2.5　臨床に関する概括評価

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	6
1	製品開発の根拠	9
1.1	緒言	9
1.2	甲状腺髄様癌の臨床的背景及び治療	10
1.2.1	背景	10
1.2.2	現行の治療法の限界及び新たな取組み	11
1.3	甲状腺髄様癌を対象としたバンデタニブ開発の根拠	11
1.3.1	バンデタニブ	11
1.3.2	臨床開発プログラムの目的	12
1.3.3	甲状腺髄様癌の効能・効果に関連する試験	13
1.3.4	肺癌の治療におけるバンデタニブ	15
1.3.5	臨床薬理試験プログラム	18
1.4	本申請にかかわる規制当局によるこれまでの助言	22
1.4.1	[redacted]相談	22
1.4.2	[redacted]相談及び[redacted]相談	22
1.5	医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守	23
1.6	考慮した規制当局のガイダンス	23
2	生物薬剤学に関する概括評価	23
3	臨床薬理に関する概括評価	24
3.1	臨床薬物動態に関する概括評価	24
3.1.1	薬物動態	24
3.1.2	薬物相互作用	24
3.1.3	肝機能障害及び腎機能障害	25
3.1.4	バンデタニブの体内動態と安全性との関連性	25
3.1.5	バンデタニブの体内動態に及ぼす人種の影響	26
3.2	薬力学	27
3.2.1	非臨床での薬力学的特性	27
3.2.2	臨床試験で用いる用量についての検討	27
3.2.3	投与頻度、投与期間及び毒性による調節	27
3.2.4	バンデタニブと QTc 間隔の関係の要約	28
4	有効性の概括評価	28
4.1	MTC を対象とした試験のデザイン	28
4.1.1	対象集団	29
4.1.2	試験デザイン	30

4.1.3　用量 30
4.1.4　評価項目 32
4.1.5　統計学的手法について 33
4.1.6　その他の評価資料となる試験 08 及び試験 68 34
4.2　MTC 患者における有効性の結果 34
4.2.1　対象集団 34
4.2.2　無増悪生存期間 35
4.2.2.1　PFS の感度分析（試験 58） 36
4.2.2.2　PFS のサブグループ解析（試験 58） 38
4.2.3　客観的奏効率、奏効期間、病勢コントロール率、及び生化学的反応 40
4.2.4　疼痛が悪化するまでの期間（試験 58） 41
4.2.5　全生存期間（試験 58） 42
4.2.6　遺伝性 MTC 患者を対象とした他の評価資料となる試験での有効性 43
4.2.7　有効性の結論 44
5　安全性の概括評価 46
5.1　バンデタニブの曝露状況 46
5.2　MTC 患者におけるバンデタニブの忍容性 46
5.2.1　比較的よくみられる有害事象 48
5.2.2　重篤な有害事象 53
5.2.3　投与中断、減量及び投与中止 54
5.2.4　死亡 55
5.3　MTC におけるバンデタニブの主要な安全性結果 55
5.3.1　発疹及びその他の皮膚反応 56
5.3.2　下痢 56
5.3.3　高血圧 57
5.3.4　QTc 関連事象及び QTc 延長 57
5.3.5　眼科所見 58
5.3.6　甲状腺機能低下症 59
5.3.7　心不全 59
5.3.8　間質性肺疾患（ILD） 59
5.3.9　可逆性後白質脳症症候群（PRES） 60
5.3.10　疲労 60
5.3.11　肝機能検査値 61
5.3.12　腎機能検査関連所見 61
5.4　特別な集団における安全性 61
5.4.1　性別 61
5.4.2　妊婦及び授乳婦 62
5.4.3　年齢 62
5.4.4　体重 62
5.4.5　人種 63
5.4.6　肝機能障害及び腎機能障害 63
5.4.6.1　肝機能障害 63
5.4.6.2　腎機能障害 63

5.5　バンデタニブの過量投与時の安全性及び依存の可能性 64
5.5.1　過量投与 64
5.5.2　薬物乱用 64
5.6　市販後の安全性 64
5.7　安全性の全般的結論 65
6　ベネフィットとリスクに関する結論 65
6.1　MTC 治療におけるバンデタニブのベネフィット 66
6.2　MTC におけるバンデタニブのリスク 68
6.3　全般的なベネフィット-リスク評価 69
7　参考文献 70

表目次

表 1　バンデタニブの MTC を対象とした臨床試験 15
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 17
表 3　バンデタニブの臨床薬理試験プログラム 18
表 4　試験 08、試験 68、試験 58 及び試験 98 に共通する有効性評価項目の結果 31
表 5　PFS の感度分析（試験 58） 37
表 6　有効性の主要結果：試験 58（FAS） 44
表 7　有効性の主要結果：試験 98 と試験 58 との比較（FAS） 45
表 8　有効性の主要結果：試験 98 と試験 58 との PFS の比較（FAS） 45
表 9　試験 58 における有害事象の分類別発現例数（盲検期、安全性解析対象集団） 47
表 10　試験 98 における有害事象の分類別発現例数（データカットオフ日：2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団） 47
表 11　試験 98 における有害事象の分類別発現例数（データカットオフ日：2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団） 48
表 12　試験 58 の発現率 10%以上の有害事象：PT 及び SOC 別（盲検期、安全性解析対象集団） 49
表 13　試験 98 の発現率 10%以上の有害事象：PT 及び SOC 別(データカットオフ日：2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団) 50
表 14　試験 98 の発現率 10%以上の有害事象：PT 及び SOC 別（データカットオフ日：2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団） 52

図目次

図 1　PFS の Kaplan-Meier プロット（試験 58：ITT 解析対象集団） 36

図 2　PFS のサブグループ解析のフォレストプロット—基準値特性及び疾患の状態（試験 58：FAS）.....39
図 3　PFS のサブグループ解析のフォレストプロット—バイオマーカー（試験 58：FAS）.....40
図 4　OS の Kaplan-Meier プロット（試験 58：FAS）.....43

略語及び専門用語一覧表

本概要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
ALT	アラニン・アミノトランスフェラーゼ
ALP	アルカリフォスファターゼ
ARMS	変異特異的増幅システム
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	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
$AUC_{(0-t)}$	投与後 0 時間から時間 t までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{ss}	定常状態における血漿中濃度－時間曲線下面積
bFGF	塩基性線維芽細胞成長因子
CEA	癌胎児性抗原
CL	クリアランス
C_{max}	最高血漿中濃度
CrCL	クレアチニンクリアランス
CTCAE	有害事象共通用語規準
CTN	カルシトニン
CYP3A4	チトクロム P450 3A4
DCR	病勢コントロール率
DLT	用量制限毒性
DOR	奏効期間
EGFR	上皮増殖因子受容体
EMA	欧州医薬品庁
FAS	最大解析対象集団
FDA	米国食品医薬品局
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
ICH	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
ILD	間質性肺疾患
ITT	Intention to treat
MEN	多発性内分泌腫瘍症
MTC	甲状腺髄様癌
MTD	最大耐量
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
PD	薬力学
PFS	無増悪生存期間
PRES	可逆性後白質脳症症候群
PT	基本語

略語及び専門用語	用語の説明
PPK	母集団薬物動態
QT（QTc）	心電図上の Q 波の始まりから T 波の終わりまでの間隔（心拍数について補正した心電図 QT 間隔）、さらに、Bazett 補正を用いた場合は QTcB、Fridercia 補正を用いた場合は QTcF として区別した。
RECIST	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
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
SOC	器官別大分類
T4	チロキシン又は 3,5,3’,5’-テトラヨードチロニン
TSH	甲状腺刺激ホルモン
VEGF	血管内皮増殖因子
VEGFR	血管内皮増殖因子受容体
WHO PS	世界保健機関の performance status

本文書における取り決め

原薬に関する用語

個々の試験の表題又は試験の要約で原薬に言及する際は、当該試験で原薬に使用していた用語（ZD6474 又はバンデタニブ）をそのまま本資料でも使用している。

単独療法とは、単剤による治療をいう。本資料中の 300 mg 単独療法とは、バンデタニブを他の治療薬と併用せず単独で投与することをいう。

試験番号

本資料で取り上げる主要な試験については、初出時には D コード又は適宜その他の治験コードを使って言及し、その後は「試験 xx」と表記する。

有志被験者、被験者及び患者

「臨床に関する概括評価」及び「臨床概要」では、健康な有志被験者を「健康被験者」、患者を「患者」と記し、健康被験者と患者の双方をいう場合は「被験者」と記す。例外は、これに合致しない表現が過去の治験の表題中で用いられている場合である。その場合は原表題で用いられている用語のままとするが、新たに治験対象について言及する場合はこの規則に合わせることとした。

相互参照

CTD の他の項及びモジュールを相互参照する場合、モジュール名と該当する項番号を引用する。たとえば「臨床的安全性」（臨床概要のモジュール 2.7.4）の 2.1.2 項のデータを参照する場合、「臨床的安全性 2.7.4.2.1.2 項参照」と記載する。治験総括報告書の内容を参照する場合は、（試験 58 のものであれば）「試験 58 の治験総括報告書参照」と記載する。

データカットオフ日

評価資料となる第Ⅲ相試験のデータカットオフ日は 2009 年 7 月 31 日（一部の安全性評価については 2012 年 3 月 31 日）であったが、最新の国内第Ⅰ/Ⅱ相 300 mg 単独療法試験（試験 98）のデータカットオフ日は 2013 年 12 月 10 日（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）及び 2014 年 7 月 22 日（投与継続例のすべてが病勢進行又は投

与 56 週〔いずれか早い方〕に達した時点）であった（したがって 2014 年 7 月 22 日を本資料のデータカットオフ日とみなす）。

1　製品開発の根拠

1.1　緒言

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、バンデタニブ投与により、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〔試験 58〕）では、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）。一方、国内において、局所進行又は転移性 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〔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、試験 98 では、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で一貫しており、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、バンデタニブは本申請に先立って、2013 年 12 月に厚生労働省より、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。

申請効能・効果：根治切除不能な局所進行又は転移を伴う甲状腺髄様癌

申請用法・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。

この臨床に関する概括評価の目的は、添付文書案の内容に対する裏付けを示すことである。そのため、本概括評価では、臨床試験成績、さらには臨床的にも意味を持つ非臨床試験成績に基づき、目的とする効能・効果における本製品のベネフィットとリスクについて厳格に評価を行っている。

1.2　甲状腺髄様癌の臨床的背景及び治療

1.2.1　背景

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、これらはいずれも予後不良である。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、これらの診断方法は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移を有している（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所属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 患者の約 80%に RET 遺伝子の体細胞変異があるとの報告もあり（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）。

1.2.2 現行の治療法の限界及び新たな取組み

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。細胞傷害性の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 Guidelinesfor 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。

1.3 甲状腺髄様癌を対象としたバンデタニブ開発の根拠

1.3.1 バンデタニブ

バンデタニブは経口投与可能なチロシンキナーゼ阻害薬であり、下記の標的分子を選択的に阻害する（非臨床に関する概括評価 2.4.2.4 項参照）。

- RET チロシンキナーゼ
- VEGF 受容体（VEGFR）チロシンキナーゼ

- EGFR チロシンキナーゼ

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との報告があるが、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、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。

1.3.2　臨床開発プログラムの目的

開発プログラムの初期段階で、米国及びオーストラリアの固形癌患者 77 例、及び日本人固形癌患者 18 例を対象に実施した 2 つの第 I 相試験（それぞれ、D4200C00001 試験〔試験 01〕及び D4200C00043 試験〔試験 43〕）において、バンデタニブの最大耐量（MTD）が 300 mg であることが明らかになった。これよりも高用量での投与は下痢、発疹及び心電図 QT 間隔延長により制限された。その後、MTC の治療薬としてのバンデタニブを評価する試験が 5 試験実施された（表 1）。

本申請資料では、申請する効能・効果の根拠をなす試験 08、試験 58、試験 68、及び試験 98 を評価資料とし、これらの試験の結果について論じる。

これらの評価資料の中でも最も重要な第Ⅲ相試験である試験 58 は、バンデタニブの臨床的に意義のある一貫した PFS の延長を立証し、さらに OS を長期追跡調査するよう計画した二重盲検無作為化プラセボ対照試験であった。本試験では、主要評価項目（PFS）を高い信頼性をもって評価できるようにし、画像の中央判定、及び感度分析を実施し、また事前に規定した臨床的に重要なサブグループ間での効果の一貫性を評価した。

臨床効果の検討には PFS を使用し、下記の有効性に関する一連の重要な副次的評価項目を裏付けとした。

- OS

- 客観的奏効率（ORR）、奏効期間（DOR）、病勢コントロール率（DCR）
- 疼痛が悪化するまでの期間
- 長期投与時の副作用プロファイル及び用量調節が忍容性改善に果たす役割

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。本試験の主要目的はバンデタニブ 300 mg/日の安全性、忍容性を検討することであり、副次的目的において ORR 及び PFS も含め、有効性を評価することとした。また、副次的目的として、本治験で得られたデータを用いて薬物動態及び薬物動態－薬力学との関係を評価することとした。治験実施計画書では、当該試験の安全性の評価期間として 24 週、有効性の評価期間として、病勢進行又は 56 週（いずれか早い方）を設定した（臨床的有効性 2.7.3.1.7.8 項参照）。日本人 MTC 患者を対象とした唯一の試験である本試験についても、本申請における評価資料の中で最も重要な試験と位置づけた。

1.3.3　甲状腺髄様癌の効能・効果に関連する試験

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。

本申請における主要な MTC 試験（試験 58 及び試験 98）

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、試験 58 及び試験 98 から得られている。

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。本試験において、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的評価項目である OS 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 月になる見込みである。

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相試験であり、日本人 MTC 患者におけるバンデタニブの安全性及び忍容性を評価するために実施された。副次的目的として ORR 及び PFS の評価、薬物動態及び薬物動態－薬力学との関係の評価を含めた。本申請資料においては、本試験の安全性及び有効性データを試験 58 のデータとの視覚的な比較を行った。そのため、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。本試験では、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投与開始日から少なくとも 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（5章参照）。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%の 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（4.2項参照）。そのため、

試験 58 の結果、及び試験 98 の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 週を経過した時点の結果を主とした臨床データパッケージで、本申請を行うことは可能と考えた。

本申請において、最も規模が大きく、かつ MTC を対象としたバンデタニブの唯一の無作為化対照試験は試験 58 であるため、申請する効能・効果を裏付けるデータの大部分は当該試験からのものとなる。試験 58 の結果は頑健で説得力があり、かつ意味のあるベネフィットが立証され、重要な副次的評価項目でも裏付けが得られたこと（1.3.2項参照）、及び試験 98 において日本人 MTC 患者においても試験 58 と同様の有効性のベネフィットが得られることが示唆されたことから、試験 58 の結果及び試験 98 の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 週を経過した時点の結果をもって、希少疾病用医薬品として認定されているこのまれな疾患の治療薬として、国内における承認を十分に支持するものであると考えた。詳細については試験 58 及び試験 98 の治験総括報告書を参照のこと。

他の MTC 試験

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。最初に実施された試験は遺伝性 MTC 患者にバンデタニブ 300 mg/日を投与して有効性及び忍容性を評価した第Ⅱ相非盲検単独療法試験の試験 08 であった。この試験の結果から、転移性の遺伝性 MTC 患者でバンデタニブ 300 mg の有効性（ORR 20%）が示唆され、忍容性も良好であったことから、第Ⅲ相試験である試験 58 を実施する根拠をもたらした。詳細については試験 08 の治験総括報告書を参照のこと。

非臨床データから、バンデタニブを MTD（300 mg）で投与したときに最大の抗腫瘍効果が得られることが示唆されているが（非臨床に関する概括評価 2.4.2.1.2.2 項及び 2.4.5.3.1 項参照）、これよりも低用量においてもバンデタニブがある程度の抗腫瘍効果を発揮すると考えられる。これを実際に評価するため、第Ⅱ相非盲検試験である試験 68 を、試験 58 と並行して実施し、局所進行又は転移性の遺伝性 MTC 患者でバンデタニブ 100 mg 単独療法の有効性及び忍容性を検討した。その結果、100 mg の用量においても局所進行又は転移性の遺伝性 MTC 患者で、バンデタニブの有効性（ORR 15.8%）が示されたことから、バンデタニブの毒性が認められた場合には、減量して治療を継続することで、効果の持続が期待できることが示唆された。バンデタニブの用法用量の設定根拠については本概括評価の4.1.3項及び6.1項を参照のこと。

D4200C00088 試験（試験 88）は、局所進行又は転移性の MTC を対象に、通常の安全性モニタリング頻度と、安全性モニタリング頻度をより多くした患者支援プログラムとで有害事象の程度および頻度に及ぼす影響を比較検討した試験である。本試験では、バンデタニブ 300 mg 単独療法の安全性のみを評価対象とし、有効性は評価項目に含まれていないことから、安全性の参考資料として用いることとした。

これらの試験の有効性及び安全性情報は、本資料の4.1.6項、4.2.6項、及び5章に記載してある。

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

1.3.4　肺癌の治療におけるバンデタニブ

バンデタニブの第Ⅲ相試験として、MTC を対象とした 1 試験以外にも 4 試験が実施されている。この 4 試験は根治不能な非小細胞肺癌（NSCLC）患者を対象にバンデタニブの有効性を検討する第Ⅲ相試験であり、うち 2 試験は化学療法との併用、残る 2 試験では単独療法でバンデタニブを投与した。D4200C00032 試験（試験 32）においてバンデタニブをドセタキセルと併用した場合に、ドセタキセル単独療法と比較して PFS の統計学的に有意な延長という主要目的が達成されたが、D4200C00036 試験（試験 36）における、ペメトレキセドとの併用療法とペメトレキセド単独療法との比較においては、それが達成できなかった。しかしながら、ORR については両試験ともに有意な改善が認められた。

D4200C00057 試験（試験 57）におけるエルロチニブ単独療法とバンデタニブ単独療法の比較においても PFS の延長という主要目的は達成できなかったが、バンデタニブ群とエルロチニブ群の PFS、OS 及び ORR は同程度であった。EGFR 阻害薬による前治療を受けた患者でバンデタニブをプラセボと比較した試験（D4200C00044 試験〔試験 44〕）では、主要目的である OS の改善は達成されなかったが、副次的評価項目である PFS は改善し、単独療法として活性を有することが証明された。

バンデタニブは単独療法としてエルロチニブと同程度の有効性を示し、化学療法との併用により ORR を改善させることが明らかになったものの、主要目的で大きな成果が得られなかったことから、アストラゼネカ社は、米国及び欧州での申請を取り下げており、[redacted]

[redacted]。国内においても NSCLC 患者を対象としたバンデタニブの開発が行われ、NSCLC 単独療法試験として D4200C00039 試験（試験 39）が実施された。試験 39 では 100 mg、200 mg 及び 300 mg のバンデタニブの抗腫瘍効果が検討された。さらに前述のドセタキセルとの併用療法を検討した国際共同試験である試験 32 に国内の施設が参加したが、本試験実施中 2 例の日本人患者が間質性肺疾患（ILD）によって死亡し、以降の患者の登録が中止された。試験 32 では、日本人患者集団のサブグループにおいても試験の全集団と同様な PFS の延長が認められていたものの、20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日の[redacted]相談において、独立行政法人医薬品医療機器総合機構は、[redacted]、アストラゼネカ株式会社は [redacted] [redacted]これらの試験の詳細な結果は、それぞれの治験総括報告書に記載されている（試験 32、試験 36、試験 39、試験 44 及び試験 57 の治験総括報告書参照）。NSCLC 患者を対象とした試験でバンデタニブの豊富な安全性データベースが得られたものの、300 mg 単独投与での NSCLC 患者の治療期間中央値は 8～9 週間であり、MTC 患者の治療期間（第Ⅲ相試験で中央値 90 週間）と比較してかなり短かった。

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（試験 43）、NSCLC 患者を対象とした第Ⅱ相試験（試験 39）、及び NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（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

1.3.5 臨床薬理試験プログラム

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に要約する。

表 3 バンデタニブの臨床薬理試験プログラム

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					
悪性腫瘍患者を対象とした試験					
D4200C00001	海外第Ⅰ相	悪性腫瘍患者を対象とした単回投与後、反復投与へ移行する非盲検用量漸増第Ⅰ相安全性検討試験	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とした単回投与後、反復投与へ移行するバンデタニブの非盲検用量漸増第Ⅰ相安全性検討試験	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
NSCLC 患者を対象とした試験					
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）又は術後再発の非小細胞肺癌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

