カプレルサ錠100mg

に関する資料

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

アストラゼネカ株式会社

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

カプレルサ®錠 100 mg

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次　　頁

目次 2
略語及び専門用語一覧表 3
1　はじめに 4
2　甲状腺髄様癌の臨床的背景及び治療 4
3　開発の経緯 6
3.1　起源又は発見の経緯及び海外における開発の経緯 6
3.2　本邦における開発の経緯 7
3.2.1　品質 10
3.2.1.1　構造決定、物性、規格及び試験方法 10
3.2.1.2　安定性試験 10
3.2.2　非臨床試験 10
3.2.2.1　薬理 10
3.2.2.2　薬物動態 11
3.2.2.3　毒性 12
3.2.3　臨床試験 12
3.3　バンデタニブの体内動態と安全性に関する要約 19
3.4　有効性の要約 19
3.5　安全性の要約 20
4　申請効能以外の開発状況 21
5　参考文献 21

表目次

表 1　バンデタニブの MTC を対象とした臨床試験 13
表 2　バンデタニブの MTC 以外の患者を対象とした臨床試験 14
表 3　バンデタニブの臨床薬理試験 14
表 4　有効性の主要結果：試験 58（最大解析対象集団） 19

図目次

図 1　開発の経緯図 8

略語及び専門用語一覧表

本項で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
ATA	American Thyroid Association
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積
BCRP	乳癌耐性タンパク質
CEA	癌胎児性抗原
CI	信頼区間
CTCAE	有害事象共通用語規準
CTN	カルシトニン
CYP	チトクローム P450
EGFR	上皮増殖因子受容体
FMO	フラビン含有モノオキシゲナーゼ
FMTC	家族性甲状腺髄様癌
ILD	間質性肺疾患
MEN	多発性内分泌腫瘍症
MRP1	多剤耐性タンパク質 1
MTC	甲状腺髄様癌
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NSCLC	非小細胞肺癌
OCT2	有機カチオン輸送体 2
ORR	客観的奏効率
OS	全生存期間
PFS	無増悪生存期間
Pgp	P-糖タンパク質
QTc	Bazett 式で補正した心電図上の QT 間隔
QTcV	心拍数で補正した QT 間隔
RAI	放射性ヨード
RET	トランスフェクション中の再構成、受容体チロシンキナーゼの一種
VEGF	血管内皮増殖因子
VEGFR	血管内皮増殖因子受容体

1　　はじめに

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

海外では、局所進行又は転移性甲状腺髄様癌（MTC）患者を対象とした第Ⅱ相試験 2 試験（D4200C00008 試験〔試験 08〕及び D4200C00068 試験〔試験 68〕）が実施され、バンデタニブ 300 mg/日及び 100 mg/日単独療法での忍容性及び抗腫瘍効果が確認された。さらに、切除不能な局所進行又は転移性 MTC 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（D4200C00058 試験[以下、試験 58]）を実施した。その結果、プラセボとの比較においてバンデタニブの統計学的に有意な有効性のベネフィットが認められた。これらの結果を基に、米国、欧州、及びカナダ等において MTC に対する承認を取得し、約 3277 人以上の患者に使用されている（2014 年 3 月現在）。

国内では、局所進行又は転移性日本人 MTC 患者を対象にバンデタニブ 300 mg/日の安全性、有効性を評価する第Ⅰ/Ⅱ相試験（D4200C00098 試験[以下、試験 98]）を実施した。本試験では、最後に登録された患者が治験薬の投与開始日から少なくとも 24 週を経過した時点での客観的奏効率（ORR）は 38.5%（13 例中 5 例）、また、この時点での無増悪生存率は 100%であり、試験 58 の結果と同様な有効性が認められた。また、投与 24 週時点における腫瘍サイズのベースラインからの変化率を評価した結果、ほとんどの症例に腫瘍の縮小がみられており、これは、試験 58 の投与 24 週時点で、バンデタニブ群のほとんどの患者で腫瘍の縮小がみられている点と一貫しており、外国人 MTC 患者で認められたバンデタニブのベネフィットは日本人 MTC 患者でも同様に期待できることを裏付けると考えられた。なお、バンデタニブは 2013 年 12 月に予定される効能・効果を甲状腺癌として希少疾病用医薬品としての指定を受けている。

このように海外及び国内における臨床試験において、バンデタニブ 300 mg 1 日 1 回投与は MTC の治療において好ましいベネフィット-リスクプロファイルを示したことから、アストラゼネカ株式会社は、下記の効能・効果で本剤の製造販売承認申請を行うこととした。申請区分は新有効成分含有医薬品に該当する。

申請品目名	カプレルサ錠 100 mg
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 300 mg を 1 日 1 回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

2　　甲状腺髄様癌の臨床的背景及び治療

甲状腺癌は内分泌系で最もよくみられる悪性腫瘍である。甲状腺癌のほとんど（85～95%）は高分化型腫瘍（乳頭癌又は濾胞癌）であるが、その他に頻度の少ないものとして髄様癌及び未分化癌があり、この 2 種類はいずれも予後が悪い。海外では髄様癌は甲状腺癌全体の約 5～10%に

あたるとされるが、日本では 2004 年の統計で、全甲状腺癌の 1.3%と報告されており、非常に稀な癌である（JSCO 2010)。臨床試験の多くは異なる型の甲状腺癌を区別していないが、MTC は甲状腺の傍濾胞細胞（C 細胞）から生じるはっきりと区別できる亜型であり、以下に述べるように特別な予後特性及び遺伝特性を示す。

MTC は散発性、又は遺伝性症候群のいずれかに分類される。MTC 全体の 75%が散発性であり、残りの 25%は多発性内分泌腫瘍症（MEN）2A 型、MEN 2B 型又は家族性甲状腺髄様癌（FMTC）という 3 種類の遺伝性症候群のいずれかに属する。これらの症候群はいずれも常染色体優性遺伝し、RET 遺伝子の変異によってこの病態が引き起こされることが示されている。(Brandi et al 2001)。また、散発性 MTC に関しても、その 40～50%の症例に RET 遺伝子の体細胞変異が見られるとの報告もある（Elisei et al 2008）。

一般的に MTC は比較的固い結節として甲状腺に触知し、^{131}I-MIBG によって特異的に陽性と示されるため、転移巣の検出に有用である。CT では、内部に特徴的な石灰化を伴う結節として検出されることが多い。診断は、主に穿刺吸引細胞診によって行われ、その特徴的な細胞像と、カルシトニン（CTN）の免疫染色が診断に有効である。MTC の治療として唯一確立されたものは外科的切除であり、早期段階で切除すれば一般に予後良好であるが、遠隔転移を有する場合、5 年生存率は約 40%、全生存期間（OS）中央値は 2～3 年である（Modigliani et al 1998, Roman et al 2006）。患者の約 35%は初診時に腫瘍が甲状腺の被膜を超えて所属リンパ節にまで進展しており、13%は初回診断時点で既に転位を有している（Roman et al 2006）。また、転移性 MTC の約 90%は癌の進行により死亡に至る（Cohen et al 1996, Modigliani et al 1998）。

転移性 MTC で最も多くみられるのは領域リンパ節転移であるが、肝臓、肺及び骨にも転移し、腫瘍により産生される液性因子又は腫瘍の場所に関係する多様な症状が出る。限局性腫瘍に関連する局所症状としては、嚥下困難、頸部痛、嗄声、呼吸困難がある。骨転移は痛みをもたらすことがあり、モルヒネを必要とするほど激しい痛みにもなりうる。下痢及び潮紅は液性因子に関連してよくみられる症状である。転移すると肝機能障害又は脊髄圧迫をきたすこともある。

MTC 症例の大多数は、RET チロシンキナーゼの活性化を特徴としている。遺伝性 MTC は RET 遺伝子の生殖細胞系列変異を特徴とする。散発性 MTC では RET チロシンキナーゼの活性化が重要な役割を果たしている。散発性 MTC の最大 80%に RET 遺伝子の体細胞変異があり（Eng et al 1996）、RET 遺伝子変異が検出されない症例でも他の経路を通じた RET チロシンキナーゼの活性化が MTC 発症において重要となる可能性がある。RET 遺伝子に生じる点突然変異は多岐にわたり、一般的なのは MEN 2A 症例の 85%にみられるコドン 634 の変異、ならびに MEN 2B 症例の 95%にみられ、散発性 MTC の変異の 80%にみられるコドン 918 の変異である（Eng 1999, Castellone and Santoro 2008）。

MTC 細胞は CTN、癌胎児抗原（CEA）、及び複数の生体アミンを分泌する。CTN 値が高いと下痢及び潮紅がみられ、これは転移性 MTC の一般的症状である。血漿 CTN 値が 30,000 pg/mL を超えると特に下痢がひどくなり、頻繁に介入が必要になる。CTN 値は腫瘍量に関連することから、臨床現場では病勢進行のモニタリング手段として CTN 値を日常的に測定している。CEA も腫瘍量と関連し、CEA 値上昇は病勢進行及び転移を示している（Barbet et al 2005, Giraudet et al 2008）。

国内において、外科的に切除不能な MTC 又は遠隔転移に対して有効又は既承認の治療法は現時点でなく、MTC 患者の不良な臨床予後は過去 20 年間ほとんど変わっていない。欧米においても、近年バンデタニブ及び cabozatinib が承認されるまでこれらの患者に対して、承認された治療法はなかった。MTC は従来の線量の放射線療法にも、検討された化学療法レジメンすべてに対しても比較的反応が悪い。MTC に対する化学療法の使用について検討した症例報告及び小規模なケースシリーズが複数ある（Orlandi et al 2001）。一部の試験は、MTC 以外の甲状腺癌の患者

も対象に含んでいるため MTC 患者にとっての価値が限定され、また対照群を設けている試験はまれである。部分奏効率は 10～20%であり、生存期間は概して短い。細胞傷害性副作用のために化学療法の実施期間が限られてしまうこともある。よく用いられる薬剤はダカルバジン、5-フルオロウラシル及びドキソルビシンである（Kloos et al 2009, Orlandi et al 2001）。既承認のチロシンキナーゼ阻害薬の一部（ソラフェニブ等）が MTC 患者に使用されているが、その ORR も 20%未満である（Lam et al 2010）。現在の治療法では限界があるため、米国甲状腺学会（American Thyroid Association）の最新ガイダンスでは「標準的な化学療法薬の使用を持続的又は再発 MTC 患者の一次治療とみなすべきではない」としており、適切な臨床試験に患者を組み入れるよう推奨している（Kloos et al 2009）。欧州甲状腺学会（European Thyroid Association）もこのガイダンスを支持している。

2013 年度 NCCN ガイドライン（US National Comprehensive Cancer Network、以下 NCCN）（NCCN 2013）では進行再発 MTC に対して米国で承認を得ているバンデタニブ又は cabozantinib を一次治療として推奨している。2012 年進行再発 MTC に対する欧州のガイドライン（2012 European Thyroid Association Guidelines for Metastatic Medullary Thyroid Cancer）（Schlumberger et al 2012）でも同様にバンデタニブの様な RET および VEGFR チロシンキナーゼ阻害剤を一次治療として推奨している。

国内で甲状腺癌の適応症で承認されている薬剤（放射性ヨード製剤を除く）は、ピシバニール注射用及びブレオ注射用（ブレオマイシン塩酸塩）のみである。甲状腺腫瘍診療ガイドラインでは進行再発 MTC に対して化学療法を一次治療として推奨度 C1 で推奨しているが、本邦で承認が得られているブレオマイシンを推奨化学療法には含めておらず、ピシバニール治療に関しては甲状腺腫瘍診療ガイドライン（JSCO 2010）では全く触れられていない。したがって、国内においては甲状腺癌治療においてピシバニール、ブレオマイシンは広く普及していないのが現状で、MTC に対して有効な薬剤が強く望まれている。

3　開発の経緯

3.1　起源又は発見の経緯及び海外における開発の経緯

1990 年代はじめ、RET 癌原遺伝子が遺伝性癌症候群である MEN 2A、MEN 2B 及び FMTC の原因遺伝子であることが明らかになった（Donis-Keller et al 1993, Mulligan et al 1993, Hofstra 1994）。さらに、散発性 MTC 患者でも RET 遺伝子の変異がみつかり、RET 遺伝子変異を有する患者、中でもよくみられる RET M918T 変異を有する患者では所属リンパ節への浸潤又は遠隔転帰及び転帰不良をきたしやすい（Elisei et al 2008）。散発性 MTC 患者の約 80%に RET 遺伝子変異が認められるが、原発腫瘍と転移腫瘍とでヘテロ不均一性が生じる可能性がある（Eng et al 1996, Eng 1999, Marsh et al 1996）。最近のデータによると、RET 遺伝子変異が認められない腫瘍では、野生型 RET チロシンキナーゼの活性化が重要な意味を持ち、EGFR チロシンキナーゼをはじめとする他のシグナル伝達経路が MTC 発症に関与することも示唆されている（Cerrato et al 2009, Croyle et al 2008, Gorla et al 2009）。他のあらゆる固形癌と同様、MTC の腫瘍増殖には VEGF シグナル伝達経路を介した血管新生が必須である。また MTC 患者の転移腫瘍では EGFR 及び VEGFR チロシンキナーゼの双方の過剰発現が認められている（Rodriguez-Antona et al 2010）。したがって、RET チロシンキナーゼ（野生型及び変異型の双方）を阻害し（Carlomagno

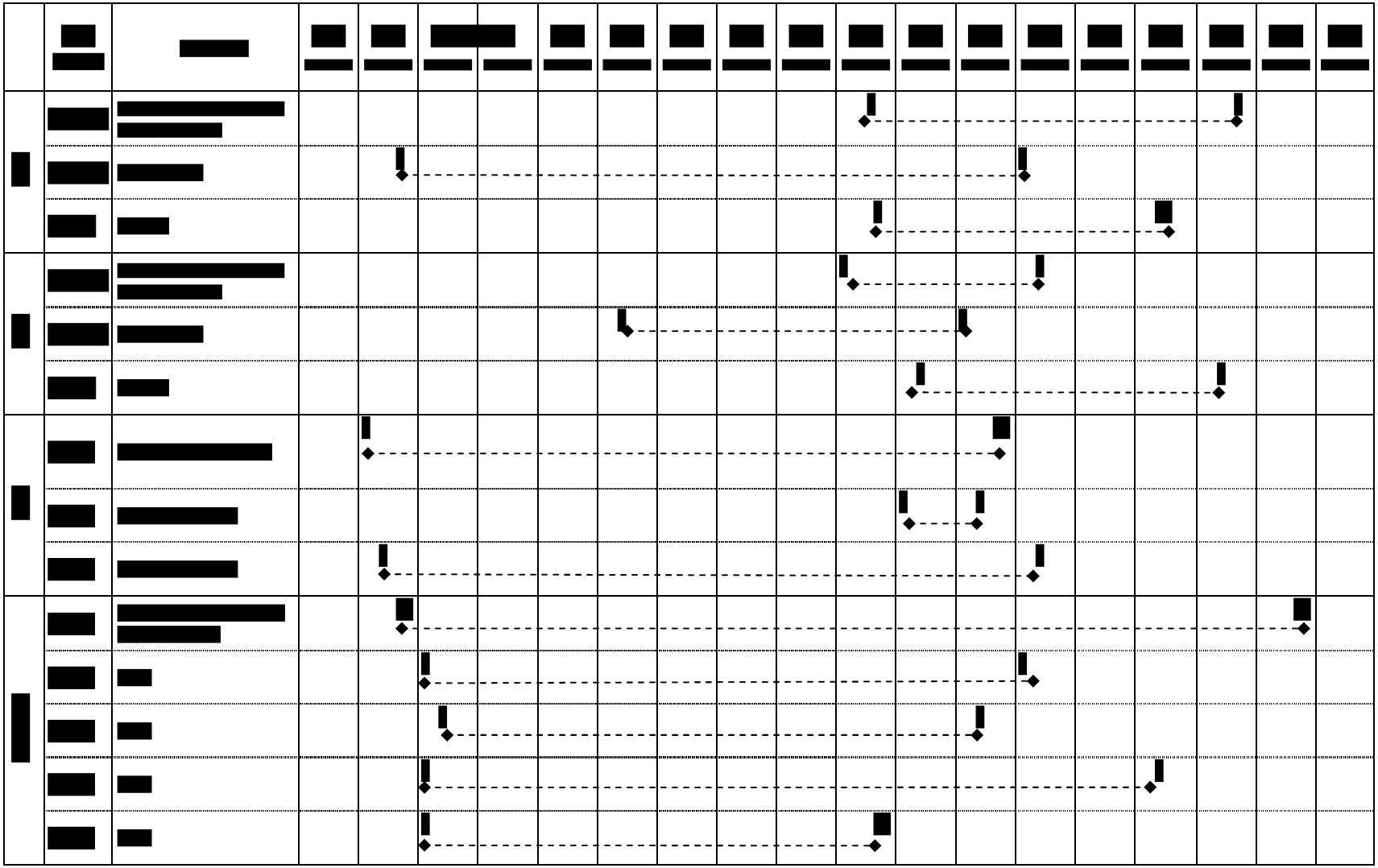
et al 2002, Knowles et al 2006）、EGFR チロシンキナーゼ及び VEGFR チロシンキナーゼも阻害するバンデタニブを MTC の治療に用いることには科学的な裏づけがあると考える。

バンデタニブが阻害する 3 種類のシグナル伝達経路（VEGFR、EGFR 及び RET チロシンキナーゼ）は MTC において重要であり、中でも RET チロシンキナーゼの活性化が MTC 悪性腫瘍増殖の主要な促進因子であることが、MTC を対象とした試験の実施根拠となっている。最初の第Ⅱ相試験（試験 08）では抗腫瘍効果を評価し、第Ⅲ相試験（試験 58）では無増悪生存期間（PFS）を主要評価項目とした。その結果、バンデタニブ投与群において、プラセボ投与群と比較して、統計学的に有意な PFS の改善が認められた。これらの結果を基に、MTC を適応症として、2014 年 4 月現在、米国（2011 年 4 月承認取得）、欧州（2012 年 2 月承認取得）、カナダ（2012 年 1 月承認取得）を含む 40 カ国以上で承認を取得している。

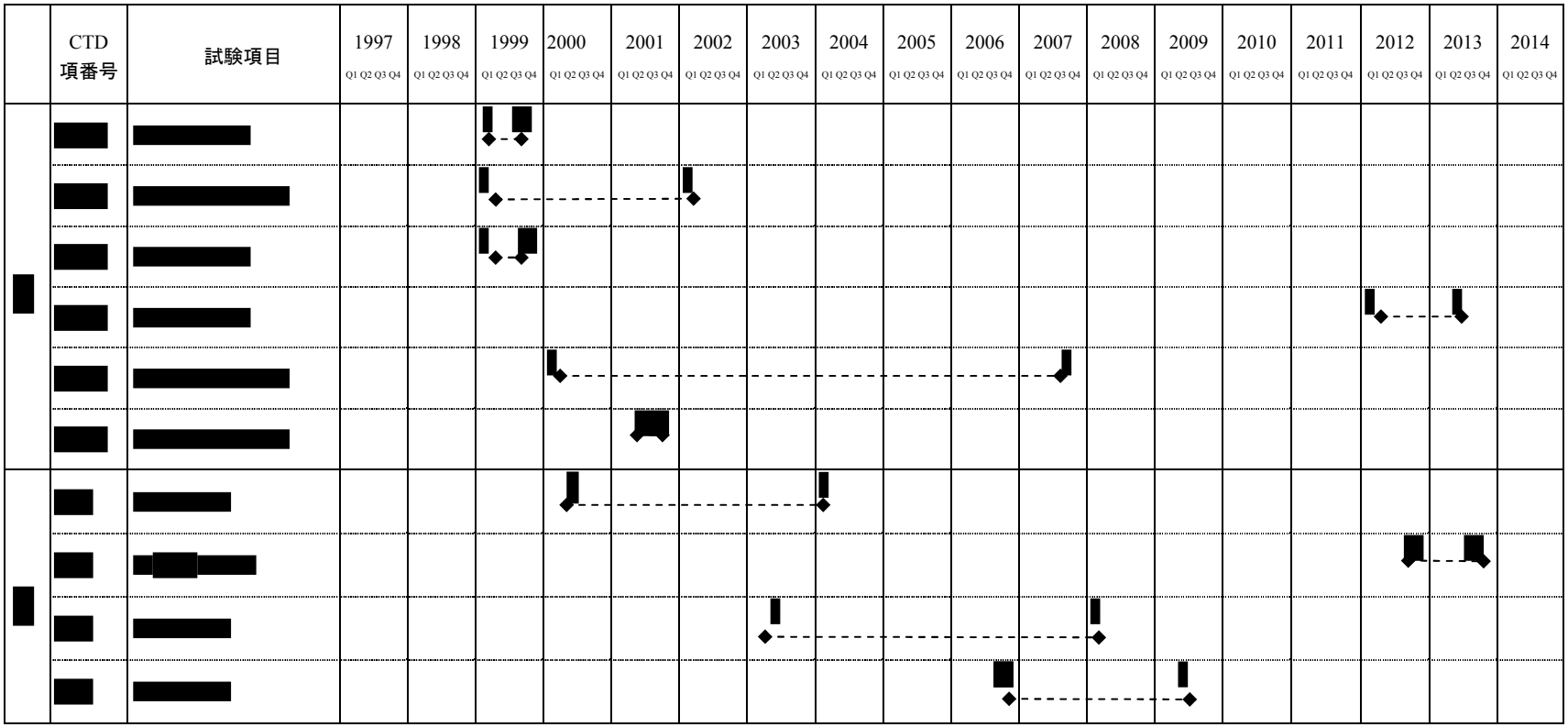
3.2　本邦における開発の経緯

本邦における開発の経緯図を図 1に記載する。

図 1　　開発の経緯図



1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯
一般名：バンデタニブ



3.2.1　品質

3.2.1.1　構造決定、物性、規格及び試験方法

構造決定、物性、規格及び試験方法については、化学構造の確認、各種物性の解明を行い、原薬及び製剤（錠剤）の規格及び試験方法を設定した。

3.2.1.2　安定性試験

ポリプロピレンブリスター包装した本剤 100 mg 錠を長期保存試験（25°C/60%RH）、並びに温度又は湿度を高めた条件下で保存した結果、優れた安定性を示すことを確認した。本剤 100 mg 錠は、水分含量の変動及び溶出性のわずかな低下を除き、物理的及び化学的特性において経時変化を認めなかった。また、光安定性試験の結果、曝光は本剤 100 mg 錠の物理的及び化学的特性に影響を及ぼさないことが示された。長期保存試験又は加速試験成績より、経時変化及び変動をほとんど示さないことから、本剤 100 mg 錠の有効期間を設定する上で統計解析を行う必要はないと判断した。

安定性試験成績から、ポリプロピレンブリスター包装した本剤 100 mg 錠は、室温で保存するとき、有効期間は 60 箇月とした。

3.2.2　非臨床試験

3.2.2.1　薬理

効力を裏付ける試験

バンデタニブは VEGFR-2、EGFR、RET 及び BRK のチロシンキナーゼ活性を 0.1 μM 以下の IC_{50} 値で阻害した。バンデタニブは *in vitro* で濃度依存的に血管内皮細胞や MTC（Vitagliano et al 2011）を含む腫瘍細胞の VEGFR-2、EGFR 及び RET の各チロシンキナーゼ活性を阻害し、細胞の遊走、増殖及び管腔形成を抑制した。*In vivo* では、各種ヒト腫瘍移植マウスにバンデタニブを 21～35 日間反復経口投与したところ、12.5 mg/kg/日から最大耐量 100 mg/kg/日まで用量依存的な抗腫瘍効果が認められ、25mg/kg/日以上の用量では検討した全ての細胞株で統計学的有意な増殖抑制作用が認められた（Wedge et al 2002）。さらに、MTC 腫瘍株 TT 移植マウスへのバンデタニブ 50 mg/kg/日の 17 日間反復経口投与により腫瘍が退縮し、腫瘍内 RET チロシンキナーゼのリン酸化阻害が認められた（Vitagliano et al 2011）。バンデタニブの薬効発現には、主に VEGFR チロシンキナーゼを介した血管新生阻害作用に加えて、EGFR や RET 等の各チロシンキナーゼに対する阻害作用が付加的に作用すると考えられた。

ヒトで認められたバンデタニブ代謝物 *N*-脱メチル体の VEGFR-2 及び EGFR の各チロシンキナーゼに対する阻害活性はバンデタニブとほぼ同程度の作用強度であったのに対し、同代謝物の *N*-オキシド体の VEGFR-2 チロシンキナーゼ阻害能はバンデタニブの 5 分の 1 であった。

副次的薬理試験

バンデタニブは *in vitro* で特に 3 種の受容体（ヒスタミン H_1 受容体、アドレナリン α_{2A} 受容体及びアドレナリン α_{2B} 受容体）に高い親和性を示した。

バンデタニブは、ラットにおいて VEGF による血圧低下に対する抑制作用及び骨端軟骨板の肥大作用を示した。また、マウス創傷治癒モデルにおいて創傷結合力を低下させる（Ko et al 2005）など、バンデタニブは VEGF に関連する各種生理的反応を抑制した。

安全性薬理試験

心血管系：バンデタニブは hERG チャネルを 0.4 μM の IC_{50} 値で阻害し、イヌプルキンエ線維の APD_{90} を 1 μM 以上の濃度で延長した。さらにイヌで QTcV を最大 16%延長したことから、ヒトの hERG チャネル阻害による QT 間隔延長の危険性が示唆された。また、バンデタニブ投与により、ラット及びイヌでの血圧上昇、イヌでの心拍数低下が認められた。

中枢神経系：バンデタニブ投与によりマウスの運動量が低下し、体重が減少した。

呼吸器系：バンデタニブ投与によりラットの吸気流量が増加し、吸気時間が短縮した。

消化管系：バンデタニブ投与によりラットの胃内容物排出速度及び腸管輸送能が低下した。

腎／泌尿器系：バンデタニブ投与によりラットの尿中への塩素及びカリウムの排泄量が低下し、総タンパク濃度が増加した。

3.2.2.2　薬物動態

主要な毒性試験に用いたラット及びイヌにおいて、バンデタニブを経口投与したときの生物学的利用率は高く、バンデタニブの曝露量は用量の増加に伴って増加した。ラット及びイヌにおいてバンデタニブを反復経口投与したとき、蓄積が若干示唆された。しかし、ラット及びイヌにおいて本薬を 1 日 1 回反復投与したとき、本薬を単回投与したときの曝露量に対する反復投与後の値の比から求めた累積係数は、単回投与したときの終末相の消失半減期から予想される値と同程度であった。ヒトにバンデタニブを 300 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態における曝露量をラット及びイヌの反復経口投与毒性試験における最高用量での曝露量と比較した結果、ヒトでの曝露量は動物に比べて概して高値を示した。しかし、毒性試験における曝露量は標的臓器における毒性を評価するためには十分であったと考えられた。

マウス及びラットにおいて、バンデタニブ及びその代謝物由来の放射能は広範囲の組織に分布し、概して組織中放射能濃度は血液中濃度より高い値を示した。また、本薬及び代謝物は中枢神経系へ移行すること及びメラニン親和性が示唆された。ラット及びイヌにおいて、本薬の見かけの分布容積は大きかった。バンデタニブは、P-糖タンパク質（Pgp）、乳癌耐性タンパク質（BCRP）、多剤耐性タンパク質 1（MRP1）及び 有機カチオントランスポーター2（OCT2）の基質ではないが、Pgp 及び BCRP を若干阻害すること及び OCT2 に対する阻害作用を有することが示された。したがって、バンデタニブは OCT2 を阻害することにより血清クレアチニンを増加させる可能性が考えられた。また、臨床において、バンデタニブと OCT2 の基質を併用投与したとき、併用薬の OCT2 を介した膜輸送を阻害することにより薬物相互作用を生じる可能性が考えられる。

ヒトにおいて認められた 2 つの主要な代謝物（*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体）は、毒性試験で用いたラット及びイヌにおいても認められた。*In vitro* 代謝試験において、*N*-脱メチル体は CYP3A4 により生成し、*N*-オキシド体は FMO1 及び FMO3 により生成されることが確認された。*N*-脱メチル体はバンデタニブとほぼ同程度の薬理作用を示した。また、*N*-オキシド体の薬理作用は、バンデタニブと比較して約 50 分の 1 であった。ヒトの尿及び糞便中にバンデタニブのグルクロン酸抱合体が検出されたが、生成量は微量であった。バンデタニブのグルクロン酸抱合体はヒト血漿中には検出されず、ラット及びイヌの血漿、尿及び糞中においても検出されなかった。

バンデタニブ及び *N*-脱メチル体は CYP アイソザイムに対して時間依存的な阻害作用を示さなかった。*In vitro* 試験において、バンデタニブは CYP2D6 及び 2C8 活性に対して弱い阻害作用を示した。*In vitro* 試験において、バンデタニブにより CYP3A4、2C9 及び 1A2 活性の誘導が認められたが、バンデタニブの CYP アイソザイム活性に対する誘導作用は陽性対照に対して 40%未満であった。

マウス、ラット、イヌ及びヒトにおいて[^{14}C]-バンデタニブを経口投与したとき、いずれの動物種及びヒトにおいても、放射能の大部分は糞中から排泄された。授乳期の雌ラットに[^{14}C]-バンデタニブを経口投与したとき、投与された放射能はラットの乳汁中に排泄され、新生児の血液中に放射能が検出された。

3.2.2.3　毒性

毒性試験で重要な所見がいくつか認められたが、大部分の所見（イヌの消化管への影響、ラットの皮膚、肝臓、切歯、腎臓及び生殖器への影響、ラット及びイヌの骨端軟骨板への影響）は、バンデタニブの VEGFR 又は EGFR 阻害作用に起因するものであり、ラット及びイヌは薬理学的に適切な試験動物であることが確認された。また、RET 阻害作用のみに起因すると考えられる所見は確認されなかった。

長期投与毒性試験の曝露量は、バンデタニブ 300 mg 投与時の臨床試験の曝露量に比べてかなり低値であった。このため、毒性試験でみられた所見の大部分は、臨床に比較して低い曝露量で発現した。

薬理作用から予測されたように、バンデタニブの雌ラット生殖能への顕著な影響があらゆる段階で認められた。ラット 1 カ月間反復投与毒性試験の 75 mg/kg/日投与群で卵巣の黄体数の減少が認められた。雌ラット生殖能試験では、不規則な発情周期の増加傾向、妊娠率の軽度低下及び着床前死亡の増加が認められた。妊娠ラットにバンデタニブを投与した際に着床後死亡の増加が観察された。胚胎児発生毒性がラットで確認され、胚・胎児死亡、胎児発育遅延、心血管系の異常、頭蓋骨の早期骨化がみられた。バンデタニブの雄ラット生殖能に対する影響は認められなかった。

バンデタニブは *in vitro* 光毒性試験で光毒性作用を示した。バンデタニブの遺伝毒性及びがん原性は確認されなかった。

3.2.3　臨床試験

試験 58 は、海外で実施された切除不能な局所進行又は転移性 MTC 患者を対象にバンデタニブの有効性をプラセボと比較して検討する国際多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相試験である。試験 58 はこれまでに MTC 患者を対象として実施された、バンデタニブの唯一の無作為化対照試験であるため、本申請における評価資料の中で最も重要な試験の 1 つであると考えた。

試験 98 は、切除不能な局所進行又は転移性日本人 MTC 患者を対象とした、非盲検第Ⅰ/Ⅱ相試験である。本試験は、日本人 MTC 患者を対象とした唯一の試験であり、試験 58 と同様に、本申請における評価資料の中で最も重要な試験の 1 つと位置づけた。

試験 58 及び試験 98 以外の MTC 試験としては、遺伝性 MTC 患者を対象とした第Ⅱ相単群試験が 2 試験（試験 08 及び試験 68）実施されており、これらの試験から、試験 58 の結果の裏付けとなる有効性及び安全性データが得られ、申請する効能・効果の根拠データの一部となり得ることから評価資料とした。本申請の臨床データパッケージにおいて、バンデタニブの MTC を対象とした臨床試験を表 1に示した。

表 1　　バンデタニブの MTC を対象とした臨床試験

試験番号	開発の相	試験の目的	対象疾患	バンデタニブの用量	患者数	進捗状況
評価資料						
D4200C00008（試験 08） 非対照、単群	国際共同第Ⅱ相	有効性、安全性	遺伝性 MTC	300 mg	30 例	完了
D4200C00068（試験 68） 非対照、単群	国際共同第Ⅱ相	有効性、安全性	遺伝性 MTC	100mg	19 例	完了
D4200C00058（試験 58） プラセボ対照、無作為化	国際共同第Ⅲ相	有効性、安全性	MTC（遺伝性及び散発性）	300 mg	331 例（バンデタニブ投与 231 例）	完了
D4200C00098（試験 98） 非対照、単群	国内第Ⅰ/Ⅱ相	安全性、有効性	MTC（遺伝性及び散発性）	300 mg	14 例	完了
参考資料						
D4200C00088（試験 88）	国際共同第Ⅲ相	安全性	MTC（遺伝性及び散発性）	300 mg	205 例	完了

本申請の臨床データパッケージでは、日本人特有の安全性の問題について検討するため、国内で実施された MTC 以外の患者を対象としたバンデタニブ単独療法試験を安全性の参考資料として含めることとした。該当する試験は、固形癌患者を対象とした第Ⅰ相試験（D4200C00043 試験〔試験 43〕）、非小細胞肺癌（NSCLC）患者を対象とした第Ⅱ相試験（D4200C00039 試験〔試験 39〕）、及び NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（D4200C00032 試験〔試験 32〕）である。試験 32 は、ドセタキセルとの併用療法を検討した試験であり、バンデタニブの用量も 100 mg/日と、申請する用法・用量とは異なるが、日本人患者が参加した国際共同試験であり、同一試験内で外国人患者と比較することで日本人特有の安全性の問題を検討できる可能性があるため、本試験も参考資料に含めた。本申請の臨床データパッケージにおいて、バンデタニブの MTC 以外の患者を対象とした臨床試験を表 2に示した。

表 2　　バンデタニブの MTC 以外の患者を対象とした臨床試験

試験番号	開発の相	試験の目的	対象疾患	バンデタニブの用量	患者数	進捗状況
評価資料						
該当なし						
参考資料						
単独療法試験						
D4200C00001 非対照	海外第Ⅰ相	忍容性、薬物動態、有効性	悪性腫瘍患者	50 mg 、 100 mg 、 200 mg 、 300 mg 、 500 mg、 600 mg	77 例（300 mg 群 25 例）	完了
D4200C00039 無作為化、非対照	国内第Ⅱ相	有効性、安全性	局所進行又は転移性 NSCLC 患者	100 mg 、 200 mg 、 300 mg	53 例（300 mg 群 18 例）	完了
D4200C00043 非対照	国内第Ⅰ相	忍容性、薬物動態、有効性	固形悪性腫瘍患者	100 mg 、 200 mg 、 300 mg、 400 mg	18 例（300 mg 群 6 例）	完了
併用療法試験						
D4200C00032 無作為化、プラセボ対照	国際共同第Ⅲ相	有効性、安全性	局所進行又は転移性 NSCLC 患者	100 mg ＋ドセタキセル	1391 例（バンデタニブ 100 mg+ドセタキセル群 694 例） 1391 例中 143 例 （バンデタニブ群 72 例） が日本人患者であった。	完了

ヒトにおけるバンデタニブの体内動態及び薬力学の評価は、健康被験者を対象とした試験及び患者を対象とした試験の両方で実施された。薬物動態及び薬力学の評価を行った試験には、患者を対象とした第Ⅰ相臨床試験、第Ⅱ相臨床試験及び第Ⅲ相臨床試験に加え、臨床薬理試験が含まれる。これらの試験を表 3に示した。

表 3　　バンデタニブの臨床薬理試験

試験番号	開発の相	試験の内容	バンデタニブの用量	割付け例数又は組入れ例数	進捗状況
評価資料					

表 3　　バンデタニブの臨床薬理試験

試験番号	開発の相	試験の内容	バンデタニブの用量	割付け例数又は組入れ例数	進捗状況
D4200C00001	海外第Ⅰ相	悪性腫瘍患者を対象に単回投与後、反復投与へ移行する非盲検用量漸増第Ⅰ相安全性検討試験	50 mg、100 mg、200 mg、300 mg 、 500 mg 及び 600 mg	悪性腫瘍患者 77 例（バンデタニブ 300 mg 群 25 例）	完了
D4200C00043	国内第Ⅰ相	固形悪性腫瘍患者を対象に単回投与後、反復投与へ移行するバンデタニブの非盲検用量漸増第Ⅰ相安全性検討試験	100 mg、200 mg、300 mg 及び 400 mg	日本人固形悪性腫瘍患者 18 例（バンデタニブ 300 mg 群 6 例）	完了
D4200C00003	海外第Ⅱ相	バンデタニブと ZD1839（イレッサ®）の有効性を比較した試験	300 mg（1 日 1 回投与） イレッサ®：250 mg（1 日 1 回投与）	白金製剤を含む一次及び/又は二次化学療法が奏効しなかった局所進行又は転移性 NSCLC 患者 168 例（300 mg 群 83 例）	完了
D4200C00039	国内第Ⅱ相	1 又は 2 レジメンの化学療法治療歴（少なくとも 1 レジメンには白金製剤を含む）を有する進行/転移性（ⅢB 期/Ⅳ期）又は術後再発の NSCLC 患者におけるバンデタニブの有効性（客観的奏効）及び安全性を検討した用量設定試験	100 mg、200 mg 及び 300 mg（1 日 1 回投与）	1 又は 2 レジメンの化学療法治療歴を有する NSCLC 患者 53 例（300 mg 群 18 例）	完了
D4200C00008	海外第Ⅱ相	局所進行又は転移性の遺伝性 MTC 患者におけるバンデタニブの有効性及び忍容性を検討した試験	300 mg（1 日 1 回投与）	局所進行又は転移性の遺伝性 MTC 患者 30 例	完了
D4200C00068	海外第Ⅱ相	局所進行又は転移性の遺伝性 MTC 患者におけるバンデタニブ 100 mg 単独療法の有効性および忍容性を検討した試験	100 mg（1 日 1 回投与）	局所進行又は転移性の遺伝性 MTC 患者 19 例	完了
D4200C00058	国際共同第Ⅲ相	切除不能な局所進行又は転移性 MTC 患者におけるバンデタニブの有効性をプラセボと比較して検討した試験	300 mg（1 日 1 回投与）	切除不能な局所進行又は転移性 MTC 患者 331 例（バンデタニブ投与 231 例）	完了

表 3　　バンデタニブの臨床薬理試験

試験番号	開発の相	試験の内容	バンデタニブの用量	割付け例数又は組入れ例数	進捗状況
D4200C00098	国内第Ⅰ/Ⅱ相	切除不能な局所進行又は転移性 MTC の日本人患者におけるバンデタニブの安全性及び忍容性を検討した試験	300 mg（1 日 1 回投与）	切除不能な局所進行又は転移性 MTC の日本人患者 14 例	完了
参考資料					
D4200L00004	海外第Ⅰ相	薬物動態及び忍容性を検討した用量漸増反復投与試験	100 mg 隔日投与、100 mg 1 日 1 回投与、300 mg 1 日 1 回投与	中国人固形悪性腫瘍患者 36 例（バンデタニブ 300 mg 群 12 例）	完了
D4200C00012	海外第Ⅰ相	安全性、忍容性及び薬物動態を検討した用量漸増投与試験	300 mg、 400 mg、 800 mg、 1200 mg （単回投与）	男性健康被験者 23 例（300 mg 群 6 例）	完了
D4200C00015	海外第Ⅰ相	イトラコナゾール（CYP3A4 阻害剤）によるバンデタニブの体内動態に及ぼす影響を検討した試験	300 mg（単回投与） イトラコナゾール：200 mg	男性健康被験者 16 例	完了
D4200C00016	海外第Ⅰ相	肝機能障害が薬物動態、安全性及び忍容性に及ぼす影響を検討した試験	800 mg（単回投与）	30 例 健康被験者（8 例） 肝機能障害者（22 例） 内訳　軽度（8 例） 中等度（8 例） 重度（6 例）	完了
D4200C00021	海外第Ⅰ相	バンデタニブをオンダンセトロンと併用投与（ともに単回投与）したときの心臓での再分極に対する影響を検討した試験	700 mg（単回投与） オンダンセトロン：32 mg（単回投与）	男性健康被験者 28 例	完了
D4200C00022	海外第Ⅰ相	腎機能障害が薬物動態、安全性及び忍容性に及ぼす影響を検討した試験	800 mg（単回投与）	32 例 健康被験者（10 例） 腎機能障害者（22 例） 内訳　軽度（6 例） 中等度（10 例） 重度（6 例）	完了

表 3　　バンデタニブの臨床薬理試験

試験番号	開発の相	試験の内容	バンデタニブの用量	割付け例数又は組入れ例数	進捗状況
D4200C00024	海外第 I 相	バンデタニブの体内動態に及ぼす食事の影響及びバンデタニブの体内動態における個体間変動を検討した試験	300 mg（単回投与）	健康被験者 16 例（男性 15 例、女性 1 例）	完了
D4200C00025	海外第 I 相	吸収、代謝及び排泄を検討した試験	[^{14}C]-バンデタニブ：800 mg（単回投与）	男性健康被験者 4 例	完了
D4200C00026	海外第 I 相	リファンピシン（CYP3A4 誘導剤）によるバンデタニブ の体内動態に及ぼす影響を検討した試験	300 mg（単回投与）	男性健康被験者 18 例	完了
D4200C00030	海外第 I 相	バンデタニブ錠の 4 種の錠剤変種及びバンデタニブ経口液剤を投与したときのバンデタニブの曝露量を検討した試験	300 mg（単回投与）	健康被験者 23 例（男性 21 例、女性 2 例）	完了
D4200C00100	海外第 I 相	健康被験者を対象にジゴキシン単独投与時、及びバンデタニブ 300 mg 単回経口投与と併用したときの薬物動態を検討する単施設非盲検第 I 相試験	300 mg（単回投与）	男性健康被験者 14 例	完了
D4200C00101	海外第 I 相	健康被験者を対象にバンデタニブ 300 mg 単独単回経口投与時、及びオメプラゾール又はラニチジンと併用したときの薬物動態を検討する非盲検単施設無作為化第 I 相試験	300 mg（単回投与）	男性健康被験者 34 例	完了
D4200C00102	海外第 I 相	健康被験者を対象にメトホルミン（OCT2 の基質）単独投与時、及びバンデタニブ 800 mg 単回経口投与と併用したときの薬物動態を検討する単施設非盲検第 I 相試験	800 mg（単回投与）	男性健康被験者 14 例	完了

表 3　　バンデタニブの臨床薬理試験

試験番号	開発の相	試験の内容	バンデタニブの用量	割付け例数又は組入れ例数	進捗状況
D4200C00103	海外第 I 相	健康被験者を対象にミダゾラム（CYP3A4 の基質）単独投与時、及びバンデタニブ 800 mg 単回経口投与と併用したときの薬物動態を検討する単施設非盲検第 I 相試験	800 mg（単回投与）	男性健康被験者 17 例	完了
D4200C00032	国際共同第Ⅲ相	1 レジメンの抗癌剤治療歴を有する局所進行/転移性（ⅢB 期/Ⅳ期）非小細胞肺癌患者を対象としたバンデタニブとドセタキセルとの併用の有効性をプラセボとドセタキセルとの併用と比較検討する多施設共同二重盲検無作為化第Ⅲ相試験	100 mg ＋ドセタキセル	1 レジメンの抗癌剤治療歴を有する局所進行/転移性 NSCLC 患者 1391 例（バンデタニブ 100 mg+ドセタキセル群 694 例） 1391 例中 143 例 （バンデタニブ群 72 例） が日本人患者であった。	完了
D4200C00036	国際共同第Ⅲ相	一次抗癌療法が奏効しなかった局所進行又は転移性（ⅢB/Ⅳ期）NSCLC 患者を対象としたバンデタニブとペメトレキセド（アリムタ®）併用投与とペメトレキセド単独投与時の有効性及び安全性を検討する多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較第Ⅲ相試験	100 mg+ペメトレキセド	一次抗癌療法が奏効しなかった局所進行又は転移性 NSCLC 患者 534 例（バンデタニブ 100 mg＋ペメトレキセド群 256 例）	完了
D4200C00057	国際共同第Ⅲ相	バンデタニブとエルロチニブ（タルセバ®）との併用時の有効性をエルロチニブ単独投与（プラセボとの併用）時の有効性と比較した試験	300 mg エルロチニブ：150 mg	1 レジメンの抗癌剤治療歴を有する局所進行/転移性 NSCLC 患者 1240 例（バンデタニブ 300 mg 群 623 例）	完了

CYP：チトクローム P450
OCT2：有機カチオン輸送体 2

3.3　バンデタニブの体内動態と安全性に関する要約

試験 58 においてバンデタニブ 300 mg/日を投与された外国人 MTC 患者 230 例から測定した血漿中バンデタニブ濃度及び QTc 値を、試験 98 においてバンデタニブ 300 mg/日を投与された日本人 MTC 患者 14 例から測定された血漿中バンデタニブ濃度及び QTc 値とを併合したデータを用いて母集団薬物動態（PPK）解析及び母集団薬物動態／薬力学（PK/PD）解析を行った。

母集団薬物動態モデルを用いて予測された曝露量（血漿中バンデタニブ濃度、累積 AUC）を用いて、QTc 間隔の延長及び CTCAE グレード 3 以上の有害事象との母集団薬物動態／薬力学解析を行った。

2013 年 12 月 10 日及び 2014 年 7 月 22 日のデータカットオフ時点において、QTc 間隔（Bazett 法による補正値）は血漿中バンデタニブ濃度の増加に対して、ともに非線形な増加を示した。両データカットオフ時点での PK/PD 解析において、QTc 間隔の延長とバンデタニブの血漿中濃度との関係は E_{max} モデルによく当てはまった。CTCAE グレード 3 以上の有害事象（発疹［2013 年 12 月 10 日及び 2014 年 7 月 22 日のデータカットオフ時点におけるそれぞれの発現率：14.3%及び 21.4%、以下同様］、下痢［14.3%及び 14.3%］及び高血圧［14.3%及び 14.3%］）及び ILD［7.1%及び 7.1%］発現の有無と血漿中バンデタニブ濃度との関連性を視覚的に検討したところ、いずれの有害事象についても発現例の血漿中濃度が高い傾向は認められなかった。

3.4　有効性の要約

試験 58 において、バンデタニブは優れた PFS の延長効果を一貫して示し、45%の ORR 及び 18 カ月を超える奏効期間を含む有効性の副次的評価項目においてもその効果が裏付けられた。有効性の結果を表 4に要約した。

表 4　有効性の主要結果：試験 58（最大解析対象集団）

PFS	例数	中央値	ハザード比 [a]	95%CI	P 値
バンデタニブ 300 mg	73/231 (32%)	到達せず（予測値 30.5 カ月）	0.46	0.31, 0.69	0.0001
プラセボ	51/100 (51%)	19.3 カ月			
ORR[b]	**例数**	**奏効率**	**オッズ比 [c]**	**95%CI**	**P 値**
バンデタニブ 300 mg	104/231	45.0%	5.48	2.99, 10.79	<0.0001
プラセボ	13/100	13.0%			
病勢コントロール率 [b]	**例数**	**病勢コントロール率**	**オッズ比 [c]**	**95%CI**	**P 値**
バンデタニブ 300 mg	200/231	86.6%	2.64	1.48, 4.69	0.001
プラセボ	71/100	71.0%			
CTN 反応	**例数**	**反応率**	**オッズ比 [c]**	**95%CI**	**P 値**
バンデタニブ 300 mg	160/231	69.3%	72.86	26.22, 303.2	<0.0001
プラセボ	3/100	3.0%			

表 4　　有効性の主要結果：試験 58（最大解析対象集団）

CEA 反応	例数	反応率	オッズ比 [c]	95%CI	P 値
バンデタニブ 300 mg	119/231	51.5%	52.03	15.95, 320.3	<0.0001
プラセボ	2/100	2.0%			
OS	**例数**	**中央値**	**ハザード比 [a]**	**95%CI**	**P 値**
バンデタニブ 300 mg	32/231 (14%)	到達せず	0.89	0.28, 2.85	0.7121
プラセボ	16/100 (16%)	到達せず			
疼痛が悪化するまでの期間 [d]	**例数**	**中央値**	**ハザード比**	**95%CI**	**P 値**
バンデタニブ 300 mg	114/231 (49%)	7.85 カ月	0.61	0.43, 0.87	0.0062
プラセボ	57/100 (57%)	3.25 カ月			

a　値が 1 より小さければバンデタニブが優れていることを示す。解析には治療効果のみを因子としたログランク検定を用いた。
b　ORR＝完全奏効＋部分奏効。病勢コントロール率＝奏効率(ORR)＋24 週以上持続する安定。ITT 解析対象集団は画像中央判定で病勢進行が確認される前に非盲検下でバンデタニブの投与を受けた患者を含む。
c　値が 1 より大きければバンデタニブが優れていることを示す。解析には治療を唯一の因子とするロジスティック解析を用いた。
d　疼痛が悪化するまでの期間は、オピオイド鎮痛薬の使用と簡易疼痛調査票の最も強い疼痛に関する項目から求めた複合評価項目。
例数：イベント例数／無作為割付例数、CI：信頼区間

日本人 MTC 患者を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相試験 98 において、最後に登録された患者が治験薬の投与開始日から少なくとも 24 週を経過した時点で実施した ORR の解析では評価可能症例 13 例中 5 例の奏効例（38.5%）が得られ、さらに評価可能症例のほとんど（13 例中 11 例）において腫瘍縮小が認められた。さらに、当該データカットオフ時点で病勢進行が認められた患者はおらず、試験 58 における投与 24 週後の無増悪生存率（92.8%）と比較してほぼ同様であった。これらの結果から、試験 58 の結果と同様な有効性のベネフィットが日本人 MTC 患者に対して期待できると考えられた。さらに、試験 98 の投与継続例のすべてが病勢進行又は投与 56 週に達するまで追跡したデータカットオフ時点の解析において、投与 12 カ月時点の無増悪生存率が 84.6%であり、試験 58 の 1 年時点の無増悪生存率（83.3%）と同様であったことからもこの見解は支持された。

これらのデータから、日本人を含む局所進行又は転移性 MTC 患者におけるバンデタニブの臨床的ベネフィットの根拠が明確に示されていると考える。

3.5　安全性の要約

バンデタニブの副作用は非臨床試験での安全性所見に概ね一致しており、VEGFR 及び EGFR チロシンキナーゼ阻害剤としての薬理作用に関連するものであった。MTC 患者には治療のためにバンデタニブを長期的に投与する必要があるため、バンデタニブの試験でこれまでに対象とした患者集団に比べ曝露期間が長くなる。例えば試験 58 のバンデタニブ群における曝露期間中央値は 90 週間である。バンデタニブの副作用の多くは投与開始後 3～6 カ月に初発し、例外は視覚障害で、これは投与開始後数カ月（6 カ月超）経過後に発現するのが一般的である。しかし、グレード 3 以上の疲労の発現率がバンデタニブ群でプラセボ群に比し高かったのは、リスクに曝さ

れている時間がバンデタニブ群の患者ではより長いことに一部関連しているとも思われる。1 年以上にわたり投与した患者で、累積毒性の証拠は認められていない。有害事象によりバンデタニブの投与を中止した患者は試験 58 では 12.1 %、試験 98 では 7.1%にすぎず、これは NSCLC 患者を対象としたバンデタニブ 300 mg 単独療法の第Ⅲ相試験で有害事象によりバンデタニブの投与を中止した患者の割合と同程度である。なお、試験 58 のバンデタニブ曝露期間中央値は、この NSCLC 患者を対象とした 2 試験の 10 倍と長かった。試験 58 の非盲検期における安全性プロファイルは、盲検期の安全性プロファイルと同様であった。

バンデタニブは QT 間隔を延長させることがあるため、心電図、血中電解質及び甲状腺機能検査を定期的に実施する必要がある。バンデタニブ投与例で最もよくみられる有害事象は下痢及び発疹である。下痢の治療には通常用いる止瀉薬が推奨され、また下痢を発症した場合は血清電解質のモニタリングを行うべきである。高血圧患者も注意深く観察し、適宜、血圧をコントロールする必要がある。発疹の増悪が認められており、これは日光曝露に相関しているので、日光を遮る衣服又は日焼け防止剤を使用するよう注意する必要がある。必要に応じ、標準的な対症療法を行う、若しくはバンデタニブを減量又は投与中止することで有害事象に対処できる。これまでのデータでは、非日本人の MTC 患者においてバンデタニブを投与した場合に ILD の発症が予想されるとの結論を出すには不十分であるが、日本人を対象とした試験 98 で ILD が 1 例報告されていること、NSCLC を対象とした試験でも日本人患者で発現傾向が高いことが示されていることから、バンデタニブを投与された日本人患者に対して ILD を重要な特定されたリスクであると考える。したがって、バンデタニブを投与した場合には、呼吸困難、咳及び発熱等の症状を十分に観察し、異常が認められた場合には胸部画像検査等の適切な検査を実施し、本剤の投与を中止するとともに適切な処置を行う必要がある。

4　申請効能以外の開発状況

申請効能以外の本邦における開発状況に関しては、放射性ヨード（RAI）療法抵抗性又は RAI 療法が適さない、局所進行又は転移性の甲状腺分化癌／低分化癌患者を対象として、バンデタニブ 300 mg の有効性及び安全性を検討する無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同第Ⅲ相試験（D4203C00011 試験）を実施中であり、日本から参加している。

5　参考文献

Barbet et al 2005

Barbet J, Campion L, Kraeber-Bodéré F, Chatal J-F, and the GTE Study Group. Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients wiht medullary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2005;90(11):6077-6084.

