回静脈内投与、又は ^{14}C 標識体 5 及び 30mg/kg を単回経口投与し、血漿中本薬濃度及び放射能濃度が検討された (下表)。静脈内投与後、血漿中本薬濃度は雌雄いずれにおいても急速に低下した後、緩徐な低下を示した。

雌雄ラットに本薬 7.5mg/kg を単回静脈内投与又は本薬 10mg/kg を単回経口投与し、血漿中本薬及び代謝物 (*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体) 濃度が検討された (下表)。本薬を静脈内又は経口投与した際の AUC は、雄と比較して雌において高値を示した。本薬の AUC

に性差が認められた理由として、本薬の代謝にはシトクロム P450（以下、「CYP」）3A4 が関与すること（「(3) 1) *in vitro* 代謝」の項参照）、及びラットにおいて CYP 等の酸化酵素の発現に性差があることが報告されていること（Pharmacol Ther 1988; 38: 269-304）を考慮すると、ラットにおける CYP 分子種の性差が影響した可能性が考えられる、と申請者は説明している。なお、本薬 10mg/kg を単回経口投与した際の絶対的バイオアベイラビリティ（以下、「BA」）に性差が認められたが、当該理由は不明である、と申請者は説明している。また、*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の AUC_{0-t} は、投与経路及び性別によらず、本薬の AUC_{0-t} の 5% 未満であった。*N*-オキシド体は *N*-脱メチル体と比較して生成が速く、当該代謝物は、本薬と比較して血漿中からの消失が速いことが示唆された。

雄性イヌに本薬 7.5mg/kg を単回静脈内投与又は本薬 20mg/kg を単回経口投与し、血漿中本薬及び代謝物（*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体）濃度が検討された（下表）。静脈内投与時の本薬の血液クリアランス（67mL/min/kg*）はイヌにおける肝血流量（41mL/min/kg）（J Pharmacokinetic Biopharm 1980; 8: 165-76）と比較して高値であったことから、本薬の代謝には肝外クリアランスが関与する可能性が示唆された、と申請者は説明している。また、静脈内及び経口投与時における *N*-オキシド体の AUC_{0-t} は、本薬の AUC_{0-t} のそれぞれ約 17 及び 24%、*N*-脱メチル体の AUC_{0-t} は、本薬の AUC_{0-t} のそれぞれ約 17 及び 51% であった。*N*-オキシド体の t_{1/2} は約 21~22 時間であり、本薬の t_{1/2} と同程度であることが示唆された一方、静脈内及び経口投与後における血漿中 *N*-脱メチル体濃度は本薬と比較して緩徐に低下したことから、*N*-脱メチル体の血漿中からの消失は、本薬と比較して遅いことが示唆された。

*：イヌにおける血漿/血液中放射能濃度比（「(2) 2) 血漿タンパク結合及び血球移行性」の項参照）に基づき算出された。

本薬の PK パラメータ（単回静脈内又は経口投与）

動物種	投与経路	用量 (mg/kg)	性別	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/min/kg)	Vd _{ss} (L/kg)	BA (%)		
ラット	静脈内	5*1	雄	2~3*2	—	—	2,920*3	15.6	23.4	28.6	—		
			雌	3*2	—	—	3,780*3	31.0	13.6	31.8	—		
		7.5	雄	2~3*2	—	—	7,029*4	28.3	17.1	27.2	—		
			雌	2~3*2	—	—	8,841*5	30.4	13.7	27.9	—		
	経口	5*1	雄	2~3*2	142	3.0	2,680*3	19.6	—	—	91.8		
			雌	2~3*2	175	4.0	3,520*3	25.3	—	—	93.1		
		10	雄	3*2	326	2.0	5,083*6	22.9	—	—	54.5		
			雌	3*2	368	4.0	11,091*7	35.2	—	—	94.6		
		30*1	雄	2~3*2	1,050	5.0	12,600*3	19.6	—	—	71.9		
			雌	2~3*2	800	4.0	17,700*3	20.3	—	—	78.0		
		イヌ	静脈内	7.5	雄	1	—	—	2,704*8	25.0	40.2	61.0	—
			経口	20	雄	4	267±44.9	3.25±0.25	4,355±823*9	22.1±6.6	—	—	56.4±5.0

平均値±標準誤差、BA：バイオアベイラビリティ、—：算出せず、*1：¹⁴C 標識体を投与、*2：測定時点ごとの例数（PK パラメータは各測定時点の血漿中本薬濃度の平均値に基づき算出）、*3：AUC_{0-36h}、*4：AUC_{0-120h}、*5：AUC_{0-144h}、*6：AUC_{0-96h}、*7：AUC_{0-168h}、*8：AUC_{0-60h}、*9：AUC_{0-72h}

2) 反復投与

雌雄ラットに本薬 5、25 及び 75mg/kg を 1 日 1 回 29 日間反復経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。25 及び 75mg/kg 群の間で C_{max} 及び AUC_{0-24h} は用量比を下回って上昇した。当該理由として、本薬の投与量の増加に伴い、消化管内における本薬の溶解度が低下し、吸収が低下した可能性があると考え、と申請者は説明している。なお、ラットに本薬を単回経口投与した際の t_{1/2} は約 30 時間であり（「1) 単回投与」の項参照）、投与開始から t_{1/2} の約 5 倍の期間が経過した投与 7 日目には、定常状態に到達すると推測されることから、投与 23 及び 28 日目における PK データを用いて本薬の用量比例性を検討することは可能と考える、と申請者は説明している。

本薬の PK パラメータ (雌雄ラット、29 日間反復経口投与)

測定時点	投与量 (mg/kg)	性別	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
1 日目	5	雄	70.4	8	1,167
		雌	124	8	1,942
28 日目	25	雄	946	8	17,910
		雌	1,480	8	27,460
23 日目	75	雄*	1,751	8	32,318
		雌	1,955	8	36,578

平均値、3 例/測定時点 (PK パラメータは各測定時点の血漿中本薬濃度の平均値に基づき算出)、* : n=2~3

雌雄ラットに本薬 1、5 及び 20mg/kg を 1 日 1 回反復経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された (下表)。なお、1 及び 5mg/kg 群については 26 週間反復経口投与し、20mg/kg 群については、投与 10~13 週目に 4 例が死亡したことから、投与 13~26 週目は 10mg/kg に減量された。

本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} における性差について、投与量間で一貫した傾向は認められなかった。投与 26 週目の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、検討された用量範囲において概ね用量比例性を示した。また、投与 26 週目における 5mg/kg 群の AUC_{0-24h} は、投与 1 日目と比較して約 3 倍に増加した。

本薬の PK パラメータ (雌雄ラット、26 週間反復経口投与)

測定時点	投与量 (mg/kg)	性別	n*	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
1 日目	5	雄	2~3	67.3	24	1,345	—
		雌	3	75.1	24	1,331	—
26 週目	1	雄	1~3	40.5	2	650	—
		雌	3	47.4	8	907	—
	5	雄	3	211	8	4,327	—
		雌	2~3	245	2	4,169	—
	20/10	雄	2~3	373	0.5	7,609	47.5
		雌	1~3	491	2	9,456	48.5

平均値、* : 測定時点ごとの例数 (PK パラメータは各測定時点の血漿中本薬濃度の平均値に基づき算出)、— : 算出せず

雌雄イヌに本薬 5 及び 15mg/kg を 1 日 1 回 29 日間反復経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された (下表)。本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} について雌雄間で一貫した差異は認められなかった。5mg/kg 群において、投与 1 日目に対する投与 29 日目の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の比は、それぞれ約 1.2 及び 1.1 であり、反復投与による本薬の蓄積はわずかであることが示唆された。

本薬の PK パラメータ (雌雄イヌ、29 日間反復経口投与)

測定時点	投与量 (mg/kg)	性別	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
1 日目	5	雄	55.5±7.1	662±82
		雌	34.7±1.7	537±25
29 日目	5	雄	57.8±8.1	768±34
		雌	50.8±5.2	588±30
	15	雄	137±13.5	2,188±326
		雌	175±13.2	2,567±193

平均値±標準誤差、n=3

雌雄イヌに本薬 1、5 及び 20mg/kg を 1 日 1 回反復経口投与し、血漿中本薬濃度が検討

された（下表）。なお、1及び5mg/kg群については40週間反復経口投与し、20mg/kg群については毒性発現のため、投与17又は18～40週目は15mg/kgに減量された。

本薬のC_{max}及びAUC_{0-24h}について、投与24週目の5mg/kg群において、雄と比較して雌で高値を示したが、本薬のC_{max}及びAUC_{0-24h}の性差について投与量間で一貫した傾向は認められなかった。投与36週目のC_{max}及びAUC_{0-24h}は、1及び5mg/kg群の間では概ね用量比例性を示したものの、5及び15mg/kg群の間で用量比を下回って上昇した。当該理由として、本薬の投与量増加に伴い消化管内における本薬の溶解度が低下し、吸収が低下した可能性があると考え、と申請者は説明している。また、5mg/kg群において、投与1日目に対する投与24及び36週目のAUC_{0-24h}の比は、それぞれ約1.5及び1.2であった。

本薬のPKパラメータ（雌雄イヌ、40週間反復経口投与）

測定時点	投与量 (mg/kg)	性別	C _{max} (ng/mL)	t _{max} * (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
1日目	5	雄	42.5±6.9	4, 8	716±119	—
		雌	63.1±6.5	1, 8	959±122	—
24週目	5	雄	44.1±3.9	4, 8	745±97.0	—
		雌	111±22.2	4	1,681±287	—
36週目	1	雄	11.7±0.7	4, 8	222±2.3	—
		雌	11.7±1.8	8	214±28.6	—
	5	雄	53.8±6.3	4	846±97.7	—
		雌	69.1±8.3	2, 8	1,225±161	—
	20/15	雄	160±15.9	4	2,181±190	13.9±0.2
		雌	160±26.0	4, 8	2,366±304	16.8±2.0

平均値±標準誤差、n=4、*：範囲、—：算出せず

雌雄イヌに本薬2.5、7及び16.5mg/kgを1日1回2週間反復静脈内投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。

投与14日目のC_{max}及びAUC_{0-24h}は、検討された用量範囲において概ね用量比例性を示した。また、投与1日目に対する投与14日目のAUC_{0-24h}の比は1.1～1.6であった。

本薬のPKパラメータ（雌雄イヌ、2週間反復静脈内投与）

測定時点	投与量 (mg/kg)	性別	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (L/h/kg)	V _{ss} (L/kg)
1日目	2.5	雄	245±43	597±75	8.1, 11.0*	4.0, 2.6*	40.1, 33.4*
		雌	310±47	710±65	9.8±1.1	2.9±0.3	33.8±4.6
	7	雄	1,130±400	1,900±260	8.1±1.2	3.5±0.4	28.7±5.3
		雌	678±55	1,800±120	8.3±1.1	3.5±0.2	33.2±4.6
	16.5	雄	1,620±140	4,060±410	5.6±0.1	4.0±0.4	22.5±2.2
		雌	2,190±450	5,370±360	8.6±0.7	2.8±0.2	25.6±1.9
14日目	2.5	雄	273±70	887±41	8.8±2.4	—	—
		雌	351±103	1,140±80	10.7±1.2	—	—
	7	雄	778±166	2,170±370	8.9±3.5	—	—
		雌	591±69	2,040±100	8.7±2.9	—	—
	16.5	雄	1,870±240	5,310±60	7.5±1.4	—	—
		雌	2,560±610	7,530±560	8.6±1.2	—	—

平均値±標準誤差、n=3、*：n=2（個別値）、—：算出せず

3) *in vitro* での膜透過性

ヒト結腸癌由来Caco-2細胞株を用いて、本薬の膜透過性が検討された。本検討において、頂側膜側から基底膜側への透過係数(P_{appA→B})が1.0×10⁻⁶cm/s以上の場合を膜透過性が高いと判断することとされた。その結果、本薬1、10及び50μmol/LのP_{appA→B}はそれぞれ17.9×10⁻⁶、23.8×10⁻⁶及び31.2×10⁻⁶cm/sであったことから、本薬の膜透過性は高いことが示唆された。また、基底膜側から頂側膜側への透過係数(P_{appB→A})はそれぞれ14.0

$\times 10^{-6}$ 、 17.8×10^{-6} 及び 16.8×10^{-6} cm/s であり、 $P_{appA \rightarrow B}$ と比較して低値を示したことから、本薬の膜透過に P-糖タンパク（以下、「P-gp」）等の排出トランスポーターは関与しないと考える、と申請者は説明している。

(2) 分布

1) 組織分布

ヒト大腸癌由来 LoVo 細胞株を皮下移植した雌ヌードマウスに ^{14}C 標識体 50mg/kg を単回経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィ法（以下、「QWBA 法」）により放射能の組織分布が検討された。投与後、放射能は広範な組織に分布し、大部分の組織における放射能濃度は投与 8 時間後に最も高値を示し、脳、腎臓、肝臓及び肺では、血液中放射能濃度 (2.9 $\mu\text{g Eq./g}$) と比較して高値を示した（それぞれ 12.1、84.0、101.6 及び 65.2 $\mu\text{g Eq./g}$ ）。腫瘍中における放射能濃度は投与 8 時間後に最も高値 (54.5 $\mu\text{g Eq./g}$) を示した後、緩徐な低下を示し、投与 144 時間後においても放射能が認められた (1.1 $\mu\text{g Eq./g}$)。また、LC-MS/MS 法により血漿中及び腫瘍中における本薬、N-脱メチル体及び N-オキシド体濃度が検討された。腫瘍中 N-オキシド体濃度は腫瘍中本薬濃度の 11~27% であった一方、腫瘍中 N-脱メチル体は定量下限 (5.0ng/mL) 未満であった。

雄性有色ラット及び雄性アルビノラットに ^{14}C 標識体 5mg/kg を単回経口投与し、QWBA 法により放射能の組織分布が検討された。投与後、放射能は広範な組織に分布し、大部分の組織における放射能濃度は投与 2~6 時間後に最も高値を示した。有色及びアルビノラットの脳（それぞれ 1,210 及び 577ng Eq./g）及び脊髄中放射能濃度（それぞれ 882 及び 488ng Eq./g）は、血液中放射能濃度（それぞれ 259 及び 101ng Eq./g）と比較して 3~5 倍高値を示したことから、本薬及び代謝物は中枢へ移行することが示唆された、と申請者は説明している。投与 168 時間後では、有色及びアルビノラットの精巣（それぞれ 1,070 及び 5,728ng Eq./g）等において放射能濃度が高値を示した。有色ラットでは、投与 336 時間後において、眼球色素層、有色皮膚、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。有色ラットにおいてメラニン含有組織である眼球色素層、有色皮膚及び被毛での放射能濃度は他の組織と比較して高値を示したこと、並びに有色ラットの皮膚及び被毛では、アルビノラットと比較して放射能の持続的な分布が認められたことから、本薬又は代謝物のメラニンへの親和性が高いことが示唆された、と申請者は説明している。

雄性アルビノラットに ^{14}C 標識体 10mg/kg を単回経口投与し、血漿中及び組織中放射能濃度並びに本薬、N-脱メチル体及び N-オキシド体の血漿中及び組織中濃度が検討された。放射能は検討したすべての組織に分布し、血漿中放射能濃度は血漿中本薬濃度と同程度であった。また、血漿中及び組織中本薬濃度は、N-脱メチル体又は N-オキシド体濃度と比較して高値を示し、本薬濃度に対する N-脱メチル体又は N-オキシド体濃度の比は、血漿中及び組織中で明らかな差異は認められなかった。

2) 血漿タンパク結合及び血球移行性

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトの血漿と ^{14}C 標識体 (0.05~6 $\mu\text{g/mL}$) をインキュベートし、平衡透析法を用いて本薬の血漿タンパク結合が検討された。本薬の血漿タンパク結合率は、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトでそれぞれ 89.3~91.2、82.4~84.6、87.7~88.0、83.9~88.9 及び 88.9~90.9% であり、いずれの動物種においてもタンパク結合率は本薬濃度に依存しなかった。イヌにおいては雄と比較して雌の血漿タンパク結合率はわずかに（約 4%）高値を示した一方で、マウス、ラット及びヒトにおいて血漿タンパク結合率に性差は認められなかった。また、ヒト血清アルブミン (40mg/mL) 又はヒト $\alpha 1$ -酸性糖タンパク (0.4~1.6mg/mL) と ^{14}C 標識体 (0.05~6 $\mu\text{g/mL}$) をインキュベートした結果、本薬はヒト血清アルブミン及びヒト $\alpha 1$ -酸性糖タンパクに結合した。本薬濃度の増加に伴って $\alpha 1$ -酸性糖タンパクとの結合率が低下したものの、ヒト血清アルブミンとの結合率は

本薬濃度に依存しなかった。当該結果から、 α 1-酸性糖タンパクと本薬の結合は飽和することが示唆された。

雌雄ラットに ^{14}C 標識体 5 若しくは 30mg/kg を単回経口投与又は ^{14}C 標識体 5mg/kg を単回静脈内投与、及び雄イヌに ^{14}C 標識体 5mg/kg を単回静脈内又は経口投与し、本薬の血球移行性が検討された。ラット及びイヌにおいて、血漿/血液中放射能濃度比はいずれも約 0.6 であったことから、放射能は血球中へ移行することが示唆された、と申請者は説明している。

3) 胎盤通過性及び胎児移行性

本薬の胎盤通過性及び胎児移行性については検討されていない。ただし、本薬は、胎盤において発現している P-gp、乳癌耐性タンパク（以下、「BCRP」）及び多剤耐性関連タンパク（以下、「MRP」）の基質ではないこと（「(5) 3) トランスポーター」の項参照）から、本薬は胎盤を通過し、胎児へ移行する可能性がある、と申請者は説明している。

(3) 代謝

1) *in vitro* 代謝

ヒトにおける本薬の代謝に関与する CYP 分子種を検討することを目的として、以下の検討が行われた。当該検討を基に、ヒトにおける本薬の N-脱メチル体への代謝には、主に CYP3A4 が関与し、N-オキシド体への代謝に CYP は関与しないことが示された、と申請者は説明している。

- ヒト肝ミクロソームと本薬 (0.05 $\mu\text{mol/L}$) を CYP 分子種 (1A2、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の阻害剤及び CYP 非選択的阻害剤 (アミノベンゾトリアゾール) 存在下でインキュベートし、N-脱メチル体及び N-オキシド体への代謝に関与する CYP 分子種が検討された。N-脱メチル体の生成は、CYP3A 阻害剤 (ケトコナゾール) 及びアミノベンゾトリアゾールによって、それぞれ約 90% 阻害された。CYP2C9 阻害剤 (スルファフェナゾール) 及び CYP2C19 阻害剤 (オメプラゾール) は N-脱メチル体の生成をわずかに阻害し (それぞれ 9.8~21.9 及び 39.5~46.7%)、CYP1A2 阻害剤 (フラフィリン) 及び CYP2D6 阻害剤 (キニジン) は N-脱メチル体の生成に対して阻害作用を示さなかった (それぞれ 0.1~17.3 及び 1.3%)。一方、いずれの阻害剤も N-オキシド体の生成に影響を及ぼさなかった。
- 遺伝子組換えヒト CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4 及び 3A5) と本薬 (2 $\mu\text{mol/L}$) をインキュベートし、本薬の代謝に関与する CYP 分子種が検討された。その結果、N-脱メチル体は CYP3A4 及び CYP2D6 により生成した (それぞれ 3.9 及び 0.9%)。一方、N-オキシド体は、いずれの CYP 分子種においても生成しなかった。

ヒトにおける本薬の N-オキシド体への代謝に関与する酵素を検討することを目的として、以下の検討が行われた。当該検討を基に、ヒトにおける本薬の N-オキシド体への代謝には、主にフラビン含有モノオキシゲナーゼ (以下、「FMO」) 1 及び 3 が関与することが示された、と申請者は説明している。

- ヒト肝ミクロソームと本薬 (2 $\mu\text{mol/L}$) をインキュベートし、本薬の N-オキシド体への代謝に関与する酵素が検討された。FMO を変性させた条件下でヒト肝ミクロソームと本薬をインキュベートしたとき、FMO を変性させない条件下でヒト肝ミクロソームと本薬をインキュベートしたときと比較して、N-オキシド体の生成が低下した。
- ヒト肝ミクロソームと本薬 (2 $\mu\text{mol/L}$) を FMO 阻害剤 (メチマゾール) 存在下及び非存在下でインキュベートし、本薬の N-オキシド体への代謝に対する FMO の寄与が検討された。その結果、メチマゾールは濃度依存的に N-オキシド体の生成を阻害した。

- 遺伝子組換えヒト FMO 分子種 (FMO1、3 及び 5) と本薬 (2 μ mol/L) をインキュベートし、本薬の *N*-オキシド体への代謝に関与する FMO 分子種が検討された。その結果、*N*-オキシド体は FMO1 及び 3 により生成した (それぞれ 6.4 及び 33.4%)。

また、本薬のグルクロン酸抱合体への代謝に対する UDP-グルクロン酸転移酵素 (以下、「UGT」) の関与を検討することを目的として、組換えバキュロウイルスを昆虫細胞に感染させ、ヒト肝 UGT (1A1、1A3、1A4、1A6、1A9、2B4、2B7 及び 2B15) を発現させた Supersomes を用いた検討が行われた。Supersomes と ¹⁴C 標識体 (2 又は 20 μ mol/L) をインキュベートしたとき、反応液中から本薬のグルクロン酸抱合体は検出されなかったことから、UGT による本薬の代謝は主要な代謝経路ではないことが示唆された、と申請者は説明している。

2) *in vivo* 代謝

雌雄マウスに ¹⁴C 標識体 50mg/kg を単回経口投与し、尿及び糞中代謝物が検討された。投与 72 時間後までの尿中には主に未変化体 (雌雄でそれぞれ 2.09 及び 3.36% ; 投与放射能に対する%、以下、同様) 及び *N*-オキシド体 (雌雄でそれぞれ 3.65 及び 2.68%) が検出された。投与 168 時間後までの糞中には主に未変化体 (雌雄でそれぞれ 46.9 及び 42.4%) 及び *N*-脱メチル体 (雌雄でそれぞれ 3.71 及び 6.19%) が検出された。なお、マウスにおける本薬の代謝プロファイルに明確な性差は認められないと考える、と申請者は説明している。

雌雄ラットに ¹⁴C 標識体 5mg/kg を単回経口又は静脈内投与し、尿、糞及び血漿中代謝物が検討された。投与 48 時間後までの尿中には主に *N*-オキシド体 (経口投与 : 雌雄いずれも 2.9%、静脈内投与 : 雌雄でそれぞれ 2.9 及び 3.7%) が検出され、投与 120 時間後までの糞中には主に未変化体 (経口投与 : 雌雄でそれぞれ 59.8 及び 59.4%、静脈内投与 : 53.2 及び 39.8%) が検出された。血漿中には主に、未変化体が経口又は静脈内投与 24 時間後まで、*N*-オキシド体が経口投与 8 時間後、静脈内投与 24 時間後までそれぞれ検出された。なお、ラットにおける本薬の代謝プロファイルに明確な性差は認められないと考える、と申請者は説明している。

胆管カニューレを施した雄性ラットに ¹⁴C 標識体 5mg/kg を単回経口投与し、尿、糞及び胆汁中代謝物が検討された。投与 72 時間後までの尿及び糞中には主に未変化体 (17.3 及び 12.4%) が検出され、投与 72 時間後までの胆汁中には主に *N*-オキシド体 (23.4%) が検出された。

雌性イヌに ¹⁴C 標識体 5mg/kg を単回経口又は静脈内投与し、尿、糞及び血漿中代謝物が検討された。投与 48 時間後までの尿中には主に *N*-オキシド体 (経口及び静脈内投与でそれぞれ 2.5 及び 3.4%) が検出され、投与 120 時間後までの糞中には主に未変化体 (経口及び静脈内投与でそれぞれ 51.6 及び 55.9%) が検出された。また、血漿中において、投与 12 時間後まで、未変化体に対する *N*-オキシド体の濃度比は概ね一定であった。

(4) 排泄

1) 尿、糞及び胆汁中排泄

雌雄マウスに ¹⁴C 標識体 50mg/kg を単回経口投与し、放射能の尿及び糞中排泄率が検討された。投与 168 時間後までの放射能の糞中排泄率は雌雄それぞれ 62.9 及び 55.1% であり、放射能の主な排泄経路は糞中であった。また、投与 168 時間後までの放射能の尿中排泄率は、雌雄それぞれ 9.4 及び 10.1% であった。マウスにおける放射能の排泄に関して明確な性差は認められなかった。

雌雄ラットに ¹⁴C 標識体 5mg/kg を単回経口又は静脈内投与し、放射能の尿及び糞中排泄

率が検討された。経口及び静脈内投与時における投与 168 時間後までの放射能の尿中排泄率は、雄性ラットでそれぞれ 5.3 及び 6.2%、雌性ラットでそれぞれ 6.0 及び 4.9%であった。また、経口及び静脈内投与時における投与 168 時間後までの放射能の糞中排泄率は、雄性ラットでそれぞれ 82.4 及び 57.5%、雌性ラットで 84.4 及び 72.2%であった。ラットにおける放射能の排泄に関して明確な性差は認められず、また、経口及び静脈内投与のいずれにおいても、放射能の大部分は糞中に排泄された、と申請者は説明している。

胆管カニューレを施した雄性ラットに ^{14}C 標識体 5mg/kg を単回経口投与し、放射能の尿、糞及び胆汁中排泄率が検討された。投与 72 時間後までの放射能の尿、糞及び胆汁中排泄率はそれぞれ 20.9、20.8 及び 26.9%であった。

以上より、ラットにおける本薬及び代謝物の主な排泄経路は胆汁であることが示唆された、と申請者は説明している。

雄性又は雌性イヌに ^{14}C 標識体 5mg/kg を単回経口又は静脈内投与し、放射能の尿及び糞中排泄率が検討された。雄性イヌにおける経口及び静脈内投与 120 時間後までの放射能の糞中排泄率はそれぞれ 84.6 及び 80.9%であり、尿中排泄率はそれぞれ 4.4 及び 8.0%であった。雌性イヌにおける経口及び静脈内投与 168 時間後までの放射能の糞中排泄率はそれぞれ 65.6 及び 69.6%であり、尿中排泄率はそれぞれ 6.6 及び 6.7%であった。

2) 腸肝循環

^{14}C 標識体 5mg/kg を単回経口投与した雄性ラットから採取した胆汁を、胆管カニューレを施した別の雄性ラットに十二指腸内投与し、放射能の尿、糞及び胆汁排泄率（投与放射能に対する%）が検討された。投与 72 時間後までの放射能の尿、糞及び胆汁中排泄率はそれぞれ 4.8、72.2 及び 7.0%であったことから、本薬及び代謝物の一部は腸肝循環することが示唆された、と申請者は説明している。

3) 乳汁中排泄

授乳中の雌性ラット（分娩後 14 日目）に ^{14}C 標識体 10mg/kg を単回経口投与し、放射能の乳汁中排泄が検討された。乳汁及び血液中放射能濃度は、それぞれ投与 8 及び 4 時間後に最も高値を示し（それぞれ 3,447 及び 448ng Eq./g）、投与 24 時間後においても放射能が認められた（それぞれ 1,443 及び 180ng Eq./g）。すべての測定時点において、乳汁中放射能濃度は血液中放射能濃度と比較して高値を示し、乳汁中には未変化体、*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体が検出された。以上より、本薬及び代謝物は乳汁中に排泄されると考える、と申請者は説明している。

(5) 薬物動態学的相互作用

1) 酵素阻害

ヒト肝ミクロソームと CYP 分子種（1A2、2A6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4）の基質を本薬 0.025~100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 存在下でインキュベートし、本薬の CYP 分子種に対する阻害作用が検討された。本薬は CYP2D6 基質の代謝に対する阻害作用を示し、 IC_{50} 値は 25.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (K_i 値：12.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$) であった。また、本薬 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ までは CYP2C8 に対する阻害作用を示さなかったものの、100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ において CYP2C8 活性が 57%減少した。なお、本薬は検討された最高濃度（100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）において、CYP1A2、2A6、2C9、2C19 及び 3A4 の基質の代謝に対して明確な阻害作用を示さなかった。日本人 MTC 患者に本薬 300mg を 1 日 1 回反復経口投与した際の定常状態における C_{max} は約 1.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であることを考慮すると、本薬は臨床使用時において、CYP1A2、2A6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4 を阻害する可能性は低い、と申請者は説明している。

ヒト肝ミクロソームと CYP 分子種（1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4/5）の基質を本薬 0.3~30 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 又は *N*-脱メチル体 0.03~10 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 存在下でインキュ

ベートし、本薬及び *N*-脱メチル体の CYP 分子種に対する阻害作用が検討された。*N*-脱メチル体は CYP2C19 及び 2D6 に対してわずかに阻害作用を示したものの、CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2E1 及び 3A4/5 の活性に対して阻害作用を示さず、検討されたすべての CYP 分子種に対する本薬の IC₅₀ 値は 10µmol/L より高値であると推測された。本薬及び *N*-脱メチル体は各 CYP 分子種に対して時間依存的な阻害作用を示さなかった。

2) 酵素誘導

ヒト肝細胞と CYP 分子種 (1A2、2C9 及び 3A4) の基質を本薬 0.24~11.9µg/mL 存在下でインキュベートし、本薬の CYP 分子種に対する誘導作用が検討された。本薬 0.24 及び 0.95µg/mL において、CYP1A2、2C9 及び 3A4 に対する誘導作用を示した。本薬 0.95µg/mL で誘導作用が最大となり、CYP1A2、2C9 及び 3A4 の活性はそれぞれ 3.0、2.3 及び 17.2 倍となった。

3) トランスポーター

ヒト P-gp を発現させたイヌ腎臓尿細管上皮細胞由来 MDCK II 細胞株 (以下、「MDCK II -P-gp 細胞株」) を用いて、P-gp を介した本薬 (0.475~23.75µg/mL) の輸送が検討された。吸収方向の透過係数に対する分泌方向の透過係数の比 (efflux ratio) を P-gp 非発現 MDCK II 細胞株における efflux ratio で補正した値は、本薬及び陽性対照であるビンブラスチンでそれぞれ 0.75~1.13 及び 15.3 であった。また、P-gp 由来の ATPase 活性に及ぼす本薬 (0~47.5µg/mL) の影響が検討され、本薬は検討した濃度範囲における高濃度 (15.7 及び 47.5µg/mL) においてのみ ATPase 活性を増加させたことから、本薬の P-gp に対する親和性は低いことが示唆された。

ヒト BCRP を発現させた MDCK II 細胞株 (以下、「MDCK II -BCRP 細胞株」) を用いて、BCRP を介した本薬 (0.475~23.75µg/mL) の輸送が検討された。本薬及び陽性対照であるシメチジンの補正した efflux ratio はそれぞれ 0.66~1.15 及び 13.9 であった。

ヒト MRP1 を発現させた MDCK II 細胞株 (以下、「MDCK II -MRP1 細胞株」) を用いて、MRP1 由来の ATPase 活性に及ぼす本薬 (0~47.5µg/mL) の影響が検討され、本薬によって ATPase 活性は増加しなかった。

