2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

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 5
概括 7
1. 背景及び概観 7
1.1 市販用製剤の開発 7
1.2 分析法 8
2. 個々の試験結果の要約 9
2.1 試験結果要約 11
2.1.1 非臨床試験 11
2.1.1.1 試験 PH/E/9224/WMB/5 11
2.1.1.2 試験 PH/E/9719/WMB/1 11
2.1.2 生物薬剤学試験 11
2.1.2.1 試験 01（試験 D4200C00001／試験 6474IL/0001） 11
2.1.2.2 試験 24（試験 D4200C00024／試験 6474IL/0024） 12
2.1.2.3 試験 30（試験 D4200C00030／試験 6474IL/0030） 13
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 18
3.1 臨床試験用製剤の導入及び製剤間比較（bridging）：第Ⅰ相試験用製剤～第Ⅲ相試験用あるいは市販用製剤 18
3.1.1 第Ⅰ相試験用製剤 18
3.1.2 海外の前期第Ⅱ相試験用製剤 18
3.1.3 海外の後期第Ⅱ相試験用製剤、海外の第Ⅲ相試験用製剤及び市販用製剤 19
3.2 バンデタニブの吸収に及ぼす外因性の要因 22
3.2.1 食事の影響 22
3.2.2 生理学的 pH における *in vitro* 溶出プロファイル 22
3.3 静脈内投与時の薬物動態及び絶対バイオアベイラビリティを検討しなかった根拠 22
4. 付録 23
4.1 生体試料分析法 23
4.1.1 緒言 23
4.1.2 バンデタニブの生体試料分析法 29
4.1.2.1 緒言 29
4.1.2.2 アストラゼネカで最初に確立したヒト血漿中バンデタニブ濃度測定法（試験 KPV011） 30
4.1.2.3 アストラゼネカで確立したヒト血漿中バンデタニブ濃度測定法（改良法）（試験 KPV027） 31

4.1.2.4 [redacted] でのヒト血漿中バンデタニブ濃度測定法のバリデーション（試験 KPV022） 32
4.1.2.5 [redacted] における血漿中バンデタニブ及びゲフィチニブ濃度同時測定法のバリデーション（試験 KPV032） 33
4.1.2.6 [redacted] におけるヒト血漿中バンデタニブ濃度測定法のバリデーション（試験 KPV084） 34
4.1.2.7 [redacted] におけるヒト血漿中バンデタニブ、*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体濃度測定法のバリデーション（試験 KPV055） 34
4.1.2.8 [redacted] におけるヒト血漿の限外濾過液中バンデタニブ及び *N*-脱メチル体濃度測定法のバリデーション（試験 KPV062） 37
4.1.2.9 [redacted] におけるヒト尿中バンデタニブ濃度測定法のバリデーション（試験 KPV031） 37
4.1.2.10 [redacted]におけるヒト血漿中バンデタニブ濃度測定法のバリデーション（8260203） 38
4.1.3 臨床試験でのバンデタニブ、*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の生体試料分析における品質管理 39
4.1.3.1 血漿中バンデタニブ濃度測定 39
4.1.3.2 血漿中 *N*-脱メチル体濃度測定 42
4.1.3.3 血漿中 *N*-オキシド体濃度測定 43
4.1.4 オンダンセトロンの生体試料分析における品質管理 43
4.1.4.1 血漿中オンダンセトロン濃度測定 43

表目次

表 1 本項に記載する薬物動態データを得た非臨床試験の要約と参照先 10
表 2 本項に記載する薬物動態データを得た生物薬剤学試験の要約と参照先 10
表 3 各種製剤を投与したときのバンデタニブの薬物動態パラメータ（AUC、C_{max} 及び $t_{½}$）（試験 30） 15
表 4 バイオアベイラビリティの製剤間比較（力価による補正無し） 16
表 5 バイオアベイラビリティの製剤間比較（実際の力価に応じて補正） 17
表 6 臨床試験及び各試験で用いられた製剤の一覧 20
表 7 臨床試験で用いた生体試料分析法の要約表 24
表 8 アストラゼネカで最初に確立したヒト血漿中バンデタニブ濃度測定法における真度と精度（試験 KPV011） 30
表 9 試験 KPV011 におけるバンデタニブの試料中安定性に関する要約 31
表 10 試験 KPV011 におけるバンデタニブの試料中安定性 31
表 11 アストラゼネカで確立したヒト血漿中バンデタニブ濃度測定法（改良法）の真度及び精度（試験 KPV027） 32
表 12 [redacted] でのヒト血漿中バンデタニブ濃度測定法のバリデーションにおける真度及び精度（試験 KPV022） 33
表 13 血漿中バンデタニブ及びゲフィチニブ濃度同時測定法の真度及び精度（試験 KPV032） 33
表 14 試験 KPV032 におけるバンデタニブの安定性評価 33

表 15　ヒト血漿中バンデタニブ濃度測定法の真度及び精度（試験 KPV084）.....34
表 16　試験 KPV084 における安定性評価.....34
表 17　ヒト血漿中濃度測定法の真度及び精度（試験 KPV055）.....35
表 18　標準液中での安定性（試験 KPV055）.....35
表 19　試験 KPV055 における安定性評価.....36
表 20　ヒト血漿の限外濾過液中濃度測定法の真度及び精度（試験 KPV062）.....37
表 21　試験 KPV062 における安定性評価.....37
表 22　ヒト尿中バンデタニブ濃度測定法の真度及び精度（試験 KPV031）.....38
表 23　試験 KPV031 における安定性評価.....38
表 24　血漿中バンデタニブ濃度測定法の真度及び精度（8260203）.....39
表 25　血漿中バンデタニブ濃度測定における QC 試料の測定結果の要約.....39
表 26　血漿中 *N*-脱メチル体濃度測定における QC 試料の測定結果の要約.....42
表 27　血漿中 *N*-オキシド体濃度測定における QC 試料の測定結果の要約.....43
表 28　血漿中オンダンセトロン濃度における QC 試料の測定結果の要約.....43

図目次

図 1　雄イヌ（ビーグル）に絶食条件下、第Ⅰ相試験用製剤（力価：200 mg、ロット番号：P/1427/45）×2 錠及び海外の前期第Ⅱ相試験用製剤（力価：400 mg、ロット番号：P/1589/50）×1 錠を投与したときの血漿中バンデタニブ濃度推移（平均±標準誤差、n=12）（PH/E/9224/WMB/5）.....19
図 2　雄イヌ（ビーグル）に絶食条件下、海外の前期第Ⅱ相試験用製剤（力価：300 mg、ロット番号：P/1668/14）及び海外の後期第Ⅱ相試験用製剤（力価：300 mg、ロット番号：P/4021/15）をそれぞれ 1 錠ずつ投与したときの血漿中バンデタニブ濃度推移（平均±標準誤差、n=7）（PH/E/9719/WMB/1）.....20

略語及び専門用語一覧

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
AUC	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
BCS	Biopharmaceutics Classification System
CI	信頼区間
CL/F	経口クリアランス
C_{max}	最高血漿中濃度
CV	変動係数
ECG	心電図
EDTA	エチレンジアミン四酢酸
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
ICH	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
MS	質量分析
MS/MS	タンデム型質量分析
NA	該当せず
NC	算出せず
NSCLC	非小細胞肺癌
PUF	血漿の限外濾過液
QC	品質管理
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。
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間
$t_{½}$	消失半減期
UV	紫外
V_{ss}/F	経口投与後の定常状態における分布容積

本文書における取り決め

試験番号

本資料で取り上げる主要な治験については、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「臨床薬理試験」（臨床概要の 2.7.2 項）の 2.1.5.1 項のデータを参照する場合、「臨床薬理試験 2.7.2.2.1.5.1 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。

概括

バンデタニブの体内動態において、臨床上問題となるような食事の影響は認められなかった。したがって、本剤は食事の有無にかかわらず投与できると考えられた。

第Ⅲ相試験（試験 32、36、57 及び 58）及び第Ⅰ/Ⅱ相試験（試験 98）で使用した 100 mg 錠及び 300 mg 錠の製剤成分及び配合比率は同一である。第Ⅲ相試験では、二箇所の製造所で製造した錠剤を使用した。一箇所は開発用パイロットプラント（[redacted]、英国）であり、もう一箇所は市販用製剤の製造所（[redacted]、プエルトリコ）である。この二箇所の製造所は、製造工程、製造機器／操作原理及びスケールが同じであり、市販用製剤と製剤成分及び配合比率は同一の 100 mg 錠を製造した。海外の後期第Ⅱ相試験及び海外の第Ⅲ相試験用製剤の 300 mg 錠、並びに市販用製剤の 100 mg 錠の成分及び分量は同一であるため、生物学的同等性試験は実施していない。