Brandi et al 2001

Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, et al. Guidelines for Diagnosis and Therapy of MEN Type 1 and Type 2.　J Clin Endocrinol Metab 2001;86 (12): 5658-71.

Carlomagno et al 2002

Carlomagno F, Vitagliano D, Guida T, et al. ZD6474, an orally available inhibitor of KDR tyrosine kinase activity, efficiently blocks oncogenic RET kinases. Cancer Res 2002;62:7284-90.

Castellone and Santoro 2008

Castellone MD and Santoro M. Dysregulated RET signalling in thyroid cancer. Endocrinol Metab Clin N Am. 2008;37:363-374.

Cerrato et al 2009

Cerrato A, De Falco V, and Santoro M. Molecular genetics of medullary thyroid carcinoma: the quest for novel therapeutic targets. J Mol Endocrinol. 2009;43:143-155.

Cohen et al 1996

Cohen R, Buchsenschutz B, Estrade P, Gardet P, Modigliani E, et le GETC. Causes de mortalité chez les patients atteints de cancer médullaire de la thyroide. Presse med 1996;25:1819-1822.

Croyle et al 2008

Croyle M, Akeno N, Knauf JA, et al. RET/PTC-induced cell growth is mediated in part by epidermal growth factor receptor (EGFR) activation: evidence for molecular and functional interactions between RET and EGFR. Cancer Res. 2008;68(11):4183-4191.

Donis-Keller et al 1993

Donis-Keller H, Dou S, Chi D, et al. Mutations in the RET protooncogene are associated with MEN 2a and FMTC. Hum Mol Genet 1993;2:851-6.

Elisei et al 2008

Elisei R, Cosci B, Romei C, et al. Prognostic significance of somatic RET oncogene mutations in sporadic medullary thyroid cancer: a 10-year follow-up study. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93: 682-687.

Eng et al 1996

Eng C, Mulligan LM, Healey CS, et al. Heterogeneous mutation of the RET proto-oncogene in subpopulations of medullary thyroid carcinoma. Cancer Res. 1996;56:2167-2170.

Eng 1999

Eng C.　RET proto-oncogene in the development of human cancer.　J Clin Oncol 1999;17(1):380-93.

Giraudet et al 2008

Giraudet AL, Al Ghulzan A, Auperin A, et al. Progression of medullary thyroid carcinoma: assessment with calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times. Eur J Endocrinol 2008;159:239-246.

Gorla et al 2009

Gorla L, Mondellini P, Cuccuru G, et al. Proteomics study of medullary thyroid carcinomas expressing RET germ-line mutations: identification of new signaling elements. Mol Carcinogenesis. 2009;48:220-231.

Hofstra 1994

Hofstra RMW, Landsvater RM, Ceccherini I, et al. Mutation in the RET proto-oncogene associated with multiple endocrine neoplasia type 2B and sporadic medullary thyroid carcinoma. Nature 1994;367:375-376.

JSCO 2010

甲状腺腫瘍診療ガイドライン 2010 年版、JSCO, Guidelines for Thyroid Cancer 2010

Kloos et al 2009

Kloos RT, Eng C, Evans DB, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. Thyroid. 2009;19(6):565-612.

Knowles et al 2006

Knowles PP, Murray-Rust J, Kjaer S, et al. Structure and chemical inhibition of the RET tyrosine kinase domain. J Biol Chem. 2006;281(44):33577-33587.

Ko et al 2005

Ko J, Ross J, Awad H et al.　The effects of ZD6474, an inhibitor of VEGF signalling, on wound healing in mice.　J Surg Res 2005;129:251-259.

Lam et al 2010

Lam ET, Ringel MD, Kloos RT, et al. Phase II clinical trial of sorafenib in metastatic medullary thyroid cancer. J Clin Oncol. 2010; Epub ahead of print.

Marsh et al 1996

Marsh DJ, Learoyd DL, Andrew SD, et al. Somatic mutations in the RET proto-oncogene in sporadic medullary thyroid cancer. Clin Endocin 1996;44:249-257.

Modigliani et al 1998

Modigliani E, Cohen R, Campos J-M, et al. Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. Clin Endocrinol. 1998;48:265-273.

Mulligan et al 1993

Mulligan LM, Kwok JBJ, Healy CS, et al. Germline mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A (MEN 2A). Nature 1993;363:458-60.

Orlandi et al 2001

Orlandi F, Caraci P, Mussa A, et al. Treatment of medullary thyroid carcinoma: an update. Endocrine – Related Ca, 2001:8:135-147

Rodriguez-Antona et al 2010

Rodriguez-Antona C, Pallares J, Montero-Conde C, et al. Overexpression and activation of EGFR and VEGFR2 in medullary thyroid carcinomas is related to metastases. Endocrine-Related Cancer. 2010;17:7-16.

Roman et al 2006

Roman S, Lin R, Sosa JA.　Prognosis of Medullary Thyroid Carcinoma.　Demographic, Clinical, and Pathologic Predictors of Survival in 1252 Cases.　Cancer 2006;107 (Nov);2134-2142.

Schlumberger et al 2012

Schlumberger M, Bastholt L, Dralle H, Jarzab B, Pacini F, Smit JWA. 2012 European Thyroid Association Guidelines for Metastatic Medullary Thyroid Cancer. Eur Thyroid J 2012;1:5–14.

Vitagliano et al 2011

Vitagliano D, Falco VD, Tamburrino A, et al. The tyrosine kinase inhibitor ZD6474 blocks proliferation of RET mutant medullary thyroid carcinoma cells. Endocrine-Related Cancer 2011; 18: 1-11.

Wedge et al 2002

Wedge SR, Ogilvie DJ, Dukes M et al. ZD6474 inhibits vascular endothelial growth factor signalling, angiogenesis, and tumor growth following oral administration. Cancer Res. 2002;62:4645-55

1.6　外国における使用状況等に関する資料

カプレルサ® 錠 100 mg

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次　　頁

目次 2
1. 外国における使用状況 3
2. 主要国の添付文書の概要 4

表目次

表 1　主要国の承認状況 3
表 2　主要国の添付文書の概要 4

1.　外国における使用状況

カプレルサ錠は 2015 年 5 月現在、米国（2011 年 4 月承認取得）、欧州（2012 年 2 月承認取得）を含む 41 カ国で承認を取得している。また、カプレルサ錠は 100 mg 錠及び 300 mg 錠の 2 規格が世界で発売されているが、本邦においては 100mg 錠のみ承認申請を実施する予定である。主要国での承認状況の詳細を表 1に示した。

表 1　主要国の承認状況

国名	販売名	承認年月日
米国	CAPRELSA® Tablets	2011 年 4 月 6 日
欧州	Caprelsa 100 mg film-coated tablets	2012 年 2 月 17 日

2.　主要国の添付文書の概要

主要国の添付文書の概要を表 2に示す。なお、原文は添付資料とした。

表 2　主要国の添付文書の概要

国名	米国	欧州
販売名	CAPRELSA® Tablets	Caprelsa 100 mg film-coated tablets
効能・効果	CAPRELSA は、切除不能局所進行又は転移性甲状腺髄様癌患者における症候性又は進行性の癌の治療に適応とされる。 無痛性、無症候性、又は進行が遅い癌患者における CAPRELSA の使用は、投与に関連する CAPRELSA のリスクを慎重に考慮した後にのみ行うこと。	Caprelsa は、切除不能局所進行又は転移性甲状腺髄様癌患者における侵襲性で症候性の癌の治療に適応とされる。 RET 変異の有無が不明又は RET 変異がない患者については、個々の治療の決定前に、ベネフィットが少ない可能性を考慮する必要がある。
用法・用量	CAPRELSA の推奨用量は 300 mg 1 日 1 回経口投与であり、疾患進行又は許容できない毒性が発現するまで投与を継続することができる。 CAPRELSA は食事に関係なく服用が可能である。 飲み忘れた場合、次回投与前 12 時間以内には服用しないこと。 CAPRELSA 錠は粉砕しないこと。錠剤を 2 オンス（約 60 mL）の水に入れ、約 10 分間かき混ぜて懸濁させる（完全には溶けない）。懸濁には水以外の液体を使用しないこと。懸濁後、速やかに服用する。飲み残しにはさらに 4 オンス（約 120 mL）の水を加えて混ぜて服用する。 懸濁液は、経鼻胃管又は胃瘻管を通じて投与することもできる。 用量調整	甲状腺髄様癌の治療及び抗癌剤投与の経験を有し、心電図（ECG）評価の経験を積んだ医師が投与を開始し、管理する必要がある。 1 回の処方に対して 1 回のみの交付が認められ、追加の交付を行うためには新たな処方が必要とされる。 **<u>用量</u>** 推奨用量は 300 mg 1 日 1 回であり、食事に関係なく、毎日ほぼ同時刻に服用すること。 飲み忘れた場合は、患者が気が付いた時点で服用すること。次回の投与までの時間が 12 時間未満であれば、患者は飲み忘れた投与分を服用すべきではない。患者は飲み忘れた投与を埋め合わせるために 2 倍用量投与（同時に 2 回分の投与）を行ってはならない。 Caprelsa を投与される患者には患者用警告カード（patient alert card）を渡し、Caprelsa のリスクについて説明しなければならない（患者用リーフレットも参照のこと）。

国名	米国	欧州
	副作用のための用量調整 1 日投与量を 300 mg から 200 mg（100 mg 錠 2 錠）に減量することができる。有害事象共通用語規準（CTCAE）グレード 3 以上の毒性が認められた場合には 100 mg に減量する。 以下の場合は CAPRELSA の休薬を行うこと。 ・ 500 ms を超える Fridericia 法による QT 補正間隔（QTcF）が認められた場合には、QTcF が 450 ms 未満に回復後に減量して投与を再開する。 ・ CTCAE グレード 3 以上の毒性が認められた場合には、毒性の回復又は CTCAE グレード 1 の重症度まで改善後に減量して投与を再開する。 毒性が再発する場合、継続投与が必要と判断されれば、回復又は CTCAE グレード 1 の重症度まで改善後に CAPRELSA の用量を 100 mg に減量して再開する。 半減期が 19 日と長いため、QT 間隔延長等の副作用は速やかに回復しない場合がある。適切なモニタリングを行うこと。 腎障害を有する患者 中等度（クレアチニン・クリアランス 30 mL/分以上 50 mL/分未満）及び重度（クレアチニン・クリアランス 30 mL/分未満）の腎障害を有する患者では、開始用量を 200 mg に減量すること。 肝障害を有する患者 中等度及び重度の肝障害を有する患者への CAPRELSA の使用は推奨されない。	投与期間 バンデタニブは、甲状腺髄様癌患者に治療ベネフィットが得られなくなるまで投与継続が可能である。 用量調整 投与開始前に QT 補正間隔を注意深く評価する必要がある。有害事象共通用語規準（CTCAE）グレード 3 以上の毒性、又は心電図 QT 補正間隔延長が認められる場合は、少なくともバンデタニブを休薬し、毒性が回復又は CTCAE グレード 1 に改善後に、減量して再開すること。1 日投与量を 300 mg から 200 mg（100 mg 錠 2 錠）に減量し、その後必要であればさらに 100 mg に減量する。適切な患者のモニタリングを実施しなければならない。半減期が 19 日と長いため、QT 補正間隔延長等の副作用は速やかに回復しない場合がある。 特別な患者集団 小児集団 バンデタニブは小児における安全性及び有効性が確立されていないため、小児に対する適応はない。 高齢者 高齢患者に対する開始用量の調整の必要はない。75 歳を超える甲状腺髄様癌患者に関するバンデタニブの臨床データはわずかである。 腎障害 軽度、中等度、及び重度の腎障害を有するボランティアを対象とした薬物動態試験から、ベースライン時に軽度、中等度（クレアチニン・クリアランス 30 mL/分以上 50 mL/分未満）、重度（クレアチニン・クリアランス 30 mL/分未満）の腎障害が認められた患者において、単回投与後のバンデタニブの曝露量がそれぞれ 1.5 倍、1.6 倍、及び 2 倍に増加することが示された。臨床データから、軽度の腎障害を有する患者では開始用量の変更は必要ではないことが示唆される。中等度の腎障害を有する患者における 300 mg のデータはわずかであり、患者 6 例

国名	米国	欧州
		中 5 例において開始用量を 200 mg に減量する必要があった。中等度の腎障害を有する患者では開始用量を 200 mg に減量することができるが、用量 200 mg での安全性及び有効性は確立されていない。バンデタニブは、重度の腎障害を有する患者におけるデータがわずかであり、安全性及び有効性が確立されていないため、重度の腎障害を有する患者への使用は推奨されない。 肝障害 バンデタニブは、肝障害（血清ビリルビン値が正常値上限の 1.5 倍を超える）を有する患者におけるデータがわずかであり、安全性及び有効性が確立されていないため、肝障害を有する患者への使用は推奨されない。 ボランティアを対象とした薬物動態データからは、軽度、中等度、重度の肝障害を有する患者に対する開始用量の変更は必要ないことが示唆されている。 <u>用法</u> 飲み込むのが困難な患者では、バンデタニブ錠をコップ半分の炭酸を含まない飲料水に懸濁してもよい。水以外の液体は使用しないこと。錠剤を水に入れ、粉砕せずに懸濁するまで（10 分間ほど）混ぜ、懸濁液を速やかに服用する。飲み残しにコップ半分の水を加えて混ぜて服用する。懸濁液を経鼻チューブ、胃瘻チューブから投与してもよい。
警告	QT 延長、トルサード・ド・ポアン、及び突然死 CAPRELSA により QT 間隔延長が起こることがある。CAPRELSA 投与中の患者にトルサード・ド・ポアン及び突然死が認められている。CAPRELSA は、低カルシウム血症、低カリウム血症、低マグネシウム血症、又は QT 延長症候群が認められる患者へは投与してはならない。低カルシウム血症、低カリウム血症、低マグネシウム血症等は CAPRELSA の投与開始前に是正すること。QT 間隔延長が既知である薬剤	

国名	米国	欧州
	は避けること。流通制限プログラムで認定された処方者及び薬剤師のみが CAPRELSA の処方及び交付を行うことができる。	
禁忌	CAPRELSA は先天性 QT 延長症候群を有する患者には使用しないこと。	・ 有効成分又はいずれかの添加物に対して過敏症を示す患者 ・ 先天性 QT 延長症候群を有する患者 ・ QT 補正間隔が 480 msec を超える患者 ・ バンデタニブと以下の医薬品との併用によっても QT 補正間隔延長やトルサード・ド・ポアンが引き起こされることが確認されている：ヒ素、シサプリド、エリスロマイシン静注、トレミフェン、ミゾラスチン、モキシフロキサシン、Ia 群及び III 群の抗ヒスタミン薬 ・ 授乳婦
使用上の注意	警告及び使用上の注意 ・QT 延長及びトルサード・ド・ポアン CAPRELSA により濃度依存性の QT 間隔の延長が引き起こされることがある。CAPRELSA を投与された患者にトルサード・ド・ポアン、心室性頻脈、及び突然死が認められている。 QTcF 間隔が 450 msec を超える患者に対して、CAPRELSA 投与を開始しないこと。トルサード・ド・ポアン、先天性 QT 延長症候群、徐脈性不整脈、又は非代償性心不全の病歴を有する患者には CAPRELSA を投与しないこと。心室性不整脈を有する患者、又は心筋梗塞発現後間もない患者を対象とした CAPRELSA の試験は行われていない。腎機能障害が認められる患者ではバンデタニブの曝露量が増加する。中等度から重度の腎障害を有する患者では開始用量を 200 mg に減量し、高い頻度で QT 間隔をモニターすること。 ベースライン時、及び CAPRELSA 投与開始後は 2～4 週間後及び 8～12 週間後、及び少なくともその後 1	特別な警告及び使用上の注意 投与に伴うリスクを考慮して、バンデタニブの投与は真に治療を必要とする患者、すなわち症候性で侵襲性の疾患経過が認められる患者に限定すべきである。症候性疾患又は進行性疾患のいずれかのみではバンデタニブの投与を必要とするのに十分とは言えない。注意深い経過観察においてカルシトニン（CTN）や癌胎児性抗原（CEA）等のバイオマーカー値の変化速度並びに腫瘍体積の変化速度を評価することにより、投与を必要とする患者が特定できるだけでなく、バンデタニブ投与の最適な開始時点の特定にも役立つものと考えられる。 **<u>QT 補正間隔延長及びトルサード・ド・ポアン</u>** 用量 300 mg でのバンデタニブ投与により相当な、かつ濃度依存性の QT 補正間隔延長（平均値 28 msec、中央値 35 msec）が引き起こされる。最初の QT 間隔延長は投与開始後 3 カ月以内に認められることが最も多かったが、引き続き、これより後の時点で初めて認められることもあった。バンデタニブの半減期が長い（19 日）ため、この QT 補正間隔延長は特に大きな問題となった。甲状腺髄様癌に対する 1 日投与

国名	米国	欧州
	年間は 3 カ月毎に、心電図検査を実施し、血清カリウム、カルシウム及びマグネシウム値、及び TSH 値を測定すること。下痢が認められる患者では、電解質及び心電図を高い頻度でモニターすること。QT 延長のために用量減量を行った後、又は 2 週間を超える休薬を行った後、上記に従って QT の評価を行うこと。QT 延長のリスク低下のために、血清カリウム値は 4 mEq/L 以上（基準値内）、血清マグネシウム値及び血清カルシウム値は基準値を維持すること。 CAPRELSA と QT 間隔延長が既知である薬剤の併用は避けること。適切な代替治療がなく、CAPRELSA 投与中にこのような薬剤を投与する場合、高い頻度で心電図 QT 間隔のモニタリングを実施すること。 500 ms を超える QTcF が認められた患者では、CAPRELSA の服用を中止すること。QTcF が 450 ms 未満に回復後に、CAPRELSA を減量して再開することができる。 ・皮膚反応及びスティーブンス・ジョンソン症候群 CAPRELSA を投与された患者に重度の皮膚反応（スティーブンス・ジョンソン症候群等）が発現し、中には死亡に至った症例もある。重度の皮膚反応の場合は CAPRELSA 投与の中止を考慮すること。 　CAPRELSA 投与中、及び投与中止後最大 4 カ月間にわたり光線過敏性反応が認められることがある。 ・間質性肺疾患 CAPRELSA を投与された患者に、死亡例を含む間質性肺疾患（ILD）又は肺臓炎が認められている。来院時に非特異的な呼吸器の徴候・症状が認められる患者には ILD の診断を考慮すること。	量 300 mg では、第 III 相試験の患者の 11%に 500 msec を超える心電図 QT 補正間隔延長が認められた。心電図 QT 補正間隔延長は用量依存性であるとみられる。頻度は低いが、1 日投与量 300 mg でバンデタニブを投与した患者にトルサード・ド・ポアン及び心室性頻脈が報告されている。電解質失調がみられる患者ではトルサード・ド・ポアンのリスクが増加すると思われる。 QT 補正間隔が 480 msec を超える患者に対して、バンデタニブ投与を開始しないこと。トルサード・ド・ポアンの一因となるリスク因子が全て解消されていない場合は、トルサード・ド・ポアンの病歴を有する患者にバンデタニブを投与しないこと。心室性不整脈を有する患者、又は心筋梗塞発現後間もない患者を対象としたバンデタニブの試験は行われていない。 ベースライン時、及びバンデタニブ投与開始後は 1、3、6、及び 12 週間後、及び少なくともその後 1 年間は 3 カ月毎に、心電図検査を実施し、血清カリウム、カルシウム及びマグネシウム値、及び甲状腺刺激ホルモン（TSH）値を測定すること。このスケジュールは、QT 補正間隔延長による用量減量後の期間、及び 2 週間を超える休薬後の期間に適用すること。この期間及びその後は、臨床上必要な場合にも心電図及び血液検査を実施すること。QT 補正間隔の頻回な心電図モニタリングを継続する必要がある。 心電図 QT 補正間隔延長のリスク低下のために、血清カリウム値、血清マグネシウム値及び血清カルシウム値は基準値を維持すること。特に下痢の発現、下痢／脱水の増加、電解質失調、腎機能障害等が認められる場合、QT 補正間隔、電解質、及び腎機能の追加モニタリングが必要とされる。顕著な QT 補正間隔の延長が認められるが 500 msec 未満に留まっている場合、心臓専門医の助言を求めるべきである。 心電図 QT 補正間隔延長を引き起こすことが既知である物質

国名	米国	欧州
	急性肺症状又は肺症状の悪化が認められる場合は CAPRELSA を休薬すること。ILD が確認された場合は CAPRELSA 投与を中止すること。 ・虚血性脳血管事象 CAPRELSA を投与された患者に、死亡例を含む虚血性脳血管事象が認められている。甲状腺髄様癌を対象とした無作為化試験において、CAPRELSA 群の方がプラセボ群と比較して高い頻度で虚血性脳血管事象が認められた（1.3% 対 0%）。虚血性脳血管事象の回復後に CAPRELSA 投与を再開したときの安全性に関する試験は行われていない。重度の虚血性脳血管事象が認められた患者には、CAPRELSA 投与を中止すること。 ・出血 CAPRELSA を投与された患者に死亡例を含む重篤な出血事象が認められている。小さじ 2 分の 1 以上の鮮血の喀血が最近発現した患者には、CAPRELSA を投与しないこと。重度の出血が認められた患者には、CAPRELSA 投与を中止すること。 ・心不全 CAPRELSA を投与された患者に死亡例を含む心不全が認められている。心不全の徴候及び症状をモニターすること。心不全が認められる患者には、CAPRELSA の投与中止を考慮すること。CAPRELSA の投与中止後も心不全が改善しない場合がある。 ・下痢 甲状腺髄様癌を対象とした無作為化試験において、	とバンデタニブの併用は禁忌であるか、又は推奨されない。バンデタニブとオンダンセトロンの併用は推奨されない。 1 回の心電図検査の QT 補正間隔が 500 msec を超える値であった場合は、バンデタニブの服用を中止すること。心電図での QT 補正間隔が投与開始前の値、又は 450 msec 未満に回復したことが確認され、考えられる電解質失調の原因が解消された後、バンデタニブを減量して再開することができる。 <u>可逆性後白質脳症症候群（PRES 又は RPLS）</u> 可逆性後白質脳症症候群は脳 MRI により診断される皮質下血管原性浮腫症候群であり、バンデタニブを化学療法と併用した患者に低頻度で認められている。また、バンデタニブ単独投与中の患者にも可逆性後白質脳症症候群が認められている。来院時に痙攣発作、頭痛、視覚障害、錯乱や精神機能の変化が認められる患者には、この症候群を考慮すること。来院時に痙攣発作、錯乱や精神機能の変化が認められる患者には、脳 MRI を実施すること。 <u>RET 変異の有無</u> RET 変異がない患者ではバンデタニブ投与のベネフィットが低下する可能性があるため、この患者集団におけるベネフィット／リスク比は RET 変異を有する患者集団と異なると考えられる。RET 変異がない可能性がある患者の場合、個別の治療決定前にベネフィットが低下する可能性を考慮する必要があり、投与に関連のあるリスクのため、バンデタニブの使用については慎重に検討する必要がある。したがって、RET 変異の検査を実施することが推奨される。RET 変異の有無を確定するため、可能であれば、組織サンプルは診断時ではなく、投与開始時に採取すべきである。 <u>皮膚反応</u>

国名	米国	欧州
	CAPRELSA 投与患者の 11%にグレード 3 以上の下痢が発現した。下痢が認められる場合、脱水の結果として起こる QT 延長のリスクを低下させ、早期に検出できるように、血清電解質及び心電図を注意深くモニターすること。重度の下痢が発現した場合は CAPRELSA を休薬し、改善後は、CAPRELSA を減量して投与を再開すること。 ・甲状腺機能低下症 登録患者の 90%が甲状腺摘除を受けていた甲状腺髄様癌の無作為化試験において、CAPRELSA 投与中の患者の 49%において甲状腺ホルモン補充療法の用量増量が必要とされたのに対し、プラセボ投与患者で増量が必要とされたのは 17%であった。ベースライン時、及び CAPRELSA 投与開始後は 2～4 週間後及び 8～12 週間後、及び少なくともその後 1 年間は 3 カ月毎に、甲状腺刺激ホルモン（TSH）値を測定すること。甲状腺機能低下症の徴候又は症状が認められる場合、甲状腺ホルモン値を検査し、その結果に応じて甲状腺ホルモン補充療法の調整を行うこと。 ・高血圧 CAPRELSA 投与中の患者に高血圧（高血圧クリーゼを含む）が認められている。全ての患者を高血圧に関してモニターすること。高血圧のために減量又は休薬が必要になる場合がある。高血圧がコントロールできない場合は CAPRELSA の投与を再開しないこと。 ・可逆性後白質脳症症候群 可逆性後白質脳症症候群（RPLS）は、脳 MRI により	バンデタニブを投与された患者に、発疹その他の皮膚反応（光線過敏性反応、手掌・足底発赤知覚不全症候群等）が認められている。 軽度から中等度の皮膚反応は、通常は対症療法又は減量により管理可能である。重度の皮膚反応（スティーブンス・ジョンソン症候群等）の場合は、全身グルココルチコステロイド投与及びバンデタニブ投与の中止が必要となる。 バンデタニブ投与に伴う光毒性反応の潜在的リスクが存在するため、日光を遮る衣服や日焼け止めの使用により日光の曝露に対処すること。 <u>下痢</u> 下痢は原疾患に関連のある症状であり、バンデタニブの既知の副作用でもある。下痢の治療には通常の抗下痢薬が推奨される。QT 補正間隔及び血清電解質を高い頻度でモニターすること。重度の下痢（CTCAE グレード 3～4）が発現した場合は、下痢が改善するまでバンデタニブの投与を中止すること。改善後は、減量して投与を再開すること。 <u>出血</u> バンデタニブ投与中の患者に頭蓋内出血が報告されているため、脳転移が認められる患者へのバンデタニブの投与は慎重に行うこと。 <u>心不全</u> バンデタニブ投与中の患者に心不全が認められている。心不全を有する患者に対して休薬又は投与中止が必要な場合がある。バンデタニブ投与中止後も症状が改善しない場合がある。中には死亡に至った症例もある。 <u>高血圧</u>

国名	米国	欧州
	診断される皮質下血管原性浮腫症候群であり、CAPRELSA を投与された患者に認められている。来院時に痙攣発作、頭痛、視覚障害、錯乱や精神機能の変化が認められる患者には、この症候群を考慮すること。臨床試験では、CAPRELSA 投与中に RPLS が発現した患者 4 例中 3 例には高血圧も認められた。RPLS が認められた患者では CAPRELSA の投与を中止すること。 ・薬物相互作用 CAPRELSA と抗不整脈薬（アミオダロン、ジソピラミド、プロカインアミド、ソタロール、ドフェチリド等が含まれるが、これらに限定されない）及び QT 間隔延長の可能性がある他の薬剤（クロロキン、クラリスロマイシン、ドラセトロン、グラニセトロン、ハロペリドール、メタドン、モキシフロキサシン、ピモジド等が含まれるが、これらに限定されない）との併用は避けること。 ・腎障害 腎機能障害を有する患者ではバンデタニブの曝露量が増加する。中等度から重度の腎障害を有する患者では、開始用量を 200 mg に減量し、綿密な QT 間隔のモニタリングを実施すること。透析を必要とする末期腎疾患患者については情報が得られていない。 ・肝障害 CAPRELSA は肝障害を有する患者における安全性及び有効性が確立されていないため、中等度及び重度の肝障害を有する患者に対する CAPRELSA の使用は推奨されない。	バンデタニブ投与中の患者に高血圧（高血圧クリーゼを含む）が認められているため、高血圧に関して患者をモニターし、必要に応じてコントロールすること。内科治療では高血圧がコントロールできない場合は、血圧が内科治療でコントロールされるまでバンデタニブの投与を再開しないこと。減量が必要な場合がある。 腎障害を有する患者 バンデタニブは、中等度又は重度の腎障害を有する患者のデータがわずかであり、安全性及び有効性が確立されていないため、中等度又は重度の腎障害を有する患者における使用は推奨されない。 肝障害を有する患者 バンデタニブは、肝障害（血清ビリルビン値が正常値上限の 1.5 倍を超える）を有する患者におけるデータがわずかであり、安全性及び有効性が確立されていないため、肝障害を有する患者への使用は推奨されない。ボランティアを対象とした薬物動態データからは、軽度、中等度、重度の肝障害を有する患者に対する開始用量の変更は必要ないことが示唆されている。 アラニンアミノトランスフェラーゼ値上昇 バンデタニブ投与中の患者にアラニンアミノトランスフェラーゼ値上昇が高頻度で認められている。大部分はバンデタニブ投与継続中に回復するが、回復しない場合は、通常は 1～2 週間の休薬後に回復する。バンデタニブ投与中はアラニンアミノトランスフェラーゼ値の定期的なモニタリングが推奨される。 間質性肺疾患 バンデタニブ投与中の患者に間質性肺疾患が認められており、中には死亡に至った症例がある。来診時に呼吸困難、咳嗽、発

国名	米国	欧州
	・胚・胎児毒性 その作用機序に基づき、CAPRELSA を妊婦に投与した場合に胎児に害を及ぼす可能性がある。ラットを用いた非臨床試験において、バンデタニブはヒトにおける推奨用量 300 mg/日で予測される曝露量と等価な値以下の曝露量で胚毒性、胎児毒性、及び催奇形性を示し、雌の生殖能、胚・胎児発生、及び出生後の児の成長に対して有害な影響が認められた。 妊娠中に CAPRELSA を使用する場合、又は CAPRELSA 投与中に患者が妊娠する場合は、胎児への危険の可能性について患者に説明すること。妊娠可能な女性は妊娠を避けるべきである。妊娠可能な女性には、CAPRELSA 投与中及び投与終了後少なくとも 4 カ月間は効果的な避妊方法を使用しなければならないと指示すること。 ・CAPRELSA REMS（リスク評価及び軽減戦略）プログラム QT 延長、トルサード・ド・ポアン、及び突然死のリスクのため、CAPRELSA は CAPRELSA REMS プログラムと呼ばれる流通制限プログラムを通じてのみ入手可能である。このプログラムにおいて認定された処方者及び薬剤師のみが CAPRELSA の処方及び交付を行うことができる。 REMS の具体的な要件について知りたい場合、又は CAPRELSA REMS プログラムに登録されたい場合、1-800-236-9933 に電話するか、又はウェブサイト www.caprelsarems.com にアクセスすること。	熱等の呼吸器症状が認められた場合は、バンデタニブを休薬して直ちに検査を実施すること。間質性肺疾患と診断された場合はバンデタニブの投与を中止し、適切な治療を行うこと。 CYP3A4 誘導剤 バンデタニブと強力な CYP3A4 誘導剤（リファンピシン、セント・ジョーンズ・ワート、カルバマゼピン、フェノバルビタール等）の併用は避けること。 カルシトニン値 500 pg/mL 未満 カルシトニン値 500 pg/mL 未満の患者におけるバンデタニブのベネフィットは明らかにされていない。したがって、投与に関連のあるリスクのため、カルシトニン値 500 pg/mL 未満の患者におけるバンデタニブの使用は慎重に考慮する必要がある。 患者用警告カード バンデタニブの全ての処方者は、医師向け情報及び管理ガイドラインに精通しなければならない。処方者は、バンデタニブ投与のリスクについて患者と話し合わなければならない。患者には、各処方時に患者警告カードを渡すこと。
副作用	副作用	副作用

<table>
<tr><th>国名</th><th>米国</th><th>欧州</th></tr>
<tr><td></td><td>以下の重篤な副作用については、本添付文書の別の項に記載している。
・ QT 延長及びトルサード・ド・ポアン［枠組み警告及び「警告及び使用上の注意」］
・ 皮膚反応及びスティーブンス・ジョンソン症候群［「警告及び使用上の注意」］
・ 間質性肺疾患「警告及び使用上の注意」
・ 虚血性脳血管事象「警告及び使用上の注意」
・ 出血［「警告及び使用上の注意」］
・ 心不全［「警告及び使用上の注意」］
・ 下痢［「警告及び使用上の注意」］
・ 甲状腺機能低下症［「警告及び使用上の注意」］
・ 高血圧［「警告及び使用上の注意」］
・ 可逆性後白質脳症症候群［「警告及び使用上の注意」］
・ 薬物相互作用［「警告及び使用上の注意」］
・ 腎障害［「警告及び使用上の注意」］
・ 肝障害［「警告及び使用上の注意」
・ 胚・胎児毒性［「警告及び使用上の注意」］

● 臨床試験の経験
臨床試験は多様な異なる条件下で実施されるため、特定の薬剤に関して観察された副作用の発現率を他の薬剤の臨床試験における発現率と直接比較することはできず、また、臨床診療において観察される発現率を反映していない場合もある。
切除不能局所進行又は転移性甲状腺髄様癌を有する患者を対象として、CAPRELSA 300 mg（n=231）又はプラセボ（n=99）を投与した。CAPRELSA に曝露した患者集団は、58%が男性であり、94%が白人であり、年齢中央値は 50 歳であった。以下に示すデー</td><td><u>副作用に関する全般的要約</u>
報告頻度の高い有害事象は、下痢、発疹、悪心、高血圧、及び頭痛である。
<u>臨床試験で認められた副作用</u>
臨床試験では甲状腺髄様癌に対してバンデタニブを投与された患者に下記の副作用が認められた。副作用の発現頻度を表 1 に示すが、表では国際医学団体協議会の頻度分類（CIOMS III）を使用し、MedDRA 器官別大分類（SOC）別に基本語レベルで示している。副作用発現頻度は、非常に高頻度（1/10 以上）、高頻度（1/100 以上 1/10 未満）、低頻度（1/1,000 以上 1/100 未満）、まれ（1/10,000 以上 1/1000 未満）、非常にまれ（1/10,000 未満）、及び不明（利用可能なデータから推定できない）に分類している。この項に示すデータは完了した臨床試験のデータのみであり、曝露患者数は明らかである。

表 1　副作用と器官別大分類
<table>
<tr><th>器官別大分類</th><th>非常に高頻度</th><th>高頻度</th><th>低頻度</th></tr>
<tr><td>感染症および寄生虫症</td><td>鼻咽頭炎、気管支炎、上気道感染、尿路感染</td><td>肺炎、敗血症、インフルエンザ、膀胱炎、副鼻腔炎、喉頭炎、毛包炎、せつ、真菌感染、腎盂腎炎</td><td>虫垂炎、ブドウ球菌感染、憩室炎、峰巣炎、腹壁膿瘍</td></tr>
<tr><td>内分泌障害</td><td></td><td>甲状腺機能低下症</td><td></td></tr>
<tr><td>代謝および栄養障害</td><td>食欲低下、低カルシウム血症</td><td>低カリウム血症、高カルシウム血症、高血糖、脱水、</td><td>栄養障害</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>国名</th><th>米国</th><th colspan="4">欧州</th></tr>
<tr><td></td><td>タは中央値 607 日の CAPRELSA への曝露期間に対するものである。
CAPRELSA 投与患者における発現率が 20%を超え、かつ投与群間の発現率の差が 5%以上であった副作用は、報告頻度の高いものから順に、下痢／大腸炎、発疹、ざ瘡様皮膚炎、高血圧、悪心、頭痛、上気道感染、食欲減退、及び腹痛であった。
CAPRELSA 投与患者のうち、109 例（47%）において休薬が行われ、83 例（36%）で減量が行われた。副作用のために治験薬の投与中止に至った被験者は、CAPRELSA 投与患者では 231 例中 28 例（12%）、プラセボ投与患者では 99 例中 3 例（3.0%）であった。CAPRELSA 投与患者の 2 例（0.9%）以上が投与中止に至った副作用は、無力症（1.7%）、発疹（1.7%）、下痢（0.9%）、疲労（0.9%）、発熱（0.9%）、クレアチニン増加（0.9%）、QT 延長（0.9%）、及び高血圧（0.9%）であった。

表 1　無作為化投与期間中に CAPRELSA 投与患者の方が高い頻度で発現した特定の副作用の発現率［投与群間の差が 5%以上（全グレード）[1]］
<table><tr><th>器官別大分類
基本語</th><th colspan="2">CAPRELSA300 mg
N=231</th><th colspan="2">プラセボ
N=99</th></tr><tr><th></th><th>全グレード (%)</th><th>グレード 3～4 (%)</th><th>全グレード (%)</th><th>グレード 3～4 (%)</th></tr><tr><td>胃腸障害</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>下痢／大腸炎</td><td>57</td><td>11</td><td>27</td><td>2</td></tr><tr><td>悪心</td><td>33</td><td>1</td><td>16</td><td>0</td></tr></table></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>低ナトリウム血症</td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>精神障害</td><td>不眠症、うつ病</td><td>不安</td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>神経系障害</td><td>頭痛、錯感覚、異常感覚、浮動性めまい</td><td>振戦、嗜眠、意識消失、平衡障害、味覚異常</td><td>痙攣、間代、脳浮腫</td></tr>
<tr><td></td><td>眼障害</td><td>霧視、角膜構造変化（角膜沈着物、角膜混濁等）</td><td>視力障害、光輪視、光視症、緑内障、結膜炎、眼乾燥、角膜症</td><td>白内障、調節障害</td></tr>
<tr><td></td><td>心臓障害</td><td>心電図 QT 補正間隔の延長 (*) (**)</td><td></td><td>心不全、急性心不全、心拍障害、心伝導障害、心室性不整脈および心停止</td></tr>
<tr><td></td><td>血管障害</td><td>高血圧</td><td>高血圧クリーゼ、虚血性脳血管障害</td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>呼吸器、胸郭および縦隔障害</td><td></td><td>鼻出血、喀血、肺臓炎</td><td>呼吸不全、誤嚥性肺炎</td></tr>
<tr><td></td><td>胃腸障害</td><td>腹痛、下痢、悪心、嘔吐、消化不良</td><td>大腸炎、口内乾燥、口内炎、嚥下障害、便秘、胃炎、胃腸出血</td><td>膵炎、腹膜炎、イレウス、腸管穿孔、便失禁</td></tr>
<tr><td></td><td>肝胆道系障害</td><td></td><td>胆石症</td><td></td></tr>
</table>

国名	米国				欧州			
	腹痛[2]	21	3	11	0			
	嘔吐	15	1	7	0			
	消化不良	11	0	4	0			
	口内乾燥	9	0	3	0			
	皮膚および皮下組織障害							
	発疹[3]	53	5	12	0			
	ざ瘡様皮膚炎／ざ瘡	35	1	7	0			
	皮膚乾燥	15	0	5	0			
	光線過敏性反応	13	2	0	0			
	そう痒症	11	1	4	0			
	爪の異常[4]	9	0	0	0			
	脱毛症	8	N/A	0	N/A			
	血管障害							
	高血圧／高血圧クリーゼ／進行性高血圧	33	9	5	1			
	神経系障害							
	頭痛	26	1	9	0			
	味覚異常	8	0	3	0			
	全身障害							
	疲労[5]	24	6	23	1			
	感染症							
	上気道感染[6]	23	0	16	0			
	代謝および栄養障害							
	食欲減退	21	4	12	0			
	低カルシウム	11	2	3	0			
						皮膚および皮下組織障害	光線過敏性反応、発疹及びその他の皮膚反応（ざ瘡、皮膚乾燥、皮膚炎、そう痒症等）、爪の障害	手掌・足底発赤知覚不全症候群、脱毛症	水疱性皮膚炎
						腎および尿路障害	蛋白尿、腎結石症	排尿困難、血尿、腎不全、頻尿、尿意切迫	着色尿、無尿
						一般・全身障害および投与部位の状態	無力症、疲労、疼痛、浮腫	発熱	治癒不良
						臨床検査	心電図 QT 補正間隔延長	血清 ALT 及び AST 上昇、体重減少、血中クレアチニン増加	ヘモグロビン増加、血清アミラーゼ増加

* バンデタニブ投与患者の 13.4%に 500 ms 以上の QT 補正間隔（Bazett 法）が認められたのに対し、プラセボ投与患者では 1.0%に認められた。QT 補正間隔（Fridericia 法）の延長は患者の 91%で 20 ms を超え、35%で 60 ms を超え、1.7%で 100 ms を超えた。患者の 8%において QT 補正間隔延長のために用量減量が行われた。

** QT 補正間隔が 550 ms を超えていた患者 2 例の死亡が含まれる（1 例は敗血症、他の 1 例は心不全による死亡）

トルサード・ド・ポアン、スティーブンス・ジョンソン症候群、多形紅斑、間質性肺疾患（時に死亡に至る）、可逆性後白質脳症症候群（PRES 又は RPLS）等の事象がバンデタニブ単独

国名	米国	欧州

血症				
臨床検査				
心電図 QT 延長[7]	14	8	1	1
眼障害				
角膜の異常[8]	13	0	1	0
霧視	9	0	1	0
腎障害				
蛋白尿	10	0	2	0
精神障害				
うつ病	10	2	3	0
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	6	0	0	0
筋骨格系障害				
筋痙縮	6	0	1	0

[1] 有害事象のグレード評価には CTCAE v3 を使用した。
[2] 腹痛、上腹部痛、下腹部痛、及び腹部不快感を含む。
[3] 発疹、皮疹（紅斑性皮疹、全身性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、及び剥脱性発疹を含む）、皮膚炎、水疱性皮膚炎、全身紅斑、及び湿疹を含む。
[4] 爪の障害、爪床の炎症、爪床圧痛、爪囲炎、爪床感染、及び爪感染を含む。
[5] CAPRELSA 群において重度の疲労の発現率がプラセボ群に比べて高かったため、表 1 に含めた。
[6] 喉頭炎、鼻咽頭炎、咽頭炎、副鼻腔炎、上気道感染、急性咽頭炎、鼻炎、及び気管炎を含む。
[7] Fridericia 補正法を用いた心電図評価により、 69%に 450 ms を超える QT 延長が認められ、7%に 500 ms を超える

投与患者に発現している。これらの副作用は、甲状腺髄様癌に対してバンデタニブを投与している患者では頻度が低いと予測される。
甲状腺髄様癌に対してバンデタニブを投与された患者では霧視等の眼の事象の頻度が高い。バンデタニブ投与患者では予定された細隙灯試験により角膜混濁（渦状角膜症）が認められた。但し、バンデタニブ投与中の患者に対して通常の診療で細隙灯試験を実施する必要はない。
種々の曝露期間において、バンデタニブ投与患者のヘモグロビン値中央値はベースラインと比較して 0.5～1.5 g/dL 増加した。

<table>
<tr><th>国名</th><th>米国</th><th>欧州</th></tr>
<tr><td></td><td>QT 延長が認められた。
[8] 角膜浮腫、角膜混濁、角膜ジストロフィー、角膜色素沈着、角膜症、角膜リポイド環、角膜沈着物、及び後天性角膜ジストロフィーを含む。

CAPRELSA 投与患者において、頻度は低いが臨床的に重要な副作用として膵炎（0.4%）及び心不全（0.9%）が認められたが、プラセボ投与患者では認められなかった（いずれも 0%）。
甲状腺髄様癌に対して CAPRELSA を投与された患者では、プラセボ投与患者と比較して霧視が高い頻度で認められた（9% 対 1%）。CAPRELSA 投与患者では予定された細隙灯試験により角膜混濁（渦状角膜症）が認められ、光輪視や視力低下につながると考えられた。視覚の変化を報告した患者には、細隙灯試験を含む眼科検査を実施すること。
クラス作用
CAPRELSA は血管内皮増殖因子受容体（VEGFR）シグナルの阻害剤である。VEGFR シグナルの阻害により腸管穿孔が生じることがある。腸管穿孔は CAPRELSA 投与患者の 0.4%に認められたのに対し、プラセボ投与患者では 0%であった。
甲状腺髄様癌を対象とした試験の無作為化部分におけるグレード 1～2 の出血事象の発現率は、CAPRELSA 投与患者では 14%であったのに対し、プラセボ投与患者では 7%であった。

表 2　甲状腺髄様癌患者において CAPRELSA 投与患者の方が高い頻度で発現した特定の臨床検査異常の発現率［投与群間の差が 5%以上（全グレード）[1]］
<table>
<tr><td>臨床検査値異</td><td>CAPRELSA300 mg</td><td>プラセボ</td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>国名</th><th>米国</th><th>欧州</th></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td>常</td><td colspan="2">N=231</td><td colspan="2">N=99</td></tr>
<tr><td></td><td>全グレード(%)</td><td>グレード3～4(%)</td><td>全グレード(%)</td><td>グレード3～4(%)</td></tr>
<tr><td>血液生化学的検査</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>低カルシウム血症</td><td>57</td><td>6</td><td>25</td><td>3</td></tr>
<tr><td>ALT 増加</td><td>51</td><td>2</td><td>19</td><td>0</td></tr>
<tr><td>低血糖</td><td>24</td><td>0</td><td>7</td><td>1</td></tr>
<tr><td>クレアチニン増加</td><td>16</td><td>0</td><td>1</td><td>0</td></tr>
<tr><td>低マグネシウム血症</td><td>7</td><td><1</td><td>2</td><td>0</td></tr>
<tr><td>血液学的検査</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>好中球減少症</td><td>10</td><td><1</td><td>5</td><td>2</td></tr>
<tr><td>血小板減少症</td><td>9</td><td>0</td><td>3</td><td>0</td></tr>
</table>
[1] 床検査値異常のグレード評価には CTCAE v3 を使用した。

甲状腺髄様癌患者を対象とした試験において、グレード 3～4 の ALT 増加がビリルビン増加と同時に認められた患者はなかった。</td><td></td></tr>
<tr><td>薬物相互作用</td><td>薬物相互作用
● CYP3A4 誘導剤
CYP3A4 誘導剤である薬剤により、バンデタニブの血漿中濃度が低下することがある。CAPRELSA 投与中</td><td>薬物相互作用
<u>薬物動態学的相互作用</u>
バンデタニブが他の医薬品に及ぼす影響
in vitro データから、バンデタニブは中程度の CYP3A4 誘発剤で</td></tr>
</table>

国名	米国	欧州
	は、既知の強力な CYP3A4 誘導剤との併用は避けること。セント・ジョーンズ・ワートは予測できないバンデタニブ曝露量の低下を引き起こすことがあるため、CAPRELSA との併用は避けること。 ● CYP3A4 阻害剤 健康被験者では、CAPRELSA と強力な CYP3A4 阻害剤であるイトラコナゾールの間に、臨床上重大な相互作用は示されなかった。 ● QT 間隔を延長する薬剤 CAPRELSA と QT 間隔延長の可能性のある薬剤の併用は避けること。	あることが示唆される。したがって、臨床相互作用試験は実施されていないため、バンデタニブと CYP3A4 基質（特にエストロゲン・プロゲステロン合剤）、シクロスポリンやタクロリムスのような免疫抑制剤、ドセタキセルやボルテゾミブのような抗新生物薬との併用は慎重に行う必要がある。 バンデタニブは排出ポンプ P-糖蛋白（P-gp）の弱い阻害薬である。バンデタニブをダビガトランやジゴキシンのような P-gp によって排泄される医薬品と併用することにより、これらの医薬品の血漿中濃度が増加することがある。ダビガトラン又はジゴキシンとバンデタニブの投与を受けている患者では臨床的及び生物学的観察を強化し、必要に応じて適切な用量調整を行う必要があると思われる。 バンデタニブは有機カチオントランスポーター2（OCT2）トランスポーターの阻害薬である。したがって、バンデタニブは OCT2 によって排泄されることが確認されている医薬品の排泄量を減少させ、これらの医薬品に対する患者の曝露量を増加させる可能性がある。メトホルミンは OCT2 の基質であり、バンデタニブとメトホルミン（又は他の OCT2 の基質）を投与中の患者には注意深いモニタリングが必要とされ、メトホルミンの用量調整が必要になる可能性もある。 バンデタニブの消化管吸収に及ぼすプロトンポンプ阻害薬の影響は明らかにされていない。バンデタニブは pH に依存する溶解度を示すため、バンデタニブとプロトンポンプ阻害薬の併用によりバンデタニブに対する患者の曝露量が低下する可能性がある。したがって、これらの薬効分類の医薬品との併用は推奨されない。 他の医薬品がバンデタニブに及ぼす影響 健康ボランティアを対象として実施した臨床試験において、バンデタニブ（300 mg 単回投与）と強力な CYP3A4 阻害薬であるイトラコナゾール（200 mg 1 日 1 回反復投与）の併用により、バンデタニブの血漿中曝露量が約 9%増加した。このイト

国名	米国	欧州
		ラコナゾール用量は CYP3A4 阻害のための最小推奨用量（400 mg 1 日 1 回）よりも低かったことから、イトラコナゾールや他の強力な CYP3A4 阻害薬（ケトコナゾール、リトナビル、クラリスロマイシン等）をバンデタニブと併用する場合は注意する必要がある。 健康男性被験者を対象として実施した臨床試験において、強力な CYP3A4 誘導剤であるリファンピシンと併用した場合にバンデタニブの曝露量が 40%減少した。したがって、バンデタニブとリファンピシンや他の強力な CYP3A4 誘導剤（カルバマゼピン、フェノバルビタール、セント・ジョーンズ・ワート等）の併用は避けること。 <u>薬力学的相互作用</u> バンデタニブ未変化体の胆汁中排泄はバンデタニブの排泄経路のひとつである。バンデタニブは多剤耐性蛋白質 2（MRP2）、p-糖蛋白、又は乳癌耐性蛋白（BCRP）の基質ではない。 QT 補正間隔延長が既知である医薬品 バンデタニブは心電図 QT 補正間隔を延長することが示されており、頻度は低いがトルサード・ド・ポアンが報告されている。したがって、バンデタニブと他の QT 補正間隔延長やトルサード・ド・ポアン誘発が既知である医薬品との併用は、既存の代替治療の有無に応じて禁忌とされるか、又は推奨されない。 ・ 併用が禁忌とされる医薬品：シサプリド、エリスロマイシン静注、トレミフェン、ミゾラスチン、モキシフロキサシン、ヒ素、Ia 群及び III 群の抗ヒスタミン薬 ・ 併用が推奨されない医薬品：メサドン、ハロペリドール、アミスルプリド、クロルプロマジン、スルピリド、ズクロペンチキソール、ハロファントリン、ペンタミジン、ルメファントリン