表 3　　バンデタニブの臨床薬理試験プログラム

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
MTC 患者を対象とした試験					
D4200C00008	海外第Ⅱ相	局所進行又は転移性の遺伝性甲状腺髄様癌患者におけるバンデタニブの有効性およ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甲状腺髄様癌患者 30 例	完了
D4200C00068	海外第Ⅱ相	局所進行又は転移性の遺伝性甲状腺髄様癌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甲状腺髄様癌患者 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甲状腺髄様癌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甲状腺髄様癌患者 331 例（バンデタニブ投与 231 例）	完了
D4200C00098	国内第Ⅰ/Ⅱ相	切除不能な局所進行又は転移性甲状腺髄様癌の日本人患者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甲状腺髄様癌の日本人患者 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 及び 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(チトクローム P450（CYP）3A4 阻害剤)によるバンデタニブの体内動態に及ぼす影響を検討した試験	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

表 3　　バンデタニブの臨床薬理試験プログラム

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
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（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（軽度 6 例、中等度 10 例、重度 6 例）	完了
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

表 3　　バンデタニブの臨床薬理試験プログラム

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
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（有機カチオン輸送体 2〔OCT2〕の基質）単独投与時、及びバンデタニブ 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
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

表 3　　バンデタニブの臨床薬理試験プログラム

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
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

1.4　　本申請にかかわる規制当局によるこれまでの助言

本申請に関しては、20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日に[redacted]相談（[redacted]）、20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日に[redacted]相談（[redacted]）及び 20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日に[redacted]相談（[redacted]）を行った。また、2013 年 12 月 4 日に甲状腺癌の予定効能・効果として希少疾病用医薬品としての指定 [指定番号：（25 薬）第 321 号] を受けた。

1.4.1　[redacted]相談

20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日に実施した[redacted]相談（[redacted]）において、[redacted]に関して相談を行い、助言を得た。[redacted]実施した。治験相談記録の写しについては、第 1 部 13.2.1 項に添付した。

1.4.2　[redacted]相談及び[redacted]相談

[redacted]

[redacted]について、20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日に[redacted]相談（[redacted]）及び 20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日に[redacted]相談（[redacted]）を実施した。[redacted]。治験相談記録の写しについては、第 1 部 13.2.2 項及び 13.2.3 項に添付した。

1.5 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守

本申請で評価資料及び参考資料として提出する臨床試験は、ヘルシンキ宣言に基づいた倫理原則、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）の「医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）のガイドライン（ICH ガイドライン）」及び各地域で適応される規制要件、並びに治験依頼者の生命倫理に関する方針に準拠した倫理原則に従って実施された。このことは、アストラゼネカ社及びアストラゼネカ株式会社の標準業務手順書、品質管理対策、及び監査プログラムによって保証されている。

1.6 考慮した規制当局のガイダンス

本申請資料として提出する臨床試験は、関連する ICH ガイドラインを含む、既に確立されている規制当局の以下のガイダンスに従って実施した。

試験のデザインにあたり、特に頑健な試験デザインに関する ICH の複数のガイドライン、欧州医薬品庁（EMA）のヒト用医薬品委員会（CHMP）のガイダンス CPMP/EWP/205/95/Rev 3（Note for guidance on evaluation of anticancer medicinal products in man〔ヒトにおける抗ガン剤の評価に関するガイダンスについて〕）及び CHP/EWP/205/95/Appendix 1（Methodological considerations for using progression-free-survival〔PFS〕 as primary endpoint in confirmatory trials for registration〔申請用の検証試験における主要エンドポイントとしての無増悪生存期間の使用に関する方法論的考察〕）を遵守した。さらに、米国食品医薬品局（FDA）の 2007 年 5 月の Guidance for Industry on Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics（産業界のためのガイダンス：抗がん剤および生物製剤の承認のための臨床試験エンドポイント）も参考にした。

2 生物薬剤学に関する概括評価

カプレルサ錠は白色の円形のフィルムコーティング錠であり、1 錠中にバンデタニブ 300 mg 又は 100 mg 含有する、それぞれ片側の表面に Z300 又は Z100 の刻印を施した。なお、国内試験（試験 98）においては 100 mg 錠のみを使用した。国内においては 300 mg 錠は承認申請しない予定である。

ヒトでは静脈内投与は行っていない。開発早期にバンデタニブの様々な錠剤に加えて経口液剤も評価した結果、バンデタニブの曝露量は検討した 4 種の錠剤変種でほぼ同程度であった（生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1.2.1.2.3 項参照）。

第 III 相試験用製剤は、製造工程、製造機器／操作原理及びスケールが同じである開発用パイロットプラント及び市販用製剤製造施設で製造して供給した（生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1.1.1 項参照）。したがって、第Ⅲ相試験用製剤と市販用製剤の供給に関しブリッジングの必要はないと判断し、生物学的同等性試験は実施していない。

バンデタニブ 300 mg を錠剤で投与した場合と経口液剤を投与した場合とで吸収後の最高薬物濃度（C_{max}）及び C_{max} 到達時間に差がなく、製剤からのバンデタニブの溶出速度はバンデタニブの吸収過程の律速ではないと考えられた。（臨床薬理試験 2.7.2.3.2.1 項参照）。

3 臨床薬理に関する概括評価

3.1 臨床薬物動態に関する概括評価

健康被験者と MTC 患者で薬物動態に明らかな差は認められなかった。したがって、健康被験者又は腎機能及び肝機能障害者等の癌以外の患者で実施した試験の結果を MTC 患者に外挿することが可能であると考えられた。

3.1.1 薬物動態

健康被験者でバンデタニブの体内動態はほぼ線形であることが示唆された。投与後約 6 時間（範囲 4～10 時間）で C_{max} に達し、クリアランスは 11.75～13.62 L/h であった。分布容積は約 3500 L と大きく、終末相半減期は 7.3～13 日と長く、2 カ月後までに定常状態に達した。

日本人 MTC 患者にバンデタニブ 300 mg/日を反復投与したとき 57 日目における血漿中バンデタニブ濃度（投与前、投与後 1、2、4、6 及び 8 時間）を用いて算出した $C_{ss\ max}$ の平均は 1315±190.4 ng/mL（標準偏差、以下同様）、AUC_{ss} の平均は 28448±3746 ng·h/mL 及びクリアランス（CL_{ss}/F）は 10.7±1.4 L/h であった。定常状態における最高血漿中濃度到達時間（$t_{ss,max}$）の中央値は 5.9 時間であった。

バンデタニブはヒト血清アルブミン及びヒトα_1-酸性糖蛋白に結合し、蛋白結合率は約 90%である。腎臓及び肝臓から排泄され、主要代謝物は 2 種類ある。そのうち *N*-脱メチル体は CYP3A4 により生成され、バンデタニブと同様の効力があり、血漿中バンデタニブ濃度の約 14%に相当する。*N*-オキシド体はフラビン含有モノオキシゲナーゼ 1（FMO1）及び FMO3 により生成され、基本的に不活性型であり、血漿中バンデタニブ濃度の約 2%に相当する。詳細については臨床薬理試験 2.7.2.3.6 項を参照のこと。バンデタニブの薬物動態に食事の影響はみられない。詳細については臨床薬理試験 2.7.2.3.3.3 項を参照のこと。

3.1.2 薬物相互作用

バンデタニブの代謝に CYP3A4 が関与することから、CYP3A4 の誘導剤又は阻害剤との相互作用の可能性を検討した（臨床薬理試験 2.7.2.3.7.2 項参照）。健康被験者においてバンデタニブと強力な CYP3A4 阻害剤であるイトラコナゾールを併用しても、バンデタニブの曝露量に臨床的に意味のある影響は認められなかった。一方、強力な CYP3A4 誘導剤であるリファンピシンと併用すると、バンデタニブの曝露量は単独投与時に比べ約 40%減少したが、代謝物である *N*-脱メチル体の曝露量（AUC）が約 3 倍増加することで一部は代償されているようである。したがってバンデタニブは CYP3A4 阻害剤と併用しても構わないことになるが、強力な CYP3A4 誘導剤の併用はバンデタニブの有効性が低下するおそれがあるので避けるべきである。また、健康被験者において、バンデタニブと CYP3A4 の基質であるミダゾラムを併用しても、バンデタニブはミダゾラム

の曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。本結果からバンデタニブには CYP3A4 の誘導作用は認められなかった（臨床薬理試験 2.7.2.3.8.3.3 項参照）。

バンデタニブは有機カチオントランスポーターOCT2 の阻害剤であるため、OCT2 の基質の腎クリアランスを減少させる可能性がある（臨床薬理試験 2.7.2.2.1.3.3 項参照）。OCT2 野生型遺伝子を有する健康被験者において、バンデタニブとメトホルミン（OCT2 の基質）を併用したとき、メトホルミンの投与後 0 時間から時間 t までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{(0-t)}$）及び C_{max} はそれぞれ 74%及び 50%増加した。また、メトホルミンの CL_R は 52%減少した。本結果からバンデタニブはメトホルミンの曝露量を増加させることが示された（臨床薬理試験 2.7.2.3.8.4 項参照）。

健康被験者において、バンデタニブとジゴキシン（P-糖タンパク質の基質）を併用したとき、ジゴキシンの $AUC_{(0-t)}$及び C_{max} はそれぞれ 23%及び 29%増加した。本結果からバンデタニブはジゴキシンの曝露量を増加させることが示された（臨床薬理試験 2.7.2.3.8.5 項参照）。

健康被験者において、バンデタニブとオメプラゾールを併用したとき、バンデタニブの C_{max} は 15%減少したが、$AUC_{(0-t)}$はオメプラゾールの影響を受けなかった。バンデタニブとラニチジンを併用したとき、バンデタニブの C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$はラニチジンの影響を受けなかった（臨床薬理試験 2.7.2.3.8.6 項参照）。

3.1.3 肝機能障害及び腎機能障害

癌以外の被験者を対象とした 2 試験で、肝機能障害又は腎機能障害がバンデタニブの曝露量に及ぼす影響を検討した。重度の腎機能障害者（クレアチニンクリアランス［CrCL］30 mL/min 以下）では腎機能正常者に比べバンデタニブ曝露量が約 1.8 倍に増加したが、軽度及び中等度腎機能障害を有する被験者での増加はそれぞれ約 1.5 倍及び約 1.6 倍であった（臨床薬理試験 2.7.2.3.7.4.1 項参照）。軽度、中等度及び重度肝機能障害（Child-Pugh 分類に基づく）者を対象とした試験で、バンデタニブの曝露量に有意な差は認められなかった（臨床薬理試験 2.7.2.3.7.4.2 項参照）。

肝機能障害者におけるバンデタニブの安全性及び有効性は確立されていない（詳細については5.4.6.1項及び臨床的安全性 2.7.4.5.1.6 項参照）。重度の腎機能障害者でも、臨床経験が限られているため安全性及び有効性は確立されていない。軽度腎機能障害を有する患者での安全性プロファイルは、腎機能が正常な患者の場合と同様である（詳細については5.4.6.2項及び臨床的安全性 2.7.4.5.1.5 項参照）。中等度腎機能障害（CrCL 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満）を有する患者ではバンデタニブを減量し、200 mg で投与を開始すべきである。

3.1.4 バンデタニブの体内動態と安全性との関連性

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。

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、非線形な増加を示した。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［発現率：14.3%、以下同様］、下痢［14.3%］及び高血圧［14.3%］）及び ILD［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。

3.1.5　バンデタニブの体内動態に及ぼす人種の影響

複数の母集団薬物動態／薬力学（PPK/PD）解析において、人口統計学的特性に関連する因子及び臨床検査値等の背景因子について共変量の探索を行った。解析ごとに取り上げた背景因子は若干異なるものの、いずれの解析においても、体重はクリアランスに対して常に有意な共変量として見出された。また、解析によっては体重は分布容積に対しても有意な共変量となり、血清アルブミンもクリアランス及び分布容積に対する有意な共変量となることもあった。いずれの影響も臨床上問題となる程度の影響ではないと考えられた。一方、年齢、性別、体表面積（BSA）、総ビリルビン、人種、クレアチニンクリアランス（CrCL）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアルカリフォスファターゼ（ALP）とバンデタニブの体内動態との間に関連性は認められなかった。

なお、人種の影響についてはより詳細な考察を加えた。試験 98 及び試験 58 における母集団薬物動態解析では、体重の影響を予め考慮した母集団薬物動態モデルにおいて人種、性別、CrCL 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（CL）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 回反復投与したときの定常状態の投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（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。このことから、日本人及び白人 MTC 患者における、みかけの曝露量の差は組み入れられた患者の体重差によるものであると推察した。

また、NSCLC 患者を対象とした第Ⅱ相試験（試験 39 及び試験 03）並びに、同じく NSCLC 患者を対象とした化学療法剤との併用による第Ⅲ相試験（試験 32 及び試験 36）のそれぞれについて実施した母集団薬物動態解析についても同様の考察を行ったところ、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、体重のみが CL の有意な共変量であることが示された。また、試験 32 及び試験 36 における NSCLC 患者を対象とした PPK 解析においても、人種はいずれの薬物動態パラメータに対して有意な共変量とならず、体重及び血清アルブミンが CL に対する、また体重は中央コンパートメント容積及び末梢コンパートメント容積に対する有意な共変量であることが示された。これら解析で認められた日本人及び白人 NSCLC 患者における AUC の差は、体重で補正する（70 kg に換算する）ことにより縮小した。

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 PK に大きな民族差は生じないと考えられた。また、NSCLC 患者では試験に組み入れられた日本人と白人で平均体重の差が小さかったため、体重の補正なしに日本人及び白人患者でほぼ同程度の曝露量を示したが、いずれの人種においても体重の軽い患者で体重の重い患者と比べて曝露量が

高くなる傾向が認められており、MTC 患者での推察を裏付けるものであった。よって、癌腫によらずバンデタニブの体内動態には顕著な民族差はないものと結論付けた。

3.2 薬力学

3.2.1 非臨床での薬力学的特性

非臨床試験において、バンデタニブは臨床で到達可能な濃度で VEGFR-2、EGFR 及び RET の各チロシンキナーゼを阻害し、これらのシグナル伝達分子に依存性の腫瘍増殖を抑制することが示されている（非臨床に関する概括評価 2.4.2.1.2 項及び 2.4.5.3.1 項参照）。標的分子の阻害及び抗腫瘍効果はバンデタニブの濃度が高いほど強いことから、MTD で最も大きな臨床効果が得られるものと考えられる。

ラット及びイヌを用いた非臨床毒性試験で明らかになった用量制限毒性（DLT）は、消化管への作用（嘔吐及び下痢）並びに皮膚病変（毛包炎及び膿瘍）等のバンデタニブの薬理作用に一致するものであった。心臓の再分極及び血圧への影響も認められた（非臨床に関する概括評価 2.4.5.2 項参照）。

3.2.2 臨床試験で用いる用量についての検討

第Ⅱ相の用量設定試験は実施していない。MTC を対象とした試験 58（評価資料）、国内試験 98（評価資料）、及び試験 08（評価資料）では、分子標的に対する阻害を最大限にするために MTD を用いた（臨床的有効性の概要の 2.7.3.1.7.5 項参照）。第 I 相試験では 50～600 mg を投与し、外国人患者及び日本人患者で 300 mg/日が MTD であることを確認した（それぞれ臨床薬理試験 2.7.2.2.1.5.1 項及び 2.7.2.2.1.5.2 項参照）。DLT は下痢、発疹及び高血圧であり、全用量群（特に 300 mg/日以上）で QTc 延長が認められた。非臨床試験データからバンデタニブを MTD で投与すると抗腫瘍効果が最大になると予測されるため、バンデタニブの MTC 患者を対象とした最初の試験及び評価資料となる第Ⅲ相試験では単独療法の用量を 300 mg に設定した。この第Ⅲ相試験では、用量を制限するような有害事象が認められた場合に、休薬・減量を可能にするデザインとした。

3.2.3 投与頻度、投与期間及び毒性による調節

マウス異種移植モデルでは、バンデタニブの投与を継続した場合に限り腫瘍増殖抑制が持続した。投与を中止すると再び腫瘍が増殖し、その速度は溶媒投与群と同等であった。したがって、定常状態の血漿中濃度が標的分子に対し常時一定の作用が得られるレベルとなるようにバンデタニブの投与間隔を選択した。半減期が長いことから、投与は 1 日 1 回で十分であると考えた。1 日 1 回の投与により、定常状態の血漿中濃度がほぼ一定となり、ピーク値とトラフ値の差も小さくなる。投与頻度を減らすためには用量を高くして、バンデタニブの全体としての曝露量を同じにする必要があるが、その場合にはピーク値とトラフ値の差が大きくなるため、ピーク濃度時に毒性が増加したり、トラフ時に効果が減弱する可能性がある。評価資料となる臨床的有効性及び安全性のデータはすべて 1 日 1 回投与で得たものである。

バンデタニブは半減期が長いので、服用しそこなった場合は翌日まで待って予定通りに服用すればよい。長期的な曝露量への影響もわずかと考えられる。

MTC を対象とした試験では、病勢進行、毒性発現、死亡又は同意撤回の時点までバンデタニブ（又はプラセボ）の投与を継続した。第Ⅲ相試験では、バンデタニブ群及びプラセボ群のいずれにおいても、病勢が進行した患者は、投与が有益と判断される限り、非盲検下でバンデタニブの投与を受けられるようにした。300 mg/日で投与を開始した場合、毒性を管理するにはまず 200 mg/日に、次いで 100 mg/日まで減量するようにした。こうすることで、最高用量でバンデタニブの投与を開始して最大限のベネフィットを得られるようにするとともに、300 mg で忍容でない患者も許容可能な毒性レベルで、すなわち忍容可能な用量で治療を継続することが可能である。バンデタニブは半減期が長いものの、副作用の管理法として、この減量を可能とするデザインは臨床試験で効果的であった。詳細については5.2.3項を参照のこと。

3.2.4　バンデタニブと QTc 間隔の関係の要約

本項では、バンダテニブと QTc 間隔との関係について、MTC 患者を対象とした試験 58 及び試験 98 の結果を用いて検討した結果、並びに NSCLC 患者を対象とした試験 57 の結果を用いて検討した結果を示した。また、バンダテニブとオンダンセトロンを併用したときの QTc 間隔への影響を検討した D4200C00021 試験（試験 21）の結果も併せて示した。

- 日本人 MTC 患者を対象とした試験 98 及び外国人 MTC 患者を対象とした試験 58 において母集団薬物動態解析を実施するとともに、曝露量と QTc との関連性について検討を行った。母集団薬物動態モデルより予測した QTc を測定した時点における血漿中バンデタニブ濃度と QTc 間隔との関係を評価したところ、QTc 間隔（Bazett 式による補正値と Fridericia 式による補正値の両方とも）は血漿中バンデタニブ濃度の増加に伴って延長したものの、その関係は非線形であった（臨床薬理試験 2.7.2.2.1.7.1 項）。
- 外国人 NSCLC 患者を対象とした試験 57 の母集団薬物動態解析/薬力学解析において、QTc 間隔（Bazett 式による補正値と Fridericia 式による補正値の両方とも）は血漿中バンデタニブ濃度の増加に対して非線形な増加を示した。投与開始から 1 カ月以内に QTc 間隔の延長は最大（20～30 ms）となった。いずれの補正値においても、投与開始 28 日以降では QTc 間隔の更なる増加は認められなかった（臨床薬理試験 2.7.2.2.1.7.6 項）。
- バンデタニブとオンダンセトロンを併用投与した場合、バンデタニブ単独投与と比較して QTc 間隔に相加的な延長作用（約 10 ms）が認められ、オンダンセトロンの投与開始 1 時間後にはその延長作用が減弱していた（臨床薬理試験 2.7.2.3.9.1.1 項）。

4　有効性の概括評価

4.1　MTC を対象とした試験のデザイン

バンデタニブは、MTC の発病に関与する RET、VEGFR-2 及び EGFR の各チロシンキナーゼを阻害することから、MTC の治療にバンデタニブを使用することには強い科学的裏づけに基づいていると考える。最初のパイロット試験である試験 08 は、全例が RET 遺伝子の生殖細胞系列変異を有する、遺伝性 MTC 患者を対象とした第Ⅱ相単群試験である。試験 08 におけるバンデタニブ 300 mg 投与時の ORR は 20%であり、多くの患者で持続的な奏効又は長期的安定状態が認められた。このように有望な結果が出たことから、MTC 患者におけるバンデタニブの臨床的ベネフィットを確認すべく、第Ⅲ相試験 58 を実施した。試験 58 は申請する効能・効果の評価資料のう

ち、最も重要な試験となるため、本項では試験 58 のデザイン及び結果に重点を置く。さらに、もう 1 つの重要な評価資料である、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 98 のデザイン及び有効性の結果を、試験 58 の結果と比較しながら提示する。