In vitro 及び臨床検討の組み合わせにより、溶出試験法及びその規格を確立した。当該溶出試験法を用い、規格を満たす市販用製剤においては、一貫したバンデタニブ曝露量を保証できるものと考える。

動物を用いた試験でバンデタニブを持続注入したところ、注射部位に炎症が認められたため、ヒトにバンデタニブを静脈内投与する試験は実施していない。しかしながら、試験 30 において、海外の後期第Ⅱ相試験用製剤の 300 mg 錠及び錠剤変種をヒトに投与したときのバンデタニブの体内動態は、対照として用いた経口液剤での体内動態とほぼ同様であった。

生体試料分析は、バリデーション試験実施済みの分析法を用いて行い、全ての分析が真度及び精度に関する要件を満たしていることを確認した。

1. 背景及び概観

本項には、製剤の開発、用いた生体試料分析法の詳細、そのバリデーション試験結果及び実試料の測定時における QC 試料の測定結果を示す。さらに、非臨床試験及び生物薬剤学試験の結果を要約する。

生物薬剤学試験の概要には、試験 01（固形悪性腫瘍患者を対象とした用量漸増単回及び反復投与第Ⅰ相試験）、試験 24（食事の影響試験）及び試験 30（4 種の錠剤変種及び経口液剤を投与したときのバンデタニブの曝露量の評価試験）を記載する。

非臨床薬物動態試験については、薬物動態試験の概要文 2.6.4 項を参照のこと。

1.1 市販用製剤の開発

「カプレルサ®錠」とは、市販後に供給される製剤（錠剤）のことを指す。

本項には、製剤の開発について記載する。また、臨床試験プログラムを通して用いた錠剤の製剤間比較（bridging）について記載する（第 2 部 P.2.2 項及び第 3 部 P.2.2 項を参照）。

本剤の錠剤変種を健康被験者に投与し（試験 30）、バンデタニブの曝露量に対する処方及び製造工程の影響について検討を行った。このとき、海外の後期第Ⅱ相試験用製剤（錠剤変種 A）を標準製剤として投与した。

製剤の変更（第Ⅰ相試験用製剤及び海外の前期第Ⅱ相試験用製剤から海外の第Ⅲ相試験用製剤への変更）は、臨床試験プログラムの拡大に伴う治験薬の需要の増大に応えるために実施した。例えば、治験薬の使用期限の延長あるいはより大きな生産ロットを確立する必要があったためである。*In vitro* 試験又は非臨床試験からバンデタニブの曝露量は新製剤と旧製剤とで同等であることが示唆されていたことから、これらの製剤は、相対バイオアベイラビリティ試験を実施することなく臨床試験に導入した。

原薬及び製造工程における変更が、本剤投与時のバンデタニブの曝露量に及ぼす影響を *in vivo* にて評価したが、その戦略について説明する。当該戦略として、先ず、生物薬剤学的に最も高リスクの変更を組み込んだ錠剤の変種を製造した。次に錠剤変種を識別可能な（clinical relevant）溶出試験法を確立した。また、健康被験者を対象とした臨床試験（試験 30）を実施し、海外の第Ⅲ相試験用製剤を投与した主要な臨床試験（試験 58）で見られたのと同等の安全性と有効性を保証する溶出試験の規格を設定した。

第Ⅲ相試験（試験 58）で用いた海外の第Ⅲ相試験用製剤 300 mg 錠は市販後の供給を意図して製造した海外の市販用製剤 300 mg 錠及び市販用製剤 100 mg 錠と製剤処方が同一である。また、国内の第Ⅰ/Ⅱ相試験（試験 98）では市販用製剤 100 mg 錠を用いた。

海外の第Ⅲ相試験で使用した錠剤は二箇所の製造所から供給された錠剤であった。一箇所は開発用パイロットプラント（[redacted]、英国）であり、もう一箇所は市販用製剤の製造所（[redacted]プエルトリコ）である。この二箇所の製造所では、製造工程、製造機器／操作原理及びスケールが同じであり、市販用製剤と製剤処方が同一の 100 mg 及び 300 mg 錠を製造した。市販用製剤を製造する製造所で製造した錠剤は、溶出試験を用いて、パイロットプラントで製造した錠剤と同等であることを確認した後、直接臨床試験プログラムに導入した。

1.2 分析法

血漿中バンデタニブ濃度は、高速液体クロマトグラフィー/タンデム型質量分析（HPLC-MS/MS）法を用いて定量した。内標準物質、液体クロマトグラフィーの溶出条件及び検量線範囲を変更することで分析法の改良を行った。また、バンデタニブの開発期間中に、生体試料分析の実施施設をアストラゼネカから外部委託施設に変更した。さらに、血漿、尿及び血漿の限外濾過液（PUF）中におけるバンデタニブ及び代謝物の濃度測定法を確立した。対照薬又は併用薬として用いたゲフィチニブ及びオンダンセトロンの生体試料中分析法を確立し、臨床試験で得られた検体の分析に用いた。

4.1項には、バンデタニブ並びにその代謝物である *N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の分析法を要約し、定量限界、検量線範囲及びバリデーション試験の参照先を示す。また、バリデーション試験で評価したバンデタニブ及びその代謝物の分析法の真度及び精度も示す。

バンデタニブの開発期間中に実施した生体試料分析（アストラゼネカ又は外部委託施設にて実施）では、実試料とともに QC 試料も測定し、各分析バッチで真度及び精度に問題がないことを確認した。QC 試料の測定結果は各治験総括報告書の補遺に記載した。これら QC 試料の測定結果を4.1項に要約する。

2. 個々の試験結果の要約

本項の要約表には、*in vivo* データが得られた主要な試験の一覧を示し、試験内容を要約する。また、2.1項に記載する個々の試験結果の要約の参照先も併せて記載する。

3項では、臨床試験で用いた製剤又は市販用製剤に関する生物学的同等性及びバンデタニブの吸収に及ぼす外因性要因の影響について考察を行う。

4項（付録）には、バンデタニブの臨床試験で用いた生体試料分析法に関する概要表を示す。

溶出試験の開発及び溶出試験で得られた結果に関する情報は、第 3 部 P.2.2 項及び第 2 部 P.2.2 項を参照のこと。

表1　　本項に記載する薬物動態データを得た非臨床試験の要約と参照先

試験番号	試験内容の要約	動物種	参照先
相対バイオアベイラビリティ試験			
PH/E/9224/WMB/5	第Ⅰ相試験用製剤（200 mg 錠×2 錠）及び海外の前期第Ⅱ相試験用製剤（400 mg 錠×1 錠）をイヌに絶食条件下で投与したときのバイオアベイラビリティの比較	イヌ（ビーグル、絶食条件下）	2.1.1.1項及び第 4 部 2.2.2.6 項
PH/E/9719/WMB/1	海外の前期第Ⅱ相試験用製剤（300 mg 錠）及び海外の後期第Ⅱ相試験用製剤（300 mg 錠）をイヌに絶食条件下で投与したときのバイオアベイラビリティの比較	イヌ（ビーグル、絶食条件下）	2.1.1.2項及び第 4 部 2.2.2.7 項

表2　　本項に記載する薬物動態データを得た生物薬剤学試験の要約と参照先

試験番号	試験内容の要約	被験者（被験者数）	用量	参照先
生物薬剤学試験				
D4200C00001 6474IL/0001 （試験 01）	忍容性及び安全性を評価するための用量漸増単回及び反復経口投与試験	悪性固形腫瘍患者 （n=77）	50 mg、100 mg、200 mg、300 mg、500 mg 及び 600 mg 第 I 相試験用製剤（25、100 及び 200 mg 錠）	2.1.2.1 項及び第 5 部 3.3.2.1 項
D4200C00024 6474IL/0024 （試験 24）	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の検討	健康被験者 （男性：n=15、女性：n=1、計：n=16）	300 mg（単回投与） 海外の後期第 II 相試験用製剤（300 mg 錠）	2.1.2.2 項及び第 5 部 3.1.1.1 項
D4200C00030 6474IL/0030 （試験 30）	4 種の錠剤変種及び経口液剤を投与したときのバンデタニブの曝露量評価	健康被験者 （男性：n=21、女性：n=2、計：n=23）	300 mg（単回投与） 海外の後期第 II 相試験用製剤（300 mg 錠）	2.1.2.3 項及び第 5 部 3.1.3.1 項