国名	米国	欧州
		適切な代替治療が存在しない場合、追加の心電図 QT 補正間隔モニタリング、電解質評価、並びに下痢の発現及び悪化時の厳格なコントロールを行うことにより、推奨されないバンデタニブとの併用を行うことができる。 薬力学的及び薬物動態学的相互作用試験の結果では、健康被験者におけるオンダンセトロンとの併用はバンデタニブの薬物動態にほとんど影響がないと思われることが示されたが、QT 補正間隔延長については約 10 ms のわずかな相加作用のあることが示された。したがって、オンダンセトロンとバンデタニブの併用は推奨されない。オンダンセトロンをバンデタニブと併用投与する場合、心電図及び血清電解質を綿密にモニターし、あらゆる異常に対して積極的に管理する必要がある。 ビタミン K 拮抗薬 癌患者では血栓症のリスクが増加するため、抗凝固薬が使用される頻度が高い。抗凝固薬に対する反応には個人差が大きいこと、及びビタミン K 拮抗薬と化学療法の相互作用の可能性を考慮して、患者にビタミン K 拮抗薬の投与を行うことを決定する場合には、高い頻度で INR（国際標準比）のモニタリングを行うことが推奨される。
特別な患者集団	特別な患者集団 ● 妊婦 妊娠カテゴリーD リスクの要約 その作用機序に基づき、CAPRELSA を妊婦に投与すると胎児に害を及ぼすことがある。ラットを用いた非臨床試験において、バンデタニブはヒトにおける推奨用量 300 mg/日で予測される値以下の曝露量で胚毒性、胎児毒性、及び催奇形性を示した。妊娠中に CAPRELSA を使用する場合、又は CAPRELSA 投与	特別な患者集団 妊娠可能な女性 妊娠可能な女性は、バンデタニブ投与中及び投与終了後少なくとも 4 カ月間は効果的な避妊方法を使用しなければならない。 妊婦 妊娠中のバンデタニブ使用に関するデータはわずかである。バンデタニブの薬理作用から予測されるように、雌ラットの全ての生殖ステージに重大な影響が認められた。 妊娠中にバンデタニブを使用する場合、又はバンデタニブ投与中に患者が妊娠する場合は、胎児の異常や妊娠喪失の可能性に

国名	米国	欧州
	中に患者が妊娠する場合は、胎児への危険の可能性について患者に説明すること。 動物データ 雌ラットに交尾前及び妊娠 1 週の終わりまで、用量 25 mg/kg/日（C_{max} に基づきヒトにおける推奨用量での曝露量にほぼ等しい）でバンデタニブを投与したところ、着床前死亡及び着床後死亡の増加による生存胚数の減少が認められた。 器官形成期に用量 25 mg/kg/日でバンデタニブをラットに投与したところ、着床後死亡が増加し、一部に全仔死亡もみられた。10 mg/kg（C_{max} に基づきヒトにおける推奨用量での曝露量の約 0.4 倍）では、バンデタニブ投与により後期胚・胎児死亡が増加し、胎児の出生時体重の低下が認められた。この試験では、奇形に対する無影響量は特定できなかった。1 mg/kg/日（C_{max} に関して推奨用量での癌患者の約 0.03 倍）以上の用量でバンデタニブを投与したところ、心血管の奇形と頭蓋骨、脊椎及び胸骨の骨化遅延を含む骨格異常がともに用量依存性に増加し、胎児発達の遅延が示唆された。 ラットの出生前後の発達に関する試験において、妊娠及び授乳期に母動物に対する軽度の毒性がみられた投与量（1 mg/kg/日及び 10 mg/kg/日）では、バンデタニブにより、児の生存率の低下及び生後成長の遅延が認められた。児の生後成長の低下とともに、身体的発達の遅延も認められた。 ● 授乳婦 非臨床試験において、ラットではバンデタニブが乳汁に排泄され、授乳中のラットへの投与後に児の血漿中にバンデタニブが認められた。半減期が長いた	ついて患者に説明すること。母体へのベネフィットが胎児のリスクを上回る可能性がある場合に限り、妊婦への投与を継続すること。 <u>授乳婦</u> 授乳婦のバンデタニブ使用に関するデータはない。ラットではバンデタニブ又はその代謝物が乳汁に排泄され、授乳中のラットへの投与後に児の血漿中に認められた。 バンデタニブ投与中の授乳は禁忌とされる。 <u>生殖能</u> ラットでは、バンデタニブの雄の生殖能に対する影響は全く認められなかったが、雌の生殖能は低下した。

国名	米国	欧州
	め、バンデタニブの乳汁中排泄により、比較的一定した児の曝露が起こる。バンデタニブがヒトの乳汁に排泄されるかどうかは明らかにされていない。多くの薬剤がヒトの乳汁に排泄され、また、CAPRELSA によって乳児に重篤な副作用が引き起こされる可能性があることから、母体に対する本剤の重要性を考慮した上で、授乳を中止するか又は本剤の投与を中止するかを決定する必要がある。 ● 小児への投与 小児患者における CAPRELSA の安全性及び有効性は確立されていない。 ● 高齢者への投与 甲状腺髄様癌患者を対象とした CAPRELSA の試験では、高齢患者における反応が若年患者と異なるかどうかを明らかにするには 65 歳以上の症例数が十分ではなかった。 ● 腎障害 軽度（n = 6）、中等度（n = 8）、及び重度（n = 6）の腎障害を有する被験者と腎機能が正常な被験者（n = 10）を対象として、800 mg 単回投与後の CAPRELSA の薬物動態を評価した。軽度の腎障害を有する被験者における平均 AUC 及びクリアランス値は、腎機能が正常な被験者と同程度であった。腎機能が正常な被験者と比較して、中等度及び重度の腎障害を有する被験者ではバンデタニブの AUC が、それぞれ 39%及び 41%増加した。 　中等度及び重度の腎障害を有する被験者では、開始用量を 200 mg に減量すること。	

国名	米国	欧州
	● 肝障害 軽度（n = 8）、中等度（n = 7）、及び重度（n = 6）の肝障害を有する被験者と肝機能が正常な被験者（n = 5）を対象として、800 mg 単回投与後の CAPRELSA の薬物動態を評価した。軽度（Child-Pugh 分類 A）、中等度（Child-Pugh 分類 B）、及び重度（Child-Pugh 分類 C）の肝障害を有する被験者における平均 AUC 及びクリアランス値は、肝機能が正常な被験者と同程度であった。 CAPRELSA は、肝障害（血清ビリルビン値が正常値上限の 1.5 倍を超える）を有する患者におけるデータがわずかであり、安全性及び有効性が確立されていないため、肝障害を有する患者への使用は推奨されない。 ● 生殖能力のある女性及び男性 避妊 生殖能力のある女性は妊娠を避ける必要がある。 CAPRELSA 投与中及び投与終了後少なくとも 4 カ月間は効果的な避妊方法を使用すること。 不妊 CAPRELSA がヒトの生殖能に及ぼす影響に関するデータはない。動物試験の結果から、バンデタニブにより雌雄の生殖能が低下する可能性のあることが示された。	
過量投与	過量投与 過量投与が発現した場合は、QT 補正間隔延長の有無について患者の綿密なモニタリングを実施すること。半減期が 19 日と長いため、副作用は速やかに回復しない場合がある。	過量投与 バンデタニブの過量投与の際の特定の治療法はなく、過量投与時に発現する可能性がある症状は確立されていない。健康ボランティアを対象とした試験及び患者において、300 mg 以上の用量を反復投与した際に、発疹、下痢、高血圧等の副作用の頻度

国名	米国	欧州
		の上昇や悪化が認められた。さらに、QT 補正間隔延長及びトルサード・ド・ポアンの可能性を考慮すること。 過量投与に伴う副作用には対症治療を行う。特に、重度の下痢は適切な管理を行わなければならない。過量投与が発現した場合はバンデタニブを休薬して適切な処置を行い、24 時間以内に心電図検査を実施して QT 補正間隔延長の有無を確認し、有害事象の発現を未然に防がなければならない。過量投与に伴う副作用は、バンデタニブの長い半減期のために長時間持続する可能性がある。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use CAPRELSA safely and effectively. See full prescribing information for CAPRELSA.

CAPRELSA® (vandetanib) Tablets for Oral use
Initial U.S. Approval: **2011**

WARNING: QT PROLONGATION, TORSADES DE POINTES, AND SUDDEN DEATH
See full prescribing information for complete boxed warning.
CAPRELSA can prolong the QT interval. Torsades de pointes and sudden death have occurred in patients receiving CAPRELSA. Do not use CAPRELSA in patients with hypocalcemia, hypokalemia, hypomagnesemia, or long QT syndrome. Correct hypocalcemia, hypokalemia and/or hypomagnesemia prior to CAPRELSA administration. Monitor electrolytes periodically. Avoid drugs known to prolong the QT interval. Only prescribers and pharmacies certified with the restricted distribution program are able to prescribe and dispense CAPRELSA (5.1, 5.15).

----------INDICATIONS AND USAGE----------
CAPRELSA is a kinase inhibitor indicated for the treatment of symptomatic or progressive medullary thyroid cancer in patients with unresectable locally advanced or metastatic disease. (1)

Use CAPRELSA in patients with indolent, asymptomatic or slowly progressing disease only after careful consideration of the treatment related risks of CAPRELSA. (1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------
- 300 mg once daily (2)
- CAPRELSA may be taken with or without food. (2)
- Dosage reduction may be necessary in the event of severe toxicities or QTc interval prolongation. (2.1)
- The starting dose is 200 mg in patients with moderate to severe renal impairment. (2.1)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------
100 mg and 300 mg tablets (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------
Do not use in patients with congenital long QT syndrome. (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------
- Prolonged QT Interval, Torsades de pointes, and sudden death: Monitor electrocardiograms and levels of serum potassium, calcium, magnesium and TSH. Dose reduce CAPRELSA as appropriate. (2.1, 5.1)
- Severe skin reactions, including Stevens-Johnson syndrome, some resulting in death: Consider discontinuation of CAPRELSA for severe skin reactions. (2.1, 5.2)
- Interstitial lung disease (ILD), including fatalities: investigate unexplained non-specific respiratory signs and symptoms. Discontinue CAPRELSA for confirmed ILD. (2.1, 5.3)
- Ischemic cerebrovascular events, hemorrhage, heart failure, diarrhea, hypertension, and reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: Discontinue or interrupt CAPRELSA. (2.1, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 5.10)
- Embryofetal toxicity: Can cause fetal harm. Advise women of the potential risk to a fetus and to avoid pregnancy during and for four months following treatment with CAPRELSA. (5.14, 8.1)
- REMS: CAPRELSA is available only through a restricted distribution program called the CAPRELSA REMS Program. (5.15)

----------ADVERSE REACTIONS----------
The most common adverse drug reactions (>20%) seen with CAPRELSA and with a between-arm difference of ≥5 % have been diarrhea/ colitis, rash, acneiform dermatitis, hypertension, nausea, headache, upper respiratory tract infections, decreased appetite and abdominal pain.

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact AstraZeneca Pharmaceuticals LP at 1-800-236-9933 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch

----------DRUG INTERACTIONS----------
- Avoid the use of strong CYP 3A4 inducers because they may decrease CAPRELSA exposure. (7.1)
- Avoid the use of agents that prolong the QT interval. (5.11)

--------INFORMATION FOR PATIENTS SECTION--------
See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

07/2013

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: QT PROLONGATION, TORSADES DE POINTES, AND SUDDEN DEATH
1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Dosage Adjustment
3 DOSAGE FORMS & STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 QT Prolongation and Torsades de Pointes
5.2 Skin Reactions and Stevens-Johnson Syndrome
5.3 Interstitial Lung Disease
5.4 Ischemic Cerebrovascular Events
5.5 Hemorrhage
5.6 Heart Failure
5.7 Diarrhea
5.8 Hypothyroidism
5.9 Hypertension
5.10 Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome
5.11 Drug Interactions
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 CYP3A4 Inducers
7.2 CYP3A4 Inhibitors
7.3 Drugs that Prolong the QT interval
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.3 Nursing Mothers
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Renal Impairment
8.7 Hepatic Impairment
8.8 Females and Males of Reproductive Potential
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.3 Pharmacokinetics
12.4 QT Prolongation
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

5.12 Renal Impairment
5.13 Hepatic Impairment
5.14 Embryofetal toxicity
5.15 CAPRELSA REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy) Program
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Studies Experience
13.2 Animal Pharmacology and/or Toxicology
14 CLINICAL STUDIES
15 REFERENCES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
16.1 Storage and Handling
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION
Medication Guide
*subsections omitted from the full prescribing information are not listed

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: QT PROLONGATION, TORSADES DE POINTES, AND SUDDEN DEATH

CAPRELSA can prolong the QT interval. Torsades de pointes and sudden death have occurred in patients receiving CAPRELSA. Do not use CAPRELSA in patients with hypocalcemia, hypokalemia, hypomagnesemia, or long QT syndrome. Correct hypocalcemia, hypokalemia and/or hypomagnesemia prior to CAPRELSA administration. Monitor electrolytes periodically. Avoid drugs known to prolong the QT interval. Only prescribers and pharmacies certified with the restricted distribution program are able to prescribe and dispense CAPRELSA [see *Warnings and Precautions (5.1, 5.15)*].

1 INDICATIONS AND USAGE

CAPRELSA is indicated for the treatment of symptomatic or progressive medullary thyroid cancer in patients with unresectable locally advanced or metastatic disease.

Use CAPRELSA in patients with indolent, asymptomatic or slowly progressing disease only after careful consideration of the treatment related risks of CAPRELSA.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

The recommended dose of CAPRELSA is 300 mg taken orally once daily until disease progression or unacceptable toxicity occurs.

CAPRELSA may be taken with or without food.

Do not take a missed dose within 12 hours of the next dose.

Do not crush CAPRELSA tablets. The tablets can be dispersed in 2 ounces of water by stirring for approximately 10 minutes (will not completely dissolve). Do not use other liquids for dispersion. Swallow immediately after dispersion. Mix any remaining residue with 4 additional ounces of water and swallow.

The dispersion can also be administered through nasogastric or gastrostomy tubes.

2.1 Dosage Adjustment

For adverse reactions
The 300 mg daily dose can be reduced to 200 mg (two 100 mg tablets) and then to 100 mg for Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grade 3 or greater toxicities.

Interrupt CAPRELSA for the following:

- Corrected QT interval, Fridericia (QTcF) greater than 500 ms: Resume at a reduced dose when the QTcF returns to less than 450 ms.

- CTCAE Grade 3 or greater toxicity: Resume at a reduced dose when the toxicity resolves or improves to CTCAE Grade 1.

For recurrent toxicities, reduce the dose of CAPRELSA to 100 mg after resolution or improvement to CTCAE Grade 1 severity, if continued treatment is warranted.

Because of the 19-day half-life, adverse reactions including a prolonged QT interval may not resolve quickly. Monitor appropriately [see *Warnings and Precautions (5.1-5.7, 5.9*)].

For patients with renal impairment
Reduce the starting dose to 200 mg in patients with moderate (creatinine clearance ≥30 to <50 mL/min) and severe (creatinine clearance <30 mL/min) renal impairment [see *Warnings and Precautions (5.12)* and *Use in Specific Populations (8.6)*].

For patients with hepatic impairment
CAPRELSA is not recommended for use in patients with moderate and severe hepatic impairment [see *Use in Specific Populations (8.7)*].

3 DOSAGE FORMS & STRENGTHS

CAPRELSA 100-mg tablets are white, round, biconvex, film-coated, and intagliated with ‘Z 100’ on one side and plain on the reverse side.

CAPRELSA 300-mg tablets are white, oval, biconvex, film-coated, and intagliated with ‘Z 300’ on one side and plain on the reverse side.

4 CONTRAINDICATIONS

Do not use in patients with congenital long QT syndrome [see *Boxed Warning*].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 QT Prolongation and Torsades de Pointes

CAPRELSA can prolong the QT interval in a concentration-dependent manner [see *Clinical Pharmacology (12.4)*]. Torsades de pointes, ventricular tachycardia and sudden deaths have occurred in patients treated with CAPRELSA.

Do not start CAPRELSA treatment in patients whose QTcF interval is greater than 450 ms. Do not administer CAPRELSA to patients who have a history of Torsades de pointes, congenital long QT syndrome, bradyarrhythmias or uncompensated heart failure. CAPRELSA has not been studied in patients with ventricular arrhythmias or recent myocardial infarction. Vandetanib exposure is increased in patients with impaired renal function. Reduce the starting dose to 200 mg in patients with moderate to severe renal impairment and monitor QT interval frequently.

Obtain an ECG and serum potassium, calcium, magnesium and TSH at baseline, 2-4 weeks and 8-12 weeks after starting treatment with CAPRELSA, and every 3 months thereafter. Monitor electrolytes and ECGs more frequently in patients who experience diarrhea. Following any dose reduction for QT prolongation or any dose interruption greater than 2 weeks, conduct QT assessments as described above. Maintain serum potassium levels of 4 mEq/L or higher (within normal range) and maintain serum magnesium and calcium levels within normal ranges to reduce the risk of QT prolongation.

Avoid using CAPRELSA with drugs known to prolong the QT interval [see *Warnings and Precautions (5.11)* and *Drug Interactions (7.3)*]. If such drugs are given to patients already receiving CAPRELSA and no alternative therapy exists, perform ECG monitoring of the QT interval more frequently.

Stop CAPRELSA in patients who develop a QTcF greater than 500 ms until the QTcF returns to less than 450 ms. Dosing of CAPRELSA can then be resumed at a reduced dose [see *Dosage and Administration (2.1)*].

5.2 Skin Reactions and Stevens-Johnson Syndrome

Severe skin reactions (including Stevens-Johnson syndrome), some leading to death, have occurred in patients treated with CAPRELSA. Consider permanent discontinuation of CAPRELSA for severe skin reactions [see *Dosage and Administration (2.1)*].

Photosensitivity reactions can occur during CAPRELSA treatment and up to 4 months after treatment discontinuation.

5.3 Interstitial Lung Disease

Interstitial Lung Disease (ILD) or pneumonitis, including fatalities, has occurred in patients treated with CAPRELSA. Consider a diagnosis of ILD in patients presenting with non-specific respiratory signs and symptoms.

Interrupt CAPRELSA for acute or worsening pulmonary symptoms. Discontinue CAPRELSA if ILD is confirmed.

5.4 Ischemic Cerebrovascular Events

Ischemic cerebrovascular events, including fatalities, occurred in patients treated with CAPRELSA. In the randomized medullary thyroid cancer (MTC) study, ischemic cerebrovascular events occurred more frequently with CAPRELSA compared to placebo (1.3% compared to 0%). The safety of resumption of CAPRELSA therapy after resolution of an ischemic cerebrovascular event has not been studied. Discontinue CAPRELSA in patients who experience a severe ischemic cerebrovascular event.

5.5 Hemorrhage

Serious hemorrhagic events, including fatalities, occurred in patients treated with CAPRELSA. Do not administer CAPRELSA to patients with a recent history of hemoptysis of ≥1/2 teaspoon of red blood. Discontinue CAPRELSA in patients with severe hemorrhage.

5.6 Heart Failure

Heart failure, including fatalities, occurred in patients treated with CAPRELSA. Monitor for signs and symptoms of heart failure. Consider discontinuation of CAPRELSA in patients with heart failure. Heart failure may not be reversible upon stopping CAPRELSA.

5.7 Diarrhea

Diarrhea of Grade 3 or greater severity occurred in 11% of patients receiving CAPRELSA in the randomized MTC study. If diarrhea occurs, carefully monitor serum electrolytes and ECGs to reduce the risk and enable early detection of QT prolongation resulting from dehydration [see *Warnings and Precautions (5.1)*]. Interrupt CAPRELSA for severe diarrhea. Upon improvement, resume CAPRELSA at a reduced dose [see *Dosage and Administration (2.1*)].

5.8 Hypothyroidism

In the randomized MTC study in which 90% of the patients enrolled had prior thyroidectomy, increased dosing of thyroid replacement therapy was required in 49% of CAPRELSA-treated patients compared to 17% of placebo-treated patients. Obtain Thyroid-stimulating hormone (TSH) at baseline, at 2 - 4 weeks and 8 - 12 weeks after starting treatment with CAPRELSA, and every 3 months thereafter. If signs or symptoms of hypothyroidism occur, examine thyroid hormone levels and adjust thyroid replacement therapy accordingly.

5.9 Hypertension

Hypertension, including hypertensive crisis, has occurred in patients treated with CAPRELSA. Monitor all patients for hypertension. Dose reduction or interruption for hypertension may be necessary. If hypertension cannot be controlled, do not resume CAPRELSA [see *Dosage and Administration (2.1)*].

5.10 Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome

Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS), a syndrome of subcortical vasogenic edema diagnosed by an MRI of the brain, has occurred in patients treated with

CAPRELSA. Consider this syndrome in any patient presenting with seizures, headache, visual disturbances, confusion or altered mental function. In clinical studies, three of four patients who developed RPLS while taking CAPRELSA also had hypertension. Discontinue CAPRELSA treatment in patients with RPLS.

5.11 Drug Interactions

Avoid administration of CAPRELSA with anti-arrhythmic drugs (including but not limited to amiodarone, disopyramide, procainamide, sotalol, dofetilide) and other drugs that may prolong the QT interval (including but not limited to chloroquine, clarithromycin, dolasetron, granisetron, haloperidol, methadone, moxifloxacin, and pimozide) [see *Drug Interactions (7.3)*].

5.12 Renal Impairment

Vandetanib exposure is increased in patients with impaired renal function. Reduce the starting dose to 200 mg in patients with moderate to severe renal impairment and monitor the QT interval closely. There is no information available for patients with end-stage renal disease requiring dialysis [see *Boxed Warning, Dosage and Administration (2.4)* and *Use in Specific Populations (8.6)*].

5.13 Hepatic Impairment

CAPRELSA is not recommended for use in patients with moderate and severe hepatic impairment, as safety and efficacy have not been established [see *Dosage and Administration (2.5)*].

5.14 Embryofetal Toxicity

Based on its mechanism of action, CAPRELSA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. In nonclinical studies in rats, vandetanib was embryotoxic, fetotoxic, and teratogenic at exposures equivalent to or lower than those expected at the recommended human dose of 300 mg/day and had adverse effects on female fertility, embryofetal development, and postnatal development of pups.

If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to a fetus. Women of childbearing potential should avoid pregnancy. Advise women of childbearing potential that they must use effective contraception during CAPRELSA treatment and for at least four months following the last dose of CAPRELSA [see *Use in Specific Populations (8.1, 8.8)*].

5.15 CAPRELSA REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy) Program

Because of the risk of QT prolongation, Torsades de pointes, and sudden death, CAPRELSA is available only through a restricted distribution program called the CAPRELSA REMS Program. Only prescribers and pharmacies certified with the program are able to prescribe and dispense CAPRELSA.

To learn about the specific REMS requirements and to enroll in the CAPRELSA REMS Program, call 1-800-236-9933 or visit www.caprelsarems.com.

6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are discussed elsewhere in the label:

- QT Prolongation and Torsades de Pointes [see *Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.1)*]
- Skin Reactions and Stevens-Johnson Syndrome [see *Warnings and Precautions (5.2)*]
- Interstitial Lung Disease [see *Warnings and Precautions (5.3)*]
- Ischemic Cerebrovascular Events [see *Warnings and Precautions (5.4)*]
- Hemorrhage [see *Warnings and Precautions (5.5)*]
- Heart Failure [see *Warnings and Precautions (5.6)*]
- Diarrhea [see *Warnings and Precautions (5.7)*]
- Hypothyroidism [see *Warnings and Precautions (5.8)*]
- Hypertension [see *Warnings and Precautions (5.9)*]
- Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome [see *Warnings and Precautions (5.10)*]
- Drug Interactions [see *Warnings and Precautions (5.11)*]
- Renal Impairment [see *Warnings and Precautions (5.12)*]
- Hepatic Impairment [*see Warnings and Precautions (5.13)*]
- Embryofetal Toxicity [see *Warnings and Precautions (5.13)*]

6.1 Clinical Studies Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Patients with unresectable locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer were treated with CAPRELSA 300 mg (n=231) or Placebo (n=99). The population exposed to CAPRELSA was 58% male, 94% white, and had a median age of 50 years. The data described below reflect a median exposure to CAPRELSA for 607 days.

The most commonly reported adverse drug reactions which occurred in >20% of CAPRELSA-treated patients and with a between-arm difference of ≥5% included, in order of decreasing frequency: diarrhea/colitis, rash, acneiform dermatitis, hypertension, nausea, headache, upper respiratory tract infection, decreased appetite, and abdominal pain.

Among CAPRELSA-treated patients, dose interruption occurred in 109 (47%) and dose reduction occurred in 83 (36%). Adverse reactions led to study treatment discontinuation in 28 of

231 patients (12%) receiving CAPRELSA and in 3 of 99 patients (3.0%) receiving placebo. Adverse reactions leading to permanent discontinuation in 2 or more (≥0.9%) patients treated with CAPRELSA were: asthenia (1.7%), rash (1.7%), diarrhea (0.9%), fatigue (0.9%), pyrexia (0.9%), elevated creatinine (0.9%), QT prolongation (0.9%), and hypertension (0.9%).

Table 1 – Per-Patient Incidence of Selected Adverse Reactions Occurring at a Higher Incidence in CAPRELSA-Treated Patients During Randomized Treatment [Between-Arm Difference of ≥ 5% (All Grades)[1]]

System Organ Class **Preferred Term**	**CAPRELSA 300 mg N=231**		**Placebo N=99**	
	All Grades (%)	**Grade 3-4 (%)**	**All Grades (%)**	**Grade 3-4 (%)**
Gastrointestinal Disorders				
Diarrhea/Colitis	57	11	27	2
Nausea	33	1	16	0
Abdominal Pain[2]	21	3	11	0
Vomiting	15	1	7	0
Dyspepsia	11	0	4	0
Dry Mouth	9	0	3	0
Skin and Cutaneous Disorders				
Rash[3]	53	5	12	0
Dermatitis Acneiform/Acne	35	1	7	0
Dry Skin	15	0	5	0
Photosensitivity Reaction	13	2	0	0
Pruritus	11	1	4	0
Nail abnormalities[4]	9	0	0	0
Alopecia	8	N/A	0	N/A
Vascular Disorders				
Hypertension/Hypertensive Crisis/Accelerated Hypertension	33	9	5	1
Nervous System Disorders				
Headache	26	1	9	0
Dysgeusia	8	0	3	0
General disorders				
Fatigue[5]	24	6	23	1

Infections				
Upper Respiratory Tract Infections[6]	23	0	16	0
Metabolic and Nutritional Disorders				
Decreased Appetite	21	4	12	0
Hypocalcemia	11	2	3	0
Investigations				
ECG QT Prolonged[7]	14	8	1	1
Eye Disorders				
Corneal Abnormalities[8]	13	0	1	0
Blurred Vision	9	0	1	0
Renal Disorders				
Proteinuria	10	0	2	0
Psychiatric Disorders				
Depression	10	2	3	0
Endocrine Disorders				
Hypothyroidism	6	0	0	0
Musculoskeletal Disorders				
Muscle Spasms	6	0	1	0

[1] CTCAE version 3 was used to grade adverse events.
[2] Includes abdominal pain, abdominal pain upper, lower abdominal pain and abdominal discomfort.
[3] Includes rash, rash (erythematous, generalized, macular, maculo-papular, papular, pruritic, and exfoliative), dermatitis, dermatitis bullous, generalized erythema, and eczema.
[4] Includes nail disorder, nail bed inflammation, nail bed tenderness, paronychia, nail bed infection, and nail infection.
[5] Included in Table 1 due to the increased incidence of severe fatigue in the CAPRELSA group compared to the placebo group.
[6] Includes laryngitis, nasopharyngitis, pharyngitis, sinusitis, upper respiratory tract infection, acute sinusitis, rhinitis, and tracheitis.
[7] 69% had QT prolongation >450ms and 7% had QT prolongation >500ms by ECG using Fridericia correction.
[8] Includes corneal edema, corneal opacity, corneal dystrophy, corneal pigmentation, keratopathy, arcus lipoides, corneal deposits, acquired corneal dystrophy.

Clinically important uncommon adverse drug reactions in patients who received CAPRELSA versus patients who received placebo included pancreatitis (0.4% vs. 0%) and heart failure (0.9% vs. 0%).

Blurred vision was more common in patients who received CAPRELSA versus patients who received placebo for medullary thyroid cancer (9% vs. 1%, respectively). Scheduled slit lamp examinations revealed corneal opacities (vortex keratopathies) in treated patients, which can lead

to halos and decreased visual acuity. Perform ophthalmologic examination, including slit lamp examination, in patients who report visual changes.

Class effects

CAPRELSA is an inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) signaling. Inhibition of VEGFR signaling can result in intestinal perforation. Intestinal perforation occurred in 0.4% of CAPRELSA treated patients versus 0% of placebo treated patients.

The incidence of Grade 1-2 bleeding events was 14% in patients receiving CAPRELSA compared with 7% on placebo in the randomized portion of the medullary thyroid cancer (MTC) study.

Table 2 – Per-Patient Incidence of Selected Laboratory Abnormalities in Patients with MTC Occurring at a Higher Incidence in CAPRELSA-Treated Patients [Between-Arm Difference of ≥ 5% (All Grades)[1]]

Laboratory Abnormalities	CAPRELSA 300 mg N=231		Placebo N=99	
	All Grades (%)	Grade 3-4 (%)	All Grades (%)	Grade 3-4 (%)
Chemistries				
Hypocalcemia	57	6	25	3
ALT Increased	51	2	19	0
Hypoglycemia	24	0	7	1
Creatinine Increased	16	0	1	0
Hypomagnesemia	7	<1	2	0
Hematologic				
Neutropenia	10	<1	5	2
Thrombocytopenia	9	0	3	0

[1] CTCAE version 3 was used to grade laboratory abnormalities.

No patient with a Grade 3-4 ALT elevation had a concomitant increase in bilirubin in the MTC study.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 CYP3A4 Inducers

Drugs that are CYP3A4 inducers can decrease vandetanib plasma concentrations. Avoid concomitant use of known strong CYP3A4 inducers during CAPRELSA therapy. Avoid the use of St. John's Wort because it can decrease vandetanib exposure unpredictably.

7.2 CYP3A4 Inhibitors

In healthy subjects, no clinically significant interaction was shown between CAPRELSA and the potent CYP3A4 inhibitor, itraconazole.

7.3 Drugs that Prolong the QT Interval

Avoid the administration of CAPRELSA with agents that may prolong the QT interval [see *Warnings and Precautions (5.11)*].

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category D [see *Warnings and Precautions (5.14)*].

Risk Summary

Based on its mechanism of action, CAPRELSA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Vandetanib is embryotoxic, fetotoxic, and teratogenic in rats, at exposures less than or equal to those expected at the recommended human dose of 300 mg/day. If CAPRELSA is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to a fetus.

Animal data

When vandetanib was administered to female rats prior to mating and through the first week of pregnancy at a dose of 25 mg/kg/day (approximately equal to the human exposure at the recommended dose based on C_{max}), there were increases in pre-implantation loss and post-implantation loss resulting in a reduction in the number of live embryos.

During organogenesis, a vandetanib dose of 25 mg/kg administered to rats caused an increase in post-implantation loss, including occasional total litter loss. At doses greater than 10 mg/kg (approximately 0.4 times the human exposure at the recommended dose by C_{max}) treatment with vandetanib resulted in increases in late embryofetal death and decreases in fetal birth weight. A no effect level for malformations was not identified in this study. Administration of vandetanib at doses greater than or equal to 1 mg/kg/day (approximately 0.03 times, the C_{max} in patients with cancer at the recommended dose) resulted in dose dependent increases in both malformations of the heart vessels and skeletal variations including delayed ossification of the skull, vertebrae, and sternum, indicating delayed fetal development.

In a rat pre- and post-natal development study, at doses producing mild maternal toxicity (1 and 10 mg/kg/day) during gestation and/or lactation, vandetanib decreased pup survival and/or reduced post-natal pup growth. Reduced post-natal pup growth was associated with a delay in physical development.

8.3 Nursing Mothers

In nonclinical studies, vandetanib was excreted in rat milk and found in plasma of pups following dosing to lactating rats. Vandetanib transfer in breast milk resulted in relatively constant exposure in pups due to the long half-life of the drug. It is not known whether this drug is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from CAPRELSA, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

8.4 Pediatric Use

Safety and efficacy of CAPRELSA in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

The MTC study of CAPRELSA did not include sufficient numbers of patients aged 65 years and over to determine whether they respond differently compared to younger patients.

8.6 Renal Impairment

The pharmacokinetics of CAPRELSA were evaluated after a single dose of 800 mg in subjects with mild (n = 6), moderate (n = 8), and severe (n = 6) renal impairment and normal (n = 10) renal function. Subjects with mild renal impairment had comparable mean AUC and clearance values to those with normal renal function. In subjects with moderate and severe renal impairment, the average AUC of vandetanib increased by 39% and 41%, respectively, compared to patients with normal renal function.

Reduce the starting dose to 200 mg in patients with moderate and severe renal impairment [see *Dosage and Administration (2.4)* and *Warnings and Precautions (5.12)*].

8.7 Hepatic Impairment

The pharmacokinetics of CAPRELSA were evaluated after a single dose of 800 mg in subjects with mild (n = 8), moderate (n = 7), and severe (n = 6) hepatic impairment and normal hepatic function (n = 5). Subjects with mild (Child-Pugh class A), moderate (Child-Pugh class B), and severe (Child-Pugh class C) hepatic impairment had comparable mean AUC and clearance values to those with normal hepatic function.

There are limited data in patients with liver impairment (serum bilirubin greater than 1.5 times the upper limit of normal). CAPRELSA is not recommended for use in patients with moderate and severe hepatic impairment, as safety and efficacy have not been established [see *Dosage and Administration (2.5)* and *Warnings and Precautions (5.13)*].

8.8 Females and Males of Reproductive Potential

Contraception
Females of reproductive potential should avoid pregnancy.

Use effective contraception during treatment and up to 4 months after the last dose of CAPRELSA.

Infertility
There are no data on the effect of CAPRELSA on human fertility. Results from animal studies indicate that vandetanib can impair male and female fertility [see *Nonclinical Toxicology (13.1)*].

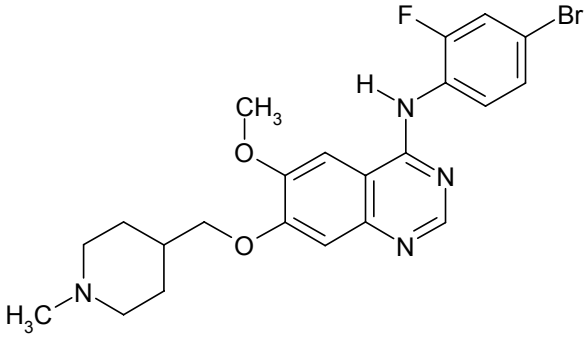
10 OVERDOSAGE

In the event of an overdose, monitor patients closely for QTc prolongation. Because of the 19-day half-life, adverse reactions may not resolve quickly.

11 DESCRIPTION

Vandetanib has the chemical name N-(4-bromo-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-[(1-methylpiperidin-4-yl) methoxy]quinazolin-4-amine.

The structural and molecular formulas are:



$C_{22}H_{24}BrFN_4O_2$

Vandetanib has a molecular weight of 475.36. Vandetanib exhibits pH-dependent solubility, with increased solubility at lower pH. Vandetanib is practically insoluble in water with a value of 0.008 mg/mL at 25°C (77°F).

CAPRELSA tablets for daily oral administration are available in two dosage strengths containing either 100 mg or 300 mg of vandetanib. The tablet cores contain the following inactive ingredients: calcium hydrogen phosphate dihydrate, microcrystalline cellulose, crospovidone, povidone, and magnesium stearate. The tablet film-coat contains the following inactive ingredients: hypromellose 2910, macrogol 300, and titanium dioxide E171.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

In vitro studies have shown that vandetanib inhibits the tyrosine kinase activity of the EGFR and VEGFR families, RET, BRK, TIE2, and members of the EPH receptor and Src kinase families. These receptor tyrosine kinases are involved in both normal cellular function and pathologic processes such as oncogenesis, metastasis, tumor angiogenesis, and maintenance of the tumor microenvironment. In addition, the N-desmethyl metabolite of the drug, representing 7 to 17.1% of vandetanib exposure, has similar inhibitory activity to the parent compound for VEGF receptors (KDR and Flt-1) and EGFR.

In vitro, vandetanib inhibited epidermal growth factor (EGF)-stimulated receptor tyrosine kinase phosphorylation in tumor cells and endothelial cells and VEGF-stimulated tyrosine kinase phosphorylation in endothelial cells.

In vivo, vandetanib administration reduced tumor cell-induced angiogenesis, tumor vessel permeability, and inhibited tumor growth and metastasis in mouse models of cancer.

12.3 Pharmacokinetics

A population pharmacokinetic analysis of CAPRELSA was conducted in 231 patients with MTC following oral administration of 300 mg daily doses. The pharmacokinetics of CAPRELSA at the 300 mg dose in MTC patients are characterized by a mean clearance of approximately 13.2 L/h, a mean volume of distribution of approximately 7450 L, and a median plasma half-life of 19 days.

Absorption

Following oral administration of CAPRELSA, absorption is slow with peak plasma concentrations typically achieved at a median of 6 hours, range 4-10 hours, after dosing. Vandetanib accumulates approximately 8-fold on multiple dosing with steady state achieved in approximately 3 months.

Exposure to vandetanib is unaffected by food.

Distribution

Vandetanib binds to human serum albumin and α1-acid-glycoprotein with *in vitro* protein binding being approximately 90%. In ex vivo plasma samples from colorectal cancer patients at steady state exposure after 300 mg once daily, the mean percentage protein binding was 93.7% (range 92.2 to 95.7%).

Metabolism

Following oral dosing of ^{14}C-vandetanib, unchanged vandetanib and metabolites vandetanib N-oxide and N-desmethyl vandetanib were detected in plasma, urine and feces. A glucuronide conjugate was seen as a minor metabolite in excreta only. N-desmethyl-vandetanib is primarily produced by CYP3A4 and vandetanib-N-oxide by flavin–containing monooxygenase enzymes FMO1 and FMO3. N-desmethyl-vandetanib and vandetanib-N-oxide circulate at concentrations of approximately 7-17.1% and 1.4-2.2%, respectively, of those of vandetanib.

Excretion
Within a 21-day collection period after a single dose of ^{14}C-vandetanib, approximately 69% was recovered with 44% in feces and 25% in urine. Excretion of the dose was slow and further excretion beyond 21 days would be expected based on the plasma half-life.

Vandetanib was not a substrate of hOCT2 expressed in HEK293 cells. Vandetanib inhibits the uptake of the selective OCT2 marker substrate ^{14}C-creatinine by HEK-OCT2 cells, with a mean IC_{50} of approximately 2.1 μg/mL. This is higher than vandetanib plasma concentrations (approximately 0.81 μg/mL) observed after multiple dosing at 300 mg. Inhibition of renal excretion of creatinine by vandetanib provides an explanation for increases in plasma creatinine seen in human subjects receiving vandetanib.

Special Populations
Effects of Age and Gender
In a population pharmacokinetic evaluation in cancer patients, no relationship was apparent between oral clearance and patient age or gender.

Ethnicity
Based on a cross-study comparison in a limited number of patients, Japanese (N=3) and Chinese (N=7) patients had average exposures that were higher than Caucasian (N=7) patients receiving the same dose.

Pediatric
The pharmacokinetics of CAPRELSA has not been evaluated in pediatric patients.

12.4 QT Prolongation

In 231 medullary thyroid cancer patients randomized to receive CAPRELSA 300 mg once daily in the phase 3 clinical trial, CAPRELSA was associated with sustained plasma concentration-dependent QT prolongation. Based on the exposure-response relationship, the mean (90% CI) QTcF change from baseline (ΔQTcF) was 35 (33-36) ms for the 300-mg dose. The ΔQTcF remained above 30 ms for the duration of the trial (up to 2 years). In addition, 36% of patients experienced greater than 60 ms increase in ΔQTcF and 4.3% of patients had QTcF greater than 500 ms. Cases of Torsades de pointes and sudden death have occurred [see *Boxed Warning* and *Warnings and Precautions (5.1, 5.11)*].

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity studies have not been conducted with vandetanib. Vandetanib was not mutagenic *in vitro* in the bacterial reverse mutation (Ames) assay and was not clastogenic in either the *in vitro* cytogenetic assay using human lymphocytes or in the *in vivo* rat micronucleus assay.

Based on nonclinical findings, male and female fertility may be impaired by treatment with CAPRELSA. In a fertility study of male rats, vandetanib had no effect on copulation or fertility rate when untreated females were mated with males administered 1, 5, or 20 mg/kg/day of vandetanib (approximately 0.03, 0.22, or 0.40 times, respectively, the AUC in patients with cancer at the recommended human dose of 300 mg/day); however, in the same study there was a slight decrease in the number of live embryos in females mated with males treated at the 20 mg/kg/day dose level and an increase in preimplantation loss in females mated with males administered vandetanib at doses of ≥ 5 mg/kg/day. In a female fertility study, there was a trend towards increased estrus cycle irregularity, a slight reduction in pregnancy incidence and an increase in implantation loss. In a one month repeat-dose toxicity study in rats, there was a decrease in the number of corpora lutea in the ovaries of rats administered 75 mg/kg/day vandetanib (approximately 1.8 times the exposure measured by AUC in patients with cancer at the recommended human dose).

13.2 Animal Pharmacology and/or Toxicology

In an animal model of wound-healing, mice dosed with vandetanib had reduced skin-breaking strength compared with controls. This suggests that CAPRELSA slows but does not prevent wound healing. The appropriate interval between discontinuation of CAPRELSA and subsequent elective surgery required to avoid the risks of impaired wound healing has not been determined.

Nodular masses were observed in a 6-month toxicology study in rats during treatment with ≥ 5 mg/kg/day vandetanib (approximately 0.22 or 0.40 times, respectively, the AUC in patients with cancer at the recommended human dose of 300 mg/day). Masses were palpable during clinical assessments as early as week 13, were observed in multiple organs, and were associated with hemorrhagic or inflammatory findings.

14 CLINICAL STUDIES

A double-blind, placebo-controlled study randomized patients with unresectable locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer to CAPRELSA 300 mg (n=231) versus placebo (n=100).

The primary objective was demonstration of improvement in progression-free survival (PFS) with CAPRELSA compared to placebo. Other endpoints included evaluation of overall survival and overall objective response rate (ORR). Centralized, independent blinded review of the imaging data was used in the assessment of PFS and ORR. Upon objective disease progression based on the investigator's assessment, patients were discontinued from blinded study treatment and given the option to receive open-label CAPRELSA. Nineteen percent (44/231) of the patients initially randomized to CAPRELSA opted to receive open-label CAPRELSA after disease progression, and 58% (58/100) of the patients initially randomized to placebo opted to receive open-label CAPRELSA after disease progression.

The result of the PFS analysis, based on the central review RECIST assessment, showed a statistically significant improvement in PFS for patients randomized to CAPRELSA (Hazard Ratio = 0.35; 95% Confidence Interval (CI) = 0.24-0.53; $p<0.0001$). Analyses in the subgroups

of patients who were symptomatic or had progressed within 6 months prior to their enrollment showed similar PFS results (HR = 0.31 95% CI: 0.19, 0.53 for symptomatic patients; HR = 0.41 95% CI: 0.25, 0.66 for patients who had progressed within 6 months prior to enrollment).

At the time of the primary analysis of PFS, 15% of the patients had died and there was no significant difference in overall survival between the two treatment groups. The overall objective response rate (ORR) for patients randomized to CAPRELSA was 44% compared to 1% for patients randomized to placebo. All objective responses were partial responses.

Figure 1 - Progression Free Survival

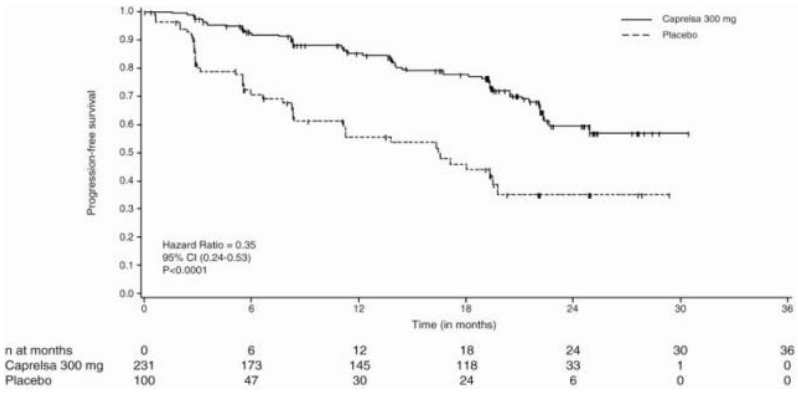


Table 3 - Summary of Key Efficacy Findings

PROGRESSION-FREE SURVIVAL	N[a]	Median PFS (95% CI)	HR[b]	95% CI	p-value[c]
CAPRELSA 300 mg	59/231 (26%)	Not reached (22.6 months, NE[d])	0.35	0.24, 0.53	<0.0001
Placebo	41/100 (41%)	16.4 months (8.3, 19.7)			

[a] N = Number of events/number of randomized patients
[b] HR= Hazard Ratio, Cox Proportional Hazards Model
[c] Logrank test
[d] NE = non-estimatable

15 REFERENCES

"OSHA Hazardous Drugs" (OSHA Technical Manual). OSHA.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

100 mg Tablets - Available in bottles containing 30 tablets (NDC 0310–7820–30).

300 mg Tablets - Available in bottles containing 30 tablets (NDC 0310–7840–30).

16.1 Storage and Handling

CAPRELSA tablets should be stored at 25°C (77°F); excursions permitted to 15°C – 30°C (59°F – 86°F) [See USP controlled room temperature].

Procedures for proper handling and disposal of anticancer drugs should be considered. A guideline on this subject has been published.[1] Do not crush CAPRELSA tablets.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

SEE FDA-APPROVED PATIENT LABELING (MEDICATION GUIDE)

- QT Prolongation and Torsades de Pointes: Advise patients to contact their healthcare provider in the event of syncope, pre-syncopal symptoms, and cardiac palpitations. Advise patients that their healthcare provider will monitor their electrolytes and ECGs during treatment [see *Warnings and Precautions (5.1)*].
- Severe skin reactions and Stevens-Johnson Syndrome: Advise patients to contact their healthcare provider in the event of skin reactions or rash. [see *Warnings and Precautions (5.2)*].
- Interstitial Lung Disease (ILD): Advise patients to contact their health care provider in the event of sudden onset or worsening of breathlessness, persistent cough or fever. [see *Warnings and Precautions (5.3)*].
- Diarrhea: Advise patients to contact their healthcare provider in the event of diarrhea [see *Warnings and Precautions (5.7)]*.
- Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome (RPLS): Advise patients to contact their healthcare provider in the event of seizures, headaches, visual disturbances, confusion or difficulty thinking [see *Warnings and Precautions (5.10)*].
- Fetal Toxicity: Because CAPRELSA can cause fetal harm, advise patients of reproductive potential to use effective contraception during therapy and for at least four months following their last dose of CAPRELSA, and to immediately contact their health care provider if pregnancy is suspected or confirmed [see *Pregnancy (8.1), Females and Males of Reproductive Potential (8.8)*].
- Nursing Infants: Because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from CAPRELSA, advise breast feeding mothers to discontinue nursing while receiving therapy [see *Nursing Mothers (8.3)*].
- Photosensitivity: Advise patients to use appropriate sun protection due to the increased susceptibility to sunburn while taking CAPRELSA and for at least 4 months after drug discontinuation [see *Warnings and Precautions (5.2)*].
- Administration: Advise patients that CAPRELSA can be taken with or without food and not to crush CAPRELSA tablets [see *Pharmacokinetics (12.3)*].

MEDICATION GUIDE

CAPRELSA® (kap-rel-sah)
(vandetanib)
Tablets

Read this Medication Guide before you start taking CAPRELSA and each time you get a refill. There may be new information. This Medication Guide does not take the place of talking to your healthcare provider about your medical condition or treatment.

What is the most important information I should know about CAPRELSA?

CAPRELSA can cause a change in the electrical activity of your heart called QT prolongation, which can cause irregular heartbeats and that may lead to death. You should not take CAPRELSA if you have had a condition called long QT syndrome since birth.

Your healthcare provider should perform tests to check the levels of your blood potassium, calcium, magnesium, and thyroid-stimulating hormone (TSH) as well as the electrical activity of your heart with a test called an electrocardiogram (ECG). You should have these tests:

- Before starting CAPRELSA
- Regularly during CAPRELSA treatment:
  - 2 to 4 weeks after starting CAPRELSA
  - 8 to 12 weeks after starting CAPRELSA
  - Every 3 months thereafter
  - If your healthcare provider changes your dose of CAPRELSA
  - If you start taking medicine that causes QT prolongation
  - As instructed by your healthcare provider

Your healthcare provider may stop your CAPRELSA treatment for a while and restart you at a lower dose if you have QT prolongation.

Call your healthcare provider right away if you feel faint, light-headed, or feel your heart beating irregularly while taking CAPRELSA. These may be symptoms related to QT prolongation.

What is CAPRELSA?

CAPRELSA is a prescription medicine used to treat medullary thyroid cancer that cannot be removed by surgery or that has spread to other parts of the body. It takes a long time to get rid of CAPRELSA from your body and you may be at risk for side effects related to CAPRELSA after you have stopped your treatment.

It is not known if CAPRELSA is safe and effective in children.

Who should not take CAPRELSA?

Do not take CAPRELSA if you have had QT prolongation.

What should I tell my healthcare provider before taking CAPRELSA?

Before you take CAPRELSA, tell your healthcare provider if you:

- have any heart problems, including a condition called congenital long QT syndrome
- have an irregular heartbeat
- take or have stopped taking a medicine that causes QT prolongation
- have low blood levels of potassium, calcium, or magnesium
- have high blood levels of thyroid-stimulating hormone
- have high blood pressure
- have skin problems
- have a history of breathing problems
- have a recent history of coughing up blood or bleeding
- have diarrhea
- have liver problems
- have kidney problems
- have seizures or are being treated for seizures
- are pregnant or plan to become pregnant. CAPRELSA can cause harm to your unborn baby. Talk to your healthcare provider if you are pregnant or plan to become pregnant.
    - If you are able to become pregnant, you should use effective birth control during your treatment with CAPRELSA and for at least 4 months after your last dose of CAPRELSA.
    - Talk to your healthcare provider about birth control methods to prevent pregnancy while you are taking CAPRELSA.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if CAPRELSA passes into your breast milk. You and your healthcare provider should decide if you will take CAPRELSA or breastfeed. You should not do both.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and non-prescription medicines, vitamins, and herbal supplements. CAPRELSA and other medicines may affect each other causing side effects.

Especially tell your healthcare provider if you take:

- St. John’s Wort. You should not take St. John’s Wort while taking CAPRELSA
- certain medicines that can affect how your liver breaks down medicine
- a medicine for your heart

Ask your healthcare provider if you are not sure if your medicine is one listed above.

Do not take other medicines while taking CAPRELSA until you have talked with your healthcare provider or pharmacist.

Know the medicines you take. Keep a list of them to show your healthcare provider and pharmacist when you get a new medicine.

How should I take CAPRELSA?