有機カチオントランスポーター2 (以下、「OCT2」) を発現させたヒト胎児腎由来 HEK293 細胞株 (以下、「HEK293-OCT2 細胞株」) を用いて、OCT2 を介した ¹⁴C 標識体 (0~238µg/mL) の輸送が検討された。HEK293-OCT2 細胞株及び OCT2 非発現 HEK293 細胞株のいずれにおいても、¹⁴C 標識体の取込みは時間依存的に増加した。¹⁴C 標識体は濃度に比例して HEK293-OCT2 細胞株へ蓄積し、OCT2 阻害剤 (*N*-メチル-4-フェニルピリジニウム) は本薬の蓄積に影響を及ぼさなかったことから、本薬の蓄積は OCT2 によるものではないことが示された。

以上より、本薬は P-gp、BCRP、MRP1 及び OCT2 の基質ではないことが示唆された、と申請者は説明している。

MDCK II -P-gp 細胞株を用いて、³H 標識したジゴキシンの P-gp を介した輸送に対する本薬の阻害作用が検討された。本薬は P-gp に対して阻害作用を示し、IC₅₀ 値は 8.7µg/mL であった。

MDCK II -BCRP 細胞株を用いて、¹⁴C 標識した 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP) の BCRP を介した輸送に対する本薬の阻害作用が検討された。本薬は BCRP に対して阻害作用を示し、IC₅₀ 値は 11.9µg/mL であった。

MDCK II -MRP1 細胞株を用いて、MRP1 由来の ATPase 活性に及ぼす本薬 (0~47.5µg/mL) の影響が検討された。エタクリン酸のグルタチオン酸抱合体又は *N*-エチルマレイミドのグルタチオン酸抱合体を用いた検討において、本薬はそれぞれ 0.024~47.5 及び 47.5µg/mL の

濃度において MRP1 由来の ATPase 活性を阻害した。

以上より、本薬は MRP1 をわずかに阻害することが示されたものの、試験結果には大きなばらつきが認められたことから、現時点で本薬が MRP1 を阻害するか結論付けることは困難である、と申請者は説明している。

HEK293-OCT2 細胞株を用いて、¹⁴C 標識したクレアチニンの OCT2 を介した輸送に対する本薬の阻害作用が検討され、本薬は ¹⁴C 標識したクレアチニンの HEK-OCT2 細胞内への取込みを阻害し、平均 IC₅₀ 値は約 2.1µg/mL であった。当該結果から、本薬は OCT2 に対して阻害作用を示し、本薬によってクレアチニンの腎排泄が低下し、血清クレアチニン値が上昇する可能性が考えられる、と申請者は説明している。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討の結果から、本薬の吸収、分布、代謝、排泄及び薬物動態学的相互作用に関する申請者の考察は受入れ可能と判断した。

(1) 組織分布について

有色ラットを用いた組織分布試験の結果、本薬及び代謝物のメラニン含有組織への親和性は高いことが示唆されていること（「<提出された資料の概略> (2) 1) 組織分布」の項参照）から、機構は、メラニン含有組織における本薬の安全性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬は塩基性化合物であることから、メラニン含有組織への結合は可逆的である（Drug Metabolism Reviews 1984; 15: 1183-212）と考えるものの、本薬及びその代謝物がメラニン含有組織へ高濃度に分布する可能性は否定できないと考える。また、MTC 患者を対象とした臨床試験において、外国人患者と比較してメラニンが多い日本人患者でメラニン含有組織である皮膚及び眼に関連する有害事象の発現率が高かった。（「4. (iii) <審査の概略> (3) 4) 皮膚反応及び 7) 眼障害」の項参照）。

以上の点を考慮すると、本薬の臨床使用時には、メラニン含有組織である皮膚及び眼に関連する有害事象の発現に注意する必要があると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

なお、臨床試験における皮膚反応及び眼障害の発現状況を踏まえた本薬投与による皮膚反応及び眼障害に関する機構の判断については、「4. (iii) <審査の概略> (3) 4) 皮膚反応及び 7) 眼障害」の項に記載する。

(2) 薬物動態学的相互作用について

in vitro の検討において、本薬は CYP1A2、2C9 及び 3A4 を誘導することが示唆されており（「<提出された資料の概略> (5) 2) 酵素誘導」の項参照）、CYP3A4 基質との薬物動態学的相互作用を検討することを目的とした臨床試験が実施されている（「4. (ii) <提出された資料の概略> (3) 3) ミダゾラムとの薬物相互作用試験」の項参照）。また、*in vitro* の検討において、本薬は P-gp 及び BCRP を阻害することが示されており（「<提出された資料の概略> (5) 3) トランスポーター」の項参照）、P-gp 基質との薬物動態学的相互作用を検討することを目的とした臨床試験が実施されている（「4. (ii) <提出された資料の概略> (3) 5) ジゴキシンとの薬物相互作用試験」の項参照）。機構は、CYP1A2 及び 2C9、並びに BCRP の基質と本薬との薬物動態学的相互作用が临床上問題となる可能性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

国内第 I / II 相試験（D4200C00098 試験、以下、「98 試験」）及び海外第 III 相試験（D4200C00058 試験、以下、「58 試験」）の本薬群において、CYP1A2 基質が併用投与された患者は、それぞれ 1/14 及び 17/231 例、CYP2C9 基質が併用投与された患者は、それぞれ

6/14 及び 82/231 例であり、当該患者において CYP1A2 及び 2C9 を介した薬物動態学的相互作用に起因した臨床上的問題は認められていないと考える。

また、*in vitro* 試験における BCRP の IC₅₀ 値 (11.9µg/mL、「<提出された資料の概略> (5) 3) トランスポーター」の項参照) は、日本人 MTC 患者に本薬 300mg を 1 日 1 回反復経口投与した際の定常状態における C_{max} (約 1.3µg/mL) と比較して高値であることを考慮すると、臨床使用時において BCRP を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。なお、58 試験の本薬群において、10/231 例で本薬と BCRP 基質が併用投与されており、併用例と非併用例で有害事象の発現状況に明らかな差異は認められなかった。

以上より、CYP1A2 及び 2C9 の誘導、並びに BCRP の阻害を介した薬物動態学的相互作用が臨床問題となる可能性は低いと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬と CYP1A2 及び 2C9、並びに BCRP の基質との薬物動態学的相互作用については、現時点までに実施された臨床試験において、当該相互作用に起因すると考えられる臨床上の重大な懸念は認められていないと考える。しかしながら、薬物代謝酵素やトランスポーターを介した本薬の薬物動態学的相互作用に関する情報は本薬の適正使用のために重要と考えることから、当該情報については、今後も情報収集を行い、有益な情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

in vivo 試験では、特記した試験を除き、本薬は 0.5%w/v ヒドロキシプロピルメチルセルロース 0.1% ポリソルベート 80 水溶液を溶媒として投与された。

(1) 単回投与毒性試験

1) マウス単回経口投与毒性試験

CD-1 マウス (雌雄各 5 例/群) に本薬 1,000 及び 2,000mg/kg が単回経口投与された試験において、1,000mg/kg 群で円背位、鎮静及び雄 1 例の死亡、2,000mg/kg 群で円背位、攻撃性、間代性痙攣、半眼、腹部膨満、振戦、低体温、呼吸数減少、鎮静、立毛等が認められ、すべての動物が死亡又は切迫屠殺され、1 例で胃潰瘍が認められた。

以上より、概略の致死量は雄で 1,000mg/kg、雌で 1,000~2,000mg/kg と判断された。

2) マウス単回静脈内投与毒性試験

CD-1 マウス (雌雄各 5 例) に本薬 50mg/kg が単回静脈内投与された試験において、雌 1 例の死亡が認められ、当該動物では不整呼吸、鎮静及び痙攣が認められた。生存動物において、不整呼吸、鎮静、円背位及び半眼の症状が認められたが、投与後 90 分以内に回復した。

以上より、概略の致死量は雄で 50mg/kg 超、雌で 50mg/kg と判断された。

3) ラット単回経口投与毒性試験

Wistar ラット (雌雄各 5 例/群) に本薬 1,000 及び 2,000mg/kg が単回経口投与された試験において、2,000mg/kg 群で雌 2 例の死亡が認められた。生存動物において、立毛、円背位、腹部膨満、瘦削、皮膚の緊張性低下、爪先歩行、腹部の凹み、半眼、鎮静、尿の付着及び鼻周囲の汚れが認められたため、4 日目に安楽死させた。肝細胞の空胞化、脂肪沈着及び壊死、胃潰瘍、十二指腸粘膜の単細胞壊死及びびらん並びに脾臓のマクロファージ空胞化が認められた。

以上より、概略の致死量は 1,000~2,000mg/kg と判断された。

(2) 反復投与毒性試験

1) ラット 1 カ月間反復経口投与毒性試験

Wistar ラット（雌雄各 10 又は 20 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、5、25 及び 75mg/kg が 1 日 1 回 1 カ月間反復経口投与され、一部の動物では、最終投与後 31 日間の回復期間が設けられた。最終投与後及び回復期間後にそれぞれ雌雄各 10 例/群並びに溶媒対照群及び 75mg/kg 群の雌雄各 10 例/群が剖検された。

75mg/kg 群の 9/40 例に一般状態の悪化、摂餌量及び体重減少が認められ、試験途中で死亡又は切迫屠殺された。切迫屠殺動物 1 例で、急性肝細胞壊死が認められた。

25mg/kg 以上の群で軟便、鼻の汚れ、口及び鼻口部の痂皮形成、摂餌量の減少、ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、総白血球数の増加、網状赤血球数の減少、アルブミン/グロブリン比（以下、「A/G 比」）の低下、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）及びアルカリフォスファターゼ（以下、「ALP」）の上昇、尿中タンパクの増加、副腎皮質の出血、大腿骨の骨端軟骨板異形成、腎臓の乳頭壊死、肺、脾臓及びリンパ節における泡沫マクロファージの浸潤並びに鼻口部上皮における微小膿瘍形成及び急性毛包炎、75mg/kg 群で円背位、四肢の腫脹、立毛、鱗屑状尾部、鎮静、瘦削、皮膚弾力性低下、尿の付着及び鼻口部周囲の汚れ、体重増加量及び飲水量の減少、血小板数の増加、トリグリセリド、総カルシウム、総タンパク、アルブミン、ナトリウム、塩素及び無機リンの減少、尿量の減少に伴う尿比重の増加、尿中のカリウム及びクレアチニンの増加、腎臓皮質尿細管の空胞化、急性胆管炎、肝臓における泡沫マクロファージの浸潤、肝細胞グリコーゲン空胞減少、小葉中心性の肝細胞空胞化、卵巣における黄体数減少、気管における泡沫マクロファージの浸潤、子宮、膣及び胸腺の萎縮、副腎皮質の空胞化、並びに重度の一般状態悪化を示唆する膵臓の腺房上皮のアポトーシス及び甲状腺濾胞上皮の萎縮が認められた。腎臓、肺、腸間膜リンパ節、脾臓及び肝臓で認められた細胞質空胞化の組織所見は、電子顕微鏡検査においてリン脂質であるミエリンの渦状形成により生じたことが確認された。

申請者は、胸腺の萎縮並びに副腎皮質の空胞化及び出血は、状態の悪化により死亡例が認められている最高用量で認められていることから、ストレスに関連した変化であると考え、と説明している。

31 日間の回復期間後に、摂餌量の減少、飲水量の減少、体重減少、総白血球数の増加、クレアチニン及びカリウムの増加、グルタミン酸脱水素酵素の上昇、グルコース、アルブミン、トリグリセリド及び A/G 比の低下、尿中クレアチニン減少、尿中ナトリウム増加、並びに肝臓、肺及びリンパ節における泡沫マクロファージの浸潤が認められ、新たに切歯の破折、欠損及び形成異常並びに無機リンの増加が認められた。その他の所見には回復性が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は 5mg/kg と判断された。無毒性量と臨床投与量における曝露量*を比較したとき、曝露量比は 0.04 倍であった。

*: 日本人 MTC 患者に本薬 300mg を 1 日 1 回反復経口投与した際の AUC_{ss} は 28,448ng・h/mL であった（「4. (ii) <提出された資料の概略> (2) 2) 国内第 I / II 相試験」の項参照）。

2) ラット 6 カ月間反復経口投与毒性試験

Wistar ラット（雌雄各 20 又は 30 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、1、5 及び 20mg/kg が 1 日 1 回 6 カ月間反復経口投与され、一部の動物では、最終投与後 13 週間の回復期間が設けられた。最終投与後及び回復期間後にそれぞれ雌雄各 20 例/群並びに溶媒対照群及び 20mg/kg 群の雌雄各 10 例/群が剖検された。なお、20mg/kg 群については、死亡又は切迫屠殺動物並びに摂餌量及び体重の顕著な減少が認められたことから、投与 13 週以降は 10mg/kg に減量された（20/10mg/kg 群）。本試験では、精巣上体の精子数及び精子運動性の観察も実施された。

20/10mg/kg 群の雌 6/20 例に死亡又は切迫屠殺動物が認められ、うち 4 例の動物では重度

の急性胆管炎又は膵炎が死因と考えられた。

5mg/kg/日以上で体重減少及び摂餌量減少、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、好中球数、リンパ球数、単球数及び好酸球数の増加、ALT 及び AST の上昇、クレアチニンの増加、総タンパク及びコレステロールの減少、腸間膜リンパ節の腫瘤又は結節、変色及び腫大、泡沫肺胞マクロファージの浸潤、皮膚の毛包炎、腸間膜リンパ節の類洞出血性嚢胞変性並びに腎臓の皮質尿細管上皮のヘモジデリン沈着の増加及び好塩基性増加、20/10mg/kg 群で切歯の緩み、亀裂、破折、欠損又は変色、赤血球数及び血小板数の増加、アルブミンの減少、尿素の増加、尿量の減少及び尿タンパクの増加、肺の不規則な淡黄色表面並びに歯の形成異常が認められた。精巣上体の精子数及び精子運動性の変化は認められなかった。

13 週間の回復期間後に、体重及び摂餌量の減少、副腎皮質壊死、腸間膜リンパ節の類洞出血性嚢胞変性、歯牙形成異常、腎臓の皮質尿細管上皮のヘモジデリン沈着並びに泡沫肺胞マクロファージの浸潤が認められた。その他の所見には回復性が認められた。

申請者は、上記の所見について、以下のように説明している。

尿中タンパクの増加については、ベバシズマブ（遺伝子組換え）等の抗 VEGF 抗体でも認められていること（Nat Rev Clin Oncol 2009; 6: 465-77）を考慮すると、本薬の薬理作用に起因する変化であり、また、本試験において尿細管におけるリン脂質の蓄積を伴っていないことを考慮すると、腎臓におけるリン脂質の蓄積とは関連がないと判断した。

腸間膜リンパ節で認められた類洞出血性嚢胞変性については、ラットの腸間膜リンパ節において、加齢性変化として自然発生することが知られている類洞の拡張又は嚢胞（Guides for Toxicologic Pathology (STP/ARP/AFIP, 2000)）の増悪であると判断した。当該所見に伴う全身の免疫能への二次的な影響は認められなかったことから、毒性学的意義は乏しいと考えられる。

げっ歯類における歯牙形成異常については、VEGF 阻害作用を有する薬剤でも認められていること（Comp Clin Path 2005; 13: 95-9）から、本薬の薬理作用に起因する変化であると判断した。ただし、げっ歯類では歯の成長が生涯続くものの、成人の歯は成長が停止しているため、成人患者での使用において当該所見が発現する可能性は低いと考える。

以上より、本試験における無毒性量は 1mg/kg であると判断された。無毒性量と臨床投与量における曝露量*を比較したとき、曝露量比は 0.03 倍であった。

*: 日本人 MTC 患者に本薬 300mg を 1 日 1 回反復経口投与した際の AUC_{ss} は 28,448ng・h/mL であった（「4. (ii) <提出された資料の概略> (2) 2) 国内第 I / II 相試験」の項参照）。

3) イヌ最大耐用量試験（参考資料、非 GLP 試験）

ビーグル犬（雌雄各 1 例/群）に本薬 25、50 及び 100mg/kg が 1 日 1 回 3 又は 4 日間反復経口投与された。

25mg/kg 以上の群で摂餌量の減少、50mg/kg 以上の群で下痢及び血漿中コレステロールの上昇、100mg/kg 群で嘔吐、軟便、約 15%の体重減少及び行動抑制が認められた。

以上より、100mg/kg は忍容性がないと判断された。

4) イヌ 2 週間反復静脈内投与毒性試験（参考資料、GLP 試験）

ビーグル犬（雌雄各 3 例/群）に本薬 0（溶媒対照：15%ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン 1.6%マンニトール添加 pH7 の注射用水）、2.5、7、16.5mg/kg が 1 日 1 回 2 週間反復静脈内投与された。

対照群を含むすべての投与群で投与部位の腫脹、変色又は汚れ、静脈内投与操作又は溶媒の投与に関連すると考えられる投与部位における血管周囲混合型炎症細胞浸潤、血管内膜下増殖、血管周囲出血、血管周囲浮腫、血管周囲フィブリン沈着、限局性神経炎、脂肪組織炎症及び血管壁線維化、腎臓の皮質尿細管細胞質空胞化、泡沫肺胞マクロファージの

浸潤、限局性肺炎及び多巣性血管周囲性単核細胞浸潤並びに腋下及び腸間膜リンパ節における類洞の泡沫マクロファージの浸潤及び濾胞性リンパ球の溶解、16.5mg/kg 以上の群で赤色便、歩行異常、流涎、鎮静、振戦、嘔吐、触診での冷感、摂餌量減少に伴う体重減少及び平均血圧上昇が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は判断できなかった。

5) イヌ 1 カ月間反復経口投与毒性試験

ビーグル犬（雌雄各 3 又は 6 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、5、15 及び 40mg/kg が 1 日 1 回 1 カ月間反復経口投与され、一部の動物では、最終投与後 4 週間の回復期間が設けられた。最終投与後及び回復期間後にそれぞれ雌雄各 3 例/群並びに溶媒対照群及び 40mg/kg 群の雌雄各 3 例/群が剖検された。

40mg/kg 群では、摂餌量及び体重の減少により忍容性が認められなかったため、回復群の動物を除いた雌雄各 3 例が投与 15 日目に切迫屠殺された。また、軟便、嘔吐、皮膚の色合いの悪化、鎮静、大腿骨骨端軟骨板異形成、全身状態の悪化による二次的影響と考えられる肝細胞グリコーゲン空胞減少、頸部、気管支及び腸間膜リンパ節におけるリンパ球の溶解、膵臓におけるチモーゲン顆粒の減少、脾臓の白脾髄の空胞化、胸腺の退縮等が認められた。

4 週間の回復期間後に、すべての所見に回復性が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は 15mg/kg であると判断された。無毒性量と臨床投与量における曝露量*を比較したとき、曝露量比は 0.08 倍であった。

*：日本人 MTC 患者に本薬 300mg を 1 日 1 回反復経口投与した際の AUC_{ss} は 28,448ng・h/mL であった（「4. (ii) <提出された資料の概略> (2) 2 国内第 I / II 相試験」の項参照）。

6) イヌ 9 カ月間反復経口投与毒性試験

ビーグル犬（雌雄各 4 又は 7 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、1、5 及び 20mg/kg が 1 日 1 回 9 カ月間反復経口投与され、一部の動物では、最終投与後 13 週間の回復期間が設けられた。最終投与後及び回復期間後にそれぞれ雌雄各 4 例/群並びに溶媒対照群及び 20mg/kg 群の雌雄各 3 例/群が剖検された。なお、20mg/kg 群については、便異常及び体重減少が頻発したため、投与 17 又は 18 週以降は 15mg/kg に減量された（20/15mg/kg 群）。

試験期間中に、本薬投与による死亡又は切迫屠殺動物は認められなかった。

20/15mg/kg 群で軟便、液便、赤色便、体重及び摂餌量減少、体重増加の抑制、血小板数の増加並びにアルブミン、総タンパク及び総カルシウムの減少が認められた。

13 週間の回復期間後に、総カルシウムの減少を除くその他の所見に回復性が認められた。総カルシウムの減少については、関連する病理組織学的所見を伴っておらず、毒性学的に意義の低い所見と判断されている。

以上より、本試験における無毒性量は 5mg/kg であると判断された。無毒性量と臨床投与量における曝露量*を比較したとき、曝露量比は 0.04 倍であった。

*：日本人 MTC 患者に本薬 300mg を 1 日 1 回反復経口投与した際の AUC_{ss} は 28,448ng・h/mL であった（「4. (ii) <提出された資料の概略> (2) 2 国内第 I / II 相試験」の項参照）。

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、及びラットを用いた骨髄の小核試験が実施され、いずれの試験においても本薬の遺伝毒性は認められなかった。

(4) がん原性試験

1) マウスを用いた 1 カ月間経口投与用量設定試験（参考資料、GLP 試験）

野生型CB6F1マウス（雌雄各10例/群）に本薬0（溶媒対照）、10、30及び100mg/kgが1日1回28日間反復経口投与された。

試験期間中に、本薬投与による死亡又は切迫屠殺動物は認められなかった。

30mg/kg以上の群で赤血球分布幅の増加を伴う赤血球量の増加、リンパ球数の減少、AST及びALTの上昇、胸腺及び卵巣の重量の低下、副腎重量の増加、胸腺、脾臓、パイエル板、腸間膜、下顎リンパ節等のリンパ組織におけるリンパ球の枯渇、リンパ節における組織球浸潤、卵巣における黄体数の減少、精巣上皮及び精嚢の細胞質空胞化、泡沫肺胞マクロファージの浸潤、大腿遠位骨端軟骨板異形成、切歯の異形成等、100mg/kg群で体重及び摂餌量の減少並びに好中球数の増加がみられた。

申請者は、本試験及び反復投与毒性試験（「(2) 反復投与毒性試験」の項参照）において認められた大腿骨骨端軟骨板異形成について、以下のように説明している。

骨端軟骨板異形成については、VEGFは軟骨内骨形成において、軟骨の再形成、骨化及び血管形成に関与すること（Nat Med 1999; 5: 623-8）から、本薬の薬理作用に起因する変化であると判断した。ただし、成長過程にある動物においては骨端軟骨への影響が認められるものの、成人の骨は成長が停止しているため、成人患者での使用において当該所見が発現する可能性は低いと考える。一方、小児患者においては、VEGF阻害作用を有するスニチニブリンゴ酸塩及びパゾパニブ塩酸塩の投与により、骨端成長板における毒性の発現が報告されていること（Pediatr Blood Cancer 2015; 62: 45-51）から、小児患者での使用において当該所見が発現する可能性があると考えられる。

以上より、本試験における無毒性量は10mg/kgであると判断された。

2) ヘミ接合体 CB6F1/rasH2 トランスジェニックマウス 6 カ月間がん原性試験

ヘミ接合体 CB6F1/rasH2 トランスジェニックマウス（雌雄各 25 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、3、10 及び 30mg/kg が 1 日 1 回 6 カ月間反復経口投与された。

本薬投与に関連した腫瘍発現率の増加は認められなかった。非腫瘍性病変として、10mg/kg 以上の群で胸腺におけるリン脂質の蓄積によると考えられる泡沫マクロファージの増加等、30mg/kg 群で切歯の損傷、喪失及び白色化並びに下顎切歯の象牙質層の鈣質化異常が認められた。

以上より、本薬のがん原性を示唆する所見は認められなかったと判断された。なお、本試験で検討された最高用量と臨床投与量における曝露量*を比較したとき、曝露量比は 2.8 倍であった。

*：日本人 MTC 患者に本薬 300mg を 1 日 1 回反復経口投与した際の AUC_{ss} は 28,448ng・h/mL であった（「4. (ii) <提出された資料の概略> (2) 2) 国内第 I / II 相試験」の項参照）。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験として、ラットを用いて受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、胚・胎児発生に関する試験並びに出生前・出生後の発生及び母動物の機能に関する試験が実施された。なお、ラットで本薬の胎盤通過及び乳汁移行が確認されている（「(ii) <提出された資料の概略> (2) 3) 胎盤通過性及び胎児移行性、及び (4) 3) 乳汁中排泄」の項参照）。

1) 雄性ラットの受胎能試験

雄性動物の受胎能はラット6カ月間反復経口投与毒性試験の雄動物を用いて評価された。本薬が投与されていない（以下、「無処置」）雌性SDラット（20例/群）との交配前8週から交配期間まで、雄性SDラット（20例/群）に本薬1、5及び20mg/kgが1日1回反復経口投与された。

雄性ラットの生殖能、交尾能、交尾前期間への影響、無処置雌性ラットの妊娠及び胚の生存への影響は認められなかった。

以上より、本試験における無毒性量は、雄性ラットの受胎能に対して20mg/kgと判断された。

2) 雌性ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

雌性SDラット(22例/群)に、無処置雄性SDラットとの交配前14日から妊娠6日まで本薬0(溶媒対照)、1、10及び25mg/kgが1日1回反復経口投与された。さらに、一部の動物(雌12例/群)では、本薬0(溶媒対照)及び25mg/kgが19日間投与され、4週間の休薬後無処置雄と交配させた(休薬群)。

雌性ラットでは、10mg/kg以上の群で不規則な発情周期の増加、生存胚数の減少及び着床後死亡、25mg/kg群で妊娠率の減少及び着床前死亡の増加が認められた。4週間の休薬群では、生殖能に影響は認められなかった。

以上より、本試験における無毒性量は、雌性ラットの受胎能及び初期胚発生に対して1mg/kgと判断された。

3) ラット胚・胎児発生に関する試験

妊娠SDラット(22例/群)に、妊娠6~15日まで本薬0(溶媒対照)、1、10及び25mg/kgが1日1回反復経口投与された。

母動物への影響として、1mg/kg以上の群で腎盂腔拡大、25mg/kg群で軟便、体重増加の抑制及び摂餌量減少が認められた。

胚・胎児発生への影響として、10mg/kg以上の群で胎児体重の減少、内臓変異の発現頻度の増加、胎児発育遅延を示す頭蓋骨、椎骨及び胸骨分節の骨化遅延、頭蓋骨に早期骨化並びに多数の各種心血管系の奇形及び変異並びに膀胱左側を走る臍動脈の変異、25mg/kg群で早期・後期胚及び着床後胚死亡、胎児死亡の増加、生存胎児数の減少、一腹あたりの胎児体重の減少、腎盂腔拡大及び尿管拡張が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は、母動物の一般毒性及び胚・胎児発生に対して1mg/kg未満と判断された。

申請者は、上記の生殖発生毒性試験の結果を踏まえ、催奇形性等の胚・胎児に対する毒性が認められることから、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対しては本薬を投与しない旨、及び妊娠可能な婦人に対して適切な避妊を行うよう指導する旨を、添付文書を用いて注意喚起すると説明している。

4) ラット出生前・出生後の発生及び母動物の機能に関する試験

妊娠SDラット(25例/群)に本薬0(溶媒対照)が妊娠6日から離乳時まで、1mg/kgが妊娠6日から離乳時まで、10mg/kgが妊娠6又は16日から離乳時まで経口投与された。

母動物への影響として、1mg/kg以上の群で妊娠期間中の平均総体重増加量の低値、10mg/kg群で授乳期間中の摂餌量の減少、妊娠6日10mg/kg投与開始群で出生前死亡の増加、出生前死亡の増加に伴う同腹児数の減少、並びに妊娠期間及び授乳期間中の平均摂餌量の減少が認められた。妊娠期間及び分娩への影響はいずれの群においても認められなかった。

F₁出生児への影響として、10mg/kg群で体重の低値、発育遅延、切歯萌出及び眼瞼開裂の遅延、妊娠6日10mg/kg投与開始群で膈開口を指標とした二次性徴発現の遅延が認められた。行動発達、交尾能及び受胎能への影響は認められなかった。

以上より、本試験における母動物及び出生児に対する無毒性量は判断できなかった。

(6) その他の毒性試験

1) 光安全性試験

本薬は330nmで光吸収性を示すことが確認されており、マウス3T3線維芽細胞を用いた*in vitro*試験において光毒性が検討され、本薬は光毒性を有する可能性が示唆された。なお、本薬が投与された患者において、光線過敏性反応の有害事象の発現が認められていること(「4. (iii) <審査の概略> (3) 4) 皮膚反応」の項参照)から、資材等を用いて、光線過敏症の発現状況、直射日光を避けること等について、医療現場に適切に情報提供する予定

である旨を説明している。

2) 不純物に関する安全性評価

安全性の確認が必要な閾値を超えて原薬に ■■■%含まれる不純物である *不純物A
及び遺伝毒性の可能性のある又は遺伝毒性を示す 8 種の不純物に関して、
以下の検討により、安全性は確認されているものと判断された。

i) 不純物の一般毒性について

*不純物A を ■■■%含む原薬を用いたラット 1 カ月間反復経口投与
毒性試験（「(2) 1) ラット 1 カ月間反復経口投与毒性試験」の項参照）及びイヌ 9 カ月間
反復経口投与毒性試験（「(2) 6) イヌ 9 カ月間反復経口投与毒性試験」の項参照）が実施
され、両試験における無毒性量に含有される不純物の投与量は規格値上限でのヒトにおけ
る不純物の臨床最大投与量に相当した。

ii) 不純物の遺伝毒性について

*不純物A を ■■■%含む原薬を用いた遺伝毒性試験（「(3) 遺伝毒性
試験」の項参照）が実施され、遺伝毒性は示されなかった。また、 *不純物A
を ■■■%含む原薬を用いた本薬のがん原性試験が実施され、規格値上限でのヒト
における不純物の臨床最大投与量と当該試験におけるマウスにおける不純物の最大投与量
をヒトの体重（60kg）に換算した投与量を比較したとき、当該不純物に対して安全域は 3.3
倍であった。

DEREK (Deductive Estimation of Risk from Existing Knowledge) 及び MCASE (Multiple
Computer Aided Structure Evaluation) を用いた *in silico* 解析の結果、遺伝毒性不純物の可能
性があると判断された 4 種の不純物 (*不純物B、 *不純物C、 *不純物D
及び *不純物E) について、細菌を用いた復帰突然変異試
験等が実施された。 *不純物C の細菌を用いた復帰突然変異試験において、軽
微な突然変異誘発性が示されたが、当該不純物の一日最大臨床投与量は、毒性学的懸念の
閾値 (threshold of toxicological concern) の 1.5µg 未満であることが確認されている。*不純物B、
*不純物D 及び *不純物E については、遺伝毒性は
認められなかった。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、非臨床毒性の評価において本薬の臨床使
用に関する問題は認められないと判断した。

リン脂質症について

機構は、ラット反復投与毒性試験において、各種臓器又は器官のミエリンに渦状形成を
伴う細胞空胞化等のリン脂質症を示唆する所見が認められていること（「<提出された資
料の概略> (2) 1) ラット 1 カ月間反復経口投与毒性試験及び 2) ラット 6 カ月間反復経
口投与毒性試験」の項参照）から、本薬の臨床使用時におけるリン脂質症の発現リスク等
について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