なお、試験 98 では、副次的評価項目である有効性の評価期間として、病勢進行又は 56 週（いずれか早い方）に達するまでとした（臨床的有効性 2.7.3.1.7.8 項参照）。しかしながら、主要目的である安全性評価のデータカットオフ時点（2013 年 12 月 10 日、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、13 例中 5 例の奏効例が確認でき、試験 58 とほぼ同等の ORR が得られたことから、この時点で有効性の評価も可能であると考えた。したがって、本概括評価においては、試験 98 の主な有効性データとして、2013 年 12 月 10 日カットオフのものを示し、さらに、投与継続症例のすべてが病勢進行又は投与 56 週（いずれか早い方）に達した時点（データカットオフ 2014 年 7 月 22 日）の有効性データも示した。

4.1.1　対象集団

試験 58 は遺伝性 MTC 及び散発性 MTC の両方の患者を対象とした。試験参加時に切除不能で局所進行又は転移病変があることを条件とした。さらにはベースラインで測定可能病変があり、かつ CTN 値が 500 pg/mL 以上であることも条件とし、試験開始時に進行癌であるとの客観的証拠を得られるようにした。化学療法は MTC 患者で広く利用されているわけではなく、最も重症化したときのために使用を控えておく傾向があるため、化学療法による前治療に関する基準は設けず、またバンデタニブのベネフィットを明確に評価できるようにするため化学療法の併用は禁止した。なお、WHO performance status（WHO PS）が 2 を超える患者は試験から除外した。

RET 遺伝子変異解析用に無作為割付前の保存腫瘍検体が必要とされたが、RET の生殖細胞系列変異が確認されている遺伝性 MTC 患者の場合は不要であった。この解析結果は無作為割付前にはわからなかった。無作為割付前に適切な保存腫瘍検体が入手できない場合は無作為割付前に当該部位の新鮮腫瘍検体を採取することとなっていたが、治験担当医師らとの協議後、全患者で新鮮腫瘍検体を要求するのは実現不可能とみなされた。腫瘍の RET 遺伝子変異の検査は 2 種類の検査法で調べた。まず、amplification-refractory mutation system（ARMS）法により、この患者集団で最もよくみられる変異と考えられる RET-M918T 変異を検出した。次いで、最も多く RET 遺伝子変異が生じる 6 つのエクソン（10、11、13、14、15 及び 16）は直接塩基配列法により解析した。ARMS 法又は直接塩基配列法（又は生殖細胞系列変異陽性）のいずれかで変異が検出された場合を RET 遺伝子変異陽性とし、ARMS 法で RET-M918T 変異陰性となり、かつ 6 つすべてのエクソンの塩基配列に遺伝子変異が認められなかった場合を RET 遺伝子変異陰性とした。したがって、ARMS 法で陰性、かつ直接塩基配列法でエクソンの塩基配列が 1 回でも解析不能かつ解析可能であったその他すべての検査において遺伝子変異が認められなかった場合には変異状態不明とした。詳細については試験 58 の治験総括報告書 6.4 項を参照のこと。

試験 98 も、試験 58 と同様、切除不要な局所進行又は転移性の遺伝性もしくは散発性 MTC 患者を対象とした。ベースラインで測定可能病変を有することも条件としたが、CTN 値は治験の組入れ基準とはしなかった。化学療法による前治療に関する基準は設けず、またバンデタニブのベネフィットを明確に評価できるようにするため化学療法の併用は禁止した。WHO PS が 2 を超える患者は試験から除外した。本試験では RET 遺伝子変異の検査は実施しなかった。

4.1.2　試験デザイン

試験 58 は二重盲検無作為化プラセボ対照第Ⅲ相試験であり、PFS を主要評価項目とした。MTC は治療をしなくても安定状態が長期に持続することがありうるため、PFS に対するバンデタニブのベネフィットをはっきりと示すには、無作為化、及びプラセボを対照とすることが非常に重要であった。さらに、プラセボ対照とすることで進行 MTC 患者で基本的にみられる徴候・症状と比較してバンデタニブの安全性を明確に解釈することを可能にした。

MTC に対する標準療法又は承認されている治療法がないことからもプラセボ対照が適切であると考えられた。MTC 患者を対象に化学療法を検討した小規模な症例報告、症例シリーズ報告、又は単群臨床試験は多数存在するが、化学療法は奏効率が低く（概ね 20%未満）、奏効がみられた場合も持続せず、また細胞傷害性副作用により投与期間も限られることから、現在のところ化学療法は一次治療としては推奨されていない（Kloos et al 2009）。通常、化学療法は最後の手段とみなされており、進行した患者では多数かつ多様な単剤療法及び併用療法が用いられている（Orlandi et al 2001）。化学療法を用いた複数の小規模な非比較試験で得られたデータの内容が限られているため、試験 58 の治験担当医師らも化学療法を比較対照とすることには消極的であった。

試験 58 は、遺伝性 MTC 患者を対象とした単群試験である試験 08 において、ORR が 20%という有望なデータが得られたことを受け実施された。試験 08 の有望な結果と、MTC に対し有効な治療法についての満たされてないニーズがあることを考慮し、試験 58 では盲検下での治験薬投与中に客観的病勢進行が確認された患者が、非盲検下でバンデタニブの投与を受けることを可能とした。つまり、治験担当医師により客観的病勢進行と判定されるまでは、最初に無作為割付された治験薬が盲検下で継続されており、治験担当医師による判定で進行が認められた時点で、患者は非盲検下でのバンデタニブ投与を選択することができた。ただし、X 線画像の画像中央判定はリアルタイムで実施するわけではないため、画像中央判定で進行が確認される前に、治験担当医師による判定で、非盲検下でのバンデタニブ投与を開始した患者も存在した。この点については4.2.2項で詳しく論じる。

試験 98 は、非盲検第Ⅰ/Ⅱ相試験であり、主要目的は、日本人 MTC 患者を対象にバンデタニブ 300 mg/日を投与した時の安全性及び忍容性を検討することであった。国内における MTC 患者数は非常に限られているため、本試験は非盲検非無作為化試験としてデザインされた。副次的目的としては、ORR、薬物動態、及び PFS を検討することとした。

4.1.3　用量

試験 58 で使用したバンデタニブの用量は 300 mg であったが、これは試験 08 で MTC 患者に対しバンデタニブ 300 mg を投与して有効性及び忍容性が認められたことに基づき選択したものである。すでに第Ⅰ相試験で、バンデタニブの MTD が 300 mg/日であることが確認され、非臨床データにおいて、患者への連日投与で忍容されうる濃度と同等の濃度範囲で、バンデタニブ濃度が高いほど主要な標的分子である RET、VEGFR-2 及び EGFR の各チロシンキナーゼに対する阻害作用が強くなり、これらの標的分子に対する阻害作用が強いほど高い抗腫瘍効果が得られることが示されている。MTC では 3 種の標的分子すべてが重要であるため（1.3.1項参照）、このように 300 mg の用量で投与すれば最大限の有効性が得られる可能性がある。試験 08 においては、300 mg の用量で MTC に有効であり、また長期投与における忍容性が良好であった。300 mg 投与時にみられる副作用のほとんどは生命を脅かすものではなかったが、何例かの患者で毒性、特に下痢の発現により、減量が必要になった。忍容性を維持するために用量を調節することで、副作

用に対処しながら個々の患者で効果発現の確率を最大限にして投与することが可能であると考えた。

第Ⅱ相試験である試験 68 は、MTC 患者で低用量の 100 mg が有効か否かを検討する目的で、第Ⅲ相試験 58 と並行して実施された。試験 68 のデザインは、対照群を設けず、また遺伝性の MTC 患者のみを組み入れた点で、試験 08 と類似していた。試験 08 と試験 68 のデータの正式な比較は行わなかったが、表 4にこれらの試験の主な有効性評価項目の結果を並べて提示する。

なお、国内第 I 相試験 43 の結果から、バンデタニブの MTD は日本人においても 300 mg であることが示されており、試験 08 と試験 58 で MTC 患者におけるバンデタニブ 300 mg の有効性と忍容性が海外で認められたことから、試験 98 におけるバンデタニブの用量も 300 mg/日とした。しかしながら、3.1.3項に示したとおり、バンデタニブの曝露量は軽度及び中等度の腎機能障害者ではそれぞれ 1.5 倍及び 1.6 倍、重度の腎機能障害者では 2 倍増加したという報告がある。試験 58 のバンデタニブ群における中等度の腎機能障害者 6 例中 5 例（83%）が QT 延長等の有害事象のためバンデタニブの用量を 200 mg に減量していた。そのため、試験 98 では、中等度の腎機能障害患者（CrCL 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満）ではバンデタニブを減量し 200 mg で開始することとした。

表 4　　試験 08、試験 68、試験 58 及び試験 98 に共通する有効性評価項目の結果

評価項目		試験 98 ﾊﾞﾝﾃﾞﾀﾆﾌﾞ 300 mg (13 例)[a]	試験 58 ﾊﾞﾝﾃﾞﾀﾆﾌﾞ 300 mg (231 例)[a]	 プラセボ (100 例)[a]	試験 08 ﾊﾞﾝﾃﾞﾀﾆﾌﾞ 300 mg (30 例)[a]	試験 68 ﾊﾞﾝﾃﾞﾀﾆﾌﾞ 100 mg (19 例)[a]
PFS	中央値 (月)	計算せず	30.5[b]	19.3	27.9	16.2[b]
ORR	反応例数	5 (38.5%)	104 (45.0%)	13 (13.0%)[c]	6 (20.0%)	3 (15.8%)
DCR	最良総合効果が CR、PR 又は 24 週間以上 SD となった例数	評価項目とせず	200 (86.6%)	71 (71.0%) [c]	22 (73.3%)	13 (68.4%)
DOR[d]	中央値（月）	10.1[e]	22.2[b]	16.3 [b, c]	10.2	5.5
CTN 反応率	反応例数	評価項目とせず	160 (69.3%)	3 (3.0%)	24 (80.0%)	3 (15.8%)
CEA 反応率	反応例数	評価項目とせず	119 (51.5%)	2 (2.0%)	16 (53.3%)	1 (5.3%)

試験 08、試験 68、試験 58 及び試験 98 の治験総括報告書 7 章から引用。

注：試験 68 の予測 PFS 中央値は治験総括報告書完成後に求めたため、この結果は治験総括報告書の本文及び治験総括報告書 11.2 項の裏付けとなる表から引用したものではない。

注：試験 98 の結果は、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 週を経過した時点におけるデータカットオフ（2013 年 12 月 10 日）のものである。

注：試験 58 の進行及び奏効に関する結果は、アストラゼネカ社からは独立した画像中央判定に基づいている。試験 98、試験 08 および試験 68 の結果は、実施医療機関の画像評価に基づいている。

a　試験 98、試験 08 及び試験 68 については投与例数、試験 58 については無作為割付例数を示す。

b　Weibull モデルに基づく予測中央値。

c　intention-to-treat（ITT）解析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。プラセボ群で客観的奏効が認められた 13 例中 12 例は、非盲検下でのバンデタニブ投与中に奏効が得られた。

d　最初の奏効からの期間。

e　試験 98 では DOR を評価項目とはしなかったが、投与継続例のすべてが病勢進行又は投与 56 週に達した時点（データカットオフ 2014 年 7 月 22 日）で解析を実施した（臨床的有効性 2.7.3.3.2.5.2 項参照）。

全般的に、上表に示したデータは、バンデタニブ 100 mg/日及び 300 mg/日が MTC 患者に対し効果をもたらす用量であるという仮説と一致しているものの、効果は 300 mg/日の方が大きいと考えられた。

4.1.4　評価項目

試験 58 の開始時点では、局所進行又は転移性 MTC に対する有効な治療法はなく、病勢進行の経過は長期化し何年にもわたるのが一般的であった。したがって、信頼性の高い方法によって評価した PFS が明らかに改善し、これが有効性の他の評価項目の改善と一貫していれば、これらの患者にとって明らかな臨床的ベネフィットがあるといえる。そこで試験 58 では主要評価項目として PFS を選択し、これが承認を裏付けるのに適切な評価項目であると判断した。また、奏効が持続すれば、MTC 患者にとってさらに意味のある結果となりうるため、ORR 及び DOR を副次的評価項目に含めた。

試験 58 では、3 カ月毎に X 線検査を行い、固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST ガイドライン）に従って病勢の進行及びバンデタニブの抗腫瘍効果を評価した。MTC 患者でみられる 2 つの特有のパターンについて対応できるように、治験実施計画書において、標準的な RECIST ガイドラインの改変を行った。まず、石灰化病変の測定に関する手引きを設け、石灰化領域が病変長径の 80%を超えた場合は測定法を変更した。第 2 に、治療中に現れた低吸収域（hypodense lesion）の解釈に関する手引きを与えた。この種の病変は試験 08 で確認されたもので、新たな低吸収域が認められた場合は新規病変ではなく既存病変の変化を示していた。この 2 点を変更した RECIST ガイドラインを用いて PFS の主要解析を実施したが、この 2 点を変更しなかった場合の PFS 評価について感度分析を実施した。進行せずに死亡した場合、最後の RECIST ガイドラインによる腫瘍評価から 3 カ月以内の死亡であれば PFS イベントとみなし、それ以降の死亡は PFS イベントとみなさなかった。

すべての画像について、治験依頼者（アストラゼネカ社）から独立した画像中央判定を[redacted]（[redacted]）が実施し、病勢の進行及びバンデタニブの抗腫瘍効果を評価した。バイオイメージングの対象範囲及び解析法については手順書に詳しく記載されているため、試験 58 の治験総括報告書の添付資料 12.1.1 に添付されている同手順書を参照のこと。盲検下で画像中央判定を行うことの重要な点は、個々の患者の正確な病勢進行日を明らかにすることではなく、治療効果の大きさを確実に評価することにあった。本試験で画像中央判定を実施した理由はこの他に 3 点ある。第 1 に、バンデタニブの副作用プロファイルに基づき、患者がバンデタニブとプラセボのいずれが投与されているか治験担当医師が推察可能となり、これが進行の評価に影響を及ぼしかねなかった。第 2 に、画像中央判定であれば RECIST ガイドラインの変更点を一貫した形で適用できると考えられた。第 3 に、MTC は罹患率が低い疾患であるため、MTC に精通していない放射線医が読影すると、放射線医間で CT 所見の解釈に差が生じる可能性があった。これらの問題は、独立した画像中央判定を行うことにより軽減できると考えた。

画像中央判定はリアルタイムで実施するわけではないため、最初の「進行」の判定、さらにそれに基づく非盲検下でのバンデタニブ投与の決定は、実施医療機関での判定に基づいていた。そのため、画像中央判定で進行と判定されるよりも前に非盲検下でのバンデタニブ投与を開始する場合もありえた。PFS の主要解析は intention-to-treat（ITT）集団を対象としているため、非盲検下でのバンデタニブ投与中に発生したイベントも PFS の解析に含めた。したがって、非盲検下で

のバンデタニブ投与中に撮影した画像を除いた場合における画像中央判定に基づく結果を検討するため、PFS に関する追加の感度分析を実施した。画像中央判定で進行と判定されずに非盲検投与期に進んだ患者については、非盲検投与期に入る前に実施した画像中央判定の測定結果の線形回帰に基づき推測した日付を用いた。X 線画像に基づく副次的評価項目（ORR 及び DCR）も ITT 集団で解析したため、進行する前に非盲検下でのバンデタニブ投与を受けた患者が含まれていた。

試験 58 では OS も副次的評価項目としたが、プラセボ群に割り付けられたが進行後に非盲検下でバンデタニブの投与を受けた患者の存在がデータに影響してくる。そこで、発生したイベント数に基づき有意水準 0.02%とし、PFS の主要解析実施時点で計画していた OS の最初の解析を実施した。OS の最終解析は、2015 年 5 月又は 6 月と予想される。PFS の主要解析時点における OS の解析結果は4.2.5項に示す。

客観的な病勢進行時には、多数の多彩な徴候及び腫瘍関連症状が認められる。例えば、腫瘍の場所に応じた疼痛、CTN をはじめとする因子の腫瘍細胞からの分泌に起因する下痢、嚥下困難、神経及び血管のインピンジメント、肝疾患の進行である。患者の自己評価による医療効果の主な指標となる、疼痛症状に対するバンデタニブの効果は、副次的評価項目として評価した。疼痛が悪化するまでの期間を評価するにあたり、臨床的に重要な鎮痛薬使用の増加を考慮した複合評価項目を設定した。この評価項目を、ベースライン時に疼痛があった患者だけでなく全患者で測定した。また、疼痛の評価にはバリデーション済みの標準的な評価尺度である簡易疼痛調査票（Cleeland and Ryan 1994）を使用した。試験開始時点では、疼痛が悪化するまでの期間と鎮痛薬の使用をそれぞれ別個の評価項目とみなしていたが、開鍵前に治験実施計画書を改訂して複合評価項目とした。疼痛が悪化するまでの期間は 3 カ月毎に評価した。疼痛が悪化するまでの期間の詳細については、試験 58 の治験総括報告書 5.5 項を参照のこと。

CTN 及び CEA をはじめとする腫瘍バイオマーカーの減少も副次的評価項目として検討した。この 2 つのマーカーはいずれも病勢進行を示すものとして臨床で広く使用されており、また CTN 及び腫瘍が産生する他の因子は症状にも関与しうることから採用した。

試験 98 の有効性評価においては、3 カ月毎に画像評価を行い、RECIST ガイドライン第 1.1 版に従って進行及び奏効を評価した。本試験においては画像中央判定は行わず、治験担当医師の判定を採用した。また、試験 98 では測定可能病変が CR 又は PR と初回判定されてから 4 週後以降に RECIST 評価を追加で実施し、CR/PR の確定を行った。

4.1.5　統計学的手法について

試験 58 では、バンデタニブ又はプラセボに 2：1 の比で無作為割付するデザインとなっていた。層別因子を用いての無作為割付は行わなかった。PFS が倍増することを示すための検出力は 80%超と設定していた。

OS 以外の全解析において名目両側有意水準を 5%とした。OS については、PFS 解析時点において実施する最初の解析を考慮し、有意水準を 0.02%に調整した。OS の最終解析は、患者の 50%以上が死亡した時点で実施する予定である。

試験 58 では、全対象集団に加えて RET 遺伝子変異陽性患者をもう 1 つの主要解析対象集団として含めるよう計画していたが、開鍵前に除外された。当初は散発性 MTC 患者全例の腫瘍について RET 遺伝子変異の有無を確認できると予想していたため、この解析集団を計画したが、本試験で使用した RET 遺伝子変異検査方法では、高い割合で RET 遺伝子変異の有無を確定できなかった（最終解析時で全患者の 41%で RET 遺伝子変異の状態が不明であった）。このように、

RET 遺伝子変異の状態が不明である散発性 MTC 患者の割合が予想よりかなり高かったため、登録が完了したがまだ開鍵していない段階の 20[redacted] 年 [redacted] 月に治験実施計画書を改訂し、RET 遺伝子変異の状態に基づくもう 1 つの主要解析対象集団は除外した。したがって、主要解析は全対象集団のみを対象に実施した。

試験 98 では、ORR について点推定値とその正確な 95%信頼区間を求めた。ORR は、RECIST ガイドライン第 1.1 版を用いて治験担当医師が評価した客観的な腫瘍縮小効果に基づいて算出した。測定可能病変を有する被験者については、腫瘍サイズのベースラインからの最良変化率を示すウォーターフォールプロットを作成した（ウォーターフォールプロットについては、臨床的有効性 2.7.3.3.2.3.2 項、及び試験 98 の治験総括報告書に示している）。

4.1.6　その他の評価資料となる試験 08 及び試験 68

試験 08 は、遺伝性 MTC 患者でバンデタニブの有効性及び安全性を検討した最初のパイロット第Ⅱ相試験であった。患者 30 例を組み入れてバンデタニブ 300 mg/日を投与した。主要評価項目は ORR とした。

試験 68 は、試験 58 と並行して、遺伝性 MTC 患者を対象とする 2 番目の第Ⅱ相単群試験として実施された。この試験 68 は患者 19 例を組み入れてバンデタニブ 100 mg/日を投与し、低用量バンデタニブの MTC における有効性及び安全性を検討した。試験 08 と同様、主要評価項目は ORR とした。

4.2　MTC 患者における有効性の結果

評価資料となる試験 58 において、PFS、ORR、DOR、DCR、生化学的反応、及び疼痛が悪化するまでの期間で、統計学的に有意かつ臨床的に意味のある効果が認められ、さらに、日本人 MTC 患者を対象とした試験 98 においても ORR 及び PFS で、試験 58 とほぼ同様な有効性の結果が得られた。有効性の結果について本項で述べ、表 6及び表 7に要約して示す。

4.2.1　対象集団

試験 58 では、23 カ国から 331 例を無作為割付した。その内訳は、欧州連合 199 例（60%）、米国 73 例（22%）であった。白人以外の患者は 5%にすぎなかった。対象集団の 90%が散発性 MTC 患者であり、10%が遺伝性 MTC 患者であった。全例から RET 遺伝子変異検査用の保存腫瘍検体を得ることができたが、RET-M918T に関する ARMS 法、及び 6 つのエクソンの直接塩基配列法から成る完全な変異分析を全例について実施できたわけではなく、保存検体の質が、包括的配列決定を行うには不十分であったとも考えられる。その結果、RET 遺伝子変異陽性が 56.5%、RET 遺伝子変異陰性が 2.4%、RET 遺伝子変異の状態不明が 41.1%となった。