- Take CAPRELSA exactly as your healthcare provider tells you to take it. Do not change your dose or stop taking CAPRELSA unless your healthcare provider tells you to.
- CAPRELSA may be taken with or without food.
- Swallow CAPRELSA tablets whole with water.
- Do not crush or chew CAPRELSA tablets. If CAPRELSA tablets are accidentally crushed, contact with skin should be avoided. If contact occurs, wash affected areas well with water.
- If you cannot swallow CAPRELSA tablets whole:
  - place your dose of CAPRELSA in a glass that contains 2 ounces of noncarbonated water (no other liquids should be used).
  - stir the CAPRELSA tablet(s) and water mixture for about 10 minutes or until the tablet(s) are in very small pieces (the tablets will not completely dissolve).
  - swallow CAPRELSA and water mixture right away.
  - if any CAPRELSA and water mixture remains in the glass, mix with an additional 4 ounces of noncarbonated water and swallow the mixture to make sure that you take your full dose of CAPRELSA.
- If you miss a dose and your next dose is in:
  - less than 12 hours, take your next dose at the normal time. Do not make up for the missed dose.
  - 12 hours or more, take the missed dose as soon as you remember. Take the next dose at the normal time.

Call your healthcare provider right away if you take too much CAPRELSA.

- During treatment with CAPRELSA, your healthcare provider should check your blood and heart for side effects. See "What is the most important information I should know about CAPRELSA**?**"

- Your healthcare provider should check your blood pressure regularly during your treatment with CAPRELSA.

What should I avoid while taking CAPRELSA?

- Limit exposure to the sun. CAPRELSA can make your skin sensitive to the sun. While taking CAPRELSA and for 4 months after stopping your CAPRELSA treatment, use sun

block and wear clothes that cover your skin, including your head, arms and legs when you go outdoors.

- Use caution before driving or using machinery. Keep in mind CAPRELSA may make you feel tired, weak, or cause blurred vision.

What are the possible side effects of CAPRELSA?

CAPRELSA may cause serious side effects, including:

- See **"What is the most important information I should know about CAPRELSA?"**
- **Serious skin reactions.** CAPRELSA can cause a serious skin reaction, called Stevens-Johnson syndrome or other serious skin reactions that may affect any part of your body. These serious skin reactions may be life threatening and you may need to be treated in a hospital. Call your healthcare provider right away if you experience any of these symptoms.
    - Skin rash or acne
    - Dry skin
    - Itching
    - Blisters on your skin
    - Blisters or sores in your mouth
    - Peeling of your skin
    - Fever
    - Muscle or joint aches
    - Redness or swelling of your face, hands, or soles of your feet

- **Breathing problems (interstitial lung disease).** CAPRELSA may cause a breathing problem called interstitial lung disease that can lead to death. Tell your healthcare provider right away if you experience sudden or worsening shortness of breath or cough.
- **Stroke.** Strokes have been reported in some people who have taken CAPRELSA and in some cases have caused death. Stop taking CAPRELSA and call your healthcare provider right away if you have symptoms of a stroke which may include:
    - numbness or weakness of the face, arm or leg, especially on one side of the body
    - sudden confusion, trouble speaking or understanding
    - sudden trouble seeing in one or both eyes
    - sudden trouble walking, dizziness, loss of balance or coordination
    - sudden, severe headache
- **Bleeding**. Bleeding can happen during your treatment with CAPRELSA. Tell your healthcare provider right away if you have severe bleeding while you are taking CAPRELSA.
- **Heart failure**. CAPRELSA can cause heart failure that can lead to death. You may have to stop taking CAPRELSA if you have heart failure. Heart failure may not be reversible after stopping CAPRELSA. Your healthcare provider should monitor you for signs and symptoms of heart failure.
- **Diarrhea**. Diarrhea is often a symptom of medullary thyroid cancer. CAPRELSA can also cause diarrhea or make diarrhea worse. Your healthcare provider should check your blood levels to monitor your electrolytes more frequently if you have diarrhea.

- **Thyroid hormones**. You can have changes in your thyroid hormone when taking CAPRELSA. Your healthcare provider should monitor your thyroid hormone levels while taking CAPRELSA.
- **High blood pressure (hypertension).** If you develop high blood pressure or your high blood pressure gets worse, your healthcare provider may lower your dose of CAPRELSA or tell you to stop taking CAPRELSA until your blood pressure is under control. Your healthcare provider may prescribe another medicine to control your high blood pressure.
- **Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome (RPLS)**. A condition called reversible posterior leukoencephalopathy syndrome can happen while taking CAPRELSA. Call your healthcare provider right away if you have:
    - headaches
    - seizures
    - confusion
    - changes in vision
    - problems thinking

The most common side effects of CAPRELSA include:

- diarrhea
- rash
- acne
- nausea
- high blood pressure
- headache
- feeling tired
- loss of appetite
- stomach (abdominal) pain

Tell your healthcare provider if you have any side effect that bothers you or that does not go away.

These are not all the possible side effects of CAPRELSA. For more information, ask your healthcare provider or pharmacist.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store CAPRELSA?

- Store CAPRELSA tablets at 59°F to 86°F (15°C to 30°C).
- Safely throw away medicine that is out of date or that you no longer need. Ask your pharmacist how to safely throw away CAPRELSA tablets.

Keep CAPRELSA and all medicines out of the reach of children.

General information about CAPRELSA.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use CAPRELSA for a condition for which it was not prescribed. Do not give CAPRELSA to other people, even if they have the same symptoms you have. It may harm them.

This Medication Guide summarizes important information about CAPRELSA. If you would like more information, talk with your healthcare provider. You can ask your healthcare provider or pharmacist for information about CAPRELSA that is written for health professionals.

For more information, go to www.caprelsa.com or call 1-800-236-9933.

What are the ingredients in CAPRELSA?

Active ingredient: vandetanib

Inactive ingredients:

- **Tablet core:** calcium hydrogen phosphate dihydrate, microcrystalline cellulose, crospovidone, povidone, and magnesium stearate
- **Tablet film-coat:** hypromellose 2910, macrogol 300, and titanium dioxide E171

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Distributed by:
AstraZeneca Pharmaceuticals LP
Wilmington, DE 19850

Issued 07/2013
CAPRELSA is a registered trademark of the AstraZeneca group of companies
©AstraZeneca 2013. All Rights Reserved.

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Caprelsa 100 mg film-coated tablets.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains 100 mg of vandetanib.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated (tablet)

Round, biconvex, white film-coated tablets with 'Z100' impressed on one side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

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 (see important information in sections 4.4 and 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Treatment should be initiated and supervised by a physician experienced in treatment of MTC and in the use of anticancer medicinal products and experienced in the assessment of electrocardiogram (ECG).

Only one supply per prescription is allowed. For a further supply, a new perscription is required.

Posology
The recommended dose is 300 mg once a day, taken with or without food at about the same time each day.

If a dose is missed, it should be taken as soon as the patient remembers. If it is less than 12 hours to the next dose, the patient should not take the missed dose. Patients should not take a double dose (two doses at the same time) to make up for a forgotten dose.

Patients treated with Caprelsa must be given the patient alert card and be informed about the risks of Caprelsa (see also package leaflet).

Duration
Vandetanib may be administered until patients with MTC are no longer benefiting from treatment.

Dose adjustments
QTc interval should be carefully assessed prior to initiation of treatment. In the event of common terminology criteria for adverse events (CTCAE) grade 3 or higher toxicity or prolongation of the ECG QTc interval, dosing with vandetanib should be at least temporarily stopped and resumed at a reduced dose when toxicity has resolved or improved to CTCAE grade 1 (see section 4.4). The 300 mg daily dose can be reduced to 200 mg (two 100 mg tablets), and then to 100 mg if necessary. The patient must be monitored appropriately. Due to the 19-day half-life, adverse reactions including a prolonged QTc interval may not resolve quickly (see section 4.4).

Special patient populations
Paediatric population
The safety and efficacy in children have not been established. Therefore, vandetanib is not indicated for use in paediatric patients.

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

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

Hepatic impairment
Vandetanib is not recommended for use in patients with hepatic impairment (serum bilirubin greater than 1.5 times upper limit of normal), since there is limited data in patients with hepatic impairment, and safety and efficacy have not been established (see section 4.4).

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

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

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.
- Congenital long QTc syndrome.
- Patients with a QTc interval over 480 msec.
- Concomitant use of vandetanib with the following medicinal products known to also prolong the QTc interval and / or induce Torsades de pointes: Arsenic, cisapride, erythromycine intravenous (IV), toremifene, mizolastine, moxifloxacine, Class IA and III antiarrhythmics (see section 4.5).
- Breast-feeding (see section 4.6).

4.4 Special warnings and precautions for use

In view of the associated risks, it is important to limit treatment with vandetanib to patients who are in real need for treatment, i.e., with a symptomatic-aggressive course of the disease. Either symptomatic disease or progressive disease alone is not enough to prompt the need of treatment with vandetanib. Rate of change in biomarker levels such as of calcitonin (CTN) and/or carcinoembryonic antigen (CEA) as well as the rate of change of tumor volume during watchful waiting might help to identify not only patients in need for treatment but also the optimal moment to commence treatment with vandetanib.

QTc prolongation and Torsades de Pointes

Vandetanib at a dose of 300 mg is associated with a substantial and concentration dependent prolongation in QTc (mean 28 msec, median 35 msec). First QT prolongations occurred most often in the first 3 months of treatment, but continued to first occur after this time. The half-life of vandetanib (19 days) renders this prolongation in QTc interval particularly problematic (see section 4.8). At a dose of 300 mg per day in MTC, ECG QTc prolongation to above 500 msec was observed in a phase III study in 11% of patients. ECG QTc prolongation appears to be dose-dependent. Torsades de pointes and ventricular tachycardia have been uncommonly reported in patients administered vandetanib 300 mg daily. The risk of torsades may be increased in patients with electrolyte imbalance (see section 4.8).

Vandetanib treatment must not be started in patients whose ECG QTc interval is greater than 480 msec. Vandetanib should not be given to patients who have a history of Torsades de pointes unless all risk factors that contributed to Torsades have been corrected**.** Vandetanib has not been studied in patients with ventricular arrhythmias or recent myocardial infarction.

An ECG, and levels of serum potassium, calcium and magnesium and thyroid stimulating hormone (TSH) should be obtained at baseline, at 1, 3, 6 and 12 weeks after starting treatment and every 3 months for at least a year thereafter. This schedule should apply to the period after dose reduction due to QTc prolongation and after dose interruption for more than two weeks. ECGs and blood tests should also be obtained as clinically indicated during this period and afterwards. Frequent ECG monitoring of the QTc interval should be continued.

Serum potassium, serum magnesium and serum calcium should be kept within normal range to reduce the risk of ECG QTc prolongation. Additional monitoring of QTc, electrolytes and renal function are required especially in case of diarrhoea, increase in diarrhoea/dehydration, electrolyte imbalance and/or impaired renal function. If QTc increases markedly but stays below 500 msec, cardiologist advice should be sought.

The administration of vandetanib with substances known to prolong the ECG QTc interval is contraindicated or not recommended (see section 4.3 and 4.5).

The concomitant use of vandetanib with ondansetron is not recommended (see section 4.5)

Patients who develop a single value of a QTc interval of ≥500 msec should stop taking vandetanib. Dosing can be resumed at a reduced dose after return of the QTc interval to pretreatment status has been confirmed and correction of possible electrolyte imbalance has been made.

Posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES (Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome-RPLS)

PRES is a syndrome of subcortical vasogenic oedema diagnosed by a MRI of the brain, has been observed infrequently with vandetanib treatment in combination with chemotherapy. PRES has also been observed in patients receiving vandetanib as monotherapy. This syndrome should be considered in any patient presenting with seizures, headache, visual disturbances, confusion or altered mental function. Brain MRI should be performed in any patient presenting with seizures, confusion or altered mental status.

Rearranged during transfection (RET) status
Patients without RET mutation may have a decreased benefit from vandetanib treatment and the benefit/risk balance for this group of patients may therefore differ from that of the group with RET mutations. For patients whose RET mutation status could be negative, a possible lower benefit should be taken into account before individual treatment decisions and the use of vandetanib should be carefully considered because of the treatment related risks. Therefore RET mutation testing is recommended. When establishing RET mutation status, tissue samples should be obtained if possible at the time of initiation of treatment rather than at the time of diagnosis (see sections 4.1 and 5.1).

Skin reactions
Rash and other skin reactions (including photosensitivity reactions and palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome) have been observed in patients who have received vandetanib. Mild to moderate skin reactions can be managed by symptomatic treatment, or by dose reduction or interruption. More severe skin reactions (such as Stevens-Johnson syndrome) may require systemic glucocorticosteroids and permanent discontinuation of vandetanib.

Care should be taken with sun exposure by wearing protective clothing and /or sunscreen due to the potential risk of phototoxicity reactions associated with vandetanib treatment.

Diarrhoea
Diarrhoea is a disease related symptom as well as a known undesirable effect of vandetanib. Routine anti-diarrhoeal agents are recommended for the treatment of diarrhoea. QTc and serum electrolytes should be monitored more frequently. If severe diarrhoea (CTCAE grade 3-4) develops, vandetanib should be stopped until diarrhoea improves. Upon improvement, treatment should be resumed at a reduced dose (see sections 4.2 and 4.8).

Haemorrhage
Caution should be used when administering vandetanib to patients with brain metastases, as intracranial haemorrhage has been reported.

Heart failure
Heart failure has been observed in patients who received vandetanib. Temporary or permanent discontinuation of therapy may be necessary in patients with heart failure. It may not be reversible on stopping vandetanib. Some cases have been fatal.

Hypertension
Hypertension, including hypertensive crisis, has been observed in patients treated with vandetanib. Patients should be monitored for hypertension and controlled as appropriate. If high blood pressure cannot be controlled with medical management, vandetanib should not be restarted until the blood pressure is controlled medically. Reduction in dose may be necessary (see section 4.8).

Patients with renal impairment
Vandetanib is not recommended for use in patients with moderate or severe renal impairment since there is limited data, and safety and efficacy have not been established (see sections 4.2, 5.1, and 5.2).

Patients with hepatic impairment
Vandetanib is not recommended for use in patients with hepatic impairment (serum bilirubin greater than 1.5 times upper limit of normal), since there is limited data in patients with hepatic impairment, and safety and efficacy have not been established. Pharmacokinetic data from volunteers, suggests that no change in starting dose is required in patients with mild, moderate or severe hepatic impairment (see sections 4.2 and 5.2).

Alanine aminotransferase elevations

Alanine aminotransferase elevations occur commonly in patients treated with vandetanib. The majority of elevations resolve while continuing treatment, others usually resolve after a 1-2 week interruption in therapy. Periodic monitoring of alanine aminotransferase is recommended.

Interstitial lung disease
Interstitial Lung Disease (ILD) has been observed in patients receiving vandetanib and some cases have been fatal. If a patient presents with respiratory symptoms such as dyspnoea, cough and fever, vandetanib treatment should be interrupted and prompt investigation initiated. If ILD is confirmed, vandetanib should be permanently discontinued and the patient treated appropriately.

CYP3A4 inducers
The concomitant use of vandetanib with strong CYP3A4 inducers (such as rifampicin, St Johns'Wort, carbamazepine, phenobarbital) should be avoided (see section 4.5).

CTN less than 500 pg/ml
The benefit of vandetanib in patients with CTN less than 500 pg/ml has not been determined, therefore use in patients with CTN < 500 pg/ml should be carefully considered because of the treatment related risks of vandetanib.

Patient Alert Card
All prescribers of Caprelsa must be familiar with the Physician Information and Management Guidelines. The prescriber must discuss the risks of Caprelsa therapy with the patient. The patient will be provided with the Patient Alert Card with each prescription.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Pharmacokinetic interactions
Effect of vandetanib on other medicinal products
In healthy subjects, the exposure for midazolam (CYP3A4 substrate) was not affected when given together with a single dose of vandetanib at 800 mg.

Vandetanib is an inhibitor of the organic cation 2 (OCT2) transporter. In healthy subjects with wild type for OCT2, the $AUC_{(0-t)}$ and C_{max} for metformin (OCT2 substrate) were increased by 74 % and 50 %, respectively and CL_R of metformin was decreased by 52 % when given together with vandetanib. Appropriate clinical and/or laboratory monitoring is recommended for patients receiving concomitant metformin and vandetanib, and such patients may require a lower dose of metformin.

In healthy subjects, the $AUC_{(0-t)}$ and C_{max} for digoxin (P-gp substrate) were increased by 23 % and 29% respectively, when given together due to P-gp inhibition by vandetanib. Furthermore, the bradycardiac effect of digoxin may increase the risk of vandetanib QTc interval prolongation and Torsade de Pointes. Therefore, an appropriate clinical (e.g. ECG) and/or laboratory monitoring is recommended for patients receiving concomitant digoxin and vandetanib, and such patients may require a lower dose of digoxin. (For vandetanib monitoring, see section 4.2 Posology and method of administration and section 4.4 Special warnings and special precautions).

As regards other P-gp substrates such as dabigatran, a clinical monitoring is recommended in case of combination with vandetanib.

Effect of other medicinal products on vandetanib
In healthy subjects, no clinically significant interaction was shown between vandetanib (a single dose of 300mg) and the potent CYP3A4 inhibitor, itraconazole (repeated doses of 200mg once daily). In healthy male subjects, the exposure to vandetanib was reduced by 40% when given together with the potent CYP3A4 inducer, rifampicin. Administration of vandetanib with potent CYP3A4 inducers should be avoided.

In healthy subjects, the C_{max} for vandetanib was decreased by 15 % while the $AUC_{(0-t)}$ for vandetanib was not affected when given together with omeprazole. Neither the C_{max} nor the $AUC_{(0-t)}$ for vandetanib was affected when given together with ranitidine. Therefore no change in dose of vandetanib is required when vandetanib is given with either omeprazole or ranitidine.

Pharmacodynamic interactions

Biliary excretion of unchanged vandetanib is one of the excretion pathways for vandetanib. Vandetanib is not a substrate of multidrug resistance protein 2 (MRP2), p-glycoprotein (Pgp) or breast cancer resistance protein (BCRP).

Medicinal products known to prolong QTc interval
Vandetanib has been shown to prolong the ECG QTc interval; Torsades de pointes have been uncommonly reported. Therefore the concomitant use of vandetanib with medicinal products known to also prolong the QTc interval and/or induce Torsades de pointes is either contraindicated or not recommended depending on existing alternative therapies.

- Combinations contraindicated (see section 4.3): Cisapride, erythromycine intravenous (IV), toremifen, mizolastine, moxifloxacine, arsenic, Class I A and III antiarrhythmics
- Combinations not recommended: Methadone, haloperidol, amisulpride, chlorpromazine, sulpiride, zuclopenthixol, halofantrine, pentamidine and lumefantrine.

If there is no appropriate alternative therapy, not recommended combinations with vandetanib may be made with additional ECG monitoring of the QTc interval, evaluation of electrolytes and further control at onset or worsening of diarrhoea.

Results of a pharmacodynamic and pharmacokinetic interaction study indicated that co-administration with ondansetron in healthy patients appeared to have little effect on the pharmacokinetics of vandetanib, but had a small additive effect on the prolongation of the QTc interval of approximately 10 ms. Therefore, the concomitant use of ondansetron with vandetanib is not-recommended. If ondansetron is administered with vandetanib, closer monitoring of serum electrolytes and ECGs and aggressive management of any abnormalities is required.

Vitamin K antagonists

Due to the increased thrombotic risk in patients with cancer, the use of anticoagulation is frequent. In consideration of the high intra-individual variability of the response to anticoagulation, and the possibility of interaction between vitamin K antagonists and chemotherapy, an increased frequency of the INR (International Normalised Ratio) monitoring is recommended, if it is decided to treat the patient with vitamin K antagonists.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential
Women of childbearing potential must use effective contraception during therapy and for at least four months following the last dose.

Pregnancy
There is a limited amount of data on the use of vandetanib during pregnancy. As expected from its pharmacological actions, vandetanib has shown significant effects on all stages of female reproduction in rats (see section 5.3).

If vandetanib is used during pregnancy or if the patient becomes pregnant while receiving vandetanib, she should be apprised of the potential for foetal abnormalities or loss of the pregnancy. Treatment should only be continued in pregnant women if the potential benefit to the mother outweighs the risk to the foetus.

Breast-feeding
There are no data on the use of vandetanib in breast-feeding women. Vandetanib and/or its metabolites is excreted into milk in rats and found in plasma of pups following dosing to lactating rats (see section 5.3).

Breast-feeding is contraindicated while receiving vandetanib therapy.

Fertility
In rats, vandetanib had no effect on male fertility but impaired female fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies to establish the effects of vandetanib on ability to drive and use machines have been conducted. However, fatigue and blurred vision have been reported and those patients who experience these symptoms should observe caution when driving or using machines.

4.8 Undesirable effects

Overall summary of adverse drug reactions
The most commonly reported adverse drug reactions have been diarrhoea, rash, nausea, hypertension, and headache.

Adverse drug reactions during clinical trials
The following adverse reactions have been identified in clinical studies with patients receiving vandetanib as treatment for MTC. Their frequency is presented in Table 1, adverse drug reactions using Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS III), listed by MedDRA System Organ Class (SOC) and at the preferred term level and then by frequency classification. Frequencies of occurrence of undesirable effects are defined as: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100); rare (≥ 1/10,000 to < 1/1000); very rare (< 1/10,000) and not known (cannot be estimated from the available data). This section includes only data derived from completed studies where patient exposure is known.

Table 1 Adverse drug reactions and system organ class

System Organ Class	Very commom	Common	Uncommon
Infection and infestation disorders	Nasopharyngitis bronchitis, upper respiratory tract infections, urinary tract infections	Pneumonia, sepsis, influenza, cystitis, sinusitis, laryngitis, folliculitis, furuncle, fungal infection, pyelonephritis	Appendicitis, staphloccocal infection, diverticulitis, cellulitis, abdominal wall abscess
Endocrine disorders		Hypothyroidism	
Metabolism and nutrition disorders	Appetite decreased, Hypocalcaemia	Hypokalaemia, hypercalcaemia, hyperglycemia, dehydration, hyponatremia	Malnutrition

Psychiatric disorders	Insomnia, Depression	Anxiety	
Nervous sytem disorders	Headache, paresthesia, dysaesthesia, dizziness	Tremor, lethargy, loss of consciousness, balance disorders, dysgeusia	Convulsion, clonus, brain oedema
Eye disorders	Vision blurred, corneal structural change (including corneal deposits and corneal opacity)	Visual impairment, halo vision, photopsia, glaucoma, conjunctivitis, dry eye, keratopathy	Cataract, accomodation disorders
Cardiac disorders	Prolongation of ECG QTc interval(*) (**)		Heart failure, acute heart failure, rate and rhythm disorders, cardiac conduction disorders, ventricular arrhythmia and cardiac arrest
Vascular disorders	Hypertension	Hypertensive crisis, ischemic cerebrovascular conditions	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Epistaxis, hemoptysis, pneumonitis	Respiratory failure, pneumonia aspiration
Gastrointestinal disorders	Abdominal pain, diarrhoea, nausea, vomiting, dyspepsia	Colitis, dry mouth, stomatitis, dysphagia, constipation, gastritis, gastrointestinal haemorrhage	Pancreatitis, peritonitis, ileus, intestinal perforation, faecal incontinence
Hepatobiliary disorders		Cholelithiasis	
Skin and subcutaneous tissue disorders	Photosensitivity reaction, rash and other skin rections (including acne, dry skin, dermatitis, pruritis), nail disorders	Palmar-plantar erythrodysaesthiesia syndrome, alopecia	Bullous dermatitis
Renal and urinary disorders	Proteinuria, nephrolithiasis	Dysuria, hematuria, renal failure, pollakiuria, micturition urgency	Chromaturia, anuria
General disorders and administration site conditions	Asthenia, fatigue, pain, oedema	Pyrexia	Impaired healing
Investigations	ECG QTc interval prolonged	Increase of serum ALT and AST, weight decreased blood creatinine increased	Increased haemoglobin,serum amylase increased

* 13.4% vandetanib patients had QTc (Bazett's) ≥ 500 ms compared with 1.0% placebo patients. QTcF prolongation was > 20 ms in over 91% of patients, > 60 ms in 35%, > 100 ms in 1.7%. Eight percent of patients had a dose reduction due to QTc prolongation.

** including two deaths in patients with QTc > 550 ms (one due to sepsis and one due to heart failure)

Events such as Torsades de pointes, Stevens-Johnson syndrome, erythema multiforme, interstitial lung disease (sometimes fatal) and PRES (RPLS) have occurred in patients treated with vandetanib monotherapy. It is expected that these would be uncommon adverse reactions in patients receiving vandetanib for MTC.

Ocular events such as blurred vision are common in patients who received vandetanib for MTC. Scheduled slit lamp examinations have revealed corneal opacities (vortex keratopathies) in treated patients; however routine slit lamp examinations are not required for patients receiving vandetanib.

At various exposure durations, median haemoglobin levels in patients treated with vandetanib were increased by 0.5-1.5 g/dl compared to baseline.

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

There is no specific treatment in the event of overdose with vandetanib and possible symptoms of overdose have not been established. An increase in the frequency and severity of some adverse reactions, like rash, diarrhoea and hypertension was observed at multiple doses at and above 300 mg in healthy volunteer studies and in patients. In addition, the possibility of QTc prolongation and Torsades de pointes should be considered.

Adverse reactions associated with overdose are to be treated symptomatically; in particular, severe diarrhoea must be managed appropriately. In the event of an overdose, further doses must be interrupted, and appropriate measures taken to assure that an adverse event has not occurred, i.e. ECG within 24 hours to determine QTc prolongation. Adverse reactions associated with overdose may be prolonged due to the long half-life of vandetanib (see section 5.2).

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic Group: antineoplastic agent, protein kinase inhibitor, ATC Code: L01XE12

Mechanism of action and pharmacodynamic effects
Vandetanib is a potent inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor-2 (VEGFR-2 also known as kinase insert domain containing receptor [KDR]), epidermal growth factor receptor (EGFR) and RET tyrosine kinases. Vandetanib is also a sub-micromolar inhibitor of vascular endothelial receptor-3 tyrosine kinase.

Vandetanib inhibits VEGF-stimulated endothelial cell migration, proliferation, survival and new blood vessel formation in *in vitro* models of angiogenesis. In addition, vandetanib inhibits epidermal growth factor (EGF)-stimulated EGF receptor tyrosine kinase in tumour cells and endothelial cells. Vandetanib inhibits EGFR-dependent cell proliferation and cell survival *in vitro*. Vandetanib also inhibits both wild type and the majority of mutated, activated forms of RET, and significantly inhibits the proliferation of MTC cell lines *in vitro*.

In vivo vandetanib administration reduced tumour cell-induced angiogenesis, tumour vessel permeability, tumour microvessel density, and inhibited tumour growth of a range of human xenograft tumour models in athymic mice. Vandetanib also inhibited the growth of MTC xenograft tumours *in vivo*.

The precise mechanism of action of vandetanib in locally advanced or metastatic MTC is unknown.

Clinical efficacy and safety

Clinical data from MTC

A randomized, double-blind, placebo--controlled study (Study 58) was conducted to demonstrate safety and efficacy of vandetanib 300 mg versus placebo. This study included 331 patients with unresectable locally advanced or metastatic MTC. Only patients with CTN ≥ 500 pg/mL (conventional units) or ≥ 146.3 pmol/L (international standard units) were enrolled. Of the patients enrolled in the study 10 patients on vandetanib and 4 on placebo (4% of all patients) had a world health organization performance status (WHO PS) score of ≥ 2 and 28 (12.1%) patients on vandetanib and 10 (10.1%) on placebo had cardiac impairment. Cardiac impairment was defined as patients with previous cardiovascular abnormality.

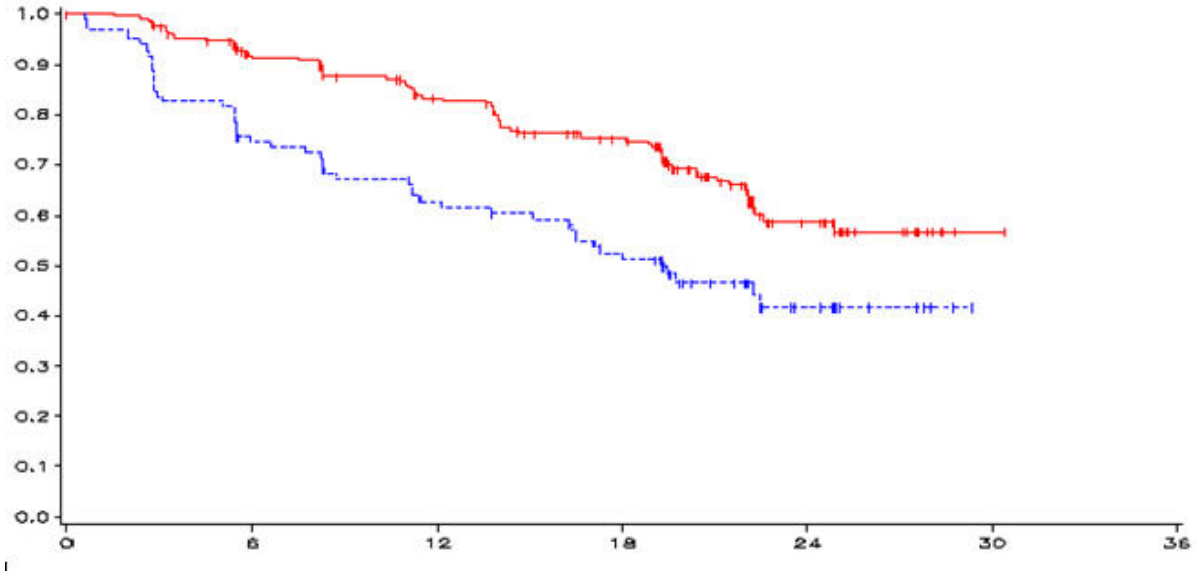
The primary objective of this study was to demonstrate an improvement in progression-free survival (PFS) with vandetanib compared to placebo. The secondary endpoints were evaluation of overall objective response rate (ORR), disease control rate (DCR) defined as, partial response (PR) or complete response (CR) or stable disease (SD) lasting at least 24 weeks, duration of response (DOR), time to worsening of pain based on Brief Pain Inventory (BPI) worst pain scale, and overall survival (OS). The PFS primary endpoint, ORR and DCR were based on centralized, independent blinded review of the imaging data. Biochemical response with vandetanib as compared to placebo as measured by CTN and CEA was also assessed as secondary endpoints.

Patients were treated with vandetanib or placebo until they reached objective disease progression. Upon objective disease progression based on the investigator's assessment, patients were discontinued from blinded study treatment and given the option to receive open-label vandetanib. Twenty-eight of the 231 patients (12.1%) on vandetanib and 3 of the 99 (3.0%) on placebo discontinued treatment because of an adverse event. Fourteen of the 28 patients (50%) who stopped vandetanib for an adverse event discontinued without a dose reduction. Five out of 6 patients (83%) with moderate renal failure who were treated with vandetanib had a dose reduction to 200 mg for adverse reaction; 1 patient required a further reduction to 100 mg.

The result of the primary analysis of PFS showed a statistically significant improvement in PFS for patients randomized to vandetanib compared to placebo (Hazard Ratio (HR) = 0.46; 95% Confidence Interval (CI) = 0.31-0.69; p=0.0001).

The median PFS for patients randomized to vandetanib has not been reached; however, based on statistical modeling of data observed up to the 43rd percentile, the median PFS is predicted to be 30.5 months with 95% confidence interval 25.5 to 36.5 months. The median PFS for patients randomized to placebo was 19.3 months. At 12 months, the proportion of patients alive and progression-free was 192 (83%) for patients randomized to vandetanib and 63 (63%) for patients randomized to placebo. In the vandetanib arm, a total of 73 (32%) patients progressed: 64 (28%) by response evaluation criteria in solid tumours (RECIST) progression and 9 (4%) by death in the absence of progression. The remaining 158 patients (68%) were censored in the analysis of PFS. In the placebo arm, a total of 51 (51%) of patients had progressed: 46 (46%) by RECIST progression and 5 (5%) by death in the absence of progression. The remaining 49 patients (49%) were censored in the analysis of PFS.

Fig 1. Kaplan Meier plot of PFS



months	0	6	12	18	24	30	36
n-vandetanib	231	196	169	140	40	1	0
n-placebo	100	71	57	45	13	0	0

____ vandetanib 300 mg, ------ placebo, y-axis=PFS, x-axis=time in months, n-vandetanib=number of patients at risk-vandetanib, n-placebo=number of patients at risk-placebo

HR = 0.46, 95%CI (0.31-0.69), p = 0.0001

PFS	N	Median PFS	HR	95% CI	p-value
Vandetanib 300 mg	73/231 (32%)	Not reached (predicted 30.5 months)	0.46	0.31, 0.69	0.0001
Placebo	51/100 (51%)	19.3 months			

At the time of the primary analysis of PFS, 48 (15%) of the patients had died, and there was no significant difference in overall survival between treatment groups (HR = 0.89; = 99.98%CI = 0.28-2.85; p=0.712). At the time of this analysis, 32 patients (14%) on the vandetanib arm and 16 patients (16%) on the placebo arm had died.

Most (95% of the patients) had metastatic disease. Fourteen patients treated with vandetanib, and 3 with placebo had unresectable locally advanced disease only. There is limited clinical experience with vandetanib in patients with unresectable locally advanced disease and without metastasis.

Statistically significant advantages were seen for vandetanib for the secondary endpoints of response rate, disease control rate, and biochemical response.

Table 2 Summary of other efficacy findings in study 58

ORR[a]	**N**	**Response rate**	**OR[b]**	**95% CI**	**p-value**
Vandetanib 300 mg	104/231	45%	5.48	2.99, 10.79	< 0.0001
Placebo	13/100	13%			
DCR[a]	**N**	**Response rate**	**OR[b]**	**95% CI**	**p-value**
Vandetanib 300 mg	200/231	87%	2.64	1.48, 4.69	0.001

Placebo	71/100	71%			
CTN Response	**N**	**Response rate**	**OR[b]**	**95% CI**	**p-value**
Vandetanib 300 mg	160/231	69%	72.9	26.2, 303.2	< 0.0001
Placebo	3/100	3%			
CEA Response	**N**	**Response rate**	**OR[b]**	**95% CI**	**p-value**
Vandetanib 300 mg	119/231	52%	52.0	16.0, 320.3	< 0.0001
Placebo	2/100	2%			

a Overall response rate = complete + partial responses. Disease control rate = response rate + stable disease at 24 weeks. Intent-to-treat (ITT) analysis includes patients who received open-label vandetanib before progression according to the central read.

b OR=Odds Ratio. A value > 1 favors vandetanib. The analysis was performed using a logistic regression model with treatment as the only factor.

N=Number of events/number of randomised patients;

A statistically significant advantage was seen for vandetanib for the secondary endpoint of time to worsening of pain (derived as a composite endpoint using the worst pain score from BPI and patient reported opioid analgesic use) (vandetanib 49%, placebo 57%, HR 0.61, 97.5%CI 0.43-0.87, p< 0.006: 8 vs. 3 months). There were no statistically significant differences observed for the exploratory endpoint of diarrhoea (reported as stool frequency).

RET mutation status in Study 58

In Study 58, RET mutation testing was performed by using the polymerase chain reaction (PCR) based Amplification Refractory Mutation System (ARMS) assay for the M918T mutation, and direct sequencing of DNA for mutations in exons 10, 11, 13, 14, 15 and 16 (site of M918T mutation) on all sporadic patients where DNA was available (297/298).

However, RET status could not be tested in a large proportion of patients (mainly because of unavailable results for direct sequencing of DNA) and response rate was somewhat lower in the patients with unknown RET status compared with RET mutation positive status: 51.8% vs. 35.9 % respectively. In the blinded comparison of vandetanib vs. placebo, only 2 patients known to be RET negative at all 6 exons received vandetanib and none demonstrated responses.

A post-hoc subgroup analysis of RET negative status based on absence of M918T mutation of the pivotal study 58 was performed. A patient was considered to have a RET mutation if either an M918T mutation by the ARMS assay, or a RET mutation in any exons sequenced was present in the tumour. Actually 79 patients were identified by absence of an M918T mutation and no RET mutation identified at any of the other 6 exons tested but in 71 of such patients sequencing of the 6 exons was incomplete. M918T mutation is the most frequent mutation observed in patients with sporadic MTC; however it cannot be ruled out that some patients tested RET negative for M918T mutation might be positive for mutation on other exons.

Results according to RET status (positive, unknown and RET M918T mutation negative definition) are presented in Table 3.

Table 3: Summary of efficacy findings in a segment of patients according to RET mutation status

	Patients with documented RET mutation (n=187)	Patients with no M918T mutation and other mutations not tested or negative (n=79)*
Objective response rate (vandetanib arm)	52%	35%
Efficacy endpoint PFS HR (95%) confidence interval	0.45 (0.26, 0.78)	0.57 (0.29, 1.13)

*RET mutation status was obtained at the time of diagnosis in a majority of patients and could have changed since.

Paediatric population
The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with vandetanib in one or more subsets of the paediatric population in hereditary medullary thyroid carcinoma (see 4.2 for information on paediatric use).

This medicinal product has been authorized under a so-called "conditional approval" scheme. This means that further evidence on this medicinal product is awaited. The European Medicines Agency (EMA) will review new information on the product every year and this SmPC will be updated as necessary.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption
Following oral administration of vandetanib absorption is slow with peak plasma concentrations typically achieved at a median of 6 hours, range 4-10 hours, after dosing. Vandetanib accumulates approximately 8-fold on multiple dosing with steady state achieved from approximately 2 months.

Distribution
Vandetanib binds to human serum albumin and alpha-1-acid-glycoprotein with *in vitro* protein binding being approximately 90%. In *ex vivo* plasma samples from colorectal cancer patients at steady state exposure after 300 mg once daily, the mean percentage protein binding was 93.7% (range 92.2 to 95.7%). The pharmacokinetics of vandetanib at the 300 mg dose in MTC patients are characterised by a volume of distribution of approximately 7450 l.

Biotransformation
Following oral dosing of ^{14}C- vandetanib, unchanged vandetanib and metabolites vandetanib N-oxide and N-desmethyl vandetanib were detected in plasma, urine and feces. A glucuronide conjugate was seen as a minor metabolite in excreta only. N-desmethyl-vandetanib is primarily produced by CYP3A4, and vandetanib-N-oxide by flavin-containing monooxygenase enzymes (FM01 and FMO3). N-desmethyl-vandetanib and vandetanib-N-oxide circulate at concentrations of approximately 11% and 1.4% of those of vandetanib.

Elimination
The pharmacokinetics of vandetanib at the 300 mg dose in MTC patients are characterised by a clearance of approximately 13.2 l/h. and plasma half-life of approximately 19 days. Within a 21day collection period after a single dose of ^{14}C-vandetanib, approximately 69% was recovered with 44% in

faeces and 25% in urine. Excretion of the dose was slow and further excretion beyond 21 days would be expected based on the plasma half-life.

Special populations
Renal impairment
A single dose pharmacokinetic study in volunteers indicated that exposure to vandetanib is enhanced (up to 1.5, 1.6 and 2-fold) in mild, moderate and severe renal impaired subjects respectively compared to subjects with normal renal function (see sections 4.2, 4.4 and 4.5).

Hepatic impairment
A single dose pharmacokinetic study in volunteers indicated that hepatic impairment did not affect exposure to vandetanib. There is limited data in patients with hepatic impairment (serum bilirubin greater than 1.5 times upper limit of normal (see sections 4.2 and 4.4).

Food Effect
Exposure to vandetanib is not affected by food.

5.3 Preclinical safety data

Vandetanib has shown no mutagenic or clastogenic potential.

In repeat-dose toxicity studies of up to 9 months duration, effects included emesis, body weight loss and diarrhoea in dogs and physeal dysplasia in young dogs and rats with open growth plates. In rats, effects on teeth, kidney and skin were noted. These findings occurred at clinically-relevant plasma concentrations, were largely reversible within 4 weeks of cessation of dosing and were attributable to inhibition of vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) or EGFR.

Effects noted in other studies included inhibition of human ether-a-go-go related gene (hERG) current and prolongation of QTc interval in dogs. Elevation of systolic and diastolic blood pressure was observed in rats and dogs. In mice, vandetanib was shown to delay but not prevent wound healing. Vandetanib also showed evidence of phototoxic potential in an *in vitro* cytotoxicity assay. In an animal model of wound-healing, mice dosed with vandetanib had reduced skin-breaking strength compared with controls. This suggests that vandetanib slows but does not prevent wound healing. The appropriate interval between discontinuation of vandetanib and subsequent elective surgery required to avoid the risks of impaired wound healing has not been determined. In clinical studies, a small number of patients had surgery while receiving vandetanib and there were no reported wound healing complications.

Reproductive toxicology
Vandetanib had no effect on fertility in male rats. In a female fertility study, there was a trend towards increased oestrus cycle irregularity, a slight reduction in pregnancy incidence and increase in implantation loss. In a repeat-dose toxicity study in rats, there was a decrease in the number of *corpora lutea* in the ovaries of rats given vandetanib for 1 month.

In rats, embryofoetal toxicity was evident as foetal loss, delayed foetal development, heart vessel abnormalities and precocious ossification of some skull bones. In a rat pre- and post-natal development study, at doses producing maternal toxicity during gestation and/or lactation, vandetanib increased pre-birth loss and reduced post-natal pup growth. Vandetanib was excreted into milk in rat and found in plasma of pups following dosing to lactating rats.

Carcinogenicity
Vandetanib has shown no carcinogenic potential in a transgenic mouse carcinogenicity study.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core
Calcium hydrogen phosphate dihydrate
Microcrystalline cellulose
Crospovidone (type A)
Povidone (K 29-32)
Magnesium stearate

Film-coating
Hypromellose
Macrogol (300)
Titanium dioxide (E171)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

4 years.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30°C.

6.5 Nature and contents of container

PVC/ PVDC/Alu blisters, sealed with aluminium foil, each containing 30 film-coated tablets.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sweden

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/11/749/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 17 February 2012

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Caprelsa 300 mg film-coated tablets.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains 300 mg of vandetanib.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated (tablet)

Oval-shaped, biconvex, white film-coated tablets with 'Z300' impressed on one side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

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 (see important information in sections 4.4 and 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Treatment should be initiated and supervised by a physician experienced in treatment of MTC and in the use of anticancer medicinal products and experienced in the assessment of electrocardiogram (ECG).

Only one supply per prescription is allowed. For a further supply, a new perscription is required.

Posology
The recommended dose is one 300 mg tablet once a day, taken with or without food at about the same time each day.

If a dose is missed, it should be taken as soon as the patient remembers. If it is less than 12 hours to the next dose, the patient should not take the missed dose. Patients should not take a double dose (two doses at the same time) to make up for a forgotten dose.

Patients treated with Caprelsa must be given the patient alert card and be informed about the risks of Caprelsa (see also package leaflet).

Duration
Vandetanib may be administered until patients with MTC are no longer benefiting from treatment.

Dose adjustments
QTc interval should be carefully assessed prior to initiation of treatment. In the event of common terminology criteria for adverse events (CTCAE) grade 3 or higher toxicity or prolongation of the ECG QTc interval, dosing with vandetanib should be at least temporarily stopped and resumed at a reduced dose when toxicity has resolved or improved to CTCAE grade 1 (see section 4.4). The 300 mg daily dose can be reduced to 200 mg (two 100 mg tablets), and then to 100 mg if necessary. The patient must be monitored appropriately. Due to the 19-day half-life, adverse reactions including a prolonged QTc interval may not resolve quickly (see section 4.4).

Special patient populations
Paediatric population
The safety and efficacy in children have not been established. Therefore, vandetanib is not indicated for use in paediatric patients.

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

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

Hepatic impairment
Vandetanib is not recommended for use in patients with hepatic impairment (serum bilirubin greater than 1.5 times upper limit of normal), since there is limited data in patients with hepatic impairment, and safety and efficacy have not been established (see section 4.4).

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

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

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.
- Congenital long QTc syndrome.
- Patients with a QTc interval over 480 msec.
- Concomitant use of vandetanib with the following medicinal products known to also prolong the QTc interval and/or induce Torsades de pointes: Arsenic, cisapride, erythromycine intravenous (IV), toremifene, mizolastine, moxifloxacine, Class IA and III antiarrhythmics (see section 4.5).
- Breast-feeding (see section 4.6).

4.4 Special warnings and precautions for use

In view of the associated risks, it is important to limit treatment with vandetanib to patients who are in real need for treatment, i.e., with a symptomatic-aggressive course of the disease. Either symptomatic disease or progressive disease alone is not enough to prompt the need of treatment with vandetanib. Rate of change in biomarker levels such as of calcitonin (CTN) and/or carcinoembryonic antigen (CEA) as well as the rate of change of tumor volume during watchful waiting might help to identify not only patients in need for treatment but also the optimal moment to commence treatment with vandetanib.

QTc prolongation and Torsades de Pointes
Vandetanib at a dose of 300 mg is associated with a substantial and concentration dependent prolongation in QTc (mean 28 msec, median 35 msec). First QT prolongations occurred most often in the first 3 months of treatment, but continued to first occur after this time. The half-life of vandetanib (19 days) renders this prolongation in QTc interval particularly problematic (see section 4.8). At a dose of 300 mg per day in MTC, ECG QTc prolongation to above 500 msec was observed in a phase III study in 11% of patients. ECG QTc prolongation appears to be dose-dependent.
Torsades de pointes and ventricular tachycardia have been uncommonly reported in patients administered vandetanib 300 mg daily. The risk of torsades may be increased in patients with electrolyte imbalance (see section 4.8).

Vandetanib treatment must not be started in patients whose ECG QTc interval is greater than 480 msec. Vandetanib should not be given to patients who have a history of Torsades de pointes unless all risk factors that contributed to Torsades have been corrected**.** Vandetanib has not been studied in patients with ventricular arrhythmias or recent myocardial infarction.

An ECG, and levels of serum potassium, calcium and magnesium and thyroid stimulating hormone (TSH) should be obtained at baseline, at 1, 3, 6 and 12 weeks after starting treatment and every 3 months for at least a year thereafter. This schedule should apply to the period after dose reduction due to QTc prolongation and after dose interruption for more than two weeks. ECGs and blood tests should also be obtained as clinically indicated during this period and afterwards. Frequent ECG monitoring of the QTc interval should be continued.

Serum potassium, serum magnesium and serum calcium should be kept within normal range to reduce the risk of ECG QTc prolongation. Additional monitoring of QTc, electrolytes and renal function are required especially in case of diarrhoea, increase in diarrhoea/dehydration, electrolyte imbalance and/or impaired renal function. If QTc increases markedly but stays below 500 msec, cardiologist advice should be sought.

The administration of vandetanib with substances known to prolong the ECG QTc interval is contraindicated or not recommended (see sections 4.3 and 4.5).

The concomitant use of vandetanib with ondansetron is not recommended (see section 4.5)

Patients who develop a single value of a QTc interval of ≥500 msec should stop taking vandetanib. Dosing can be resumed at a reduced dose after return of the QTc interval to pretreatment status has been confirmed and correction of possible electrolyte imbalance has been made.

Posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES (Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome-RPLS)
PRES is a syndrome of subcortical vasogenic oedema diagnosed by a MRI of the brain, has been observed infrequently with vandetanib treatment in combination with chemotherapy. PRES has also been observed in patients receiving vandetanib as monotherapy. This syndrome should be considered in any patient presenting with seizures, headache, visual disturbances, confusion or altered mental function. Brain MRI should be performed in any patient presenting with seizures, confusion or altered mental status.

Rearranged during transfection (RET) status
Patients without RET mutation may have a decreased benefit from vandetanib treatment and the benefit/risk balance for this group of patients may therefore differ from that of the group with RET mutations. For patients whose RET mutation status could be negative, a possible lower benefit should be taken into account before individual treatment decisions and the use of vandetanib should be carefully considered because of the treatment related risks. Therefore RET mutation testing is recommended. When establishing RET mutation status, tissue samples should be obtained if possible at the time of initiation of treatment rather than at the time of diagnosis (see sections 4.1 and 5.1).

Skin reactions
Rash and other skin reactions (including photosensitivity reactions and palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome) have been observed in patients who have received vandetanib. Mild to moderate skin reactions can be managed by symptomatic treatment, or by dose reduction or interruption. More severe skin reactions (such as Stevens-Johnson syndrome) may require systemic glucocorticosteroids and permanent discontinuation of vandetanib.

Care should be taken with sun exposure by wearing protective clothing and /or sunscreen due to the potential risk of phototoxicity reactions associated with vandetanib treatment.

Diarrhoea
Diarrhoea is a disease related symptom as well as a known undesirable effect of vandetanib. Routine anti-diarrhoeal agents are recommended for the treatment of diarrhoea. QTc and serum electrolytes should be monitored more frequently. If severe diarrhoea (CTCAE grade 3-4) develops, vandetanib should be stopped until diarrhoea improves. Upon improvement, treatment should be resumed at a reduced dose (see sections 4.2 and 4.8).

Haemorrhage
Caution should be used when administering vandetanib to patients with brain metastases, as intracranial haemorrhage has been reported.

Heart failure
Heart failure has been observed in patients who received vandetanib. Temporary or permanent discontinuation of therapy may be necessary in patients with heart failure. It may not be reversible on stopping vandetanib. Some cases have been fatal.

Hypertension
Hypertension, including hypertensive crisis, has been observed in patients treated with vandetanib. Patients should be monitored for hypertension and controlled as appropriate. If high blood pressure cannot be controlled with medical management, vandetanib should not be restarted until the blood pressure is controlled medically. Reduction in dose may be necessary (see section 4.8).

Patients with renal impairment
Vandetanib is not recommended for use in patients with moderate or severe renal impairment since there is limited data, and safety and efficacy have not been established (see sections 4.2, 5.1, and 5.2).

Patients with hepatic impairment
Vandetanib is not recommended for use in patients with hepatic impairment (serum bilirubin greater than 1.5 times upper limit of normal), since there is limited data in patients with hepatic impairment, and safety and efficacy have not been established. Pharmacokinetic data from volunteers, suggests that no change in starting dose is required in patients with mild, moderate or severe hepatic impairment (see sections 4.2 and 5.2).

Alanine aminotransferase elevations

Alanine aminotransferase elevations occur commonly in patients treated with vandetanib. The majority of elevations resolve while continuing treatment, others usually resolve after a 1-2 week interruption in therapy. Periodic monitoring of alanine aminotransferase is recommended.

Interstitial lung disease
Interstitial Lung Disease (ILD) has been observed in patients receiving vandetanib and some cases have been fatal. If a patient presents with respiratory symptoms such as dyspnoea, cough and fever, vandetanib treatment should be interrupted and prompt investigation initiated. If ILD is confirmed, vandetanib should be permanently discontinued and the patient treated appropriately.

CYP3A4 inducers
The concomitant use of vandetanib with strong CYP3A4 inducers (such as rifampicin, St Johns'Wort, carbamazepine, phenobarbital) should be avoided (see section 4.5).

CTN less than 500 pg/ml
The benefit of vandetanib in patients with CTN less than 500 pg/ml has not been determined, therefore use in patients with CTN < 500 pg/ml should be carefully considered because of the treatment related risks of vandetanib.

Patient Alert Card
All prescribers of Caprelsa must be familiar with the Physician Information and Management Guidelines. The prescriber must discuss the risks of Caprelsa therapy with the patient. The patient will be provided with the Patient Alert Card with each prescription.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Pharmacokinetic interactions
Effect of vandetanib on other medicinal products
In healthy subjects, the exposure for midazolam (CYP3A4 substrate) was not affected when given together with a single dose of vandetanib at 800 mg.

Vandetanib is an inhibitor of the organic cation 2 (OCT2) transporter. In healthy subjects with wild type for OCT2, the $AUC_{(0-t)}$ and C_{max} for metformin (OCT2 substrate) were increased by 74 % and 50 %, respectively and CL_R of metformin was decreased by 52% when given together with vandetanib. Appropriate clinical and/or laboratory monitoring is recommended for patients receiving concomitant metformin and vandetanib, and such patients may require a lower dose of metformin.