2.1 試験結果要約

関連する非臨床試験（2.1.1項）及び生物薬剤学試験（2.1.2項）の結果を本項に要約する。

2.1.1 非臨床試験

2.1.1.1 試験 PH/E/9224/WMB/5

第Ⅰ相試験用製剤（200 mg 錠×2 錠）及び海外の前期第Ⅱ相試験用製剤（400 mg 錠×1 錠）をイヌに絶食条件下で経口投与したときの経口バイオアベイラビリティの比較

詳細は試験報告書（第 4 部 2.2.2.6 項）を参照のこと。

イヌに第Ⅰ相試験用製剤（200 mg 錠×2 錠）及び海外の前期第Ⅱ相試験用製剤（400 mg 錠×1 錠）を絶食条件下で経口投与したときの相対バイオアベイラビリティを評価した。吸収量及び吸収速度の指標である血漿中バンデタニブ濃度－時間曲線下面積（AUC）及び最高血漿中バンデタニブ濃度（C_{max}）から判断し、検討した 2 種の製剤は同程度のバイオアベイラビリティを示すことが確認された。

2.1.1.2 試験 PH/E/9719/WMB/1

海外の前期第Ⅱ相試験用製剤（300 mg 錠×1 錠）及び海外の後期第Ⅱ相試験用製剤（300 mg 錠×1 錠）をイヌに絶食条件下で経口投与したときの経口バイオアベイラビリティの比較

詳細は試験報告書（第 4 部 2.2.2.7 項）を参照のこと。

イヌに海外の前期第Ⅱ相試験用製剤（300 mg 錠×1 錠）及び海外の後期第Ⅱ相試験用製剤（300 mg 錠×1 錠）を絶食条件下で経口投与したときの相対バイオアベイラビリティを評価した。吸収量及び吸収速度の指標である AUC 及び C_{max} から判断し、検討した 2 種の製剤は同程度のバイオアベイラビリティを示すことが確認された。

2.1.2 生物薬剤学試験

2.1.2.1 試験 01（試験 D4200C00001／試験 6474IL/0001）

表題：固形悪性腫瘍患者を対象とした非盲検用量漸増単回及び反復投与第Ⅰ相試験

詳細は試験 01 の治験総括報告書（第 5 部 3.3.2.1 項）を参照のこと。

主要目的：

バンデタニブを用量漸増にて単回経口投与、及び病勢進行が認められるまで連日経口投与したときの忍容性及び安全性を評価する

副次的目的：

1. 進行固形悪性腫瘍患者にバンデタニブを単回及び反復経口投与したときのバンデタニブの体内動態を検討する。
2. 可能であれば MTD を求める。

3. 生物学的活性を確認し、生物学的に活性を示す最小用量を検討するため、サロゲートマーカーへのバンデタニブの影響を評価する。
4. バンデタニブによる抗腫瘍効果（腫瘍の大きさ及び血清腫瘍マーカーに基づく評価）を評価する。

被験者：

他の治療によって効果が得られなかった患者、又は適切な標準治療法がない男性及び女性固形悪性腫瘍患者を対象とした。症例数は最大 100 症例を計画し、用量漸増により必要となる用量レベル数に応じて症例数を変更した。

試験デザイン：

本試験は、固形悪性腫瘍患者にバンデタニブを単回経口投与した後、増悪まで連日経口投与したときの忍容性及び安全性を評価するための非盲検多施設共同用量漸増試験である。本試験 01 は欧米にて実施し、試験デザインがほぼ同様の試験 43 を日本で実施した。ただし、試験 43 では検討した用量に 400 mg が含まれており、試験 01 で用いた 500 mg 及び 600 mg は検討しなかった。本項には試験 01 の結果のみ記載する。

結果：

合計 77 例の患者が組入れられた。年齢は 28～82 歳であった。57.1%の患者が男性で、患者の多く（85.7%）が白人であった。各投与群における被験者数は、50 mg 群が 9 例、100 mg 群が 19 例、200 mg 群が 8 例、300 mg 群が 25 例、500 mg 群が 8 例、600 mg 群が 8 例であった。

経口投与後のバンデタニブの吸収は緩徐で持続し、t_{max} は 2~24 時間であった。各用量における曝露量には大きな個体間変動が認められたものの、曝露量は用量にほぼ比例する傾向にあった。終末相の半減期は約 10 日であり、1 日 1 回反復経口投与したときの累積係数は約 10 倍であった。また、血漿中バンデタニブ濃度が定常状態に到達するには少なくとも 28 日間の反復投与が必要であると考えられた。本試験における拡大コホートから得られたデータを評価したところ、血漿中バンデタニブ濃度と QTc 延長との間に概ね線形な関係が認められた。

結論：

バンデタニブを 300 mg/日までの用量で反復経口投与したとき、投与開始後 28 日目までに認められた有害事象は許容し得るものであり、良好な忍容性が確認された。

2.1.2.2 試験 24（試験 D4200C00024／試験 6474IL/0024）

表題：健康被験者に ZD6474 を単回経口投与したときの ZD6474 の体内動態に及ぼす食事の影響及び体内動態における個体内変動を検討する無作為化、非盲検、単施設、3 期クロスオーバー、第Ⅰ相試験

詳細は試験 24 の治験総括報告書（第 5 部 3.1.1.1 項）を参照のこと。

主要目的：

バンデタニブの経口製剤を単回経口投与したときの、バンデタニブの吸収速度及び吸収量に及ぼす食事の影響を検討する。なお、評価項目は AUC、C_{max}、t_{max}、$t_{½}$、CL/F、V_{ss}/F、$AUC_{(0\text{-}tmax)}$及び $AUC_{(0\text{-}72)}$とする。

副次的目的：

1. バンデタニブを食後及び空腹時に単回経口投与したときの、バンデタニブの体内動態における個体内変動を評価する。
2. 被験者の安全性（臨床症状、ECG、心拍数、血圧、血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査）を評価する。

被験者：

16 例の健康被験者を試験に組み入れた。

試験デザイン：

本試験は無作為化、非盲検、単施設、3 期クロスオーバー試験である。被験者は 2 つの投与群の一方に無作為に割り付けられた。両群とも、3 期に渡りバンデタニブの投与を受けた。第 1 群は、第 1 期にバンデタニブの空腹時投与を受けた後、第 2 期及び第 3 期に標準高脂肪食を摂取した 30 分後にバンデタニブの投与を受けた（バンデタニブの用量はいずれも 300 mg）。第 2 群は、第 1 期に標準高脂肪食を摂取した 30 分後にバンデタニブの投与を受けた後、第 2 期及び第 3 期にバンデタニブの空腹時投与を受けた（バンデタニブの用量はいずれも 300 mg）。

結果：

本試験には計 16 例の被験者が組入れられた。内訳は男性が 15 例、女性が 1 例であった。全例が少なくとも 1 回、バンデタニブの投与を受けており、主解析における対象症例として取り扱った。16 例中 15 例が試験を完了した。バンデタニブを 300 mg の用量で食後及び空腹時に投与したとき、バンデタニブの AUC には食事による有意な影響は認められなかった。バンデタニブの C_{max} には、空腹時投与に比べ、食後投与で僅かな（11%）減少が認められたものの、当該影響が臨床上特に問題となる可能性は低いと考えられた。空腹時投与したときの t_{max}（中央値）に比べ、食後投与の値は若干遅延したものの、個々の被験者で評価したところ、バンデタニブの吸収に食事が影響を及ぼすことを示唆するような一貫した傾向は認められなかった。バンデタニブの AUC 及び C_{max} における個体内標準偏差はそれぞれ 0.08 及び 0.11 であり、バンデタニブの曝露量における個体内変動は概ね小さいことが示唆された。

結論：

バンデタニブの曝露量は食事による影響を受けないことが示された。また、バンデタニブの曝露量における個体内変動は概ね小さいことが示唆された。

2.1.2.3　試験 30（試験 D4200C00030／試験 6474IL/0030）

健康被験者を対象として ZD6474 の 4 種の錠剤変種及び経口液剤を投与したときの ZD6474 の体内動態及び曝露量を評価するための無作為化、非盲検、不完全クロスオーバー、第 I 相試験