薬物誘発性リン脂質症は、本薬のような陽イオン両親媒性の性質を持つ薬物の曝露によ
りしばしば認められる所見であり、リソソームへの薬物の捕捉により、他の細胞内構造に
対する毒性を軽減する適応反応として知られている (Exp Biol Med 2001; 226: 825-30)。本
薬のラット反復投与毒性試験で認められたリン脂質症についても、関係する臓器又は器官
における組織損傷や機能障害等を伴わなかったことから、毒性学的に問題となるものでは
なく、適応反応であると判断した。また、本薬の臨床試験及び海外での製造販売後におい
て、リン脂質症との関連が否定できない有害事象としては渦巻状角膜症の発現が認められ

た（「4. (iii) <審査の概略> (3) 7) 眼障害」の項参照）が、ヒトにおける角膜のリン脂質症は可逆性であり、視力の障害をもたらさないと考えられている（Histopathology of Preclinical Toxicity Studies: Interpretation and Relevance in Drug safety Evaluation Third Edition (Academic Press、2007)、Can J Ophthalmol 1982; 17: 96-9）。

以上に加えて、非臨床試験において発現したリン脂質症のヒトへの外挿性が明らかでないこと（Exp Biol Med 2001; 226: 825-30）も考慮すると、ラット反復投与毒性試験で認められたリン脂質症は本薬の臨床使用における特段の懸念とならないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬投与によるリン脂質症の発現リスクについては、ラット反復投与毒性試験において潜在的に示唆されていることから、当該試験成績については添付文書において注意喚起する必要があると考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

バンデタニブ（以下、「本薬」）の臨床試験で使用された主な製剤として、第Ⅰ相試験用製剤（25、100及び200mg錠）、前期第Ⅱ相試験用製剤（100、300及び400mg錠）、後期第Ⅱ相試験用製剤（50及び300mg錠）、第Ⅲ相試験用製剤（300mg錠）及び市販予定製剤（100mg錠）がある。

甲状腺髄様癌（以下、「MTC」）患者を対象とした臨床試験のうち、海外第Ⅲ相試験（D4200C00058試験、以下、「58試験」）では、第Ⅲ相試験用製剤（300mg錠）及び市販予定製剤（100mg錠）が、海外第Ⅱ相試験（D4200C00068試験）及び国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（D4200C00098試験）では、市販予定製剤（100mg錠）がそれぞれ使用された。

なお、後期第Ⅱ相試験用製剤、第Ⅲ相試験用製剤及び市販予定製剤の処方組成比は同一である。製剤からの本薬の溶出は本薬の吸収過程の律速ではないことが示唆されていること（「(3) 海外第Ⅰ相試験」の項参照）等に基づき、後期第Ⅱ相試験用製剤及び第Ⅲ相試験用製剤と市販予定製剤は生物学的に同等であると判断した、と申請者は説明している。

(1) 定量法

ヒト血漿中の本薬並びに代謝物 *N*-オキシド体及び *N*-脱メチル体の定量は、LC-MS/MS法により行われ、定量下限値はそれぞれ1又は5、並びに1及び1ng/mLであった。また、ヒト尿中の本薬の定量はLC-MS/MS法により行われ、定量下限値は100ng/mLであった。

(2) 海外第Ⅰ相試験（5.3.1.1.1：D4200C00024試験<20■■年■■月～■■月>）

健康成人16例を対象に、後期第Ⅱ相試験用製剤（300mg錠）を用いて、本薬300mgを空腹時又は高脂肪食（総カロリー約800～1,000kcal、うち脂質約50%）摂取後に単回経口投与し、本薬の薬物動態（以下、「PK」）に及ぼす食事の影響を検討することを目的としたクロスオーバー試験が実施された（下表）。

本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} について、空腹時投与に対する食後投与の幾何最小二乗平均値の比 [90%信頼区間（以下、「CI」）] は、それぞれ0.89 [0.83, 0.96] 及び1.00 [0.96, 1.05] であり、幾何最小二乗平均値の比の90%CIは、0.80～1.25の範囲内であった。

空腹時又は食後投与した際の本薬のPKパラメータ

	n	C_{max} (ng/mL)	t_{max}^* (h)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
空腹時	16	136.2±39.6	6 (5, 18)	19,880±6,424	195.4±67.1
食後	15	122.1±35.3	8 (3, 18)	21,220±3,822	219.7±48.5

平均値±標準偏差、*：中央値（範囲）

(3) 海外第 I 相試験 (5.3.1.3.1 : D4200C00030 試験<20 年 月~ 月>)

健康成人 23 例 (PK 解析対象は 15 例) を対象に、4 種類の 300mg 錠 (①錠剤 A : 後期第 II 相試験用製剤、②錠剤 B : 錠剤 A と比較して原薬粒子径が大きい製剤、③錠剤 C : 錠剤 A と比較して顆粒が大きく密度が高い製剤、及び④錠剤 D : 錠剤 A と比較して結合剤が多く、崩壊剤が少ない製剤) 及び液剤 300mg を単回経口投与した際の本薬の PK を検討することを目的としたクロスオーバー試験が実施された (下表)。

4 種類の 300mg 錠と液剤との間で本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} に明らかな差異は認められなかったことから、製剤からの本薬の溶出速度は、本薬の吸収過程の律速ではないと考える、と申請者は説明している。

各製剤投与時の本薬の PK パラメータ

製剤	n	C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
錠剤 A	10	190.4±50.5	35,270±7,126	231.4±39.4
錠剤 B	10	170.8±54.8	31,020±6,969	232.1±84.3
錠剤 C	11	160.8±31.9	31,400±9,756	242.1±83.7
錠剤 D	9	171.6±63.0	32,040±8,343	228.7±34.7
液剤	15	175.6±48.3	29,670±7,268	238.1±62.0

平均値±標準偏差

(4) オメプラゾール又はラニチジンとの薬物相互作用試験 (5.3.3.4.5 : D4200C00101 試験<2012 年 2 月~9 月>)

健康成人 34 例を対象に、本薬の PK に及ぼすプロトンポンプ阻害剤 (オメプラゾール) 又はヒスタミン H_2 受容体阻害剤 (ラニチジン塩酸塩、以下、「ラニチジン」) の影響を検討することを目的としたクロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、第 1 群では、単独投与期において本薬 300mg を単回経口投与し、併用投与期においてオメプラゾール 40mg を第 1~5 日目に 1 日 1 回 (以下、「QD」) 反復経口投与し、本薬 300mg を第 5 日目に単回経口投与することとされた。第 2 群では、単独投与期において本薬 300mg を単回経口投与し、併用投与期においてラニチジン 150mg を第 1~2 日目に QD 反復経口投与し、本薬 300mg を第 2 日目に単回経口投与することとされた。

その結果、本薬単独投与時に対するオメプラゾール併用投与時の本薬の C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何最小二乗平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.85 [0.75, 0.96] 及び 0.94 [0.89, 0.99] であった。本薬単独投与時と比較して、オメプラゾールとの併用投与により本薬の C_{max} は 15% 低値を示したものの、 AUC_{0-t} に明らかな差異は認められなかったことから、本薬とオメプラゾールとの薬物動態学的相互作用が臨床上問題となる可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

また、本薬単独投与時に対するラニチジン併用投与時の本薬の C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何最小二乗平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.08 [0.96, 1.22] 及び 1.01 [0.96, 1.07] であり、ラニチジンの併用投与の有無により本薬の C_{max} 及び AUC_{0-t} に明確な差異は認められなかった。

以上より、制酸剤投与による胃内 pH の変動が、本薬の PK に対して臨床上問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

健康成人及び MTC を含むがん患者における本薬及び代謝物 (N-オキシド体及び N-脱メチル体) の PK は、本薬単独投与時及びイトラコナゾール、リファンピシン、ミダゾラム、メトホルミン塩酸塩 (以下、「メトホルミン」) 又はジゴキシンとの併用投与時について検討された。

(1) 健康成人

1) 海外第 I 相試験 (5.3.3.1.1 : D4200C00012 試験<20 年 月~20 年 月>)

健康成人 23 例 (本薬群 18 例、プラセボ群 5 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした無作為化二重盲検試験が実施された。本薬 300、400、800 又は 1,200mg を単回経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された (下表)。検討された用量範囲において、 C_{max} 及び AUC_{inf} は概ね用量比例性を示した。

本薬の PK パラメータ

投与量 (mg)	n	C_{max} (ng/mL)	t_{max}^{*1} (h)	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	AUC_{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	V_{ss}/F (L)
300	6	133.5±34.6	6 (4, 8)	22.1±1.85	2.21±0.48	205.2±30.7	13.7±1.15	3,877±726.0
400	6	236.3±61.1	6 (4, 8)	30.2±7.06	3.59±0.78	178.3±30.4	13.9±3.44	3,300±525.0
400 ^{*2}	5	230.6±42.9	6 (4, 6)	30.8±7.60	3.45±0.62	209.9±33.2	13.7±3.57	3,653±744.0
800	6	523.3±116.1	6 (4, 8)	62.3±12.3	7.87±1.38	218.2±34.4	13.4±3.01	3,614±438.0
1,200 ^{*3}	5	765.0±152.8	6 (4, 10)	103.1±16.1	12.2±1.73	327.4±98.6	11.9±1.74	4,741±1,051

平均値±標準偏差、*1: 中央値 (範囲)、*2: 400mg 群 6 例のうち 5 例に対して本薬 400mg を再投与、*3: 300mg 群 6 例のうち 5 例に対して本薬 1,200mg を再投与

2) 海外第 I 相試験 (5.3.1.1.2 : D4200C00025 試験<20 年 月~ 月>)

健康成人 4 例を対象に、本薬の代謝物及びマスバランスを検討することを目的とした非盲検試験が実施された。¹⁴C 標識した本薬 800mg を単回経口投与し、血液及び血漿中放射能濃度、並びに血漿中本薬濃度が検討された。

本薬の t_{max} は投与後 6 時間であった。 t_{max} における血漿中本薬濃度は、血漿中放射能濃度の 80% に相当したが、その割合は経時的に低下したことから、血中に存在する代謝物の割合は経時的に増加することが示唆された。血漿中には未変化体、*N*-オキシド体及び *N*-脱メチル体が検出され、尿及び糞中には、未変化体、*N*-オキシド体、*N*-脱メチル体及びグルクロン酸抱合体が検出された。投与 504 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率 (投与量に対する%) はそれぞれ 25.2 及び 44.1% であり、本薬又は代謝物は尿及び糞中に排泄されることが示された。また、血漿/血液中放射能濃度比は 0.84~1.13 であったことから、血球中へ放射能が移行することが示唆された、と申請者は説明している。

(2) がん患者

1) 国内第 I 相試験 (5.3.3.2.2 : D4200C00043 試験<20 年 月~20 年 月>)

進行固形癌患者 18 例を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。本薬 100~400mg を単回経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された (下表)。検討された用量範囲において、本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} は概ね用量比例性を示した。

単回投与時における本薬の PK パラメータ

投与量 (mg)	n	C_{max} (ng/mL)	t_{max}^* (h)	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	AUC_{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)
100	3	103±42.0	6 (4, 6)	10.1±3.5	1.48±0.45	115±45.9
200	6	186±91.6	4 (4, 6)	16.8±6.9	2.84±1.51	101±14.1
300	6	392±198	5 (4, 8)	29.4±11.8	5.58±2.48	90.2±13.7
400	3	447±240	6 (2, 6)	32.1±4.7	6.66±2.97	114±44.7

平均値±標準偏差、*: 中央値 (範囲)

また、本薬 100~400mg を QD 反復経口投与し、投与 28 日目における血漿中本薬濃度が検討された (下表)。投与 1 日目と比較して、投与 28 日目における本薬の AUC_{0-24h} は高値を示し、反復投与により本薬の曝露量が上昇した。

反復投与 28 日目における本薬の PK パラメータ

投与量 (mg)	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{0-24h} (μg·h/mL)
100	3	1,200±583	4 (4, 6)	20.5±5.0
200	4	922±259	6 (4, 10)	18.3±5.7
300	3	1,580±302	6 (6, 6)	29.9±4.6
400	1	2,050 ^{*2}	4 ^{*2}	44.6 ^{*2}

平均値±標準偏差、*1：中央値（範囲）、*2：個別値

2) 国内第 I / II 相試験 (5.3.5.2.1 : D4200C00098 試験<2012 年 11 月～実施中 [データカットオフ：2014 年 7 月 22 日] >)

根治切除不能な局所進行又は遠隔転移を有する MTC 患者 14 例 (PK 解析対象は 11 例) を対象に、本薬の安全性、忍容性、有効性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。本薬 300mg を QD 反復経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された。投与 57 日目における本薬の C_{max} 及び AUC (平均値±標準偏差) は、1,315±190ng/mL 及び 28.4±3.75μg·h/mL であった。

3) 海外第 I 相試験 (5.3.3.2.1 : D4200C00001 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>)

進行固形癌患者 77 例 (PK 解析対象は 48 例) を対象に、本薬の安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。本薬 50～600mg を単回経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された (下表)。各用量における曝露量には大きな個体間変動が認められたものの、検討された用量範囲において、本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} は概ね用量比例性を示した。

単回投与時における本薬の PK パラメータ

投与量 (mg)	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{inf} (μg·h/mL)	AUC _{0-24h} (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)
50	10	21.8±9.47	5.5 (1, 24)	3.22±1.16 ^{*2}	0.36±0.13	134±51.1 ^{*2}
100	8	68.1±36.0	6.5 (4, 24)	9.31±4.87 ^{*3}	1.18±0.53	105±22.1 ^{*3}
200	7	120.7±68.2	7.0 (1, 10)	13.9±6.64 ^{*4}	1.70±0.74	124±26.3 ^{*4}
300	8	226.6±77.9	7.5 (4, 24)	21.9±5.50 ^{*4}	3.24±1.23	109±29.8 ^{*4}
500	7	398.9±197	6.0 (4, 24)	31.2±11.0 ^{*4}	6.07±2.65	96.2±29.9 ^{*4}
600	8	778.9±544	4.0 (1, 8)	62.2±32.6 ^{*5}	11.1±6.49 ^{*3}	89.8±13.8 ^{*5}

平均値±標準偏差、*1：中央値（範囲）、*2：n=8、*3：n=7、*4：n=6、*5：n=5

また、本薬 50～600mg を QD 反復経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された (下表)。投与 1 日目と比較して、投与 15 及び 29 日目における本薬の AUC_{0-24h} は高値を示した。

反復投与時における本薬の PK パラメータ

投与量 (mg)	測定日 (日)	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{0-24h} (μg·h/mL)
50	15	8	153.9±15.0	9 (4, 24)	3.26±0.32 ^{*2}
100	15	8	440.5±199	5 (1, 24)	8.98±3.83
200	15	6	690.7±320	7 (0, 24)	13.7±6.80
	29	1	563 ^{*3}	1 ^{*3}	11.1 ^{*3}
300	15	3	1,059±251	4 (2, 6)	20.1±7.88
	29	3	1,457±403	4 (4, 4)	29.3±8.97
500	29	4	1,798±1,200	7 (6, 24)	34.0±20.0
600	15	1	1,460 ^{*3}	10 ^{*3}	31.5 ^{*3}
	29	2	1,270、3,520 ^{*3}	8、8 ^{*3}	29.1、63.2 ^{*3}

平均値±標準偏差、*1：中央値（範囲）、*2：n=7、*3：個別値

4) 海外第 I 相試験 (5.3.3.2.3 : D4200L00004 試験<2006 年 9 月～2007 年 11 月>)

進行固形癌患者 36 例を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。本薬 100mg を隔日若しくは QD、又は 300mg を QD 反復経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。投与 1 日目の AUC に対する投与 43 日目の AUC の比は、8.1～14.9 であった。

反復投与時における本薬の PK パラメータ

用法・用量	測定日 (日)	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC (μg·h/mL)
100mg隔日	1	12	89.2±35.3	6 (4, 10)	1.52±0.58 ^{*2}
	43	9	364±131	4 (4, 8)	12.2±3.64 ^{*3, 4}
100mg QD	1	12	75.1±23.9	6 (2, 10)	1.35±0.40 ^{*2}
	43	9	552±209	6 (0, 24)	11.7±5.23 ^{*2}
300mg QD	1	12	386±203	8 (2, 10)	6.36±2.87 ^{*2}
	43	7	2,144±748	4 (0, 24)	40.9±15.2 ^{*2}

平均値±標準偏差、*1：中央値（範囲）、*2：AUC_{0-24h}、*3：AUC_{0-48h}、

*4：n=8、QD：1日1回

(3) 薬物相互作用試験

1) イトラコナゾールとの薬物相互作用試験（5.3.3.4.1：D4200C00015 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>）

健康成人 16 例（PK 解析対象は 15 例）を対象に、本薬の PK に及ぼすイトラコナゾール（CYP3A 阻害剤）の影響を検討することを目的としたクロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、単独投与期において本薬 300mg を単回経口投与し、イトラコナゾール併用投与期においてイトラコナゾール 200mg を第 1～24 日目に QD 反復経口投与し、本薬 300mg を第 4 日目に単回経口投与することとされた。

その結果、本薬単独投与時に対するイトラコナゾール併用投与時における本薬の C_{max} 及び AUC_{0-504h} の幾何最小二乗平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.96 [0.83, 1.11] 及び 1.09 [1.01, 1.18] であり、C_{max} 及び AUC_{0-504h} の幾何最小二乗平均値の比の 90%CI はいずれも 0.80～1.25 の範囲内であった。

以上より、本薬と CYP3A 阻害剤を併用した際に、薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

2) リファンピシンとの薬物相互作用試験（5.3.3.4.3：D4200C00026 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>）

健康成人 18 例（PK 解析対象は 16 例）を対象に、本薬の PK に及ぼすリファンピシン（CYP3A 誘導剤）の影響を検討することを目的としたクロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本薬単独投与期において本薬 300mg を単回経口投与し、リファンピシン併用投与期においてリファンピシン 600mg を第 1～31 日目に QD 反復経口投与し、本薬 300mg を第 10 日目に単回経口投与することとされた。

その結果、本薬単独投与時に対するリファンピシン併用投与時における本薬の C_{max} 及び AUC_{0-504h} の幾何最小二乗平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.03 [0.95, 1.11] 及び 0.60 [0.58, 0.63] であり、リファンピシンの併用投与により本薬の C_{max} に明らかな差異は認められなかったものの、本薬の AUC_{0-504h} は 39.9%低下した。また、本薬の代謝物（N-脱メチル体及び N-オキシド体）の血漿中濃度を検討した結果、リファンピシン併用投与時における N-脱メチル体の C_{max} 及び AUC_{0-504h}、並びに N-オキシド体の C_{max} は、本薬単独投与時と比較してそれぞれ 414.3 及び 266.0 並びに 178.9%高値を示した。なお、本薬単独投与時及び併用投与時いずれにおいても、血漿中 N-オキシド体濃度は非常に低値を示したため、N-オキシド体の AUC_{0-504h} は算出できなかった、と申請者は説明している。

以上より、本薬と CYP3A 誘導剤を併用した際に、本薬の曝露量が低下することが示された、と申請者は説明している。

3) ミダゾラムとの薬物相互作用試験(5.3.3.4.7: D4200C00103 試験<2012年4月~7月>)

健康成人 17 例を対象に、ミダゾラム (CYP3A 基質) の PK に及ぼす本薬の影響を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。

用法・用量は、ミダゾラム 7.5mg を単回経口投与し、7 日間以上休薬後、本薬 800mg を第 1 日目に、ミダゾラム 7.5mg を第 8 日目にそれぞれ単回経口投与することとされた。

その結果、ミダゾラム単独投与時に対する本薬併用投与時におけるミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何最小二乗平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.97 [0.88, 1.08] 及び 0.98 [0.92, 1.04] であった。

以上より、本薬と CYP3A 基質を併用した際に、薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

4) メトホルミンとの薬物相互作用試験 (5.3.3.4.6 : D4200C00102 試験<2012年3月~6月>)

健康成人 (有機カチオントランスポーター2 (以下、「OCT2」) 野生型) 14 例を対象に、メトホルミン (OCT2 基質) の PK に及ぼす本薬の影響を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。

用法・用量は、メトホルミン 1,000mg を単回経口投与し、7 日間以上休薬後、本薬 800mg とメトホルミン 1,000mg を併用経口投与することとされた。

その結果、メトホルミン単独投与時に対する本薬併用投与時におけるメトホルミンの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何最小二乗平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.50 [1.34, 1.67] 及び 1.74 [1.58, 1.92] であり、本薬の併用投与によりメトホルミンの C_{max} 及び AUC_{inf} がそれぞれ 50 及び 74% 上昇した。

以上より、本薬と OCT2 基質を併用投与した際に、OCT2 基質の曝露量が上昇することが示された、と申請者は説明している。

5) ジゴキシンの薬物相互作用試験(5.3.3.4.4: D4200C00100 試験<2012年4月~7月>)

健康成人 14 例を対象に、ジゴキシリン (P-糖タンパク (以下、「P-gp」) 基質) の PK に及ぼす本薬の影響を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。

用法・用量は、ジゴキシリン 0.25mg を単回経口投与し、14 日間以上休薬後、本薬 300mg とジゴキシリン 0.25mg を併用経口投与することとされた。

その結果、ジゴキシリン単独投与時に対する本薬併用投与時におけるジゴキシリンの C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何最小二乗平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.29 [1.10, 1.52] 及び 1.23 [1.12, 1.34] であり、本薬の併用投与によりジゴキシリンの C_{max} 及び AUC_{0-t} がそれぞれ 29 及び 23% 上昇した。

以上より、本薬と P-gp 基質を併用投与した際に、P-gp 基質の曝露量が上昇することが示された、と申請者は説明している。

(4) 肝機能障害患者を対象とした海外第 I 相試験 (5.3.3.3.1 : D4200C00016 試験<20 年 月~20 年 月>)

軽度 (Child-Pugh A、8 例)、中等度 (Child-Pugh B、8 例) 及び重度 (Child-Pugh C、6 例) の肝機能障害患者、並びに中等度肝機能障害患者と性別、年齢及び体重を対応させた健康成人 (8 例) を対象に、本薬 800mg を単回経口投与し、本薬の PK に及ぼす肝機能障害の影響を検討することを目的とした非盲検並行群間比較試験が実施された。

その結果、軽度及び中等度の肝機能障害患者と健康成人との間で、本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} に明確な差異は認められなかった。一方、重度の肝機能障害患者における本薬の C_{max} は、健康成人と比較して低値を示した (下表)。 V_{ss}/F は肝機能障害の重症度に応じて上昇する傾向が認められ、当該理由として、肝機能障害時には肝臓への脂肪の沈着が認められるこ

と（肝臓 1972; 13: 447-57）、及び本薬の脂溶性が高いことを考慮すると、肝機能障害による肝臓への脂肪沈着の増加に伴い、本薬の肝臓への分布が増加した可能性が考えられる、と申請者は説明している。健康成人、並びに軽度、中等度及び重度の肝機能障害患者における本薬のタンパク結合率は、それぞれ 93.3、92.9、92.6 及び 92.4% であり、差異は認められなかった。また、本薬の代謝物（*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体）の血漿中濃度を検討した結果、健康成人、並びに軽度、中等度及び重度の肝機能障害患者における *N*-脱メチル体の AUC_{0-t}（平均値±標準偏差）は、それぞれ 5.29±2.28、3.30±1.74、2.44±1.28 及び 1.10±0.85µg·h/mL であり、肝機能障害患者における *N*-脱メチル体の AUC は、肝機能障害の重症度に応じて低下する傾向が認められた。一方、健康成人、並びに軽度、中等度及び重度の肝機能障害患者における *N*-オキシド体の AUC_{0-t} は、それぞれ 0.49±0.16、0.58±0.47、0.49±0.27 及び 1.22±0.89µg·h/mL であり、健康成人と比較して重度の肝機能障害患者において約 2 倍高値を示した。

健康成人及び肝機能障害患者における本薬のPKパラメータ

	健康成人	肝機能障害の重症度		
		軽度 (Child-Pugh A)	中等度 (Child-Pugh B)	重度 (Child-Pugh C)
PK パラメータ				
n	5	8	8	6
C _{max} (ng/mL)	477±70.9	413±58.4	456±173	357±149
t _{max} * ¹ (h)	6.0 (5.0, 8.0)	6.5 (5.0, 8.0)	4.0 (1.0, 8.0)	5.0 (3.0, 12.0)
t _{1/2} (h)	217±26.3	269±63.4	290±97.2* ¹	337±96.9
AUC _{inf} (µg·h/mL)	55.9±7.18	58.6±9.31	53.5±12.1* ¹	53.1±13.7
CL/F (L/h)	14.5±1.80	13.9±2.05	15.5±2.96* ¹	15.9±4.15
V _{ss} /F (L)	3,830±437	4,540±693	5,417±2,127* ¹	6,055±650
幾何最小二乗平均値の比* ³ [90%CI]				
C _{max}	—	0.87 [0.66, 1.15]	0.91 [0.69, 1.20]	0.71 [0.53, 0.96]
AUC _{inf}	—	1.04 [0.86, 1.26]	0.94 [0.78, 1.15]	0.93 [0.76, 1.14]

平均値±標準偏差、—：該当せず、*¹：中央値（範囲）、*²：n=7、*³：軽度、中等度又は重度の肝機能障害患者/健康成人

(5) 腎機能障害患者を対象とした海外第 I 相試験 (5.3.3.3.2 : D4200C00022 試験<20 年 月~ 月>)

健康成人（クレアチニンクリアランス（以下、「CrCL」）：80mL/min 超、10 例）、並びに軽度（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）の腎機能障害患者を対象に、本薬 800mg を単回経口投与し、本薬の PK に及ぼす腎機能障害の影響を検討することを目的とした非盲検並行群間比較試験が実施された。

その結果、軽度、中等度及び重度の腎機能障害患者における本薬の AUC_{inf} は、健康成人と比較してそれぞれ 43、58 及び 74% 高値を示した（下表）。一方、健康成人と軽度、中等度及び重度の腎機能障害患者の間で、本薬の C_{max} に明らかな差異は認められなかった。なお、健康成人、並びに軽度、中等度及び重度の腎機能障害患者における本薬のタンパク結合率は、それぞれ 94.2、94.2、94.0 及び 93.5% であり、明確な差異は認められなかった。

また、本薬の代謝物（*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体）の血漿中濃度を検討した結果、軽度、中等度及び重度の腎機能障害患者における *N*-脱メチル体の AUC_{0-t} は、健康成人と比較してそれぞれ 1.29、1.37 及び 2.07 倍高値を示し、*N*-オキシド体の AUC_{0-t} はそれぞれ 1.58、2.59 及び 3.51 倍高値を示した。

健康成人及び腎機能障害患者における本薬の PK パラメータ

PK パラメータ	健康成人	腎機能障害の重症度		
		軽度	中等度	重度
n	10	6	9	6
C _{max} (ng/mL)	505.6±115.9	524.7±159.5	594.0±113.2	465.3±75.7
AUC _{inf} (µg·h/mL)	68.8±9.62	80.5±21.1	96.7±20.7 ^{*1}	96.7±10.2
CL/F (L/h)	11.85±1.73	10.8±4.07	8.62±1.89 ^{*1}	8.36±0.93
幾何最小二乗平均値の比 ^{*2} [90%CI]				
C _{max}	—	1.07 [0.90, 1.27]	1.09 [0.88, 1.36]	1.11 [0.85, 1.45]
AUC _{inf}	—	1.43 [1.24, 1.66]	1.58 [1.31, 1.90]	1.74 [1.39, 2.17]

平均値±標準偏差、—：該当せず、*¹：n=8、*²：軽度、中等度又は重度の腎機能障害患者/健康成人

(6) QT/QTc 間隔に及ぼす本薬の影響に関する検討 (5.3.3.4.2 : D4200C00021 試験<20 年 月~20 年 月>)

健康成人 28 例 (解析対象は 24 例) を対象に、本薬単独投与、及び本薬とオンダンセトロン塩酸塩水和物 (以下、「オンダンセトロン」) の併用投与が心伝導系 (QT/QTc 間隔) に及ぼす影響を検討することを目的としたクロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本薬 700mg を単回経口投与し、投与 6 時間後にオンダンセトロン 32mg 又はプラセボを静脈内投与することとされた。

本薬とオンダンセトロン併用投与時に QTc 間隔が最も延長した時点のデータを使用し解析を行った結果、本薬単独投与時における Bazett 法により補正した QT 間隔 (以下、「QTcB」) のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は 19.8msec であり、本薬投与による QTcB の延長が認められた。本薬とオンダンセトロン併用投与時における QTcB のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は 47.0msec であり、本薬単独投与時との差の推定値 [90%CI] は、27.2 [21.4, 33.1] msec であった。

また、本薬投与 6 時間 15 分後のデータを用いて解析を行った結果、本薬単独投与時における QTcB のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は 11.4msec であった。本薬とオンダンセトロン併用投与時における QTcB のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は 22.3msec であり、本薬単独投与時との差の推定値 [90%CI] は、10.8 [4.39, 17.3] msec であった。以上より、本薬は QTc 間隔延長作用を示し、オンダンセトロンとの併用投与により、QTc 間隔はさらに延長することが示された、と申請者は説明している。

(7) 母集団薬物動態解析

1) 非小細胞肺癌患者

非小細胞肺癌 (以下、「NSCLC」) 患者を対象とした国内第 II 相試験 (D4200C00039 試験) 及び海外第 II 相試験 (D4200C00003 試験) から得られた PK データ (171 例、1,914 測定点) に基づき、非線形混合効果モデル (NONMEM v. V 1.1) を用いた母集団薬物動態 (以下、「PPK」) 解析が実施された。なお、本薬の PK は、吸収過程に時間的遅れのある一次吸収過程を伴う 1-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、CL/F 及び V₁/F に対する共変量として人種、性別、年齢、体重、体表面積 (以下、「BSA」)、CrCL、アラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、「AST」)、アルカリホスファターゼ (以下、「ALP」) 及び血清アルブミンが検討された。その結果、CL/F に対する有意な共変量として体重が選択され、低体重の患者において本薬の C_{max} 及び AUC が上昇することが推定された。

また、NSCLC 患者を対象とした海外第 III 相試験 (D4200C00032 試験及び D4200C00036 試験) から得られた PK データ (579 例、1,915 測定点) に基づき、非線形混合効果モデル (NONMEM v. VI 1.1) を用いた PPK 解析が実施された。なお、本薬の PK は、一次吸収過

程を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、①CL/F に対する共変量として人種、性別、年齢、体重、BSA、CrCL、ALT、AST、ALP、血清アルブミン、総ビリルビン、CYP3A 誘導剤併用の有無、時間依存性及び試験間差、並びに②V₁/F 及び V_{ss}/F に対する共変量として人種、性別、年齢、体重、BSA 及び血清アルブミンが検討された。その結果、CL/F に対する有意な共変量として体重及び血清アルブミンが、V₁/F 及び V_{ss}/F に対する有意な共変量として体重がそれぞれ選択された。

2) MTC 患者

MTC 患者を対象とした国内第 I / II 相試験 (98 試験) 及び海外第 III 相試験 (58 試験) から得られた PK データ (244 例、1,821 測定点) に基づき、非線形混合効果モデル (NONMEM v.7.2.0) を用いた PPK 解析が実施された。なお、本薬の PK は、一次吸収及び消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。