In healthy subjects, the $AUC_{(0-t)}$ and C_{max} for digoxin (P-gp) substrate) were increased by 23 % and 29 % respectively, when given together due to P-gp inhibition by vandetanib. Furthermore, the bradycardiac effect of digoxin may increase the risk of vandetanib QTc interval prolongation and Torsade de Pointes. Therefore, an appropriate clinical (e.g. ECG) and/or laboratory monitoring is recommended for patients receiving concomitant digoxin and vandetanib, and such patients may require a lower dose of digoxin. (For vandetanib monitoring, see section 4.2 Posology and method of administration and section 4.4 Special warnings and special precautions).

As regards other P-gp substrates such as dabigatran, clinical monitoring is recommended in case of combination with vandetanib

Effect of other medicinal products on vandetanib
In healthy subjects, no clinically significant interaction was shown between vandetanib (a single dose of 300mg) and the potent CYP3A4 inhibitor, itraconazole (repeated doses of 200mg once daily). In healthy male subjects, the exposure to vandetanib was reduced by 40% when given together with the potent CYP3A4 inducer, rifampicin. Administration of vandetanib with potent CYP3A4 inducers should be avoided.

In healthy subjects, the C_{max} for vandetanib was decreased by 15 % while the $AUC_{(0-t)}$ for vandetanib was not affected when given together with omeprazole. Neither the C_{max} nor the $AUC_{(0-t)}$ for vandetanib was affected when given together with ranitidine. Therefore no change in dose of vandetanib is required when vandetanib is given with either omeprazole or ranitidine.

Pharmacodynamic interactions

Biliary excretion of unchanged vandetanib is one of the excretion pathways for vandetanib. Vandetanib is not a substrate of multidrug resistance protein 2 (MRP2), p-glycoprotein (Pgp) or breast cancer resistance protein (BCRP).

Medicinal products known to prolong QTc interval
Vandetanib has been shown to prolong the ECG QTc interval; Torsades de pointes have been uncommonly reported. Therefore the concomitant use of vandetanib with medicinal products known to also prolong the QTc interval and/or induce Torsades de pointes is either contraindicated or not recommended depending on existing alternative therapies.

- Combinations contraindicated (see section 4.3): Cisapride, erythromycine intravenous (IV), toremifen, mizolastine, moxifloxacine, arsenic, Class I A and III antiarrhythmics
- Combinations not recommended: Methadone, haloperidol, amisulpride, chlorpromazine, sulpiride, zuclopenthixol, halofantrine, pentamidine and lumefantrine.

If there is no appropriate alternative therapy, not recommended combinations with vandetanib may be made with additional ECG monitoring of the QTc interval, evaluation of electrolytes and further control at onset or worsening of diarrhoea.

Results of a pharmacodynamic and pharmacokinetic interaction study indicated that co-administration with ondansetron in healthy patients appeared to have little effect on the pharmacokinetics of vandetanib, but had a small additive effect on the prolongation of the QTc interval of approximately 10 ms. Therefore, the concomitant use of ondansetron with vandetanib is not-recommended. If ondansetron is administered with vandetanib, closer monitoring of serum electrolytes and ECGs and aggressive management of any abnormalities is required.

Vitamin K antagonists

Due to the increased thrombotic risk in patients with cancer, the use of anticoagulation is frequent. In consideration of the high intra-individual variability of the response to anticoagulation, and the possibility of interaction between vitamin K antagonists and chemotherapy, an increased frequency of the INR (International Normalised Ratio) monitoring is recommended, if it is decided to treat the patient with vitamin K antagonists.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential
Women of childbearing potential must use effective contraception during therapy and for at least four months following the last dose.

Pregnancy
There is a limited amount of data on the use of vandetanib during pregnancy. As expected from its pharmacological actions, vandetanib has shown significant effects on all stages of female reproduction in rats (see section 5.3).

If vandetanib is used during pregnancy or if the patient becomes pregnant while receiving vandetanib, she should be apprised of the potential for foetal abnormalities or loss of the pregnancy. Treatment should only be continued in pregnant women if the potential benefit to the mother outweighs the risk to the foetus.

Breast-feeding
There are no data on the use of vandetanib in breast-feeding women. Vandetanib and/or its metabolites is excreted into milk in rats and found in plasma of pups following dosing to lactating rats (see section 5.3).

Breast-feeding is contraindicated while receiving vandetanib therapy.

Fertility
In rats, vandetanib had no effect on male fertility but impaired female fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies to establish the effects of vandetanib on ability to drive and use machines have been conducted. However, fatigue and blurred vision have been reported and those patients who experience these symptoms should observe caution when driving or using machines.

4.8 Undesirable effects

Overall summary of adverse drug reactions
The most commonly reported adverse drug reactions have been diarrhoea, rash, nausea, hypertension, and headache.

Adverse drug reactions during clinical trials
The following adverse reactions have been identified in clinical studies with patients receiving vandetanib as treatment for MTC. Their frequency is presented in Table 1, adverse drug reactions using Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS III), listed by MedDRA System Organ Class (SOC) and at the preferred term level and then by frequency classification. Frequencies of occurrence of undesirable effects are defined as: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100); rare (≥ 1/10,000 to < 1/1000); very rare (< 1/10,000) and not known (cannot be estimated from the available data). This section includes only data derived from completed studies where patient exposure is known.

Table 1 Adverse drug reactions and system organ class

System Organ Class	Very commom	Common	Uncommon
Infection and infestation disorders	Nasopharyngitis bronchitis, upper respiratory tract infections, urinary tract infections	Pneumonia, sepsis, influenza, cystitis, sinusitis, laryngitis, folliculitis, furuncle, fungal infection, pyelonephritis	Appendicitis, staphloccocal infection, diverticulitis, cellulitis, abdominal wall abscess
Endocrine disorders		Hypothyroidism	
Metabolism and nutrition disorders	Appetite decreased, Hypocalcaemia	Hypokalaemia, hypercalcaemia, hyperglycemia, dehydration, hyponatremia	Malnutrition

Psychiatric disorders	Insomnia, Depression	Anxiety	
Nervous sytem disorders	Headache, paresthesia, dysaesthesia, dizziness	Tremor, lethargy, loss of consciousness, balance disorders, dysgeusia	Convulsion, clonus, brain oedema
Eye disorders	Vision blurred, corneal structural change (including corneal deposits and corneal opacity)	Visual impairment, halo vision, photopsia, glaucoma, conjunctivitis, dry eye, keratopathy	Cataract, accomodation disorders
Cardiac disorders	Prolongation of ECG QTc interval(*) (**)		Heart failure, acute heart failure, rate and rhythm disorders, cardiac conduction disorders, ventricular arrhythmia and cardiac arrest
Vascular disorders	Hypertension	Hypertensive crisis, ischemic cerebrovascular conditions	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Epistaxis, hemoptysis, pneumonitis	Respiratory failure, pneumonia aspiration
Gastrointestinal disorders	Abdominal pain, diarrhoea, nausea, vomiting, dyspepsia	Colitis, dry mouth, stomatitis, dysphagia, constipation, gastritis, gastrointestinal haemorrhage	Pancreatitis, peritonitis, ileus, intestinal perforation, faecal incontinence
Hepatobiliary disorders		Cholelithiasis	
Skin and subcutaneous tissue disorders	Photosensitivity reaction, rash and other skin rections (including acne, dry skin, dermatitis, pruritis), nail disorders	Palmar-plantar erythrodysaesthiesia syndrome, alopecia	Bullous dermatitis
Renal and urinary disorders	Proteinuria, nephrolithiasis	Dysuria, hematuria, renal failure, pollakiuria, micturition urgency	Chromaturia, anuria
General disorders and administration site conditions	Asthenia, fatigue, pain, oedema	Pyrexia	Impaired healing
Investigations	ECG QTc interval prolonged	Increase of serum ALT and AST, weight decreased blood creatinine increased	Increased haemoglobin,serum amylase increased

* 13.4% vandetanib patients had QTc (Bazett's) ≥ 500 ms compared with 1.0% placebo patients. QTcF prolongation was > 20 ms in over 91% of patients, > 60 ms in 35%, > 100 ms in 1.7%. Eight percent of patients had a dose reduction due to QTc prolongation.

** including two deaths in patients with QTc > 550 ms (one due to sepsis and one due to heart failure)

Events such as Torsades de pointes, Stevens-Johnson syndrome, erythema multiforme, interstitial lung disease (sometimes fatal) and PRES (RPLS) have occurred in patients treated with vandetanib monotherapy. It is expected that these would be uncommon adverse reactions in patients receiving vandetanib for MTC.

Ocular events such as blurred vision are common in patients who received vandetanib for MTC. Scheduled slit lamp examinations have revealed corneal opacities (vortex keratopathies) in treated patients; however routine slit lamp examinations are not required for patients receiving vandetanib.

At various exposure durations, median haemoglobin levels in patients treated with vandetanib were increased by 0.5-1.5 g/dl compared to baseline.

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

There is no specific treatment in the event of overdose with vandetanib and possible symptoms of overdose have not been established. An increase in the frequency and severity of some adverse reactions, like rash, diarrhoea and hypertension was observed at multiple doses at and above 300 mg in healthy volunteer studies and in patients. In addition, the possibility of QTc prolongation and Torsades de pointes should be considered.

Adverse reactions associated with overdose are to be treated symptomatically; in particular, severe diarrhoea must be managed appropriately. In the event of an overdose, further doses must be interrupted, and appropriate measures taken to assure that an adverse event has not occurred, i.e. ECG within 24 hours to determine QTc prolongation. Adverse reactions associated with overdose may be prolonged due to the long half-life of vandetanib (see section 5.2).

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic Group: antineoplastic agent, protein kinase inhibitor, ATC Code: L01XE12

Mechanism of action and pharmacodynamic effects
Vandetanib is a potent inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor-2 (VEGFR-2 also known as kinase insert domain containing receptor [KDR]), epidermal growth factor receptor (EGFR) and RET tyrosine kinases. Vandetanib is also a sub-micromolar inhibitor of vascular endothelial receptor-3 tyrosine kinase.

Vandetanib inhibits VEGF-stimulated endothelial cell migration, proliferation, survival and new blood vessel formation in *in vitro* models of angiogenesis. In addition, vandetanib inhibits epidermal growth factor (EGF)-stimulated EGF receptor tyrosine kinase in tumour cells and endothelial cells. Vandetanib inhibits EGFR-dependent cell proliferation and cell survival *in vitro*. Vandetanib also inhibits both wild type and the majority of mutated, activated forms of RET, and significantly inhibits the proliferation of MTC cell lines *in vitro*.

In vivo vandetanib administration reduced tumour cell-induced angiogenesis, tumour vessel permeability, tumour microvessel density, and inhibited tumour growth of a range of human xenograft tumour models in athymic mice. Vandetanib also inhibited the growth of MTC xenograft tumours *in vivo*.

The precise mechanism of action of vandetanib in locally advanced or metastatic MTC is unknown.

Clinical efficacy and safety

Clinical data from MTC

A randomized, double-blind, placebo--controlled study (Study 58) was conducted to demonstrate safety and efficacy of vandetanib 300 mg versus placebo. This study included 331 patients with unresectable locally advanced or metastatic MTC. Only patients with CTN ≥ 500 pg/mL (conventional units) or ≥ 146.3 pmol/L (international standard units) were enrolled. Of the patients enrolled in the study 10 patients on vandetanib and 4 on placebo (4% of all patients) had a world health organization performance status (WHO PS) score of ≥ 2 and 28 (12.1%) patients on vandetanib and 10 (10.1%) on placebo had cardiac impairment. Cardiac impairment was defined as patients with previous cardiovascular abnormality.

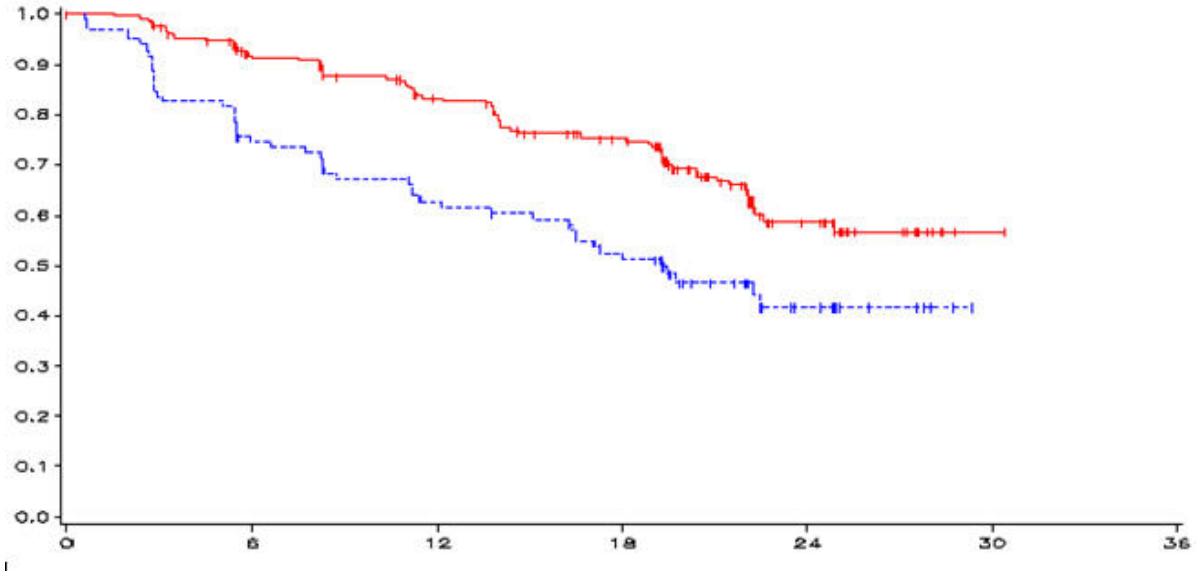
The primary objective of this study was to demonstrate an improvement in progression-free survival (PFS) with vandetanib compared to placebo. The secondary endpoints were evaluation of overall objective response rate (ORR), disease control rate (DCR) defined as, partial response (PR) or complete response (CR) or stable disease (SD) lasting at least 24 weeks, duration of response (DOR), time to worsening of pain based on Brief Pain Inventory (BPI) worst pain scale, and overall survival (OS). The PFS primary endpoint, ORR and DCR were based on centralized, independent blinded review of the imaging data. Biochemical response with vandetanib as compared to placebo as measured by CTN and CEA was also assessed as secondary endpoints.

Patients were treated with vandetanib or placebo until they reached objective disease progression. Upon objective disease progression based on the investigator's assessment, patients were discontinued from blinded study treatment and given the option to receive open-label vandetanib. Twenty-eight of the 231 patients (12.1%) on vandetanib and 3 of the 99 (3.0%) on placebo discontinued treatment because of an adverse event. Fourteen of the 28 patients (50%) who stopped vandetanib for an adverse event discontinued without a dose reduction. Five out of 6 patients (83%) with moderate renal failure who were treated with vandetanib had a dose reduction to 200 mg for adverse reaction; 1 patient required a further reduction to 100 mg.

The result of the primary analysis of PFS showed a statistically significant improvement in PFS for patients randomized to vandetanib compared to placebo (Hazard Ratio (HR) = 0.46; 95% Confidence Interval (CI) = 0.31-0.69; p=0.0001).

The median PFS for patients randomized to vandetanib has not been reached; however, based on statistical modeling of data observed up to the 43rd percentile, the median PFS is predicted to be 30.5 months with 95% confidence interval 25.5 to 36.5 months. The median PFS for patients randomized to placebo was 19.3 months. At 12 months, the proportion of patients alive and progression-free was 192 (83%) for patients randomized to vandetanib and 63 (63%) for patients randomized to placebo. In the vandetanib arm, a total of 73 (32%) patients progressed: 64 (28%) by response evaluation criteria in solid tumours (RECIST) progression and 9 (4%) by death in the absence of progression. The remaining 158 patients (68%) were censored in the analysis of PFS. In the placebo arm, a total of 51 (51%) of patients had progressed: 46 (46%) by RECIST progression and 5 (5%) by death in the absence of progression. The remaining 49 patients (49%) were censored in the analysis of PFS.

Fig 1. Kaplan Meier plot of PFS



months	0	6	12	18	24	30	36
n-vandetanib	231	196	169	140	40	1	0
n-placebo	100	71	57	45	13	0	0

____ vandetanib 300 mg, ------ placebo, y-axis=PFS, x-axis=time in months, n-vandetanib=number of patients at risk-vandetanib, n-placebo=number of patients at risk-placebo

HR = 0.46, 95%CI (0.31-0.69), p = 0.0001

PFS	N	Median PFS	HR	95% CI	p-value
Vandetanib 300 mg	73/231 (32%)	Not reached (predicted 30.5 months)	0.46	0.31, 0.69	0.0001
Placebo	51/100 (51%)	19.3 months			

At the time of the primary analysis of PFS, 48 (15%) of the patients had died, and there was no significant difference in overall survival between treatment groups (HR = 0.89; = 99.98%CI = 0.28-2.85; p=0.712). At the time of this analysis, 32 patients (14%) on the vandetanib arm and 16 patients (16%) on the placebo arm had died.

Most (95% of the patients) had metastatic disease. Fourteen patients treated with vandetanib, and 3 with placebo had unresectable locally advanced disease only. There is limited clinical experience with vandetanib in patients with unresectable locally advanced disease and without metastasis.

Statistically significant advantages were seen for vandetanib for the secondary endpoints of response rate, disease control rate, and biochemical response.

Table 2 Summary of other efficacy findings in study 58

ORR[a]	**N**	**Response rate**	**OR[b]**	**95% CI**	**p-value**
Vandetanib 300 mg	104/231	45%	5.48	2.99, 10.79	< 0.0001
Placebo	13/100	13%			
DCR[a]	**N**	**Response rate**	**OR[b]**	**95% CI**	**p-value**
Vandetanib 300 mg	200/231	87%	2.64	1.48, 4.69	0.001

Placebo	71/100	71%			
CTN Response	**N**	**Response rate**	**OR[b]**	**95% CI**	**p-value**
Vandetanib 300 mg	160/231	69%	72.9	26.2, 303.2	< 0.0001
Placebo	3/100	3%			
CEA Response	**N**	**Response rate**	**OR[b]**	**95% CI**	**p-value**
Vandetanib 300 mg	119/231	52%	52.0	16.0, 320.3	< 0.0001
Placebo	2/100	2%			

a Overall response rate = complete + partial responses. Disease control rate = response rate + stable disease at 24 weeks. Intent-to-treat (ITT) analysis includes patients who received open-label vandetanib before progression according to the central read.

b OR=Odds Ratio. A value > 1 favors vandetanib. The analysis was performed using a logistic regression model with treatment as the only factor.

N=Number of events/number of randomised patients;

A statistically significant advantage was seen for vandetanib for the secondary endpoint of time to worsening of pain (derived as a composite endpoint using the worst pain score from BPI and patient reported opioid analgesic use) (vandetanib 49%, placebo 57%, HR 0.61, 97.5%CI 0.43-0.87, p< 0.006: 8 vs. 3 months). There were no statistically significant differences observed for the exploratory endpoint of diarrhoea (reported as stool frequency).

RET mutation status in Study 58

In Study 58, RET mutation testing was performed by using the polymerase chain reaction (PCR) based Amplification Refractory Mutation System (ARMS) assay for the M918T mutation, and direct sequencing of DNA for mutations in exons 10, 11, 13, 14, 15 and 16 (site of M918T mutation) on all sporadic patients where DNA was available (297/298).

However, RET status could not be tested in a large proportion of patients (mainly because of unavailable results for direct sequencing of DNA) and response rate was somewhat lower in the patients with unknown RET status compared with RET mutation positive status: 51.8% vs. 35.9 % respectively. In the blinded comparison of vandetanib vs. placebo, only 2 patients known to be RET negative at all 6 exons received vandetanib and none demonstrated responses.

A post-hoc subgroup analysis of RET negative status based on absence of M918T mutation of the pivotal study 58 was performed. A patient was considered to have a RET mutation if either an M918T mutation by the ARMS assay, or a RET mutation in any exons sequenced was present in the tumour. Actually 79 patients were identified by absence of an M918T mutation and no RET mutation identified at any of the other 6 exons tested but in 71 of such patients sequencing of the 6 exons was incomplete. M918T mutation is the most frequent mutation observed in patients with sporadic MTC; however it cannot be ruled out that some patients tested RET negative for M918T mutation might be positive for mutation on other exons.

Results according to RET status (positive, unknown and RET M918T mutation negative definition) are presented in Table 3.

Table 3: Summary of efficacy findings in a segment of patients according to RET mutation status

	Patients with documented RET mutation (n=187)	Patients with no M918T mutation and other mutations not tested or negative (n=79)*
Objective response rate (vandetanib arm)	52%	35%
Efficacy endpoint PFS HR (95%) confidence interval	0.45 (0.26, 0.78)	0.57 (0.29, 1.13)

*RET mutation status was obtained at the time of diagnosis in a majority of patients and could have changed since.

Paediatric population
The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with vandetanib in one or more subsets of the paediatric population in hereditary medullary thyroid carcinoma (see 4.2 for information on paediatric use).

This medicinal product has been authorized under a so called "conditional approval" scheme. This means that further evidence on this medicinal product is awaited. The European Medicines Agency (EMA) will review new information on the product every year and this SmPC will be updated as necessary.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption
Following oral administration of vandetanib absorption is slow with peak plasma concentrations typically achieved at a median of 6 hours, range 4-10 hours, after dosing. Vandetanib accumulates approximately 8-fold on multiple dosing with steady state achieved from approximately 2 months.

Distribution
Vandetanib binds to human serum albumin and alpha-1-acid-glycoprotein with *in vitro* protein binding being approximately 90%. In *ex vivo* plasma samples from colorectal cancer patients at steady state exposure after 300 mg once daily, the mean percentage protein binding was 93.7% (range 92.2 to 95.7%). The pharmacokinetics of vandetanib at the 300 mg dose in MTC patients are characterised by a volume of distribution of approximately 7450 l.

Biotransformation
Following oral dosing of ^{14}C- vandetanib, unchanged vandetanib and metabolites vandetanib N-oxide and N-desmethyl vandetanib were detected in plasma, urine and feces. A glucuronide conjugate was seen as a minor metabolite in excreta only. N-desmethyl-vandetanib is primarily produced by CYP3A4, and vandetanib-N-oxide by flavin-containing monooxygenase enzymes (FM01 and FMO3). N-desmethyl-vandetanib and vandetanib-N-oxide circulate at concentrations of approximately 11% and 1.4% of those of vandetanib.

Elimination
The pharmacokinetics of vandetanib at the 300 mg dose in MTC patients are characterised by a clearance of approximately 13.2 l/h. and plasma half-life of approximately 19 days. Within a 21 day collection period after a single dose of ^{14}C-vandetanib, approximately 69% was recovered with 44% in faeces and 25% in urine. Excretion of the dose was slow and further excretion beyond 21 days would be expected based on the plasma half-life.

Special populations

Renal impairment
A single dose pharmacokinetic study in volunteers indicated that exposure to vandetanib is enhanced (up to 1.5, 1.6 and 2-fold) in mild, moderate and severe renal impaired subjects respectively compared to subjects with normal renal function (see sections 4.2, 4.4 and 4.5).

Hepatic impairment
A single dose pharmacokinetic study in volunteers indicated that hepatic impairment did not affect exposure to vandetanib. There is limited data in patients with hepatic impairment (serum bilirubin greater than 1.5 times upper limit of normal (see sections 4.2 and 4.4).

Food Effect
Exposure to vandetanib is not affected by food.

5.3 Preclinical safety data

Vandetanib has shown no mutagenic or clastogenic potential.

In repeat-dose toxicity studies of up to 9 months duration, effects included emesis, body weight loss and diarrhoea in dogs and physeal dysplasia in young dogs and rats with open growth plates. In rats, effects on teeth, kidney and skin were noted. These findings occurred at clinically-relevant plasma concentrations, were largely reversible within 4 weeks of cessation of dosing and were attributable to inhibition of vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) or EGFR.

Effects noted in other studies included inhibition of human ether-a-go-go related gene (hERG) current and prolongation of QTc interval in dogs. Elevation of systolic and diastolic blood pressure was observed in rats and dogs. In mice, vandetanib was shown to delay but not prevent wound healing. Vandetanib also showed evidence of phototoxic potential in an *in vitro* cytotoxicity assay. In an animal model of wound-healing, mice dosed with vandetanib had reduced skin-breaking strength compared with controls. This suggests that vandetanib slows but does not prevent wound healing. The appropriate interval between discontinuation of vandetanib and subsequent elective surgery required to avoid the risks of impaired wound healing has not been determined. In clinical studies, a small number of patients had surgery while receiving vandetanib and there were no reported wound healing complications.

Reproductive toxicology
Vandetanib had no effect on fertility in male rats. In a female fertility study, there was a trend towards increased oestrus cycle irregularity, a slight reduction in pregnancy incidence and increase in implantation loss. In a repeat-dose toxicity study in rats, there was a decrease in the number of *corpora lutea* in the ovaries of rats given vandetanib for 1 month.

In rats, embryofoetal toxicity was evident as foetal loss, delayed foetal development, heart vessel abnormalities and precocious ossification of some skull bones. In a rat pre- and post-natal development study, at doses producing maternal toxicity during gestation and/or lactation, vandetanib increased pre-birth loss and reduced post-natal pup growth. Vandetanib was excreted into milk in rat and found in plasma of pups following dosing to lactating rats.

Carcinogenicity
Vandetanib has shown no carcinogenic potential in a transgenic mouse carcinogenicity study.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core
Calcium hydrogen phosphate dihydrate

Microcrystalline cellulose
Crospovidone (type A)
Povidone (K 29-32)
Magnesium stearate

Film-coating
Hypromellose
Macrogol (300)
Titanium dioxide (E171)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

4 years.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30°C.

6.5 Nature and contents of container

PVC/ PVDC/Alu blisters, sealed with aluminium foil, each containing 30 film-coated tablets.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sweden

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/11/749/002

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 17 February 2012

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu

ANNEX II

A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

E. SPECIFIC OBLIGATION TO COMPLETE POST-AUTHORISATION MEASURES FOR THE CONDITIONAL MARKETING AUTHORISATION

A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

AstraZeneca UK Ltd.
Silk Road Business Park
Macclesfield, Cheshire SK10 2NA
United Kingdom

The printed package leaflet of the medicinal product must state the name and address of the manufacturer responsible for the release of the concerned batch.

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic Safety Update Reports**

The marketing authorisation holder shall submit periodic safety update reports for this product in accordance with the requirements set out in the list of Union reference dates (EURD list)) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and published on the European medicines web-portal.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk Management Plan (RMP)**

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the Marketing Authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

When the submission of a PSUR and the update of a RMP coincide, they should be submitted at the same time.

An updated RMP shall be submitted annually until renewal.

- **Additional risk minimisation measures**

Prior to launch of the product in each Member State, the Marketing Authorisation Holder shall agree the content and format of the educational material with the national competent authority.

The Marketing Authorisation Holder (MAH) should ensure that, at launch and thereafter, all Healthcare Professionals who are expected to use and/or prescribe Caprelsa are provided with an Educational pack.

The educational pack should contain the following:
- Summary of Product Characteristics and Package Leaflet
- Educational material for Healthcare Professionals
- Patient Alert Cards (text as agreed by the CHMP)

The educational material for Healthcare Professionals should contain the following key elements:
- Vandetanib prolongs the QTc interval and can cause Torsades de pointes and sudden death
- Vandetanib treatment must not be started in patients:
    - Whose ECG QTc interval is greater than 480 msec
    - Who have congenital long QTc syndrome
    - Who have a history of Torsades de pointes unless all risk factors that contributed to Torsades have been corrected.
- The need for an ECG, and serum levels of potassium, calcium and magnesium and thyroid stimulating hormone (TSH) and the times and situations when it should be performed
- Patients who develop a single value of corrected ECG QTc interval of at least 500 msec should stop taking vandetanib. Dosing can be resumed at a reduced dose after return of the ECG QTc interval to pretreatment status has been confirmed and correction of possible electrolyte imbalance has been made.
- If QTc increases markedly but stays below 500 msec, the advice of a cardiologist should be sought.
- Details of medicinal products where the co-administration of vandetanib is either contraindicated or not recommended.
- That vandetanib may cause Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) also known as Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS)
- PRES should be considered in any patient presenting with seizures, headache, visual disturbances, confusion or altered mental function. Brain MRI should be performed in any patient presenting with seizures, confusion or altered mental status.
- The need to counsel patients about the risk of prolonged QTc and PRES and inform them of what symptoms and signs to be aware of and the actions to take
- The role and use of the Patient Alert Card

E. SPECIFIC OBLIGATION TO COMPLETE POST-AUTHORISATION MEASURES FOR THE CONDITIONAL MARKETING AUTHORISATION

This being a conditional marketing authorisation and pursuant to Article 14(7) of Regulation (EC) No 726/2004, the MAH shall complete, within the stated timeframe, the following measures:

Description	Due date
An open label trial based on a CHMP approved protocol, comparing RET negative and RET positive patients with sporadic medullary thyroid cancer treated with vandetanib. The study will include approximately 60 % of patients who receive vandetanib within the EU. Inclusion criteria: to meet criteria based on SmPC indication. In addition, RET mutation negative patients who do not receive vandetanib due to RET status or contraindication will be allowed to enrol and followed. Exclusion Criteria: limited to contraindications outlined in section 4.3 of the SmPC	December 2015

Data to be collected on study: • History and physical examination • RET mutation status • Patients not required to have tissue biopsy to determine RET status for enrolment RET mutation status: Patients will not be required to have a fresh tissue biopsy to determine RET status before enrolment. However investigator should be strongly requested to obtain a recent sample for determination of the RET status as often as possible, even in patients previously tested at an earlier stage of their disease. Determination of RET status should be made preferably just prior to the initiation of treatment. Tissue type used for assay, date of tissue biopsy, assay type and definition used for RET mutation positive and negative will be collected. RET mutation negative patients who do not receive vandetanib due to RET status or contraindication will be allowed to enrol and followed. RET mutation status should be assessed according to pre-defined mutational analysis, where type of test and exons to be analyzed are protocol pre-specified. • Safety Assessments at each visit including QT prolongation information. • Objective tumour responses / duration of response / progression • Assessed in accordance with study physicians normal medical practice Within a centre, patients will be assessed for efficacy in a consistent manner, irrespective of their RET status at pre-defined time points • Method used for assessment (e.g. CT, MRI) Disease status at each efficacy visit: objective response, stable disease or progressive disease. • The final analysis will be performed when at least 40 patients identified with RET mutation and 40 patients identified without evidence of RET mutation have been enrolled into the study and received vandetanib for 14 months. The total duration of the study is expected to be 38 months. Analyses: • The study will run for 2 years and at pre-specified times, the data will be collected and analyzed (e.g., 12 months and 24 months) • Objective response rate, progression status and DCR in the overall population, RET mutation negative and RET mutation positive patients • Safety analyses in the overall population, RET mutation negative and RET mutation positive patients	

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON OF CAPRELSA 100 mg

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Caprelsa 100 mg film-coated tablets
vandetanib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each tablet contains 100 mg vandetanib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

30 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30°C.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sweden

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/11/749/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Caprelsa 100 mg

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTER OF CAPRELSA 100 mg

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Caprelsa 100 mg tablets
vandetanib

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca AB

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON OF CAPRELSA 300 mg

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Caprelsa 300 mg film-coated tablets
vandetanib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each tablet contains 300 mg vandetanib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

30 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30°C.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sweden

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/11/749/002

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Caprelsa 300 mg

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTER OF CAPRELSA 300 mg

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Caprelsa 300 mg tablets
vandetanib

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca AB

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient
Caprelsa 100 mg film-coated tablets
vandetanib

▼This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

In addition to this leaflet you will be given the Patient Alert Card, which contains important safety information that you need to know before you are given Caprelsa and during treatment with Caprelsa.

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet and the patient alert card. You may need to read it again.
- It is important that you keep the Alert Card with you during treatment.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet:
1. What Caprelsa is and what it is used for
2. What you need to know before you take Caprelsa
3. How to take Caprelsa
4. Possible side effects
5. How to store Caprelsa
6. Contents of the pack and other information

1. What Caprelsa is and what it is used for

Caprelsa is used to treat medullary thyroid cancer that cannot be removed by surgery or has spread to other parts of the body.

Caprelsa works by slowing down the growth of new blood vessels in tumours (cancers). This cuts off the supply of food and oxygen to the tumour. Caprelsa may also act directly on cancer cells to kill them or slow down their growth.

2. What you need to know before you take Caprelsa

Do not take Caprelsa
- if you are allergic (hypersensitive) to vandetanib or any of the other ingredients of this medicine (listed in Section 6).
- if you have a heart problem that you were born with called ‘congenital long QTc syndrome’. This is seen on an electrocardiogram (ECG).
- if you are breast-feeding.
- if you are taking any of the following medicines: arsenic, cisapride (used to treat heartburn), erythromycine intravenous and moxifloxacine (used to treat infection), toremifene (used to treat breast cancer), mizolastine (used to treat allergies), Class IA and III antiarrhythmics (used to control heart rhythm).

Do not take Caprelsa if any of the above applies to you. If you are not sure, talk to your doctor.

Warnings and precautions

Talk to your doctor or pharmacist before taking Caprlesa if you are sensitive to the sun. Some people who are taking Caprelsa become more sensitive to the sun. This can cause sunburn. While you are taking Caprelsa, protect yourself when you go outside by always using sunscreen and wearing clothes to avoid exposure to the sun.

Monitoring of your blood and your heart:

Your doctor or nurse should perform tests to check the levels of your blood potassium, calcium, magnesium, and thyroid-stimulating hormone (TSH) as well as the electrical activity of your heart with a test called an electrocardiogram (ECG). You should have these tests:

- Before starting Caprelsa
- Regularly during Caprelsa treatment
- 1, 3 and 6 weeks after starting Caprelsa
- 12 weeks after starting Caprelsa
- Every 3 months thereafter
- If your doctor or pharmacist changes your dose of Caprelsa
- If you start taking medicines that affect your heart
- As instructed by your doctor or pharmacist

Other medicines and Caprelsa

Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines, including medicines that you buy without a prescription and herbal medicines. This is because Caprelsa can affect the way some medicines work and some medicines can have an effect on Caprelsa.

Tell your doctor or pharmacist if you are taking any of the following medicines:

- itraconazole, ketoconazole, ritonavir, clarithromycin, rifampicin and moxifloxacine (medicines used to treat infections)
- carbamazepine and phenobarbital (used to control seizures)
- ondansetron (used to treat nausea and vomiting)
- cisapride (used to treat heart burn), pimozide (used to treat uncontrolled repeated movements of the body and verbal outbursts) and halofantrine and lumefantrine (used to treat malaria)
- methadone (used to treat addiction), haloperidol, chlorpromazine, sulpiride, amisulpride, and zuclopenthixol, (used to treat mental illness)
- pentamidine (used to treat infection)
- Vitamin K antagonists and dabigatran often referred to as ‘blood thinners’
- Cyclosporine and tacrolimus (used to treat transplant rejection), digoxin (used to treat irregular heart rate), and metformin (used to control your blood sugar)
- Proton pump inhibitors (used to treat heartburn)

You will also find this information in the Patient Alert Card you have been given by your doctor. It is important that you keep this Alert Card and show it to your partner or caregivers.

Pregnancy and breast-feeding

Talk to your doctor before taking Caprelsa if you are pregnant or trying to become pregnant. This is because Caprelsa may harm an unborn child. Your doctor will discuss with you the benefits and risks of taking Caprelsa during this time.

- If you may become pregnant you must use effective contraception when you are taking Caprelsa and for at least four months after the last dose of Caprelsa.

You must not breast-feed during treatment with Caprelsa for the safety of your baby.

Driving and using machines

Use caution before driving or using machines. Keep in mind Caprelsa may make you feel tired, weak, or cause blurred vision.

3. How to take Caprelsa

Always take this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

- The recommended dose is 300 mg each day.
- Take Caprelsa about the same time each day.
- Caprelsa may be taken with or without food.

If you have trouble swallowing the tablet
If you have trouble swallowing the tablet, you can mix it with water as follows:
- Take half a glass of still (non-carbonated) water. Only use water, do not use any other liquids.
- Put the tablet into the water.
- Stir the tablet until it has dispersed into the water. This may take about 10 minutes.
- Then drink it straight away.

To make sure there is no medicine left, refill the glass halfway with water and drink it.

If you get side effects
If you get side effects always tell your doctor. Your doctor may tell you to take Caprelsa at a lower dose (such as two 100 mg tablets or one 100 mg tablet). Your doctor may also prescribe other medicines to help control your side effects. The side effects of Caprelsa are listed in Section 4.

If you take more Caprelsa than you should
If you take more Caprelsa than you have been prescribed, talk to a doctor or go to a hospital straight away.

If you forget to take Caprelsa
What to do if you forget to take a tablet depends on how long it is until your next dose.
- **If it is 12 hours or more until your next dose**: Take the missed tablet as soon as you remember. Then take the next dose at the normal time.
- **If it is less than 12 hours until your next dose**: Skip the missed dose. Then take the next dose at the normal time.

Do not take a double dose (two doses at the same time) to make up for a forgotten tablet.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them. If you get side effects, your doctor may tell you to take Caprelsa at a lower dose. Your doctor may also prescribe other medicines to help control your side effects.

Tell your doctor straight away if you notice any of the following side effects – you may need urgent medical treatment:
- Fainting, dizziness or heart rhythm changes. These may be signs of a change in the electrical activitiy of your heart. They are seen in 8% of people taking Caprelsa for medullary thyroid cancer. Your doctor may recommend you take Caprelsa at a lower dose or stop taking Caprelsa. Caprelsa has uncommonly been associated with life-threatening changes in heart rhythm.
- Severe skin reactions affecting large areas of your body. The signs may include redness, pain, ulcers, blisters and shedding of the skin. The lips, nose, eyes and genitals may also be affected. These may be common (affecting less than 1 in 10 people) or uncommon (affects less than 1 in 100 people) depending on the type of skin reaction.
- Severe diarrhoea.
- Serious breathlessness, or sudden worsening breathlessness, possibly with a cough or a high temperature (fever). This may mean that you have an inflammation of the lungs called

'interstitial lung disease'. This is uncommon (affects less than 1 in 100 people) but can be life-threatening.
- Seizures, headache, confusion or finding it difficult to concentrate. These may be signs of a condition called RPLS (Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome). These usually go away when Caprelsa is stopped. RPLS is uncommon (affects less than 1 in 100 people).

Tell your doctor straight away if you notice any of the side effects above.

Other side effects include:
Very common (affects more than 1 in 10 people):
- Diarrhoea. Your doctor may prescribe a medicine to treat this. If it gets severe, tell your doctor straight away.
- Abdominal pain.
- Skin rash or acne.
- Depression.
- Tiredness.
- Feeling sick (nausea).
- Upset stomach (dyspepsia).
- Nail disorders.
- Being sick (vomiting).
- Loss of appetite (anorexia).
- Weakness (asthenia).
- High blood pressure.Your doctor may prescribe a medicine to treat this.
- Headache.
- Fatigue.
- Trouble sleeping (insomnia).
- Inflammation of the nasal passages.
- Inflammation of the main air passages to the lungs.
- Upper respiratory tract infections.
- Urinary tract infections.
- Numbness or tingling of the skin.
- Abnormal sensation of the skin.
- Dizziness.
- Pain.
- Swelling caused by excess fluid (oedema).
- Stones or calcium deposits in the urinary tract (nephrolithiasis).
- Blurred vision, including mild changes in the eye which can lead to blurred vision (corneal opacity).
- Sensitivity of the skin to sunlight. While you are taking Caprelsa, protect yourself when you go outside by always using sun cream and wearing clothes to avoid exposure to the sun.

Common (affects less than 1 in 10 people)
- Dehydration.
- Severe high blood pressure.
- Weight loss.
- Stroke or other conditions where the brain may not get enough blood.
- A type of rash that affects the hands and feet (hand foot syndrome).
- Sore mouth (stomatitis).
- Dry mouth.
- Pneumonia.
- Toxins in the blood as a complication of infection.
- Flu.
- Inflammation of the urinary bladder.
- Inflammation of the sinuses.
- Inflammation of the voice box (larynx).

- Inflammation of a follicle, especially a hair follicle.
- Boil.
- Fungal infection.
- Kidney infection.
- Loss of body fluid (dehydration).
- Anxiety.
- Tremor.
- Drowsiness.
- Fainting.
- Feeling unsteady.
- Increased pressure in the eye (glaucoma).
- Coughing up of blood.
- Inflammation of the lung tissue.
- Difficulty swallowing.
- Constipation.
- Inflammation of the lining of the stomach (gastritis).
- Gastrointestinal bleeding.
- Gallstones (cholelithiasis).
- Painful urination.
- Kidney failure.
- Frequent urination.
- Urgent desire to urinate.
- Fever.
- Nose bleed (epistaxis).
- Dry eye.
- An irritation of the eyes (conjunctivitis).
- Visual impairment.
- Halo vision.
- Seeing flashes of light (photopsia).
- Disorder of the cornea of the eye (keratopathy).
- A type of diarrhoea (colitis).
- Loss of hair from the head or body (alopecia).
- Changes in taste of foods (dysgeusia).

Uncommon (affects less than 1 in 100 people)
- Heart failure.
- Inflammation of the appendix (appendicitis).
- Bacterial infection.
- Inflammation of the diverticula (small bulging pouches that can form in your digestive system).
- Bacterial skin infection.
- Abdominal wall abscess.
- Malnutrition.
- Involuntary muscle contraction (convulsions).
- Rapidly alternating muscular contraction and relaxation (clonus).
- Swelling of the brain.
- Clouding of the lens of the eye.
- Heart rate and rhythm disorders.
- Loss of heart function.
- Failure of the lungs to function properly.
- Pneumonia that happens when you breathe in foreign matter into your lungs.
- Bowel obstruction.
- Hole in your bowel.
- Inability to control your bowel movements.
- Abnormal color of urine.

- Lack of urine.
- Inability to heal properly.
- Inflammation of the pancreas (pancreatitis).
- Blistering of skin (bullous dermatitis).

The following side effects may be shown in tests that may be carried out by your doctor:
- Protein or blood in your urine (shown in a urine test).
- Heart rhythm changes (shown in an ECG). Your doctor may tell you to stop taking Caprelsa or take Caprelsa at a lower dose.
- Abnormalities in your liver or pancreas (shown in blood tests). These do not usually cause symptoms but your doctor may want to monitor them.
- Decreased levels of calcium in your blood. Your doctor may need to prescribe or change your thyroid hormone treatment.
- Decreased levels of potassium in your blood.
- Increased levels of calcium in your blood.
- Increased levels of glucose in your blood.
- Decreased levels of sodium in your blood.
- Decrease in thyroid function.
- Increased levels of red cells in your blood.

If any of the side effects gets serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, please tell your doctor or pharmacist **straight away**.

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor,pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Caprelsa

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the blister and the carton after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Do not store above 30°C.

Do not throw away medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Caprelsa contains
- The active substance is vandetanib. Each tablet contains 100 mg of vandetanib.
- The other ingredients are calcium hydrogen phosphate dihydrate, microcrystalline cellulose, crospovidone (type A), povidone (K29-32), magnesium stearate, hypromellose, macrogol and titanium dioxide (E171).

What Caprelsa looks like and contents of the pack
Caprelsa 100 mg is a white round film-coated tablet with “Z100” imprinted on one side .

Caprelsa comes in blister packs of 30 tablets.

Marketing Authorisation Holder

AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Sweden

Manufacturer
AstraZeneca UK Limited, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, United Kingdom

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

България
АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 (2) 44 55 000

Česká republika
AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Danmark
AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα
AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España
AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France
AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska
AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland
AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) Ltd
Tel: +353 1609 7100

Ísland
Vistor hf.

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg
AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Magyarország
AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta
Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich
AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska
AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 874 35 00

Portugal
AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România
AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija
AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika
AstraZeneca AB, o.z.

Sími: +354 535 7000

Italia
AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland
AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

This leaflet was last revised in

This medicine has been given 'conditional approval'. This means that there is more evidence to come about this medicine.
The European Medicines Agency will review new information on the medicine at least every year and this leaflet will be updated as necessary.

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu

Package leaflet: Information for the patient
Caprelsa 300 mg film-coated tablets
vandetanib

▼This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

In addition to this leaflet you will be given the Patient Alert Card, which contains important safety information that you need to know before you are given Caprelsa and during treatment with Caprelsa.

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet and the patient alert card. You may need to read it again.
- It is important that you keep the Alert Card with you during treatment.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any of the side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet:

1. What Caprelsa is and what it is used for
2. What you need to know before you take Caprelsa
3. How to take Caprelsa
4. Possible side effects
6. How to store Caprelsa
6. Contents of the pack and other information

1. What Caprelsa is and what it is used for

Caprelsa is used to treat medullary thyroid cancer that cannot be removed by surgery or has spread to other parts of the body.

Caprelsa works by slowing down the growth of new blood vessels in tumours (cancers). This cuts off the supply of food and oxygen to the tumour. Caprelsa may also act directly on cancer cells to kill them or slow down their growth.

2. What you need to know before you take Caprelsa

Do not take Caprelsa
- if you are allergic (hypersensitive) to vandetanib or any of the other ingredients of this medicine (listed in Section 6).
- if you have a heart problem that you were born with called ‘congenital long QTc syndrome’. This is seen on an electrocardiogram (ECG).
- if you are breast-feeding.
- if you are taking any of the following medicines: arsenic, cisapride (used to treat heartburn), erythromycine intravenous and moxifloxacine (used to treat infection), toremifene (used to treat breast cancer), mizolastine (used to treat allergies), Class IA and III antiarrhythmics (used to control heart rhythm).

Do not take Caprelsa if any of the above applies to you. If you are not sure, talk to your doctor.

Warnings and precautions

Talk to your doctor or pharmacist before taking Caprelsa if you are sensitive to sun. Some people who are taking Caprelsa become more sensitive to the sun. This can cause sunburn. While you are taking Caprelsa, protect yourself when you go outside by always using sunscreen and wearing clothes to avoid exposure to the sun.

Monitoring of your blood and your heart:

Your doctor or nurse should perform tests to check the levels of your blood potassium, calcium, magnesium, and thyroid-stimulating hormone (TSH) as well as the electrical activity of your heart with a test called an electrocardiogram (ECG). You should have these tests:

- Before starting Caprelsa
- Regularly during Caprelsa treatment
- 1, 3 and 6 weeks after starting Caprelsa
- 12 weeks after starting Caprelsa
- Every 3 months thereafter
- If your doctor or pharmacist changes your dose of Caprelsa
- If you start taking medicines that affect your heart
- As instructed by your doctor or pharmacist

Other medicines and Caprelsa

Tell your doctor or pharmacist if you are taking, or have recently taken or might take any other medicines, including medicines that you buy without a prescription and herbal medicines. This is because Caprelsa can affect the way some medicines work and some medicines can have an effect on Caprelsa.

Tell your doctor or pharmacist if you are taking any of the following medicines:

- itraconazole, ketoconazole, ritonavir, clarithromycin, rifampicin and moxifloxacine (medicines used to treat infections)
- carbamazepine and phenobarbital (used to control seizures)
- ondansetron (used to treat nausea and vomiting)
- cisapride (used to treat heart burn), pimozide (used to treat uncontrolled repeated movements of the body and verbal outbursts) and halofantrine and lumefantrine (used to treat malaria)
- methadone (used to treat addiction), haloperidol, chlorpromazine, sulpiride, amisulpride, and zuclopenthixol, (used to treat mental illness)
- pentamidine (used to treat infection)
- Vitamin K antagonists and dabigatran often referred to as ‘blood thinners’
- Cyclosporine and tacrolimus (used to treat transplant rejection), digoxin (used to treat irregular heart rate), and metformin (used to control your blood sugar)
- Proton pump inhibitors (used to treat heartburn)

You will also find this information in the Patient Alert Card you have been given by your doctor. It is important that you keep this Alert Card and show it to your partner or caregivers.

Pregnancy and breast-feeding

Talk to your doctor before taking Caprelsa if you are pregnant or trying to become pregnant. This is because Caprelsa may harm an unborn child. Your doctor will discuss with you the benefits and risks of taking Caprelsa during this time.

- If you may become pregnant you must use effective contraception when you are taking Caprelsa and for at least four months after the last dose of Caprelsa.

You must not breast-feed during treatment with Caprelsa for the safety of your baby.

Driving and using machines

Use caution before driving or using machines. Keep in mind Caprelsa may make you feel tired, weak, or cause blurred vision.

3. How to take Caprelsa

Always take this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

- The recommended dose is one 300 mg tablet each day.
- Take Caprelsa about the same time each day.
- Caprelsa may be taken with or without food.

If you have trouble swallowing the tablet
If you have trouble swallowing the tablet, you can mix it with water as follows:
- Take half a glass of still (non-carbonated) water. Only use water, do not use any other liquids.
- Put the tablet into the water.
- Stir the tablet until it has dispersed into the water. This may take about 10 minutes.
- Then drink it straight away.

To make sure there is no medicine left, refill the glass halfway with water and drink it.

If you get side effects
If you get side effects always tell your doctor. Your doctor may tell you to take Caprelsa at a lower dose (such as two 100 mg tablets or one 100 mg tablet). Your doctor may also prescribe other medicines to help control your side effects. The side effects of Caprelsa are listed in Section 4.

If you take more Caprelsa than you should
If you take more Caprelsa than you have been prescribed, talk to a doctor or go to a hospital straight away.

If you forget to take Caprelsa
What to do if you forget to take a tablet depends on how long it is until your next dose.
- **If it is 12 hours or more until your next dose**: Take the missed tablet as soon as you remember. Then take the next dose at the normal time.
- **If it is less than 12 hours until your next dose**: Skip the missed dose. Then take the next dose at the normal time.

Do not take a double dose (two doses at the same time) to make up for a forgotten tablet.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them. If you get side effects, your doctor may tell you to take Caprelsa at a lower dose. Your doctor may also prescribe other medicines to help control your side effects.

Tell your doctor straight away if you notice any of the following side effects – you may need urgent medical treatment:
- Fainting, dizziness or heart rhythm changes. These may be signs of a change in the electrical activitiy of your heart. They are seen in 8% of people taking Caprelsa for medullary thyroid cancer. Your doctor may recommend you take Caprelsa at a lower dose or stop taking Caprelsa. Caprelsa has uncommonly been associated with life-threatening changes in heart rhythm.
- Severe skin reactions affecting large areas of your body. The signs may include redness, pain, ulcers, blisters and shedding of the skin. The lips, nose, eyes and genitals may also be affected. These may be common (affecting less than 1 in 10 people) or uncommon (affects less than 1 in 100 people) depending on the type of skin reaction.
- Severe diarrhoea.
- Serious breathlessness, or sudden worsening breathlessness, possibly with a cough or a high temperature (fever). This may mean that you have an inflammation of the lungs called

'interstitial lung disease'. This is uncommon (affects less than 1 in 100 people) but can be life-threatening.
- Seizures, headache, confusion or finding it difficult to concentrate. These may be signs of a condition called RPLS (Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome). These usually go away when Caprelsa is stopped. RPLS is uncommon (affects less than 1 in 100 people).

Tell your doctor straight away if you notice any of the side effects above.