詳細は試験 30 の治験総括報告書（第 5 部 3.1.3.1 項）を参照のこと。

主要目的：

バンデタニブの経口液剤（パートⅠ）及び 4 種の錠剤変種（パートⅡ）を投与したときの血漿中バンデタニブ濃度推移を評価する（第 2 部 P.2.2.3 項参照）。

試験 30 で評価した錠剤変種を以下に示す。

A：300 mg 錠（海外の後期第Ⅱ相試験用製剤、製剤番号 [redacted]）

B：通常より [redacted] 300 mg 錠（海外の後期第Ⅱ相試験用製剤）

C：通常より[redacted] 300 mg 錠（海外の後期第Ⅱ相試験用製剤）

D：[redacted] 300 mg 錠（海外の後期第Ⅱ相試験用製剤）

副次的目的：

1. バンデタニブの経口液剤を単回投与したときの AUC、$AUC_{(0\text{-}840)}$、$AUC_{(0\text{-}t)}$、C_{max} 及び $t_{½}$並びにバンデタニブの 4 種の錠剤変種を単回投与したときの AUC、C_{max} 及び $t_{½}$を評価する。
2. 被験者の安全性（24 時間モニター心電図、有害事象、血圧、心拍数、血液生化学的検査、血液学的検査及び尿検査）を評価する。

被験者：

本試験には計 16 例の健康被験者を組み入れることとした。

試験デザイン：

本試験は 2 つのパートから成る非盲検試験である。パートⅠは 1 期のみから成り、各被験者にバンデタニブの経口液剤（用量：300 mg）を単回経口投与した（第 1 期）。パートⅡでは、3 期（第 2 期、第 3 期及び第 4 期）から成る無作為化、非盲検、不完全クロスオーバーデザインを用いた。パートⅡにおいて、各被験者は 3 期（第 2 期、第 3 期及び第 4 期）に渡りバンデタニブの 4 種の経口錠剤（用量：300 mg）のうち 3 製剤をそれぞれ単回投与された。各被験者はパートⅡに組み入れられる前に予め定めた 3 製剤の投与順に無作為に割り付け、各被験者で経口液剤を含め、異なる 4 製剤が投与されるようにした。なお、バンデタニブの $t_{½}$を考慮し、各期の間に最低 5 週間の休薬期間を設定した。パートⅠ、パートⅡともに、被験者は各期でバンデタニブの投与を受けた後、少なくとも 24 時間施設に滞在した。安全性及び薬物動態評価をパートⅠでは 6 週間、パートⅡでは 5 週間実施した。

結果：

計 23 例の健康被験者が本試験に組み入れられ、予め定めた投与順に無作為に割り付けられた。23 例中 12 例が 4 期全てを完了し、11 例は試験途中で脱落した。脱落の主な理由は同意撤回（5 例）であった。

経口液剤及び 4 種の錠剤変種 A～D を投与したときの薬物動態パラメータ（AUC、C_{max} 及び $t_{½}$）を表 3に要約する。バンデタニブの経口液剤（用量：300 mg）を単回投与したとき、t_{max} の中央値は 8 時間（範囲：6～18 時間）であった。AUC 及び C_{max} の幾何平均はそれぞれ 28700 ng·h/mL 及び 169.9 ng/mL であった。バンデタニブの錠剤変種 A（標準製剤）を投与したときの AUC 及び C_{max} の幾何平均はそれぞれ 34530 ng·h/mL 及び 183.8 ng/mL であり、経口液剤に比べ高い曝露量が得られた。錠剤変種 B、C、D の AUC 及び C_{max} は標準製剤の約 85～90%であった。以上のデータから、標準製剤の組成及び製造工程に一部変更（錠剤変種 B、C、D）を加えても、バンデタニブの曝露量に著しい影響はないことが示唆された。

表3　　各種製剤を投与したときのバンデタニブの薬物動態パラメータ（AUC、C_{max} 及び $t_{½}$）（試験 30）

		AUC（ng·h/mL）		C_{max}（ng/mL）		$t_{½}$（h）	
	例数 [a]	幾何平均	CV（%）	幾何平均	CV（%）	幾何平均	CV（%）
経口液剤	15	28700	28.30	169.9	26.67	231.5	24.47
錠剤変種 A	10	34530	23.02	183.8	29.37	228.1	18.36
錠剤変種 B	10	30330	22.62	163.1	32.87	221.7	30.71
錠剤変種 C	11	30080	31.68	157.8	20.72	231.0	32.07
錠剤変種 D	9	31010	28.25	159.4	45.30	226.3	15.44

a　：液剤の投与（第 1 期）を完了し、1 種以上の錠剤を投与され、血漿中バンデタニブ濃度推移が評価可能であった被験者を解析対象とした。
CV：変動係数

追加統計解析

試験終了後、追加で統計解析を実施し、試験 30 で検討したバンデタニブの異なる製剤（経口液剤及び 4 種の錠剤）を更に比較・検討した。本追加統計解析の結果を表 4（錠剤の力価による補正なしの結果）及び表 5（実際の錠剤の力価に応じて補正した結果）に示す。本解析結果を評価する上で、全ての被験者が経口液剤投与は受けているが、錠剤は 4 種の変種を全て投与されている訳ではないことに留意する必要がある。

経口液剤を標準製剤と定義し、AUC 及び C_{max} について経口液剤投与時の幾何平均に対する各錠剤投与時の幾何平均の比及び 90%信頼区間（90%CI）を算出した。AUC、$AUC_{(0-t)}$及び C_{max} を対数変換した後、線形混合効果モデルに当てはめた。幾何平均の比に対する 90%CI は、個々の値を対数変換した値から平均の差及びその 90%CI を算出し、逆対数変換した。混合効果モデルには、投与製剤を固定効果として組み込み、被験者を変量効果として組み込んだ。すなわち、製剤の影響は、被験者内で生じる製剤間の差の母平均（推定値）として得られる。本試験における健康被験者で得られる結果は、患者集団においても当てはまると考えられる。

当該追加統計解析から、4 種の錠剤変種を投与したときの *in vivo* での吸収特性はいずれも経口液剤とほぼ同様であり、AUC 及び C_{max} の幾何平均の比並びにその 90%CI は 0.8～1.25（すなわち、生物学的同等性試験の基準）の範囲内であることが確認された。したがって、検討した 4 種の錠剤はいずれも経口液剤と生物学的に同等であると結論付けられた。さらに、AUC 及び C_{max} について経口液剤に対する 4 種の錠剤の比を実際の力価に応じて補正したところ、AUC の比は 1.04～1.09 であり、C_{max} の比は 0.95～1.02 であった。

表4　　バイオアベイラビリティの製剤間比較（力価による補正無し）

薬物動態パラメータ	例数	試験製剤（錠剤）	標準製剤（経口液剤）	幾何平均の比	90 %信頼区間
		錠剤変種 A（300 mg）	経口液剤（294 mg）		
$AUC_{(0\text{-}t)}$[a]（ng·h/mL）	10	28637.67	26509.90	1.08	(1.01, 1.15)
AUC[a]（ng·h/mL）	10	31429.61	28701.71	1.10	(1.03, 1.17)
C_{max}[a]（ng/mL）	10	177.30	169.94	1.04	(0.95, 1.14)
t_{max}[b]（h）	10	8.8（38.64）	9.1（41.38）		
$t_{½}$[b]（h）	10	231.4（17.01）	238.1（26.02）		
		錠剤変種 B（292 mg）	経口液剤（294 mg）		
$AUC_{(0\text{-}t)}$[a]（ng·h/mL）	10	27973.41	26509.90	1.06	(0.99, 1.12)
AUC[a]（ng·h/mL）	10	31210.17	28701.71	1.09	(1.02, 1.16)
C_{max}[a]（ng/mL）	10	161.48	169.94	0.95	(0.87, 1.04)
t_{max}[b]（h）	10	10.3（31.64）	9.1（41.38）		
$t_{½}$[b]（h）	10	232.1（36.34）	238.1（26.02）		
		錠剤変種 C（302 mg）	経口液剤（294 mg）		
$AUC_{(0\text{-}t)}$[a]（ng·h/mL）	11	27934.20	26509.90	1.05	(0.99, 1.12)
AUC[a]（ng·h/mL）	11	31057.97	28701.71	1.08	(1.02, 1.15)
C_{max}[a]（ng/mL）	11	167.40	169.94	0.99	(0.90, 1.07)
t_{max}[b]（h）	11	10.6（48.01）	9.1（41.38）		
$t_{½}$[b]（h）	11	242.1（34.55）	238.1（26.02）		
		錠剤変種 D（299 mg）	経口液剤（294 mg）		
$AUC_{(0\text{-}t)}$[a]（ng·h/mL）	9	27520.14	26509.90	1.04	(0.97, 1.11)
AUC[a]（ng·h/mL）	9	30411.61	28701.71	1.06	(0.99, 1.13)
C_{max}[a]（ng/mL）	9	163.80	169.94	0.96	(0.88, 1.06)
t_{max}[b]（h）	9	10.5（43.78）	9.1（41.38）		
$t_{½}$[b]（h）	9	228.7（15.16）	238.1（26.02）		