上記の PPK 解析において、本薬の CL/F と体重に相関が認められたこと (「1) 非小細胞肺癌患者」の項参照) から、本解析では、CL/F、V₁/F 及び V₂/F に体重の影響を組み込んだモデルが構築された。CL/F、V₁/F 及び V₂/F に対する共変量として、人種、性別、CrCL 及び血清アルブミンが検討された。その結果、いずれの共変量についても、本薬の CL/F、V₁/F 及び V₂/F に対して明確な影響を及ぼさないことが示唆された。

(8) 曝露量と有効性及び安全性との関連

MTC 患者を対象とした国内第 I / II 相試験 (98 試験) 及び海外第 III 相試験 (58 試験) の結果を基に、本薬 300mg を QD 反復投与した際の定常状態における本薬の C_{max} 及び AUC と有効性及び安全性との関連、並びに QTc 測定時点における血漿中本薬濃度と QTc 間隔との関連が検討された。なお、定常状態における本薬の C_{max} 及び AUC、並びに QTc 測定時点における血漿中本薬濃度は上記 PPK モデル (「(7) 2) MTC 患者」の項参照) を用いて推定された。

1) 曝露量と有効性との関連

本薬の C_{max} 及び AUC の四分位点で 4 群に分割し、Kaplan-Meier 法を用いて、曝露量群ごとの無増悪生存期間 (以下、「PFS」) が推定された。その結果、本薬の C_{max} と PFS との間に明確な関連は認められなかった一方、本薬の AUC が最も低値を示した群において、その他の 3 つの曝露量群と比較して PFS が延長する傾向が認められた。

2) 曝露量と安全性との関連

本薬の C_{max} 及び AUC の四分位点で 4 群に分割し、58 試験の本薬群において認められた本薬との因果関係が否定できない有害事象のうち発現率が高かった事象である発疹、下痢及び高血圧、並びに本薬投与時に特に注意を要する事象である間質性肺疾患 (以下、「ILD」) 関連事象及び QTc 関連事象の発現率を曝露量群ごとに算出し、曝露量と当該事象の発現率との関連が検討された。その結果、曝露量の上昇に伴い、Grade 3 未満の高血圧及び Grade 3 以上の下痢の発現率は増加した。

また、QTc 測定時点における血漿中本薬濃度と QTc 間隔との関連が検討された。QTc 間隔 (Bazett 法又は Fridericia 法による補正值) と血漿中本薬濃度の関係は E_{max} モデルにより記述され、血漿中本薬濃度の増加に伴い QTc 間隔が延長する傾向が認められた。

<審査の概略>

(1) 本薬の PK の国内外差について

申請者は、本薬の PK の国内外差について、以下のように説明している。

固形癌患者を対象とした国内第 I 相試験 (D4200C00043 試験、以下、「43 試験」) 及び海

外第 I 相試験 (D4200C00001 試験、以下、「01 試験」) で得られた PK データを基に、本薬の PK における国内外差を検討した。

本薬単回投与時の C_{max} 及び AUC は、外国人と比較して、日本人で高値を示す傾向が認められた (「<提出された資料の概略> (2) 1) 国内第 I 相試験及び 3) 海外第 I 相試験」の項参照)。43 試験と 01 試験との間で被験者の体重の平均値に差異があったこと (それぞれ 56.1 及び 78.2kg)、及び本薬の PPK 解析 (「<提出された資料の概略> (7) 1) 非小細胞肺癌患者」の項参照) において、体重が CL/F に対する共変量として選択されたことから、43 試験及び 01 試験の C_{max} 及び AUC を体重で標準化 (体重 70kg) し、日本人及び外国人における本薬の PK を比較した (下表)。その結果、日本人と外国人との間で、体重で標準化した本薬の C_{max} 及び AUC に明確な差異は認められなかった。

日本人及び外国人における本薬の PK の比較 (体重 70kg 換算)

	投与量 (mg)	n	C_{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
外国人患者 (01試験)	100	19	59.9±24.9	1.03±0.36
	200	7	142±104	2.01±1.25
	300	23	255±118	4.09±2.01
日本人患者 (43試験)	100	3	83.2±34.1	1.19±0.37
	200	6	149±38.7	2.26±0.65
	300	6	305±133	4.35±1.65

平均値±標準偏差

また、MTC 患者を対象とした臨床試験成績に基づく PPK 解析の結果、人種はいずれの PK パラメータに対しても有意な共変量として選択されず、人種は本薬の PK に影響を及ぼさないことが示唆された (「<提出された資料の概略> (7) 2) MTC 患者」の項参照)。

以上より、43 試験と 01 試験との間で PK に差異が認められた要因として、試験間における被験者の体重差が影響した可能性が考えられ、臨床試験に組み入れられた日本人と外国人の体重差を考慮すると、本薬の PK に明確な国内外差はないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬の曝露量の増加に伴い、QTc 間隔が延長することが認められていること (「<提出された資料の概略> (8) 2) 曝露量と安全性との関連」の項参照) から、外国人患者と比較して日本人患者で本薬の曝露量が高値を示したことについては、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

(2) 腎機能障害患者に対する本薬の投与について

申請者は、腎機能障害患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

腎機能障害患者を対象とした海外第 I 相試験 (D4200C00022 試験、以下、「22 試験」) において、本薬の AUC_{inf} は、腎機能が正常な健康成人と比較して軽度、中等度及び重度の腎機能障害患者でそれぞれ 43、58 及び 74% 高値を示した (「<提出された資料の概略> (5) 腎機能障害患者を対象とした海外第 I 相試験」の項参照)。しかしながら、58 試験及び 98 試験における有害事象の発現状況 (「(iii) <審査の概略> (5) 3) 腎機能障害患者における開始用量について」の項参照) 等に基づき、腎機能障害患者における本薬の投与について、以下のように判断した。

- 軽度の腎機能障害患者においては、本薬の開始用量を減量する必要はないと考えるものの、慎重に投与する必要がある。
- 中等度の腎機能障害患者においては、本薬の開始用量を 200mg と設定することが適切である。
- 重度の腎機能障害を有する MTC 患者に対する本薬の投与経験はなく、当該患者に対する本薬の有効性及び安全性は確立されていないため、本薬の投与は推奨されない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

22 試験の結果、腎機能障害患者に対して本薬を投与する場合に本薬の曝露量が上昇することが示唆されていることから、当該患者に本薬を投与するには開始用量の減量を検討する必要がある旨の申請者の主張については一定の理解が可能である。したがって、22 試験の結果について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

ただし、当該患者に対する本薬の適切な開始用量については、臨床薬理学的な観点からは不明であることから、臨床試験における安全性の情報を考慮した上で検討する（「(iii) <審査の概略> (5) 3) 腎機能障害患者における開始用量について」の項参照）。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

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。

有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	D4200 C00098	I / II	局所進行又は遠隔転移を有する MTC	14	本薬 300mg を QD 経口投与	有効性 安全性 PK
	海外	D4200 C00008	II	局所進行又は遠隔転移を有する遺伝性 MTC	30	本薬 300mg を QD 経口投与	有効性 安全性
		D4200 C00068	II	局所進行又は遠隔転移を有する遺伝性 MTC	19	本薬 100mg を QD 経口投与	有効性 安全性
		D4200 C00058	III	局所進行又は遠隔転移を有する MTC	331 ①231 ②100	①本薬 300mg 又は②プラセボを QD 経口投与	有効性 安全性
参考	国内	D4200 C00043	I	進行固形癌	18	本薬 100、200、300、400mg を単回又は QD 反復経口投与	有効性 安全性 PK
		D4200 C00039	II	進行 NSCLC	53	本薬 100、200 又は 300mg を QD 経口投与	有効性 安全性
	国際共同	D4200 C00032	III	進行 NSCLC	1,391 ①694 ②697	①本薬 100mg 又は②プラセボを QD 経口投与、また、21 日間を 1 サイクルとして、1 日目にドセタキセル水和物 75mg/m ² *を静脈内投与	有効性 安全性
	海外	D4200 C00012	I	健康成人	23	本薬 300、400、800 又は 1,200mg を単回経口投与	安全性 PK
		D4200 C00015	I	健康成人	16	単独投与期：本薬 300mg を単回経口投与 併用投与期：本薬 300mg を 4 日目に単回経口投与するとともに、イトコナゾール 200mg を 1～24 日目に QD 経口投与	安全性 PK
		D4200 C00021	I	健康成人	28	本薬 700mg を単回経口投与し、6 時間後にオンダンセトロン塩酸塩水和物 32mg 又はプラセボを静脈内投与	安全性 PK

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
		D4200 C00024	I	健康成人	16	本薬 300mg を単回経口投与	安全性 PK
		D4200 C00025	I	健康成人	4	¹⁴ C 標識した本薬 800mg を単回経口投与	安全性 PK
		D4200 C00026	I	健康成人	18	単独投与期：本薬 300mg を経口単回投与 併用投与期：本薬 300mg を 10 日目に単回経口投与するとともに、リファンピシン 600mg を 1～31 日目に QD 経口投与	安全性 PK
		D4200 C00030	I	健康成人	23	本薬 300mg を単回経口投与	安全性 PK
		D4200 C00100	I	健康成人	14	ジゴキシン 0.25mg を単回経口投与し、14 日間以上休薬後、本薬 300mg 及びジゴキシン 0.25mg を単回併用投与	安全性 PK
		D4200 C00101	I	健康成人	34	第 1 群：単独投与期：本薬 300mg を単回経口投与、併用投与期：本薬 300mg を 5 日目に単回経口投与するとともに、オメプラゾール 40mg を 2～4 日目に QD 経口投与 第 2 群：単独投与期：本薬 300mg を単回経口投与、併用投与期：本薬 300mg を 2 日目に単回経口投与するとともに、ラニチジン 150mg を 1～2 日目に QD 投与	安全性 PK
		D4200 C00102	I	健康成人	14	メトホルミン 1,000mg を単回経口投与し、7 日間以上休薬後、本薬 800mg 及びメトホルミン 1,000mg を単回併用投与	安全性 PK
		D4200 C00103	I	健康成人	17	ミダゾラム 7.5mg を単回経口投与し、7 日間以上休薬後、本薬 800mg を 1 日目、ミダゾラム 7.5mg を 8 日目に単回経口投与	安全性 PK
		D4200 C00016	I	健康成人及び肝機能障害患者	30	本薬 800mg を単回経口投与	安全性 PK
		D4200 C00022	I	健康成人及び腎機能障害患者	32	本薬 800mg を単回経口投与	安全性 PK
		D4200 C00001	I	進行固形癌	77	本薬 50、100、200、300、500 又は 600mg を単回経口投与	安全性 PK
		D4200 L00004	I	進行固形癌	36	本薬 100mg を QOD 又は 100 若しくは 300mg を QD 経口投与	安全性 PK
		D4200 C00003	II	進行 NSCLC	168 ①83 ②85	①本薬 300mg 又は②ゲフィチニブ 250mg を QD 経口投与	有効性 安全性 PK
		D4200 C00088	III	局所進行又は遠隔転移を有する MTC	205	本薬 300mg を QD 経口投与	安全性
		D4200 C00036	III	進行 NSCLC	534 ①256 ②278	①本薬 100mg 又は②プラセボを QD 経口投与、また、21 日間を 1 サイクルとして、ペメトレキセドナトリウム水和物 500mg/m ² を 1 日目に静脈内投与	有効性 安全性
		D4200 C00057	III	進行 NSCLC	1,240 ①623 ②617	①本薬 300mg 又は②エルロチニブ塩酸塩 150mg を QD 経口投与	有効性 安全性

MTC：甲状腺髄様癌、NSCLC：非小細胞肺癌、QD：1日1回、QOD：隔日、PK：薬物動態、*：日本人は60mg/m²

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「(iv) 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また PK に関する試験成績は、「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項に記載した。

<評価資料>

(1) 国内臨床試験

国内第 I / II 相試験 (5.3.5.2.1 : D4200C00098 試験<2012 年 11 月~2014 年 12 月>)

根治切除不能な局所進行又は遠隔転移を有する MTC 患者 (目標症例数 : 10 例) を対象に、本薬の安全性、忍容性、有効性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 4 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 300mg* を QD 経口投与し、病勢進行又は他の投与中止基準 (毒性、同意撤回等) に該当するまで投与を継続することとされた。

* : 中等度腎機能障害患者では 200mg QD (「<審査の概略> (5) 3) 腎機能障害患者における開始用量について」の項参照)

本試験に登録された 14 例全例に本薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。また、本薬の投与開始後に 1 回以上有効性が評価された 13 例が有効性解析対象集団とされた。

有効性について、実施医療機関判定による RECIST ver1.1 に基づく奏効率の結果は、下表のとおりであった。

奏効率の結果 (有効性解析対象集団、実施医療機関判定、2014 年 7 月 22 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	13 例
完全奏効 (CR)	0
部分奏効 (PR)	5 (38.5)
安定 (SD)	8 (61.5)
病勢進行 (PD)	0
奏効 (CR+PR)	5
奏効率 [95%CI] (%)	38.5 [13.9, 68.4]

安全性について、投与期間中又は治験薬最終投与後 60 日までの死亡は認められなかった。

(2) 海外臨床試験

1) 海外第 II 相試験 (5.3.5.2.2 : D4200C00008 試験<2004 年 11 月~2009 年 3 月>)

根治切除不能な局所進行又は遠隔転移を有する遺伝性 MTC 患者 (目標症例数 : 30 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 7 施設で実施された。

用法・用量は本薬 300mg を QD 経口投与し、病勢進行又は投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録された 30 例全例が Intent-to-treat (以下、「ITT」) 集団として有効性解析対象集団とされた。また、全例に本薬が 1 回以上投与され、安全性解析対象集団とされた。

有効性について、本試験の主要評価項目とされた実施医療機関判定による RECIST ver1.0 に基づく奏効率の結果は、下表のとおりであった。

奏効率の結果 (ITT、実施医療機関判定、2008年2月22日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	30 例
完全奏効 (CR)	0
部分奏効 (PR)	6 (20.0)
安定 (SD)	22 (73.3)
病勢進行 (PD)	1 (3.3)
評価不能 (NE)	1 (3.3)
奏効 (CR+PR)	6
奏効率 [95%CI] (%)	20.0 [7.7, 38.6]

安全性について、投与期間中又は治験薬最終投与 30 日後までの死亡は 2/30 例 (6.7%) に認められた。死因は、結腸癌及び心不全であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

2) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.3 : D4200C00068 試験<2006年8月~2008年7月>)

根治切除不能な局所進行又は遠隔転移を有する遺伝性 MTC 患者 (目標症例数 : 15 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 9 施設で実施された。

用法・用量は本薬 100mg を QD 経口投与し、病勢進行まで投与を継続することとされた。なお、治験担当医師が本薬投与によるベネフィットが得られていたと判断した場合は、病勢進行が認められた患者に対して本薬 300mg QD を、再度病勢進行又は投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された 22 例のうち、本薬が 1 回以上投与された 19 例が FAS として有効性解析対象集団とされた。また、同一の集団が安全性解析対象集団とされた。

有効性について、本試験の主要評価項目とされた実施医療機関判定による RECIST ver1.0 に基づく奏効率の結果は、下表のとおりであった。

実施医療機関判定、2008年1月31日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	19 例
完全奏効 (CR)	0
部分奏効 (PR)	3 (15.8)
安定 (SD)	12 (63.2)
病勢進行 (PD)	3 (15.8)
評価不能 (NE)	1 (5.3)
奏効 (CR+PR)	3
奏効率 [95%CI] (%)	15.8 [3.4, 39.6]

安全性について、投与期間中又は治験薬最終投与 60 日後までの死亡は 1/19 例 (5.3%) に認められた。死因は、誤嚥性肺炎であり、本薬との因果関係は否定された。

3) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1 : D4200C00058 試験<2006年11月~2011年7月>)

根治切除不能な局所進行又は遠隔転移を有する MTC 患者 (目標症例数 : 232 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、海外 63 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 300mg を QD 経口投与し、病勢進行又は投与中止の基準に該当するまで投与を継続することとされた (盲検期)。なお、病勢進行が認められた患者に対して、非盲検下での本薬の投与が許容された (非盲検期)。

本試験に登録され無作為化された 331 例 (本薬群 231 例、プラセボ群 100 例) 全例が FAS

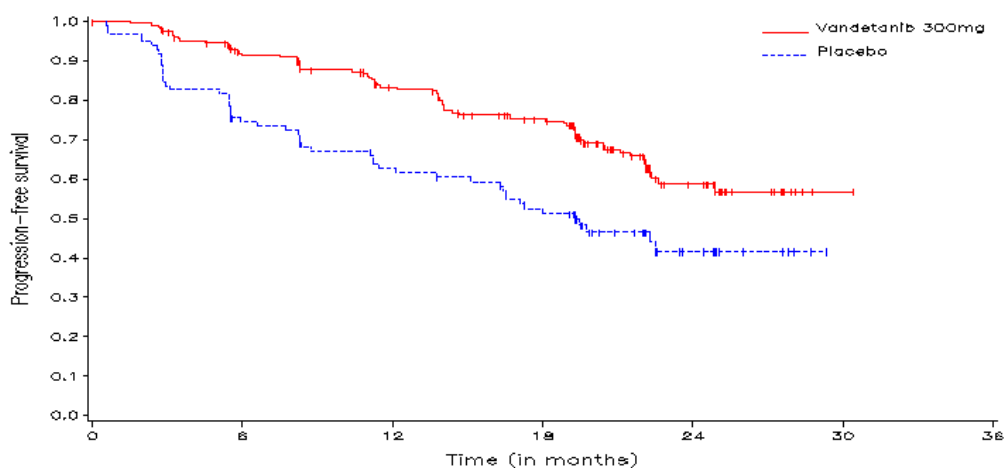
として、有効性解析対象集団とされた。また、FASのうち、治験薬（本薬又はプラセボ）が1回以上投与された330例（本薬群231例、プラセボ群99例）が安全性解析対象集団とされた。

有効性について、本試験の主要評価項目とされた、画像中央判定によるPFSの結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ下表及び下図のとおりであった。

PFSの解析結果（FAS、画像中央判定、2009年7月31日データカットオフ）

	本薬（Vandetanib）群	プラセボ群
例数	231	100
死亡又は増悪数（%）	73（31.6）	51（51.0）
中央値 [95%CI]（カ月）	NE [24.9, NE]	19.3 [15.1, NE]
ハザード比 [95%CI] *1	0.46 [0.31, 0.69]	
p値（両側）*2	0.0001	

NE：推定不能、*1：Petoの方法、*2：log-rank検定、有意水準（両側）0.05



n at months	0	6	12	18	24	30	36
Vandetanib 300mg	231	196	169	140	40	1	0
Placebo	100	71	57	45	13	0	0

PFSのKaplan-Meier曲線（ITT集団、画像中央判定、2009年7月31日データカットオフ）

安全性について、投与期間中又は治験薬最終投与60日後までの死亡は、本薬群で5/231例（2.2%）、プラセボ群で2/99例（2.0%）に認められた。死因（重複含む）は、本薬群で呼吸停止、呼吸不全、誤嚥性肺炎、ブドウ球菌性敗血症、不整脈及び急性心不全各1例、プラセボ群で胃腸炎及び胃腸出血各1例であり、本薬群の不整脈及び急性心不全は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

<参考資料>

(1) 臨床薬理試験

健康成人、肝機能障害患者及び腎機能障害患者、並びに進行固形癌患者を対象とした以下の臨床薬理試験15試験が提出され（「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要、及び(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）、当該試験において試験期間中の死亡はD4200C00016試験で1例認められた。当該死亡例について死因は肝硬変とされ、本薬との因果関係は否定された。

1) 国内第I相試験（5.3.3.2.2：D4200C00043試験<20■■年■■月～20■■年■■月>）

- 2) 海外第 I 相試験 (5.3.3.1.1 : D4200C00012 試験<20 年 月~20 年 月>)
- 3) 海外第 I 相試験 (5.3.3.4.1 : D4200C00015 試験<20 年 月~20 年 月>)
- 4) 海外第 I 相試験 (5.3.3.4.2 : D4200C00021 試験<20 年 月~20 年 月>)
- 5) 海外第 I 相試験 (5.3.1.1.1 : D4200C00024 試験<20 年 月~ 月>)
- 6) 海外第 I 相試験 (5.3.1.1.2 : D4200C00025 試験<20 年 月~ 月>)
- 7) 海外第 I 相試験 (5.3.3.4.3 : D4200C00026 試験<20 年 月~20 年 月>)
- 8) 海外第 I 相試験 (5.3.1.3.1 : D4200C00030 試験<20 年 月~ 月>)
- 9) 海外第 I 相試験 (5.3.3.4.4 : D4200C00100 試験<2012 年 4 月~7 月>)
- 10) 海外第 I 相試験 (5.3.3.4.5 : D4200C00101 試験<2012 年 2 月~9 月>)
- 11) 海外第 I 相試験 (5.3.3.4.6 : D4200C00102 試験<2012 年 3 月~6 月>)
- 12) 海外第 I 相試験 (5.3.3.4.7 : D4200C00103 試験<2012 年 4 月~7 月>)
- 13) 海外第 I 相試験 (5.3.3.3.1 : D4200C00016 試験<20 年 月~20 年 月>)
- 14) 海外第 I 相試験 (5.3.3.3.2 : D4200C00022 試験<20 年 月~ 月>)
- 15) 海外第 I 相試験 (5.3.3.2.3 : D4200L00004 試験<2006 年 9 月~2007 年 11 月>)

(2) 国内臨床試験

国内第 II 相試験 (5.3.5.1.2 : D4200C00039 試験<2004 年 12 月~2006 年 9 月>)

進行 NSCLC 患者 (目標症例数 : 51 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、国内 8 施設で実施された。

本試験に登録され無作為化された 53 例 (100mg 群 17 例、200mg 群 18 例、300mg 群 18 例) 全例が FAS として有効性の解析対象集団とされた。また、同一の集団が安全性の解析対象集団とされた。

安全性について、投与期間中又は治験薬最終投与 30 日後までの死亡は、300mg 群で 1/18 例 (5.6%) に認められた。死因は、ILD であり、本薬との因果関係は否定されなかった。

(3) 国際共同臨床試験

国際共同第 III 相試験 (5.3.5.1.4 : D4200C00032 試験<2006 年 5 月~2009 年 5 月>)

進行 NSCLC 患者 (目標症例数 : 1380 例) を対象に、本薬とドセタキセル水和物 (以下、「DTX」) との併用 (以下、「本薬/DTX」) 投与の有効性及び安全性をプラセボと DTX との併用 (以下、「プラセボ/DTX」) 投与と比較する二重盲検無作為化比較試験が、国内 25 施設を含む 198 施設で実施された。

本試験に登録され無作為化された 1,391 例 (本薬/DTX 群 694 例、プラセボ/DTX 群 697 例) 全例が FAS として、有効性解析対象集団とされた。また、FAS のうち、治験薬 (本薬、プラセボ又は DTX) が 1 回以上投与された 1,379 例 (本薬/DTX 群 689 例、プラセボ/DTX 群 690 例) が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、投与期間中又は治験薬最終投与 60 日後までの死亡は、本薬/DTX 群で 42/689 例 (6.1%)、プラセボ/DTX 群で 38/690 例 (5.5%) に認められた。死因 (重複含む) は、本薬/DTX 群で肺炎 5 例、呼吸不全及び呼吸困難各 4 例、ILD 及び敗血症各 3 例、敗血症性ショック、発熱性好中球減少症及び腎不全各 2 例、喀血、誤嚥、肺臓炎、肺出血、呼吸抑制、呼吸窮迫、細菌性敗血症、胃腸炎、骨髄機能不全、好中球減少症、血小板減少症、心停止、急性心筋梗塞、完全房室ブロック、心肺停止、多臓器不全、突然死、虚血性脳卒中、意識消失、スティーブンス・ジョンソン症候群 (以下、「SJS」)、中毒性皮疹、下痢、低血圧及び股関節部骨折各 1 例、プラセボ/DTX 群で肺炎及び呼吸不全各 6 例、敗血症及び心停止各 3 例、心筋梗塞及び胃腸出血各 2 例、呼吸困難、喀血、喘息、肺塞栓症、肺感染、好中球減少性感染、急性心筋梗塞、心不全、多臓器不全、突然死、死亡、全身健康状態低下、脳出血、昏睡、肝性昏睡、痙攣、腎不全、下痢及びショック各 1 例であり、本薬/DTX 群の ILD 3 例、敗血症 2 例、呼吸困難、肺出血、呼吸不全、胃腸炎、敗血症性ショック、血小板減少症、完全房室ブロック、腎不全及び中毒性皮疹各 1 例、プラセボ/DTX

群の敗血症 2 例、心筋梗塞、腎不全、下痢、胃腸出血及び肝性昏睡各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(4) 海外臨床試験

1) 海外第 I 相試験 (5.3.3.2.1 : D4200C00001 試験<20 年 月~20 年 月>)

進行固形癌患者 (目標症例数 : 100 例) を対象に、本薬の安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検試験が、海外 6 施設で実施された。

本試験に登録され治験薬が投与された 77 例全例が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、投与期間中又は治験薬最終投与 30 日後までの死亡は、300mg 群で 1/25 例 (4.0%) に認められた。死因は、敗血症であり、治験薬との因果関係は否定された。

2) 海外第 II 相試験 (5.3.5.1.3 : D4200C00003 試験<20 年 月~20 年 月>)

進行 NSCLC 患者 (目標症例数 : 160 例) を対象に、本薬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が、海外 37 施設で実施された。

本試験に登録され無作為化された 168 例 (本薬群 83 例、ゲフィチニブ群 85 例) 全例が ITT 集団として有効性及び安全性の解析対象集団とされた。

安全性について、投与期間中又は治験薬最終投与 30 日後までの死亡は、本薬群で 7/83 例 (8.4%)、ゲフィチニブ群で 3/85 例 (3.5%) に認められた。死因 (重複含む) は、本薬群で肺炎、髄膜転移、急性呼吸窮迫症候群、呼吸困難、ILD、肺臓炎及び肺塞栓症各 1 例、ゲフィチニブ群で敗血症及び急性呼吸不全各 2 例、蜂巣炎及び肺炎各 1 例であり、本薬群の ILD 及び肺塞栓症は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

3) 海外第 III 相試験 (5.3.5.2.4 : D4200C00088 試験<2011 年 2 月~2013 年 9 月>)

根治切除不能な局所進行又は遠隔転移を有する MTC 患者 (目標症例数 : 206 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性に対する患者支援プログラム*の影響を検討することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外 33 施設で実施された。

*: 規定された来院日に加えて、医療機関担当者により連絡し、有害事象の有無及びその内容について調査することとされた。

本試験に登録され無作為化された 205 例 (患者支援プログラム有り群 103 例、患者支援プログラム無し群 102 例) 全例が治験薬を 1 回以上投与され、安全性の解析対象集団とされた。

安全性について、投与期間中又は治験薬最終投与 60 日後までの死亡は、患者支援プログラム有り群で 4/102 例 (3.9%) 及び患者支援プログラム無し群で 2/103 例 (1.9%) に認められた。死因は、患者支援プログラム有り群で心停止 2 例、悪液質及び突然死各 1 例、患者支援プログラム無し群で死亡 2 例であり、いずれの事象も治験薬との因果関係が否定された。

4) 海外第 III 相試験 (5.3.5.1.5 : D4200C00036 試験<2007 年 1 月~2009 年 5 月>)

進行 NSCLC 患者 (目標症例数 : 510 例) を対象に、本薬とペメトレキシドナトリウム水和物 (以下、「PEM」) との併用 (以下、「本薬/PEM」) 投与の有効性及び安全性をプラセボと PEM との併用 (以下、「プラセボ/PEM」) 投与と比較する二重盲検無作為化比較試験が、海外 118 施設で実施された。

本試験に登録され無作為化された 534 例 (本薬/PEM 群 256 例、プラセボ/PEM 群 278 例*) 全例が FAS として有効性解析対象集団とされた。また、FAS のうち、治験薬 (本薬、プラセボ又は PEM) を 1 回以上投与された 533 例 (本薬/PEM 群 260 例、プラセボ/PEM 群 273 例*) が安全性解析対象集団とされた。

*: プラセボ/PEM 群に割り付けられたにも係らず、誤って本薬が投与された 4 例は、本薬/PEM 群

として解析が実施された。

安全性について、投与期間中又は治験薬最終投与 60 日後までの死亡は、本薬/PEM 群で 14/260 例 (5.4%) 及びプラセボ/PEM 群で 12/273 例 (4.4%) に認められた。死因 (重複含む) は、本薬/PEM 群で呼吸不全及び肺炎各 3 例、喀血 2 例、呼吸困難、肺塞栓症、肺水腫、下気道感染、心不全、死亡、血小板減少症及び脳血管発作各 1 例、プラセボ/PEM 群で喀血及び肺炎各 2 例、呼吸困難、肺塞栓症、呼吸窮迫、肺感染、敗血症性ショック、急性心筋梗塞、心停止、心筋梗塞及び臓器不全各 1 例であり、本薬/PEM 群の肺炎、喀血及び呼吸不全各 1 例、プラセボ/PEM 群の敗血症性ショックは、治験薬との因果関係が否定されなかった。

5) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.6 : D4200C00057 試験<2006 年 8 月~2009 年 5 月>)

進行 NSCLC 患者 (目標症例数: 1150 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性をエルロチニブ塩酸塩 (以下、「エルロチニブ」と比較する二重盲検無作為化比較試験が、海外 171 施設で実施された。

本試験に登録され無作為化された (本薬群 623 例、エルロチニブ群 617 例) 全例が FAS として有効性解析対象集団とされた。また、FAS のうち、治験薬 (本薬又はエルロチニブ) が 1 回以上投与された 1,237 例 (本薬群 623 例、エルロチニブ群 614 例) が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、投与期間中又は治験薬最終投与 60 日後までの死亡は、本薬群で 35/623 例 (5.6%) 及びエルロチニブ群で 18/614 例 (2.9%) に認められた。死因 (重複含む) は、本薬群で肺炎 9 例、呼吸困難 6 例、死亡 3 例、気道感染、嚥下性肺炎、肺塞栓症、呼吸不全各 2 例、クロストリジウム菌性胃腸炎、肺敗血症、敗血症性ショック、後天性気管食道瘻、心筋梗塞、心停止、心不全、心肺停止、心肺不全、突然死、不全片麻痺、血栓性血小板減少性紫斑病、胃腸出欠、過量投与及び自殺既遂各 1 例、エルロチニブ群で肺炎 5 例、呼吸困難及び突然死各 3 例、脳血管発作 2 例、下気道感染、誤嚥、喀血、胸水、肺臓炎、心筋梗塞、多臓器不全、意識変容状態及び血液量減少性ショック各 1 例であり、本薬群の呼吸困難、血栓性血小板減少性紫斑病、心筋梗塞、不全片麻痺、死亡、気道感染及び肺塞栓症各 1 例、エルロチニブ群の呼吸困難、喀血、多臓器不全及び肺炎各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

<審査の概略>

(1) 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で最も重要な臨床試験は、根治切除不能な局所進行又は遠隔転移を有する MTC 患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討した海外第Ⅲ相試験 (58 試験) であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

また、日本人における本薬の有効性及び安全性については、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (98 試験) を中心に評価する方針とした。

(2) 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、根治切除不能な局所進行又は遠隔転移を有する MTC に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