Other side effects include:
Very common (affects more than 1 in 10 people):
- Diarrhoea. Your doctor may prescribe a medicine to treat this. If it gets severe, tell your doctor straight away.
- Abdominal pain.
- Skin rash or acne.
- Depression.
- Tiredness.
- Feeling sick (nausea).
- Upset stomach (dyspepsia).
- Nail disorders.
- Being sick (vomiting).
- Loss of appetite (anorexia).
- Weakness (asthenia).
- High blood pressure.Your doctor may prescribe a medicine to treat this.
- Headache.
- Fatigue.
- Trouble sleeping (insomnia).
- Inflammation of the nasal passages.
- Inflammation of the main air passages to the lungs.
- Upper respiratory tract infections.
- Urinary tract infections.
- Numbness or tingling of the skin.
- Abnormal sensation of the skin.
- Dizziness.
- Pain.
- Swelling caused by excess fluid (oedema).
- Stones or calcium deposits in the urinary tract (nephrolithiasis).
- Blurred vision, including mild changes in the eye which can lead to blurred vision (corneal opacity).
- Sensitivity of the skin to sunlight. While you are taking Caprelsa, protect yourself when you go outside by always using sun cream and wearing clothes to avoid exposure to the sun.

Common (affects less than 1 in 10 people)
- Dehydration.
- Severe high blood pressure.
- Weight loss.
- Stroke or other conditions where the brain may not get enough blood.
- A type of rash that affects the hands and feet (hand foot syndrome).
- Sore mouth (stomatitis).
- Dry mouth.
- Pneumonia.
- Toxins in the blood as a complication of infection.
- Flu.
- Inflammation of the urinary bladder.
- Inflammation of the sinuses.
- Inflammation of the voice box (larynx).

- Inflammation of a follicle, especially a hair follicle.
- Boil.
- Fungal infection.
- Kidney infection.
- Loss of body fluid (dehydration).
- Anxiety.
- Tremor.
- Drowsiness.
- Fainting.
- Feeling unsteady.
- Increased pressure in the eye (glaucoma).
- Coughing up of blood.
- Inflammation of the lung tissue.
- Difficulty swallowing.
- Constipation.
- Inflammation of the lining of the stomach (gastritis).
- Gastrointestinal bleeding.
- Gallstones (cholelithiasis).
- Painful urination.
- Kidney failure.
- Frequent urination.
- Urgent desire to urinate.
- Fever.
- Nose bleed (epistaxis).
- Dry eye.
- An irritation of the eyes (conjunctivitis).
- Visual impairment.
- Halo vision.
- Seeing flashes of light (photopsia).
- Disorder of the cornea of the eye (keratopathy).
- A type of diarrhoea (colitis).
- Loss of hair from the head or body (alopecia).
- Changes in taste of foods (dysgeusia).

Uncommon (affects less than 1 in 100 people)
- Heart failure.
- Inflammation of the appendix (appendicitis).
- Bacterial infection.
- Inflammation of the diverticula (small bulging pouches that can form in your digestive system).
- Bacterial skin infection.
- Abdominal wall abscess.
- Malnutrition.
- Involuntary muscle contraction (convulsions).
- Rapidly alternating muscular contraction and relaxation (clonus).
- Swelling of the brain.
- Clouding of the lens of the eye.
- Heart rate and rhythm disorders.
- Loss of heart function.
- Failure of the lungs to function properly.
- Pneumonia that happens when you breathe in foreign matter into your lungs.
- Bowel obstruction.
- Hole in your bowel.
- Inability to control your bowel movements.
- Abnormal color of urine.

- Lack of urine.
- Inability to heal properly.
- Inflammation of the pancreas (pancreatitis).
- Blistering of skin (bullous dermatitis).

The following side effects may be shown in tests that may be carried out by your doctor:
- Protein or blood in your urine (shown in a urine test).
- Heart rhythm changes (shown in an ECG). Your doctor may tell you to stop taking Caprelsa or take Caprelsa at a lower dose.
- Abnormalities in your liver or pancreas (shown in blood tests). These do not usually cause symptoms but your doctor may want to monitor them.
- Decreased levels of calcium in your blood. Your doctor may need to prescribe or change your thyroid hormone treatment.
- Decreased levels of potassium in your blood.
- Increased levels of calcium in your blood.
- Increased levels of glucose in your blood.
- Decreased levels of sodium in your blood.
- Decrease in thyroid function.
- Increased levels of red cells in your blood.

If any of the side effects gets serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, please tell your doctor or pharmacist **straight away**.

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor,pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Caprelsa

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the blister and the carton after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Do not store above 30°C.

Do not throw away medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Caprelsa contains
- The active substance is vandetanib. Each tablet contains 300 mg of vandetanib.
- The other ingredients are calcium hydrogen phosphate dihydrate, microcrystalline cellulose, crospovidone (type A), povidone (K29-32), magnesium stearate, hypromellose, macrogol and titanium dioxide (E171).

What Caprelsa looks like and contents of the pack
Caprelsa 300 mg is a white oval-shaped film-coated tablet with “Z300” imprinted on one side.

Caprelsa comes in blister packs of 30 tablets.

Marketing Authorisation Holder

AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Sweden

Manufacturer
AstraZeneca UK Limited, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, United Kingdom

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

България
АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 (2) 44 55 000

Česká republika
AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Danmark
AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα
AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España
AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France
AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska
AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland
AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) Ltd
Tel: +353 1609 7100

Ísland
Vistor hf.

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg
AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Magyarország
AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta
Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich
AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska
AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 874 35 00

Portugal
AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România
AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija
AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika
AstraZeneca AB, o.z.

Sími: +354 535 7000

Italia
AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland
AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

This leaflet was last revised in

This medicine has been given 'conditional approval'. This means that there is more evidence to come about this medicine.
The European Medicines Agency will review new information on the medicine at least every year and this leaflet will be updated as necessary.

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu

CDS	
Drug Substance	Vandetanib
Date	[redacted]
Supersedes	[redacted]

Core Data Sheet
CAPRELSA®, Tablets, 100 mg and 300mg

This document contains trade secrets and confidential commercial information, disclosure of which is prohibited without providing advance notice to AstraZeneca and opportunity to object.

2ページ～15ページ目は新薬承認情報提供時に削除とした

1.7　同種同効品一覧表

カプレルサ®錠 100 mg

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次　　頁

目次.....2
1.1　同種同効品一覧表.....3

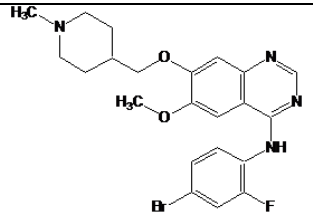
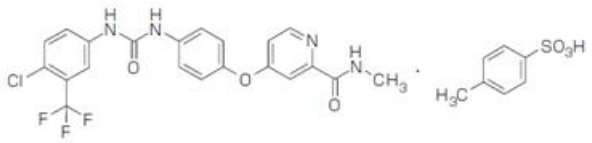
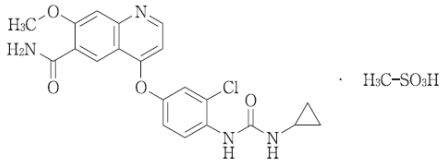
表目次

表 1　同種同効品一覧.....3

1.1　　同種同効品一覧表

カプレルサ錠 100 mg の同種同効品一覧を表 1に示す。

表 1　　同種同効品一覧

一般的名称	バンデタニブ	ソラフェニブトシル酸塩	レンバチニブメシル酸塩
販売名	カプレルサ錠 100 mg	ネクサバール錠 200mg	レンビマカプセル 4mg レンビマカプセル 10mg
会社名	アストラゼネカ株式会社	バイエル薬品株式会社	エーザイ株式会社
承認年月日	-	2008 年 1 月 25 日	2015 年 3 月 26 日
規制区分	劇薬、処方箋医薬品	劇薬 処方箋医薬品	劇薬 処方箋医薬品
化学構造式			
剤型・含量 剤型・含量	【剤形】 白色のフィルムコーティング錠 【含量】 バンデタニブとして 100 mg	【剤形】 赤色のフィルムコーティング錠 【含量】 1 錠中、ソラフェニブ 200mg（ソラフェニブトシル酸塩として 274.0mg）含有	レンビマカプセル 4mg 【剤形】 上下とも黄赤色不透明な硬カプセル剤 【含量】 レンバチニブメシル酸塩 4.90mg（レンバチニブとして 4mg）を含有 レンビマカプセル10mg

1.7　同種同効品一覧表
一般名：バンデタニブ

一般的名称	バンデタニブ	ソラフェニブトシル酸塩	レンバチニブメシル酸塩
			【剤形】 上半分は黄赤色不透明、下半分は黄色不透明な硬カプセル剤 【含量】 レンバチニブメシル酸塩12.25mg（レンバチニブとして10mg）を含有
効能・効果	根治切除不能な甲状腺髄様癌	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、切除不能な肝細胞癌、根治切除不能な分化型甲状腺癌	根治切除不能な甲状腺癌
効能・効果に関連する使用上の注意	-	1. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対して (1) サイトカイン製剤による治療歴のない根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。［「臨床成績」の項参照］ (2) 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。 2. 切除不能な肝細胞癌に対して (1) 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波熱凝固療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。 (2) 肝細胞癌に対する切除及び局所療法後の補助化学療法における本剤の有効性及び安全性は確立していない。 (3) 肝細胞癌患者に本剤を使用する場合には、肝機能障害の程度、局所療法の適応の有無、全身化学療法歴等について、「臨床成績」の項の内容に準じて、適応患者の選択を行うこと。 3.根治切除不能な分化型甲状腺癌に対して (1) 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。 (2)放射性ヨウ素による治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。	1. 放射性ヨウ素による治療歴のない分化型甲状腺癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。 2. 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。〔「臨床成績」の項参照〕

1.7　同種同効品一覧表
一般名：バンデタニブ

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>バンデタニブ</th><th>ソラフェニブトシル酸塩</th><th>レンバチニブメシル酸塩</th></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常、成人にはバンデタニブとして 1 回 300 mg 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。</td><td>通常、成人にはソラフェニブとして 1 回 400mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。</td><td>通常、成人にはレンバチニブとして 1 日 1 回 24mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。</td></tr>
<tr><td>用法・用量に関連する使用上の注意</td><td>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。（「警告」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）
<table>
<tr><th></th><th>休薬・減量基準</th><th>投与量調節</th></tr>
<tr><td>QT 間隔延長</td><td>500msec を超える QTcB</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>その他の副作用</td><td>グレード 3 以上</td><td>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。</td></tr>
</table>
グレードは Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ver 4.0 に準じる。</td><td>(1) サイトカイン製剤を含む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。［「臨床成績」の項参照］
(2) 肝細胞癌に対する局所療法との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
(3) 高脂肪食の食後に本剤を投与した場合、血漿中濃度が低下するとの報告がある。高脂肪食摂取時には食事の 1 時間前から食後 2 時間までの間を避けて服用すること。［「薬物動態」の項参照］
(4) 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、重症度等に応じて以下の基準を考慮すること。
1) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、切除不能な肝細胞癌に対して
減量基準
<table>
<tr><th>用量調節段階</th><th>投与量</th></tr>
<tr><td>通常投与量</td><td>1 回 400mg を 1 日 2 回経口投与</td></tr>
<tr><td>1 段階減量</td><td>1 回 400mg を 1 日 1 回経口投与</td></tr>
<tr><td>2 段階減量</td><td>1 回 400mg を隔日経口投与</td></tr>
<tr><td></td><td></td></tr>
</table>
皮膚毒性
<table>
<tr><th>皮膚の副作用のグレード</th><th>発現回数</th><th>投与量の調節</th></tr>
<tr><td>グレード 1：手足の皮膚の感覚障</td><td>回数問わず</td><td>本剤の投与を継続し、症状緩和のための局所療法</td></tr>
</table></td><td>1. 副作用があらわれた場合は、症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮して、本剤を減量、休薬又は中止すること。減量して投与を継続する場合には、1 日 1 回 20mg、14mg、10mg、8mg 又は 4mg に減量すること。
休薬、減量及び中止基準
<table>
<tr><th>副作用</th><th>程度</th><th>処置</th></tr>
<tr><td rowspan="3">高血圧</td><td>収縮期血圧 140mmHg 以上又は拡張期血圧 90mmHg 以上のとき</td><td>本剤の投与を継続し、降圧剤の投与を行う。</td></tr>
<tr><td>降圧治療にも係らず、収縮期血圧 160mmHg 以上又は拡張期血圧 100mmHg 以上のとき</td><td>収縮期血圧 150mmHg 以下及び拡張期血圧 95mmHg 以下になるまで本剤を休薬し、降圧剤による治療を行う。
本剤の投与を再開する場合、投与量を 1 段階減量する。</td></tr>
<tr><td>Grade 4 の副作用が発現した場合</td><td>本剤の投与を中止する。</td></tr>
<tr><td>その他の副作</td><td>忍容性がない Grade 2 又は</td><td>本剤の投与開始前の状態又は Grade 1 以</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

一般的名称	バンデタニブ	ソラフェニブトシル酸塩			レンバチニブメシル酸塩		
	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 100 mg 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。（「慎重投与」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照） 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。	害、刺痛、痛みを伴わない腫脹や紅斑、日常生活に支障を来さない程度の不快な症状		を考慮する。	用	Grade 3 の副作用が発現した場合	下に回復するまで休薬する（悪心・嘔吐・下痢に対しては休薬の前に適切な処置を行い、コントロールできない場合に本剤を休薬すること）。 本剤の投与を再開する場合、1 段階減量する。
		グレード 2：手足の皮膚の痛みを伴う紅斑や腫脹、日常生活に支障を来す不快な症状	1 回目	本剤の投与を継続し、症状緩和のための局所療法を考慮する。7 日以内に改善が見られない場合は下記参照。		Grade 4 の副作用が発現した場合（生命を脅かさない臨床検査値異常の場合は、Grade 3 の副作用と同じ処置とする）	本剤の投与を中止する。
			7 日以内に改善が見られない場合あるいは 2 回目又は 3 回目	グレード 0～1 に軽快するまで休薬する。本剤の投与を再開する場合は投与量を 1 段階下げる。（400mg1 日 1 回又は 400mg 隔日 1 回）			
			4 回目	本剤の投与を中止する。			
		グレード 3：手足の皮膚の湿性落屑、潰瘍形成、水疱形成、激しい痛み、仕事や日常生活が不可能になる重度の不快な症状	1 回目又は 2 回目	グレード 0～1 に軽快するまで休薬する。本剤の投与を再開する場合は投与量を 1 段階下げる。（400mg1 日 1 回又は 400mg 隔日 1 回）			
			3 回目	本剤の投与を中止する。			

血液学的毒性

グレード	投与継続の可否	用量調節
グレード 0~2	投与継続	変更なし
グレード 3	投与継続	1 段階下げる [b]

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

2. 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。
3. 重度の肝機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、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。〔「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照〕

一般的名称	バンデタニブ	ソラフェニブトシル酸塩	レンバチニブメシル酸塩

グレード 4	グレード 0~2 に軽快するまで休薬 [a]	1 段階下げる [b]

a. 30 日を超える休薬が必要となり、投与の継続について臨床的に意義がないと判断された場合、投与中止とする。
b.　2 段階を超える減量が必要な場合、投与中止とする。

非血液学的毒性 [a]

グレード	投与継続の可否	用量調節
グレード 0~2	投与継続	変更なし
グレード 3	グレード 0~2 に軽快するまで休薬 [b]	1 段階下げる [c]
グレード 4	投与中止	投与中止

a. 薬物治療を行っていない嘔気/嘔吐又は下痢は除く。
b. 30 日を超える休薬が必要となり、投与の継続について臨床的に意義がないと判断された場合、投与中止とする。
c.　2 段階を超える減量が必要な場合、投与中止とする。

2) 根治切除不能な分化型甲状腺癌に対して
減量基準

用量調節段階	投与量
通常投与量	1 回 400mg を 1 日 2 回経口投与
1 段階減量	1 回 400mg と 1 回 200mg とを交互に 12 時間間隔で経口投与
2 段階減量	1 回 200mg を 1 日 2 回経口投与
3 段階減量	1 回 200mg を 1 日 1 回経口投与

皮膚毒性

一般的名称	バンデタニブ	ソラフェニブトシル酸塩			レンバチニブメシル酸塩
		皮膚の副作用のグレード	発現回数	投与量の調節 [a]	
		グレード 1：手足の皮膚の感覚障害、刺痛、痛みを伴わない腫脹や紅斑、日常生活に支障を来さない程度の不快な症状	回数問わず	本剤の投与を継続し、症状緩和のための局所療法を考慮する。	
		グレード 2：手足の皮膚の痛みを伴う紅斑や腫脹、日常生活に支障を来す不快な症状	1 回目	本剤の投与を継続し、症状緩和のための局所療法及び 1 段階減量を考慮する。 7 日以内に改善が見られない場合は下記参照。	
			7 日以内に改善が見られない場合又は 2 回目	グレード 0～1 に軽快するまで休薬する。本剤の投与を再開する場合は投与量を 1 段階下げる。	
			3 回目	グレード 0～1 に軽快するまで休薬する。本剤の投与を再開する場合は投与量を 2 段階下げる [b]。	
			4 回目	本剤の投与を中止する。	
		グレード 3：手足の皮膚の湿性落	1 回目	グレード 0～1 に軽快するまで休薬する。	

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>バンデタニブ</th><th>ソラフェニブトシル酸塩</th><th>レンバチニブメシル酸塩</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><td rowspan="3">屑、潰瘍形成、水疱形成、激しい痛み、仕事や日常生活が不可能になる重度の不快な症状</td><td></td><td>本剤の投与を再開する場合は投与量を 1 段階下げる。</td></tr>
<tr><td>2 回目</td><td>グレード 0～1 に軽快するまで休薬する。
本剤の投与を再開する場合は投与量を 2 段階下げる。</td></tr>
<tr><td>3 回目</td><td>本剤の投与を中止する。</td></tr>
</table>
a. グレード 2 又は 3 の副作用により減量し、減量後の用量でグレード 2 以上の副作用が少なくとも 28 日間認められない場合は、開始時の用量に増量することができる。
b. 3 段階を超える減量が必要な場合、投与中止とする。

血液学的毒性
<table>
<tr><th>グレード</th><th>投与継続の可否</th><th>用量調節</th></tr>
<tr><td>グレード 0~2</td><td>投与継続</td><td>変更なし</td></tr>
<tr><td>グレード 3</td><td>投与継続</td><td>1 段階下げる [b]</td></tr>
<tr><td>グレード 4</td><td>グレード 0~2 に軽快するまで休薬 [a]</td><td>2 段階下げる [b]</td></tr>
</table>
a. 30 日を超える休薬が必要となり、投与の継続について臨床的に意義がないと判断された場合、投与中止とする。
b. 3 段階を超える減量が必要な場合、投与中止とする。

非血液学的毒性 [a]</td><td></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>バンデタニブ</th><th>ソラフェニブトシル酸塩</th><th>レンバチニブメシル酸塩</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><th>グレード</th><th>発現回数</th><th>投与継続の可否</th><th>用量調節</th></tr>
<tr><td>グレード 0～1</td><td>回数問わず</td><td>投与継続</td><td>変更なし</td></tr>
<tr><td>グレード 2</td><td>回数問わず</td><td>投与継続</td><td>1 段階下げる[c、d]</td></tr>
<tr><td rowspan="3">グレード 3</td><td>1 回目</td><td>グレード 0～2 に軽快するまで休薬[b]
7 日以内に改善が見られない場合は下記参照。</td><td>1 段階下げる[c、d]</td></tr>
<tr><td>7 日以内に改善が見られない場合あるいは 2 回目又は 3 回目</td><td>グレード 0～2 に軽快するまで休薬[b]</td><td>2 段階下げる[c、d]</td></tr>
<tr><td>4 回目</td><td>グレード 0～2 に軽快するまで休薬[b]</td><td>3 段階下げる[c、d]</td></tr>
<tr><td>グレード 4</td><td>回数問わず</td><td>投与中止</td><td>投与中止</td></tr>
</table>
a. 薬物治療を行っていない嘔気/嘔吐又は下痢は除く。
</td><td></td></tr>
</table>

1.7　同種同効品一覧表
一般名：バンデタニブ

一般的名称	バンデタニブ	ソラフェニブトシル酸塩	レンバチニブメシル酸塩
		b. 30 日を超える休薬が必要となり、投与の継続について臨床的に意義がないと判断された場合、投与中止とする。 c. 3 段階を超える減量が必要な場合、投与中止とする。 d. グレード 2 又は 3 の副作用により減量し、減量後の用量でグレード 2 以上の副作用が少なくとも 28 日間認められない場合は、開始時の用量に増量又は 1 段階増量することができる。	
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説明し、同意を得てから投与すること。 2. 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例が報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、疲労等）の確認、胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照） 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」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作	本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。	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、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

一般的名称	バンデタニブ	ソラフェニブトシル酸塩	レンバチニブメシル酸塩
	用」及び「重大な副作用」の項参照）		
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。］（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「重大な副作用」の項参照） 3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）	(1) 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者 (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］	1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
使用上の注意			
慎重投与	**1. 慎重投与**（次の患者には慎重に投与すること） (1) 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者［間質性肺疾患が増悪又は発現するおそれがある。］（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照） (2) QT 間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者［QT 間隔延長が起こるおそれがある。］（「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「重大な副作用」の項参照） (3) 心不全症状のある患者又はその既往歴のある患者［症状が増悪するおそれがある。］（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照） (4) 高血圧症の患者［高血圧が増悪するおそれがある。］（「重要な基本的注	**1. 慎重投与**（次の患者には慎重に投与すること） (1) 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者［使用経験がない。］ (2) 高血圧症の患者［高血圧が悪化するおそれがある。］ (3) 血栓塞栓症の既往のある患者［心筋虚血、心筋梗塞などがあらわれるおそれがある。］ (4) 脳転移のある患者［脳出血があらわれるおそれがある。］ (5) 高齢者［「高齢者への投与」の項参照］ **2. 重要な基本的注意** (1) 手足症候群、剥脱性皮膚炎、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑、ケラトアカントーマ、皮膚有棘細胞癌があらわれることがあるので、必要に応じて皮膚科を受診するよう、患者に指導すること。［「重大な副作用」の項参照］ (2) AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇を伴う肝機能障害、黄疸、肝不全があらわれることがあるので、本剤投与中は定	**1. 慎重投与**（次の患者には慎重に投与すること） (1) 高血圧症の患者 〔高血圧が悪化するおそれがある。「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照〕 (2) 重度の肝機能障害のある患者 〔血中濃度が上昇するおそれがある。「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照〕 (3) 脳転移のある患者 〔転移部位からの出血があらわれるおそれがある。「重大な副作用」の項参照〕 (4) 血栓塞栓症又はその既往歴のある患者 〔血栓塞栓症が悪化又は再発するおそれがある。「重大な副作用」の項参照〕 (5) 外科的処置後、創傷が治癒していない患者 〔創傷治癒遅延があらわれることがある。「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参

一般的名称	バンデタニブ	ソラフェニブトシル酸塩	レンバチニブメシル酸塩
	意」及び「重大な副作用」の項参照） (5) 腎機能障害のある患者［本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。］（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照） **2. 重要な基本的注意** (1) 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認、定期的な胸部画像検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて動脈血酸素分圧（PaO_2）、動脈血酸素飽和度（SpO_2）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（$A\text{-}aDO_2$）、肺拡散能力（DLco）等の検査を行うこと。（「重大な副作用」の項参照） (2) QT 間隔延長があらわれることがあるので、投与開始前及び投与中は定期的に心電図検査及び電解質検査（カリウム、マグネシウム、カルシウム等）を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて電解質を補正するとともに、QT 間隔延長、不整脈等があらわれた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。（「相互作用」及び「重大な副作用」の項参照） (3) 不整脈、心不全等の重篤な心障害があらわれることがあるので、投与開始前	期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。 なお、主に肝細胞癌又は肝硬変のある患者において肝性脳症が報告されているので、これらの患者に投与する際は、血中アンモニア値等の検査を行うとともに、意識障害等の臨床症状を十分に観察すること。［「重　大な副作用」の項参照］ (3) 急性肺障害、間質性肺炎があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、呼吸困難、発熱、咳嗽等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、速やかに胸部 X 線検査等を実施すること。急性肺障害、間質性肺炎が疑われる場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 また、呼吸困難、発熱、咳嗽等の症状があらわれた場合には速やかに連絡するよう患者に説明すること。［「重大な副作用」の項参照］ (4) 血圧の上昇が認められることがあるので、本剤投与中は定期的に血圧測定を行うことが望ましい。高血圧があらわれた場合には、降圧剤の投与など適切な処置を行うこと。重症、持続性あるいは通常の降圧治療でコントロールできない高血圧があらわれた場合には、投与の中止を考慮すること。［「重大な副作用」の項参照］ (5) 白血球減少、好中球減少、リンパ球減少、血小板減少、貧血があらわれることがあるので、定期的に白血球分画を含む血液学的検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、感染症、出血傾向等の発現に留意すること。［「重大な副作用」の項参照］ (6) 血清アミラーゼや血清リパーゼの上昇があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に膵酵素を含む血液検査を行い、腹痛等の膵炎を示唆する症状が認められた場合や膵	照〕 **2. 重要な基本的注意** (1) 血圧の上昇が認められることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に血圧測定を行い、必要に応じて降圧剤の投与を行うなど、適切な処置を行うこと。重症、持続性あるいは通常の降圧治療でコントロールできない高血圧があらわれた場合には、減量、休薬又は投与を中止すること。 〔「重大な副作用」の項参照〕 (2) 蛋白尿があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に尿蛋白を観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。 〔「重大な副作用」の項参照〕 (3) 骨髄抑制があらわれることがあるので、定期的に血液学的検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、感染症、出血傾向等の発現に留意すること。 〔「重大な副作用」の項参照〕 (4) AST（GOT）、ALT（GPT）等の上昇を伴う肝障害があらわれることがあるので、本剤の投与期間中は定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。 〔「重大な副作用」の項参照〕 (5) 心機能不全があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に心エコー等の心機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観

一般的名称	バンデタニブ	ソラフェニブトシル酸塩	レンバチニブメシル酸塩
	及び投与中はこれらの症状の発現状況・重篤度等に応じて適宜心機能検査（心エコー等）を行い、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。（「重大な副作用」の項参照） (4) 血圧の上昇があらわれることがあるので、投与開始前及び投与中は定期的に血圧測定を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて降圧剤の投与等を行うとともに、重症、持続性又は通常の降圧治療でコントロールできない高血圧があらわれた場合には本剤の休薬を行うこと。（「重大な副作用」の項参照） (5)　AST（GOT）、ALT（GPT）、ビリルビン等の上昇を伴う肝障害があらわれることがあるので、投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。（「重大な副作用」の項参照） (6)　手足症候群、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑等の皮膚障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合	酵素上昇が持続する場合には画像診断等を行うこと。［「重大な副作用」の項参照］ (7) 創傷治癒を遅らせる可能性があるので、手術時は投与を中断することが望ましい。手術後の投与再開は患者の状態に応じて判断すること。 (8) 甲状腺癌患者に投与する際は、定期的に血清カルシウム濃度を測定すること。 (9) 甲状腺癌患者に投与する際は、定期的に甲状腺刺激ホルモン濃度を測定すること。 **3. 相互作用** *In vitro* 試験において、本剤は薬物代謝酵素チトクローム P450 3A4（CYP3A4）による酸化的代謝とグルクロン酸転移酵素（UGT1A9）によるグルクロン酸抱合により代謝されることが示されているので、本酵素の活性に影響を及ぼす薬剤と併用する場合には、注意して投与すること。また、*in vitro* 試験で、本剤の UGT1A1、UGT1A9、CYP2B6、CYP2C9 及び CYP2C8 に対する阻害活性が示されており、これらの酵素により代謝される他の薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。 **併用注意**（併用に注意すること） 薬剤名等 / 臨床症状・措置方法 / 機序・危険因子 イリノテカン / イリノテカン及びその活性代謝物である SN-38 の AUC がそれぞれ 26～42%及び 67～120%増加するとの報告がある。 / 本剤は UGT1A1 によるグルクロン酸抱合を阻害することにより、SN-38 の代謝を阻害し、血中濃	察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。 〔「重大な副作用」の項参照〕 (6) 創傷治癒を遅らせる可能性があるので、外科的処置が予定されている場合には、外科的処置の前に本剤の投与を中断すること。外科的処置後の投与再開は、患者の状態に応じて判断すること。 〔「重大な副作用」の項参照〕 (7) 疲労、無力症、めまい、筋痙縮等があらわれることがあるので、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事する際には注意するよう患者に十分に説明すること。 〔「その他の副作用」の項参照〕 (8) 本剤を投与する際は、定期的に血清カルシウム濃度を測定すること。 〔「重大な副作用」の項参照〕 (9) 本剤を投与する際は、定期的に甲状腺刺激ホルモン濃度を測定すること。 〔「その他の副作用」の項参照〕 **3. 相互作用** 本剤はP糖蛋白（P-gp）及びCYP3Aの基質となる。 〔「薬物動態」の項参照〕 **併用注意（併用に注意すること）** 薬剤名等 / 臨床症状・措置方法 / 機序・危険因子 P-gp阻害剤 / P-gp阻害剤 / これらの薬剤

一般的名称	バンデタニブ	ソラフェニブトシル酸塩			レンバチニブメシル酸塩		
	には適切な処置を行うこと。また、必要に応じて皮膚科を受診するよう、患者に指導すること。（「重大な副作用」の項参照） (7) 創傷治癒を遅らせる可能性があるので、外科的処置が予定されている場合には、外科的処置の前に本剤の投与を中断すること。外科的処置後の投与再開は、患者の状態に応じて判断すること。 (8) 霧視等の重篤な眼障害があらわれることがあるので、投与中は定期的に眼の異常の有無を確認すること。異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。（「その他の副作用」の項参照） (9) 疲労、霧視等があらわれることがあるので、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事する際には注意するよう患者に十分に説明すること。（「その他の副作用」の項参照） (10) 本剤を投与する際は、定期的に血清カルシウム濃度を測定すること。（「重大な副作用」の項参照） (11) 本剤を投与する際は、定期的に甲状腺刺激ホルモン濃度を測定すること。（「その他の副作用」の項参照） **3. 相互作用** 本剤は CYP3A4 の基質となる。また、本剤			度を上昇させる可能性がある。	ケトコナゾール イトラコナゾール リファンピシン アミオダロン クラリスロマイシン シクロスポリン キニジン ベラパミル等	との併用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	が消化管のP-gp活性を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
		ドキソルビシン	ドキソルビシンの AUC が 21%増加したとの報告がある。	機序不明			
		CYP3A4 誘導薬（リファンピシン、フェノバルビタール、フェニトイン、カルバマゼピン、デキサメタゾン等）及びセイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	リファンピシンとの併用により本剤の AUC が 37%減少したとの報告がある。 CYP3A4 誘導薬等の併用により本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。	*In vitro* 試験において、本剤は CYP3A4 によって代謝されることが示唆されている。	CYP3A／P-gp誘導剤 リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品等	CYP3A及びP-gp誘導剤との併用により、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。	これらの薬剤がCYP3A及びP-gp等を誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
		ワルファリン	ワルファリンを併用した症例において、出血又はプロトロンビン時間の延長（INR 値の上昇）の報告がある。 本剤とワルファリン	機序不明			
					4. 副作用 放射性ヨウ素治療抵抗性・難治性の分化型甲状腺癌患者を対象にした国際共同第Ⅲ相試験（無作為化期）において本剤が投与された261例（日本人30例を含む）において、副作用が254例（97.3%）に認められた。 主な副作用は、高血圧177例（67.8%）、下痢159例（60.9%）、食欲減退135例（51.7%）、体重減少123		

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>バンデタニブ</th><th colspan="3">ソラフェニブトシル酸塩</th><th>レンバチニブメシル酸塩</th></tr>
<tr><td></td><td>は有機カチオントランスポーター2（OCT2）及び P-糖蛋白を阻害することが示されている。
[併用注意]（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
</table></td><td colspan="3"><table>
<tr><td></td><td>を併用する場合には、定期的にプロトロンビン時間又は INR のモニタリングを行うこと。</td><td></td></tr>
<tr><td>ドセタキセル</td><td>ドセタキセルの AUC が 36～80%増加したとの報告がある。</td><td>機序不明</td></tr>
<tr><td>パクリタキセル/カルボプラチン</td><td>パクリタキセル及びカルボプラチンとの併用により本剤の AUC が 47%増加し、パクリタキセル及びその活性代謝物である 6-OH パクリタキセルの AUC がそれぞれ 29%及び 50%増加したとの報告がある。</td><td>機序不明</td></tr>
<tr><td>カペシタビン</td><td>カペシタビン及びその活性代謝物であるフルオロウラシルの AUC がそれぞれ 50%及び 52%増加したとの報告がある。</td><td>機序不明</td></tr>
<tr><td>フラジオマイシン（経口剤：国内未発売）</td><td>フラジオマイシンとの併用により本剤の AUC が 54%低下したとの報告がある。抗生物質との併用によ</td><td>フラジオマイシンの腸内細菌叢への影響により、本剤の腸肝循環が抑制され</td></tr>
</table></td><td>例（47.1%）、悪心107例（41.0%）、疲労104例（39.8%）、口内炎96例（36.8%）、蛋白尿85例（32.6%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群83例（31.8%）等であった。（承認時）

重大な副作用及びその他の副作用の頻度については、放射性ヨウ素治療抵抗性･難治性の分化型甲状腺癌患者を対象にした国際共同第Ⅲ相試験（無作為化期）の集計に基づき記載した。なお、この臨床試験以外からの報告は頻度不明とした。
(1) 重大な副作用
1) 高血圧　高血圧（67.8%）、血圧上昇（3.8%）、高血圧クリーゼ（頻度不明）等があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。なお、コントロールできない高血圧が認められた場合には減量・休薬すること。また、高血圧クリーゼがあらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
2) 出血　鼻出血（8.8%）、血尿（5.0%）、喀血（2.3%）、歯肉出血（1.9%）、肺出血（1.5%）、直腸出血（1.5%）、頭蓋内腫瘍出血（0.4%）、動脈出血（頻度不明）、くも膜下出血（頻度不明）、脳出血（頻度不明）、胃腸出血（頻度不明）等の出血があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量や休薬等の適切な処置を行うこと。重篤な出血があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</td></tr>
</table>

一般的名称	バンデタニブ			ソラフェニブトシル酸塩	レンバチニブメシル酸塩
	抗不整脈剤 キニジン、 プロカインアミド、 ジソピラミド等 QT 間隔延長を起こすおそれがある他の薬剤 オンダンセトロン、 クラリスロマイシン、 ハロペリドール等	QT 間隔延長を起こす又は悪化させるおそれがあるので、QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤と併用する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。（「薬物動態」の項参照）	本剤及びこれらの薬剤はいずれも QT 間隔を延長させるおそれがあるため、併用により作用が増強するおそれがある。	り本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。	る。

4. 副作用

腎細胞癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験及び肝細胞癌患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験、及び甲状腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験において、352 例（日本人 157 例を含む）中 341 例（96.9%）に副作用が認められた。主な副作用の発現例数（発現率）は、手足症候群 237 例（67.3%）、脱毛 192 例（54.5%）、下痢 185 例（52.6%）、発疹・皮膚落屑 158 例（44.9%）、疼痛（口内疼痛、腹痛、骨痛、頭痛及びがん疼痛を含む）120 例（34.1%）、高血圧 117 例（33.2%）、疲労 112 例（31.8%）、体重減少 93 例（26.4%）、リパーゼ上昇 86 例（24.4%）、食欲不振 81 例（23.0%）、口内炎（口内乾燥及び舌痛を含む）77 例（21.9%）、アミラーゼ上昇 64 例（18.2%）、瘙痒 62 例（17.6%）、悪心 45 例（12.8%）、嗄声 36 例（10.2%）、皮膚乾燥 36 例（10.2%）等であった。（甲状腺癌効能追加承認時）

(1) 重大な副作用

1) 手足症候群（10%以上）、剝脱性皮膚炎（1～10%未満）：手足症候群、剝脱性皮膚炎があらわれることがあるので、皮膚症状があらわれた場合には対症療法、減量、休薬又は投与の中止を考慮すること。

2) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）、多形紅斑（1～10%未満）：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた

3) 動脈血栓塞栓症　一過性脳虚血発作（0.8%）、急性心筋梗塞（0.4%）、脳血管発作（0.4%）、脾臓梗塞（0.8%）、脳虚血（0.4%）、出血性卒中（0.4%）、虚血性脳卒中（0.4%）等の動脈血栓塞栓症があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。

4) 静脈血栓塞栓症　肺塞栓症（2.7%）、深部静脈血栓症（0.4%）、骨盤静脈血栓症（0.4%）、網膜静脈血栓症（0.4%）等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。

5) 肝障害　アルブミン低下（7.3%）、ALT増加（6.5%）、AST増加（5.4%）、血中アルカリホスファターゼ上昇（4.2%）、肝機能異常（0.8%）、血中ビリルビン増加（1.5%）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（1.5%）、胆汁うっ滞性肝損傷（0.4%）、肝不全（頻度不明）等があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。

6) 腎障害　蛋白尿（32.6%）、尿中蛋白陽性（0.4%）、急性腎不全（0.8%）、腎不全（0.8%）、慢性腎不全（0.4%）、急性腎前性腎不全（0.4%）、腎機能障害（1.5%）、血中クレアチニン上昇（4.2%）、血中尿素増加

一般的名称	バンデタニブ			ソラフェニブトシル酸塩	レンバチニブメシル酸塩
	CYP3A 誘導剤 フェニトイン、 カルバマゼピン、 リファンピシン、 バルビツール酸系薬物、 セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品等	CYP3A 誘導剤との併用により、本剤の血漿中濃度が低下するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）	本剤の代謝には主に CYP3A4 が関与しているため、左記薬剤のような CYP3A 誘導剤との併用で、本剤の代謝が亢進し血漿中濃度が低下する可能性がある。	場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3) ケラトアカントーマ、皮膚有棘細胞癌（1～10%未満）：ケラトアカントーマ、皮膚有棘細胞癌があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 4) 出血（消化管出血、気道出血、脳出血、口腔内出血、鼻出血、爪床出血、血腫、腫瘍出血）（10%以上）：消化管出血、気道出血、脳出血、腫瘍出血等の重篤な出血があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。本剤投与中は観察を十分に行い、重篤な出血が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 5) 劇症肝炎（頻度不明）、肝機能障害・黄疸（1～10%未満）、肝不全（頻度不明）、肝性脳症（頻度不明）：劇症肝炎、AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇を伴う肝機能障害、黄疸、肝不全、肝性脳症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤を減量、休薬又は投与中止し、適切な処置を行うこと。なお、肝性脳症は主に肝細胞癌又は肝硬変のある患者において報告されているので、これらの患者に投与する際は、意識障害等の臨床症状を十分に観察すること。 6) 急性肺障害、間質性肺炎（頻度不明）：急性肺障害、間質性肺炎があらわれることがあるので、呼吸困難、発熱、咳嗽等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には速やかに胸部 X 線検査等を実施すること。急性肺障害、間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 7) 高血圧クリーゼ（0.1～1%未満）：高血圧クリーゼがあらわれることがあるので、血圧の推移等に十分注意しながら投与すること。高血圧クリーゼがあらわれた場合	（2.3%）、腎尿細管壊死（0.4%）、腎虚血（0.4%）、ネフローゼ症候群（0.4%）、腎クレアチニン・クリアランス減少（頻度不明）、糸球体濾過率減少（頻度不明）、尿量減少（頻度不明）等があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。 **7) 消化管穿孔、瘻孔形成**　胆嚢穿孔（0.4%）、腸管穿孔（頻度不明）、痔瘻（0.4%）、腸膀胱瘻（0.4%）、腸管膿瘍（0.4%）、直腸膿瘍（0.4%）、会陰膿瘍（0.4%）等があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、中止等の適切な処置を行うこと。 **8) 可逆性後白質脳症症候群**　可逆性後白質脳症症候群（0.4%）があらわれることがあるので、痙攣、頭痛、錯乱、視覚障害、皮質盲等が認められた場合には投与を中止し、血圧のコントロールを含め、適切な処置を行うこと。 **9) 心障害**　駆出率減少（5.0%）、心不全（0.8%）、うっ血性心筋症（0.4%）、左室肥大（0.4%）、心室壁運動低下（0.4%）、心電図QT延長（8.0%）、頻脈（2.7%）、徐脈（1.5%）、心房細動・粗動（0.8%）等があらわれることがある。十二誘導心電図検査の実施等、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。
	OCT2 の基質となる薬剤 メトホルミン等	OCT2 基質との併用により、OCT2 基質の血漿中濃度が上昇するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）	本剤は OCT2 の阻害剤であるため、OCT2 基質との併用により OCT2 基質の血漿中濃度が増加する可能性がある。		

一般的名称	バンデタニブ	ソラフェニブトシル酸塩	レンバチニブメシル酸塩

P-糖蛋白の基質となる薬剤 ジゴキシン、 アリスキレン、 フェキソフェナジン、 サキサグリプチン、 シタグリプチン等	P-糖蛋白基質との併用により、P-糖蛋白基質の血漿中濃度が上昇するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）	本剤はP-糖蛋白の阻害剤であることから、本剤とP-糖蛋白基質との併用によりP-糖蛋白基質の血漿中濃度が増加する可能性がある。

4. 副作用

根治切除不能な甲状腺髄様癌患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験において、本剤が投与された14例全例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は、皮膚症状（発疹、ざ瘡、皮膚乾燥、皮膚炎、そう痒症等）10例（71.4%）、下痢10例（71.4%）、高血圧9例（64.3%）、角膜混濁6例（42.9%）、疲労6例（42.9%）等であった。（承認時）

根治切除不能な甲状腺髄様癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験において、本剤が投与された231例中222例（96.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、皮膚症状（発疹、ざ瘡、皮膚乾燥、皮膚炎、そう痒症等）191例（82.7%）、下痢108例（46.8%）、高血圧61

は、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8) 可逆性後白質脳症（0.1～1%未満）：可逆性後白質脳症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、可逆性後白質脳症が疑われた場合は、本剤の投与を中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等の適切な処置を行うこと。

9) 心筋虚血・心筋梗塞（1～10%未満）：心筋虚血・心筋梗塞があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

10) うっ血性心不全（1～10%未満）：うっ血性心不全があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11) 消化管穿孔（0.1～1%未満）、消化管潰瘍（頻度不明）：消化管穿孔、消化管潰瘍があらわれることがあり、消化管穿孔により死亡に至る例が報告されているので、消化管穿孔、消化管潰瘍が疑われた場合には、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

12) 出血性腸炎、虚血性腸炎（頻度不明）：出血性腸炎、虚血性腸炎等の重篤な腸炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、激しい腹痛・下痢・血便等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

13) 白血球減少、好中球減少、リンパ球減少、血小板減少、貧血（頻度不明）：白血球減少、好中球減少、リンパ球減少、血小板減少、貧血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤を減量、休薬又は投与中止し、適切な処置を行うこと。

14) 膵炎（0.1～1%未満）：膵炎があらわれることがあるの

10) 手足症候群　手掌・足底発赤知覚不全症候群（31.8%）、手掌紅斑（1.1%）、紅斑性皮疹（0.4%）、皮膚反応（0.4%）等があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。

11) 感染症　気道感染（4.2%）、肺炎（2.7%）、尿路感染（2.7%）、敗血症（1.1%）等があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。

12) 骨髄抑制　血小板減少（13.8%）、白血球減少（7.3%）、リンパ球減少（6.9%）、貧血（6.1%）、好中球減少（3.8%）等があらわれることがある。定期的に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、減量、休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。

13) 低カルシウム血症　低カルシウム血症（7.3%）があらわれることがあり、副甲状腺機能低下症の既往歴がある患者で高発現したことが報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、血清カルシウム濃度を確認し、カルシウム剤やビタミンD製剤の投与等の適切な処置を行うこと。また必要に応じて、減量、休薬又は中止を考慮すること。

14）創傷治癒遅延　治癒不良（0.8%）、創離開（0.4%）があらわれることがある。創傷治癒

一般的名称	バンデタニブ	ソラフェニブトシル酸塩	レンバチニブメシル酸塩

例（26.4%）、悪心 54 例（23.4%）、疲労 43 例（18.6%）等であった。（承認時）
副作用の頻度については、根治切除不能な甲状腺髄様癌患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験の本剤群の集計に基づき記載した。また、当該試験で認められていない副作用については頻度不明とした。

(1) 重大な副作用

1）間質性肺疾患（1%未満）：間質性肺疾患（間質性肺炎、肺臓炎、肺線維症、急性呼吸窮迫症候群等）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）

2）QT 間隔延長（10%以上）、心室性不整脈（Torsade de pointes を含む）（頻度不明）：QT 間隔延長、心室性不整脈（Torsade de pointes を含む）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）

3）心障害（1~10%未満）：頻脈性不整脈（心房細動、頻脈等）、心不全等の心障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認め

で、観察を十分に行い、腹痛等の膵炎を示唆する症状が認められた場合や膵酵素上昇が持続する場合には、本剤を休薬又は投与中止し、適切な処置を行うこと。

15) 腎不全（頻度不明）：腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

16) ネフローゼ症候群、蛋白尿（頻度不明）：ネフローゼ症候群、蛋白尿があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

17) 低ナトリウム血症（頻度不明）：意識障害、全身倦怠感、嘔吐等を　　伴う低ナトリウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

18) ショック、アナフィラキシー（頻度不明）：ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、血管浮腫、発疹、血圧低下等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

19) 横紋筋融解症（頻度不明）：横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。

20) 低カルシウム血症（1～10%未満）：低カルシウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、血清カルシウム濃度を確認し、カルシウム剤やビタミン D 製剤の投与等の適切な処置を行うこと。また必要に応じて、減量、休薬又は投与中止

遅延があらわれた場合には、創傷が治癒するまで本剤の投与を中止すること。

(2) その他の副作用

	30%以上	10～30%未満	5～10%未満
消化器	下痢、悪心、口内炎	口腔内乾燥、口腔咽頭痛、腹痛、嘔吐、便秘	消化不良、嚥下障害、舌痛
全身症状	疲労	浮腫、無力症	創傷
精神神経系		めまい、味覚異常、発声障害、頭痛	睡眠障害
代謝	食欲減退		血中カリウムの低下、血中コレステロールの上昇、脱水
筋骨格系		筋肉痛、関節痛	四肢痛、筋痙縮、背部痛
呼吸器		咳嗽	
皮膚		皮膚乾燥、発疹、脱毛症	過角化、皮膚炎、皮膚病変
その他	体重減少		甲状腺機能低下

5. 高齢者への投与

本剤の臨床試験成績から、高齢者に対する用量調節

一般的名称	バンデタニブ	ソラフェニブトシル酸塩	レンバチニブメシル酸塩

られた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）

4）重度の下痢（1~10%未満）：重度の下痢があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、脱水、電解質異常等の異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。

5）中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）、多形紅斑（頻度不明）：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）

6）重度の皮膚障害（10%以上）：光線過敏反応、発疹、皮膚潰瘍等の重度の皮膚障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）

7）高血圧：高血圧（10%以上）、血圧上昇（1~10%未満）、高血圧クリーゼ（1~10%未満）等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、

を考慮すること。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

	10%以上	1～10%未満	0.1～1%未満	頻度不明
過敏症		過敏性反応（皮膚反応及び蕁麻疹を含む）		
血液			プロトロンビン時間延長、INR 上昇	
皮膚	脱毛、発疹・皮膚落屑、瘙痒、皮膚乾燥、紅斑	潮紅、痤瘡、過角化	湿疹	白血球破砕性血管炎
精神神経系		末梢感覚神経障害、浮動性めまい、うつ、耳鳴		
筋・骨格系	関節痛	筋痛、筋痙縮		
呼吸器	嗄声	鼻漏		
循環器	高血圧			QT 延長
消化	下痢、リ	消化不良、	胃炎	

の必要性を示唆する所見はみられていない。しかし、一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用があらわれやすいので、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないこと。また妊娠可能な婦人に対しては、適切な避妊を行うよう指導すること。

〔外国臨床試験において、本剤の投与終了後に妊娠が判明し、自然流産となったことが報告されている。ラット及びウサギにおいて胚毒性・催奇形性が報告されている。なお、ラットでは臨床曝露量以下で認められた。〕

(2) 授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。

〔ラットにおいて乳汁中へ移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。幼若ラットを用いた反復投与毒性試験において、切歯の異形成及び骨の短小など成長を阻害する影響が認められ、成熟ラットに比較し、致死量での死亡がより早期にみられた。

8. 過量投与

(1) 徴候、症状

一般的名称	バンデタニブ	ソラフェニブトシル酸塩	レンバチニブメシル酸塩

異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。なお、コントロールできない高血圧があらわれた場合には本剤の休薬を行うこと。また、高血圧クリーゼがあらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）

8）可逆性後白質脳症症候群（頻度不明）：可逆性後白質脳症症候群があらわれることがあるので、痙攣、頭痛、視覚障害、錯乱、皮質盲等が認められた場合には投与を中止し、血圧のコントロール等の適切な処置を行うこと。

9) 腎障害：腎不全（1%未満）、蛋白尿（1~10%未満）等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。

10) 低カルシウム血症（1~10%未満）：低カルシウム血症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、カルシウム剤やビタミン D 製剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、必要に応じて本剤の休薬、減量又は中止を考慮すること。（「重要な基本的注意」の項参照）

11) 肝障害：ALT 増加（1~10%未満）、AST 増加（1~10%未満）、血中ビリル

器	パーゼ上昇、口内炎（口内乾燥及び舌痛を含む）、食欲不振、アミラーゼ上昇、悪心、便秘、嘔吐	嚥下障害、胃食道逆流性疾患		
肝臓		ALT（GPT）上昇、AST（GOT）上昇、Al-P 上昇、ビリルビン上昇	胆嚢炎、胆管炎	LDH 上昇
その他	疼痛（口内疼痛、腹痛、骨痛、頭痛及びがん疼痛を含む）、疲労、体重減少、感染、発熱、低リン酸血症	浮腫、味覚異常、粘膜の炎症、低カリウム血症、インフルエンザ様症状、無力症、甲状腺機能低下、勃起不全、毛包炎	脱水、甲状腺機能亢進、高カリウム血症、女性化乳房	放射線照射リコール反応

5. 高齢者への投与

本剤の臨床試験成績から、高齢者に対する用量調節の必要性を示唆する所見はみられていない。しかし、一般に高齢者で

放射性ヨウ素治療抵抗性･難治性の分化型甲状腺癌患者を対象にした国際共同第Ⅲ相試験において、過量投与により手掌・足底発赤知覚不全症候群の悪化、口腔乾燥及び口内炎が認められた。

(2) 処置

本剤の過量投与に対する解毒剤は知られていない。過量投与が行われた場合には、休薬し観察を十分に行い、異常が認められた場合には、対症療法や本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意

薬剤交付時

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

(2) 本剤は湿気に不安定なため、服用直前にPTPシートから取り出すよう指導すること。

10. その他の注意

(1) 反復投与毒性試験（ラット、イヌ及びサル）の病理組織学的検査において、精巣（精上皮細胞の減少）及び卵巣（卵胞閉鎖）の変化が認められており、生殖機能に障害を及ぼす可能性が示唆されている。

(2) 反復投与毒性試験において、ラット及びサル（成長板が残存する場合）に骨端軟骨成長板の肥厚が認められた。

(3) ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、副腎の出血（イヌ）及び副腎皮質壊死

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>バンデタニブ</th><th>ソラフェニブトシル酸塩</th><th>レンバチニブメシル酸塩</th></tr>
<tr><td></td><td>
ビン増加（頻度不明）等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）
12) 出血：鼻出血（1~10%未満）、血尿（1%未満）、くも膜下出血（頻度不明）等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。
13) 消化管穿孔：小腸穿孔（1%未満）等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>10%以上</th><th>1～10%未満</th><th>1%未満</th></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>皮膚症状（発疹、ざ瘡、皮膚乾燥、</td><td>手掌・足底発赤知覚不全症候群、脱毛症、爪の障害</td><td>長睫毛症、擦過傷、メラノサイト性母斑、毛髪成長異常、</td></tr>
</table>
</td><td>
は生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また妊娠可能な女性に対しては、投与中及び投与中止後少なくとも 2 週間は有効な避妊を行うよう指導すること。［動物実験（ラット、ウサギ）でヒトの臨床用量を下回る用量で胚・胎児毒性及び催奇形作用が報告されている。］
(2) 授乳中の女性への投与は避けること。やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。［動物実験（ラット、経口）で乳汁中へ移行することが報告されている。
7. 小児等への投与
低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。［小児等に対する使用経験がない。動物実験で成長段階の若齢イヌに骨及び歯への影響が報告されている。］