前治療として化学療法を受けていた患者は 21%にすぎなかった。治験実施計画書では局所進行性 MTC のみの患者も適格としていたものの、95%の患者が転移性 MTC であった。転移性患者が圧倒的に多かった理由として考えられるのは、（1）徹底的な外科手技が用いられるため、局所進行性で切除不能な例は少なくなる、（2）本試験では CTN 値が 500 pg/mL 以上で明らかに測定可能な腫瘍があることを組入れ基準としており、その場合、転移性 MTC が選択されやすい、（3）治験担当医師が転移性患者を試験対象として優先的に選択したことである。

ほとんどの患者は広範に病巣を有し、89%の患者で 2 臓器以上に腫瘍が認められた。転移部位として多かったのはリンパ節（61.3%）、呼吸器（56.2%）及び骨（35.6%）であった。CTN 又は

CEA 倍加時間が 24 カ月未満で短いと、予後不良で悪性度がより高いと予想されるが（Barbet et al 2005）、本試験で CTN 及び CEA の倍加時間が 24 カ月以下であった患者の割合はそれぞれ 51%及び 31%であった。

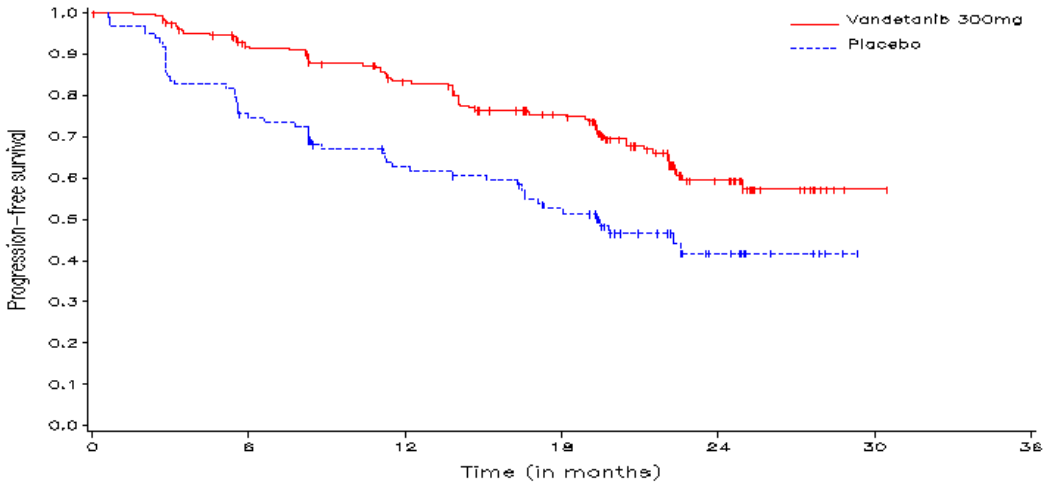
試験 98 では、日本人 MTC 患者 14 例が登録された。前治療として化学療法を受けていた患者は 1 例（7.1%）であった。また 14 例全例が転移性 MTC であった。転位部位として多かったのは、呼吸器（85.7%）、リンパ節（71.4%）及び骨（50.0%）であり、全体的な傾向として試験 58 の患者集団と同様であった。これらの結果から、試験 98 に登録された患者は、試験 58 の患者集団と類似しており、局所進行又は再発 MTC 患者をほぼ代表する集団であると考えられた。

4.2.2 無増悪生存期間

試験 58 における PFS

試験 58 に無作為割付された 331 例のうち、231 例がバンデタニブ群に、100 例がプラセボ群に割付けられた。これは予定していた無作為割付比率の 2：1 を超えているが、一部の実施医療機関で無作為化ブロック（1 ブロック 3 例）を完全に使用しなかったためである。主要評価項目の PFS は、全無作為割付例から成る ITT 集団を対象に解析し、画像中央判定による独立評価に基づいて算出した。当該 ITT 集団には、盲検下における治験薬投与中に治験担当医師によって病勢進行と判定され、非盲検下でのバンデタニブ投与が開始された患者が何例か含まれていた。これは、画像中央判定による判定と治験担当医師による判定がリアルタイムで実施されるわけではないため、これらの判定が必ずしも一致しなかったためである。PFS の主要解析は、232 例以上が無作為割付され、90 例（39%）以上にイベントが発生した時点で実施する予定であった。画像中央判定がリアルタイムで実施されるわけではないため、90 例以上のイベント発生予測日に基づき、開鍵前の 2009 年 7 月 31 日をデータカットオフ日とした。試験後半のスクリーニング率が予想外に高くなったため、最終的な無作為割付例は 331 例となり、データカットオフ時点での PFS イベント発生例数は 124 例であった。したがって、最終解析時の PFS イベント発生率（37%）は、治験実施計画書で当初予定していた率（39%）と同程度となった。

追跡期間中央値はバンデタニブ群で 102 週間、プラセボ群で 106 週間であった。PFS の主要解析にはログランク検定（治療のみを因子とする調整なしモデル）を用いた。その結果、バンデタニブ群ではプラセボ群と比較して PFS が統計学的に有意に延長した（ハザード比 0.46、95%信頼区間 0.31～0.69、p=0.0001）。プラセボ群の PFS 中央値は 19.3 カ月であり、バンデタニブ群は PFS 中央値に到達していなかったものの約 30 カ月と予測された（図 1）（第 5 部 3.5.1.1 項、試験 58 の治験総括報告書 7.1.1 項参照）。12 カ月時点における無増悪生存率はプラセボ群が 63%に対しバンデタニブ群は 83%であった。PFS のイベントは、バンデタニブ群では 73 例（32%）に認められ、うち 64 例（28%）が RECIST ガイドラインに基づく病勢進行と判定され、9 例（4%）が進行することなく死亡した。残る 158 例（68%）は PFS 解析で打ち切りとなった。プラセボ群では 51 例（51%）に PFS のイベントが認められ、46 例（46%）が RECIST ガイドラインに基づく病勢進行と評価され、5 例（5%）は病勢進行することなく死亡した。残る 49 例（49%）は PFS 解析で打ち切りとなった。バンデタニブ群の 23 例及びプラセボ群の 28 例が、画像中央判定で病勢進行と判定される前に非盲検下でのバンデタニブ投与を受けており、またバンデタニブ群の 21 例及びプラセボ群の 26 例が非盲検下でのバンデタニブ投与中に撮影した画像が中央判定された。したがって、これらの患者については、当該非盲検投与期のデータが ITT 集団による PFS の主要解析に含まれた。



n at months	0	6	12	18	24	30	36
Vandetanib 300mg	231	198	171	141	42	1	0
Placebo	100	72	57	45	13	0	0

図 1　　PFS の Kaplan-Meier プロット（試験 58：ITT 解析対象集団）

試験 98 における PFS

試験 98 では、登録された 14 例のうち、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 週を経過したデータカットオフ時点（最長の患者で 54 週）で病勢進行が認められた患者はいなかった。試験 58 におけるバンデタニブ群の投与 24 週後の無増悪生存率が 92.8%（プラセボ群では 75.5%）であったことを考慮すると、日本人 MTC 患者において海外試験 58 の結果と同様な PFS の延長が期待できると考えられた。

さらに、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（データカットオフ 2014 年 7 月 22 日）、PFS の解析を行った結果、投与 6 カ月時点及び 12 カ月時点の無増悪生存率は、それぞれ 100%及び 84.6%であった。試験 58 のバンデタニブ群における 6 カ月時点及び 1 年時点の無増悪生存率がそれぞれ 91.4%及び 83.3%（プラセボ群ではそれぞれ 74.5%及び 62.7%）であったことから、投与 12 カ月後の PFS についても試験 58 の結果とほぼ同様であり、日本人 MTC 患者において海外試験 58 の結果と同様な PFS の延長が期待できるという見解が支持された（臨床的有効性 2.7.3.3.2.2.2 項参照）。

4.2.2.1　PFS の感度分析（試験 58）

PFS について、事前に規定していた下記の感度分析を実施した。

1. Cox 比例ハザードモデル。事前に規定した共変量は、RET 遺伝子変異の状態（陽性、陰性／不明）、CTN 倍加時間（24 カ月以下、24 カ月超／不明）、CEA 倍加時間（24 カ月以下、24 カ月超／不明）、前治療としての全身性抗癌療法の数（なし、1 以上）、直近の全身性抗癌療法に対する反応（奏効、奏効なし／不明）、MTC の種類（遺伝性、散発性／不明）。

2. Per-protocol 解析。有効性の結果に影響を及ぼす可能性がある治験実施計画書の違反例を除外。
3. 群別生存法。投与群間で評価頻度が異なったことの影響を評価。
4. 非盲検投与期のデータを除外した、画像中央判定に基づく PFS の算出。画像中央判定で進行と判定されずに非盲検投与期に進んだ患者について、非盲検投与期に入る前に実施した画像中央判定の測定結果の線形回帰に基づき推測した日付を用いた。
5. 治験担当医師の評価による病勢進行（実施医療機関における判定）に基づく PFS について、非盲検投与期開始時にベースラインをリセットするため、非盲検投与期のデータを打切って算出。
6. 画像中央判定に基づく PFS について、石灰化病変に関する補正なしで算出。
7. 画像中央判定に基づく PFS について、最初の 2 回の RECIST 評価でみつかった低吸収又は低強度病変は、進行を表すものと自動的に判断して算出。

以上の解析の結果を、解析法別及び算出条件別に表 5に要約した。本結果から、すべての感度分析の結果が PFS の主要解析の結果を支持するものであることが示された。

表 5　　PFS の感度分析（試験 58）

	バンデタニブ 300 mg イベント発生例数/全無作為割付例数	プラセボ イベント発生例数/全無作為割付例数	ハザード比	95% 信頼区間	両側 P 値
主要解析（ログランク検定）	73/231	51/100	0.46	0.31 - 0.69	0.0001
Cox 比例ハザードモデル	73/231	51/100	0.46	0.32 - 0.68	0.0001
Per-protocol 解析	71/215	48/91	0.45	0.30 - 0.68	0.0002
Whitehead 法	73/231	51/100	0.51	0.35 – 0.72	0.0002
非盲検投与期のデータを除外	64/231	59/100	0.27	0.18 - 0.41	<0.0001
治験担当医師の RECIST 評価に基づく判定	101/231	62/100	0.40	0.27 - 0.58	<0.0001
石灰化病変	74/231	51/100	0.47	0.31 - 0.70	0.0002
肝臓の低吸収/ 低強度病変	78/231	52/100	0.49	0.33 - 0.72	0.0003

プラセボを投与中に画像中央判定による病勢進行と判定される前に非盲検下でバンデタニブの投与を受けた 28 例のうち、12 例（43%）は非盲検下でのバンデタニブ投与後に客観的な抗腫瘍効果が認められた。プラセボ群に無作為割付された患者にバンデタニブがもたらしたこの効果が、ITT 解析における PFS の結果に影響を及ぼしたことが考えられ、これが、非盲検投与期のデータを除外したときのハザード比（0.27、95%信頼区間 0.18～0.41、p<0.0001）が低くなったことの理由であった可能性がある。

4.2.2.2　PFS のサブグループ解析（試験 58）

PFS に対する効果はすべてのサブグループでみられ、包括的交互作用検定の結果は有意でなく（p=0.177）（図 2）、数値上の差は偶然による可能性が高いと示唆された。事前に規定したサブグループは、性別、CTN 倍加時間、CEA 倍加時間、ベースラインの WHO PS、並びに血漿中の VEGF、VEGFR-2 及び塩基性線維芽細胞成長因子（bFGF）の濃度に基づく集団であった（図 3）。性別による効果の差はなかった（ハザード比は男性 0.46 及び女性 0.44）。CTN 及び CEA の倍加時間が 24 カ月以下の患者でバンデタニブ投与により PFS は延長したが（ハザード比はそれぞれ 0.31 及び 0.19）、CTN 及び CEA の倍加時間が長い患者でも PFS は延長した（ハザード比はそれぞれ 0.56 及び 0.81）。化学療法による前治療の有無に関係なくバンデタニブは効果を示し、ハザード比は前治療がない場合で 0.49、前治療がある場合で 0.43 であった。RET 遺伝子変異検査では、187 例（56.5%）が RET 遺伝子変異陽性となり、RET 遺伝子変異陰性は 8 例（2.4%）にすぎず、41.1%が RET 遺伝子変異の状態不明であった。RET 遺伝子変異陰性例については例数が少なすぎるため結論が出せないが、RET 遺伝子変異陽性患者（ハザード比 0.45）及び RET 遺伝子変異の状態が不明な患者（ハザード比 0.49）では明らかにバンデタニブの効果が認められた。遺伝子変異の測定で 1 つでも遺伝子変異陰性が確認できない場合は、たとえ残る他の 6 つの測定で遺伝子変異陰性が確認できたとしても、RET 遺伝子変異状態不明に分類したように、RET 陰性の判定基準が極めて厳しかった点に注意する必要がある。ARMS 法で測定する RET-M918T 変異は、散発性 MTC で最もよくみられる変異として知られ、変異全体の約 80%がこの変異である（Elisei et al 2008）。RET 遺伝子変異の状態が不明であった散発性 MTC 患者 135 例のうち、53%は ARMS 法で陰性となっていた。散発性 MTC 患者の 50%以上に RET-M918T 変異があるので、ARMS 法で陰性となった患者の大多数は RET 遺伝子変異陰性とも考えられる。

局所進行性の（転移性でない）MTC 患者については例数が十分でなかったため結論が出せないが、全身療法が検討される切除不能な腫瘍を有する患者のほとんどは転移を有するため、局所進行性患者の例数が少なかったともいえる。白人以外の患者も極めて少なかったが、人種により効果に違いが出るような MTC の遺伝的な差は明らかになっていない。バンデタニブは患者の年齢に関係なく PFS に効果をもたらした。

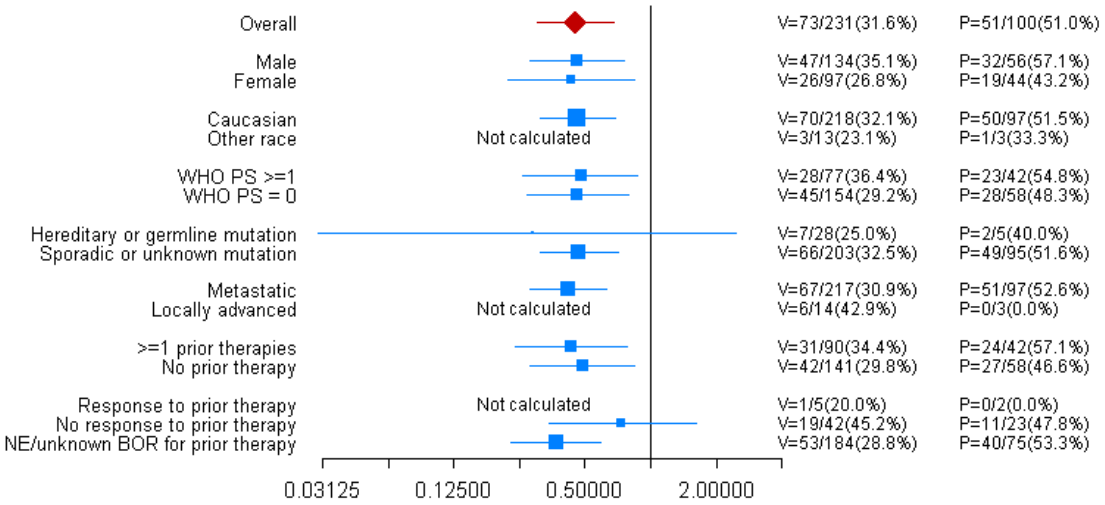


図 2　　PFS のサブグループ解析のフォレストプロット—基準値特性及び疾患の状態（試験 58：FAS）

ハザード比が 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。
PFS は画像中央判定による RECIST 評価の全データから求めた。
前治療とは、無作為割付した治験薬の初回投与前に MTC のために用いられた全身性抗癌療法をいう。
前治療で奏効とは、直近の前治療の最良総合効果が CR 又は PR の場合と定義。
前治療で奏効なしとは、直近の前治療の最良総合効果が SD 又は進行の場合と定義。
BOR：最良総合効果、FAS：最大解析対象集団

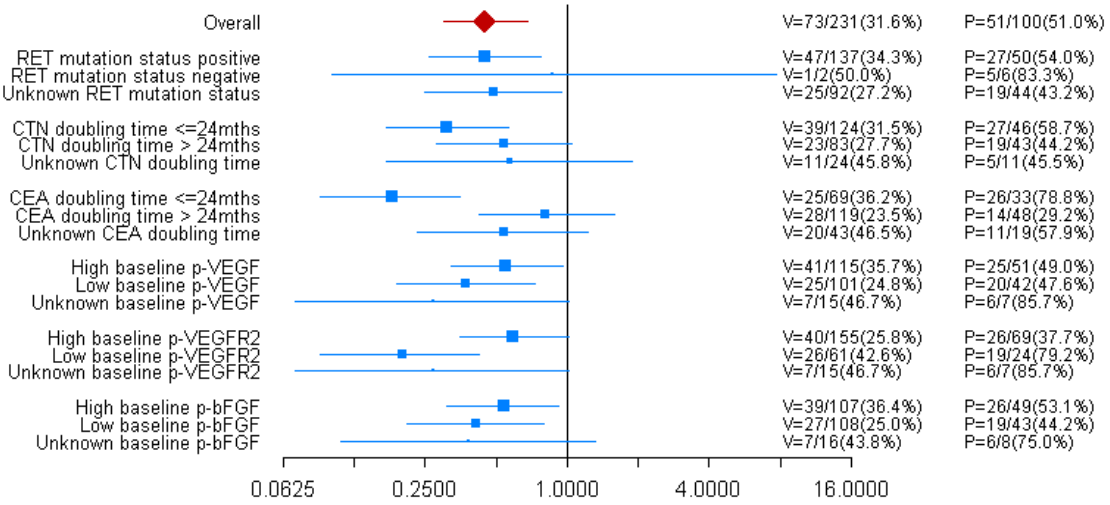


図 3　　PFS のサブグループ解析のフォレストプロット―バイオマーカー（試験 58：FAS）

注：ハザード比が 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。
PFS は画像中央判定による RECIST 評価の全データから求めた。
各投与前の CTN/CEA 測定値の自然対数をとり、同データに線形回帰線をあてはめて傾き m を求め、m を ln 2 で割った値を CTN/CEA 倍加時間とした。24 カ月超のサブグループについては倍加時間を負の値とした。
p-VEGF 高値：ベースラインで 55.0 pg/mL 超、p-VEGF 低値：ベースラインで 55.0 pg/mL 以下、p-VEGFR-2 高値：ベースラインで 9.88165 pg/mL 超、p-VEGFR-2 低値：ベースラインで 9.88165 pg/mL 以下、p-bFGF 高値：ベースラインで 2.10 pg/mL 超、p-bFGF 低値：ベースラインで 2.10 pg/mL 以下。
無作為割付前の直近の値をベースライン値とした。

4.2.3　　客観的奏効率、奏効期間、病勢コントロール率、及び生化学的反応

試験 58 における ORR、DOR、DCR、及び生化学的反応

バンデタニブは、副次的評価項目の ORR、DCR、及び生化学的反応でも統計学的に有意に優れた効果を示した。バンデタニブ群の ORR は 45%であった。プラセボ群の ORR は 13%であったが、ORR（及び DCR）は ITT 解析の結果であり、この解析には画像中央判定で病勢進行と判定される前に無作為割付された治験薬の投与が中止され、非盲検下でバンデタニブを投与された患者が含まれていた。プラセボ群の奏効例 13 例のうち 12 例は、病勢進行によるプラセボの投与中止後、クロスオーバーで投与された非盲検下でのバンデタニブの投与開始後に奏効が認められた。非盲検投与期の評価を除外すると、ORR はバンデタニブ群で 44%、プラセボ群で 1%となった。

DOR の中央値は両投与群で同程度であったが、それは、プラセボ群の奏効例では 1 例を除くすべての患者で非盲検バンデタニブの投与開始後に奏効したことからも、予想されうることであった。奏効は持続し、DOR の中央値の予測値はバンデタニブ群で 22.2 カ月、プラセボ群で 16.3

カ月であった。MTC 患者の多くは安定状態が長く続くため、DCR（ORR＋SD≥24 週）は効果の指標として比較的感度が低いものの、その結果でもバンデタニブの有意な効果が示された（バンデタニブ群 87%、プラセボ群 71%、p=0.001）。PFS の Kaplan-Meier 曲線（図 1）から、病勢コントロール効果が持続し、24 カ月を超えるまで両投与群の曲線が明らかに乖離していることが示唆された。