1) 対照群の設定について

申請者は、58 試験の計画時において、対象とされた根治切除不能な局所進行又は遠隔転移を有する MTC に対する標準的な治療法は確立していなかったことから、当該試験における対照薬としてプラセボを設定した旨を説明した。

機構は、申請者の説明を了承した。

2) 有効性の評価項目について

機構は、58 試験の主要評価項目として画像中央判定による PFS を設定したことの適切性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

根治切除不能な局所進行又は遠隔転移を有する MTC 患者では、頸部及び縦隔に原発病変を有しており、当該病変により、嚥下困難、頸部痛、嘔声、呼吸困難等の症状が発現する。また、遠隔転移を有する MTC 患者では、肝臓、肺、骨等における遠隔転移病変の増大に伴い、肝機能障害、呼吸困難、脊髄圧迫等の症状が発現する。さらに、MTC 細胞から過剰なカルシトニンが分泌され、下痢、潮紅等の症状が発現する (Thyroid 2009; 19: 565-612)。

当該患者において PFS が延長することは、これらの症状の発現を遅らせ、当該患者の生命の質 (QOL) を向上させることが期待されることから、臨床的意義があると考ええる。

以上より、58 試験の主要評価項目として画像中央判定による PFS を設定したことは適切であったと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

58試験の対象とされた根治切除不能な局所進行又は遠隔転移を有するMTC患者に対する治療目的は延命であることから、本薬の有効性を評価する上で、58試験の主要評価項目として全生存期間（以下、「OS」）を設定することが適切であったと考える。一方、上記の申請者の説明について一定の理解は可能であり、58試験の対象患者における有効性評価をPFSに基づいて行うことが可能な場合もあると考える。

以上より、58試験の有効性評価においては、主要評価項目とされた画像中央判定によるPFSの結果とともに、OSの結果についても確認する必要があると判断した。

3) 有効性の評価結果について

58 試験において、主要評価項目とされた画像中央判定による PFS の結果について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が示された（「<提出された資料の概略><評価資料> (2) 3) 海外第Ⅲ相試験」の項参照）。

また、感度分析として実施された実施医療機関判定による PFS の結果は下表のとおりであった。

	本薬群	プラセボ群
例数	231	100
死亡又は増悪数 (%)	101 (43.7)	62 (62.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	22.3 [19.8, 27.6]	8.3 [7.6, 13.5]
ハザード比 [95%CI] *1		0.40 [0.27, 0.58]
p 値 (両側) *2		<0.0001

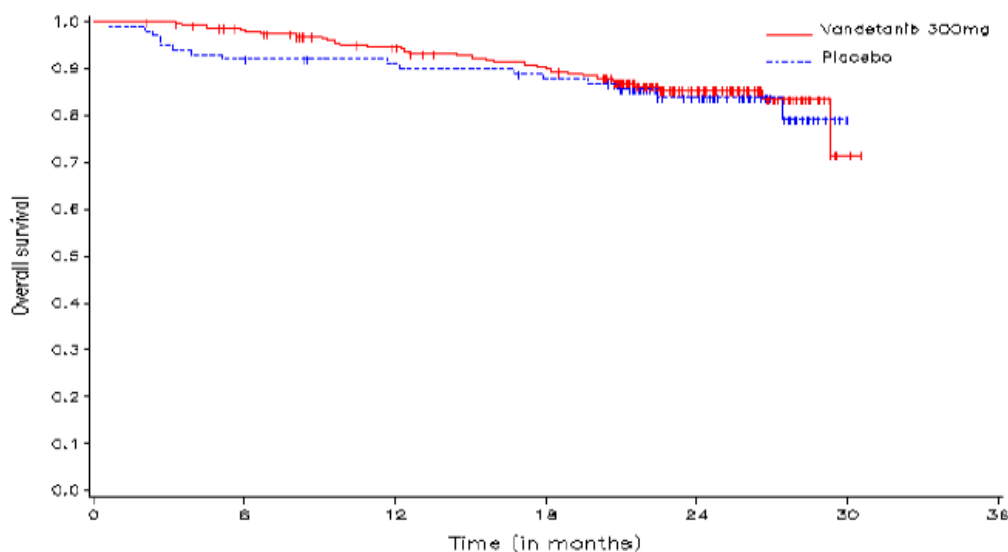
NE : 推定不能、*1 : Peto の方法、*2 : log-rank 検定

さらに、副次評価項目の一つとされたOSの中間解析(2009年7月31日データカットオフ)の結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ下表及び下図のとおりであった。なお、OSの解析時には、プラセボ群の57/100例(57.0%)が非盲検期に移行し本薬が投与されていた。

OS の中間解析結果 (FAS、2009 年 7 月 31 日データカットオフ)

	本薬 (Vandetanib) 群	プラセボ群
例数	231	100
死亡 (%)	32 (13.9)	16 (16.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [29.3, NE]	NE [NE, NE]
ハザード比 [99.98%CI] *1	0.89 [0.28, 2.85]	
p 値 (両側) *2	0.7121	

NE : 推定不能、*1 : Petoの方法、*2 : log-rank検定



n at months	0	6	12	18	24	30	36
Vandetanib 300mg	231	221	202	189	81	2	0
Placebo	100	92	88	84	44	0	0

OS の中間解析の Kaplan-Meier 曲線 (FAS、2009 年 7 月 31 日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

58 試験において、主要評価項目とされた画像中央判定による PFS に加えて、実施医療機関判定による PFS についても、本薬群のプラセボ群に対する優越性が示され、その効果の大きさは臨床的意義がある結果であった。また、OS の中間解析の結果から、プラセボ群と比較して本薬群で OS が劣る傾向は認められなかった。

以上の結果から、58 試験の対象患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

なお、機構は、OS の最終解析結果について申請者に照会中である。

4) 日本人患者における有効性について

98 試験において、副次評価項目の一つとされた画像中央判定評価による奏効率[95%CI] は、30.8% [9.1%, 61.4%] であった。なお、58 試験の副次評価項目とされた画像中央判定による奏効率 [95%CI] は、本薬群で 45.0% [38.5%, 51.7%] (104/231 例)、プラセボ群で 13.0% [7.1%, 21.2%] (13*/100 例) であった。

*: 奏効例 13 例中 12 例は、プラセボ中止後、本薬投与中に奏効が認められた。

機構は、上記の結果等から、日本人の MTC 患者に対する本薬の有効性は期待できると考える。

(3) 安全性について (有害事象については、「(iv) 臨床試験において認められた有害事象

等」の項参照)

機構は、以下に示す検討の結果、本薬投与時に注意を要する有害事象は、QT/QTc 間隔延長、ILD 関連事象、皮膚反応、高血圧、感染症、眼障害、腎障害、低カルシウム血症、肝障害、心臓障害、出血事象、可逆性後白質脳症候群、創傷治癒遅延、消化管閉塞及び消化管穿孔、並びに血中甲状腺刺激ホルモン（以下、「TSH」）増加であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきと考える。

機構は、58 試験及び 98 試験で実施された安全対策に関する詳細な内容について、申請者が医療現場に適切に情報提供し、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、慎重な患者選択が行われ、有害事象の徴候に対する厳重な観察や管理、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。ただし、現時点で得られている日本人 MTC 患者における本薬の安全性情報は極めて限定的であるため、製造販売後も継続的に情報収集を行う必要がある。

1) 安全性プロファイル及び国内外差について

申請者は、58 試験において認められた安全性に係る情報に基づき、MTC 患者における本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

58 試験（盲検期）における本薬群及びプラセボ群の安全性の概要は下表のとおりであった。

	安全性の概要（58 試験（盲検期））	
	例数（%）	
	本薬群 231 例	プラセボ群 99 例
全有害事象	230 (99.6)	90 (90.9)
Grade 3 以上の有害事象	128 (55.4)	24 (24.2)
重篤な有害事象	71 (30.7)	13 (13.1)
死亡に至った有害事象	5 (2.2)	2 (2.0)
投与中止に至った有害事象	28 (12.1)	3 (3.0)
休薬に至った有害事象	90 (39.0)	13 (13.1)
減量に至った有害事象	63 (27.3)	2 (2.0)

プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 10%以上高かった有害事象（本薬群、プラセボ群、以下、同順）は、下痢（55.4%、26.3%）、発疹（45.0%、11.1%）、高血圧（31.6%、5.1%）、頭痛（26.0%、9.1%）、悪心（33.8%、17.2%）、ざ瘡様皮膚炎（15.2%、2.0%）、ざ瘡（19.9%、5.1%）、光線過敏性反応（13.4%、0%）、心電図 QT 延長（14.3%、1.0%）及び皮膚乾燥（15.2%、5.1%）であり、5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、下痢（10.8%、2.0%）、高血圧（7.4%、0%）及び心電図 QT 延長（7.8%、1.0%）であった。また、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 1%以上高かった重篤な有害事象は、肺炎（2.2%、0%）、下痢（2.2%、0%）、尿路感染（1.3%、0%）、腹痛（1.3%、0%）、食欲減退（1.7%、0%）、高カルシウム血症（1.3%、0%）、高血圧クリーゼ（1.7%、0%）、高血圧（1.3%、0%）及びうつ病（1.3%、0%）であり、1%以上高かった投与中止に至った有害事象は、無力症（1.7%、0%）及び発疹（1.3%、0%）であった。

また、申請者は、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

98 試験における日本人患者及び 58 試験（盲検期）における外国人患者の安全性の概要は下表のとおりであった。

安全性の概要 (98 試験及び 58 試験 (盲検期))

	例数 (%)	
	日本人患者 (98 試験)	外国人患者 (58 試験 (盲検期))
	14 例	本薬群 231 例
全有害事象	14 (100)	230 (99.6)
Grade 3 以上の有害事象	7 (50.0)	128 (55.4)
重篤な有害事象	4 (28.6)	71 (30.7)
死亡に至った有害事象	0	5 (2.2)
投与中止に至った有害事象	1 (7.1)	28 (12.1)
休薬に至った有害事象	10 (71.4)	90 (39.0)
減量に至った有害事象	8 (57.1)	63 (27.3)

58 試験 (盲検期) の本薬群と比較して 98 試験で発現率が 20%以上高かった有害事象 (98 試験、58 試験、以下、同順) は、下痢 (78.6%、55.4%)、高血圧 (64.3%、31.6%)、タンパク尿 (35.7%、10.0%)、角膜混濁 (35.7%、5.2%)、斑状丘疹状皮疹 (35.7%、0.9%)、脱毛症 (28.6%、7.8%)、発熱 (28.6%、7.4%)、口内炎 (28.6%、5.2%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 (28.6%、1.3%)、浮腫 (28.6%、1.3%)、爪囲炎 (21.4%、1.3%) 及び倦怠感 (21.4%、0%) であった。また、58 試験 (盲検期) の本薬群と比較して 98 試験で発現率が 5%以上高く、複数例で認められた Grade 3 以上の有害事象は、発疹 (21.4%、3.5%) 及び高血圧 (14.3%、7.4%) であった。

一方、98 試験と比較して 58 試験 (盲検期) の本薬群で発現率が 20%以上高かった有害事象は認められなかった。98 試験と比較して 58 試験 (盲検期) の本薬群で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は心電図 QT 延長 (98 試験：0%、58 試験：7.8%) であった。また、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象のうち、日本人患者のみで 2 例以上発現した事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

58 試験 (盲検期) において、プラセボ群と比較して本薬群では Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現率が高いものの、死亡に至った有害事象の発現率に明らかな差異はなく、休薬、減量、投与中止等の適切な対応により、本薬投与による有害事象は管理可能と考える。ただし、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が高かった下痢、発疹、高血圧、頭痛、悪心、ざ瘡様皮膚炎、ざ瘡、光線過敏性反応、心電図 QT 延長及び皮膚乾燥については、本薬投与時に特に注意が必要であり、当該事象の発現状況等を、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。また、日本人の MTC 患者に対して本薬が投与された患者数は極めて限られており、国内外の MTC 患者における安全性プロファイルの比較には限界があるものの、臨床試験において、外国人患者と比較して日本人患者で Grade 3 以上の有害事象の発現率が高かった発疹、高血圧等については特に注意が必要であり、当該事象の発現状況については、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

以下の項では、58 試験 (盲検期) においてプラセボ群と比較して本薬群で発現率が高かった有害事象、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象及び重篤な有害事象に注目して、各事象の検討を行った。

2) QT/QTc 間隔延長

申請者は、本薬投与による QT/QTc 間隔延長に関して、i) 国内外の臨床試験における発現状況、ii) 発現時期及びリスク因子、iii) 臨床試験におけるモニタリング方法及び対応、並びに iv) 製造販売後の安全対策について、以下のように説明している。なお、58 試験及び 98 試験では QTcB に基づき用量調節が実施されたものの、QTcB と比較して Fridericia

法により補正した QT 間隔（以下、「QTcF」）の方がより正確である場合もあるとされていること（「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について」（平成 21 年 10 月 23 日付け薬食審査発 1023 第 1 号））から、上記 i）及び ii）については QTcF も検討した。

i) 国内外の臨床試験における QT/QTc 間隔延長の発現状況について

QT/QTc 間隔延長を示す有害事象として、MedDRA 基本語で心停止、心臓死、心細動、心肺停止、心電図異常、心電図再分極異常、心電図 U 波異常、心電図 QT 延長、心電図 QT 間隔異常、QT 延長症候群、先天性 QT 延長症候群、意識消失、心突然死、突然死、失神、トルサード ド ポアント、心室性不整脈、心室細動、心室粗動、心室性頻脈性不整脈及び心室性頻脈に該当する事象を集計した。

98 試験及び 58 試験（盲検期）における QT/QTc 間隔延長の発現状況は下表のとおりであった。

基本語 (MedDRA ver. 17.0)	例数 (%)					
	98 試験 14 例		58 試験（盲検期）			
			本薬群 231 例		プラセボ群 99 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
QT/QTc 間隔延長	4 (28.6)	0	36 (15.6)	20 (8.7)	4 (4.0)	3 (3.0)
心電図 QT 延長	3 (21.4)	0	33 (14.3)	18 (7.8)	1 (1.0)	1 (1.0)
心室性頻脈	0	0	1 (0.4)	0	0	0
意識消失	0	0	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (1.0)	0
失神	1 (7.1)	0	1 (0.4)	0	2 (2.0)	2 (2.0)

58 試験（盲検期）の本薬群において、重篤な QT/QTc 間隔延長は 3/231 例（1.3%：意識消失 2 例、心電図 QT 延長 1 例）に認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。QT/QTc 間隔延長により休薬、減量及び投与中止に至った患者は、それぞれ 19/231 例（8.2%）、19/231 例（8.2%）及び 2/231 例（0.9%）に認められた。また、98 試験において、重篤な QT/QTc 間隔延長の発現、並びに QT/QTc 間隔延長により本薬の休薬、減量及び投与中止に至った患者は認められなかった。

本薬投与による QTcF 値及び QTcB 値の変化（98 試験及び 58 試験（盲検期））

	例数 (%)					
	98 試験 14 例		58 試験（盲検期）			
			本薬群 231 例		プラセボ群 99 例	
	QTcF	QTcB	QTcF	QTcB	QTcF	QTcB
最大値						
>480msec	0	3 (21.4)	42 (18.2)	81 (35.1)	0	8 (8.1)
>500msec	0	0	17 (7.4)	26 (11.3)	0	1 (1.0)
>550msec	0	0	2 (0.9)	4 (1.7)	0	0
ベースラインからの増加（最大値）						
>30msec	11 (78.6)	9 (64.3)	208 (90.0)	201 (87.0)	12 (12.1)	19 (19.2)
>60msec	1 (7.1)	0	85 (36.8)	70 (30.3)	2 (2.0)	1 (1.0)
>100msec	0	0	7 (3.0)	5 (2.2)	0	0
ベースラインからの増加（最大値）の平均値 (msec)						
	40.3	35.9	56.0	50.9	16.7	19.6

申請用法・用量である本薬 300mg QD 単独投与を行った臨床試験の併合解析*（以下、「併合解析」）において、死亡に至った QTc 関連事象は、7/1839 例（0.4%：死亡 6 例、突然死

1例)に認められた。当該患者の詳細は、下表のとおりであった。

*: 固形癌患者を対象とした 01 試験及び 43 試験、乳癌患者を対象とした D4200C00002 試験、NSCLC 患者を対象とした D4200C00003 試験、D4200C00007 試験、D4200C00039 試験、D4200C00044 試験及び D4200C00057 試験、結腸直腸癌患者を対象とした D4200C00050 試験、並びに MTC 患者を対象とした D4200C00008 試験及び D4200C00058 試験（盲検期及び非盲検期）の併合解析。

QTc 関連事象により死亡に至った症例一覧（併合解析）

試験	年齢性別	原疾患	基本語	Grade	発現時期 (日)	直近の心電図評価			本薬との 因果関係	転帰	
						評価日 (日)	QTcF (msec)	QTc 延長			
D4200C00044	7	男	NSCLC	死亡	5	11	8	407	なし	なし	未回復
	6	男	NSCLC	死亡	5	20	16	399	なし	なし	未回復
	8	女	NSCLC	死亡	5	339	287	447	なし	なし	未回復
D4200C00057	8	男	NSCLC	死亡	5	88	81	421	なし	なし	未回復
	7	女	NSCLC	突然死	5	20	14	462	なし	なし	未回復
	7	女	NSCLC	死亡	5	20	15	459	なし	なし	未回復
	8	男	NSCLC	死亡	5	46	29	408	なし	なし	未回復

NSCLC：非小細胞肺癌、QTcF：QTc（Fridericia 補正值）

ii) QT/QTc 間隔延長の発現時期及びリスク因子について

58 試験（盲検期）の本薬群において、本薬投与開始から QT/QTc 間隔延長の初回発現までの期間中央値は、QTcB では 174（範囲：18～516）日、QTcF では 219（範囲：15～678）日であった。また、58 試験（盲検期）の本薬群において、QTc 間隔（QTcB 及び QTcF）が最大となった時期は、本薬投与開始からの期間中央値は、QTcB では 92（範囲：1～841）日、QTcF では 85（範囲：6～926）日であった。

QT/QTc 間隔延長のリスク因子について、内因性要因（性別、年齢、体重、人種、腎機能障害、肝機能障害、心機能障害、電解質異常等）別に QT/QTc 間隔延長の発現状況を検討した結果、58 試験（盲検期）の本薬群において、女性及び心血管系異常*を有していた患者では、QT/QTc 間隔延長の発現率が高い傾向があった（女性 25.8%（25/97 例）、男性 8.2%（11/134 例）、心血管系異常あり 32.1%（9/28 例）、心血管系異常なし 13.3%（27/203 例））。

*：心血管系異常として、MedDRA 器官別大分類で「心臓障害」に該当する事象を定義した。

iii) 臨床試験におけるモニタリング方法及び対応について

98 試験及び 58 試験では、先天性 QT 延長症候群を有する患者、QTc 間隔延長の既往がある患者、QTcB が 480msec 以上の患者、及び QTc 間隔を延長させる可能性がある薬剤を併用し QTcB が 460msec 以上の患者は除外された。また、QTc 間隔に影響を及ぼす可能性がある薬剤は使用が制限された。QTc 間隔のモニタリングとして、98 試験では本薬投与開始 4 週まで 1 週間ごと、それ以降は定期来院ごとに、58 試験では本薬投与開始 1、2 及び 4 週後、それ以降は定期来院ごとに、心電図検査及び臨床検査が実施された。また、QT/QTc 間隔延長が発現した場合には、本薬の投与に関して、以下の用量調節規定が設定されていた。

QT/QTc 間隔延長に関する休薬、減量及び投与中止規定 (98 試験及び 58 試験)

98 試験		58 試験		
QTcB	対応	QTcB	対応	
500msec 超	休薬 QTcB が 480msec 以下 まで回復後、1 段階減 量して再開	550msec 以上 又は ベースラインと比較して 100msec 以上増加	休薬	QTcB が 480msec 未満又はベース ラインまで回復 後、1 段階減量し て再開
	6 週間以内に 480msec 未満に低下しない場 合は投与中止	500msec 以上 550msec 未満 又は ベースラインと比較して 100msec 未満 60msec 以上増加	48 時間以内に 再度測定し、左 記基準を満たす 場合は休薬	

以上の方策を講じた結果、98 試験及び 58 試験において、MTC 患者に対する本薬の安全性が示されたと考える。

iv) 製造販売後の安全対策について

製造販売後の安全対策として、本薬投与により QT/QTc 間隔延長が発現する可能性があることから、先天性 QT 延長症候群の患者は禁忌に設定すべきであり、QTc 間隔に影響を及ぼす可能性がある薬剤の併用投与は、慎重に検討する必要があると考える。また、本薬投与後には、心電図検査に加えて、QTc 間隔に影響を及ぼす可能性がある血中 TSH 及び電解質（カリウム、カルシウム、マグネシウム等）の測定を定期的実施し、QTc 間隔が 500msec を超える場合は、本薬の投与を中断して適切な対応を行うよう、注意喚起する必要があると考える。

上記 i) ～ iv) における申請者の説明を踏まえ、機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬投与による QT/QTc 間隔延長が管理可能であった 58 試験及び 98 試験では、嚴重な QTc 間隔、血中電解質等のモニタリングが行われ、かつ当該事象の発現時に本薬の休薬、減量、投与中止等の適切な対応が行われた。したがって、下記の点について、添付文書、資材等を用いて適切に注意喚起するとともに、製造販売後も本薬投与による QT/QTc 間隔延長に関する情報を収集し、新たな知見が得られた場合には速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

- 臨床試験において設定された QTc 間隔に基づく用量調節規定。
- 臨床試験において設定された QTc 間隔に関する除外基準及び併用制限薬。
- 臨床試験における当該事象の発現状況。
- 臨床試験と同様の頻度で心電図検査等を実施し、当該事象が発現した場合には適切な対応を行う必要があること。

3) ILD 関連事象

申請者は、本薬投与による ILD 関連事象に関して、i) 国内外の臨床試験における発現状況、ii) 発現時期及びリスク因子、iii) 臨床試験におけるモニタリング方法及び対応並びに製造販売後の安全対策について、以下のように説明している。

i) 国内外の臨床試験における ILD 関連事象の発現状況について

ILD 関連事象として MedDRA 標準検索式で「間質性肺疾患」に該当する事象を集計した。

98 試験及び 58 試験（盲検期）における ILD 関連事象の発現状況は下表のとおりであった。

ILD 関連事象の発現状況（98 試験及び 58 試験（盲検期））

基本語 (MedDRA ver. 17.0)	例数 (%)					
	98 試験 14 例		58 試験（盲検期）			
			本薬群 231 例		プラセボ群 99 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
ILD 関連事象	1 (7.1)	1 (7.1)	2 (0.9)	2 (0.9)	0	0
肺臓炎	0	0	2 (0.9)	2 (0.9)	0	0
ILD	1 (7.1)	1 (7.1)	0	0	0	0

58 試験（盲検期）の本薬群において、重篤な ILD 関連事象は 2/231 例（0.9%：肺臓炎 2 例）で認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。ILD 関連事象により投与中止に至った患者は、1/231 例（0.4%）に認められ、休薬及び減量に至った患者は認められなかった。また、98 試験において、重篤な ILD 関連事象は 1/14 例（7.1%：ILD）に認められ、本薬との因果関係は否定されず、また、当該患者は ILD 関連事象により投与中止に至った。

ii) ILD 関連事象の発現時期及びリスク因子について

98試験及び58試験（盲検期及び非盲検期）において、本薬によりILD関連事象を発現した患者の詳細は、下表のとおりであった。

本薬によりILD関連事象を発現した患者一覧（98試験及び58試験（盲検期及び非盲検期））

試験	年齢	性別	有害事象	Grade	重篤性	発現時期 (日)	本薬との 因果関係	本薬の 対応	転帰
98 試験	4	女	ILD	3	重篤	223	あり	中止	回復
	4	男	肺臓炎	2	重篤	234	なし	継続	回復
			肺臓炎	3	重篤	277	なし	継続	回復
	5	男	肺臓炎	3	重篤	536	なし	中止	回復
58 試験	3	男	急性呼吸促迫症候群	4	重篤	674	なし	休薬	未回復
	4	女	肺浸潤	不明	重篤	1,245	なし	不明	未回復
	5	男	肺臓炎	不明	重篤	1,985	なし	不明	未回復
	6	男	肺臓炎	2	重篤	377	なし	継続	回復
	5	男	肺臓炎	不明	重篤	1,862	なし	不明	回復
			肺臓炎	不明	重篤	1,959	なし	不明	回復
			肺臓炎	不明	重篤	2,022	なし	不明	回復

本薬投与によるILD関連事象発現のリスク因子について、MTC患者を対象とした臨床試験成績を基に検討した結果、当該因子となる内因性要因（性別、年齢、体重、人種、腎機能障害、肝機能障害、心機能障害等）は特定できなかった。

ただし、外国人NSCLC患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（D4200C00057試験）における本薬単独群でのILD関連事象の発現率は1%未満であったものの、日本人NSCLC患者を対象に本薬を単独投与した国内第Ⅱ相試験（D4200C00039試験）では5.7%（3/53例）であり、うち1例*は死亡に至った。

*：6歳男性。本薬内服開始後60日目に病勢進行を認め、本薬の内服を終了した。その後、68日目に息切れを自覚し、病院を受診。胸部CTで右肺にすりガラス陰影を認め、ILD（Grade 4）と診断された。同日入院となりステロイド点滴を受けるも増悪し、102日目に死亡。ILDと本薬の因果関係は否定されなかった。

以上より、MTC患者においても、外国人患者と比較して日本人患者において当該事象の発現率が高い可能性は否定できないと考える。

iii) 臨床試験におけるモニタリング方法及び対応並びに製造販売後の安全対策について

98 試験では、ILD の既往がある患者及び活動性の ILD を合併している患者は除外された。また、ILD 関連事象のモニタリングとして、本薬投与開始 4 週まで 1 週間ごと、それ以降も定期来院ごとに胸部 X 線検査及び経皮的酸素飽和度 (SpO₂) 測定が実施され、12 週間ごとに胸部 CT 検査が実施された。また、呼吸困難、咳嗽及び発熱等の ILD の発現が疑われる症状が発現した場合には本薬を休薬するとともに画像検査を実施し、ILD 関連事象が発現した場合には本薬の投与を中止し、ステロイド投与等適切な対応を行うこととされた。

上記の方策を講じた結果、58 試験 (盲検期) において、プラセボ群と比較して、本薬群での Grade 3 以上の ILD 関連事象及び重篤な ILD 関連事象の発現率は高いものの、死亡に至った ILD 関連事象は認められなかった。

以上より、製造販売後の安全対策として、呼吸器症状を十分に観察し、ILD 関連事象の発現が認められた場合には、適切な処置をとるよう注意喚起を行う必要があると考える。

上記 i) ~ iii) における申請者の説明を踏まえ、機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬投与による ILD 関連事象が管理可能であった 58 試験及び 98 試験では、定期的な症状の観察及び画像検査による嚴重なモニタリングが行われ、かつ当該事象の発現時に本薬の休薬、減量、投与中止等の対応が行われた。したがって、下記の点について、添付文書、資材等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

- 臨床試験において設定された ILD 関連事象に基づく用量調節規定。
- 臨床試験における当該事象の発現状況。
- 定期的に画像検査等を実施し、当該事象が発現した場合には適切な対応を行う必要があること。

4) 皮膚反応

申請者は、本薬投与による皮膚反応について、以下のように説明している。

皮膚反応を示す有害事象として、MedDRA 器官別大分類で「皮膚及び皮下組織障害」及び基本語「サンバーン」に該当する事象を集計した。

98 試験及び 58 試験 (盲検期) において、いずれかの群で発現率が 10% 以上であった皮膚反応は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 10% 以上の皮膚反応 (98 試験及び 58 試験 (盲検期))

基本語	例数 (%)					
	98 試験 (MedDRA/J ver.13.1) 14 例		58 試験 (盲検期) (MedDRA ver.16.1)			
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
皮膚反応	13 (92.9)	3 (21.4)	208 (90.0)	17 (7.4)	23 (23.2)	0
発疹	6 (42.9)	3 (21.4)	104 (45.0)	8 (3.5)	11 (11.1)	0
ざ瘡	0	0	46 (19.9)	2 (0.9)	5 (5.1)	0
ざ瘡様皮膚炎	2 (14.3)	0	35 (15.2)	0	2 (2.0)	0
皮膚乾燥	1 (7.1)	0	35 (15.2)	0	5 (5.1)	0
光線過敏性反応	0	0	31 (13.4)	4 (1.7)	0	0
そう痒症	2 (14.3)	0	25 (10.8)	3 (1.3)	4 (4.0)	0
紅斑	0	0	23 (10.0)	2 (0.9)	3 (3.0)	0
斑状丘疹状皮疹	5 (35.7)	0	2 (0.9)	0	0	0
脱毛症	4 (28.6)	0	18 (7.8)	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	4 (28.6)	0	3 (1.3)	1 (0.4)	0	0

58 試験 (盲検期) の本薬群において、重篤な皮膚反応は 2/231 例 (0.9% : 光線過敏性反

応2例、そう痒症、発疹及び皮膚潰瘍各1例（重複あり）に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。皮膚反応により休薬、減量及び投与中止に至った患者は、それぞれ22/231例（9.5%）、10/231例（4.3%）及び4/231例（1.7%）に認められた。また、98試験において、重篤な皮膚反応の発現、並びに皮膚反応により休薬及び投与中止に至った患者は認められず、皮膚反応により減量に至った患者は、3/14例（21.4%）であった。

多形紅斑、SJS及び中毒性皮膚疹は、58試験及び98試験では発現が認められなかったものの、本薬300mg QD単独投与を行った臨床試験の併合解析では、それぞれ8例、6例及び2例に認められた。また、申請者は、本薬投与による皮膚反応に対する対応について、以下のように説明している。

58試験及び98試験では、NSCLC患者を対象とした臨床試験の結果に基づいて、本薬投与中及び投与中止後3～4週間は日焼け予防対策を推奨していた。また、皮膚反応が発現した場合には、対症療法（外用剤、抗菌薬、抗ヒスタミン薬）、本薬の休薬等、適切な対応を行うこととされた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬投与による皮膚反応について、①58試験において、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が高かったこと、②外国人患者と比較して日本人患者ではGrade3以上の皮膚反応の発現率が高かったこと、及び③臨床試験においてSJS等の重篤な皮膚反応の発現が認められたことから、本薬投与時には当該事象の発現に注意が必要であると考え。したがって、臨床試験における当該事象の発現状況について添付文書等を用いて適切に情報提供するとともに、予防処置、及び皮膚反応が発現した場合には、対症療法、本薬の休薬等の適切な対応がなされるよう、添付文書、資材等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

5) 高血圧

申請者は、本薬投与による高血圧について、以下のように説明している。

高血圧を示す有害事象として、MedDRA基本語「高血圧」、「高血圧クリーゼ」及び「進行性高血圧」に該当する事象を集計した。

98試験及び58試験（盲検期）における高血圧の発現状況は下表のとおりであった。

高血圧の発現状況（98試験及び58試験（盲検期））

基本語	例数 (%)								
	98試験 (MedDRA/J ver.13.1) 14例			58試験（盲検期）(MedDRA ver.16.1)					
				本薬群 231例			プラセボ群 99例		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
高血圧	9 (64.3)	2 (14.3)	0	76 (32.9)	18 (7.8)	3 (1.3)	5 (5.1)	0	0
高血圧	9 (64.3)	2 (14.3)	0	73 (31.6)	16 (6.9)	1 (0.4)	5 (5.1)	0	0
高血圧クリーゼ	0	0	0	5 (2.2)	3 (1.3)	1 (0.4)	0	0	0
進行性高血圧	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0