8. 過量投与
国外臨床試験において投与された最高用量は、800mg1 日 2 回である。この際に観察された副作用は主として下痢と皮膚障害であった。過量投与が疑われた場合には、投与を中止し、症状に応じ適切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意
薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。［PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］
</td><td>（ラット）が認められた。</td></tr>
</table>

一般的名称	バンデタニブ				ソラフェニブトシル酸塩	レンバチニブメシル酸塩
		皮膚炎、そう痒症等)		毛質異常、多汗症、寝汗	**10. その他の注意** 反復投与毒性試験の病理組織学的検査で、ラット及びイヌにおいて精細管変性及び精巣上体の精子減少等、ラットにおいて黄体の中心壊死、卵胞の成熟抑制等が認められており、生殖機能及び受胎能に障害を及ぼす可能性が示唆されている。	
	消化器	下痢、悪心、食欲減退	消化不良、嘔吐、腹痛、便秘、嚥下障害、口内炎、口内乾燥	膵炎、腹部膨満、唾液欠乏、放屁、胃腸音異常		
	呼吸器		咳嗽、呼吸困難、発声障害	鼻乾燥		
	筋・骨格系		無力症、関節炎、筋骨格系胸痛、筋痙縮	筋力低下		
	血液		ヘモグロビン増加、リンパ球減少症	貧血		
	内分泌		甲状腺機能低下症			
	精神神経系		頭痛、睡眠障害（不眠症、嗜眠等）、うつ	口の感覚鈍麻、知覚過		

一般的名称	バンデタニブ				ソラフェニブトシル酸塩	レンバチニブメシル酸塩
			病、味覚異常、聴力低下、ニューロパチー、めまい、錯感覚、振戦、神経過敏、注意力障害、不安、性欲減退	敏、感覚鈍麻		
	眼	角膜混濁	結膜炎、眼乾燥、視力障害、霧視	眼の障害、眼瞼浮腫、緑内障、羞明、光視症、マイボーム腺機能不全		
	その他	疲労	体重減少、脱水、体重増加、疼痛、ほてり、潮紅、全身健康状態低下、低カリウム血	虚血性脳血管障害、狭心症、治癒不良、粘膜の炎		

一般的名称	バンデタニブ	ソラフェニブトシル酸塩	レンバチニブメシル酸塩

		症、低マグネシウム血症、尿意切迫、発熱、浮腫	症、低ナトリウム血症、意識消失、頻尿、末梢冷感

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、妊娠可能な女性に対しては、適切な避妊を行うよう指導すること。［動物実験（ラット）で胎児死亡、胎児発育遅延、心血管系の奇形等が報告されている。］

(2) 授乳中の婦人に投与することは避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。［動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。］

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。［使

一般的名称	バンデタニブ	ソラフェニブトシル酸塩	レンバチニブメシル酸塩
	用経験が少ない。］ **8. 過量投与** 海外臨床試験において、300mg を超える用量を反復投与した際に、発疹、下痢、高血圧等の副作用の頻度及び重篤度が高くなったとの報告がある。 過量投与が疑われた場合には、特に QT 間隔延長及び Torsade de pointes が起こるおそれがあるため、本剤の投与を中止するとともに速やかに心電図検査を行うなど観察を十分に行い、症状に応じ適切な処置を行うこと。 **9. 適用上の注意** 薬剤交付時: PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。［PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］ **10. その他の注意** ラット反復投与毒性試験において、ヒトにおける曝露量よりも低い曝露量で、肺、肝臓、腎臓、脾臓等にリン脂質症に関連する所見（ミエリンの渦状形成による細胞質の空胞化）が認められた。		
作成年	2015 年 7 月	2015 年 6 月	2015 年 5 月

1.7　同種同効品一覧表
一般名：バンデタニブ

一 般 的 名称	バンデタニブ	ソラフェニブトシル酸塩	レンバチニブメシル酸塩
月日			
再 審 査 再評価 年月日	-	-	-
備考	-	-	-

1.8　添付文書（案）

カプレルサ®錠 100 mg

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次　　頁

目次 2
略語及び専門用語一覧表 3
1　効能・効果（案）及びその設定根拠 4
1.1　効能・効果（案） 4
1.2　設定根拠 4
2　用法・用量（案）及びその設定根拠 5
2.1　用法・用量（案） 5
2.2　設定根拠 5
3　用法・用量に関する使用上の注意（案）及びその設定根拠 6
3.1　用法・用量に関連する使用上の注意（案） 6
3.2　用法・用量に関する使用上の注意（案）の設定根拠 6
4　使用上の注意（案）及びその設定根拠 7
5　添付文書（案） 17

略語及び専門用語一覧表

本項で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
AUC	Area under plasma concentration-time curve from zero to infinity：投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
CCDS	Company Core Data Sheet
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor：上皮増殖因子受容体
MTC	Medullary Thyroid Carcinoma：甲状腺髄様癌
ORR	Objective Response Rate （defined as CR + PR）：客観的奏効率（CR＋PR）
OS	Overall Survival：全生存期間
PFS	Progression-Free Survival：無増悪生存期間
PPK	Population pharmacokinetics：母集団薬物動態
RET	Rearranged during Transfection；トランスフェクション中の再構成（癌原遺伝子）。受容体チロシンキナーゼの一種。
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor：血管内皮増殖因子受容体

1　効能・効果（案）及びその設定根拠

1.1　効能・効果（案）

効能・効果（案）は以下のとおり設定した。

根治切除不能な局所進行又は転移を伴う甲状腺髄様癌

1.2　設定根拠

バンデタニブが阻害する 3 種類のシグナル伝達経路（血管内皮増殖因子受容体 [VEGFR]、上皮増殖因子受容体 [EGFR]及び Rearranged during Transfection [RET]チロシンキナーゼ）は甲状腺髄様癌（MTC）において重要であり、中でも RET チロシンキナーゼの活性化が MTC 悪性腫瘍増殖の主要な促進因子であることが、MTC を対象とした試験の実施根拠となっている。最初の第Ⅱ相試験 D4200C00008（試験 08）では抗腫瘍効果を評価し、第Ⅲ相試験 D4200C00058 （試験 58）では無増悪生存期間（PFS）を主要評価項目とした。その結果、バンデタニブ投与群において、プラセボ投与群と比較して、統計学的に有意な PFS の改善が認められた。これらの結果を基に、甲状腺髄様癌を適応症として、2014 年 4 月現在、米国（2011 年 4 月承認取得）、欧州（2012 年 2 月承認取得）、カナダ（2012 年 1 月承認取得）を含む 40 カ国以上で承認を取得している。申請する効能・効果におけるバンデタニブ 300 mg の臨床的な有効性及び安全性に関する主要なデータは、切除不能な局所進行又は転移性 MTC 患者を対象に、バンデタニブの有効性をプラセボと比較して検討する海外国際多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相試験（試験 58）及び国内非盲検第Ⅰ/Ⅱ相試験 D4200C00098（試験 98）から得られている。

試験 58 において、盲検下での中央判定に基づく PFS が、バンデタニブ群において、プラセボ群と比較して、臨床的及び統計学的に有意に延長され（ハザード比 0.46、95%信頼区間 0.31～0.69、p=0.0001）、長期投与においても副作用プロファイルは許容可能であることが示された。データカットオフ時点での投与期間中央値は 20.8 カ月、追跡期間中央値は 2 年であり、患者の 48%が治験薬の投与を継続していた。本試験では病勢進行した時点で患者の希望により非盲検下でバンデタニブの投与を受けることが可能であった。さらに長期追跡調査を継続中であり、患者の 50%以上が死亡した時点で副次評価項目である全生存期間を評価することが計画されているが、その時期は 2015 年 5 月又は 6 月と予想される。

試験 98 では、主要評価項目である安全性の評価期間として設定したデータカットオフ時点（最後に登録された患者が治験薬の少なくとも投与開始日から 24 週を経過した時点）における解析で、日本人 MTC 患者においても試験 58 と同様の安全性プロファイルが認められると判断された。また、当該データカットオフ時点で有効性の評価も行った結果、38.5%（5/13 例）の客観的奏効率（ORR）がみられ、データカットオフ時点で病勢進行を認めた患者がいなかったことから、腫瘍縮小効果に基づく有効性において、試験 58 と同様な効果が期待できることが示唆された。

以上の成績から、本剤の効能・効果を「根治切除不能な局所進行又は転移を伴う甲状腺髄様癌」と設定した。

なお、審査の過程において、本剤の効能・効果を「根治切除不能な甲状腺髄様癌」と変更した。

2 用法・用量（案）及びその設定根拠

2.1 用法・用量（案）

用法・用量（案）は以下のとおり設定した。

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

2.2 設定根拠

国内第 I 相試験 D4200C00043 （試験 43）の結果から、バンデタニブの最大耐量は日本人においても 300 mg/日であることが示され、試験 08 と試験 58 で MTC 患者におけるバンデタニブ 300 mg/日の有効性と安全性が確認されたことから、試験 98 の開始用量も 300 mg/日とした。

98 試験及び 58 試験における母集団薬物動態（PPK）解析では、体重の影響を予め考慮した PPK モデルにおいて人種、性別、クレアチニンクリアランス及び血清アルブミンに関して薬物動態パラメータへの影響を検討した結果、人種はいずれの薬物動態パラメータに対しても有意な共変量とならず、体重がクリアランスの共変量であることが明らかとなった。そこで最終モデルをもとに日本人及び白人 MTC 患者にバンデタニブ 300 mg を 1 日 1 回投与したときの定常状態の AUC を推定したところ、日本人患者の AUC は白人患者と比して約 50%高いことが示唆された。しかしながら、日本人及び白人 MTC 患者の体重には約 25%の差が認められたことから AUC を体重 70 kg に換算して比較したところ、その差は 13%となった。さらに日本人と外国人との間におけるバンデタニブ曝露量の違いが体重差に起因するものであるとの考察を補強するために、定常状態におけるバンデタニブの AUC を体重 60 kg 未満及び 60 kg 以上の患者群に分類して日本人及び白人間で比較した。その結果、いずれの人種においても体重 60 kg 未満の患者群の AUC は体重 60 kg 以上の患者群の AUC よりも高く、また各体重群において日本人患者と白人患者との AUC の差は縮まった。以上の結果から、MTC 患者では試験に組み入れられた日本人の平均体重が白人と比べて軽く、それに伴って曝露量が高くなっていることが推察され、体重が同じであればバンデタニブの体内動態に大きな差はないと考えられた。なお、バンデタニブは主に CYP3A4 で代謝されるが、この酵素に臨床上問題となるような遺伝子多型及び民族差は報告されておらず、バンデタニブの体内動態に著しい民族差が生じる可能性は低いと考えられる。

試験 98 では、最後に登録された患者がバンデタニブの少なくとも 24 週間を経過したデータカットオフ時点で有害事象によって 7 例（50%）の患者で減量が行われていたが、治験薬投与中止に至った有害事象発現例は 1 例（7.1%）のみであり、さらに同意撤回の 1 例を除く 12 例（85.7%）の患者がバンデタニブによる治療を継続していた。このことから、試験 98 の日本人患

者において認められたバンデタニブの毒性は、試験 58 と同様、休薬・減量により管理可能であり、忍容性に新たな懸念はみられなかった。バンデタニブの曝露量は体重による影響を受けるものの、体重の軽い患者にバンデタニブを投与した場合に、対照群と比較して有害事象を発現するリスクが増大することは示唆されなかった。また、98 試験でのバンデタニブの有効性に関して、58 試験と同様な ORR の結果が得られていることから、日本人 MTC 患者においても、バンデタニブの有効性を最大限に発揮できる用量である 300 mg/日から開始し、毒性に対処するため適宜減量可能とする、本申請における用法・用量が適切であると考える。

3　用法・用量に関する使用上の注意（案）及びその設定根拠

3.1　用法・用量に関連する使用上の注意（案）

用法・用量に関連する使用上の注意（案）は以下のとおり設定した

＜用法・用量に関連する使用の注意＞

1. 重度な副作用（グレード 3 以上）、又は QT 間隔延長の場合は、本剤を休薬し、副作用が回復又はグレード 1 に改善後に、減量して再開すること。1 日投与量を 300 mg から 200 mg に減量し、その後必要であれば 100 mg に減量する（「警告」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）

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

2. 中等度の腎障害のある患者は、開始用量を 200 mg に減量すること。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「薬物動態」の項参照）

3.2　用法・用量に関する使用上の注意（案）の設定根拠

試験 98 では、試験 08 や試験 58 と同様に、CTCAE グレード 3 又は 4 の毒性が認められた患者は、200 mg さらには 100 mg まで減量できるようにした。また、QTc の延長がみられた場合、投与を中断し、回復後、バンデタニブの用量を減量して投与を再開してもよいとされていた。本試験の日本人患者において認められたバンデタニブの毒性は、試験 58 と同様、休薬・減量により管理可能であり、忍容性に新たな懸念はみられなかった。

以上より、添付文書の用法・用量に関する使用上の注意（案）として、「1.　重度な副作用（グレード 3 以上）、又は QT 間隔延長の場合は、本剤を休薬し、副作用が回復又はグレード 1 に改善後に、減量して再開すること。1 日投与量を 300 mg から 200 mg に減量し、その後必要であれば 100 mg に減量する（「警告」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。　グレードは Common Terminology Criteria for Adverse Events （CTCAE）に準じる。」を設定した。

また、中等度腎機能障害患者の臨床データは限られており、副作用の頻度及び重篤度が高くなる可能性があるため、添付文書の用法・用量に関する使用上の注意（案）として「2.　中等度の腎障害のある患者は、開始用量を 200 mg に減量すること。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「薬物動態」の項参照）」を設定した。

なお、審査の過程において、本剤の用法・用量に関連する使用上の注意を以下のとおり変更した。

＜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。（「警告」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）

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

グレードは Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ver 4.0 に準じる。

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 100 mg 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。（「慎重投与」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照）
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。

4　使用上の注意（案）及びその設定根拠

本剤の使用上の注意（案）は「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（薬発第 606 号、薬安第 59 号、平成 9 年 4 月 25 日付）及び「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」（薬発第 607 号、平成 9 年 4 月 25 日付）に準拠し、臨床試験成績に基づき設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
【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説明し、同意を得てから投与すること。 2. 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例	【警告】の項 1. 類薬の使用上の注意を参考に設定した。 2. 本適応症では死亡例はないものの、薬剤として ILD による致死転帰のリスクはあること、また、類薬の使用上の注意を参考に設定した。審査の過程で本文を変更した。

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。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照） 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」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「重大な副作用」の項参照）	
【禁忌】（次の患者には投与しないこと） 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。］（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「重大な副作用」の項参照） 3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）	【禁忌】の項 1.～2.CCDS を参考に設定した。 3. ラットで胚・胎児毒性及び催奇形性が報告されていること、また、類薬の使用上の注意を参考に設定した。 2. 審査の過程で変更した。
1.　慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） （1）間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者［間質性肺疾患が増悪又は発現するおそれがある。］（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照） （2）QT 間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者［QT 間隔延長が起こるおそれがある。］（「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「重大な副作用」の項参照） （3）心不全症状のある患者又はその既往歴のある患者［症状が増悪するおそれがある。］（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照） （4）高血圧症の患者［高血圧が増悪するおそれがある。］（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照） （5）腎機能障害のある患者［本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。］（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項	1.　慎重投与の項 CCDS を参考に設定した。 審査の過程で本文を変更した。

参照）	
2　.重要な基本的注意 （1）間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認、定期的な胸部画像検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて動脈血酸素分圧（PaO_2）、動脈血酸素飽和度（SpO_2）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（A-aDO_2）、肺拡散能力（DLco）等の検査を行うこと。（「重大な副作用」の項参照） （2）QT 間隔延長があらわれることがあるので、投与開始前及び投与中は定期的に心電図検査及び電解質検査（カリウム、マグネシウム、カルシウム等）を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて電解質を補正するとともに、QT 間隔延長、不整脈等があらわれた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。（「相互作用」及び「重大な副作用」の項参照） （3）不整脈、心不全等の重篤な心障害があらわれることがあるので、投与開始前及び投与中はこれらの症状の発現状況・重篤度等に応じて適宜心機能検査（心エコー等）を行い、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。（「重大な副作用」の項参照） （4）血圧の上昇があらわれることがあるので、投与開始前及び投与中は定期的に血圧測定を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて降圧剤の投与等を行うとともに、重症、持続性又は通常の降圧治療でコントロールできない高血圧があらわれた場合には本剤の休薬を行うこと。（「重大な副作用」の項参照） （5）AST（GOT）、ALT（GPT）、ビリルビン等の上昇を伴う肝障害があらわれることがあるので、投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。（「重大な副作用」の項参照） （6）手足症候群、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑	2.　重要な基本的注意の項 CCDS を参考に設定した。 審査の過程で本文を変更した。

<table>
<tr>
<td>等の皮膚障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。また、必要に応じて皮膚科を受診するよう、患者に指導すること。（「重大な副作用」の項参照）
（7）創傷治癒を遅らせる可能性があるので、外科的処置が予定されている場合には、外科的処置の前に本剤の投与を中断すること。外科的処置後の投与再開は、患者の状態に応じて判断すること。
（8）霧視等の重篤な眼障害があらわれることがあるので、投与中は定期的に眼の異常の有無を確認すること。異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。（「その他の副作用」の項参照）
（9）疲労、霧視等があらわれることがあるので、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事する際には注意するよう患者に十分に説明すること。（「その他の副作用」の項参照）
（10）本剤を投与する際は、定期的に血清カルシウム濃度を測定すること。（「重大な副作用」の項参照）
（11）本剤を投与する際は、定期的に甲状腺刺激ホルモン濃度を測定すること。（「その他の副作用」の項参照）</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>3.　相互作用
本剤は CYP3A4 の基質となる。また、本剤は有機カチオントランスポーター2（OCT2）及び P-糖蛋白を阻害することが示されている。
[併用注意]（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
</table>
</td>
<td>3.　相互作用の項
CCDS を参考に設定した。
本剤は QT 間隔延長のリスクが高いこと、また米国添付文書において、QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤が併用注意に挙げられていることから設定した。
審査の過程で本文及び表を変更した。</td>
</tr>
</table>

抗不整脈剤 キニジン、 プロカインアミド、 ジソピラミド等 QT 間隔延長を起こすおそれがある他の薬剤 オンダンセトロン、 クラリスロマイシン、 ハロペリドール等	QT 間隔延長を起こす又は悪化させるおそれがあるので、QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤と併用する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。（「薬物動態」の項参照）	本剤及びこれらの薬剤はいずれも QT 間隔を延長させるおそれがあるため、併用により作用が増強するおそれがある。	
CYP3A 誘導剤 フェニトイン、 カルバマゼピン、 リファンピシン、 バルビツール酸系薬物、 セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品等	CYP3A 誘導剤との併用により、本剤の血漿中濃度が低下するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）	本剤の代謝には主に CYP3A4 が関与しているため、左記薬剤のような CYP3A 誘導剤との併用で、本剤の代謝が亢進し血漿中濃度が低下する可能性がある。	
OCT2 の基質となる薬剤 メトホルミン等	OCT2 基質との併用により、OCT2 基質の血漿中濃度が上昇するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）	本剤は OCT2 の阻害剤であるため、OCT2 基質との併用により OCT2 基質の血漿中濃度が増	

		加する可能性がある。	
P-糖蛋白の基質となる薬剤 ジゴキシン、 アリスキレン、 フェキソフェナジン、 サキサグリプチン、 シタグリプチン等	P-糖蛋白基質との併用により、P-糖蛋白基質の血漿中濃度が上昇するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）	本剤は P-糖蛋白の阻害剤であることから、本剤と P-糖蛋白基質との併用により P-糖蛋白基質の血漿中濃度が増加する可能性がある。	
4.　副作用 根治切除不能な甲状腺髄様癌患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験において、本剤が投与された 14 例全例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は、皮膚症状（発疹、ざ瘡、皮膚乾燥、皮膚炎、そう痒症等）10 例（71.4%）、下痢 10 例（71.4%）、高血圧 9 例（64.3%）、角膜混濁 6 例（42.9%）、疲労 6 例（42.9%）等であった。（承認時） 根治切除不能な甲状腺髄様癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験において、本剤が投与された 231 例中 222 例（96.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、皮膚症状（発疹、ざ瘡、皮膚乾燥、皮膚炎、そう痒症等）191 例（82.7%）、下痢 108 例（46.8%）、高血圧 61 例（26.4%）、悪心 54 例（23.4%）、疲労 43 例（18.6%）等であった。（承認時） 副作用の頻度については、根治切除不能な甲状腺髄様癌患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験の本剤群の集計に基づき記載した。また、当該試験で認められていない副作用については頻度不明とした。 （1）重大な副作用 1）間質性肺疾患（1%未満）：間質性肺疾患（間質性肺炎、肺臓炎、肺線維症、急性呼吸窮迫症候群等）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）	4.　副作用の項 本剤臨床試験成績及び CCDS を基に設定した。 副作用の発現頻度は臨床試験の頻度を基に設定した。 審査の過程で本文及び表を変更した。	

2）QT 間隔延長（10%以上）、心室性不整脈（Torsade de pointes を含む）（頻度不明）：QT 間隔延長、心室性不整脈（Torsade de pointes を含む）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照） 3）心障害（1~10%未満）：頻脈性不整脈（心房細動、頻脈等）、心不全等の心障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照） 4）重度の下痢（1~10%未満）：重度の下痢があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、脱水、電解質異常等の異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。 5）中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）、多形紅斑（頻度不明）：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照） 6）重度の皮膚障害（10%以上）：光線過敏反応、発疹、皮膚潰瘍等の重度の皮膚障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照） 7）高血圧：高血圧（10%以上）、血圧上昇（1~10%未満）、高血圧クリーゼ（1~10%未満）等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。なお、コントロールできない高血圧があらわれた場合には本剤の休薬を行うこと。また、高血圧クリーゼがあらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照） 8）可逆性後白質脳症症候群（頻度不明）：可逆性後白質脳症症候群があらわれることがある	

ので、痙攣、頭痛、視覚障害、錯乱、皮質盲等が認められた場合には投与を中止し、血圧のコントロール等の適切な処置を行うこと。
9）腎障害：腎不全（1%未満）、蛋白尿（1~10%未満）等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。
10）低カルシウム血症（1~10%未満）：低カルシウム血症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、カルシウム剤やビタミン D 製剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、必要に応じて本剤の休薬、減量又は中止を考慮すること。（「重要な基本的注意」の項参照）
11）肝障害：ALT 増加（1~10%未満）、AST 増加（1~10%未満）、血中ビリルビン増加（頻度不明）等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）
12）出血：鼻出血（1~10%未満）、血尿（1%未満）、くも膜下出血（頻度不明）等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。
13）消化管穿孔：小腸穿孔（1%未満）等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。

（2）その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満
皮膚	皮膚症状（発疹、ざ瘡、皮膚乾燥、皮膚炎、そう痒症等）	手掌・足底発赤知覚不全症候群、脱毛症、爪の障害	長睫毛症、擦過傷、メラノサイト性母斑、毛髪成長異常、毛質異常、多汗症、寝汗

消化器	下痢、悪心、食欲減退	消化不良、嘔吐、腹痛、便秘、嚥下障害、口内炎、口内乾燥	膵炎、腹部膨満、唾液欠乏、放屁、胃腸音異常	
呼吸器		咳嗽、呼吸困難、発声障害	鼻乾燥	
筋・骨格系		無力症、関節炎、筋骨格系胸痛、筋痙縮	筋力低下	
血液		ヘモグロビン増加、リンパ球減少症	貧血	
内分泌		甲状腺機能低下症		
精神神経系		頭痛、睡眠障害（不眠症、嗜眠等）、うつ病、味覚異常、聴力低下、ニューロパチー、めまい、錯感覚、振戦、神経過敏、注意力障害、不安、性欲減退	口の感覚鈍麻、知覚過敏、感覚鈍麻	

眼	角膜混濁	結膜炎、眼乾燥、視力障害、霧視	眼の障害、眼瞼浮腫、緑内障、羞明、光視症、マイボーム腺機能不全	
その他	疲労	体重減少、脱水、体重増加、疼痛、ほてり、潮紅、全身健康状態低下、低カリウム血症、低マグネシウム血症、尿意切迫、発熱、浮腫	虚血性脳血管障害、狭心症、治癒不良、粘膜の炎症、低ナトリウム血症、意識消失、頻尿、末梢冷感	
5.　高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。				5.　高齢者への投与の項 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため設定した。
6.　妊婦、産婦、授乳婦等への投与 （1）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、妊娠可能な女性に対しては、適切な避妊を行うよう指導すること。［動物実験（ラット）で胎児死亡、胎児発育遅延、心血管系の奇形等が報告されている。］ （2）授乳中の婦人に投与することは避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。［動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。］				6.　妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項 （1）　CCDS を参考に設定した。 （2）　CCDS を参考に設定した。 審査の過程で本文を変更した。
7.　小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。［使用経験が				7.　小児等への投与の項 小児等を対象とした試験は実施していない。

少ない。］	
8.　過量投与 海外臨床試験において、300mg を超える用量を反復投与した際に、発疹、下痢、高血圧等の副作用の頻度及び重篤度が高くなったとの報告がある。 過量投与が疑われた場合には、特に QT 間隔延長及びトルサード・ド・ポアンが起こるおそれがあるため、本剤の投与を中止するとともに速やかに心電図検査を行うなど観察を十分に行い、症状に応じ適切な処置を行うこと。	8.　過量投与の項 CCDS を参考に設定した。
9.　適用上の注意 薬剤交付時: PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。［PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］	9.　適用上の注意の項 薬剤交付時： 平成 8 年 3 月 27 日付、日薬連発第 240 号に基づき、PTP 誤飲対策の一環として設定した。
10.　その他の注意 ラット反復投与毒性試験において、ヒトにおける曝露量よりも低い曝露量で、肺、肝臓、腎臓、脾臓等にリン脂質症に関連する所見（ミエリンの渦状形成による細胞質の空胞化）が認められた。	10.　その他の注意の項 CCDS を参考に設定した。 審査の過程で本文を変更した。

5　　添付文書（案）

添付文書（案）は別添を参照のこと。

2015年7月作成（申請用添付文書案）

日本標準商品分類番号
874291

最新の添付文書を参照する。

劇薬、処方箋医薬品
注意－医師等の処方箋により使用すること

抗悪性腫瘍剤／チロシンキナーゼ阻害剤

カプレルサ®錠100mg

バンデタニブ

Caprelsa® Tablets 100mg

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2011年4月

貯　　法：室温保存
使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること

【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説明し、同意を得てから投与すること。
2. 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例が報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、疲労等）の確認、胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）
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」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「重大な副作用」の項参照）

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

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。］（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「重大な副作用」の項参照）
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

【組成・性状】

1. 組成

販売名	カプレルサ錠100mg
成分・含量（1錠中）	バンデタニブ100mg
添加物	リン酸水素カルシウム水和物、結晶セルロース、クロスポビドン、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール300、酸化チタン

2. 性状

販売名	カプレルサ錠100mg
剤形	白色のフィルムコーティング錠
外形表面	
外形裏面	
外形側面	
直径	約8.5mm
厚さ	約3.9mm
重量	約0.26g
識別コード	Z100

【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。

＜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。（「警告」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）

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

グレードはCommon Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）ver.4.0に準じる。

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。（「慎重投与」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照）
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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者［間質性肺疾患が増悪又は発現するおそれがある。］（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）

(2) QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者［QT間隔延長が起こるおそれがある。］（「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「重大な副作用」の項参照）

(3) 心不全症状のある患者又はその既往歴のある患者［症状が増悪するおそれがある。］（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）

(4) 高血圧症の患者［高血圧が増悪するおそれがある。］（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）

(5) 腎機能障害のある患者［本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。］（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照）

2. 重要な基本的注意

(1) 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認、定期的な胸部画像検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて動脈血酸素分圧（PaO_2）、動脈血酸素飽和度（SpO_2）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（A-aDO_2）、肺拡散能力（DLco）等の検査を行うこと。（「重大な副作用」の項参照）

(2) QT間隔延長があらわれることがあるので、投与開始前及び投与中は定期的に心電図検査及び電解質検査（カリウム、マグネシウム、カルシウム等）を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて電解質を補正するとともに、QT間隔延長、不整脈等があらわれた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。（「相互作用」及び「重大な副作用」の項参照）

(3) 不整脈、心不全等の重篤な心障害があらわれることがあるので、投与開始前及び投与中はこれらの症状の発現状況・重篤度等に応じて適宜心機能検査（心エコー等）を行い、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。（「重大な副作用」の項参照）

(4) 血圧の上昇があらわれることがあるので、投与開始前及び投与中は定期的に血圧測定を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて降圧剤の投与等を行うとともに、重症、持続性又は通常の降圧治療でコントロールできない高血圧があらわれた場合には本剤の休薬を行うこと。(「重大な副作用」の項参照)

(5) AST(GOT)、ALT(GPT)、ビリルビン等の上昇を伴う肝障害があらわれることがあるので、投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。(「重大な副作用」の項参照)

(6) 手足症候群、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis:TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑等の皮膚障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。また、必要に応じて皮膚科を受診するよう、患者に指導すること。(「重大な副作用」の項参照)

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

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

(9) 疲労、霧視等があらわれることがあるので、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事する際には注意するよう患者に十分に説明すること。(「その他の副作用」の項参照)

(10) 本剤を投与する際は、定期的に血清カルシウム濃度を測定すること。(「重大な副作用」の項参照)

(11) 本剤を投与する際は、定期的に甲状腺刺激ホルモン濃度を測定すること。(「その他の副作用」の項参照)

3. **相互作用**

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

併用注意(併用に注意すること)

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

4. **副作用**

根治切除不能な甲状腺髄様癌患者を対象とした国内第I/II相試験において、本剤が投与された14例全例(100%)に副作用が認められた。主な副作用は、皮膚症状(発疹、ざ瘡、皮膚乾燥、皮膚炎、そう痒症等)10例(71.4%)、下痢10例(71.4%)、高血圧9例(64.3%)、角膜混濁6例(42.9%)、疲労6例(42.9%)等であった。(承認時)

根治切除不能な甲状腺髄様癌患者を対象とした海外第III相試験において、本剤が投与された231例中222例(96.1%)に副作用が認められた。主な副作用は、皮膚症状(発疹、ざ瘡、皮膚乾燥、皮膚炎、そう痒症等)191例(82.7%)、下痢108例(46.8%)、高血圧61例(26.4%)、悪心54例(23.4%)、疲労43例(18.6%)等であった。(承認時)

副作用の頻度については、根治切除不能な甲状腺髄様癌患者を対象とした国内第I/II相試験及び海外第III相試験の本剤群の集計に基づき記載した。また、当該試験で認められていない副作用については頻度不明とした。

(1) **重大な副作用**

1) **間質性肺疾患**(1%未満):間質性肺疾患(間質性肺炎、肺臓炎、肺線維症、急性呼吸窮迫症候群等)があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。(「重要な基本的注意」の項参照)

2) **QT間隔延長**(10%以上)、**心室性不整脈**(Torsade de pointesを含む)(頻度不明):QT間隔延長、心室性不整脈(Torsade de pointesを含む)があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。(「重要な基本的注意」の項参照)

3) **心障害**(1～10%未満):頻脈性不整脈(心房細動、頻脈等)、心不全等の心障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。(「重要な基本的注意」の項参照)

4) **重度の下痢**(1～10%未満):重度の下痢があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、脱水、電解質異常等の異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。

5) **中毒性表皮壊死融解症**(Toxic Epidermal Necrolysis:TEN)(頻度不明)、**皮膚粘膜眼症候群**(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)、**多形紅斑**(頻度不明):中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。(「重要な基本的注意」の項参照)

6) **重度の皮膚障害**(10%以上):光線過敏反応、発疹、皮膚潰瘍等の重度の皮膚障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。(「重要な基本的注意」の項参照)

7) **高血圧**:高血圧(10%以上)、血圧上昇(1～10%未満)、高血圧クリーゼ(1～10%未満)等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。なお、コントロールできない高血圧があらわれた場合には本剤の休薬を行うこと。また、高血圧クリーゼがあらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。(「重要な基本的注意」の項参照)

8) **可逆性後白質脳症症候群**(頻度不明):可逆性後白質脳症症候群があらわれることがあるので、痙攣、頭痛、視覚障害、錯乱、皮質盲等が認められた場合には投与を中止し、血圧のコントロール等の適切な処置を行うこと。

9) **腎障害**:腎不全(1%未満)、蛋白尿(1～10%未満)等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。

10) **低カルシウム血症**(1～10%未満):低カルシウム血症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、カルシウム剤やビタミンD製剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、必要に応じて本剤の休薬、減量又は中止を考慮すること。(「重要な基本的注意」の項参照)

11) **肝障害**:ALT増加(1～10%未満)、AST増加(1～10%未満)、血中ビリルビン増加(頻度不明)等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。(「重要な基本的注意」の項参照)

12) **出血**:鼻出血(1～10%未満)、血尿(1%未満)、くも膜下出血(頻度不明)等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。

13) **消化管穿孔**:小腸穿孔(1%未満)等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

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

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、妊娠可能な女性に対しては、適切な避妊を行うよう指導すること。［動物実験（ラット）で胎児死亡、胎児発育遅延、心血管系の奇形等が報告されている。］

(2) 授乳中の婦人に投与することは避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。［動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。］

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験が少ない）

8. 過量投与

海外臨床試験において、300mgを超える用量を反復投与した際に、発疹、下痢、高血圧等の副作用の頻度及び重篤度が高くなったとの報告がある。

過量投与が疑われた場合には、特にQT間隔延長及びTorsade de pointesが起こるおそれがあるため、本剤の投与を中止するとともに速やかに心電図検査を行うなど観察を十分に行い、症状に応じ適切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：

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

10. その他の注意

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

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 単回及び反復投与[1)]

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

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

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

注1) 本剤の承認用量は300mg/日である。
注2) 中央値

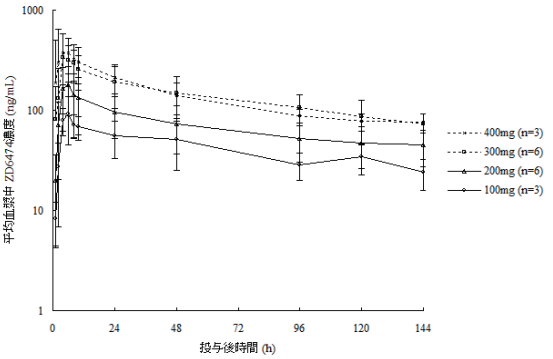


図　バンデタニブを100～400mgの用量で単回経口投与後の血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

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

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

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

注1) 本剤の承認用量は300mg/日である。
注2) 中央値
注3) 累積係数=28日目のAUC_{0-24}／1日目のAUC_{0-24}

(2) 食事の影響（外国人における成績）[2)]

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

2. 分布

*In vitro*試験において、本薬はヒト血清アルブミン及びヒトα_1-酸性糖蛋白に結合し、蛋白結合率は約90%である[3)]。

3. 代謝（*in vitro*試験及び外国人における成績）

健康男性被験者に^{14}C標識バンデタニブを単回経口投与したとき、血漿、尿及び糞中に、バンデタニブの*N*-オキシド体及び*N*-脱メチル体が検出された。尿及び糞中には少量のグルクロン酸抱合体も認められた[2)]。*In vitro*試験において、*N*-脱メチル体は主にCYP3A4により生成し[4)]、*N*-オキシド体はフラビン含有モノオキシゲナーゼ（FMO1及びFMO3）により生成した[5)]。

4. 排泄（外国人における成績）[2)]

健康男性被験者に^{14}C標識バンデタニブを単回経口投与したとき、投与後21日までの総放射能排泄率は約69%であった。糞及び尿中にはそれぞれ投与した放射能の約44%及び25%が排泄された。

5. 特殊集団における薬物動態

(1) 腎機能障害者における薬物動態（外国人における成績）[6)]

クレアチニンクリアランス（CrCL）に基づく軽度（CrCL：50mL/min以上80mL/min以下）、中等度（CrCL：30mL/min以上50mL/min未満）及び重度（CrCL：30mL/min未満）の腎機能障害者、並びに健康被験者（CrCL：80mL/min超）を対象に、本剤800mg[注)]を単回経口投与した。軽度、中等度及び重度腎機能障害者では、腎機能が正常な健康被験者に比べ、バンデタニブのAUCはそれぞれ43%（軽度）、58%（中等度）及び74%（重度）高値を示した。

一方、バンデタニブのC_{max}は軽度、中等度及び重度腎機能障害者では、腎機能が正常な健康被験者に比べ、それぞれ7%（軽度）、9%（中等度）及び11%（重度）高値を示したが、明らかな差異は認められなかった。

(2) **肝機能障害者における薬物動態**（外国人における成績）[7]
軽度（Child-Pugh分類A）、中等度（Child-Pugh分類B）及び重度（Child-Pugh分類C）の肝機能障害者、並びに健康被験者を対象に、本剤を800mg[注)]の用量で単回経口投与した。バンデタニブのAUCには、健康被験者といずれの肝機能障害者との間で差は認められなかった。一方、バンデタニブのC_{max}には、健康被験者と軽度あるいは中等度肝機能障害者の間に差は認められなかったものの、健康被験者に比べ、重度肝機能障害者ではC_{max}は29%低かった。

6. **薬物相互作用**

(1) リファンピシン（CYP3A誘導剤）との併用による影響（外国人における成績）[8]
健康被験者16例を対象に、バンデタニブ300mg及びリファンピシン600mg/日を併用投与したとき、バンデタニブ単独投与に比べ、バンデタニブのAUCは40%減少した。バンデタニブのC_{max}には、リファンピシン併用による影響は認められなかった。

(2) メトホルミン（OCT2基質）との併用による影響（外国人における成績）[9]
健康被験者14例を対象に、メトホルミン1000mg及びバンデタニブ800mg[注)]を併用投与したとき、メトホルミン単独投与に比べ、メトホルミンのAUC及びC_{max}はそれぞれ74%及び50%増加し、メトホルミンの腎クリアランスは52%減少した。

(3) ジゴキシン（P-糖蛋白基質）との併用による影響（外国人における成績）[9]
健康被験者14例を対象に、ジゴキシン0.25mg及びバンデタニブ300mgを併用投与したとき、ジゴキシン単独投与に比べ、ジゴキシンのAUC及びC_{max}はそれぞれ23%及び29%増加した。

(4) イトラコナゾール（CYP3A阻害剤）との併用による影響（外国人における成績）[8]
健康被験者15例を対象に、バンデタニブ300mg及びイトラコナゾール200mg/日を併用投与したとき、バンデタニブ単独投与時に比べ、バンデタニブのAUCは9%増加した。バンデタニブのC_{max}には、イトラコナゾール併用による影響は認められなかった。

(5) ミダゾラム（CYP3A基質）との併用による影響（外国人における成績）[9]
健康被験者17例を対象に、バンデタニブ800mg[注)]及びミダゾラム7.5mgを併用投与したとき、バンデタニブはミダゾラムの曝露量に影響を及ぼさなかった。

(6) CYP1A2及び2C9に対するバンデタニブの誘導作用[10]
*In vitro*試験において、CYP1A2及び2C9に対するバンデタニブの誘導作用を評価した結果、バンデタニブはCYP1A2及び2C9を誘導することが示された。

(7) 乳癌耐性タンパク（BCRP）に対するバンデタニブの阻害作用[11]
*In vitro*試験において、バンデタニブはBCRPを若干阻害する（IC_{50}値：11.9μg/mL）ことが示された。

7. **QTc間隔に及ぼす影響**（外国人における成績）[12]
健康被験者24例を対象に、バンデタニブ（700mg[注)]）を単独投与したときQTc間隔の延長（11.4ms）が認められた。また、バンデタニブと$5HT_3$拮抗薬であるオンダンセトロン（32mg）を併用投与したとき、バンデタニブ単独投与に比べてさらにQTc間隔が延長（10.8ms）することが示された。
注）本剤の承認用量は300mg/日である。

【臨床成績】

1. **国内第I/II相試験**[13]
根治切除不能な甲状腺髄様癌患者（14例）を対象として、本剤300mg/日※の安全性及び忍容性を検討する非盲検第I/II相試験を実施した。有効性解析対象集団（13例）における客観的奏効率は38.5%（5/13例）であった。
※中等度腎機能障害患者では200mg/日

2. **海外第III相試験**[14]
根治切除不能な甲状腺髄様癌患者（本剤群231例、プラセボ群100例）を対象として、本剤300mg/日の有効性及び安全性をプラセボと比較する二重盲検無作為化比較第Ⅲ相試験を実施した。主要評価項目である画像中央判定に基づく無増悪生存期間の最終解析結果（中央値〔95%信頼区間〕）は、本剤群でNE※〔24.9～NE〕カ月、プラセボ群で19.3〔15.1～NE〕カ月であり、本剤はプラセボに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.46、95%信頼区間0.31～0.69、p=0.0001〔ログランク検定〕、2009年7月31日データカットオフ）。
※NE：Not Estimable（推定不可）

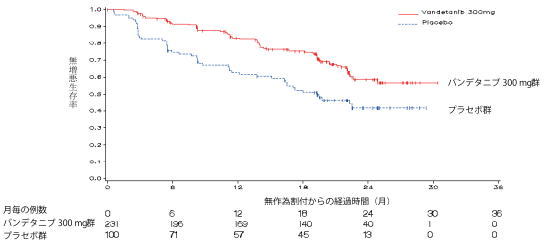


図　無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（最大解析対象集団）

【薬効薬理】

1. **抗腫瘍効果**

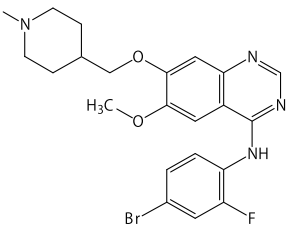
(1) *In vitro*
バンデタニブは、*RET*遺伝子変異を有するヒト甲状腺髄様癌由来TT及びMZ-CRC-1細胞株（それぞれC634W及びM918T変異）の増殖を抑制した[15]。

(2) *In vivo*
バンデタニブは、TT細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて腫瘍増殖を抑制した[15]。

2. **作用機序**
・バンデタニブは、ヒト甲状腺髄様癌由来細胞株のVEGFR-2、EGFR、RET等のチロシンキナーゼのリン酸化を阻害することにより、細胞増殖を抑制した[15]。
・バンデタニブは、ヒト臍帯血管内皮細胞（HUVEC）のVEGFR-2及びEGFRのチロシンキナーゼのリン酸化を阻害し、VEGF又はEGF刺激によるHUVECの増殖を抑制した[16),17)]。
・ヒト肺癌由来Calu-6又はA549細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、バンデタニブによる血管内皮細胞数減少、腫瘍血管数減少等が認められた[17]。

【有効成分に関する理化学的知見】

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



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

【包装】

カプレルサ錠100mg：［PTP］50錠（10錠×5）

【主要文献】

1) Tamura, T., et al.：J. Thorac. Oncol., 1(9), 1002, 2006
2) Martin, P., et al.：Clin. Ther., 34(1), 221, 2012
3) 社内資料（血漿蛋白結合率、2000）
4) 社内資料（チトクロームP450による代謝、2004）
5) 社内資料（フラビン含有モノオキシゲナーゼによる代謝、2004）
6) 社内資料（腎機能障害者における薬物動態試験、2009）
7) 社内資料（肝機能障害者における薬物動態試験、2009）
8) Martin, P., et al.：Drugs R D, 11(1), 37, 2011
9) Johansson, S., et al.：Clin. Pharmacokinet., 53, 837, 2014
10) 社内資料（チトクロームP450に及ぼす本薬の酵素誘導作用、2007）
11) 社内資料（各種トランスポーターに及ぼす本薬の阻害作用、2008）

12) 社内資料（本薬及びオンダンセトロンによる心筋の再分極に対する薬力学的作用、2004）
13) 社内資料（甲状腺髄様癌患者を対象とした国内第I/II相臨床試験）
14) Wells, S.A., et al.：J. Clin. Oncol., 30(2), 134,2012
15) Vitagliano, D., et al.：Endocrine-Related Cancer, 18, 1, 2011
16) Brave, S.R., et al.：Int. J. Oncol., 39, 271, 2011
17) Wedge, S.R., et al.：Cancer Res., 62, 4645, 2002

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

アストラゼネカ株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号
0120-189-115
FAX 06-6453-7376

製造販売元
アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

1.9　一般的名称に係る文書

カプレルサ®錠 100 mg

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

1　JAN

（日本名）：バンデタニブ

（英名）　：Vandetanib

2　INN

Vandetanib

3　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

写

薬食審査発第0409001号
平成19年4月9日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

医薬品の一般的名称について（通知）

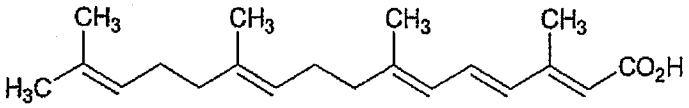
今般、医薬品の一般的名称命名の申請又は届出のありました物質につきまして、新たに一般的名称を別表１及び別表２のとおり定めましたので、御了知の上、関係方面に周知方よろしく御配慮願いたい。

別表１：医薬品名称専門協議において結論を得たJAN
（ただし、今後、INNとの整合が図られる可能性のある物質）

別表２：本体若しくは遊離体についてr－INN又はISO規格として採択されたものであって、医薬品名称専門協議においてJANに収載するべきとされたもの

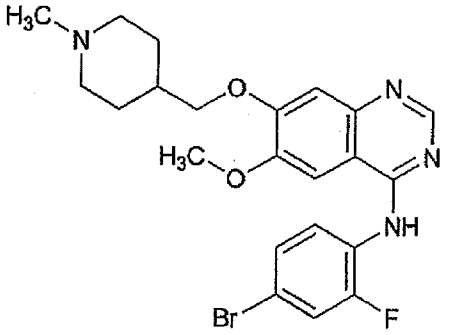
（別表１）

登録番号：　　18-2-A1
ＪＡＮ（日本名）：　ペレチノイン
ＪＡＮ（英　名）：　Peretinoin

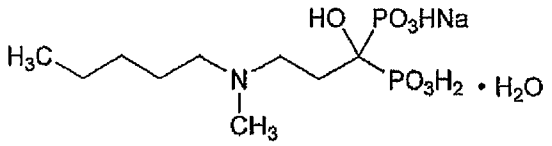


（別表２）

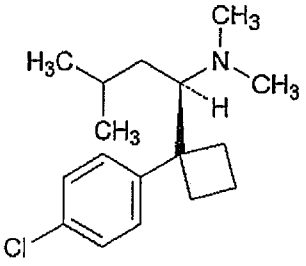
登録番号：　18-2-B2
ＪＡＮ（日本名）：　バンデタニブ
ＪＡＮ（英　名）：　Vandetanib



登録番号：　18-2-B3
ＪＡＮ（日本名）：　イバンドロン酸ナトリウム水和物
ＪＡＮ（英　名）：　Ibandronate Sodium Hydrate

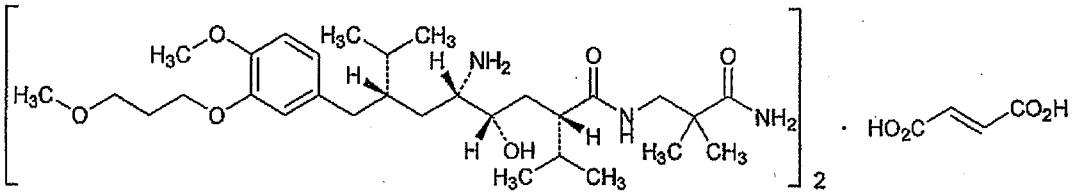


登録番号：　18-2-B6
ＪＡＮ（日本名）：　シブトラミン塩酸塩水和物
ＪＡＮ（英　名）：　Sibutramine Hydrochloride Hydrate

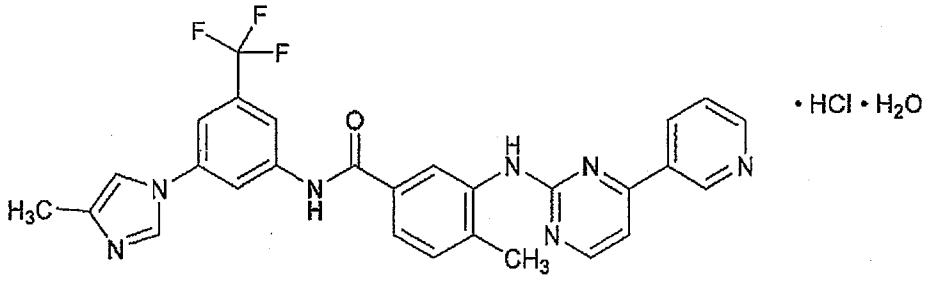


・HCl・H_2O
及び鏡像異性体

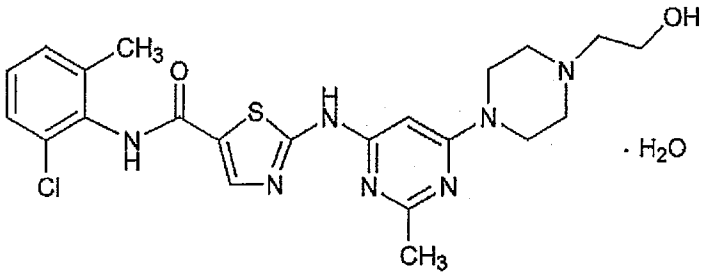
登録番号：　　18-2-B8
ＪＡＮ（日本名）：　アリスキレンフマル酸塩
ＪＡＮ（英　名）：　Aliskiren Fumarate



登録番号：　　18-2-B9
ＪＡＮ（日本名）：　ニロチニブ塩酸塩水和物
ＪＡＮ（英　名）：　Nilotinib Hydrochloride Hydrate



登録番号：　　18-3-B7
ＪＡＮ（日本名）：　ダサチニブ水和物
ＪＡＮ（英　名）：　Dasatinib Hydrate



International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 53

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.
Lists of Proposed (1–91) and Recommended (1–52) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 11, 2004* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 53

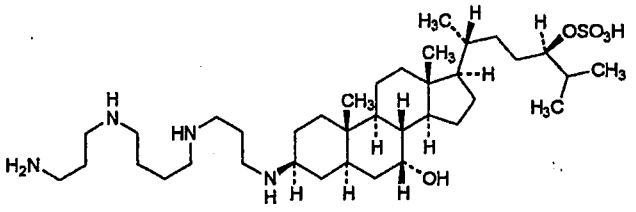
Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.
On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–91) et recommandées (1–52) dans la *Liste récapitulative No. 11, 2004* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 53

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.
Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–91) y Recomendadas (1–52) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 11, 2004* (disponible sólo en CD-ROM).