a：幾何平均
b：算術平均（変動係数%）

表5　　バイオアベイラビリティの製剤間比較（実際の力価に応じて補正）

薬物動態パラメータ [a]	例数	試験製剤（錠剤）	標準製剤（経口液剤）	幾何平均の比	90 %信頼区間
		錠剤変種 A	経口液剤		
$AUC_{(0-t)}$（ng·h/mL）	10	28637.67	27050.92	1.06	(0.99, 1.13)
AUC（ng·h/mL）	10	31429.61	29287.46	1.07	(1.01, 1.15)
C_{max}（ng/mL）	10	177.30	173.41	1.02	(0.93, 1.12)
		錠剤変種 B	経口液剤		
$AUC_{(0-t)}$（ng·h/mL）	10	28739.80	27050.92	1.06	(1.00, 1.13)
AUC（ng·h/mL）	10	32065.24	29287.46	1.09	(1.03, 1.17)
C_{max}（ng/mL）	10	165.91	173.41	0.96	(0.87, 1.05)
		錠剤変種 C	経口液剤		
$AUC_{(0-t)}$（ng·h/mL）	11	27749.20	27050.92	1.03	(0.96, 1.09)
AUC（ng·h/mL）	11	30852.28	29287.46	1.05	(0.99, 1.12)
C_{max}（ng/mL）	11	166.29	173.41	0.96	(0.88, 1.05)
		錠剤変種 D	経口液剤		
$AUC_{(0-t)}$（ng·h/mL）	9	27612.18	27050.92	1.02	(0.95, 1.09)
AUC（ng·h/mL）	9	30513.32	29287.46	1.04	(0.97, 1.12)
C_{max}（ng/mL）	9	164.35	173.41	0.95	(0.86, 1.04)

a　幾何平均

結論：

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。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 臨床試験用製剤の導入及び製剤間比較（bridging）：第Ⅰ相試験用製剤～第Ⅲ相試験用あるいは市販用製剤

本項には、臨床開発プログラムにおける製剤開発について記載する（第 2 部 P.2.2 項参照）。個々の臨床試験で用いた製剤を表 6に要約する。個々の試験の詳細は、第 5 部 2 項の臨床試験の一覧表を参照のこと。

3.1.1 第Ⅰ相試験用製剤

臨床試験用として最初に開発した製剤は、1 錠中に本薬 1、5 及び 25 mg をそれぞれ含有する大きさが同一の含量違いの錠剤である。これらの製剤は、白色の円形のフィルムコーティング錠であり、直径は約 6 mm である（第 2 部 P.2.2.1 項参照）。

次に高用量の投与を可能とするため、本薬を微細化し、1 錠中に本薬 25、100 及び 200 mg をそれぞれ含有する製剤を開発した。当該製剤は、白色円形のフィルムコーティング錠であり、25 及び 100 mg 錠の直径は約 11 mm、核錠質量は 500 mg である。200 mg 錠では、核錠質量を 600 mg に増加し、直径を 12 mm とした。

第 I 相試験（試験 01）で得られた薬物動態データから、これらの製剤を投与したとき、バンデタニブの安全性及び有効性の初期評価において十分、かつ一貫した血漿中薬物濃度が得られることが示された（2.1.2.1項参照）。

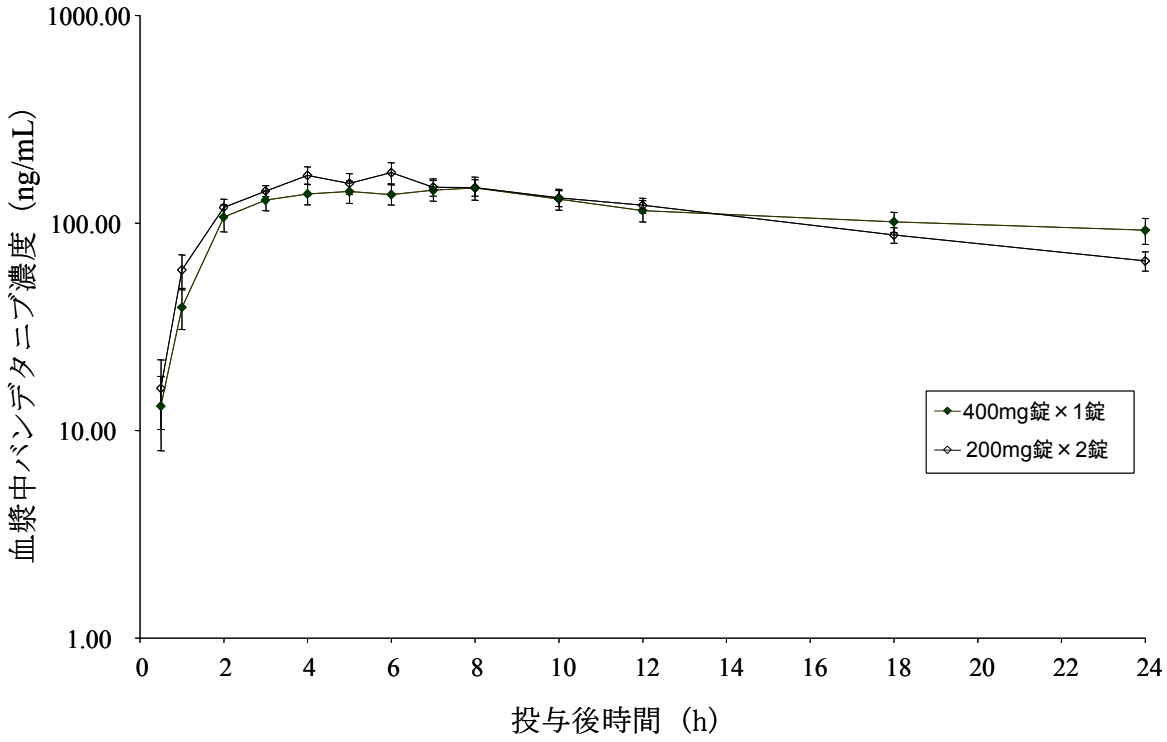
3.1.2 海外の前期第Ⅱ相試験用製剤

海外の第 II 相試験に向けてより高用量（400 mg まで）の錠剤が必要となった。新たな錠剤は臨床的要件を満たすものであり、1 錠中に本薬 100、300 及び 400 mg をそれぞれ含有する白色の楕円形のフィルムコーティング錠である（第 2 部 P.2.2.1 項参照）。

海外の前期第 II 相試験用製剤は臨床試験に直接導入した。この処方変更においては、薬物動態が変化するリスクは低いと考えた。海外の前期第 II 相試験用製剤の評価から、同様の薬物動態が得られると考え、第 I 相試験及び海外の前期第 II 相試験用製剤を比較する生物学的同等性又は相対的バイオアベイラビリティ試験は必要ないと判断した。本薬は BCS（Biopharmaceutics Classification System）に基づきクラス 2 に分類されるものの、生理学的 pH のほとんどの範囲で溶解性が高く、[redacted]にのみ溶解性が低くなる。したがって、生理学的 pH の範囲で溶解性が低い他のクラス 2 の化合物と比較し、処方変更によって薬物の溶出性及び薬物動態に影響を及ぼすリスクは低いと考えた。

雄イヌ（ビーグル）に 400 mg の用量で絶食条件下、第 I 相試験用製剤及び海外の前期第Ⅱ相試験用製剤を投与したとき（PH/E/9224/WMB/5）、製剤間でバンデタニブの曝露量に統計学的な有意差は認められなかった（図 1参照）。

図 1　　雄イヌ（ビーグル）に絶食条件下、第Ⅰ相試験用製剤（力価：200 mg、ロット番号：P/1427/45）×2 錠及び海外の前期第Ⅱ相試験用製剤（力価：400 mg、ロット番号：P/1589/50）×1 錠を投与したときの血漿中バンデタニブ濃度推移（平均±標準誤差、n=12）（PH/E/9224/WMB/5）