58試験（盲検期）の本薬群において、重篤な高血圧は7/231例（3.0%：高血圧クリーゼ4例、高血圧3例、進行性高血圧1例（重複あり））に認められ、高血圧クリーゼ、高血圧、高血圧クリーゼ及び高血圧、進行性高血圧の各1例は本薬との因果関係は否定されなかった。高血圧により休薬、減量及び投与中止に至った患者は、それぞれ8/231例（3.5%）、3/231例（1.3%）及び2/231例（0.9%）に認められた。また、98試験において、重篤な高血圧の発現、及び高血圧により投与中止に至った患者は認められず、高血圧により休薬及び減量に至った患者は、それぞれ1/14例（7.1%）及び1/14例（7.1%）に認められた。

機構は、臨床試験における高血圧を発現した患者に対する対応について説明を求め、申

請者は以下のように回答した。

58 試験及び 98 試験では、高血圧が発現した場合には、本薬の投与に関して、以下の用量調節規定が設定されていた。

高血圧の発現に基づく用量調節規定 (58 試験及び 98 試験)

重症度	対応
Grade 3 (収縮期血圧 \geq 160mmHg 又は 拡張期血圧 \geq 100mmHg)	降圧剤の投与を行い、血圧管理が可能な (Grade 1 又はベースラインに回復した) 場合、本薬の投与を継続。血圧管理が可能でない場合は、本薬の投与を中断する。血圧がベースラインに回復後、投与を再開する場合、投与量を減量する。
Grade 4 (悪性高血圧、神経障害を伴う 高血圧、高血圧クリーゼ)	本薬の投与を中断する。血圧がベースラインに回復後、投与を再開する場合、投与量を減量する。

58 試験の本薬群において、Grade 3 以上の高血圧を発現した患者は 21 例存在し、降圧薬投与又は本薬の休薬、減量、中止により当該患者のうち 11 例は回復、5 例は軽快したが、5 例は未回復であった。高血圧の持続期間は中央値で 261.5 日であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬投与による高血圧について、①58 試験 (盲検期) において、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が高く、Grade 3 以上の高血圧は本薬群でのみ 21/231 例 (9.1%) の患者に認められたこと、②外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かったこと、③58 試験において重篤な高血圧の発現が認められていること、及び④高血圧の回復又は軽快には長期間を要することから、本薬投与時には当該事象の発現に注意が必要であると考え。したがって、臨床試験における当該事象の発現状況について添付文書等で適切に情報提供するとともに、本薬投与開始前、及び投与中は定期的に血圧を測定し、高血圧が発現した場合には、降圧薬の投与、本薬の減量又は休薬等の適切な対応がなされるよう、添付文書、資材等を用いて適切に注意喚起する必要があると考える。

6) 感染症

申請者は、本薬投与による感染症について、以下のように説明している。

感染症を示す有害事象として、MedDRA 器官別大分類で「感染症及び寄生虫症」に該当する事象を集計した。

98 試験及び 58 試験 (盲検期) において、いずれかの群で発現率が 3% 以上であった感染症は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が3%以上の感染症（98試験及び58試験（盲検期））

基本語	例数 (%)					
	98試験 (MedDRA/J ver.13.1) 14例		58試験（盲検期）(MedDRA ver.16.1)			
			本薬群 231例		プラセボ群 99例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
感染症	11 (78.6)	1 (7.1)	115 (49.8)	19 (8.2)	36 (36.4)	5 (5.1)
鼻咽頭炎	3 (21.4)	0	26 (11.3)	0	9 (9.1)	0
上気道感染	1 (7.1)	0	19 (8.2)	0	4 (4.0)	0
尿路感染	1 (7.1)	0	18 (7.8)	1 (0.4)	6 (6.1)	1 (1.0)
インフルエンザ	0	0	16 (6.9)	0	3 (3.0)	1 (1.0)
気管支炎	1 (7.1)	0	12 (5.2)	0	7 (7.1)	1 (1.0)
肺炎	0	0	8 (3.5)	2 (0.9)	0	0
毛包炎	0	0	7 (3.0)	0	1 (1.0)	0
咽頭炎	0	0	5 (2.2)	0	3 (3.0)	0
胃腸炎	1 (7.1)	0	2 (0.9)	0	3 (3.0)	1 (1.0)
爪囲炎	3 (21.4)	0	3 (1.3)	0	0	0
喉頭炎	1 (7.1)	0	3 (1.3)	0	1 (1.0)	0
膿疱性皮疹	1 (7.1)	0	5 (2.2)	0	0	0
外陰部膻カンジダ症	1 (7.1)	0	0	0	1 (1.0)	0
創傷感染	1 (7.1)	0	0	0	0	0
細菌性膻炎	1 (7.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
腎盂腎炎	1 (7.1)	1 (7.1)	0	0	0	0

58試験（盲検期）の本薬群において、死亡に至った感染症は2/231例（0.9%：誤嚥性肺炎及びブドウ球菌性敗血症各1例）に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。重篤な感染症は22/231例（10.0%：肺炎5例、尿路感染3例、気管支炎、虫垂炎、憩室炎及び敗血症各2例、腹壁膿瘍、細菌性胃腸炎、ウイルス性胃腸炎、咬傷感染、喉頭炎、腎盂腎炎、ブドウ球菌感染、ブドウ球菌性敗血症及び気管炎各1例）に認められ、憩室炎1例は本薬との因果関係は否定されなかった。また、98試験において、重篤な感染症は1例（7.1%：腎盂腎炎）に認められ、本薬との因果関係は否定された。

以上より、58試験及び98試験において、Grade 3以上及び重篤な感染症の発現が報告されたものの、多くは本薬との因果関係が否定された。また、本薬投与による感染症発現のリスク因子について、当該因子となる内因性要因は特定できなかったことから、当該事象に関して、添付文書等を用いて注意喚起する必要はないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬投与による感染症について、58試験（盲検期）において、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が高く、重篤な感染症を発現し死亡に至った患者も認められたことから、本薬投与時には当該事象の発現に注意が必要であると考え。したがって、本薬投与中は患者の状態を十分に観察し、感染症が発現した場合には、抗菌薬の投与等の適切な対応がなされるよう、添付文書、資材等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

7) 眼障害

申請者は、本薬投与による眼障害について、以下のように説明している。

眼障害を示す有害事象として、MedDRA 器官別大分類で「眼障害」に該当する事象を集計した。

98試験及び58試験（盲検期）において、いずれかの群で発現率が2%以上であった有害事象の発現状況は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が2%以上の眼障害（98試験及び58試験（盲検期））

基本語 (MedDRA ver.17.1)	例数 (%)					
	98試験 14例		58試験（盲検期）			
			本薬群 231例		プラセボ群 99例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
眼障害	9 (64.3)	0	81 (35.1)	3 (1.3)	11 (11.1)	0
霧視	1 (7.1)	0	20 (8.7)	1 (0.4)	1 (1.0)	0
角膜混濁	5 (35.7)	0	12 (5.2)	0	0	0
角膜沈着物	0	0	11 (4.8)	0	0	0
眼乾燥	2 (14.3)	0	9 (3.9)	0	0	0
視力低下	0	0	6 (2.6)	1 (0.4)	2 (2.0)	0
視力障害	0	0	6 (2.6)	0	1 (1.0)	0
マイボーム腺機能不全	2 (14.3)	0	0	0	0	0
霰粒腫	1 (7.1)	0	0	0	0	0
角膜炎	1 (7.1)	0	0	0	0	0
角膜症	1 (7.1)	0	4 (1.7)	0	0	0
点状角膜炎	1 (7.1)	0	0	0	0	0
眼瞼機能障害	1 (7.1)	0	0	0	0	0

58試験（盲検期）の本薬群において、重篤な眼障害は2/231例（0.9%：緑内障及び霧視各1例）に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。眼障害により休業、減量及び投与中止に至った患者は、それぞれ3/231例（1.3%）、2/231例（0.9%）及び1/231例（0.4%）に認められた。また、98試験において、重篤な眼障害の発現、並びに眼障害により投与中止及び休業に至った患者は認められず、眼障害により減量に至った患者は、1/14例（7.1%）に認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬投与による眼障害について、①58試験において、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が高かったこと、②重篤な眼障害の発現が認められたこと、及び③毒性試験の結果から、リン脂質症により渦巻状角膜症が発現した結果、霧視等の症状が認められる可能性が示唆されていること（「3. (iii) <提出された資料の概略> (2) 1) ラット1カ月間反復経口投与毒性試験及び2) ラット6カ月間反復経口投与毒性試験」の項参照）から、本薬投与時には当該事象の発現に注意が必要であると考え。したがって、本薬投与中は患者の状態を十分に観察し、定期的な眼科診察等の適切な対応がなされるよう、添付文書、資材等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

8) 腎障害

申請者は、本薬投与による腎障害について、以下のように説明している。

腎障害を示す有害事象として MedDRA 標準検索式で「急性腎不全」及び「尿細管間質性疾患」並びに基本語「腎結石症」に該当する事象を集計した。

98試験及び58試験（盲検期）における腎障害の発現状況は下表のとおりであった。

腎障害の発現状況 (98 試験及び 58 試験 (盲検期))

基本語 (MedDRA ver.17.1)	例数 (%)					
	98 試験 14 例		58 試験 (盲検期)			
			本薬群 231 例		プラセボ群 99 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
腎障害	5 (35.7)	0	49 (21.2)	7 (3.0)	6 (6.1)	1 (1.0)
タンパク尿	5 (35.7)	0	23 (10.0)	0	2 (2.0)	0
腎結石症	1 (7.1)	0	10 (4.3)	3 (1.3)	1 (1.0)	0
血中クレアチニン増加	2 (14.3)	0	9 (3.9)	1 (0.4)	0	0
腎不全	0	0	4 (1.7)	3 (1.3)	1 (1.0)	1 (1.0)
血尿	2 (14.3)	0	4 (1.7)	0	1 (1.0)	0
無尿	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
腎機能障害	2 (14.3)	0	1 (0.4)	0	0	0
ヘモグロビン尿	0	0	1 (0.4)	0	1 (1.0)	0
多尿	0	0	1 (0.4)	0	0	0
糸球体濾過率減少	0	0	1 (0.4)	0	0	0
尿細管間質性腎炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0

58 試験 (盲検期) の本薬群において、重篤な腎障害は 4/231 例 (1.7% : 腎結石症 2 例、無尿、腎不全及び尿細管間質性腎炎各 1 例 (重複含む)) に認められ、尿細管間質性腎炎 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。腎障害により休薬及び投与中止に至った患者は、それぞれ 5/231 例 (2.2%) 及び 2/231 例 (0.9%) に認められ、減量に至った患者は認められなかった。また、98 試験において、重篤な腎障害の発現、並びに腎障害により減量及び投与中止に至った患者は認められず、腎障害により休薬に至った患者は 2/14 例 (14.3%) に認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬投与による腎障害について、58 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が高く、重篤な腎障害の発現が認められたことから、本薬投与時には当該事象の発現に注意が必要であると考え。したがって、本薬投与中は定期的に腎機能検査を実施し、異常が認められた場合には、本薬の休薬又は減量等の適切な対応がなされるよう、添付文書、資材等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

9) 低カルシウム血症

申請者は、本薬投与による低カルシウム血症について、以下のように説明している。

58 試験 (盲検期) において、低カルシウム血症は、本薬群で 25/231 例 (10.8%)、プラセボ群で 3/99 例 (3.0%) で認められ、Grade 3 以上の低カルシウム血症は、本薬群で 4/231 例 (1.7%)、プラセボ群で 1/99 例 (1.0%) で認められた。本薬群で、重篤な低カルシウム血症は 2/231 例 (0.9%) に認められ、うち 1 例* は本薬との因果関係は否定されなかった。低カルシウム血症により休薬、減量及び投与中止に至った患者は、認められなかった。また、98 試験において、低カルシウム血症は 2/14 例 (14.3%) に認められ、重篤な低カルシウム血症の発現、並びに低カルシウム血症により休薬、減量及び投与中止に至った患者は認められなかった。

* : 5 歳男性。本薬内服開始後 449 日目に低カルシウム血症 (Grade 4) を発現したが、本薬の投与は継続された。470 日目に心電図 QT 延長 (Grade 4) を発現し、精査目的に実施した負荷心電図検査後に、浮動性めまい、手の筋痙攣及び霧視が認められた。同日の血清カルシウム値は 4.7mg/dL (Grade 4) であり、心電図 QT 延長は低カルシウム血症によるものと判断された。本薬投与を中断し、終日心電図モニタリングを実施され、グルコン酸カルシウムを投与されたところ、低カルシウム血症は回復し、その後、本薬の投与を再開された。

Grade 2 以上の低カルシウム血症の患者は 58 試験及び 98 試験から除外された。また、本薬投与開始後は定期的に血清カルシウム値が測定され、低カルシウム血症が発現した場合には必要に応じてカルシウム補給が行われた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬投与による低カルシウム血症について、①58 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が高かったこと、②58 試験において重篤な低カルシウム血症の発現が認められたこと、及び③一般的に低カルシウム血症は QT/QTc 間隔延長のリスク因子となり得ることから、本薬投与時には当該事象の発現に注意が必要であると考え。したがって、本薬投与中は定期的に血清カルシウム値を測定し、低カルシウム血症が発現した場合には、カルシウム製剤の投与等の適切な対応がなされるよう、添付文書、資材等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

10) 肝障害

申請者は、本薬投与による肝障害について、以下のように説明している。

肝障害を示す有害事象として MedDRA 標準検索式で「薬剤に関連する肝障害－重症事象のみ」及び「肝臓関連臨床検査、徴候および症状」に該当する事象を集計した。

98 試験及び 58 試験（盲検期）における肝障害の発現状況は下表のとおりであった。

肝障害の発現状況（98 試験及び 58 試験（盲検期））

基本語 (MedDRA ver.17.1)	例数 (%)					
	98 試験 14 例		58 試験（盲検期）			
	全 Grade	Grade 3 以上	本薬群 231 例	Grade 3 以上	プラセボ群 99 例	Grade 3 以上
肝障害	3 (21.4)	1 (7.1)	19 (8.2)	2 (0.9)	2 (2.0)	0
AST 増加	1 (7.1)	0	10 (4.3)	1 (0.4)	1 (1.0)	0
ALT 増加	1 (7.1)	0	9 (3.9)	1 (0.4)	1 (1.0)	0
トランスアミナーゼ増加	0	0	5 (2.2)	1 (0.4)	0	0
血中 ALP 増加	1 (7.1)	0	2 (0.9)	0	1 (1.0)	0
腹水	1 (7.1)	1 (7.1)	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	0	0	1 (0.4)	0	1 (1.0)	0
肝機能異常	0	0	1 (0.4)	0	0	0
肝腫大	0	0	1 (0.4)	0	0	0

AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、ALP：アルカリホスファターゼ

58 試験（盲検期）において、重篤な肝障害は認められなかった。肝障害により休業及び減量に至った患者は、それぞれ 3/231 例（1.3%）及び 1/231 例（0.4%）に認められ、投与中止に至った患者は認められなかった。98 試験において、重篤な肝障害は、1 例（7.1%：腹水）に認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。肝障害により休業及び減量に至った患者は、それぞれ 1/14 例（7.1%）及び 1/14 例（7.1%）に認められ、投与中止に至った患者は認められなかった。いずれの試験においても、Hy's law（Guidance for industry. Drug-Induced Liver Injury: premarketing Clinical Evaluation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. July 2009 に基づき定義）に該当する肝障害は認められなかった。

また、58 試験（盲検期）において、ベースラインから 1 以上の Common Terminology Criteria for Adverse Events（以下、「CTCAE」）Grade の悪化を認めた血中 AST 上昇は、本薬群で 63/231 例（27.3%）、プラセボ群で 8/99 例（8.1%）、血中 ALT 上昇は、本薬群で 107/231 例（46.3%）、プラセボ群で 12/99 例（12.1%）に認められた。Grade 3 以上の血中 AST 上昇はいずれの群でも認められなかったが、Grade 3 以上の血中 ALT 上昇は本薬群で 4/231 例

(1.7%) に認められ、プラセボ群では認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬投与による肝障害について、58 試験においてプラセボ群と比較して本薬群で発現率が高く、また、98 試験において重篤な肝障害の発現が認められたことから、本薬投与時には当該事象の発現に注意が必要であると考え。したがって、本薬投与中は定期的に肝機能検査を実施し、異常が認められた場合には、本薬の休薬等の適切な対応がなされるよう、添付文書、資材等を用いて適切に注意喚起する必要があると判断した。

11) 心臓障害 (QTc 関連事象を除く)

申請者は、本薬投与による心臓障害について、以下のように説明している。

心臓障害を示す有害事象として、MedDRA 器官別大分類で「心臓障害」及び高位用語で「心血管系検査 (酵素検査を除く)」から QTc 関連事象に該当する基本語を除いた事象を集計した。

98 試験及び 58 試験 (盲検期) において、いずれかの群で発現率が 1%以上であった心臓障害の発現状況は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 1%以上の心臓障害 (98 試験及び 58 試験 (盲検期))

基本語 (MedDRA ver.17.0)	例数 (%)					
	98 試験 14 例		58 試験 (盲検期)			
	全 Grade	Grade 3 以上	本薬群 231 例		プラセボ群 99 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
心臓障害	4 (28.6)	0	38 (16.5)	6 (2.6)	14 (14.1)	2 (2.0)
動悸	3 (21.4)	0	6 (2.6)	0	2 (2.0)	0
血圧上昇	0	0	5 (2.2)	0	0	0
狭心症	0	0	4 (1.7)	0	1 (1.0)	0
徐脈	0	0	4 (1.7)	0	0	0
洞性徐脈	0	0	4 (1.7)	0	0	0
上室性期外収縮	1 (7.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
頻脈	0	0	2 (0.9)	1 (0.4)	2 (2.0)	0
左脚ブロック	0	0	2 (0.9)	0	1 (1.0)	0
不整脈	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.0)	0
上室性頻脈	0	0	1 (0.4)	0	1 (1.0)	0
上室性不整脈	0	0	0	0	1 (1.0)	0
心電図 ST 部分上昇	0	0	0	0	1 (1.0)	0
心嚢液貯留	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
心嚢内出血	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
洞性頻脈	0	0	0	0	1 (1.0)	0
WPW 症候群	0	0	0	0	1 (1.0)	0
心電図 T 波振幅増加	0	0	0	0	1 (1.0)	0

WPW : ウォルフ・パーキンソン・ホワイト

58 試験 (盲検期) の本薬群において、死亡に至った心臓障害は 1/231 例 (0.4% : 不整脈及び急性心不全) に認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。重篤な心臓障害は 4/231 例 (1.7% : 不整脈、急性心不全、心房細動、徐脈、心膜炎各 1 例 (重複含む)) に認められ、心膜炎以外は本薬との因果関係は否定されなかった。心臓障害により休薬、減量及び投与中止に至った患者は、それぞれ 6/231 例 (2.6%)、1/231 例 (0.4%) 及び 1/231 例 (0.4%) に認められた。また、98 試験において、重篤な心臓障害の発現、並びに心臓障害により休薬、減量及び投与中止に至った患者は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬投与による心臓障害について、58 試験において、重篤な心臓障害の発現及び心臓障害により死亡に至った患者が認められたことから、本薬投与時には当該事象の発現に注意が必要であると考え。したがって、臨床試験における心臓障害の発現状況について、医療現場に適切に情報提供するとともに、本薬投与中は患者の状態を十分に観察し、心臓障害が発現した場合には、本薬を休薬する等の適切な対応がなされるよう、添付文書、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

12) その他

申請者は、本薬の作用機序及び甲状腺癌に対する既承認の薬剤における有害事象の発現状況を基に、本薬の投与により発現することが懸念される i) 出血事象、ii) 可逆性後白質脳症候群 (以下、「PRES」)、iii) 創傷治癒遅延、iv) 消化管閉塞及び消化管穿孔、並びに v) 血中 TSH 上昇について、以下のように説明している。

i) 出血事象

出血事象を示す有害事象として MedDRA 標準検索式で「出血」に該当する事象を集計した。

本薬投与による出血事象については、58 試験 (盲検期) 本薬群で 37/231 例 (16.0%)、プラセボ群で 12/99 例 (12.1%)、98 試験で 4/14 例 (28.6%) に認められた。重篤な出血事象は 58 試験本薬群で 3/231 例 (1.3% : 喀血、胃腸出血及び国際標準比増加各 1 例) に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。

ii) PRES

本薬投与による PRES については、58 試験及び 98 試験では発現が認められなかったものの、他の臨床試験及び海外の製造販売後の自発報告において 4 例が報告されている。

iii) 創傷治癒遅延

創傷治癒遅延を示す有害事象として、MedDRA 基本語、「腹部創離開」、「治癒不良」、「創合併症」、「創離開」、「術後創感染」、「創腐敗」、「術後創合併症」、「創部膿瘍」、「創壊死」、「創部分泌」、「創傷感染」、「膿創」、「創傷出血」、「創部炎症」及び「創傷血腫」に該当する事象を集計した。

本薬投与による創傷治癒遅延については、58 試験 (盲検期) の本薬群で 2/231 例 (0.9%) に認められたが、プラセボ群では発現が認められなかった。98 試験で 1/14 例 (7.1%) に発現が認められた。いずれの試験においても、重篤な創傷治癒遅延の発現は認められなかった。

iv) 消化管閉塞及び消化管穿孔

消化管閉塞及び消化管穿孔を示す有害事象として、MedDRA 標準検索式で「消化管の穿孔」及び「消化管の閉塞」に該当する事象を集計した。

本薬投与による消化管閉塞及び消化管穿孔については、58 試験 (盲検期) の本薬群で 3/231 例 (1.3%) に認められたが、プラセボ群では発現が認められなかった。98 試験では発現が認められなかった。重篤な消化管閉塞及び消化管穿孔は、2/231 例 (0.9% : イレウス、小腸穿孔、腹壁膿瘍及び腹膜炎各 1 例 (重複あり)) に認められ、小腸穿孔 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

v) 血中 TSH 増加

本薬投与による血中 TSH 増加*は 58 試験 (盲検期) の本薬群で 43/231 例 (18.6%)、プラセボ群で 1/99 例 (1.0%)、98 試験で 3/14 例 (21.4%) に認められた。重篤な血中 TSH 増加はいずれの試験でも認められなかった。甲状腺ホルモン剤 (以下、「T4」) 補充量の増加が必要になった患者は、58 試験本薬群で 114/231 例 (49.3%)、プラセボ群で 17/99 例 (17.0%)、

98 試験で 2/14 例 (14.3%) に認められた。

*: ベースラインの TSH 値が正常の患者において、2 回以上の追跡評価時点で TSH が基準値上限の 3 倍を超えた場合、又は、ベースラインの TSH 値が正常上限を超える患者において、2 回以上の追跡評価時点で TSH がベースライン値の 3 倍を超えた場合。

上記 i) ~ v) における申請者の説明を踏まえ、機構が考察した内容は、以下のとおりである。

- 58 試験において、重篤な出血事象が発現していること等から、本薬投与時には出血事象の発現に注意が必要であると考え。したがって、臨床試験における出血事象の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供するとともに、本薬投与時には患者を慎重に選択し、出血事象が発現した場合には、適切な対応がなされるよう、添付文書、資材等を用いて適切に注意喚起する必要があると考える。
- 58 試験及び 98 試験では PRES の発現が認められなかったものの、本薬投与による有害事象として報告されていることについて、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。
- 58 試験及び 98 試験では創傷治癒遅延の発現率は低いものの、下記の点を考慮すると、本薬投与時には創傷治癒遅延の発現に注意が必要であると考え。したがって、臨床試験における創傷治癒遅延の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供するとともに、本薬投与時には患者を慎重に選択し、創傷治癒遅延が発現した場合には、適切な対応がなされるよう、添付文書、資材等を用いて適切に注意喚起する必要があると考える。
 - 本薬と同様に、血管新生阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤において、当該事象の発現が報告されていること (Nat Rev Clin Oncol 2009; 6: 465-477)。
 - 58 試験及び 98 試験において、4 週間以内に大手術を受けた患者が除外されたため、当該患者に対する本薬の安全性は不明であること。
- 58 試験において、重篤な消化管穿孔が発現していること等から、本薬投与時には当該事象の発現に注意が必要であると考え。したがって、臨床試験における消化管穿孔の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供するとともに、当該事象が発現した場合には適切な対応がなされるよう、添付文書、資材等を用いて適切に注意喚起する必要があると考える。
- 58 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で血中 TSH 増加の発現率が高かったこと、血中 TSH 増加は甲状腺機能低下症を反映しており、一般的に甲状腺機能低下症は QT/QTc 間隔延長のリスク因子となり得ることから、本薬投与中は定期的に血中 TSH 値を測定し、血中 TSH 増加が発現した場合には、甲状腺機能低下症を念頭に置き、必要に応じて T4 投与等の適切な対応がなされるよう、添付文書、資材等を用いて適切に注意喚起する必要があると考える。

(4) 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は「根治切除不能な局所進行又は転移を伴う甲状腺髄様癌」と設定されていた。

機構は、「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、根治切除不能な局所進行又は転移を伴う MTC 患者に対する本薬の臨床的有用性は示されたと考えることから、申請効能・効果を記載整備した上で、本薬の効能・効果を「根治切除不能な甲状腺髄様癌」と設定することが適切であると判断した。

本薬の投与対象について

海外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の教科書における、根治切除不能な MTC に対する本薬の記載内容については、以下のとおりであった。なお、国内の「甲状腺腫瘍診療

ガイドライン 2010 年版 日本内分泌外科学会・日本甲状腺外科学会編」(金原出版株式会社、2010 年)において、本薬に関する記載はなかった。

<診療ガイドライン>

- 米国 National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology Thyroid Carcinoma (以下、「NCCN ガイドライン」) (v.2.2014) :
根治切除不能な MTC に対して、臨床症状を有する場合又は病変の増大傾向を認める場合、本薬が推奨される (Category 1)。
Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
- 米国 National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) (2015 年 4 月 2 日版) :
根治切除不能な局所進行又は遠隔転移を有する MTC 患者に対して本薬が投与される。

<教科書>

- DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 10th edition (Lippincott Williams & Wilkins 2014, PA, USA) :
全身化学療法は重大な毒性を有する可能性があることから、根治切除不能の局所進行又は進行性 (腫瘍径が 1 年で 20%超増大) の MTC においてのみ使用するべきである。
- 新臨床腫瘍学 改訂第 3 版 (南江堂、2012 年) :
本薬は、MTC 患者に対して有効である可能性が示唆されている。

また、海外のガイドライン及び教科書では、無症候性かつ進行が遅い MTC 患者においては、まず、経過観察することが推奨されていることから、機構は、MTC 患者における本薬の投与対象について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

根治切除不能な局所進行又は遠隔転移を有する MTC 患者を対象とした 58 試験において、カルシウム倍加時間が長く進行度が低いと考えられる患者においても、本薬の有効性を示す傾向が確認された。したがって、根治切除不能な局所進行又は遠隔転移を有する MTC 患者であれば、病勢進行に伴う症状の有無や進行度によって、本薬の治療対象を制限する必要はないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項での検討の結果、申請者の説明を了承し、本薬の効能・効果を「根治切除不能な甲状腺髄様癌」と記載整備した上で設定することは可能と判断した。

(5) 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は「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。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する使用上の注意において、以下の内容が設定されていた。

- 本薬の用量調節の目安
- 腎機能障害患者における開始用量

機構は、「3. (ii) <審査の概略> (2) 薬物動態学的相互作用について」及び「(ii) <審査の概略> (2) 腎機能障害患者に対する本薬の投与について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量については、申請どおり上記の内容を設定することが適切であると判断した。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項については、上記の申請者の設定に加えて、以下の内容を設定することが適切であると判断した。

- 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。

1) 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

進行固形癌患者を対象に、本薬の最大耐量を検討する目的で実施された海外第 I 相試験 (01 試験) において、1 日投与量として 300mg を超える用量で本薬を投与した場合に、用量制限毒性 (発疹及び下痢) の発現が認められたことから、推奨投与量は 300mg であると判断された。当該用法・用量により 58 試験が実施され、当該試験において根治切除不能な局所進行又は転移を伴う MTC 患者に対する本薬の有効性及び安全性が示された。また、58 試験と同様の用法・用量で実施された 98 試験において、当該用法・用量は日本人 MTC 患者に対して忍容可能であった。

以上より、根治切除不能な MTC に対する本薬の用法・用量として、58 試験及び 98 試験で設定された用法・用量に基づき設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

2) 本薬の用量調節について

申請者は、本薬の用量調節の設定根拠について、以下のように説明している。

58 試験及び 98 試験において、発現した有害事象の重症度等により、本薬の休薬・減量規定が具体的に設定され、当該規定に従うことにより本薬投与による有害事象は管理可能であったことから、本薬の用法・用量に関連する使用上の注意の項において、58 試験及び 98 試験における休薬・減量規定を参考にした下記の規定を設定した。また、500msec を超える QT/QTc 間隔延長が認められた場合には、本薬の投与を中止し、適切な処置を行うべきであると考えことから、添付文書において当該内容を注意喚起する必要があると考える。

- 重度の副作用 (Grade 3 以上) 又は QT/QTc 間隔延長が認められた場合は、本薬を休薬し、副作用が回復又は Grade 1 に改善後に、減量して再開すること。1 日投与量を 300mg から 200mg に減量し、その後必要であれば 100mg に減量する。Grade は CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) に準ずる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、QT/QTc 間隔延長が発現した場合、58 試験と 98 試験とで異なる用量調節規定が用いられており (「(3) 2) QT/QTc 間隔延長」の項参照)、当該差異が本薬の安全性に及ぼす影響は検討されていないことから、より厳密な基準である 98 試験での規定を記載した上で、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、下記の旨を設定することが適切であると判断した。

- Grade 3*以上の副作用が発現した場合には、本薬を休薬すること。本薬の休薬により副作用が回復又は Grade 1 にまで軽快した場合には、本薬を減量して再開できること。
- QT/QTc 間隔延長が発現した場合の用量調節については、98 試験における規定を参考に、本薬を休薬、減量、再開すること。
- 本薬を減量する場合には、1 日 1 回 200mg 又は 100mg に減量すること。

*: 重症度の判定は CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) に基づいて行う。

3) 腎機能障害患者における開始用量について

申請者は、腎機能障害患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

腎機能障害患者を対象とした海外第 I 相試験 (22 試験) において、軽度、中等度及び重度腎機能障害患者における本薬の AUC は、腎機能が正常な健康成人と比較して、それぞれ 43、58 及び 74% 高値であった (「(ii) <提出された資料の概略> (5) 腎機能障害患者を対象とした海外第 I 相試験」の項参照)。

98 試験では、22 試験の結果等を踏まえ、中等度の腎機能障害患者では本薬の開始用量を

200mg に減量する規定が設定された。中等度の腎機能障害患者は 1 例が組み入れられ、Grade 3 の発疹が発現したため、本薬を 100mg に減量したものの、休薬又は減量によって有害事象は管理可能であった。