画像評価が関わる評価項目は画像中央判定で病勢進行の判定が下されるまで追跡検討したが、CTN 及び CEA 反応は、盲検期のデータに限って評価し、非盲検下で投与したバンデタニブが結果に影響を及ぼすことがないようにした。これらのマーカーは、MTC の進行に関する感度の高い指標であるため、臨床現場で日常的に測定されている。これらの値の上昇は腫瘍の進行を示唆しており、低下は腫瘍量の減少に概ね相関する（Giraudet et al 2008）。両投与群間におけるこれらの腫瘍マーカーの低下率の差は顕著であり、バンデタニブ群では CTN 反応率（ベースラインから 50%超低下した患者の割合）が 69.3%、CEA 反応率が 51.5%であったのに対し、プラセボ群ではそれぞれ 3.0%及び 2.0%であった。このように、腫瘍マーカーの改善は PFS 及び ORR で認められた効果の大きさに相応するものと考えられた。

試験 98 における ORR 及び DCR

試験 98 の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 週を経過したデータカットオフ時点で、ORR は 38.5%（5/13 例）であった。この時点で試験 58 の ORR（45.0%）及び試験 08 の ORR（20.0%）と同様な抗腫瘍効果が認められた（表 4）。

各症例の投与 24 週時点での最良総合効果から算出した ORR で比較した場合でも、試験 98 で 23.1%（3/13 例）、試験 58 で 17.3%（40/231 例）であり、試験 98 における ORR は試験 58 と同様であると考えられた。

さらに、試験 98 の投与 24 週時点における腫瘍サイズの変化率を検討したところ、13 例中 11 例で腫瘍の縮小がみられていた（臨床的有効性 2.7.3.3.2.3.2 項参照）。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で一貫しており、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結果であると考えられた。

本試験の評価項目に DCR は含まれていないが、本試験の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、評価可能症例 13 例中 5 例の患者に奏効が認められ、非奏効例であった 8 例についても全例において 12 週間以上持続する SD（安定）が認められた。したがって、当該データカットオフ時点で DCR を求めるとすれば 100%となる。

なお、投与継続例のすべてが病勢進行又は投与 56 週（いずれか早い方）に達した時点（データカットオフ 2014 年 7 月 22 日）においても奏効例数は 5 例で変化はなく、試験 98 の最終的な ORR は 38.5%、DCR は 100%となった。

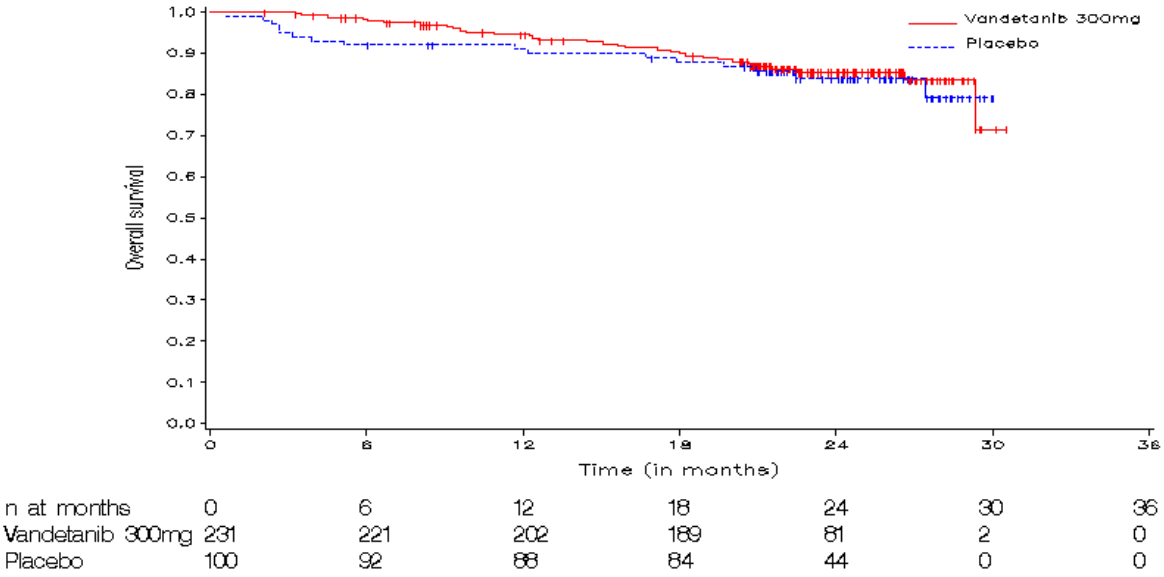
4.2.4　疼痛が悪化するまでの期間（試験 58）

疼痛が悪化するまでの期間は、簡易疼痛調査票の疼痛スコア（最悪値）及び患者が報告したオピオイド鎮痛薬の使用から求めた。バンデタニブ群ではプラセボ群と比較して疼痛が悪化するまでの期間の中央値が約 5 カ月延長し、統計学的に有意な効果が認められた（ハザード比 0.61、95%信頼区間 0.43～0.87、p=0.0062）。この効果は、ベースライン時のモルヒネ換算で 10 mg/日相当のオピオイド鎮痛薬の使用の有無に関係なくみられた。簡易疼痛調査票のみで疼痛が悪化するまでの期間を評価した場合、数値上では優っていたものの統計学的な有意差はみられず、疼痛

が悪化するまでの期間に対する効果の一部は高用量のオピオイド鎮痛薬使用の必要性の減少を反映していることが示唆された。

4.2.5　　全生存期間（試験 58）

試験 58 では、病勢進行後に非盲検下でバンデタニブの投与を受けることを選択可能とした。本試験では、プラセボ群に無作為割付された 100 例中 58 例が、データカットオフ時点までに非盲検下でバンデタニブの投与を受けた。したがって、最初にプラセボ群に無作為割付された患者がその後の非盲検下でのバンデタニブ投与により得た効果が、OS の結果に影響を及ぼすことになる。PFS の主要解析時点（データカットオフ 2009 年 7 月 31 日）で、無作為割付された患者の 15%が死亡していたが、OS に両投与群間で有意な差はなかった（ハザード比 0.89、99.98%信頼区間 0.28～2.85、p=0.712）（図 4及び表 6）。この解析時点で死亡していたのはバンデタニブ群が 32 例（14%）、プラセボ群が 16 例（16%）であった。生存期間の最終解析は、治験実施計画書の規定に従い、50%以上の患者が死亡した時点で実施する。ただしバンデタニブ群とプラセボ群の生存期間の比較には、プラセボからクロスオーバーして非盲検下でバンデタニブの投与を受けた患者が今後も影響を及ぼし続ける可能性が大きい。PFS の主要解析実施後、治験実施計画書を改訂し、プラセボの投与を受けていた患者（データカットオフ時点で 28 例）の盲検を解除して直ちに非盲検下でのバンデタニブ投与を選択できるようにした。



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

図 4　　OS の Kaplan-Meier プロット（試験 58：FAS）

注：プラセボ群の結果は、プラセボ投与中止後にクロスオーバーしてバンデタニブが投与された患者の影響を受けている。

4.2.6　遺伝性 MTC 患者を対象とした他の評価資料となる試験での有効性

MTC におけるバンデタニブの最初の第Ⅱ相パイロット試験である試験 08 は、遺伝性 MTC 患者 30 例を組み入れ、バンデタニブ 300 mg/日を投与した。ORR は 20%（95%信頼区間 7.7～38.6）、最初の奏効からの DOR の中央値は 10 カ月であった。PFS 中央値は 28 カ月であり、患者の 80%で CTN がベースラインから 50%以上低下した。試験 08 の PFS 中央値（28 カ月）は試験 58 の PFS 予測中央値（30 カ月）と類似していたが、試験 08 の ORR（20%）は試験 58（45%）よりも低かった。この ORR の違いについて明確に説明できるデータはないが、両試験の患者の基準値特性で異なる点が 2 点認められた。1 つが遺伝性 MTC 患者の割合（試験 08 が 100%、試験 58 が 10%）であり、もう 1 つが女性患者の割合（試験 08 が 70%、試験 58 が 43%）であった。しかし試験 58 の遺伝性 MTC 患者及び女性患者における有効性は、それぞれ散発性 MTC 患者及び男性患者における有効性と同等であり、これらの基準値特性の相違からは ORR に認められた差を説明できるものではないと考えられた。

試験 68 では 19 例にバンデタニブを低用量（100 mg/日）で投与した。この用量においてもバンデタニブの効果が認められ、ORR は 16%（95%信頼区間 3.4～39.6）、DOR 中央値は 6 カ月であ

った。PFS 中央値は 16.2 カ月と推定された。CTN が 50%以上低下した患者の割合は 16%にすぎなかった。

4.2.7 有効性の結論

評価資料となる試験 58 の有効性の主要評価項目及び副次的評価項目の結果を表 6に示す。

表 6 有効性の主要結果：試験 58（FAS）

無増悪生存期間	例数	中央値	ハザード比 [a]	95%信頼区間	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			
客観的奏効率 [b]	**例数**	**奏効率**	**オッズ比 [c]**	**95%信頼区間**	**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%信頼区間**	**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%信頼区間**	**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%			
CEA 反応	**例数**	**反応率**	**オッズ比 [c]**	**95%信頼区間**	**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%			
全生存期間	**例数**	**中央値**	**ハザード比 [a]**	**99.98%信頼区間**	**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%信頼区間**	**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 奏効率（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で最も強い疼痛の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

表 7　　有効性の主要結果：試験 98 と試験 58 との比較（FAS）

	試験 98[a] バンデタニブ 300 mg		試験 58 バンデタニブ 300 mg		試験 58 プラセボ	
投与 24 週時の無増悪生存率	100%		92.8%		75.5%	
客観的奏効率	CR/PR 例数	奏効率	CR/PR 例数	奏効率	CR/PR 例数	奏効率
	5/13	38.5%	104/231	45.0%	13/100	13.0%

a　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 週を経過した時点のデータ（データカットオフ 2013 年 12 月 10 日）

表 8　　有効性の主要結果：試験 98 と試験 58 との PFS の比較（FAS）

	試験 98[a] バンデタニブ 300 mg	試験 58 バンデタニブ 300 mg	試験 58 プラセボ
投与 6 カ月時点の無増悪生存率	100%	91.4%	74.5%
投与 12 カ月時点の無増悪生存率	84.6%	83.3% *	62.7% *

a　投与継続例のすべてが病勢進行又は投与 56 週（いずれか早い方）に達した時点のデータ（データカットオフ 2014 年 7 月 22 日）

*　投与 1 年時点の無増悪生存率

以上より、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 DOR を含む有効性の副次的評価項目において認められたバンデタニブのベネフィットからもその効果が裏付けられた。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、さらに治験薬投与後 24 週時点で、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。また、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 の投与 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（表 8）。

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。

5 安全性の概括評価

本章では、主要な評価資料となる MTC を対象とした海外第Ⅲ相試験の試験 58 及び国内第Ⅰ/Ⅱ相試験の試験 98 で得られた安全性データを中心に述べる。バンデタニブの臨床試験全体で約 4600 例の患者がバンデタニブの投与を受けたが、これは、バンデタニブの用量、単独療法又は化学療法との併用療法のいずれか、及び悪性腫瘍のタイプを問わずすべての患者を合算した例数である。バンデタニブ 300 mg 単独療法を受けた患者は約 1850 例で、大多数が NSCLC 患者であった。試験 58 でバンデタニブ群に無作為に割り付けられた 231 例及び試験 98 でバンデタニブを投与された 14 例は、バンデタニブ投与例全体のごく一部にすぎないが、他の悪性腫瘍の患者に比べ曝露期間が長く、バンデタニブ 300 mg を投与した NSCLC を対象とする第Ⅲ相試験の曝露期間が 8～9 週間であったのに対し、曝露期間中央値は試験 58 で 90 週間、試験 98 で 56 週間であった。有害事象、重篤な有害事象、有害事象による中止、減量及び／又は中断、並びに死亡に関する解析結果を5.2項に示し、MTC を対象としたバンデタニブの投与で特に重要な知見について5.3項に詳しく述べる。

5.1 バンデタニブの曝露状況

2012 年 3 月 31 日時点で、臨床試験（試験 58 及びバンデタニブ 300 mg 単独療法試験併合データ）で計 1846 例の患者がバンデタニブ 300 mg を投与された。バンデタニブ 300 mg 単独療法を 281 例（15.2%）が 1 年以上受け、153 例（8.3%）が 2 年以上受けていた。2014 年 4 月 6 日現在で健康被験者及び患者を対象とした臨床試験におけるバンデタニブの総曝露例数は 4605 例と推定される。

臨床的安全性 2.7.4 のデータカットオフ日である 2014 年 7 月 22 日までに、安全性評価の元になった臨床試験（MTC を対象とした試験 58 及び試験 98［臨床的安全性 2.7.4.1.1.5 項 表 1 参照］）で計 303 例がバンデタニブの投与を受けた。

バンデタニブ 300 mg 単独療法併合試験では、大多数が NSCLC 患者であり（79%）、MTC 患者は全体の 17%であった。試験 58 は、ICH E3 の長期間の投与が予想される医薬品の安全性評価に必要な曝露の基準（少なくとも 100 例に 1 年以上投与）を満たしている。具体的には、試験 58 のデータカットオフ時点（2009 年 7 月 31 日）で、バンデタニブ群（231 例）の曝露期間中央値が 90 週間であり、試験の盲検投与期及び非盲検投与期に 172 例が 1 年以上にわたりバンデタニブを投与された。

試験 58 におけるバンデタニブ 300 mg 群の曝露期間中央値（90 週間）はプラセボ群の曝露期間中央値（40 週間）に比して長く、有害事象の発現率の小さな差について解釈する際は、この点を考慮に入れる必要がある。

5.2 MTC 患者におけるバンデタニブの忍容性

MTC を対象としたバンデタニブ単独療法のデータは、主として試験 58 の盲検期（231 例）及び試験 98（14 例）から得たものを使用した。データカットオフ日は試験 58 が 2009 年 7 月 31 日、試験 98 が 2013 年 12 月 10 日及び 2014 年 7 月 22 日であった。試験 58 の非盲検投与期のデータは、関連する場合にのみ本資料に提示し、詳細は臨床的安全性 2.7.4 に記した。バンデタニブ 300

mg 単独療法の忍容性は非臨床試験の安全性結果と一致し、概ね薬理作用に関連していた（詳細については毒性試験の概要文 2.6.6.9 項参照）。有害事象については、個々の PT 別の検討に加え、バンデタニブの薬効・薬理クラス又は過去の試験結果に基づいて、事前に一定の有害事象グループ（すなわち PT のグループ）を関心のある有害事象として特定した。これらのグループ化事象は5.3項に示してある。いずれかのカテゴリーの有害事象が 1 件以上発現した患者について表 9（試験 58）、表 10（試験 98、2013 年 12 月 10 日のデータカットオフ時点）及び表 11（2014 年 7 月 22 日のデータカットオフ時点）に要約する。試験 58 においてプラセボ群に無作為割付された 1 例は、無作為割付された治験薬の投与を受ける前に死亡したため、安全性解析対象集団から除外した。

表 9　試験 58 における有害事象の分類別発現例数（盲検期、安全性解析対象集団）

有害事象の分類	バンデタニブ 300 mg (231 例) 例数（%）[a]	プラセボ (99 例) 例数（%）[a]	合計(330 例) 例数（%）[a]
有害事象発現例	230 (99.6)	90 (90.9)	320 (97.0)
バンデタニブと関連ありと考えられる有害事象[b]	222 (96.1)	59 (59.6)	281 (85.2)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	128 (55.4)	24 (24.2)	152 (46.1)
重篤な有害事象（死亡を含む）	71 (30.7)	13 (13.1)	84 (25.5)
死亡に至る重篤な有害事象	5 (2.2)	2 (2.0)	7 (2.1)
治験薬の中止に至った有害事象	28 (12.1)	3 (3.0)	31 (9.4)

a　同一分類の有害事象を複数回発現した場合、当該患者は 1 回のみ集計した。
b　試験担当医師による判断

表 10　試験 98 における有害事象の分類別発現例数（データカットオフ日：2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団）

有害事象の分類	バンデタニブ 300 mg (14 例) 例数（%）[a]
有害事象発現例	14 (100.0)
バンデタニブと関連ありと考えられる有害事象発現例[b]	14 (100.0)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	7 (50.0)
死亡に至る重篤な有害事象発現例	0
重篤な有害事象発現例 (死亡を含む)	2 (14.3)
有害事象によるバンデタニブ中止例	1 (7.1)

a　同一分類の有害事象を複数回発現した場合、当該患者は 1 回のみ集計した。複数分類の有害事象を複数回発現した場合、当該患者は各分類で 1 回のみ集計した。
b　試験担当医師による判断

表 11　試験 98 における有害事象の分類別発現例数（データカットオフ日：2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団）

有害事象の分類	バンデタニブ 300 mg (14 例) 例数（%）[a]
有害事象発現例	14 (100.0)
バンデタニブと関連ありと考えられる有害事象発現例[b]	14 (100.0)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	7 (50.0)
死亡に至る重篤な有害事象発現例	0
重篤な有害事象発現例 (死亡を含む)	4（28.6）
有害事象によるバンデタニブ中止例	1 (7.1)

a　同一分類の有害事象を複数回発現した場合、当該患者は 1 回のみ集計した。複数分類の有害事象を複数回発現した場合、当該患者は各分類で 1 回のみ集計した。
b　治験担当医師による判断

5.2.1　比較的よくみられる有害事象

試験 58 及び試験 98 において、比較的よくみられる有害事象（いずれかの投与群で発現率 10%以上の事象）を、SOC 及び PT 別に表 12（試験 58）、表 13（試験 98、2013 年 12 月 10 日のデータカットオフ時点）及び表 14（2014 年 7 月 22 日のデータカットオフ時点）に示す。高頻度に報告された有害事象の上位 5 事象は、試験 58 では、下痢（バンデタニブ群及びプラセボ群［以下同様］：55.4%及び 26.3%）、発疹（45.0%及び 11.1%）、悪心（33.8%及び 17.2%）、高血圧（31.6%及び 5.1%）及び頭痛（26.0%及び 9.1%）であった。試験 98（データカットオフ日：2013 年 12 月 10 日）では、下痢（85.7%）、高血圧（64.3%）、発疹（35.7%）、斑状丘疹状皮疹（35.7%）及び悪心（35.7%）であり、病勢進行又は投与 56 週までのデータカットオフ（2014 年 7 月 22 日）時点では、下痢（78.6%）、高血圧（64.3%）、発疹（42.9%）、斑状丘疹状皮疹（35.7%）、悪心（35.7%）、角膜混濁（35.7%）、食欲減退（35.7%）及び蛋白尿（35.7%）であった。これらの事象はバンデタニブ群で知られている安全性プロファイルに一致し、VEGFR 及び EGFR 阻害剤の作用機序にも一致した（臨床的安全性 2.7.4.2.1.1 項参照）。

また、試験 58 において、CTCAE グレード 3 以上の有害事象としてバンデタニブ群で発現率が高かった上位 5 事象は、下痢、心電図 QT 延長、高血圧、疲労、食欲減退であり、いずれもバンデタニブ群での発現率がプラセボ群に比し高かった（試験 58 の治験総括報告書表 11.3.2.5.1 項参照）。試験 98 で、CTCAE グレード 3 以上の有害事象として発現率が高かった事象は、両データカットオフ（2013 年 12 月 10 日及び 2014 年 7 月 22 日）時点ともに、下痢、高血圧、発疹であり、それ以外の事象は各 1 例ずつの発現であった（臨床的安全性 2.7.4.2.1.1.2 項参照）。