3.1.3　　海外の後期第Ⅱ相試験用製剤、海外の第Ⅲ相試験用製剤及び市販用製剤

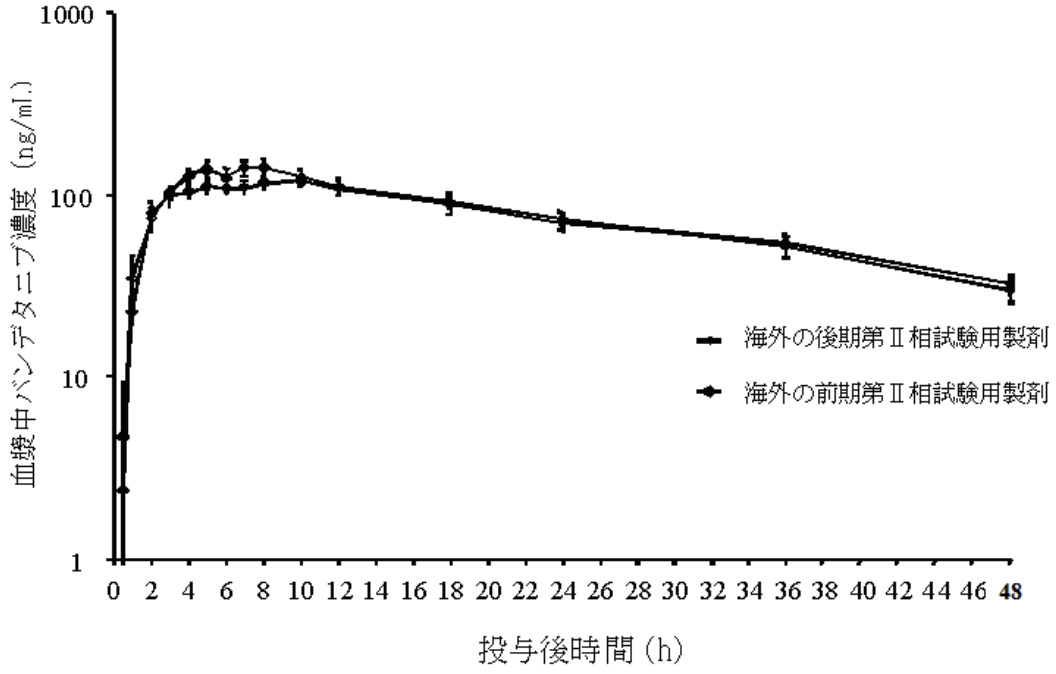
海外の第 II 相試験期間中に、従前の前期第 II 相試験用製剤から市販用に適した製剤を開発するために製剤の最適化を行った。海外の前期第 II 相試験用製剤はサイズが大きく、臨床試験では許容されるものの、市販後の患者が使用するには最適でないと考え、最適化した製剤を海外の後期第 II 相試験及び海外の第 III 相試験で使用した（第 2 部 P.2.2.1 項参照）。

広範囲にわたる検討結果に基づき、市販用製剤に向けて原薬含有率が [redacted] 打錠する錠剤を開発し、当該錠剤を海外の後期第 II 相試験及び海外の第 III 相試験に使用した。海外の後期第 II 相試験用製剤は、1 錠中に本薬 50、100 及び 300 mg をそれぞれ含有する錠剤であり、100 及び 300 mg 錠についてはその後の海外の第 III 相試験に使用した。なお、300 mg 錠については、従前の錠剤と識別を可能にし、外観を改善するために形状をわずかに変更した。

なお、海外の後期第 II 相試験及び海外の第 III 相試験用製剤、並びに市販用製剤 100 mg 錠の成分及び分量は同一であり、患者での本薬の薬物動態が同様であることを保証するためのこれら製剤間の生物学的同等性又は相対的バイオアベイラビリティ試験は必要ないと判断した。

雄イヌ（ビーグル）に 300 mg の用量で絶食条件下、海外の前期第Ⅱ相試験用製剤及び海外の後期第Ⅱ相試験用製剤を投与したとき（PH/E/9719/WMB/1）、製剤間にバンデタニブの曝露量に統計学的有意差は認められなかった（図 2参照）。

図 2　　雄イヌ（ビーグル）に絶食条件下、海外の前期第Ⅱ相試験用製剤（力価：300 mg、ロット番号：P/1668/14）及び海外の後期第Ⅱ相試験用製剤（力価：300 mg、ロット番号：P/4021/15）をそれぞれ 1 錠ずつ投与したときの血漿中バンデタニブ濃度推移（平均±標準誤差、n=7）（PH/E/9719/WMB/1）



以上のとおり、バンデタニブの臨床開発には多くの製剤が用いられたが（表 6参照）、試験 08（遺伝性 MTC 患者を対象とした試験）を含む全ての第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験（NSCLC 患者を対象とした試験又は MTC 患者を対象とした試験）では、海外の後期第Ⅱ相、第Ⅲ相試験用又は市販用製剤を用いた。

表6　　臨床試験及び各試験で用いられた製剤の一覧

試験	試験の相	製剤
固形悪性腫瘍患者対象		
D4200C00001 6474IL/0001 （試験 01）	第 I 相（固形悪性腫瘍患者）	第 I 相試験用製剤 （25、100 及び 200 mg 錠）
D4200C00043 TVE-15-11 （試験 43）	第 I 相（日本人固形悪性腫瘍患者）	第 I 相試験用製剤 （100 mg 錠）

表6　　臨床試験及び各試験で用いられた製剤の一覧

試験	試験の相	製剤
D4200L00004 （試験 04）	第 I 相（中国人固形悪性腫瘍患者）	市販用製剤 （100 mg 錠）
非小細胞肺癌（NSCLC）患者対象		
D4200C00039 6474IL/0039 （試験 39）	第Ⅱ相（日本人 NSCLC 患者）	市販用製剤 （100 mg 錠）
D4200C00003 6474IL/0003 （試験 03）	第Ⅱ相	海外の後期第 II 相試験用製剤 （50、100、300 mg 錠）
D4200C00032 6474IL/0032 （試験 32）	第Ⅲ相	市販用製剤 （100 mg 錠）
D4200C00036 6474IL/0036 （試験 36）	第Ⅲ相	市販用製剤 （100 mg 錠）
D4200C00057 6474IL/0057 （試験 57）	第Ⅲ相	海外の第Ⅲ相試験用製剤 （100、300 mg 錠）
局所進行又は転移性の甲状腺髄様癌（MTC）患者対象		
D4200C00098 6474IL/0098 （試験 98）	第 I /Ⅱ相（日本人 MTC 患者）	市販用製剤 （100 mg 錠）
D4200C00008 6474IL/0008 （試験 08）	第Ⅱ相	海外の後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験用製剤 （50、100、300 mg 錠）
D4200C00068 6474IL/0068 （試験 68）	第Ⅱ相	市販用製剤 （100 mg 錠）
D4200C00058 6474IL/0058 （試験 58）	第Ⅲ相	海外の第Ⅲ相試験用製剤 （100、300 mg 錠）

試験の詳細について、臨床試験一覧（第 5 部 2 項）を参照のこと。

3.2 バンデタニブの吸収に及ぼす外因性の要因

3.2.1 食事の影響

バンデタニブの体内動態に及ぼす食事の影響を試験 24 で評価した。本項には、試験 24 の主要な結果及び結論のみを記載する。試験方法及び試験結果の詳細は、2.1.2.2項を参照のこと。食事の影響に関する考察は、臨床薬理試験〔2.7.2.3.3.3 項〕を参照のこと。

AUC と C_{max} について、空腹時投与に対する食後投与の比を算出したところ、点推定値及びその 90%信頼区間（90%CI）は生物学的同等性の基準（0.8～1.25）を満たした。バンデタニブの C_{max} には、空腹時投与に比べ、食後投与で僅かな（11%）減少が認められたものの、当該影響が臨床上特に問題となる可能性は低いと考えられた。空腹時投与における t_{max} は、中央値で 6 時間、個体値の範囲で 5～18 時間であった。一方、食後投与での t_{max} は中央値で 8 時間と僅かに遅延傾向が認められたものの、個体値の範囲は 3～18 時間であり、空腹時投与とほぼ同様であった。CL/F、V_{ss}/F 及び $t_{½}$に空腹時投与と食後投与とで明らかな差異は認められなかった。