また、58 試験（盲検期）で、軽度及び中等度の腎機能障害患者における本薬群の安全性の概要は、下表のとおりであった。

	例数（%）		
	本薬群		
	腎機能正常 165 例	軽度 腎機能障害 60 例	中等度 腎機能障害 6 例
全有害事象	165 (100)	59 (98.3)	6 (100)
Grade 3 以上の有害事象	87 (52.7)	37 (61.7)	5 (83.3)
重篤な有害事象	46 (27.9)	23 (38.3)	3 (50.0)
投与中止に至った有害事象	17 (10.3)	10 (16.7)	1 (16.7)
休薬に至った有害事象	64 (38.8)	30 (50.0)	6 (100)
減量に至った有害事象	18 (10.9)	8 (13.3)	0

58 試験において、軽度の腎機能障害患者における本薬の忍容性は、腎機能正常の患者と同様に概ね良好であり、本薬を休薬及び減量することにより有害事象の管理は可能であった。中等度の腎機能障害患者において、6 例全例が有害事象により休薬し、うち 5 例で 200mg に減量したものの、本薬の休薬又は減量によって有害事象は管理可能であった。重度の腎機能障害患者は、58 及び 98 試験いずれにおいても除外されていたことから、当該患者に対する本薬の安全性及び有効性は不明である。

以上の結果から、腎機能障害患者における本薬の投与について、以下のように判断した。

- 軽度の腎機能障害患者においては、本薬の開始用量を減量する必要はないと考えるものの、慎重に投与する必要がある。
- 中等度の腎機能障害患者においては、本薬の開始用量を 200mg と設定することが適切である。
- 重度の腎機能障害を有する MTC 患者に対する本薬の投与経験はなく、当該患者における安全性及び有効性は確立されていないため、本薬の投与は推奨されない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

58 試験及び 98 試験における有害事象の発現状況等を踏まえると、腎機能障害患者に本薬を投与する際には、腎機能障害の重症度別に開始用量の減量を検討する必要がある旨の申請者の説明については、一定の理解は可能である。しかしながら、中等度の腎機能障害患者に対して本薬の開始用量を 1 日 1 回 200mg と設定した際の、本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は極めて限られており、現時点において、当該開始用量の適切性について結論付けることは困難であると考ええる。

以上より、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、下記の旨を設定するとともに、22 試験の結果及び 98 試験における腎機能障害患者に対する開始用量の設定を添付文書で情報提供することが適切と考える。

- 腎機能障害患者では、本薬の血中濃度が上昇することが報告されているため、本薬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。

4) 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与について

申請者は、本薬と他の抗悪性腫瘍剤を併用投与した際の有効性及び安全性に関する成績は得られていないことから、他の抗悪性腫瘍剤との併用は推奨されない旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承し、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、本薬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旨を注意喚起することが適切であると考えている。

(6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与されたすべての MTC 患者を対象とした全例調査方式の製造販売後調査（以下、「本調査」）の実施を計画している。

本調査の重点調査項目については、58 試験及び 98 試験における有害事象の発現状況に基づき、注目すべき項目として、QT/QTc 間隔延長、ILD 及び合併症として心臓障害を有する患者を設定した。

目標症例数については、98 試験における重点調査項目に設定した事象の発現率に基づき、100 例と設定した。

観察期間については、58 試験において、本薬投与開始から初めて有害事象が発現するまでの期間がほぼ 1 年で定常状態であったことから、1 年間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人 MTC 患者に対して本薬を投与した際の安全性情報は極めて限られていることから、本薬が投与された全例を対象とした製造販売後調査を行い、迅速かつ偏りなく情報を収集し、得られた安全性情報を迅速に医療現場に提供する必要があると考える。

本調査の重点調査項目としては、申請者が設定した項目である QT/QTc 間隔延長及びILDのみを設定し、心臓障害のある患者については、患者の背景情報として情報収集することで差し支えないと考える。また、目標症例数及び観察期間については、申請者の計画した内容で差し支えないと考える。

(iv) 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

(1) 国内第 I / II 相試験 (D4200C00098 試験)

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

発現率が 20%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver 17.0)	例数 (%)	
	本薬群 14 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	14 (100)	7 (50.0)
胃腸障害		
下痢	11 (78.6)	2 (14.3)
悪心	5 (35.7)	0
口内炎	4 (28.6)	0
皮膚及び皮下組織障害		
発疹	6 (42.9)	3 (21.4)
斑状丘疹状皮膚疹	5 (35.7)	0
脱毛症	4 (28.6)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	4 (28.6)	0

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver 17.0)	例数 (%)	
	本薬群 14 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
感染症及び寄生虫症		
鼻咽頭炎	3 (21.4)	0
爪囲炎	3 (21.4)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲労	4 (28.6)	1 (7.1)
浮腫	4 (28.6)	0
発熱	4 (28.6)	0
倦怠感	3 (21.4)	0
眼障害		
角膜混濁	5 (35.7)	0
臨床検査		
心電図 QT 延長	3 (21.4)	0
代謝及び栄養障害		
食欲減退	5 (35.7)	0
血管障害		
高血圧	9 (64.3)	2 (14.3)
呼吸器、胸部及び縦隔障害		
発声障害	3 (21.4)	0
神経系障害		
浮動性めまい	4 (28.6)	0
腎及び尿路障害		
タンパク尿	5 (35.7)	0
心臓障害		
動悸	3 (21.4)	0

重篤な有害事象は、4/14 例 (28.6%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、腎盂腎炎、ILD、倦怠感、疲労及び腹水各 1 例 (7.1%) であった。このうち、ILD、倦怠感、疲労及び腹水各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、1/14 例 (7.1%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、ILD 1 例 (7.1%) であり、本薬との因果関係が否定されなかった。

(2) 海外第Ⅱ相試験 (D4200C00008 試験)

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

発現率が 20%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver 12.1)	例数 (%)	
	本薬群 30 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	30 (100)	24 (80.0)
全身障害及び投与局所様態		
疲労	20 (66.7)	2 (6.7)
末梢性浮腫	8 (26.7)	0
無力症	6 (20.0)	0
温度変化不耐症	6 (20.0)	0
胃腸障害		
下痢	22 (73.3)	3 (10.0)
悪心	20 (66.7)	3 (10.0)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver 12.1)	例数 (%)	
	本薬群 30例	
	全 Grade	Grade 3 以上
嘔吐	13 (43.3)	2 (6.7)
便秘	11 (36.7)	1 (3.3)
腹痛	7 (23.3)	0
口内乾燥	6 (20.0)	1 (3.3)
消化不良	6 (20.0)	0
食道炎	6 (20.0)	0
皮膚及び皮下組織障害		
発疹	20 (66.7)	1 (3.3)
皮膚乾燥	9 (30.0)	0
ざ瘡	6 (20.0)	1 (3.3)
神経系障害		
頭痛	14 (46.7)	1 (3.3)
浮動性めまい	10 (33.3)	0
味覚異常	10 (33.3)	0
代謝及び栄養障害		
食欲減退	15 (50.0)	1 (3.3)
低カルシウム血症	7 (23.3)	2 (6.7)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
咳嗽	8 (26.7)	0
副鼻腔うっ血	7 (23.3)	0
呼吸困難	6 (20.0)	0
感染症及び寄生虫症		
尿路感染	7 (23.3)	0
臨床検査		
心電図 QT 延長	8 (26.7)	6 (20.0)
血管障害		
高血圧	11 (36.7)	4 (13.3)
眼障害		
霧視	7 (23.3)	0
精神障害		
不安	6 (20.0)	1 (3.3)
不眠症	6 (20.0)	0

重篤な有害事象は、11/30例 (36.7%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、出血性腸憩室炎、胃腸管閉塞、結腸癌、嚥下障害、血性下痢、痙攣、悪心、嘔吐、高窒素血症、高カルシウム血症、急性膵炎、心電図 QT 延長、胃腸炎、心不全、蓄膿、肺炎、副鼻腔炎及び脳ニューロパチー各 1 例 (3.3%) であった。このうち、嚥下障害、血性下痢、痙攣、心電図 QT 延長、蓄膿、肺炎及び脳ニューロパチー各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、7/30例 (23.3%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、心電図 QT 延長 2 例 (6.7%)、胃腸管閉塞、結腸癌、血性下痢、悪心、心不全、ざ瘡、血中クレアチニン増加及び血中尿素増加各 1 例 (3.3%) であった。このうち、心電図 QT 延長 2 例、血性下痢、悪心、ざ瘡、血中クレアチニン増加及び血中尿素増加各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

(3) 海外第Ⅱ相試験 (D4200C00068 試験)

有害事象は、18/19例 (94.7%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、17/19例 (89.5%) に認められた。発現率が 15%以上の有害事象は下表のとおりであった。

発現率が15%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver 10.1)	例数 (%)	
	本薬群 19例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	18 (94.7)	6 (31.6)
皮膚及び皮下組織障害		
発疹	5 (26.3)	0
光線過敏性反応	3 (15.8)	0
胃腸障害		
下痢	9 (47.4)	0
便秘	4 (21.1)	0
悪心	3 (15.8)	0
全身障害及び投与局所様態		
疲労	8 (42.1)	0
筋骨格系及び結合組織障害		
背部痛	3 (15.8)	0
代謝及び栄養障害		
食欲不振	4 (21.1)	1 (5.3)
血管障害		
高血圧	3 (15.8)	1 (5.3)

重篤な有害事象は、4/19例(21.1%)に認められた。認められた重篤な有害事象は、褐色細胞腫2例(10.5%)、尿崩症及び嚥下性肺炎各1例(5.3%)であった。このうち、尿崩症1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、3/19例(15.8%)に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、腎不全、嚥下性肺炎及び筋力低下各1例(5.3%)であった。このうち、腎不全及び筋力低下各1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

(4) 海外第Ⅲ相試験 (D4200C00058 試験)

有害事象は、本薬群 230/231例(99.6%)及びプラセボ群 90/99例(90.9%)に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 222/231例(96.1%)及び 59/99例(59.6%)に認められた。いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver 13.1)	例数 (%)			
	本薬群 231例		プラセボ群 99例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	230 (99.6)	128 (55.4)	90 (90.9)	24 (24.2)
胃腸障害				
下痢	128 (55.4)	25 (10.8)	26 (26.3)	2 (2.0)
悪心	78 (33.8)	2 (0.9)	17 (17.2)	0
嘔吐	34 (14.7)	2 (0.9)	7 (7.1)	0
腹痛	33 (14.3)	4 (1.7)	5 (5.1)	0
消化不良	25 (10.8)	0	4 (4.0)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	55 (23.8)	13 (5.6)	23 (23.2)	1 (1.0)
無力症	34 (14.7)	6 (2.6)	11 (11.1)	1 (1.0)
感染症及び寄生虫症				
鼻咽頭炎	26 (11.3)	0	9 (9.1)	0
臨床検査				

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver 13.1)	例数 (%)			
	本薬群 231 例		プラセボ群 99 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
心電図 Q T 延長	33 (14.3)	18 (7.8)	1 (1.0)	1 (1.0)
体重減少	26 (11.3)	2 (0.9)	9 (9.1)	0
代謝及び栄養障害				
食欲減退	49 (21.2)	9 (3.9)	12 (12.1)	0
低カルシウム血症	25 (10.8)	4 (1.7)	3 (3.0)	0
筋骨格系及び結合組織障害				
背部痛	21 (9.1)	1 (0.4)	20 (20.2)	3 (3.0)
関節痛	18 (7.8)	2 (0.9)	11 (11.1)	0
四肢痛	16 (6.9)	2 (0.9)	13 (13.1)	0
神経系障害				
頭痛	60 (26.0)	2 (0.9)	9 (9.1)	0
精神障害				
不眠症	30 (13.0)	0	10 (10.1)	0
腎及び尿路障害				
タンパク尿	23 (10.0)	0	2 (2.0)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	26 (11.3)	0	10 (10.1)	0
呼吸困難	18 (7.8)	3 (1.3)	10 (10.1)	3 (3.0)
皮膚及び皮下組織障害				
発疹	104 (45.0)	8 (3.5)	11 (11.1)	0
ざ瘡	46 (19.9)	2 (0.9)	5 (5.1)	0
ざ瘡様皮膚炎	35 (15.2)	0	2 (2.0)	0
皮膚乾燥	35 (15.2)	0	5 (5.1)	0
光線過敏性反応	31 (13.4)	4 (1.7)	0	0
そう痒症	25 (10.8)	3 (1.3)	4 (4.0)	0
紅斑	23 (10.0)	2 (0.9)	3 (3.0)	0
血管障害				
高血圧	73 (31.6)	17 (7.4)	5 (5.1)	0

重篤な有害事象は、本薬群の 71/231 例 (30.7%)、プラセボ群の 13/99 例 (13.1%) に認められた。各群で 3 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で肺炎及び下痢各 5 例 (2.2%)、食欲減退及び高血圧クリーゼ各 4 例 (1.7%)、尿路感染、腹痛、高カルシウム血症、高血圧及びうつ病各 3 例 (1.3%) であった。プラセボ群においては 2 例以上の患者に発現した重篤な有害事象はなかった。このうち、本薬群の下痢 3 例、腹痛、高血圧クリーゼ、高血圧及びうつ病各 2 例、食欲減退 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群の 28/231 例 (12.1%)、プラセボ群の 3/99 例 (3.0%) に認められた。各群で 3 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で無力症 4 例 (1.7%)、発疹 3 例 (1.3%) であった。プラセボ群においては 2 例以上の患者に発現した重篤な有害事象はなかった。このうち、本薬群の無力症及び発疹各 3 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(5) 国内第 I 相試験 (D4200C00043 試験)

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で2例以上に認められた有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver 11.0)	例数 (%)							
	100mg 群 3例		200mg 群 6例		300mg 群 6例		400mg 群 3例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	3 (100)	2 (66.7)	6 (100)	4 (66.7)	6 (100)	1 (16.7)	3 (100)	2 (66.7)
血液及びリンパ系障害								
白血球減少症 NOS	1 (33.3)	0	0	0	2 (33.3)	0	0	0
リンパ球減少症	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (33.3)	0	2 (33.3)	0	2 (66.7)	1 (33.3)
耳及び迷路障害								
耳鳴	0	0	2 (33.3)	0	1 (16.7)	0	0	0
胃腸障害								
下痢 NOS	2 (66.7)	0	4 (66.7)	0	4 (66.7)	1 (16.7)	2 (66.7)	0
腹痛 NOS	1 (33.3)	0	2 (33.3)	0	1 (16.7)	0	1 (33.3)	0
悪心	0	0	1 (16.7)	0	3 (50.0)	0	1 (33.3)	0
嘔吐 NOS	0	0	1 (16.7)	0	2 (33.3)	0	1 (33.3)	0
全身障害及び投与局所様態								
疲労	1 (33.3)	0	3 (50.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	0	3 (100)	0
感染症及び寄生虫症								
鼻咽頭炎	0	0	2 (33.3)	0	3 (50.0)	0	0	0
臨床検査								
心電図 QT 延長	2 (66.7)	0	4 (66.7)	0	4 (66.7)	0	2 (66.7)	0
ALT 増加	0	0	3 (50.0)	0	1 (16.7)	0	2 (66.7)	1 (33.3)
AST 増加	0	0	3 (50.0)	0	1 (16.7)	0	2 (66.7)	0
β-N アセチル D グルコサ ミニダーゼ増加	0	0	4 (66.7)	0	1 (16.7)	0	1 (33.3)	0
血中 ALP 増加	0	0	3 (50.0)	0	1 (16.7)	0	1 (33.3)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	4 (66.7)	0	1 (16.7)	0	2 (66.7)	0
血中トリグリセリド増加	0	0	2 (33.3)	0	1 (16.7)	0	0	0
代謝及び栄養障害								
食欲不振	1 (33.3)	0	2 (33.3)	0	3 (50.0)	0	1 (33.3)	0
高カリウム血症	0	0	2 (33.3)	0	2 (33.3)	0	0	0
神経系障害								
頭痛	0	0	1 (16.7)	0	2 (33.3)	1 (16.7)	2 (66.7)	0
腎及び尿路障害								
血尿	1 (33.3)	0	3 (50.0)	0	0	0	2 (66.7)	0
タンパク尿	1 (33.3)	0	4 (66.7)	0	4 (66.7)	0	2 (66.7)	0
皮膚及び皮下組織障害								
発疹 NOS	1 (33.3)	0	6 (100)	0	5 (83.3)	0	2 (66.7)	0
血管障害								
高血圧 NOS	0	0	3 (50.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	2 (66.7)	1 (33.3)

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、ALP：アルカリホスファターゼ

重篤な有害事象は、200mg 群の 3/6 例 (50.0%)、300mg 群の 1/6 例 (16.7%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、200mg 群で聴力低下、発疹 NOS、高血圧 NOS 及び錯乱状態各 1 例 (16.7%)、300mg 群で頭痛及び高血圧 NOS 各 1 例 (16.7%) であった。このうち、200mg 群の聴力低下、発疹 NOS 及び高血圧 NOS 各 1 例、300mg 群の頭痛及び高血圧 NOS 各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、200mg 群の 2/6 例 (33.3%)、300mg 群の 2/6 例 (33.3%)、400mg 群の 1/3 例 (33.3%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、200mg 群で聴力低下及び疲労各 1 例 (16.7%)、300mg 群で心電図 QT 延長及び中毒性発疹各 1 例 (16.7%)、400mg 群で ALT 増加 1 例 (33.3%) であり、いずれの事象

も本薬との因果関係が否定されなかった。

(6) 国内第Ⅱ相試験 (D4200C00039 試験)

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、100mg 群 15/17 例 (88.2%)、200mg 群 17/18 例 (94.4%)、300mg 群 17/18 例 (94.4%) に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver 11.0)	例数 (%)					
	100mg 群 17 例		200mg 群 18 例		300mg 群 18 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	17 (100)	5 (29.4)	18 (100)	7 (38.9)	18 (100)	12 (66.7)
胃腸障害						
下痢	9 (52.9)	0	8 (44.4)	1 (5.6)	11 (61.1)	1 (5.6)
悪心	5 (29.4)	0	3 (16.7)	0	4 (22.2)	0
嘔吐	4 (23.5)	0	2 (11.1)	0	2 (11.1)	0
便秘	2 (11.8)	0	2 (11.1)	0	7 (38.9)	0
全身障害及び投与局所様態						
疲労	4 (23.5)	0	2 (11.1)	0	2 (11.1)	0
肝胆道系障害						
肝機能異常	1 (5.9)	0	1 (5.6)	0	4 (22.2)	1 (5.6)
感染症及び寄生虫症						
鼻咽頭炎	4 (23.5)	0	5 (27.8)	0	7 (38.9)	0
臨床検査						
心電図 QT 延長	5 (29.4)	0	11 (61.1)	1 (5.6)	13 (72.2)	2 (11.1)
筋骨格系及び結合組織障害						
背部痛	4 (23.5)	0	0	0	0	0
皮膚及び皮下組織障害						
発疹	10 (58.8)	0	11 (61.1)	1 (5.6)	9 (50.0)	0
皮膚乾燥	3 (17.6)	0	4 (22.2)	0	5 (27.8)	0
光線過敏性反応	2 (11.8)	0	6 (33.3)	0	5 (27.8)	0
血管障害						
高血圧	8 (47.1)	4 (23.5)	10 (55.6)	3 (16.7)	7 (38.9)	3 (16.7)

重篤な有害事象は、100mg 群の 2/17 例 (11.8%)、200mg 群の 4/18 例 (22.2%)、300mg 群の 3/18 例 (16.7%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、100mg 群で心電図 QT 延長及び小腸炎各 1 例 (5.9%)、200mg 群で特発性器質化肺炎、小脳出血、白内障及び肺臓炎各 1 例 (5.6%)、300mg 群で心電図異常、低酸素症及びILD 各 1 例 (5.6%) であった。このうち、100mg 群の心電図 QT 延長 1 例、200mg 群の特発性器質化肺炎及び白内障各 1 例、300mg 群の心電図異常及びILD 各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、200mg 群の 3/18 例 (16.7%)、300mg 群の 3/18 例 (16.7%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、200mg 群で特発性器質化肺炎、脂肪肝及び光線過敏性反応各 1 例 (5.6%)、300mg 群で心電図 QT 延長、ALT 増加及び多形紅斑各 1 例 (5.6%) であり、いずれの事象も本薬との因果関係が否定されなかった。

(7) 国際共同第Ⅲ相試験 (D4200C00032 試験)

有害事象は、本薬/DTX 群 669/689 例 (97.1%) 及びプラセボ/DTX 群で 671/690 例 (97.2%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 520/689 例 (75.5%) 及び 418/690 例 (60.6%) に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver 11.0)	例数 (%)			
	本薬/DTX 群 689 例		プラセボ/DTX 群 690 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	669 (97.1)	495 (71.8)	671 (97.2)	438 (63.5)
血液及びリンパ系障害				
好中球減少症	221 (32.1)	199 (28.9)	184 (26.7)	164 (23.8)
白血球減少症	127 (18.4)	99 (14.4)	108 (15.7)	73 (10.6)
貧血	71 (10.3)	14 (2.0)	104 (15.1)	29 (4.2)
胃腸障害				
下痢	291 (42.2)	35 (5.1)	226 (32.8)	28 (4.1)
悪心	159 (23.1)	8 (1.2)	223 (32.3)	10 (1.4)
便秘	119 (17.3)	1 (0.1)	141 (20.4)	6 (0.9)
嘔吐	110 (16.0)	8 (1.2)	147 (21.3)	9 (1.3)
口内炎	82 (11.9)	3 (0.4)	80 (11.6)	1 (0.1)
全身障害及び投与局所様態				
疲労	209 (30.3)	36 (5.2)	215 (31.2)	36 (5.2)
発熱	136 (19.7)	6 (0.9)	122 (17.7)	7 (1.0)
無力症	107 (15.5)	21 (3.0)	93 (13.5)	18 (2.6)
代謝及び栄養障害				
食欲不振	200 (29.0)	15 (2.2)	205 (29.7)	10 (1.4)
筋骨格系及び結合組織障害				
筋痛	90 (13.1)	4 (0.6)	79 (11.4)	3 (0.4)
精神障害				
不眠症	95 (13.8)	2 (0.3)	73 (10.6)	2 (0.3)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	132 (19.2)	10 (1.5)	133 (19.3)	4 (0.6)
呼吸困難	121 (17.6)	40 (5.8)	142 (20.6)	52 (7.5)
皮膚及び皮下組織障害				
発疹	294 (42.7)	63 (9.1)	167 (24.2)	7 (1.0)
脱毛症	230 (33.4)	5 (0.7)	240 (34.8)	5 (0.7)

重篤な有害事象は、本薬/DTX 群の 263/689 例 (38.2%)、プラセボ/DTX 群の 230/690 例 (33.3%) に認められた。各群で 5 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬/DTX 群で発熱性好中球減少症 46 例 (6.7%)、肺炎 33 例 (4.8%)、呼吸困難 22 例 (3.2%)、好中球減少症 16 例 (2.3%)、発疹 15 例 (2.2%)、下痢 14 例 (2.0%)、発熱 13 例 (1.9%)、ILD 12 例 (1.7%)、嘔吐 7 例 (1.0%)、気道感染、敗血症、呼吸不全、光線過敏性反応、悪心及び低血圧各 5 例 (0.7%)、プラセボ/DTX 群で発熱性好中球減少症 38 例 (5.5%)、肺炎 26 例 (3.8%)、呼吸困難 21 例 (3.0%)、好中球減少症 18 例 (2.6%) 及び発熱 12 例 (1.7%)、下痢 11 例 (1.6%)、心房細動 10 例 (1.4%)、肺塞栓症及び嘔吐各 8 例 (1.2%)、気道感染、ILD、呼吸不全、喀血及び深部静脈血栓症各 6 例 (0.9%)、敗血症、上気道感染、貧血、肺臓炎及び無力症各 5 例 (0.7%) であった。このうち、本薬/DTX 群の発疹 15 例、ILD 11 例、発熱性好中球減少症 8 例、光線過敏性反応、肺炎及び下痢各 5 例、呼吸困難、敗血症及び好中球減少症各 3 例、悪心、嘔吐及び発熱各 2 例、呼吸不全及び気道感染各 1 例、プラセボ/DTX 群の発熱性好中球減少症及び下痢各 6 例、ILD 5 例、呼吸困難及び好中球減少症各 4 例、肺炎、敗血症、無力症、心房細動及び深部静脈血栓症各 3 例、喀血、肺臓炎、嘔吐及び発熱各 2 例、気道感染及び上気道感染各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

本薬又はプラセボの投与中止に至った有害事象は、本薬/DTX 群で 153/689 例 (22.2%)、プラセボ/DTX 群で 76/690 例 (11.1%) に認められた。各群で 5 例以上に認められた本薬又はプラセボの投与中止に至った有害事象は、本薬/DTX 群で発疹 30 例 (4.4%)、ILD 10

例 (1.5%)、光線過敏性反応、呼吸困難及び肺炎各 7 例 (1.0%)、プラセボ/DTX 群で肺炎及び下痢各 6 例 (0.9%)、呼吸不全 5 例 (0.7%) であった。このうち、本薬併用群の発疹 29 例、ILD 9 例、光線過敏性反応 7 例、呼吸困難 2 例、プラセボ/DTX 群の下痢 5 例、肺炎 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

DTX の投与中止に至った有害事象は、本薬/DTX 群で 121/689 例 (17.6%)、DTX 群で 84/690 例 (12.2%) に認められた。各群で 5 例以上に認められた DTX の投与中止に至った有害事象は、本薬/DTX 群で発疹 17 例 (2.5%)、ILD 及び肺炎各 8 例 (1.2%)、好中球減少症 7 例 (1.0%)、呼吸困難 6 例 (0.9%)、疲労及び薬物過敏症各 5 例 (0.7%)、DTX 単独群で肺炎、疲労及び下痢各 6 例 (0.9%)、呼吸不全、発熱性好中球減少症及び無力症 5 例 (0.7%) であった。このうち、本薬/DTX 群の発疹 16 例、ILD 7 例、好中球減少症 3 例、疲労 2 例、呼吸困難 1 例、DTX 単独群の下痢 5 例、疲労 3 例、発熱性好中球減少症 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(8) 海外第 I 相試験 (D4200C00012 試験)

有害事象は、300mg 投与 4/6 例 (66.7%)、400mg 投与 (初回) 6/6 例 (100%)、400mg 投与 (2 回目) 5/5 例 (100%)、800mg 投与 6/6 例 (100%) 及び 1200mg 投与 5/5 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、400mg 投与 (初回) 1/6 例 (16.7%)、400mg 投与 (2 回目) 2/5 例 (40.0%)、800mg 投与 3/6 例 (50.0%)、1200mg 投与 2/5 例 (40.0%) に認められた。

重篤な有害事象は認められなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、300mg 投与の 1/6 例 (16.7%)、400mg 投与 (初回) の 1/6 例 (16.7%)、800mg 投与の 1/6 例 (16.7%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、300mg 投与で嘔吐 1 例 (16.7%)、400mg 投与 (初回) で湿疹 1 例 (16.7%)、800mg 投与で毛包炎 1 例 (16.7%) であった。このうち、400mg 投与 (初回) の湿疹 1 例、800mg 投与の毛包炎 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

(9) 海外第 I 相試験 (D4200C00015 試験)

有害事象は、本薬単独投与 5/15 例 (33.3%)、イトラコナゾール併用投与 1/15 例 (6.7%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬単独投与 1/15 例 (6.7%) に認められた。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(10) 海外第 I 相試験 (D4200C00021 試験)

有害事象は、本薬単独投与 4/24 例 (16.7%) 及び本薬とオンダンセトロン併用投与 7/24 例 (29.2%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 3/24 例 (12.5%) 及び 3/24 例 (12.5%) に認められた。また、有害事象は、オンダンセトロン単独投与 3/28 例 (10.7%) に認められ、オンダンセトロンとの因果関係が否定できない有害事象は 2/28 例 (7.1%) に認められた。

重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、オンダンセトロン単独投与の 1/28 例 (3.6%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、嘔吐 1 例 (3.6%) であり、治験薬との因果関係は否定された。

(11) 海外第 I 相試験 (D4200C00024 試験)

有害事象は、食後投与 12/15 例 (80.0%) 及び空腹時投与 14/16 例 (87.5%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、空腹時投与 1/16 例 (6.3%) に認められた。

重篤な有害事象は認められなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、空腹時投与の 1/16 例 (6.3%) に認められた。認め

られた本薬の投与中止に至った有害事象は、呼吸困難 1 例（6.3%）であり、本薬との因果関係は否定された。

(12) 海外第 I 相試験 (D4200C00025 試験)

有害事象は、2/4 例（50.0%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、1/4 例（25.0%）に認められた。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(13) 海外第 I 相試験 (D4200C00026 試験)

有害事象は、本薬単独投与 3/15 例（20.0%）、本薬とリファンピシン併用投与 5/16 例（31.3%）及びリファンピシン単独投与 3/18 例（16.7%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬とリファンピシン併用投与 3/16 例（18.8%）に認められた。

重篤な有害事象は、リファンピシン単独投与の 1/18 例（5.6%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、傾眠及び薬物毒性各 1 例（5.6%）であり、いずれの事象も治験薬との因果関係が否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬とリファンピシン併用投与の 1/16 例（6.3%）、リファンピシン単独投与の 1/18 例（5.6%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬とリファンピシン併用投与で水痘 1 例（6.3%）、リファンピシン単独投与で傾眠、ストレス及び薬物毒性各 1 例（5.6%）であり、いずれの事象も治験薬との因果関係が否定された。

(14) 海外第 I 相試験 (D4200C00030 試験)

有害事象は、18/23 例（78.3%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、8/23 例（34.8%）に認められた。

重篤な有害事象は認められなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、3/23 例（13.0%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、湿疹、斑状皮疹及び血中クレアチニン増加各 1 例（4.3%）であった。このうち、湿疹及び斑状皮疹各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

(15) 海外第 I 相試験 (D4200C00100 試験)

有害事象は、本薬とジゴキシン併用投与 5/14 例（35.7%）及びジゴキシン単独投与 3/14 例（21.4%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 2/14 例（14.3%）及び 1/14 例（7.1%）、に認められた。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(16) 海外第 I 相試験 (D4200C00101 試験)

有害事象は、第 1 群の本薬単独投与 5/16 例（31.3%）及び本薬とオメプラゾール併用投与 7/14 例（50.0%）、並びに第 2 群の本薬単独投与 6/16 例（37.5%）及び本薬とラニチジン併用投与 7/17 例（41.2%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 3/16 例（18.8%）、1/14 例（7.1%）、2/16 例（12.5%）及び 1/17 例（5.9%）に認められた。

重篤な有害事象は、第 1 群の本薬単独投与の 1/16 例（6.3%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、心電図異常 1 例（6.3%）であり、本薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(17) 海外第 I 相試験 (D4200C00102 試験)

有害事象は、本薬とメトホルミン併用投与 8/13 例（61.5%）及びメトホルミン単独投与 1/14 例（7.1%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 1/13