表 12　試験 58 の発現率 10%以上の有害事象：PT 及び SOC 別（盲検期、安全性解析対象集団）

SOC／PT	バンデタニブ 300mg (231 例) 例数（%）[a]	バンデタニブ 300mg (231 例) イベント率（1000 人・年あたり）	プラセボ (99 例) 例数（%）[a]	プラセボ (99 例) イベント率（1000 人・年あたり）	合計 (330 例) 例数（%）
有害事象発現例数	230 (99.6)	21729.8	90 (90.9)	4374.3	320 (97.0)
皮膚および皮下組織障害	209 (90.5)	4274.9	30 (30.3)	427.6	239 (72.4)
発疹	104 (45.0)	536.7	11 (11.1)	117.6	115 (34.8)
ざ瘡	46 (19.9)	178.9	5 (5.1)	51.5	51 (15.5)
皮膚乾燥	35 (15.2)	121.7	5 (5.1)	52.4	40 (12.1)
ざ瘡様皮膚炎	35 (15.2)	125.4	2 (2.0)	19.7	37 (11.2)
光線過敏性反応	31 (13.4)	104.0	0 (0.0)	0.0	31 (9.4)
そう痒症	25 (10.8)	83.9	4 (4.0)	41.5	29 (8.8)
紅斑	23 (10.0)	76.6	3 (3.0)	30.4	26 (7.9)
胃腸障害	186 (80.5)	2142.1	56 (56.6)	986.0	242 (73.3)
下痢	128 (55.4)	814.2	26 (26.3)	317.7	154 (46.7)
悪心	78 (33.8)	331.7	17 (17.2)	186.5	95 (28.8)
嘔吐	34 (14.7)	116.2	7 (7.1)	70.4	41 (12.4)
腹痛	33 (14.3)	111.7	5 (5.1)	51.0	38 (11.5)
消化不良	25 (10.8)	82.9	4 (4.0)	40.7	29 (8.8)
感染症および寄生虫症	115 (49.8)	564.4	36 (36.4)	447.4	151 (45.8)
鼻咽頭炎	26 (11.3)	84.9	9 (9.1)	92.8	35 (10.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	115 (49.8)	571.0	42 (42.4)	622.7	157 (47.6)
疲労	55 (23.8)	206.9	23 (23.2)	291.0	78 (23.6)
無力症	34 (14.7)	114.0	11 (11.1)	115.9	45 (13.6)
神経系障害	114 (49.4)	556.9	32 (32.3)	427.3	146 (44.2)
頭痛	60 (26.0)	233.6	9 (9.1)	98.5	69 (20.9)
筋骨格系および結合組織障害	95 (41.1)	416.0	47 (47.5)	774.8	142 (43.0)
背部痛	21 (9.1)	68.0	20 (20.2)	228.6	41 (12.4)
関節痛	18 (7.8)	57.7	11 (11.1)	113.8	29 (8.8)
四肢痛	16 (6.9)	50.5	13 (13.1)	139.9	29 (8.8)
臨床検査	95 (41.1)	409.2	16 (16.2)	176.2	111 (33.6)
心電図ＱＴ延長	33 (14.3)	113.1	1 (1.0)	9.8	34 (10.3)
体重減少	26 (11.3)	84.0	9 (9.1)	93.6	35 (10.6)
血管障害	90 (39.0)	406.9	11 (11.1)	117.3	101 (30.6)
高血圧	73 (31.6)	300.1	5 (5.1)	50.7	78 (23.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	89 (38.5)	369.8	34 (34.3)	425.3	123 (37.3)
咳嗽	26 (11.3)	85.6	10 (10.1)	107.0	36 (10.9)
呼吸困難	18 (7.8)	56.3	10 (10.1)	104.4	28 (8.5)
眼障害	86 (37.2)	365.7	13 (13.1)	144.1	99 (30.0)

表 12　試験 58 の発現率 10%以上の有害事象：PT 及び SOC 別（盲検期、安全性解析対象集団）

SOC／PT	バンデタニブ 300mg (231 例) 例数（%）[a]	バンデタニブ 300mg (231 例) イベント率（1000 人・年あたり）	プラセボ (99 例) 例数（%）[a]	プラセボ (99 例) イベント率（1000 人・年あたり）	合計 (330 例) 例数（%）
代謝および栄養障害	82 (35.5)	328.8	20 (20.2)	222.0	102 (30.9)
食欲減退	49 (21.2)	170.9	12 (12.1)	125.7	61 (18.5)
低カルシウム血症	25 (10.8)	82.0	3 (3.0)	30.1	28 (8.5)
精神障害	70 (30.3)	280.4	21 (21.2)	234.6	91 (27.6)
不眠症	30 (13.0)	102.4	10 (10.1)	102.8	40 (12.1)
腎および尿路障害	57 (24.7)	216.1	10 (10.1)	106.3	67 (20.3)
蛋白尿	23 (10.0)	76.6	2 (2.0)	20.0	25 (7.6)
心臓障害	31 (13.4)	103.4	13 (13.1)	138.8	44 (13.3)
傷害、中毒および処置合併症	29 (12.6)	95.4	10 (10.1)	103.7	39 (11.8)

a　各有害事象発現例数（%）は、バンデタニブ群における発現率の高い SOC 順に、また SOC の中では発現率の高い PT 順に記載。
同一の SOC 内の複数の PT を発現した患者もいる。
投与を受けた患者に基づくバンデタニブ群又はプラセボ群のいずれかで発現率が 10%以上の事象を表示。
MedDRA/J ver：13.1

表 13　試験 98 の発現率 10%以上の有害事象：PT 及び SOC 別(データカットオフ日：2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)

SOC／PT	バンデタニブ 300 mg (14 例) 例数(%)[a]
有害事象発現例数 (%)	14 (100.0)
胃腸障害	13 (92.9)
下痢	12 (85.7)
悪心	5 (35.7)
口内炎	4 (28.6)
便秘	2 (14.3)
皮膚および皮下組織障害	13 (92.9)
発疹	5 (35.7)
斑状丘疹状皮疹	5 (35.7)
脱毛症	4 (28.6)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	4 (28.6)
ざ瘡様皮膚炎	2 (14.3)
嵌入爪	2 (14.3)
そう痒症	2 (14.3)

表 13　試験 98 の発現率 10%以上の有害事象：PT 及び SOC 別(データカットオフ日：2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)

SOC／PT	バンデタニブ 300 mg (14 例) 例数（%）[a]
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (71.4)
浮腫	3 (21.4)
発熱	3 (21.4)
疲労	2 (14.3)
倦怠感	2 (14.3)
感染症および寄生虫症	9 (64.3)
鼻咽頭炎	3 (21.4)
爪囲炎	2 (14.3)
血管障害	9 (64.3)
高血圧	9 (64.3)
代謝および栄養障害	8 (57.1)
食欲減退	4 (28.6)
脱水	2 (14.3)
低カルシウム血症	2 (14.3)
臨床検査	7 (50.0)
血中クレアチニン増加	2 (14.3)
眼障害	6 (42.9)
角膜混濁	2 (14.3)
眼乾燥	2 (14.3)
腎および尿路障害	5 (35.7)
蛋白尿	4 (28.6)
腎機能障害	2 (14.3)
神経系障害	4 (28.6)
浮動性めまい	2 (14.3)
味覚異常	2 (14.3)
末梢性感覚ニューロパチー	2 (14.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (28.6)
咳嗽	2 (14.3)
発声障害	2 (14.3)

a　各有害事象発現例数（%）は、発現率の高い SOC 順に、また SOC の中では発現率の高い PT 順に記載。
バンデタニブ投与中又はバンデタニブの最終投与後 60 日間の追跡調査期間中に発現した有害事象を対象とする。
本表は無作為割付された治験薬の投与を 1 回以上受けた患者のみを対象とする。
MedDRA/J ver：16.1

表 14　試験 98 の発現率 10%以上の有害事象：PT 及び SOC 別（データカットオフ日：2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団）

SOC／PT	バンデタニブ 300 mg(14 例) 例数(%)[a]
有害事象発現例数 (%)	14 (100.0)
胃腸障害	13 (92.9)
下痢	11 (78.6)
悪心	5 (35.7)
口内炎	4 (28.6)
便秘	2 (14.3)
嘔吐	2 (14.3)
皮膚および皮下組織障害	13 (92.9)
発疹	6 (42.9)
斑状丘疹状皮疹	5 (35.7)
脱毛症	4 (28.6)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	4 (28.6)
ざ瘡様皮膚炎	2 (14.3)
嵌入爪	2 (14.3)
そう痒症	2 (14.3)
感染症および寄生虫症	11 (78.6)
鼻咽頭炎	3 (21.4)
爪囲炎	3 (21.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (71.4)
疲労	4 (28.6)
浮腫	4 (28.6)
発熱	4 (28.6)
倦怠感	3 (21.4)
眼障害	9 (64.3)
角膜混濁	5 (35.7)
眼乾燥	2 (14.3)
マイボーム腺機能不全	2 (14.3)
臨床検査	9 (64.3)
心電図ＱＴ延長	3 (21.4)
血中クレアチニン増加	2 (14.3)
体重減少	2 (14.3)
代謝および栄養障害	9 (64.3)
食欲減退	5 (35.7)
脱水	2 (14.3)
低カルシウム血症	2 (14.3)
血管障害	9 (64.3)
高血圧	9 (64.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (50.0)
発声障害	3 (21.4)

表 14　試験 98 の発現率 10%以上の有害事象：PT 及び SOC 別（データカットオフ日：2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団）

SOC／PT	バンデタニブ 300 mg(14 例) 例数(%)[a]
咳嗽	2 (14.3)
労作性呼吸困難	2 (14.3)
鼻出血	2 (14.3)
神経系障害	6 (42.9)
浮動性めまい	4 (28.6)
味覚異常	2 (14.3)
頭痛	2 (14.3)
末梢性感覚ニューロパチー	2 (14.3)
腎および尿路障害	5 (35.7)
蛋白尿	5 (35.7)
血尿	2 (14.3)
腎機能障害	2 (14.3)
心臓障害	4 (28.6)
動悸	3 (21.4)
筋骨格系および結合組織障害	4 (28.6)
関節炎	2 (14.3)
精神障害	3 (21.4)
耳および迷路障害	2 (14.3)
回転性めまい	2 (14.3)

a　各有害事象発現例数（%）は、発現率の高い SOC 順に、また SOC の中では発現率の高い PT 順に記載。
バンデタニブ投与中又はバンデタニブの最終投与後 60 日間の追跡調査期間中に発現した有害事象を対象とする。
本表は無作為割付けされた治験薬の投与を 1 回以上受けた患者のみを対象とする。
MedDRA ver：17.0

5.2.2　重篤な有害事象

試験 58 では 84 例（25.5%）に 1 件以上の重篤な有害事象が発現し、その内訳はバンデタニブ群が 71 例（30.7%）、プラセボ群が 13 例（13.1%）であった。重篤な有害事象が 1 件以上発現した患者の割合はバンデタニブ群がプラセボ群に比し高かったものの、特定の PT 又は SOC の重篤な有害事象の発現件数がバンデタニブ群で不均衡に多いということはなかった。詳細については臨床的安全性 2.7.4 の 2.1.1 項、2.1.2 項、2.1.7 項及び 2.1.11 項を参照のこと。

バンデタニブ群でよくみられた重篤な有害事象は、下痢（5 例、2.2%）、肺炎（5 例、2.2%）、食欲減退（4 例、1.7%）、高血圧クリーゼ（4 例、1.7%）であった。プラセボ群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象はなかった。

試験 98 では、データカットオフ（2013 年 12 月 10 日）時点で 2 例（14.3%）に重篤な有害事象が発現し、その内訳は腹水（1 例、7.1%）及び間質性肺疾患（1 例、7.1%）であった。病勢進行又は投与 56 週までのデータカットオフ（2014 年 7 月 22 日）時点では 4 例（28.6%）に重篤な有

害事象が発現し、その内訳は腹水 1 例（7.1%）、疲労 1 例（7.1%）、倦怠感 1 例（7.1%）、腎盂腎炎 1 例（7.1%）及び間質性肺疾患 1 例（7.1%）であった。

5.2.3 投与中断、減量及び投与中止

治験薬の減量及び投与中断について以下に要約する。詳細については試験 58 の治験総括報告書 Table 11.3.1.1.1、Table 11.3.6.1.1.1 及び Table 11.3.6.1.2.1、試験 98 の治験総括報告書 Table 11.3.1.1、Table 11.3.1.2、Table 11.3.1.4、Table 11.3.2.5.3 及び Appendix12.2.5.2、試験 98 の治験総括報告書（病勢進行又は投与 56 週までの追跡データ）Table 11.3.1.1、Table 11.3.1.2、Table 11.3.1.4、Table 11.3.2.5.3 及び Appendix12.2.5.2 を参照のこと。

試験 58 では、バンデタニブの投与を開始した 231 例のうち、70 例（30.3%）がデータカットオフ日まで開始用量 300 mg/日のままで投与を継続し、51 例（22.0%）が病勢進行のため、また 27 例（11.7%）が有害事象又はその他の理由によりバンデタニブ 300 mg の投与を中止した。減量が必要となった 83 例（35.9%）のうち、81 例（35.1%）例が 200 mg/日に減量し、2 例（0.9%）は直接 100 mg/日に減量した。200 mg/日に減量した 81 例のうち、24 例（10.4%）はデータカットオフ日までそのままの用量で投与を継続し、15 例（6.5%）は病勢進行により、12 例（5.2%）は有害事象又はその他の理由により投与を中止した。30 例（13.0%）がさらなる減量を要し、このうち 29 例（12.6%）は直接 100 mg/日に減量し、1 例（0.4%）は 200 mg/日の隔日投与に減量後、100 mg/日に変更した。

減量に至った事象としてよくみられたのは、下痢及び発疹であった。200 mg に減量した患者の同用量での投与期間中央値は 23 週間であり、100 mg まで減量した患者の同用量での投与期間中央値は 29 週間であった。

試験 58 の盲検期におけるバンデタニブ 300 mg の平均総曝露期間は、連日投与を 1 日以上中断した期間も含めて 74.9 週間であった。中断していた期間を除いた実際の平均曝露期間は 73.5 週間であり、総曝露期間の 98%に相当した。47%の患者が投与を中断していたが、中断期間は予定曝露期間の 2%未満にすぎず、用量強度に対する影響は小さかった。バンデタニブ群の 231 例中 28 例（12.1%）及びプラセボ群の 3 例（3.0%）が有害事象により治験薬の投与を中止した。有害事象によるバンデタニブ投与の中止例中 14 例（50%）は減量することなく中止していた。

試験 98 では、1 例が中等度腎機能障害のため 200 mg で投与開始したが、残り 13 例は 300 mg で投与を開始した。データカットオフ（2013 年 12 月 10 日）時点で、300 mg で投与を開始した 13 例のうち、4 例（28.6%）が開始用量 300 mg/日のまま投与を継続し、6 例（42.9%）が 200 mg/日に減量した。2 例（14.3%）がバンデタニブ 300 mg の投与を中止したが、理由は有害事象 1 例、患者の意思 1 例であった。残る 1 例（7.1%）は有害事象のためデータカットオフ時点で投与を中断していたが、試験は継続している。200 mg/日に減量した 6 例のうち、3 例（21.4%）はデータカットオフ時点までそのままの用量で投与を継続し、1 例（7.1%）は有害事象により 100mg に減量しそのままの用量で投与を継続し、残り 2 例は（14.3%）有害事象のためデータカットオフ時点で投与を中断していたが、試験は継続している。200 mg で投与開始した 1 例も有害事象により 100 mg に変更した。

減量に至った事象として最もよくみられたのは下痢であった。なお、治験実施計画書で規定した中断・減量基準に合致する CTCAE グレード 3 以上の有害事象は 40%（12 件/30 件）であり、それ以外の中断及び減量は治験担当医師の判断によるものであった。200 mg に減量した患者の同用量での投与期間中央値は 96.0 日であり、100 mg まで減量した患者の同用量での投与期間中央値は 96.5 日と、ほぼ同様であった。

データカットオフ時点におけるバンデタニブの平均総曝露期間は、連日投与を 1 日以上中断した期間も含めて 34.16 週間であった。中断していた期間を除いた実際の曝露期間は平均 30.00 週間であり、総曝露期間の 88%に相当した。投与中断期間は全曝露期間に大きく影響を及ぼさないと考えられる。1 例（7.1%）が有害事象により投与を中止した。

病勢進行又は投与 56 週までのデータカットオフ（2014 年 7 月 22 日）時点で、300 mg で投与を開始した 13 例のうち、2 例（14.3%）が開始用量 300 mg/日のまま投与を継続し、7 例（50.0%）が 200 mg/日に減量した。4 例（28.6%）がバンデタニブ 300 mg の投与を中止したが、理由は有害事象 1 例、患者の意思 1 例及び病状の悪化又はその他の理由 2 例であった。200 mg/日に減量した 7 例のうち、4 例（28.6%）はデータカットオフ時点までそのままの用量で投与を継続し、2 例（14.3%）は有害事象により 100mg に減量した。残る 1 例（7.1%）は有害事象のためデータカットオフ時点で投与を中断していたが、試験は継続している。 100 mg/日に減量した 2 例のうち、1 例（7.1%）はデータカットオフ時点までそのままの用量で投与を継続し、1 例（7.1%）はバンデタニブ 100 mg の投与を中止したが、理由は病状の悪化又はその他であった。200 mg で投与開始した 1 例は、有害事象により 100mg に減量し、その後、病状の悪化又はその他の理由により投与を中止した。

減量に至った事象として最もよくみられたのは発疹であった。なお、治験実施計画書で規定した中断・減量基準に合致する CTCAE グレード 3 以上の有害事象は 33.3%（12 件/36 件）であり、それ以外の中断及び減量は治験担当医師の判断によるものであった。200 mg に減量した患者の同用量での投与期間中央値は 192.0 日であり、100 mg まで減量した患者の同用量での投与期間中央値は 175.0 日であった。

データカットオフ時点におけるバンデタニブの平均総曝露期間は、連日投与を 1 日以上中断した期間も含めて 54.14 週間であった。中断していた期間を除いた実際の曝露期間は平均 46.76 週間であり、総曝露期間の 86%に相当した。投与中断期間は全曝露期間に大きく影響を及ぼさないと考えられる。1 例（7.1%）が有害事象により投与を中止した。

5.2.4 死亡

試験 58 における死亡に至った有害事象の発現率は両投与群で同程度であった。死亡に至った有害事象の発現例はバンデタニブ群で 5 例（2.2%）、プラセボ群で 2 例（2.0%）であった。バンデタニブ群の死亡 5 例の死因は、ブドウ球菌性敗血症、誤嚥性肺炎、呼吸停止、呼吸不全が各 1 例、残る 1 例は急性心不全及び不整脈であった。プラセボ群の死亡 2 例の死因は、胃腸出血及び胃腸炎であった。バンデタニブ群の 1 例（急性心不全、不整脈）は治験担当医師により治験薬に関連ありと判断された（詳細については臨床的安全性 2.1.2.11.1 項、死亡例の症例叙述については試験 58 の治験総括報告書 8.3.1.1 項参照）。

試験 98 では、データカットオフ（2013 年 12 月 10 日）時点で死亡例はなかった。病勢進行又は投与 56 週までのデータカットオフ（2014 年 7 月 22 日）時点で、原疾患による死亡例が 1 例認められたものの有害事象による死亡例はなかった。

5.3 MTC におけるバンデタニブの主要な安全性結果

本項では、バンデタニブの投与により発現しやすいと考えられるよくみられる有害事象、及びそれほど高頻度ではないがバンデタニブ投与例で報告されており、より重度になりうる事象について検討する。これには、非臨床試験の結果（非臨床試験の概括評価 2.4.参照）、初期の臨床経

験、及び EGF 又は VEGF を介したシグナル伝達阻害薬のクラス効果に基づいて特定された事象が含まれる。なお、RET 阻害作用のみに起因した所見は確認されていない。

5.3.1 発疹及びその他の皮膚反応

バンデタニブ投与例で、発疹及びその他の皮膚反応（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。

試験 58 ではバンデタニブ群の 89.2%の患者にグループ化事象「皮膚反応」に該当する有害事象が発現したが、プラセボ群の同有害事象発現率は 23.2%であった。皮膚反応のほとんどは CTCAE グレード 1 又は 2 であり、CTCAE グレード 3 以上の事象の報告例はバンデタニブ群で 17 例（7.4%）であった。また、CTCAE グレード 4 の発疹がバンデタニブ群の 1 例に報告された。同患者はバンデタニブの投与を中止し、経口メチルプレドニゾロンによる治療で発疹は消失したが、併発していた光線過敏性反応は継続していた。

CTCAE グレード 3 以上の皮膚反応が初めて発現するまでの期間の中央値は、バンデタニブ群（17 例）で 103.1 日（範囲 10～316 日）であった（試験 58 の治験総括報告書 Table 11.3.2.10 参照）。投与開始後 3 カ月間のバンデタニブ群における皮膚反応の発現率は全グレードで 70%以上、CTCAE グレード 2 以上の事象で 20%であり、同期間以降も発現率に変化はなく、累積毒性はないと考えられた。皮膚反応が原因で治験薬の投与を中止した患者は、バンデタニブ群の 4 例（1.7%）だけであった（発疹 3 例［1.3%］、湿疹 1 例［0.4%］、光線過敏性反応 1 例［0.4%］）。

試験 98 では、グループ化事象の「皮膚反応」に該当する有害事象の発現率は、85.7%（データカットオフ日：2013 年 12 月 10 日）及び 92.9%（データカットオフ日：2014 年 7 月 22 日）であった。ほとんどの皮膚反応は CTCAE グレード 1 又は 2 であり、投与中止に至った有害事象も発現しなかった。CTCAE グレード 3 以上の事象の報告例は 2 例（14.3%、データカットオフ日：2013 年 12 月 10 日）及び 3 例（21.4%、データカットオフ日：2014 年 7 月 22 日）であった。