3.2.2 生理学的 pH における *in vitro* 溶出プロファイル

市販用製剤の *in vitro* 溶出プロファイルから、市販用製剤からのバンデタニブ吸収は胃内 pH の影響をほとんど受けないと考えられた。すなわち、pH が [redacted] 又は [redacted] の条件下では錠剤からのバンデタニブの溶出は速やかで [redacted] 分での溶出率は [redacted]%以上であった（第 3 部 P.2.2.3 項参照）。なお、バンデタニブの吸収が胃内 pH の影響をほとんど受けないことについては、オメプラゾール及びラニチジンとの薬物相互作用試験において確認されている（試験 101、CTD2.7.2.3.8.6 参照）。

3.3 静脈内投与時の薬物動態及び絶対バイオアベイラビリティを検討しなかった根拠

忍容性の観点から、バンデタニブの静脈内投与製剤を製造することはできなかった。すなわち、イヌを用いた 14 日間反復投与毒性試験（試験 0143AD の試験報告書、第 4 部 2.3.2.8 項参照）において、全ての用量で、注射部位に製剤の投与に起因する炎症が認められた。本試験では無毒性量（NOAEL）を求めることはできなかった。さらに、イヌを用いた薬物動態試験（試験 KPD057 の試験報告書、第 4 部 2.2.2.4 参照）においても、1 例で重篤な炎症が認められた。なお、炎症が認められた組織は、投与部位付近にバンデタニブが浸潤したと思われる組織であった（静脈内投与の針が橈側皮静脈から外れ、結果的に静脈周囲への投与になっていた）。ヒトの試験では、QT 延長に関連する懸念から、静脈内投与は、数時間かけて投与する必要があり、結果的に局所反応を増悪させる可能性が考えられた。したがって、健康被験者にバンデタニブを静脈内投与することは容認し得ないリスクを伴うと考えられた。以上から、ヒトにバンデタニブを静脈内投与することは行わず、静脈内投与時のバンデタニブの体内動態及び絶対バイオアベイラビリティを評価していない。しかしながら、試験 30 の成績から、バンデタニブの経口液剤に対する海外の後期第Ⅱ相試験用製剤の 300 mg 錠の相対バイオアベイラビリティは 106%（95%CI：99～113%）であることが確認された。

4. 付録

本付録には、生体試料分析法の詳細を示す。

4.1 生体試料分析法

4.1.1 緒言

各臨床試験で用いたバンデタニブ及びその他の関連物質の生体試料分析法を表 7に要約する。表 7にはバリデーション試験の試験番号及び検量線の濃度範囲も併せて記載する。なお、各生体試料分析の定量下限は、検量線における濃度範囲の下限と同一であった。HPLC-MS/MS 法は被験物質に特異的であった。

アストラゼネカあるいは外部委託施設において、臨床試験で得られた検体を分析する際には、測定バッチ毎に QC 試料も併せて測定し、真度及び精度をモニターすることで生体試料分析の品質管理を行った。

表7　　臨床試験で用いた生体試料分析法の要約表

臨床試験番号	被験物質	生体試料	分析法	バリデーション試験の試験番号[b]	検量線の濃度範囲（ng/mL）	
					下限[a]	上限
D4200C00001 6474IL/0001 （試験 01） 第 5 部 3.3.2.1 項	バンデタニブ	血漿	HPLC-MS/MS	KPV011 試験途中で改良法（KPV027）に変更	1.0 5.0	100 1000
D4200C00003 6474IL/0003 （試験 03） 第 5 部 3.5.1.3 項	バンデタニブ	血漿	HPLC-MS/MS	KPV032 （[redacted]）	5.0	1000
D4200C00008 6474IL/0008 （試験 08） 第 5 部 3.5.2.2 項	バンデタニブ	血漿	HPLC-MS/MS	KPV022 （[redacted]） 改良法	1.0 5.0	500 1000
D4200C00012 6474IL/0012 （試験 12） 第 5 部 3.3.1.1 項	バンデタニブ	血漿 尿	HPLC-MS/MS HPLC-MS/MS	KPV022 （[redacted]） 改良法 KPV031 （[redacted]）	5.0 100	1000 50000
D4200C00015 6474IL/0015 （試験 15） 第 5 部 3.3.4.1 項	バンデタニブ	血漿	HPLC-MS/MS	KPV022 （[redacted]） 改良法	5.0	1000

表7　　臨床試験で用いた生体試料分析法の要約表

臨床試験番号	被験物質	生体試料	分析法	バリデーション試験の試験番号[b]	検量線の濃度範囲（ng/mL）	
					下限[a]	上限
D4200C00016 6474IL/0016 （試験 16） 第 5 部 3.3.3.1 項	バンデタニブ	血漿	HPLC-MS/MS	KPV055 ([redacted])	5.0	1000
	N-脱メチル体	血漿	HPLC-MS/MS	KPV055 ([redacted])	1.0	200
	N-オキシド体	血漿	HPLC-MS/MS	KPV055 ([redacted])	1.0	200
	バンデタニブ	PUF	HPLC-MS/MS	KPV062 ([redacted])	1.0	200
	N-脱メチル体	PUF	HPLC-MS/MS	KPV062 ([redacted])	1.0	200
D4200C00021 6474IL/0021 （試験 21） 第 5 部 3.3.4.2 項	バンデタニブ	血漿	HPLC-MS/MS	KPV022 ([redacted]) 改良法	5	1000
	オンダンセトロン	血漿	HPLC-MS/MS	KPV040 ([redacted])	10	1000
D4200C00022 6474IL/0022 （試験 22） 第 5 部 3.3.3.2 項	バンデタニブ	血漿	HPLC-MS/MS	KPV055 ([redacted])	5.0	1000
	N-脱メチル体	血漿	HPLC-MS/MS	KPV055 ([redacted])	1.0	200
	N-オキシド体	血漿	HPLC-MS/MS	KPV055 ([redacted])	1.0	200
	バンデタニブ	PUF	HPLC-MS/MS	KPV062 ([redacted])	1.0	200
	N-脱メチル体	PUF	HPLC-MS/MS	KPV062 ([redacted])	1.0	200

表7　　臨床試験で用いた生体試料分析法の要約表

臨床試験番号	被験物質	生体試料	分析法	バリデーション試験の試験番号[b]	検量線の濃度範囲（ng/mL）	
					下限[a]	上限
D4200C00024 6474IL/0024 （試験 24） 第 5 部 3.1.1.1 項	バンデタニブ	血漿	HPLC-MS/MS	KPV022 （[redacted]） 改良法	5	1000
D4200C00025 6474IL/0025 （試験 25） 第 5 部 3.1.1.2 項	バンデタニブ	血漿	HPLC-MS/MS	KPV022 （[redacted]） 改良法	5	1000
D4200C00026 6474IL/0026 （試験 26） 第 5 部 3.3.4.3 項	バンデタニブ	血漿	HPLC-MS/MS	KPV055 （[redacted]）	5	1000
	N-脱メチル体	血漿	HPLC-MS/MS	KPV055 （[redacted]）	1	200
	N-オキシド体	血漿	HPLC-MS/MS	KPV055 （[redacted]）	1	200
D4200C00030 6474IL/0030 （試験 30） 第 5 部 3.1.3.1 項	バンデタニブ	血漿	HPLC-MS/MS	KPV022 （[redacted]） 改良法	5	1000
D4200C00032 6474IL/0032 （試験 32） 第 5 部 3.5.1.4 項	バンデタニブ	血漿	HPLC-MS/MS	KPV022 （[redacted]） 改良法	5	1000
	N-脱メチル体	血漿	HPLC-MS/MS	KPV055	1	200
	N-オキシド体	血漿	HPLC-MS/MS	KPV055	1	200