$C_{37}H_{72}N_4O_5S$

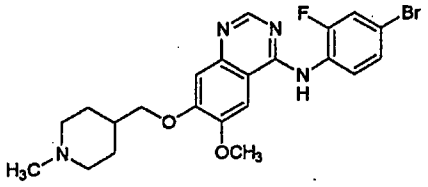


vandetanibum
vandetanib — *N*-(4-bromo-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-[(1-methylpiperidin-4-yl)methoxy]quinazolin-4-amine

vandétanib — *N*-(4-bromo-2-fluorophényl)-6-méthoxy-7-[(1-méthylpipéridin-4-yl)méthoxy]quinazolin-4-amine

vandetanib — *N*-(4-bromo-2-fluorofenil)-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]-6-metoxiquinazolin-4-amina

$C_{22}H_{24}BrFN_4O_2$

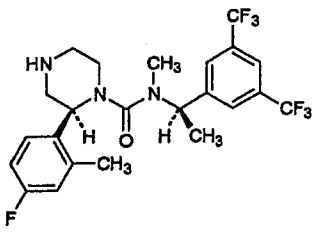


vestipitantum
vestipitant — (2*S*)-*N*-{(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]ethyl}-2-(4-fluoro-2-methylphenyl)-*N*-methylpiperazine-1-carboxamide

vestipitant — (+)-(2*S*)-*N*-[(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]éthyl]-2-(4-fluoro-2-méthylphényl)-*N*-méthylpipérazine-1-carboxamide

vestipitant — (+)-(2*S*)-*N*-[(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-*N*-metilpiperazina-1-carboxamida

$C_{23}H_{24}F_7N_3O$



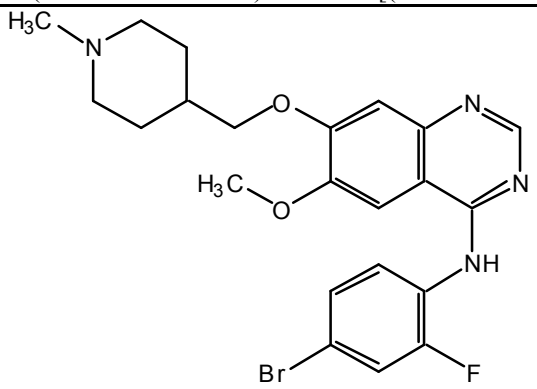
1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

カプレルサ®錠 100 mg

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

1.　　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

表 1　　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>N-(4-ﾌﾞﾛﾓ-2-ﾌﾙｵﾛﾌｪﾆﾙ)-6-ﾒﾄｷｼ-7-[(1-ﾒﾁﾙﾋﾟﾍﾟﾘｼﾞﾝ-4-ｲﾙ)ﾒﾄｷｼ]ｷﾅｿﾞﾘﾝ-4-ｱﾐﾝ</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td>
</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>根治切除不能な甲状腺髄様癌</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常、成人にはバンデタニブとして 300 mg 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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>カプレルサ錠 100 mg は 1 錠中、バンデタニブとして 100 mg を含有する。</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>単回投与毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与経路</th><th>投与量（mg/kg）</th><th>最小致死量（mg/kg）</th></tr>
<tr><td rowspan="2">マウス</td><td>経口</td><td>1000, 2000</td><td>♂：1000
♀：2000</td></tr>
<tr><td>静脈内</td><td>50</td><td>♂：>50
♀：50</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>経口</td><td>1000, 2000</td><td>♂♀：2000</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>経口（3～4 回投与）</td><td>25, 50, 100</td><td>♂♀：>100</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

毒性

反復投与毒性

動物種	投与経路/投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット	経口/1 カ月	5, 25, 75	5	25：体重増加抑制及び摂餌量軽度減少、骨端軟骨板形成異常、腎臓、皮膚、リンパ節、肺等への影響 骨端軟骨板異型性、皮膚毛包炎及び上皮微小嚢胞、腎乳頭壊死 75：死亡、体重及び摂餌量減少、切歯及び骨端軟骨板形成異常、リンパ節、腎臓、皮膚、卵巣、肝胆道、肺等への影響
ラット	経口/6 カ月	1, 5, 20	1	5：体重及び摂餌量軽度減少皮膚、肺、腎臓、腸間膜リンパ節等に軽度変化 20：死亡、体重及び摂餌量軽度減少、切歯形成異常、皮膚、肺、腎臓、腸間膜リンパ節等に変化
イヌ	経口/1 カ月	5, 15, 40	15	15 以上：異常便、ｱﾙﾌﾞﾐﾝ及び総淡白減少 40：死亡、嘔吐、骨端軟骨板異型性
イヌ	経口/9 カ月	1, 5, 20	5	5：異常便、体重増加抑制 20：異常便、体重増加抑制又は体重減少

副作用

副作用発現率（臨床検査異常を含む）
国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験及び海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験
294 例中（うち日本人患者 14 例）283 例(96.3%)

副作用の種類	例数
皮膚症状（発疹、ざ瘡、皮膚乾燥、皮膚炎、そう痒症等）	237 例（80.6%）
下痢	147 例（50.0%）
悪心	79 例（26.9%）
高血圧	79 例（26.9%）
疲労	69 例（23.5%）
食欲減退	57 例（19.4%）

会社　アストラゼネカ株式会社　　製剤：輸入

1.12 添付資料一覧
一般名:バンデタニブ

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
第3部（モジュール3）品質に関する文書						
3.2 データ又は報告書						
3.2.S 原薬						
3.2.S.1 一般情報						
3.2.S.1.1	名称	AstraZeneca	－	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.1.2	構造	AstraZeneca	－	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.1.3	一般特性	AstraZeneca	－	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2 製造						
3.2.S.2.1	製造業者	AstraZeneca	－	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール	AstraZeneca	－	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.3	原材料の管理	AstraZeneca	－	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理	AstraZeneca	－	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	AstraZeneca	－	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯	AstraZeneca	－	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.3 特性						
3.2.S.3.1	構造及びその他の特性の解明	AstraZeneca	－	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.3.2	不純物	AstraZeneca	－	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4 原薬の管理						
3.2.S.4.1	規格及び試験方法	AstraZeneca	－	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）	AstraZeneca	－	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	AstraZeneca	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.4	ロット分析	AstraZeneca	19[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性	AstraZeneca	－	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.5 標準品又は標準物質						
3.2.S.5	標準品又は標準物質	AstraZeneca	－	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.6 容器及び施栓系						
3.2.S.6	容器及び施栓系	AstraZeneca	－	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.7 安定性						
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論	AstraZeneca	－	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	AstraZeneca	－	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.7.3	安定性データ	AstraZeneca	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
3.2.P 製剤						
3.2.P.1 製剤及び処方						
3.2.P.1	製剤及び処方	AstraZeneca	－	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2 製剤開発の経緯						
3.2.P.2.1	製剤成分	AstraZeneca	－	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.2	製剤	AstraZeneca	－	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.3	製造工程の開発の経緯	AstraZeneca	－	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.4	容器及び施栓系	AstraZeneca	－	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.5	微生物学的観点からみた特徴	AstraZeneca	－	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.6	溶解液や使用時の容器／用具との適合性	AstraZeneca	－	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3 製造						
3.2.P.3.1	製造者	AstraZeneca	－	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3.2	製造処方	AstraZeneca	－	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール	AstraZeneca	－	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理	AstraZeneca	－	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	AstraZeneca	－	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4 添加剤の管理						
3.2.P.4.1	規格及び試験方法	AstraZeneca	－	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5 製剤の管理						
3.2.P.5.1	規格及び試験方法	AstraZeneca	－	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）	AstraZeneca	－	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	AstraZeneca	20[redacted] 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.4	ロット分析	AstraZeneca	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.5	不純物の特性	AstraZeneca	－	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性	AstraZeneca	－	海外	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧
一般名:バンデタニブ

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
3.2.P.6 標準品及び標準物質						
3.2.P.6	標準品又は標準物質	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.7 容器及び施栓系						
3.2.P.7	容器及び施栓系	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.8 安定性						
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3	安定性データ	AstraZeneca	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
3.2.A その他						
該当なし						
3.2.R 各極の要求資料						
該当なし						
3.3 参考文献						
3.3.1	[redacted]	[redacted]	-	-	[redacted]	-
3.3.2	[redacted]	[redacted]	-	-	[redacted]	-
3.3.3	[redacted]	[redacted]	-	-	[redacted]	-
3.3.4	[redacted]	[redacted]	-	-	[redacted]	-
3.3.5	[redacted]	[redacted]	-	-	[redacted]	-
3.3.6	Guidance for Industry : Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms.	-	-	-	August 1997.	-
3.3.7	Evaluation of Medicines for Human Use.	-	-	-	EMEA/CHMP/QWP/251344/2006.	-
3.3.8	Evaluation of Medicines for Human Use.	-	-	-	EMEA/CHMP/SWP/4446/2000. February 2008.	-
3.3.9	[redacted]	[redacted]	-	-	[redacted]	-
3.3.10	[redacted]	[redacted]	-	-	[redacted]	-
3.3.11	[redacted]	[redacted]	-	-	[redacted]	-
3.3.12	[redacted]	[redacted]	-	-	[redacted]	-
3.3.13	[redacted]	[redacted]	-	-	[redacted]	-
3.3.14	[redacted]	[redacted]	-	-	[redacted]	-
3.3.15	[redacted]	[redacted]	-	-	[redacted]	-
3.3.16	[redacted]	[redacted]	-	-	[redacted]	-
3.3.17	[redacted]	[redacted]	-	-	[redacted]	-
3.3.18	[redacted]	[redacted]	-	-	[redacted]	-
3.3.19	[redacted]	[redacted]	-	-	[redacted]	-
3.3.20	[redacted]	[redacted]	-	-	[redacted]	-
3.3.21	[redacted]	-	-	-	[redacted]	-
3.3.22	[redacted]	[redacted]	-	-	[redacted]	-

1.12 添付資料一覧
一般名:バンデタニブ

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
3.3.23	Guidelines for Drinking Water Quality.	Geneva World Health Organisation.	-	-	1st addendum, 3rd edition, Vol. 1 Recommendations;2006:377-378.	-
3.3.24	[redacted]	[redacted]	-	-	[redacted]	-

1.12 添付資料一覧
一般名：バンデタニブ

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
第4部（モジュール4）非臨床試験報告書						
4.2 試験報告書						
4.2.1 薬理試験						
4.2.1.1 効力を裏付ける試験						
4.2.1.1.1	1770-2試験報告書	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.2	Carlomagno et al 2004	Carlomagno F, Guida T, Anaganti S, Vecchio G, Fusco A, Ryan AJ et al.	-2004.6	海外	Carlomagno, Oncogene. 2004 Aug 12;23(36):6056-63.	参考
4.2.1.1.3	ASZ138a+b+c試験報告書	[redacted]	-20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.4	CIRA2試験報告書	AstraZeneca	19[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.5	Wu et al 2007	Wu W, Onn A, Isobe T, Itasaka S, Langley RR, Shitani T et al.	-2006.12	海外	Wu, Mol Cancer Ther. 2007 Feb;6(2):471-83.	参考
4.2.1.1.6	CIRA4試験報告書	AstraZeneca	20[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.7	Brave et al 2007a	Brave SR, Marshall G, Wainwright Aet al.	-2007.10	海外	Brave, AACR Meeting Abstracts 2007; Abs C189	参考
4.2.1.1.8	Brave et al 2011	Brave SR, Odedra R, James NH, Smith NR, Marshall GB, Acheson KI et al.	-2011.2	海外	J Oncol. 2011 Jul;39(1):271-8.	評価
4.2.1.1.9	Carlomagno et al 2002	Carlomagno F, Vitagliano D, Guida T, Ciardiello F, Tortora G, Vecchio G et	-2002.12	海外	Carlomagno, Cancer Res. 2002 Dec 15;62(24):7284-90.	参考
4.2.1.1.10	Vitagliano et al 2011	Vitagliano D, De Falco V, Tamburrino A, Coluzzi S, Troncone G, Chiappetta G et al.	-2010.10	海外	Vitagliano, Endocr Relat Cancer. 2010 Nov 30;18(1):1-11.	参考
4.2.1.1.11	Wedge et al 2002	Wedge SR, Ogilvie DJ, Dukes M, Kendrew J, Chester R, Jackson JA et al.	-2002.12	海外	Wedge, Cancer Res. 2002 Aug 15;62(16):4645-55.	評価
4.2.1.1.12	CIRA3試験報告書	AstraZeneca	19[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.2 副次的薬理試験						
4.2.1.2.1	0393SY試験報告書	AstraZeneca	20[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.2.2	0585SY試験報告書	AstraZeneca	20[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.2.3	Koet al 2005	Ko J, Ross J, Awad H, Hurwitz H, Klitzman B.	-2005.2	海外	J Surg Res. 2005 Dec;129(2):251-9.	参考
4.2.1.3 安全性薬理試験						
4.2.1.3.1	TSM1124試験報告書	AstraZeneca	19[redacted]-19[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.3.2	1228SR試験報告書	AstraZeneca	20[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.3.3	TSZ36試験報告書	AstraZeneca	20[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.3.4	TSD1293試験報告書	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.3.5	CIRA10試験報告書	AstraZeneca	20[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.3.6	TKD1045試験報告書	[redacted]	19[redacted]-19[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.3.7	0276SD 試験報告書	AstraZeneca	20[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.3.8	0102SZ試験報告書	AstraZeneca	20[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.3.9	0257SD 試験報告書	AstraZeneca	20[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.3.10	0258SD 試験報告書	AstraZeneca	20[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.3.11	1220SR 試験報告書	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.3.12	1290SR試験報告書	AstraZeneca	20[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.3.13	TSR2922試験報告書	AstraZeneca	19[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.3.14	0048SZ試験報告書	AstraZeneca	20[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験						
該当なし						
4.2.2 薬物動態試験						
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書						
4.2.2.1.1	KPV065試験報告書	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1.2	KPV003試験報告書	AstraZeneca	19[redacted]-19[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1.3	KPV076試験報告書	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1.4	KPV033試験報告書	AstraZeneca	20[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1.5	KPV061試験報告書	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1.6	KPV064試験報告書	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1.7	KKI004試験報告書	AstraZeneca	19[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1.8	KKI059試験報告書	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1.9	KPV077試験報告書	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1.10	KKI029試験報告書	AstraZeneca	20[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1.11	KKI060試験報告書	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1.12	KKI034試験報告書	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1.13	KPV011試験報告書	AstraZeneca	19[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1.14	KPV027試験報告書	AstraZeneca	20[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	評価

1.12 添付資料一覧
一般名：バンデタニブ

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
4.2.2.1.15	KPV022試験報告書	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1.16	KPV032試験報告書	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1.17	KPV055試験報告書	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1.18	KPV084試験報告書	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1.19	KPV087試験報告書	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1.20	KPV072試験報告書	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1.21	KPV098試験報告書	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1.22	KPV062試験報告書	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1.23	KPV031試験報告書	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1.24	KKI097試験報告書	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1.25	8260203試験報告書	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.2 吸収						
4.2.2.2.1	KKR007試験報告書	AstraZeneca	19[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.2.2	KPR056試験報告書	AstraZeneca	20[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.2.3	KKD005試験報告書	[redacted]	19[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.2.4	KPD057試験報告書	AstraZeneca	20[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.2.5	KMR080試験報告書	AstraZeneca	20[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.2.6	PH/E/9224/WMB/5試験報告書	AstraZeneca	-20[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.2.7	PH/9719/WMB/1試験報告書	AstraZeneca	-20[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.2.8	02-ASTR-UK.P01R1試験報告書	[redacted]	-20[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.3 分布						
4.2.2.3.1	KPJ010試験報告書	AstraZeneca	19[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.3.2	KMN070試験報告書	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.3.3	KMN096試験報告書	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.3.4	KMX083試験報告書	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	国内	社内資料	参考
4.2.2.3.5	KMM063試験報告書	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.3.6	KMR014試験報告書	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.4 代謝						
4.2.2.4.1	KMN008試験報告書	AstraZeneca	19[redacted]-19[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.4.2	KMN012試験報告書	AstraZeneca	19[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.4.3	KMX020試験報告書	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.4.4	KMX021試験報告書	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.4.5	KMX038試験報告書	AstraZeneca	20[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.4.6	KMX046試験報告書	AstraZeneca	20[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.4.7	KMX054試験報告書	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.4.8	KMX067試験報告書	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.4.9	KMX095試験報告書	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.4.10	KMM068試験報告書	AstraZeneca	20[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.4.11	KMR038試験報告書	AstraZeneca	20[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.4.12	KMD037試験報告書	AstraZeneca	20[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.4.13	KMN091試験報告書	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.4.14	KMN094試験報告書	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.5 排泄						
4.2.2.5.1	KMR006試験報告書	AstraZeneca	19[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.5.2	KMR013試験報告書	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.5.3	KMR071試験報告書	AstraZeneca	20[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3 毒性試験						
4.2.3.1 単回投与毒性試験						
4.2.3.1.1	TLM1135試験報告書	AstraZeneca	19[redacted]-19[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.1.2	TLM1136試験報告書	AstraZeneca	19[redacted]-19[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.1.3	TLR2935試験報告書	AstraZeneca	19[redacted]-19[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.1.4	TAD1041試験報告書	AstraZeneca	19[redacted]-19[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.2 反復投与毒性試験						
4.2.3.2.1	TAR2937試験報告書	AstraZeneca	19[redacted]-19[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2.2	TPR2939試験報告書	AstraZeneca	20[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2.3	0567AR試験報告書	AstraZeneca	20[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.2.4	0266AR試験報告書	AstraZeneca	20[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	参考

1.12 添付資料一覧
一般名：バンデタニブ

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
4.2.3.2.5	TAD1042試験報告書	AstraZeneca	19[redacted]- 19[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2.6	TPD1043試験報告書	AstraZeneca	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2.7	0142AD試験報告書	AstraZeneca	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.2.8	0143AD試験報告書	AstraZeneca	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.3 遺伝毒性試験						
4.2.3.3.1 *In Vitro* 試験						
4.2.3.3.1.1	TMV777試験報告書	[redacted]	19[redacted]- 19[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.1.2	TXY103試験報告書	AstraZeneca	19[redacted]- 19[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.2 *In Vivo* 試験						
4.2.3.3.2.1	TQR2942試験報告書	AstraZeneca	19[redacted]- 19[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.4 がん原性試験						
4.2.3.4.1 長期がん原性試験						
該当なし						
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験						
4.2.3.4.2.1	0871DM試験報告書	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.4.2.2	0858HM試験報告書	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.4.2.3	0862CM試験報告書	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.4.3 その他の試験						
該当なし						
4.2.3.5 生殖発生毒性試験						
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験						
4.2.3.5.1.1	TGR3138試験報告書	AstraZeneca	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.1.2	TGR2940試験報告書	AstraZeneca	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験						
4.2.3.5.2.1	TRR3073試験報告書	AstraZeneca	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.5.2.2	TTR2938試験報告書	AstraZeneca	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験						
4.2.3.5.3.1	1107WR試験報告書	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.5.3.2	1251WR試験報告書	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験						
該当なし						
4.2.3.6 局所刺激性試験						
該当なし						
4.2.3.7 その他の毒性試験						
4.2.3.7.1 抗原性試験						
該当なし						
4.2.3.7.2 免疫毒性試験						
該当なし						
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験						
該当なし						
4.2.3.7.4 依存性試験						
該当なし						
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験						
該当なし						
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験						
4.2.3.7.6.1	1953BV試験報告書	AstraZeneca	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.6.2	L8664試験報告書	[redacted]	19[redacted]- 19[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.6.3	SM1003試験報告書	[redacted]	19[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.6.4	1338BV試験報告書	AstraZeneca	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.6.5	1339BV試験報告書	AstraZeneca	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.7 その他の試験						
4.2.3.7.7.1	TKU9試験報告書	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.3 参考文献						
4.3.1	Role of VEGF in maintaining renal structure and function under normotensive and hypertensive conditions.	Advani A, Kelly DJ, Advani SL, Cox AJ, Thai K, Zhang Y et al.	-	-	Proc Natl Acad Sci U S A. 2007; 104: 14448-53.	-
4.3.2	RET receptor signaling: Dysfunction in thyroid cancer and Hirschsprung's disease	Asai N, Jijiwa M, Enomoto A, Kawai K, Maeda K, Ichiahara M et al.	-	-	Pathology International 2006;56: 164–172.	-
4.3.3	Ovarian levels of epidermal growth factor receptor mRNA in the rat-a postovulatory decrease.	Assarsson B, Nilsson I, Selstam G.	-	-	Acta Physiol Scand. 1995; 154: 177-83.	-
4.3.4	Potent antitumor effects of ZD6474 on neuroblastoma via dual targeting of tumor cells and tumor endothelium	Beaudry P, Nilsson M, Rioth M, Prox D, Poon D, Xu L et al.	-	-	Mol Cancer Ther. 2008 Feb;7(2):418-24.	-
4.3.5	Erlotinib in non-small cell lung cancer: a review.	Blackhall FH, Rehman S, Thatcher N.	-	-	Expert Opin Pharmacother. 2005; 6: 995-1002.	-
4.3.6	The Ret receptor tyrosine kinase pathway functionally interacts with the ERalpha pathway in breast cancer.	Boulay A, Breuleux M, Stephan C, Fux C, Brisken C, Fiche M et al.	-	-	Cancer Res. 2008 May 15;68(10):3743-51.	-
4.3.7	Interspecies variation in liver weight, hepatic blood flow, and antipyrine intrinsic clearance: extrapolation of data to benzodiazepines and phenytoin	Boxenbaum H.	-	-	Journal of pharmacokinetics and biopharmaceutics, 1980; 8 (2): 165-76.	-

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
4.3.8	In vitro effects of vandetanib on VEGFR-2, EGFR and RET phosphorylation, endothelial cell tube formation, and tumor cell growth and survival.	Brave SR, Marshall G, Wainwright A, James N, Acheson N, Howard Z, et al.	-	-	AACR-NCI-EORTC International Conference: Molecular Targets and Cancer Therapeutics 2007; San Francisco, CA. AACR Meeting Abstracts 2007; C189.	-
4.3.9	Vandetanib inhibits both VEGFR-2 and EGFR signalling at clinically relevant drug levels in preclinical models of human cancer	Brave SR, Odedra R, James NH, Smith NR, Marshall GB, Acheson KL et al.	-	-	Int J Oncol. 2011 Jul;39(1):271-8.	-
4.3.10	Cellular Hyperplasia in Rats Following Continuous Intravenous Infusion of Recombinant Human Epidermal Growth Factors.	Breider MA, Bleavins MR, Reindel JF, Gough AW, De la Inglesia FA.	-	-	Veterinary Pathology 1996; 33: 184-194.	-
4.3.11	Cutaneous Side-effects in Cancer Patients Treated with the Antiepidermal Growth Factor Receptor Antibody C225.	Busam KJ, Capodieci P, Motzer R, Kiehn T, Phelan D, Halpern AC.	-	-	British Journal of Dermatology 2001; 144: 1169-1176.	-
4.3.12	Increased expression of vascular endothelial growth factor and its receptors, VEGFR-1 and VEGFR-2, in medullary thyroid carcinoma.	Capp C, Wajner SM, Siqueira DR, Brasil BA, Meurer L, Maia AL	-	-	Thyroid. 2010 Aug;20(8):863-71.	-
4.3.13	ZD6474, an orally available inhibitor of KDR tyrosine kinase activity, efficiently blocks oncogenic RET kinases.	Carlomagno F, Vitagliano D, Guida T, Ciardiello F, Tortora G, Vecchio G et al.	-	-	Cancer Res. 2002 Dec 15;62(24):7284-90.	-
4.3.14	Disease associated mutations at valine 804 in the RET receptor tyrosine kinase confer resistance to selective kinase inhibitors	Carlomagno F, Guida T, Anaganti S, Vecchio G, Fusco A, Ryan AJ et al.	-	-	Oncogene. 2004 Aug 12;23(36):6056-63.	-
4.3.15	Human flavin-containing monooxygenases.	Cashman JR, Zhang J.	-	-	Annual Review of Pharmacology and Toxicology 2006. 46: 65-100.	-
4.3.16	Dysregulated RET signaling in thyroid cancer.	Castellone MD, Santoro M.	-	-	Endocrinol Metab Clin North Am. 2008 Jun;37(2):363-74, viii.	-
4.3.17	Distribution of epidermal growth factor receptors in the rat ovary.	Chabot JG, St-Arnaud R, Walker P, Pelletier G.	-	-	Mol Cell Endocrinol. 1986; 44: 99-108.	-
4.3.18	Antitumor activity of ZD6474, a vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in human cancer cells with acquired resistance to antiepidermal growth factor receptor therapy.	Ciardiello F, Bianco R, Caputo R, Caputo R, Damiano V, Troiani T, et al.	-	-	Clin Cancer Res 2004;10:784-93.	-
4.3.19	United States Food and Drug Administration Drug Approval summary: Gefitinib (ZD1839; Iressa) tablets	Cohen MH, Williams GA, Sridhara R, Chen G, McGuinn Jr WD, Morse D et al.	-	-	Clin Cancer Res. 2004; 10: 1212-8.	-
4.3.20	Pharmacologically guided phase I clinical trials based upon preclinical drug development.	Collins JM, Grieshaber CK, Chabner BA.	-	-	J Natl Cancer Inst. 1990; 82 (16): 1321-6.	-
4.3.21	RET/PTC-induced cell growth is mediated in part by epidermal growth factor receptor (EGFR) activation: evidence for molecular and functional interactions between RET and EGFR.	Croyle M, Akeno N, Knauf JA, Fabbro D, Chen X, Baumgartner JE et al.	-	-	Cancer Res. 2008 Jun 1;68(11):4183-91.	-
4.3.22	Inhibition of vascular endothelial growth factor-a signaling induces hypertension: examining the effect of cediranib (recentin; AZD2171) treatment on blood pressure in rat and the use of concomitant antihypertensive therapy.	Curwen JO, Musgrove HL, Kendrew J, Richmond GH, Ogilvie DJ, Wedge SR.	-	-	Clin Cancer Res. 2008 May 15;14(10):3124-31.	-
4.3.23	Multiple interactions of cimetidine and probenecid with valaciclovir and its metabolite acyclovir.	De Bony F, Tod M, Bidault R et al.	-	-	Antimicrob Agents Chemother. 2002;46:458-63	-
4.3.24	Regulation of Albumin Expression in Fetal Rat Hepatocytes Cultered under Proliferative Conditions; Role of Epidermal Growth Factor and Hormones.	DeJuan C, Benito M, Fabregat I.	-	-	Journal of Cellular Physiology 1992; 152: 95-101.	-
4.3.25	VEGF-targeted therapy: mechanisms of anti-tumour activity.	Ellis LM, Hicklin DJ.	-	-	Nat Rev Cancer. 2008 Aug;8(8):579-91.	-
4.3.26	The clinical toxicity profile of vascular endothelial growth factor (VEGF) and vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) targeting angiogenesis inhibitors; a review.	Eskens FALM and Verweij J.	-	-	Eur J Cancer. 2006; 42: 3127-39.	-
4.3.27	Drug Interaction Studies -Study Design, Data Analysis, and Implications for Dosing and Labeling 2006.	-	-	-	FDA guidance G:¥6695dft.	-
4.3.28	Effect of human renal cationic transporter inhibition on the pharmacokinetics of varenicline, a new therapy for smoking cessation: an in vitro-in vivo study.	Feng B, Obach RS, Burstein AH et al.	-	-	Clin Pharmacol Ther 2008;83(4):567-76	-
4.3.29	Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis.	Ferrara N.	-	-	Am J Physiol Cell Physiol. 2001; 280: C1358-66.	-
4.3.30	VEGF couples hypertrophic cartilage remodeling, ossification and angiogenesis during endochondral bone formation.	Gerber HP, Vu TH, Ryan AM, Kowalski J, Werb Z, Ferrara N.	-	-	Nat Med. 1999; 5: 623-8. Goede et al 1998	-
4.3.31	Analysis of blood vessel maturation processes during cyclic ovarian angiogenesis.	Goede V, Schmidt T, Kimmina S, Kozian D, Augustin HG.	-	-	Lab Invest. 1998; 78: 1385-94.	-

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
4.3.32	Tissue distribution and metabolism of the tyrosine kinase inhibitor ZD6474 (Zactima) in tumor-bearing nude mice following oral dosing.	Gustafson DL, Bradshaw-Pierce EL, Merz AL, Zirrolli JA.	-	-	J Pharmacol Exp Ther. 2006 Aug;318(2):872-80.	-
4.3.33	Review of the effects of anti-angiogenic compounds on the epiphyseal growth plate.	Hall AP, Westwood FR, Wadsworth PF.	-	-	Toxicol Pathol. 2006;34(2):131-47.	-
4.3.34	Cationic amphiphilic drug-induced phospholipidosis.	Halliwell WH	-	-	Toxicologic Pathology. 1997; 25: 53-60.	-
4.3.35	Epidermal growth factor and the kidney.	Hamm LL, Herring-Smith KS, Vehaskari VM.	-	-	Seminars in Nephrology. 1993; 13: 109-15.	-
4.3.36	Phase I and Pharmacologic Study of OSI-774, an Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, in Patients with Advanced Solid Malignancies.	Hidalgo M, Siu LL, Nemunaitis J, Rizzo J, Hammond LA, Takimoto C, et al.	-	-	Journal of Clinical Oncology 2001; 19: 3267-3279.	-
4.3.37	The melanin binding of drugs and its implications.	Ings RM.	-	-	Drug Metab Rev. 1984;15:1183-212	-
4.3.38	EGFR kinase domain mutations - functional impact and relevance for lung cancer therapy.	Irmer D, Funk JO, Blaukat A.	-	-	Oncogene. 2007 Aug 23;26(39):5693-701.	-
4.3.39	A transplantable human medullary thyroid carcinoma as a model for RET tyrosine kinase-driven tumorigenesis.	Johanson V, Ahlman H, Bernhardt P, Jansson S, Kölby L, Persson F et al.	-	-	Endocr Relat Cancer. 2007 Jun;14(2):433-44.	-
4.3.40	A transforming KIF5B and RET gene fusion in lung adenocarcinoma revealed from whole-genome and transcriptome sequencing.	Ju YS, Lee WC, Shin JY, Lee S, Bleazard T, Won JK et al.	-	-	Genome Res. 2012 Mar;22(3):436-45.	-
4.3.41	CYP3A4 drug interactions: correlation of 10 in vitro probe substrates.	Kenworthy KE, Bloomer JC, Clarke SE and	-	-	British Journal of Clinical Pharmacology. 1999; 48 (5): 716-27.	-
4.3.42	Alpha2-adrenoceptor subtypes--unexpected functions for receptors and ligands derived from gene-targeted mouse	Knaus AE, Muthig V, Schickinger S, Moura E, Beetz N, Gilsbach R et	-	-	Neurochem Int. 2007 Oct;51(5):277-81.	-
4.3.43	The effects of ZD6474, an inhibitor of VEGF signaling, on cutaneous wound healing in mice.	Ko J, Ross J, Awad H, Hurwitz H, Klitzman B.	-	-	J Surg Res. 2005 Dec;129(2):251-9.	-
4.3.44	KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma.	Kohno T, Ichikawa H, Totoki Y, Yasuda K, Hiramoto M, Nammo T et	-	-	Nat Med. 2012 Feb 12;18(3):375-7.	-
4.3.45	A novel function of VEGF receptor-2 (KDR): rapid release of nitric oxide in response to VEGF-A stimulation in endothelial cells.	Kroll J, Waltenberger J.	-	-	Biochem Biophys Res Commun. 1999 Nov 30;265(3):636-9.	-
4.3.46	Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors.	Lacouture ME.	-	-	Nat Rev Cancer. 2006; 6: 803-12 Li et al 2012	-
4.3.47	Identification of RET gene fusion by exon array analyses in "pan-negative" lung cancer from never smokers.	Li F, Feng Y, Fang R, Fang Z, Xia J, Han X et al.	-	-	Cell Res. 2012 May;22(5):928-31.	-
4.3.48	Identification of new ALK and RET gene fusions from colorectal and lung cancer biopsies.	Lipson D, Capelletti M, Yelensky R, Otto G, Parker A, Jarosz M et al.	-	-	Nat Med. 2012 Feb 12;18(3):382-4.	-
4.3.49	Drug insight: gastrointestinal and hepatic adverse effects of molecular-targeted agents in cancer therapy.	Loriot Y, Perlemuter G, Malka D, Penault-Lorca F, Boige V, Deutsch E et	-	-	Nat Clin Pract Oncol 2008; 5: 268-78.	-
4.3.50	Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib.	Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan	-	-	N Engl J Med. 2004 May 20;350(21):2129-39.	-
4.3.51	Toxicological evaluation of u-hEGF.	Maraschin R, Bussi R, Gonz A, Orlando L, Pirovano R, Nyska A.	-	-	Toxicologic Pathology 1995; 23: 356-366.	-
4.3.52	ZD6474 reverses multidrug resistance by directly inhibiting the function of P-glycoprotein.	Mi Y and Lou L.	-	-	Brit J Cancer 2007;97:934–940	-
4.3.53	Expression of a dominant negative mutant of epidermal growth factor receptor in the epidermis of transgenic mice elicits striking alterations in hair follicle development and skin structure.	Murillas R, Larcher F, Conti CJ, Santos M, Ullrich A, Jorcano JL.	-	-	EMBO Journal 1995; 14: 5216-5223.	-
4.3.54	Vascular endothelial growth factor family of ligands and receptors: review.	Otrock ZK, Makarem JA, Shamseddine AI.	-	-	Blood Cells Mol Dis. 2007 May-Jun;38(3):258-68.	-
4.3.55	EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy.	Paez JG, Jänne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S et al.	-	-	Science. 2004 Jun 4;304(5676):1497-500.	-
4.3.56	Histamine and its receptors.	Parsons ME, Ganellin CR.	-	-	Br J Pharmacol. 2006 Jan;147 Suppl 1:S127-35.	-
4.3.57	Current concepts in RET-related genetics, signaling and therapeutics.	Plaza-Menacho I, Burzynski GM, de Groot JW Eggen BJL Hofstra	-	-	Trends in Genetics 2006;22(11):627-36.	-
4.3.58	Drug-induced phospholipidosis: Are there functional consequences?	Reasor MJ, Kacew S.	-	-	Exp Biol Med. 2001; 226: 825-30.	-
4.3.59	Systemic Proliferative Changes and Clinical Signs in Cynomolgus Monkeys Administered a Recombinant Derivative of Human Epidermal Growth Factor.	Reindel JF, Gough AW, Pilcher GD, Bobrowski WF, Sobocinski GP, De La Iglesia FA.	-	-	Toxicologic Pathology 2001; 29: 159-173.	-
4.3.60	Overexpression and activation of EGFR and VEGFR2 in medullary thyroid carcinomas is related to metastasis.	Rodríguez-Antona C, Pallares J, Montero-Conde C, Inglada-Pérez L, Castelblanco E, Landa I et al.	-	-	Endocr Relat Cancer. 2010 Jan 29;17(1):7-16.	-
4.3.61	Preclinical safety evaluation of rhuMAbVEGF, an antiangiogenic humanised monoclonal antibody.	Ryan AM, Eppler DB, Hagler KE, Bruner RH, Thomford PJ, Hall RL et	-	-	Toxicologic Pathology. 1999; 27: 78-86.	-
4.3.62	Minireview: RET: normal and abnormal functions.	Santoro M, Melillo RM, Carlomagno F, Vecchio G, Fusco A.	-	-	2004 Dec;145(12):5448-51.	-
4.3.63	Pharmacology & Therapeutics. 1988;38 (3):269-304.	Skett P, Biochemical basis of sex differences in drug metabolism.	-	-	Kenworthy et al 1999	-

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
4.3.64	Summary of Product Characteristics: Nexavar	-	-	-	http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000690/WC500027704.pdf#search='Summary+of+Product+Characteristics%3A+Nexavar'	-
4.3.65	Summary of Product Characteristics: Sutent	-	-	-	http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000687/WC500057737.pdf#search='Summary+of+Product+Characteristics%3A+Sutent'	-
4.3.66	Summary of Product Characteristics: Tarceva	-	-	-	http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000618/WC500033994.pdf#search='Summary+of+Product+Characteristics%3A+Tarceva'	-
4.3.67	The role of VEGF and EGFR inhibition: implications for combining anti-VEGF and anti-EGFR agents.	Tabernero J.	-	-	Mol Cancer Res. 2007 Mar;5(3):203-20.	-
4.3.68	RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer.	Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, Suzuki R, Sakata S, Hatano S et al.	-	-	Nat Med. 2012 Feb 12;18(3):378-81.	-
4.3.69	VEGF modulates erythropoiesis through regualtion of adult hepatic erythropoietin synthesis.	Tam BYY, Wei K, Rudge JS, Hoffman J, Holash J, Park S et al.	-	-	Nat Med. 2006; 12: 793-800.	-
4.3.70	US Prescribing Information Nexavar	-	-	-	http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021923s008s009lbl.pdf#search='US+Prescribing+Information%3A+Nexavar'	-
4.3.71	US Prescribing Information Sutent	-	-	-	http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/021938s006s007s008-2lbl.pdf	-
4.3.72	Pharmacological effects of epidermal growth factor (EGF) with focus on the urinary and gastrointestinal tracts.	Vinter-Jensen L.	-	-	APMIS 1999; 107 (Suppl 93): 5-42	-
4.3.73	The tyrosine kinase inhibitor ZD6474 blocks proliferation of RET mutant medullary thyroid carcinoma cells.	Vitagliano D, De Falco V, Tamburrino A, Coluzzi S, Troncone G, Chiappetta G et al.	-	-	Endocr Relat Cancer. 2010 Nov 30;18(1):1-11.	-
4.3.74	ZD1839 (Iressa): An Orally Active Inhibitor of Epidermal Growth Factor Signaling with Potential for Cancer Therapy.	"Wakeling AE, Guy SP, Woodburn JR, Ashton SE, Curry BJ, Barker AJ	-	-	Cancer Res. 2002 Oct 15;62(20):5749-54.	-
4.3.75	ZD6474 inhibits vascular endothelial growth factor signaling, angiogenesis, and tumor growth following oral administration.	Wedge SR, Ogilvie DJ, Dukes M, Kendrew J, Chester R, Jackson JA et al.	-	-	Cancer Res. 2002 Aug 15;62(16):4645-55.	-
4.3.76	Non-small cell lung cancer cells induce monocytes to increase expression of angiogenic activity.	White ES, Strom SR, Wys NL, Arenberg DA	-	-	J Immunol. 2001 Jun 15;166(12):7549-55.	-
4.3.77	ZD6474, a potent inhibitor of vascular endothelial growth factor signaling, combined with radiotherapy:schedule-dependent enhancement of antitumor activity.	Williams KJ, Telfer BA, Brave S, Kendrew J, Whittaker L, Stratford IJ et al.	-	-	Clin Cancer Res. 2004 Dec 15;10(24):8587-93.	-
4.3.78	Targeted therapy of orthotopic human lung cancer by combined vascular endothelial growth factor and epidermal growth factor receptor signaling blockade.	Wu W, Onn A, Isobe T, Itasaka S, Langley RR, Shitani T et al.	-	-	Mol Cancer Ther. 2007 Feb;6(2):471-83.	-
4.3.79	Brk is coamplified with ErbB2 to promote proliferation in breast cancer.	Xiang B, Chatti K, Qiu H, Lakshmi B, Krasnitz A, Hicks J et al.	-	-	Proc Natl Acad Sci U S A. 2008 Aug 26;105(34):12463-8.	-

1.12 添付資料一覧
一般名:バンデタニブ

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
第5部（モジュール5）臨床試験報告書						
5.2 臨床試験一覧表						
5.2	臨床試験一覧表	-	-	-	-	-
5.3 臨床試験報告書						
5.3.1 生物薬剤学試験報告書						
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書						
5.3.1.1.1	D4200C00024試験 治験総括報告書	AstraZeneca	20[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.1.1.2	D4200C00025試験 治験総括報告書	AstraZeneca	20[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書						
該当なし						
5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書						
5.3.1.3.1	D4200C00030試験 治験総括報告書	AstraZeneca	20[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書						
5.3.1.4.1	KPV40試験報告書	AstraZeneca	20[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書						
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書						
該当なし						
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書						
該当なし						
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書						
該当なし						
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書						
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書						
5.3.3.1.1	D4200C00012試験 治験総括報告書	AstraZeneca	20[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書						
5.3.3.2.1	D4200C00001試験 治験総括報告書	AstraZeneca	20[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.3.2.2	D4200C00043試験 治験総括報告書	AstraZeneca	20[redacted]	国内	社内資料	評価
5.3.3.2.3	D4200L00004試験 治験総括報告書	AstraZeneca	2002.10-2004.4	海外	社内資料	参考
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書						
5.3.3.3.1	D4200C000016試験総括報告書	AstraZeneca	20[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.3.3.2	D4200C000022試験総括報告書	AstraZeneca	20[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書						
5.3.3.4.1	D4200C000015試験総括報告書	AstraZeneca	20[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.3.4.2	D4200C000021試験総括報告書	AstraZeneca	20[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.3.4.3	D4200C000026試験総括報告書	AstraZeneca	20[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.3.4.4	D4200C00100試験総括報告書	AstraZeneca	2012.4-2012.7	海外	社内資料	参考
5.3.3.4.5	D4200C000101 試験総括報告書	AstraZeneca	2012.2-2012.9	海外	社内資料	参考
5.3.3.4.6	D4200C000102試験総括報告書	AstraZeneca	2012.3-2012.6	海外	社内資料	参考
5.3.3.4.7	D4200C000103試験総括報告書	AstraZeneca	2012.4-2012.7	海外	社内資料	参考
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書						
該当なし						
5.3.4 PD試験及びPK/PD試験報告書						
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書						
該当なし						
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書						
該当なし						
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書						
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書						
5.3.5.1.1	D4200C00058試験 治験総括報告書	AstraZeneca	2006.11-2009.7	海外	社内資料	評価
5.3.5.1.2	D4200C00039試験 治験総括報告書	AstraZeneca	2004.12-2006.1	国内	社内資料	評価
5.3.5.1.3	D4200C00003試験 治験総括報告書	AstraZeneca	20[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.5.1.4	D4200C00032試験 治験総括報告書	AstraZeneca	2006.5-2008.8	国内/海外	社内資料	参考
5.3.5.1.5	D4200C00036試験 治験総括報告書	AstraZeneca	2007.1-2008.9	海外	社内資料	参考
5.3.5.1.6	D4200C00057試験 治験総括報告書	AstraZeneca	2006.8-2008.9	海外	社内資料	参考
5.3.5.2 非対照試験報告書						
5.3.5.2.1	D4200C00098試験 治験総括報告書	AstraZeneca	2012.11-2013.12	国内	社内資料	評価
5.3.5.2.2	D4200C00008試験 治験総括報告書	AstraZeneca	2004.11-2008.2	海外	社内資料	評価
5.3.5.2.3	D4200C00068試験 治験総括報告書	AstraZeneca	2006.8-2008.1	海外	社内資料	評価
5.3.5.2.4	D4200C00088試験 治験総括報告書	AstraZeneca	2011.2-2013.4	海外	社内資料	参考
5.3.5.2.5	D4200C00098試験 治験総括報告書（最終報告書）	AstraZeneca	2012.11-2014.7	国内	社内資料	評価
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書						
5.3.5.3.1	海外における申請資料CTDモジュール2.7.4	AstraZeneca	-	海外	社内資料	-
5.3.5.3.2	海外における申請資料CTDモジュール2.7.4.7	AstraZeneca	-	海外	社内資料	-

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
5.3.5.4 その他の試験						
該当なし						
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書						
5.3.6.1	Periodic Safety Update Report	AstraZeneca	-	海外	社内資料	-
5.3.7 患者データー覧表及び症例記録						
5.3.7.1	症例一覧表	AstraZeneca	-	-	社内資料	-
5.3.7.2	有害事象一覧表	AstraZeneca	-	-	社内資料	-
5.3.7.3	重篤な有害事象一覧表	AstraZeneca	-	-	社内資料	-
5.3.7.4	臨床検査異常値一覧表	AstraZeneca	-	-	社内資料	-
5.3.7.5	臨床検査変動図	AstraZeneca	-	-	社内資料	-
5.4 参考文献						
5.4.1	Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients wiht medullary thyroid carcinoma.	Barbet J, Campion L, Kraeber-Bodéré F, Chatal J-F, and the GTE Study Group.	-	-	Clin Endocrinol Metab 2005;90(11):6077-6084.	-
5.4.2	Guidelines for Diagnosis and Therapy of MEN Type 1 and Type 2.	Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, et al.	-	-	J Clin Endocrinol Metab 2001;86 (12): 5658-71.	-
5.4.3	ZD6474, an orally available inhibitor of KDR tyrosine kinase activity, efficiently blocks oncogenic RET kinases.	Carlomagno F, Vitagliano D, Guida T, et al.	-	-	Cancer Res 2002;62:7284-90.	-
5.4.4	Dysregulated RET signaling in thyroid cancer.	Castellone MD and Santoro M.	-	-	Endocrinol Metab Clin N Am 2008;37:363-374.	-
5.4.5	Molecular genetics of medullary thyroid carcinoma: the quest for novel therapeutic targets.	Cerrato A, De Falco V, and Santoro M.	-	-	J Mol Endocrinol 2009;43:143-155.	-
5.4.6	Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory.	Cleeland CS and Ryan KM.	-	-	Ann Acad Med Singapore 1994;23(2):129-138.	-
5.4.7	Causes de mortalité chez les patients atteints de cancer médullaire de la thyroide.	Cohen R, Buchsenschutz B, Estrade P, Gardet P, Modigliani E, et le GETC.	-	-	Presse med 1996;25:1819-1822.	-
5.4.8	Modelling Survival Data In Medical Research.	Collett D.	-	-	London: Chapman & Hall 1999.	-
5.4.9	RET/PTC-induced cell growth is mediated in part by epidermal growth factor receptor (EGFR) activation: evidence for molecular and functional interactions between RET and EGFR.	Croyle M, Akeno N, Knauf JA, et al.	-	-	Cancer Res 2008;68(11):4183-4191.	-
5.4.10	Imatinib induces hypothyroidism in patients receiving levothyroxine.	de Groot JWB, Zonnenberg BA, Plukker	-	-	Clin Pharmacol Ther 2005;78:433-8.	-
5.4.11	Mutations in the RET proto-oncogene are associated with MEN 2a and FMTC.	Donis-Keller H, Dou S, Chi D, et al.	-	-	Hum Mol Genet 1993;2:851-6.	-
5.4.12	Prognostic significance of somatic RET oncogene mutations in sporadic medullary thyroid cancer: a 10-year follow-up study.	Elisei R, Cosci B, Romei C, et al.	-	-	J Clin Endocrinol Metab 2008;93 (3): 682-687.	-
5.4.13	Heterogeneous mutation of the RET proto-oncogene in subpopulations of medullary thyroid	Eng C, Mulligan LM, Healey CS, et al.	-	-	Cancer Res. 1996;56:2167-2170.	-
5.4.14	RET proto-oncogene in the development of human cancer.	Eng C.	-	-	J Clin Oncol 1999;17(1):380-93.	-
5.4.15	Progression of medullary thyroid carcinoma: assessment with calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times.	Giraudet AL, Al Ghulzan A, Auperin A, et al.	-	-	Eur J Endocrinol 2008;158:239-246.	-
5.4.16	Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: New representations of old estimators.	Gooley TA, Leisenring W, Crowley J, Storer BE.	-	-	Stat Med 1999;18:695-706.	-
5.4.17	Proteomics study of medullary thyroid carcinomas expressing RET germ-line mutations: identification of new signaling elements.	Gorla L, Mondellini P, Cuccuru G, et al.	-	-	Mol Carcinogenesis 2009;48:220-231.	-
5.4.18	A mutation in the RET proto-oncogene associated with multiple endocrine neoplasia type 2B and sporadic medullary thyroid carcinoma.	Hofstra RMW, Landsvater RM, Ceccherini I, et al	-	-	Nature 1994;367:375-376.	-
5.4.19	Management of medullary thyroid carcinoma.	Jimenez C, Hu MI-N, Gagel RF.	-	-	Endocrinol Metab Clin N Am 2008;37:481-496.	-
5.4.20	甲状腺腫瘍診療ガイドライン 2010 年版	-	-	-	Available from: URL: http://www.jsco-cpg.jp/item/20/index.html	-
5.4.21	Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer.	Kamba T, McDonald DM.	-	-	Br J Cancer 2007;96:1788-95.	-
5.4.22	Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association.	Kloos RT, Eng C, Evans DB, et al.	-	-	Thyroid 2009;19(6):565-612.	-
5.4.23	Structure and chemical inhibition of the RET tyrosine kinase domain.	Knowles PP, Murray-Rust J, Kjær S, et al.	-	-	J Biol Chem 2006;281(44):33577-33587.	-
5.4.24	Phase II clinical trial of sorafenib in metastatic medullary thyroid cancer.	Lam ET, Ringel MD, Kloos RT, et al.	-	-	J Clin Oncol 2010; 28 (14): 2323-2330.	-
5.4.25	Somatic mutations in the RET proto-oncogene in sporadic medullary thyroid carcinoma.	Marsh DJ, Learoyd DL, Andrew SD, et al.	-	-	Clin Endocrin 1996;44:249-257.	-
5.4.26	Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients.	Modigliani E, Cohen R, Campos J-M, et al.	-	-	Clin Endocrinol 1998;48:265-273.	-
5.4.27	Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A.	Mulligan LM, Kwok JBJ, Healey CS, et al.	-	-	Nature 1993;363:458-60.	-
5.4.28	NCCN Guidelines version 2.2013	-	-	-	Available from: URL: http://www.nccn.org/	-
5.4.29	Treatment of medullary thyroid carcinoma: an update.	Orlandi F, Caraci P, Mussa A, et al.	-	-	Endocrine – Related Ca 2001:8:135-147	-

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
5.4.30	Sensitivity and prognostic value of positron emission tomography with F-18-Fluorodeoxyglucose and sensitivity of immunoscintigraphy in patients with medullary thyroid carcinoma treated with anticarcinoembryonic antigen-targeted radioimmunotherapy.	Oudoux A, Salaun PY, Bournaud C, Campion L, Ansquer C, Rousseau C, et al.	−	−	J Clin Endocrin Metab 2007; 92(12):4590-4597. Roman	−
5.4.31	European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium.	Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit Johannes WA, Wiersinga W, et al.	−	−	European Journal of Endocrinology 2006; 154 787–803.	−
5.4.32	Overexpression and activation of EGFR and VEGFR2 in medullary thyroid carcinomas is related to metastasis.	Rodriguez-Antona C, Pallares J, Montero-Conde C, et al.	−	−	Cancer 2006;107 (9);2134-2142.	−
5.4.33	Prognosis of medullary thyroid carcinoma. Demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 Cases.	Roman S, Lin R, Sosa JA.	−	−	Cancer 2006;107(9);2134-2142.	−
5.4.34	The values of calcitonin and carcinoembryonic antigen in the treatment and management of nonfamilial medullary thyroid carcinoma.	Rougier P, Calmettes C, La Planche A, et al.	−	−	Cancer 1983;51:855-862.	−
5.4.35	Diagnostic and prognostic values of carcinoembryonic antigen in medullary carcinoma of the thyroid.	Saad MF, Fritsche HA Jr., Samaan NA.	−	−	J Clin Endocrinol Metab 1984;58:889-894.	−
5.4.36	2012 European Thyroid Association Guidelines for Metastatic Medullary Thyroid Cancer.	Schlumberger M, Bastholt L, Dralle H, Jarzab B, Pacini F, Smit JWA.	−	−	Eur Thyroid J 2012;1:5-14.	−
5.4.37	American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer.	Smallridge RC, Ain KB, Asa SL, Bible KC, Brierley JD, Burman KD, et al.	−	−	Thyroid 2012; 22 (11):1104-39.	−
5.4.38	VEGF modulates erythropoiesis through regulation of adult hepatic erythropoietin synthesis.	Tam BY, Wei K, Rudge JS, Hoffman J, Holash J, Park S, et al.	−	−	Nature Medicine 2006;12(7):793-800.	−
5.4.39	The tyrosine kinase inhibitor ZD6474 blocks proliferation of RET mutant medullary thyroid carcinoma cells.	Vitagliano D, De Falco V, Tamburrino A, Coluzzi S, Troncone G, Chiappetta G, et al.	−	−	Endocrine-Related Cancer 2011; 18: 1-11.	−
5.4.40	Targeting the RET pathway in thyroid cancer.	Wells SA Jr. and Santoro M.	−	−	Clin Cancer Res 2009;15(23):7119-23.	−