試験 58 及び試験 98 では、中毒性表皮壊死融解症、多形紅斑、スティーブンス・ジョンソン症候群又は中毒性皮疹の発現例はなかったが、バンデタニブの他の臨床試験ではこれらの事象が報告されている。

軽度から中等度の皮膚反応は、通常、対症療法又はバンデタニブの減量で対処できる。より重度の皮膚反応は、全身性ステロイド剤の投与及びバンデタニブの投与中止を要することもある。バンデタニブによる治療中は日光曝露を避け、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。

詳細については臨床的安全性 2.7.4.2.1.2.1 項を参照のこと。

5.3.2 下痢

下痢は MTC 患者でよくみられる症状だが、試験 58 でグループ化事象の下痢の発現率はバンデタニブ群（55.8%）がプラセボ群（27.3%）に比し高かった。臨床データを検討したところ、下痢はロペラミド等の標準的な対症療法により治療されていた。下痢は CTCAE グレード 3 以上の有害事象として最もよくみられた事象であり、その発現率はバンデタニブ群で 10.8%であった。

バンデタニブ群における CTCAE グレード 3 以上の下痢（25 例）の初発までの平均期間は 151.1 日（範囲 9～415 日）であった（試験 58 の治験総括報告書 Table 11.3.2.10 参照）。バンデタニブ群の 44 例（19.0%）及びプラセボ群の 8 例（8.1%）に CTCAE グレード 2 の下痢が発現した。有症率は投与開始後 3 カ月以内に全グレードの下痢が約 40%、CTCAE グレード 2 以上の下痢が

15%に達し、その後は上昇することがなく、累積毒性はないと考えられた。下痢により投与を中止した患者はバンデタニブ群では 2 例（0.9%）だけであった。

試験 98 では、グループ化事象の下痢の発現率は 85.7%（データカットオフ日：2013 年 12 月 10 日）及び 78.6%（データカットオフ日：2014 年 7 月 22 日）であった。CTCAE グレード 3 以上の下痢が 2 例で報告されているものの、ほとんどが CTCAE グレード 1 又は 2 の事象であり、重篤及び投与中止に至ったものも発現しなかった。臨床データを検討したところ、下痢は標準的な対症療法により治療されていた。

下痢の治療法としては、日常的な止瀉薬（ロペラミド等）投与と輸液及び電解質是正を必要に応じて行うことが推奨される。重度の下痢が発現した場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、下痢による脱水、電解質異常があらわれることがあるので、必要に応じて電解質測定を行うこと。

詳細については臨床的安全性 2.7.4.2.1.2.2 項を参照のこと。

5.3.3 高血圧

高血圧は VEGF/VEGFR 経路阻害薬の副作用であり、試験 58 では PT「高血圧」はバンデタニブ群（31.6%）でプラセボ群（5.1%）に比し高頻度に発現した。CTCAE グレード 3 以上の高血圧は、バンデタニブ群の 17 例（7.4%）に発現した。5 例（2.2%）に高血圧クリーゼが発現し、1 例（0.4%）で進行性高血圧が報告されたが、いずれの事象もバンデタニブ群のみの発現であった。バンデタニブ群の 2 例（0.9%）が高血圧により投与を中止した。プラセボ群で高血圧による投与中止例はなかった。血圧上昇は投与開始後数週間以内に認められるのが一般的であり、バンデタニブ群におけるグレードを問わない高血圧、高血圧クリーゼ又は進行性高血圧の有症率は投与開始後 3 カ月以内で約 20%であり、試験期間を通じ経時的にやや上昇する傾向がみられた。

高血圧はカルシウム拮抗薬等の降圧薬により容易に治療できた。バンデタニブ群の高血圧発現例で、バンデタニブ投与例全体と比較し虚血性事象又は死亡の発現が多いということはなかった。ベースラインで血圧高値であった患者（降圧薬使用により判断）で、バンデタニブ投与により高血圧が悪化しやすいということもなかった。

試験 98 では、9 例（64.3%）で PT「高血圧」が発現した。高血圧クリーゼ又は進行性高血圧の報告はなかった。ほとんどが CTCAE グレード 1 又は 2 の事象であったが、CTCAE グレード 3 以上の高血圧が 2 例（14.3%）で報告された。高血圧により投与を中止した患者はいなかった。

バンデタニブ投与中には高血圧があらわ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。血圧がコントロールできない場合には、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行う必要がある。

詳細については臨床的安全性 2.7.4.2.1.2.4 項を参照のこと。

5.3.4 QTc 関連事象及び QTc 延長

バンデタニブ投与による QTc 延長は第 I 相試験及び非臨床試験でまず観察され、臨床開発の過程でバンデタニブの治験実施計画書に心電図検査スケジュール、QTc 延長の定義と基準、及び減量に関するガイダンスが組み込まれてきた。臨床試験が次々に実施されデータが蓄積されるに従い、心臓病専門医及び規制当局と相談しながら、この管理計画は改訂されてきた。試験 8、試験 58 及び試験 68 の治験実施計画書では、Bazett 式で補正した QTc 延長を、1 回の測定値で QTc 値

が 550 ミリ秒（ms）以上又はベースライン値から 100 ms 以上延長した場合、又は連続 2 回測定した QTc 値で QTc 間隔が 500 ms 以上 550 ms 未満、又はベースライン値から 60 ms 以上 100 ms 未満の延長、かつ絶対値が 480 ms 以上の場合と定義した。心電図はすべて中央の独立した心臓病専門医が評価した。これらの定義については、社内外の心臓病専門医に加え FDA 及び EMA と協議して合意に達した。試験 98 においては、QTc 延長を 1 回の測定値で QTc 値が 500 ms を超える延長を示した場合と定義した。

試験 58 において、PT「心電図 QT 延長」がバンデタニブ群の 33 例（14.3%）及びプラセボ群の 1 例（1.0%）で報告された。ただし、盲検期に治験実施計画書の基準に基づく QTc 延長が認められた患者はバンデタニブ群で 7.8%であり、プラセボ群では認められなかった。バンデタニブ群の 1 例で CTCAE グレード 2 の運動誘発性心室性頻脈が発現し、その後 CTCAE グレード 4 の心電図 QT 延長が報告された。また、バンデタニブ群の 2 例に意識消失が認められ、別の 1 例に失神が発現したが、治験実施計画書に定義した QT 延長は認められなかった。バンデタニブ群の 2 例（0.9%）が QTc 延長により投与を中止した。薬物動態/薬力学解析により、投与開始から約 1 カ月後に QTc の変化は最大の 25～30 ms に達し、6 週間投与以降にさらなる増加は認められにくいことが明らかになった。

試験 98 では、PT「心電図 QT 延長」が 1 例（7.1%、データカットオフ日：2013 年 12 月 10 日）及び 3 例（21.4%、データカットオフ日：2014 年 7 月 22 日）で報告された。ただし、治験実施計画書の基準に基づく QTc 延長が認められた患者はいなかった。グレード 3 以上の有害事象又は投与中止に至った有害事象の報告はなかった。また、1 例に失神が発現したが、治験実施計画書に定義した QTc 延長は認められなかった。

試験 58 及び試験 98 では「死亡」又は「突然死」として報告された有害事象はなく、トルサード ド ポアントの発現例もなかったが、これまでのバンデタニブ臨床試験では数例の報告例があった（詳細については臨床的安全性 2.7.4.2.1.2.5 項及び 2.7.4.6.2 項参照）。

バンデタニブは QT 間隔延長を増悪させるおそれがあるため、QT 間隔延長のおそれのある患者には慎重に投与すべきである。

バンデタニブ投与患者では、心電図検査、甲状腺刺激ホルモン（TSH）測定、並びに血中電解質（カリウム、マグネシウム、カルシウム）の測定を、バンデタニブ投与前、投与開始後 1 カ月以内、投与開始後 3 カ月、その後は少なくとも 1 年間は 3 カ月毎に実施すべきである。この期間中及びその後も、臨床的に必要とみなされる場合は心電図及び血液検査を実施すること。心電図 QT 延長のリスクを抑えるには、血清カリウム値を 4 mEq/L 以上、血清マグネシウム及びカルシウム値を基準値範囲内に維持する必要がある。心電図 QT 間隔を延長させることがわかっている薬剤は併用注意とする。なお、500 ms を超える QTc 間隔延長が認められた場合には、バンデタニブの投与を中止し、適切な処置を行うこと。

詳細については臨床的安全性 2.7.4.2.1.2.5 項を参照のこと。

5.3.5 眼科所見

試験 58 において、眼障害はバンデタニブ群（37.2%）でプラセボ群（13.1%）に比し高頻度にみられた。発疹、下痢、及び高血圧とは異なり、眼障害は数カ月間投与後に発現するのが一般的であった。ほとんどの事象が CTCAE グレード 1 又は 2 であった。バンデタニブ群で最もよくみられた視覚関連有害事象は霧視（8.7%）であった。

試験 98 において、データカットオフ（2013 年 12 月 10 日）時点における眼障害の発現率は 42.9％で、いずれも CTCAE グレード 1 又は 2 であった。報告された眼障害は、角膜混濁

（14.3%）、眼乾燥（14.3%）、麦粒腫（7.1%）、角膜炎（7.1%）、角膜症（7.1%）、点状角膜炎（7.1%）及び眼瞼機能障害（7.1%）であった。全例で細隙灯顕微鏡検査を行い、投与期間中の眼科検査で渦巻状角膜症が確認された患者は 3 例であった。病勢進行又は投与 56 週までのデータカットオフ（2014 年 7 月 22 日）時点における眼障害の発現率は 64.3%で、いずれも CTCAE グレード 1 又は 2 であった。報告された眼障害は、角膜混濁（35.7%）、眼乾燥（14.3%）、マイボーム腺機能不全（14.3%）、霰粒腫（7.1%）、角膜炎（7.1%）、角膜症（7.1%）、点状角膜炎（7.1%）、眼瞼機能障害（7.1%）及び霧視（7.1%）であった。全例で細隙灯顕微鏡検査を行い、投与期間中に渦巻状角膜症が確認された患者は 5 例であった。

検査結果の詳細については臨床的安全性 2.7.4.2.1.2.13 及び 2.7.4.4.3 項を参照。

5.3.6 甲状腺機能低下症

MTC 患者のほとんどは甲状腺切除術を受けて原発腫瘍を摘出し、その後に甲状腺ホルモン補充療法を受ける。

試験 58 では、バンデタニブの投与開始後 3 カ月以内に TSH 値上昇に伴いチロキシン（T4）値低下が認められることが多く、49.3 %の患者が T4 補充の増加を必要とした。バンデタニブ群で疲労の重症度が高かった点は、甲状腺機能低下症で説明できそうにない。TSH 中央値の上昇は投与開始後早期に認められ、患者の甲状腺ホルモン補充療法を調節すると回復しており、一方でバンデタニブ群における疲労の有症率は投与期間を通じ一定だったからである。

試験 98 では、投与開始後 TSH 中央値が上昇傾向を示したが、12 週及び 16 週で低下し、その後 24 週まで再度上昇傾向を示した。その後は再び減少傾向を示し 48 週及び 56 週時点ではベースライン値に近い値を示した。T4 補充量の増加が必要になった患者は 2 例（14.3%）（2014 年 7 月 22 日時点の解析では 1 例増加し 3 例〔21.4%〕）であった。

血清 TSH 値及び T4 値の詳細については臨床的安全性 2.7.4.3.2.4 項を参照のこと。

5.3.7 心不全

試験 58 の盲検期に、バンデタニブ群の 1 例（0.4%）に（CTCAE グレード 3 の左室機能異常に引き続いて）CTCAE グレード 1 の心不全が発現し、もう 1 例（0.4%）で CTCAE グレード 5 の重篤な有害事象としての急性心不全が発現した。プラセボ群で心不全の報告はなかった。試験 98 では、心不全の報告はなかった。他の 300 mg 単独療法試験では、患者の 0.6%で心不全又は関連事象が報告されている。心不全を発症した患者では、バンデタニブの投与を中断又は中止する必要が生じうる。

5.3.8 間質性肺疾患（ILD）

バンデタニブ投与例では ILD が認められているが、中でも多く報告されたのは、NSCLC 患者を対象にバンデタニブ 100 mg とドセタキセルの併用療法を検討した国際共同第Ⅲ相試験（試験 32）においてであった。同試験における ILD の発現率はバンデタニブ 100 mg＋ドセタキセル群 2.5 %（17/689 例）でドセタキセル単独群 0.9 %（6/690 例）に比し高く、また同試験の日本人患者での発現率（バンデタニブ＋ドセタキセル群 16.7%［12/72 例］、ドセタキセル単独群 7.4 %［5/68 例］）は日本人以外の患者での発現率（バンデタニブ＋ドセタキセル群 0.8 %［5/619 例］、ドセタキセル単独群 0.2 %［1/622 例］）に比し高かった。海外 NSCLC 患者を対象とした他の第Ⅲ相試験における ILD 関連事象の発現率は 1%未満であったが、それらの試験には日本人患者が

含まれていなかった。過去に実施された NSCLC 試験の結果から、ILD の有害事象が日本人患者でより高頻度に認められる傾向が認められており、試験 32 における ILD の発現率の高さは、日本人患者が含まれていたことに関連したものと考えられる。

また、NSCLC 患者を対象にバンデタニブを単独投与した国内第Ⅱ相試験（試験 39）では、ILD 関連事象が 200 mg 群で 2 例（11.1%、特発性器質化肺炎・肺臓炎）、300 mg 群で 1 例（5.6%、ILD）に認められ、300 mg 群の 1 例は死亡に至った。

試験 58 の盲検期にバンデタニブ群で CTCAE グレード 3 の肺臓炎が 2 例（0.9%）に報告されたが（非盲検期にも ILD が 1 例報告された。）、いずれも治験担当医師によりバンデタニブに関連なしと判断された。試験 98 では、1 例（7.1%）でバンデタニブ投与開始 224 日後に CTCAE グレード 3 の ILD が報告され、治験担当医師により治験薬との関連ありと判断された。当該症例は、バンデタニブの投与を中止しステロイドパルス療法や酸素吸入等の治療を行い、データカットオフ時点で症状は未回復であったが、その後回復した。その他の MTC 患者を対象とした海外試験（試験 8、試験 68、試験 88）では ILD 関連事象の報告はなかった。

バンデタニブを投与された患者では、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、適切な処置を行うこと。

5.3.9 可逆性後白質脳症症候群（PRES）

バンデタニブを投与された MTC 患者で PRES の報告はないが、バンデタニブの臨床プログラムでは PRES の発現例が報告されている。また海外の市販後においても重篤な PRES の報告がある。発作、頭痛、視力障害、錯乱、又は精神機能の変化を呈する患者では、PRES の可能性を検討するべきである。

5.3.10 疲労

試験 58 において、PT「疲労」の発現率は両投与群で同程度であったが、CTCAE グレード 2 以上及びグレード 3 以上の疲労の発現率は、バンデタニブ群（それぞれ 13.4%及び 5.6%）でプラセボ群（それぞれ 7.1%及び 1.0%）に比し高かった。CTCAE グレード 3 以上の疲労の発現率に差が出たのは、無作為割付された治療を開始して 12 カ月後以降に発現した事象によるものであった。投与開始後 12 カ月間における無力症及び疲労全般の有症率はバンデタニブ群とプラセボ群で同程度であった（約 20～25%）。それ以降になると、バンデタニブ群の有症率はそのまま一定であったが、プラセボ群の有症率は徐々に低下した。CTCAE グレード 2 以上の無力症及び疲労の有症率はバンデタニブ群でプラセボ群に比し高かったものの、試験 58 の期間中を通じて 10%未満であった。

試験 98 において、データカットオフ（2013 年 12 月 10 日）時点では PT「疲労」の発現率は 14.3%で、いずれも CTCAE グレード 1 又は 2 の事象であった。病勢進行又は投与 56 週までのデータカットオフ（2014 年 7 月 22 日）時点においては、CTCAE グレード 3 以上の事象が 1 例増加しているが、これは既に PT「倦怠感」（CTCAE グレード 3）として報告されていた事象が PT「疲労」へ事象名が変更されたためであり、実質的に CTCAE グレード 3 以上の事象が増加したわけではない。その他には PT「疲労」（CTCAE グレード 1）が 1 例追加となったのみであった。

詳細については臨床的安全性 2.7.4.2.1.2.6 項を参照のこと。

5.3.11　肝機能検査値

試験 58 において、肝機能検査値異常に関連する有害事象の報告は、バンデタニブ群でプラセボ群に比し高頻度であった。具体的にはアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（バンデタニブ群及びプラセボ群［以下同様］：3.9%及び 1.0%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（4.3%及び 1.0%）、トランスアミナーゼ増加（2.2%及び 0%）、肝機能検査異常（0.4%及び 0%）であった。血中ビリルビン増加の有害事象発現率も同様であった（0.4%及び 1.0%）。試験 58 で Hy's Law の基準、すなわち ALT/AST が基準値上限の 3 倍以上かつビリルビン値が基準値上限の 2 倍以上という条件を満たした例はなく、交絡因子はなかった。

臨床検査で CTCAE グレード 3 の ALT 上昇がバンデタニブ群の 1.7%の患者で認められた。CTCAE グレード 2 以上の ALT 上昇はバンデタニブ群の 12%で認められ、そのうち 75%はバンデタニブの投与を変更することなく改善した。試験 58 で ALT 上昇によりバンデタニブの投与を中止した例はなかった。バンデタニブを投与している患者では定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。

試験 98 では、1 例（7.1%）にアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の有害事象が発現し、いずれも CTCAE グレード 1 であった。臨床検査では、CTCAE グレード 3 以上の ALT/AST/ビリルビン上昇は認められなかった。CTCAE グレード 2 の異常が認められたのは、ALT 上昇 2 例のみであった。ALT 上昇が原因のバンデタニブ投与中止例はなかった。

詳細については臨床的安全性 2.7.4.2.1.2.15 項及び 2.7.4.3.2.1 項を参照のこと。

5.3.12　腎機能検査関連所見

試験 58 のバンデタニブ群では、投与開始後数カ月以内に CTCAE グレード 1 又は 2 のクレアチニン増加が認められた。クレアチニン排泄に関与する腎臓の有機カチオン輸送体 2（OCT-2）が阻害されるために生じた可能性が高い（詳細については臨床薬理試験 2.7.2 を参照のこと）。CTCAE グレード 3 以上のクレアチニン増加は認められなかった。クレアチニン増加が重大な腎障害に直接結びつくとは言えないようである。

試験 98 では、CTCAE グレード 3 の血清クレアチニン増加が 1 例で認められた。CTCAE グレード 2 のクレアチニン値上昇は認められなかった。

他の VEGF/VEGFR 経路阻害薬で蛋白尿が認められており、試験 58 では 10.0 %の患者で、試験 98 では 28.6 %の患者で蛋白尿が有害事象として報告された。しかし、蛋白尿が高血圧のリスク増大又は他の腎病態を伴うことはなかった。

5.4　特別な集団における安全性

5.4.1　性別

試験 58 及び試験 98 におけるバンデタニブの全般的な安全性プロファイルは男性と女性で似ていたが、試験 58 において、バンデタニブ群の女性での発現率が男性に比し高かった主な有害事象は発疹（男性及び女性［以下同様］：40.3%及び 51.5%）、下痢（52.2%及び 59.8%）、高血圧（27.6%及び 37.1%）、疲労（19.4%及び 29.9%）であり、男性での発現率が女性に比し高かった主な有害事象は無力症（17.2%及び 11.3%）であった。プラセボ群ではこのような男女の発現率

の差は認められなかった。試験 98 では、2013 年 12 月 10 日のデータカットオフ時点で男女で発現率の差が最も大きかった有害事象のうち、女性が男性に比し高かった事象は浮腫（男性及び女性［以下同様］：0%及び 42.9%）、発熱（0%及び 42.9%）であり、男性が女性に比し高かった事象は悪心（57.1%及び 14.3%）であった。病勢進行又は投与 56 週までのデータカットオフ（2014 年 7 月 22 日）時点では、女性が男性に比し高かった事象は浮腫（0%及び 57.1%）及び心電図 QT 延長（0%及び 42.9%）であり、男性が女性に比し高かった事象は悪心（57.1%及び 14.3%）及び発声障害（42.9%及び 0%）であった。

5.4.2 妊婦及び授乳婦

妊婦でのバンデタニブ使用に関する適切かつ十分にコントロールした試験は実施されていない。非臨床データによると、バンデタニブが発育異常をもたらすリスクは高いと予測される。薬理作用から予想されるように、バンデタニブは雌ラットのあらゆる生殖段階に有意な影響をもたらしている。

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人は投与しないこと。妊娠可能な女性には、バンデタニブによる治療中及びバンデタニブの最終投与後少なくとも 3 カ月は有効な避妊法を実行しなければならない。