例 (7.7%) 及び 1/14 例 (7.1%) に認められた。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(18) 海外第 I 相試験 (D4200C00103 試験)

有害事象は、本薬単独投与 6/16 例 (37.5%)、本薬とミダゾラム併用投与 16/16 例 (100%)、ミダゾラム単独投与 14/17 例 (82.4%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 5/16 例 (31.3%)、16/16 例 (100%) 及び 12/17 例 (70.6%) に認められた。

重篤な有害事象は、本薬単独投与の 1/16 例 (6.3%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、心電図変化 1 例 (6.3%) であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(19) 海外第 I 相試験 (D4200C00016 試験)

有害事象は、健康成人 5/8 例 (62.5%)、軽度肝機能障害者 6/8 例 (75.0%)、中等度肝機能障害者 6/8 例 (75.0%) 及び重度肝機能障害者 5/6 例 (83.3%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 3/8 例 (37.5%)、6/8 例 (75.0%)、5/8 例 (62.5%) 及び 3/6 例 (50.0%) に認められた。

重篤な有害事象は、重度肝機能障害者の 1/6 例 (16.7%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、肝硬変 1 例 (16.7%) であり、本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(20) 海外第 I 相試験 (D4200C00022 試験)

有害事象は、健康成人 9/10 例 (90.0%)、軽度腎機能障害者 6/6 例 (100%)、中等度腎機能障害者 7/10 例 (70.0%) 及び重度腎機能障害者 4/6 例 (66.7%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 6/10 例 (60.0%)、4/6 例 (66.7%)、5/10 例 (50.0%) 及び 4/6 例 (66.7%) に認められた。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(21) 海外第 I 相試験 (D4200C00001 試験)

有害事象は、50mg 群 9/9 例 (100%)、100mg 群 18/19 例 (94.7%)、200mg 群 8/8 例 (100%)、300mg 群 25/25 例 (100%)、500mg 群 8/8 例 (100%) 及び 600mg 群 8/8 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 7/9 例 (77.8%)、16/19 例 (84.2%)、6/8 例 (75.0%)、23/25 例 (92.0%)、7/8 例 (87.5%) 及び 6/8 例 (75.0%) に認められた。

重篤な有害事象は、50mg 群の 1/9 例 (11%)、100mg 群の 4/19 例 (21%)、300mg 群の 7/25 例 (28%)、500mg 群の 3/8 例 (38%)、600mg 群の 3/8 例 (38%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、50mg 群で発熱及び心嚢液貯留各 1 例 (11%)、100mg 群で末梢性感覚ニューロパチー、疲労、錯乱状態、蜂巣炎及び上腕骨骨折各 1 例 (5%)、300mg 群で肺塞栓症、敗血症 NOS、呼吸不全、胸痛、うっ血性心不全、尿路性敗血症、同名性半盲及び局所腫脹各 1 例 (4%)、500mg 群で小腸閉塞 NOS、狭心症及び穿孔性虫垂炎各 1 例 (13%)、600mg 群で腸閉塞 NOS 及び心電図 QT 延長各 2 例 (25%)、菌血症 1 例 (13%) であった。このうち、300mg 群の肺塞栓症及びうっ血性心不全各 1 例、600mg 群の腸閉塞 NOS 及び心電図 QT 延長各 2 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、300mg 群で 2/25 例 (8%)、500mg 群で 2/8 例 (25%)、600mg 群で 1/8 例 (13%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、300mg 群で敗血症 NOS 及びうっ血性心不全各 1 例 (4%)、500mg 群で毛孔性皮疹及び毛包炎各 1 例 (13%)、600mg 群で心電図 QT 延長 1 例 (13%) であった。このうち、300mg 群のうっ血性心不全各 1 例 (4%)、500mg 群の毛孔性皮疹及び毛包炎各 1 例 (13%)、600mg

群の心電図 QT 延長 1 例 (13%) は、本薬との因果関係が否定されなかった。

(22) 海外第 I 相試験 (D4200L00004 試験)

有害事象は、100mg 隔日群 11/12 例 (91.7%)、100mg QD 群 10/12 例 (83.3%) 及び 300mg QD 群 12/12 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 7/12 例 (58.3%)、7/12 例 (58.3%) 及び 12/12 例 (100%) に認められた。

重篤な有害事象は、300mg QD 群の 2/12 例 (16.7%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、剥脱性皮膚炎及び胸部不快感各 1 例 (8.3%) であり、いずれの事象も本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、300mg QD 群の 1/12 例 (8.3%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、剥脱性皮膚炎 1 例 (8.3%) であり、本薬との因果関係が否定されなかった。

(23) 海外第 II 相試験 (D4200C00003 試験)

有害事象は、本薬群 83/83 例 (100%) 及びゲフィチニブ群 84/85 例 (98.8%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 67/83 例 (80.7%) 及び 66/85 例 (77.6%) に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver 11.0)	例数 (%)			
	本薬群 83 例		ゲフィチニブ群 85 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	83 (100)	49 (59.0)	84 (98.8)	35 (41.2)
胃腸障害				
下痢	48 (57.8)	6 (7.2)	35 (41.2)	1 (1.2)
悪心	23 (27.7)	1 (1.2)	25 (29.4)	1 (1.2)
便秘	18 (21.7)	1 (1.2)	13 (15.3)	1 (1.2)
嘔吐	5 (6.0)	0	17 (20.0)	1 (1.2)
全身障害及び投与局所様態				
疲労	33 (39.8)	7 (8.4)	30 (35.3)	4 (4.7)
臨床検査				
心電図 QT 延長	17 (20.5)	0	4 (4.7)	0
代謝及び栄養障害				
食欲不振	20 (24.1)	1 (1.2)	22 (25.9)	2 (2.4)
呼吸器、胸部及び縦隔障害				
呼吸困難	20 (24.1)	9 (10.8)	14 (16.5)	7 (8.2)
咳嗽	19 (22.9)	1 (1.2)	18 (21.2)	4 (4.7)
皮膚及び皮下組織障害				
発疹	26 (31.3)	2 (2.4)	19 (22.4)	0

重篤な有害事象は、本薬群の 36/83 例 (43.4%)、ゲフィチニブ群の 21/85 例 (24.7%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で下痢 4 例 (4.8%)、ILD 3 例 (3.6%)、上室性頻脈、肺炎、脱水、病的骨折及び肺塞栓症各 2 例 (2.4%)、ゲフィチニブ群で肺炎 5 例 (5.9%)、下気道感染、敗血症、脱水及び急性呼吸不全各 2 例 (2.4%) であった。このうち、本薬群の下痢 3 例、上室性頻脈及び ILD 各 2 例、脱水及び肺塞栓症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 22/83 例 (26.5%)、ゲフィチニブ群で 9/85 例 (10.6%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で心電図 QT 延長 4 例 (4.8%)、下痢 3 例 (3.6%)、無力症、肺塞栓症

及び発疹各 2 例 (2.4%)、ゲフィチニブ群で肺炎及び急性呼吸不全各 2 例 (2.4%) であった。このうち、本薬群の心電図 QT 延長 4 例、下痢及び発疹各 2 例、無力症及び肺塞栓症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(24) 海外第Ⅲ相試験 (D4200C00088 試験)

有害事象は、患者支援プログラム有り群 101/102 例 (99.0%) 及び患者支援プログラム無し群 93/103 例 (90.3%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 91/102 例 (89.2%) 及び 88/103 例 (85.4%) に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver 15.1)	例数 (%)			
	患者支援プログラム有り群 102 例		患者支援プログラム無し群 103 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	101 (99.0)	54 (52.9)	93 (90.3)	47 (45.6)
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	15 (14.7)	0	15 (14.6)	0
胃腸障害				
下痢	58 (56.9)	7 (6.9)	48 (46.6)	3 (2.9)
悪心	26 (25.5)	2 (2.0)	19 (18.4)	0
嘔吐	9 (8.8)	1 (1.0)	11 (10.7)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	18 (17.6)	2 (2.0)	17 (16.5)	3 (2.9)
無力症	12 (11.8)	1 (1.0)	13 (12.6)	1 (1.0)
臨床検査				
体重減少	12 (11.8)	1 (1.0)	11 (10.7)	0
代謝及び栄養障害				
食欲減退	13 (12.7)	1 (1.0)	19 (18.4)	3 (2.9)
低カルシウム血症	13 (12.7)	1 (1.0)	16 (15.5)	3 (2.9)
神経系障害				
頭痛	12 (11.8)	1 (1.0)	8 (7.8)	0
腎及び尿路障害				
タンパク尿	11 (10.8)	0	8 (7.8)	0
皮膚及び皮下組織障害				
発疹	26 (25.5)	3 (2.9)	25 (24.3)	2 (1.9)
ざ瘡様皮膚炎	22 (21.6)	1 (1.0)	22 (21.4)	1 (1.0)
皮膚乾燥	7 (6.9)	0	12 (11.7)	0
光線過敏性反応	13 (12.7)	0	8 (7.8)	1 (1.0)
血管障害				
高血圧	37 (36.3)	17 (16.7)	32 (31.1)	11 (10.7)

重篤な有害事象は、患者支援プログラム有り群の 27/102 例 (26.5%)、患者支援プログラム無し群の 30/103 例 (29.1%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、患者支援プログラム有り群で下痢 3 例 (2.9%)、心停止及び高血圧各 2 例 (2.0%)、患者支援プログラム無し群で低カルシウム血症、高血圧、膵炎、胸痛及び死亡各 2 例 (1.9%) であった。このうち、患者支援プログラム有り群の下痢 3 例、高血圧 2 例、心停止 1 例、患者支援プログラム無し群の高血圧及び胸痛各 2 例、低カルシウム血症 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、患者支援プログラム有り群の 8/102 例 (7.8%)、患者支援プログラム無し群の 3/103 例 (2.9%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、患者支援プログラム有り群で鉄欠乏性貧血、悪

液質、眼瞼浮腫、心筋梗塞、呼吸困難、大腸穿孔、慢性腎不全及び血中クレアチニン増加各 1 例 (1.0%)、患者支援プログラム無し群で前兆を伴う片頭痛、心筋梗塞及び心電図 QT 延長各 1 例 (1.0%) であった。このうち、患者支援プログラム群の眼瞼浮腫、心筋梗塞、大腸穿孔、慢性腎不全及び血中クレアチニン増加各 1 例、患者支援プログラム無し群の前兆を伴う片頭痛及び心電図 QT 延長各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(25) 海外第Ⅲ相試験 (D4200C00036 試験)

有害事象は、本薬/PEM 群 250/260 例 (96.2%) 及びプラセボ/PEM 群 264/273 例 (96.7%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 192/260 例 (73.8%) 及び 176/273 例 (64.5%) に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver 15.0)	例数 (%)			
	本薬/PEM 群 260 例		プラセボ/PEM 群 273 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	250 (96.2)	136 (52.3)	264 (96.7)	133 (48.7)
血液及びリンパ系障害				
好中球減少症	23 (8.8)	15 (5.8)	31 (11.4)	23 (8.4)
貧血	21 (8.1)	3 (1.2)	60 (22.0)	17 (6.2)
胃腸障害				
悪心	75 (28.8)	3 (1.2)	102 (37.4)	4 (1.5)
下痢	68 (26.2)	11 (4.2)	50 (18.3)	6 (2.2)
便秘	52 (20.0)	3 (1.2)	54 (19.8)	1 (0.4)
嘔吐	40 (15.4)	6 (2.3)	61 (22.3)	7 (2.6)
全身障害及び投与局所様態				
疲労	100 (38.5)	16 (6.2)	124 (45.4)	19 (7.0)
発熱	30 (11.5)	0	47 (17.2)	1 (0.4)
無力症	28 (10.8)	2 (0.8)	45 (16.5)	5 (1.8)
代謝及び栄養障害				
食欲不振	56 (21.5)	6 (2.3)	65 (23.8)	6 (2.2)
筋骨格系及び結合組織障害				
背部痛	26 (10.0)	4 (1.5)	30 (11.0)	4 (1.5)
神経系障害				
頭痛	28 (10.8)	1 (0.4)	39 (14.3)	1 (0.4)
精神障害				
不眠症	34 (13.1)	0	27 (9.9)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	65 (25.0)	2 (0.8)	59 (21.6)	3 (1.1)
呼吸困難	55 (21.2)	15 (5.8)	65 (23.8)	22 (8.1)
皮膚及び皮下組織障害				
発疹	99 (38.1)	16 (6.2)	72 (26.4)	7 (2.6)
そう痒症	28 (10.8)	0	40 (14.7)	1 (0.4)
血管障害				
高血圧	30 (11.5)	5 (1.9)	8 (2.9)	3 (1.1)

重篤な有害事象は、本薬/PEM 群の 84/260 例 (32.3%)、プラセボ/PEM 群の 94/273 例 (34.4%) に認められた。各群で 3 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬/PEM 群で呼吸困難 8 例 (3.1%)、肺炎及び発熱各 7 例 (2.7%)、下気道感染 4 例 (1.5%)、肺塞栓症、胸水、呼吸不全、発熱性好中球減少症、血小板減少症、脳血管発作及び嘔吐各 3 例 (1.2%)、PEM 群で呼吸困難及び肺炎各 10 例 (3.7%)、貧血 7 例 (2.6%)、肺塞栓症、嘔吐及び疲労各 6 例 (2.2%)、好中球減少症 5 例 (1.8%)、胸水、悪心、発熱性好中球減少症及び心房細

動各 4 例 (1.5%)、喀血、肺臓炎及び発熱各 3 例 (1.1%) であった。このうち、本薬/PEM 群の血小板減少症 2 例、下気道感染、肺炎、肺塞栓症及び呼吸不全各 1 例、プラセボ/PEM 群の肺塞栓症 4 例、嘔吐及び臓炎各 2 例、呼吸困難、肺炎、貧血、疲労、悪心、心房細動、喀血及び発熱各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

本薬又はプラセボの投与中止に至った有害事象は、本薬/PEM 群の 41/260 例 (15.8%)、プラセボ/PEM 群の 31/273 例 (11.4%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた本薬又はプラセボの投与中止に至った有害事象は、本薬/PEM 群で発疹 7 例 (2.7%)、血小板減少症 3 例 (1.2%)、肺炎、顔面腫脹、喀血、腹痛及び脱水各 2 例 (0.8%)、プラセボ/PEM 群で肺炎 4 例 (1.5%)、嘔吐 3 例 (1.1%)、発熱性好中球減少症、疲労、無力症、喀血及び悪心各 2 例 (0.7%) であった。このうち、本薬/PEM 群の発疹 7 例、顔面腫脹 2 例、血小板減少症、肺炎及び脱水各 1 例、プラセボ/PEM 群の疲労 2 例、肺炎、嘔吐、喀血及び悪心各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

PEM の投与中止に至った有害事象は、本薬/PEM 群の 26/260 例 (10.0%)、プラセボ/PEM 群の 25/273 例 (9.2%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた PEM の投与中止に至った有害事象は、本薬/PEM 群で発疹及び喀血各 3 例 (1.2%)、顔面腫脹、肺炎及び血小板減少症各 2 例 (0.8%)、プラセボ/PEM 群で肺炎 3 例 (1.1%)、発熱性好中球減少症、血中クレアチニン増加及び疲労各 2 例 (0.7%) であった。このうち、本薬/PEM 群の発疹 3 例、顔面腫脹 2 例、喀血、肺炎及び血小板減少症各 1 例、プラセボ/PEM 群の疲労 2 例、肺炎 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(26) 海外第Ⅲ相試験 (D4200C00057 試験)

有害事象は、本薬群 590/623 例 (94.7%)、エルロチニブ群 593/614 例 (96.6%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 492/623 例 (79.0%) 及び 537/614 例 (87.5%) に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver 11.0)	例数 (%)			
	本薬群 623 例		エルロチニブ群 614 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	590 (94.7)	312 (50.1)	593 (96.6)	246 (40.1)
胃腸障害				
下痢	313 (50.2)	29 (4.7)	235 (38.3)	21 (3.4)
悪心	144 (23.1)	7 (1.1)	130 (21.2)	10 (1.6)
嘔吐	87 (14.0)	10 (1.6)	94 (15.3)	12 (2.0)
便秘	58 (9.3)	0	89 (14.5)	0
全身障害及び投与局所様態				
疲労	125 (20.1)	27 (4.3)	113 (18.4)	22 (3.6)
代謝及び栄養障害				
食欲不振	124 (19.9)	10 (1.6)	132 (21.5)	12 (2.0)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
呼吸困難	95 (15.2)	27 (4.3)	95 (15.5)	38 (6.2)
咳嗽	83 (13.3)	5 (0.8)	99 (16.1)	5 (0.8)
皮膚及び皮下組織障害				
発疹	172 (27.6)	18 (2.9)	231 (37.6)	23 (3.7)
ざ瘡様皮膚炎	75 (12.0)	4 (0.6)	105 (17.1)	12 (2.0)
皮膚乾燥	59 (9.5)	2 (0.3)	84 (13.7)	2 (0.3)
そう痒症	35 (5.6)	3 (0.5)	64 (10.4)	0
血管障害				
高血圧	101 (16.2)	24 (3.9)	16 (2.6)	2 (0.3)

重篤な有害事象は、本薬群の 193/623 例 (31.0%)、エルロチニブ群の 154/614 例 (25.1%) に認められた。各群で 3 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で肺炎 26 例 (4.2%)、下痢 19 例 (3.0%)、呼吸困難 12 例 (1.9%)、嘔吐及び肺塞栓症各 8 例 (1.3%)、下気道感染、脱水、及び発疹各 7 例 (1.1%)、尿路感染、発熱、心筋梗塞及び痙攣各 6 例 (1.0%)、気道感染、悪心及び腹痛各 5 例 (0.8%)、嚥下障害、無力症及び筋骨格系胸痛各 4 例 (0.6%)、咳嗽、呼吸不全、疲労、死亡、全身健康状態低下、食欲不振、低ナトリウム血症、光線過敏性反応、高血圧、発熱性好中球減少症及び癌疼痛各 3 例 (0.5%)、エルロチニブ群で呼吸困難 23 例 (3.7%)、肺炎 21 例 (3.4%)、喀血 11 例 (1.8%)、嘔吐 9 例 (1.5%)、下痢 8 例 (1.3%)、下気道感染、肺塞栓症及び発熱各 6 例 (1.0%)、悪心、深部静脈血栓症及び貧血各 5 例 (0.8%)、気道感染、敗血症、嚥下障害、疲労、食欲不振及び錯乱状態各 4 例 (0.7%)、胸水、肺臓炎、突然死、脱水、痙攣、脳血管発作、失神、ざ瘡様皮膚炎、筋力低下、関節痛、四肢痛、低血圧及び癌疼痛各 3 例 (0.5%) であった。このうち、本薬群の下痢 10 例、発疹 7 例、肺塞栓症及び無力症各 4 例、光線過敏性反応、悪心、痙攣、心筋梗塞及び嘔吐各 3 例、全身健康状態低下及び食欲不振各 2 例、嚥下障害、咳嗽、呼吸困難、死亡、疲労、肺炎、気道感染、脱水、低ナトリウム血症、高血圧、癌疼痛及び筋骨格系胸痛各 1 例、エルロチニブ群の下痢 8 例、嘔吐 7 例、悪心及び喀血各 4 例、ざ瘡様皮膚炎及び食欲不振各 3 例、呼吸困難、疲労、肺炎、敗血症及び貧血各 2 例、嚥下障害、肺塞栓症、発熱、失神、脱水、低血圧、深部静脈血栓症、筋力低下及び錯乱状態各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群の 90/623 例 (14.4%)、エルロチニブ群の 44/614 例 (7.2%) に認められた。各群で 3 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で発疹 8 例 (1.3%)、肺炎 7 例 (1.1%)、呼吸困難及び下痢各 6 例 (1.0%)、肺塞栓症 5 例 (0.8%)、痙攣 4 例 (0.6%)、光線過敏性反応及び死亡 3 例 (0.5%)、エルロチニブ群で呼吸困難 7 例 (1.1%)、発疹、肺炎及び下痢各 4 例 (0.7%)、疲労 3 例 (0.5%) であった。このうち、本薬群の発疹 8 例、下痢 6 例、光線過敏性反応及び肺塞栓症各 3 例、呼吸困難、死亡及び肺炎各 1 例、エルロチニブ群の発疹及び下痢各 4 例、疲労 3 例、呼吸困難及び肺炎各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (5.3.5.2.1、5.3.5.2.5) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

実施医療機関

- 治験に係る原資料の一部の保存不備
- 治験実施計画書からの逸脱 (治験薬投与に係る減量基準の不遵守)

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、根治切除不能な甲状腺髄様癌に対する本薬の有効性は示され、認

められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、血管内皮増殖因子受容体 (VEGFR) 2、上皮増殖因子受容体 (EGFR)、Rearranged During Transfection (RET) 等のキナーゼに対して阻害作用を有する新有効成分含有医薬品であり、根治切除不能な甲状腺髄様癌に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また、機構は、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに議論したい。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 27 年 7 月 22 日

I. 申請品目

[販売名]	カプレルサ錠 100mg
[一般名]	バンデタニブ
[申請者名]	アストラゼネカ株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 12 月 3 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構(以下、「機構」)における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

(1) 有効性について

機構は、審査報告(1)の「II. 4. (iii) <審査の概略> (2) 有効性について」の項における検討の結果、根治切除不能な局所進行又は遠隔転移を有する甲状腺髄様癌(以下、「MTC」)患者を対象とした海外第III相試験(D4200C00058試験、以下、「58試験」)において、プラセボ群と比較してバンデタニブ(以下、「本薬」)群で、主要評価項目とされた無増悪生存期間の延長が検証されたこと等から、当該患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

また、審査報告(1)で申請者に照会中であった58試験における全生存期間(以下、「OS」)の最終解析結果について、2015年7月22日現在、事前に計画されたイベント数に到達していないことから、最終解析は実施されていない。なお、2015年6月22日時点までに得られたデータに基づく追加解析結果については、下記のとおりであることを確認した。

OSの解析結果(FAS)

	本薬群	プラセボ群
例数	231	100
死亡(%)	113 (48.9)	52 (52.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	81.6 [64.6, NE]	80.4 [52.5, NE]
ハザード比 [95%CI] *1		0.97 [0.69, 1.34]
p値(両側)*2		0.8334

NE: 推定不能、データベース固定は未実施、*1: Petoの方法、*2: log-rank検定

機構は、58試験におけるOSの最終解析結果については、得られ次第、医療現場に適切に情報提供するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(2) 安全性について

機構は、審査報告(1)の「II. 4. (iii) <審査の概略> (3) 安全性について」の項における検討の結果、本薬の使用に際しては、QT/QTc間隔延長、間質性肺疾患関連事象、皮膚反応、高血圧、感染症、眼障害、腎障害、低カルシウム血症、肝障害、心臓障害、出血事象、可逆性後白質脳症症候群、創傷治癒遅延、消化管閉塞及び消化管穿孔、並びに血中甲状腺刺激ホルモン(以下、「TSH」)増加に注意が必要であると判断した。

また、機構は、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察

や管理、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 本薬の使用に際しては、下記の理由から、下痢に関しても注意する必要があると考える。
 - 58 試験において、Grade 3 以上の下痢の発現率も高く（本薬群 10.8%、プラセボ群 2.0%）、重篤な下痢の発現が認められたこと。
 - 58 試験の本薬群において、Grade 3 以上の非血液毒性のうち、下痢の発現率が最も高かったこと。
 - 58 試験の本薬群と比較して、根治切除不能な局所進行又は遠隔転移を有する MTC 患者を対象とした国内第 I / II 相試験（D4200C00098 試験、以下、「98 試験」）で発現率が 20% 以上高かったこと。

機構は、本薬投与による下痢、下痢を発現した患者における電解質異常等の発現状況について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

下痢を示す有害事象として MedDRA 基本語で「下痢」、「血性下痢」、「感染性下痢」及び「排便回数増加」に該当する事象を集計した。

98 試験及び 58 試験（盲検期）における下痢の発現状況は下表のとおりであった。

下痢の発現状況（98 試験及び 58 試験（盲検期））

基本語 (MedDRA/J ver.17.0)	例数 (%)					
	98 試験 14 例		58 試験（盲検期）			
			本薬群 231 例		プラセボ群 99 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
下痢	11 (78.6)	2 (14.3)	129 (55.8)	25 (10.8)	27 (27.3)	2 (2.0)
下痢	11 (78.6)	2 (14.3)	128 (55.4)	25 (10.8)	26 (26.3)	2 (2.0)
血性下痢	0	0	1 (0.4)	0	0	0
排便回数増加	0	0	1 (0.4)	0	1 (1.0)	0

58 試験（盲検期）の本薬群において、重篤な下痢は 5/231 例（2.2%）に認められ、下痢により休薬、減量及び投与中止に至った患者は、それぞれ 18/231 例（7.8%）、4/231 例（1.7%）及び 2/231 例（0.9%）に認められた。また、98 試験において、重篤な下痢及び下痢により投与中止に至った患者は認められず、下痢により休薬及び減量に至った患者は、それぞれ 1/14 例（7.1%）及び 2/14 例（14.3%）であった。

また、58 試験の本薬群で下痢を発現した患者の 60/129 例（46.5%）に電解質異常*が認められ、うち 3 例では、QT/QTc 間隔延長が認められた。98 試験で下痢を発現した患者の 9/11 例（81.8%）で電解質異常*が認められたものの、QT/QTc 間隔延長は認められなかった。

*：血清カルシウム値、マグネシウム値、カリウム値又はナトリウム値が、下痢発現前は正常であったが、下痢発現時に施設基準値以下に低下した患者。

なお、低カリウム血症、低カルシウム血症等の電解質異常や甲状腺機能低下症は QT/QTc 間隔延長のリスク因子となり得るとされており、58 試験の本薬群において電解質異常及び血中 TSH 増加を発現した患者のうち、それぞれ 9/146 例（6.2%）及び 1/43 例（2.3%）で、QT/QTc 間隔延長の発現が認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

専門委員の意見に加えて、下記の点も考慮すると、本薬投与による下痢について注意が必要であると考え。したがって、本薬投与中に下痢が発現した場合には、脱水及び電解質異常の補正等の適切な対応がなされるよう、添付文書等を用いて、医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

- 98 試験及び 58 試験の本薬群において、下痢を発現した患者では高率に電解質異常が認められたこと。
- 電解質異常は QT/QTc 間隔延長のリスク因子となり得ること。

(3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告 (1) の「Ⅱ. 4. (iii) <審査の概略> (4) 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本薬は、58 試験の対象患者に対して本薬の臨床的有用性が示されたことから、申請効能・効果である「根治切除不能な局所進行又は転移を伴う甲状腺髄様癌」を記載整備した上で、本薬の効能・効果を「根治切除不能な甲状腺髄様癌」と設定することが適切であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(4) 用法・用量について

機構は、審査報告 (1) の「Ⅱ. 4. (iii) <審査の概略> (5) 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する使用上の注意の項に以下の旨を設定した上で、本薬の用法・用量を、申請どおり「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。」と設定することは可能であると判断した。

- 本薬の用量調節の目安。
- 腎機能障害患者では、本薬の血中濃度が上昇することが報告されているため、本薬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。
- 本薬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。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、以下のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

<用法・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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 副作用により本薬を減量、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。

	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薬を休薬し、再開する場合には休薬前の投与量から減量すること。 本薬を休薬し、6 週間以内に 480msec 以下に軽快しない場合には、本薬の投与を中止すること。
その他の副作用	Grade 3 以上	回復又は Grade 1 に軽快するまで本薬を休薬し、再開する場合には休薬前の投与量から減量すること。

Grade は Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ver 4.0 に準じる。

- 本薬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。
- 腎機能障害患者では、本薬の血中濃度が上昇することが報告されているため、本薬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。
- 本薬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。

(5) 医薬品リスク管理計画 (案) について

申請者は、使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与されたすべての MTC 患者を対象とし、目標症例数 100 例、観察期間 1 年の全例調査方式の製造販売後調査（以下、「本調査」）を計画している。また、本調査の重点調査項目としては、58 試験及び 98 試験における有害事象の発現状況に基づき、QT/QTc 間隔延長、間質性肺疾患、及び合併症として心臓障害を有する患者における安全性を設定することを計画している。

機構は、審査報告 (1) の「II. 4. (iii) <審査の概略> (6) 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を全例調査方式で実施する必要があると判断した。

また、本調査の実施計画について、以下のように判断した。

- 重点調査項目について、申請者が設定した項目のうち、QT/QTc 間隔延長及び間質性肺疾患を設定する必要がある。なお、合併症として心臓障害を有する患者における安全性については、心臓障害の有無別の検討が可能となるよう患者背景として合併症を確認する計画で差し支えない。
- 目標症例数及び観察期間については、申請者の計画した内容で差し支えない。

さらに、機構は、審査報告 (1) の「II. 4. (iii) <審査の概略> (3) 安全性について」の項における検討の結果、本薬投与による QT/QTc 間隔延長及び間質性肺疾患について、58 試験及び 98 試験では、厳重なモニタリングが実施され、当該事象発現時には本薬の休薬、減量、投与中止等の適切な対応が行われたことにより、管理可能であったと判断した。したがって、58 試験及び 98 試験で実施された QT/QTc 間隔延長及び間質性肺疾患に対するリスク管理の詳細な内容については、研修の受講等を通して処方予定医師に対して確実に情報提供をする必要があると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の内容について適切に対応するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

- 調査計画については、機構の指示どおりに変更する。
- QT/QTc 間隔延長及び間質性肺疾患のリスク管理に関する研修については、処方前に研修を受講するよう処方予定医師に依頼することを徹底する。また、受講状況を確認

し、研修未受講の処方医師を把握した場合には、速やかに研修を受講するよう依頼する。

機構は、申請者の説明を了承した。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、下表のとおり、安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 間質性肺疾患 重度の下痢 心障害 高血圧 光線過敏症 可逆性後白質脳症症候群 QT 間隔延長及びトルサード・ド・ポアン 皮膚障害 肝障害 消化管穿孔 腎障害 眼障害 低カルシウム血症 	<ul style="list-style-type: none"> 出血 創傷治癒遅延 腎機能障害のある患者への投与 	該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 使用実態下における有効性 		

医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視計画及びリスク最小化計画の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 製造販売後調査（全例調査、計画の骨子案は下表参照） 製造販売後臨床試験（98 試験の継続試験） 	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成・提供 医療従事者向け研修の実施 患者向け資材の作成・提供 本薬の副作用発現状況の公表

製造販売後調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本薬の安全性等を検討すること
調査方法	全例調査方式
対象患者	根治切除不能な MTC 患者
観察期間	1 年
予定症例数	100 例
主な調査項目	重点調査項目：QT/QTc 間隔延長、間質性肺疾患 上記以外の主な調査項目：患者背景（既往歴、合併症等）、本薬の投与状況、併用薬剤及び併用療法、有害事象等

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、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適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本薬は希少疾病用医薬品であることか

ら再審査期間は10年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

根治切除不能な甲状腺髄様癌

[用法・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。

[承認条件]

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

[警告]

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に説明し、同意を得てから投与すること。
2. 間質性肺炎患があらわれ、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。
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。

[禁忌]

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
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。]
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

[用法・用量に関連する使用上の注意]

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。

	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。

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。

3. 腎機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇することが報告されているため、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。
4. 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。