授乳中のバンデタニブ投与に関するデータはない。授乳中の女性には、バンデタニブによる治療中は授乳を中止するよう助言する。授乳中のラットにバンデタニブを投与したとき、ラットの乳汁中にバンデタニブが分泌し、また仔動物の血漿中でバンデタニブが検出された。

5.4.3 年齢

試験 58 で 65～74 歳の患者を 64 歳未満の患者と比較したところ、安全性プロファイルに大きな相違はなかった。無力症、疲労、及び肺炎の発現率は 75 歳以上の患者でそれより若い患者に比べ高かったものの、75 歳以上の患者は 3.0%にすぎず、この年齢層の患者が少なすぎるため、確かな結論を出すことはできなかった。

試験 98 では、40 歳未満及び 65 歳以上が各 1 例であり、この 2 区分の患者数が極端に少なかったため、安全性プロファイルにおける年齢の影響は検討できなかった。

5.4.4 体重

試験 98 及び試験 58 とを併合した母集団薬物動態解析では体重がクリアランスの共変量であることが示され、体重の減少とともに曝露量が増加することが示唆された。また、試験 98 では、安全性解析対象症例の 14 例中 12 例が 60 kg 未満であった。したがって、体重による安全性プロファイルへの影響を評価するため、外国人 MTC 患者を対象とした試験 58 について、体重を 60 kg 未満、60 kg 以上に区分し、バンデタニブ投与による有害事象発現率及び重症度を比較検討した。

試験 58 では、バンデタニブ群では、重篤な有害事象、CTCAE グレード 3 以上の有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、体重 60 kg 以上の患者に比較し体重 60 kg 未満の患者で高い傾向が認められたが、この傾向はバンデタニブ群だけではなくプラセボ群でも同様に認められた。これは体重の軽い患者において、バンデタニブ群とプラセボ群で有害事象の発現率に差がなかったことを示唆している。また、バンデタニブ投与に関連があるとして特定された有害事象（心電図 QT 延長、皮膚反応、下痢及び高血圧）において、バンデタニブ群では体重

60 kg 未満の患者と体重 60 kg 以上の患者での発現傾向は類似しており、プラセボ群でも同様の傾向が認められた。この結果から、バンデタニブ投与に関連があるとして特定された有害事象の発現頻度は、患者の体重に依存しないことが示唆された。なお、ILD 関連事象を発現した 2 例（いずれも PT：肺臓炎）はいずれも体重 60 kg 以上の患者であり、体重 60 kg 未満の患者で ILD が発現しやすい傾向は認められなかった。

試験 98 においても体重別による有害事象発現状況を検討した。試験 98 では 60 kg 以上の患者数が少ないため、体重による影響を正確に評価することは困難であるものの、試験 58 同様、有害事象の発現傾向に体重の影響は認められなかった。なお、ILD を発現した 1 例は、体重 60 kg 未満の患者であった。

以上のことから、バンデタニブの曝露量は体重により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。

5.4.5　人種

試験 58 では患者の 95%が白人であり、試験 98 では 100%が日本人であったため、他の人種との安全性の相違について結論は出せない。バンデタニブの他の試験で、白人と白人以外の人種とで安全性プロファイルが異なるとのエビデンスはなかったが、日本人 NSCLC 患者では他のアジア諸国及び欧米の患者に比べ ILD の発現率が高い傾向が認められた。母集団薬物動態解析から予測された AUC_{ss} は白人 MTC 患者と比べて日本人 MTC 患者で約 1.5 倍高かったものの、この差は試験に組み入れられた患者の体重差に起因するものであると考えられた。

バンデタニブの試験で黒人患者の組入れ数は少なく、アジア系又は白人の患者と比較して相違があるかについて結論を出すことはできない。

5.4.6　肝機能障害及び腎機能障害

5.4.6.1　肝機能障害

健康被験者の臨床データ及び薬物動態データから、軽度、中等度又は重度の肝機能障害がある患者で開始用量を変更する必要性はうかがえなかった。肝機能障害者に関するデータは限られている。安全性及び有効性が確立されていないので、肝機能障害者はバンデタニブを慎重に投与すべきである。

5.4.6.2　腎機能障害

健康被験者の臨床データ及び薬物動態データを総合すると、軽度腎機能障害の患者の安全性プロファイルは腎機能が正常な患者の場合と同様であり、投与開始前に軽度の腎機能障害がある患者で開始用量を変更する必要性はうかがえなかった。

中等度腎機能障害者で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、中等度腎機能障害を有する患者では開始用量を 200 mg に減量の上、観察を十分に行う必要がある。

重度腎機能障害者における臨床試験での投与経験はないため、安全性と有効性は確立していない。したがって、重度腎機能障害を有する患者へのバンデタニブ投与は避けることが望ましい。

なお、薬物動態試験の結果では、重度腎機能障害を有する健康被験者でバンデタニブの曝露量が2倍まで増加する可能性が示唆されている。

5.5　バンデタニブの過量投与時の安全性及び依存の可能性

5.5.1　過量投与

バンデタニブの過量投与に対する特定の治療法はない。第I相臨床試験では、限られた例数の患者に最高600 mg/日まで投与し、また、健康被験者に1200 mgまでを単回投与した。300 mg以上の反復投与時に、一部の有害事象（主として下痢、発疹、及び高血圧）の発現頻度及び重症度が増した。600 mg/日まで投与した第I相試験で、発疹及び下痢等の有害事象は用量依存的に発現すること、また600 mgを長期的に投与したときは下痢がDLTであることが確認された。詳細は試験01の治験総括報告書及び試験43の治験総括報告書を参照のこと。

QTc 延長も過量投与に関連して生じるおそれがあるが、バンデタニブの投与を中止すれば回復すると予想される。過量投与した場合は、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講じるべきである。

5.5.2　薬物乱用

バンデタニブに乱用性があるとは思われず、違法使用も予想されない。バンデタニブの副作用プロファイルは癌の治療目的では許容されるものの、治療以外の目的での使用は勧められない。定期的安全性報告の度に誤用の検討を実施し、誤用に関連する安全上の問題を監視し続けていく予定である。

5.6　市販後の安全性

カプレルサは2011年4月6日に局所進行又は転移性MTC成人患者の治療薬としてアメリカで最初に承認され、2014年4月までに40カ国以上で承認されている。

推定市販後曝露：承認以来（2011年4月1日～2014年3月31日）、全世界で [redacted] 錠（100 mg錠：[redacted] 錠、300 mg錠：[redacted] 錠）が販売されたと推定される。全世界での累積患者曝露は約 [redacted] 人([redacted])、[redacted] 患者・年 ([redacted])と推定される。

2011年4月6日から2014年4月6日までのカプレルサの市販後経験において、有害事象発現例は566例1962件、死亡例は34例及び重篤な有害事象発現例は241例であった。

今までに蓄積された安全性データの大部分は臨床試験から報告されたものであり、市販後経験から得られた証拠は限られている為、臨床試験外から得られた安全性データを十分解析するには限界がある。従って事象を十分に解析するには不十分な情報の可能性があるが、カプレルサの安全性プロファイルは最初に発売されて以降、重要な変更はない。新たな見解や傾向を確認するため、安全性プロファイルの監視を継続して行っている。

5.7　安全性の全般的結論

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薬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。ちなみに、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。詳細については臨床的安全性 2.7.4 を参照のこと。

バンデタニブの曝露量は体重により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。

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。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。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。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。

6　ベネフィットとリスクに関する結論

MTC 患者の標的治療としてバンデタニブを使用することは科学的裏づけに基づいていると考える。バンデタニブは VEGFR-2、EGFR 及び RET チロシンキナーゼの選択的阻害薬である。RET チロシンキナーゼの活性化は MTC の主たる発病因子であり、VEGF 及び EGF を介するシグナル伝達も MTC の発症や進展に、特に進行性患者で重要な役割を果たしている。MTC を対象としたこれまでの臨床試験では最大規模となる試験 58（評価資料）の結果によって、バンデタニブの対象疾患を、進行 MTC とすることのベネフィットが立証されたと考えられる。試験 58 ではこれらの患者を対象として、主要評価項目である PFS において有意な臨床的ベネフィットが立証さ

れた。バンデタニブ投与によりいくつかの副作用が認められることがわかっているが、これらの副作用は、標準的な治療法、投与量減量、中断あるいは中止により管理可能であり、MTC 患者のアンメットニーズを考慮すると、バンデタニブの忍容性は許容できるものであると考える。したがって、このバンデタニブの忍容性プロファイルは、数カ月から数年にわたる長期投与を可能にするものと考えられるが、それは、進行癌を抱えながらも長期にわたり生存可能な局所進行性又は転移性 MTC 患者にとっては重要である。本概括評価に提示したデータは、前治療が無効又は手術不能で標準治療がないこの稀な疾患で、バンデタニブが好ましいベネフィット-リスク・プロファイルを有することを示していると考える。

6.1 MTC 治療におけるバンデタニブのベネフィット

バンデタニブは局所進行又は転移性 MTC 患者のアンメットニーズを満たす薬剤であると考えられる。MTC の根治は外科手術によってのみ可能である。化学療法が奏効するのは稀であり、DOR も短いため、化学療法は MTC 患者の一次治療としては推奨されていない。MTC 患者にとって、数カ月間にわたる投与が可能で持続的な効果をもたらす簡便な治療法が求められている。また、切除不能な腫瘍を有する患者の 90%近くが、最終的には癌の進行により死亡に至る。したがって、PFS でベネフィットが示されるということは、それは MTC 患者にとって臨床的なベネフィットを示すことを意味している。試験 58 では、進行又は転移性 MTC 患者を対象とし盲検下の画像中央判定に基づいて評価した PFS（主要評価項目）の結果から、頑健かつ優れたベネフィットが示された。

試験 58 では、プラセボ群と比較して PFS においてバンデタニブ群で臨床的に意義があり統計学的に頑健なベネフィットが認められた（ハザード比 0.46、95%信頼区間 0.31～0.69、p=0.0001）。この結果は、PFS 中央値を約 11 カ月間の延長させることに相当した（予測値は約 30 カ月間）。事前に規定した感度分析の結果は、すべて PFS の主要解析の結果と一致した（4.2.2.1項）。試験 58 において、治験実施計画書で事前に規定した因子でサブグループ解析を行ったが、これらの臨床的に意義のあるサブグループすべてにおいて、一貫した PFS のベネフィットが示された。このデータから、悪性度の高い症例でも比較的進行の遅い症例（例えば、CTN 倍加時間 24 カ月以下、CEA 倍加時間 24 カ月以下）でも、PFS に効果がみられることが示された。MTC の前治療歴の有無にも関係なく効果が認められ（4.2.2.2項参照）、バンデタニブが一次治療薬として適切であることが明らかになった。白人以外の患者が極めて少なかったが、人種により効果に違いが出るような MTC の遺伝的な差は明らかになっていない。

試験 58 のデータでは、有効性について PFS 以外の他の評価項目でも一貫した効果が認められた。試験 58 ではバンデタニブ群の患者の 45%で客観的な抗腫瘍効果が得られた。MTC が一般にほとんどの化学療法剤に抵抗性を示し、小規模な非対照試験で得られた奏効率が、最高でも 20%という点（Kloos et al 2009）を考えると、この結果は特に注目されるべきものといえる。バンデタニブの効果は持続性があり、試験 58 でのバンデタニブ群において DOR の中央値の予測値は 22.2 カ月であった。バンデタニブの副作用はほとんどの場合、管理可能であり長期的な奏効の持続を可能にした。試験 58 の主要解析のためのカットオフ時点では OS に統計学的な群間差はなかった。当該時点での OS データは、死亡した患者の割合が 15%にすぎず、十分ではないため、50%の患者が死亡した時点で OS の最終解析を予定している。最終解析は早くとも 2015 年 5 月又は 6 月以降になる見込みであるが、プラセボ群に無作為割付され、その後非盲検下でバンデタニブの投与を受けた患者が OS 解析においても交絡因子となると考えられる。

PFS、ORR、及び生化学的マーカーが改善すると、MTC に伴う徴候・症状の改善も期待できる。MTC 患者の重大な症状の 1 つは疼痛である。試験 58 では、症状に対するベネフィットを評価するための項目として、疼痛が悪化するまでの期間を事前に規定したが、これはオピオイド系鎮痛薬使用の変化を考慮に入れた複合評価項目であった。バンデタニブ群ではプラセボ群に比し疼痛が悪化するまでの期間が有意に改善し（ハザード比 0.61、95%信頼区間 0.43～0.87、p=0.0062）、疼痛が改善する期間の中央値が約 5 カ月延びた。この効果は、ベースライン時のモルヒネ換算で 10 mg/日相当のオピオイド鎮痛薬使用の有無に関係なくみられた。したがって、バンデタニブの投与により疼痛発現又は疼痛悪化を遅らせることができ、若しくは疼痛コントロールのためのオピオイド鎮痛薬の投与量増量を回避できることが期待される。

一方、国内では、局所進行又は転移性 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（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 ORR は 38.5%（13 例中 5 例）、投与 24 週後の無増悪生存率は 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見たところ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で一貫しており、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。この結論は、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有効性データからも支持された。

用法・用量の設定根拠及びベネフィット

試験 58 ではバンデタニブの用量を 300 mg/日としたが、これは第Ⅱ相試験である試験 08 で好ましい有効性、安全性の結果が得られたことに基づいて選択したものである。試験 08 では、進行性の遺伝性 MTC 患者において、バンデタニブ 300 mg 投与によって抗腫瘍効果が得られ、長期投与でも許容可能な忍容性が確認された。非臨床試験及び第Ⅰ相試験（試験 01 及び試験 43）のデータから、バンデタニブは、標的分子を強く阻害するほど高い抗腫瘍効果が得られ、患者に対し投与可能な 1 日 MTD は 300 mg であることがわかっていたため、バンデタニブの至適用量は 300 mg/日と考えられる。忍容性を維持するために減量が必要になることもあるが、開始用量を 300 mg とすることで潜在的な有効性を最大限発揮させることが可能となる。忍容性を考えて用量を調節することが望ましい。それは、用量調節により、重大な副作用が発現していない患者では最高用量での投与を継続して最大限のベネフィットを確保する一方で、毒性が発現した患者では低用量に切り替えてコントロールできるからである。

第Ⅱ相試験の試験 68 は、MTC 患者で低用量の 100 mg が有効か否かを検証する目的で、第Ⅲ相試験 58 と並行して実施された。試験 68 のデザインは対照群を設けず、また遺伝性の MTC 患者のみを組み入れた点で試験 08 と類似していた。試験 08 と試験 68 のデータの正式な比較は行わなかったが、ORR は試験 08 で 20%、試験 68 で 16%と差がなかった。DOR は試験 08 が 311 日、試験 68 が 168 日であった。CTN 及び CEA が低下した患者の割合は試験 08 でそれぞれ 80%及び 53%に対し、試験 68 ではそれぞれ 16%及び 5%にすぎなかった。このデータは、バンデタニブ 100 mg 及び 300 mg が MTC 患者で作用をもたらす用量であるとの仮説に全般的に一致するものであるが、バンデタニブの効果は 300 mg のほうが大きく、試験 58 のデータは、バンデタニブ 300 mg/日が臨床的に有意なベネフィットをもたらし忍容性も維持できる用量であることを明確に示していると考える。

日本人 MTC 患者を対象とした試験 98 においても、バンデタニブの用量を試験 58 と同じ 300 mg/日とした。これは、前述の第Ⅰ相試験の結果から本剤の MTD が日本人においても 300 mg

であること、試験 08 及び試験 58 の結果から、バンデタニブ 300 mg/日の有効性及び忍容性が海外で認められていることから設定した。試験 98 及び試験 58 とを併合した母集団薬物動態解析から予測された AUC_{ss} は外国人 MTC 患者と比べて日本人 MTC 患者で約 1.5 倍高かったものの、この差は試験に組み入れられた患者の体重差に起因するものである（民族差ではない）と考えられた（5.4.5項）。しかしながら、外国人 MTC 患者を対象とした試験 58 について、体重を 60kg 未満、60kg 以上に区分し、バンデタニブ投与による有害事象発現率及び重症度を比較検討した結果、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（5.4.4項）。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（臨床的安全性 2.7.4 参照）。また、試験 98 でのバンデタニブの有効性に関して、試験 58 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 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（ただし、5.4.6.2項に示すとおり、中等度の腎機能障害を有する患者では開始用量を 200 mg に減量すること）。

6.2 MTC におけるバンデタニブのリスク

主要な評価資料となる試験 58 及び試験 98 におけるバンデタニブの安全性プロファイル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薬としての薬理作用に関連するものであった。経時的な累積毒性の証拠はなく、いずれも標準的な治療法、減量、休薬又は投与中止により管理可能であり、MTC 治療におけるバンデタニブの忍容性は許容できるものであった。

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。発疹の全般的発現率は高いものの、グレード 3 以上の発疹の発現率は 7.4%（試験 58）、14.3%（試験 98、データカットオフ日：2013 年 12 月 10 日）及び 21.4%（試験 98、データカットオフ日：2014 年 7 月 22 日）にすぎず、長期的に投与しても皮膚反応の発現例が多くなることはない。なお、バンデタニブで発現する発疹の 1 つに光線過敏性反応があり、一部の患者で日光に曝露された皮膚部分に限って発疹が発症する。バンデタニブを投与中の患者には、日光曝露を避け、屋外に出るときは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。下痢はバンデタニブ投与例におけるグレード 3 以上の事象として最もよくみられた事象であったが、下痢が原因のバンデタニブ投与中止率は試験 58 で 0.9 %にすぎず、試験 98 では下痢が原因の投与中止例はなかった。下痢の治療法としては、止瀉薬投与と輸液及び電解質是正を必要に応じて行うことが推奨される。重度の下痢が発現した場合は、本剤の投与を中止し適切な処置を行うこと。なお、下痢による脱水、電解質異常があらわれることがあるので、必要に応じて電解質測定を行う必要がある。

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。QTc 延長のリスクがある薬剤を併用する際は注意して投与する必要がある。薬物動態-薬力学モデリングの結果に基づくと、投与開始から 6 週間経過以降は QTc 延長が生じにくいと予想され、特に重大な電解質失調がある患者では生じやすい。

過去に実施された NSCLC 試験でバンデタニブを投与された患者に ILD が発現しており、特に日本人患者での発現が高頻度で認められている。これまでのデータでは、MTC の治療で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、MTC の治療で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、適切な処置を行うことを添付文書に記載し注意喚起を行う予定である。

6.3　全般的なベネフィット-リスク評価

MTC はまれな疾患であり、国内において有効又は承認されている治療法はない。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 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。この結果を基に、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た。国内で実施した非盲検第Ⅰ/Ⅱ相試験である試験 98 においては、安全性プロファイルは試験 58 とほぼ同様であり、開始用量 300 mg の忍容性は許容可能であった。有効性（ORR、腫瘍サイズの変化率、及び PFS）の結果は試験 58 と類似しており、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。

試験 98 及び試験 58 とを併合した母集団薬物動態解析から予測された AUC_{ss} は外国人 MTC 患者と比べて日本人 MTC 患者で約 1.5 倍高かったものの、この差は試験に組み入れられた患者の体重差に起因するものである（民族差ではない）と考えられた。しかしながら、外国人 MTC 患者を対象とした試験 58 について、体重を 60 kg 未満（試験 98 のほとんどの患者がこれに相当する）、60 kg 以上に区分し、バンデタニブ投与による有害事象発現率及び重症度を比較検討した結果、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。したがって、安全性モニタリングの実施、及び毒性を管理することは、体重の違いによって異なることはないと考える。バンデタニブの忍容性プロファイルは、数ヶ月から数年にわたる長期投与を可能にするものと考えられるが、それは、進行癌を抱えながらも長期にわたり生存可能な局所進行又は転移性 MTC 患者にとって重要である。

結論として、バンデタニブは、明らかかつ一貫したベネフィット、及び長期投与を可能にする安全性プロファイルにより、切除不能な局所進行又は転移性 MTC の患者のアンメットニーズを満たす薬剤であり、全体としてバンデタニブは日本人 MTC 患者にとって好ましいベネフィット-リスク・プロファイルを有すると考える。

7　　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 signaling 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.

Cleeland and Ryan 1994

Cleeland CS and Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. Ann Acad Med Singapore 1994;23(2):129-138.

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 proto-oncogene 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 (3): 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;158:239-246.

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

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; 28 (14): 2323-2330.

Marsh et al 1996

Marsh DJ, Learoyd DL, Andrew SD, et al. Somatic mutations in the RET proto-oncogene in sporadic medullary thyroid carcinoma. Clin Endocrin 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, Healey CS, et al. Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. Nature 1993;363:458-60.

NCCN 2013

NCCN Guidelines, Thyroid Carcinoma, version 2.2013

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 metastasis. 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 (9);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.