表7　　臨床試験で用いた生体試料分析法の要約表

臨床試験番号	被験物質	生体試料	分析法	バリデーション試験の試験番号[b]	検量線の濃度範囲（ng/mL）	
					下限[a]	上限
D4200C00036 6474IL/0036 （試験 36） 第 5 部 3.5.1.5 項	バンデタニブ	血漿	HPLC-MS/MS	KPV084	5	1000
D4200C00039 6474IL/0039 （試験 39） 第 5 部 3.5.1.2 項	バンデタニブ	血漿	HPLC-MS/MS	KPV022 （[redacted]） 改良法	5	1000
D4200C00057 6474IL/0057 （試験 57） 第 5 部 3.5.1.6 項	バンデタニブ	血漿	HPLC-MS/MS	KPV022 （[redacted]） 改良法	5	1000
	N-脱メチル体	血漿	HPLC-MS/MS	KPV055	1	200
	N-オキシド体	血漿	HPLC-MS/MS	KPV055	1	200
D4200C00058 6474IL/0058 （試験 58） 第 5 部 3.5.1.1 項	バンデタニブ	血漿	HPLC-MS/MS	KPV084	5.0	1000
D4200C00068 6474IL/0068 （試験 68） 第 5 部 3.5.2.3 項	バンデタニブ	血漿	HPLC-MS/MS	KPV084	5.0	1000
D4200C00043 TVE-15-11 （試験 43） 第 5 部 3.3.2.2 項	バンデタニブ	血漿	HPLC-MS/MS	KPV011 試験途中で改良法 （KPV027）に変更	1.0 5.0	100 1000

表7　　臨床試験で用いた生体試料分析法の要約表

臨床試験番号	被験物質	生体試料	分析法	バリデーション試験の試験番号[b]	検量線の濃度範囲（ng/mL）	
					下限[a]	上限
D4200C00098 6474IL/0098 （試験 98） 第 5 部 3.5.2.1 項	バンデタニブ	血漿	HPLC-MS/MS	8260203	5.0	1000

a　定量下限は、検量線における濃度範囲の下限と同一であった。
b　バリデーション試験又は安定性試験の報告書〔第 4 部 2.2.1 項〕参照。
HPLC-MS/MS：高速液体クロマトグラフィー／タンデム型質量分析法
PUF：血漿の限外濾過液

4.1.2 バンデタニブの生体試料分析法

4.1.2.1 緒言

ヒト血漿中バンデタニブ濃度測定を目的として確立した分析法は、いずれも高速液体クロマトグラフィー/タンデム型質量分析（HPLC-MS/MS）法であった。また、内標準物質の変更、クロマトグラフィー条件の変更及び測定濃度範囲の変更を行いながら、分析法の改良を行った。さらに、バンデタニブの開発期間中に、生体試料分析の実施施設を変更し、分析法の技術移管を行った。

アストラゼネカで最初に確立したヒト血漿中バンデタニブ濃度測定法（バリデーション試験：KPV011）は、内標準物質としてバンデタニブの構造類縁体を用いて、血漿検体の前処理には液－液抽出法を適用しており、1～100 ng/mL の範囲で血漿中バンデタニブ濃度を測定可能であった。本測定法は、試験 01 及び試験 43（TVE-15-11）で得られた検体の分析に用いた。その後、内標準物質を[^{13}C,d_3]-バンデタニブに変更し、ピーク面積比を用いて 1/x の重み付けを行った検量線を作成することとした。また、血漿量を 0.1 mL に減量して、5～1000 ng/mL の濃度範囲で血漿中バンデタニブ濃度を定量することが可能となった（試験 KPV027）。本改良法の確立後は、本改良法を用いて、試験 01 及び試験 43（TVE-15-11）で得られた検体の分析を引き続き行った。

血漿中バンデタニブ濃度測定法を [redacted].（以下、[redacted]）に技術移管し、[^{13}C,d_3]-バンデタニブを内標準物質として用い、1/x^2 の重み付けをして検量線を作成することで、5~1000 ng/mL の濃度範囲で定量可能な測定法を確立した（試験 KPV022）。当該測定法を、試験 04、08、12、15、21、24、25、30、32、39 及び 57 で得られた検体の分析に用いた。血漿中バンデタニブ及びゲフィチニブ濃度同時測定法（試験 KPV032）は試験 03 で得られた検体の分析に用いた。さらに、[redacted]（以下、[redacted]）に分析法の技術移管を行い（試験 KPV084）、クロスバリデーションを実施した（試験 KPV087）。試験 36、58 及び 68 の検体の分析は [redacted] で実施した。

バンデタニブ並びにその *N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の血漿中濃度測定法を [redacted]（以下、[redacted]）で確立した（試験 KPV055）。バンデタニブの測定値に基づき、[redacted] で確立した分析法との間でクロスバリデーションを行った（試験 KPV072）。[redacted] において、試験 16、22 及び 26 で得られた血漿検体中のバンデタニブ、*N*-オキシド体及び *N*-脱メチル体濃度を測定した。試験 32 及び 57 で得られた検体は、血漿中 *N*-オキシド体及び *N*-脱メチル体濃度の測定を [redacted] で実施し、血漿中バンデタニブ濃度の測定は [redacted] で実施した。

[redacted] において、尿中バンデタニブ濃度測定法を確立し（試験 KPV031）、試験 12 で得られた尿検体の分析に用いた。

[redacted] において、血漿検体の限外濾過液中のバンデタニブ及び *N*-脱メチル体濃度測定法を確立し（試験 KPV062）、試験 16 及び 22 の検体の分析に用いた。

[redacted] において、血漿中バンデタニブ濃度測定法を確立し（試験 8260203）、試験 98 の血漿検体の分析に用いた。

外部委託施設の詳細を以下に示す。

- [redacted]（previously called [redacted].）, [redacted] The Netherlands.
- [redacted], UK

- [redacted], [redacted] UK.
- [redacted], [redacted], USA

4.1.2.2 アストラゼネカで最初に確立したヒト血漿中バンデタニブ濃度測定法（試験 KPV011）

アストラゼネカで最初に確立したヒト血漿中バンデタニブ濃度測定法（試験 KPV011）は、内標準物質としてバンデタニブの構造類縁体（ゲフィチニブ）を用いる方法であり、1～100 ng/mL の範囲で血漿中バンデタニブ濃度を測定可能であった。本測定法は、試験 01 及び試験 43（TVE-15-11）で得られた検体の分析に用いられた。

血漿検体に液－液抽出法による前処理を行い、バンデタニブを抽出した。抽出液を高速液体クロマトグラフィー（HPLC）に注入し、バンデタニブを分離した。試料のイオン化にはターボイオンスプレーを用い、バンデタニブの検出は三連四重極質量分析計で行った。バンデタニブ及び内標準物質の測定イオンはそれぞれ、m/z 475.4→112 及び m/z 447.2→128 であった。測定バッチ毎に、バンデタニブの標準液をブランク血漿に添加し、既知濃度のバンデタニブを含む検量線用試料を調製し、一定量の内標準物質を添加した後に測定に供した。実試料中のバンデタニブ濃度は、内標準物質のピーク高さに対するバンデタニブのピーク高さの比を、検量線用試料でのピーク高さ比（バンデタニブ／内標準物質）と比較することで算出した。

試験 KPV011 で確認された本測定法の真度及び精度を表 8に、安定性を表 9及び表 10に要約する。本試験で検討した異なる 10 名のドナーから得られた血漿検体のいずれにおいても、クロマトグラム上にバンデタニブのピーク付近に血漿由来の内因性物質の妨害ピークは認められなかった。測定方法の種々の過程及び種々の保存条件において、バンデタニブの安定性は良好であった。

表8　アストラゼネカで最初に確立したヒト血漿中バンデタニブ濃度測定法における真度と精度（試験 KPV011）

濃度（ng/mL）	精度（%, intra-assy）	精度（%, inter-assy）	精度（%, overall）	真度（%, overall）
0.5	18.2	10.0	20.2	157
1.0	6.6	7.2	9.3	105
10	8.9	8.1	11.6	104
40	7.1	5.3	8.6	118
90	9.5	NC	8.4	111

NC：算出せず

表9　　試験 KPV011 におけるバンデタニブの試料中安定性に関する要約

室温にて 24 時間放置したときの血漿中での安定性	室温にて 24 時間放置したときの HPLC への注入液中での安定性	4℃にて 3 日間保存したときの HPLC への注入液中での安定性	4℃にて 5 日間保存したときの HPLC への注入液中での安定性	抽出液を乾燥した残渣中での安定性（室温にて、24 時間放置）
-9.6～9.8%	6.3～-6.5%	-5.3～4.8%	-5.9～-3.8%	-22.1～-18.3%

保存前後の試料の差（%差）

表10　　試験 KPV011 におけるバンデタニブの試料中安定性

濃度（ng/mL）	試料	時間（h）	温度	安定性（保存前後の試料中濃度の差［%差］）
2.5	血漿	24	室温	9.8
50				-9.6
500				-0.3
2.5	HPLC への注入液	24	室温	6.3
50				-6.5
2.5	HPLC への注入液	72	4℃	-5.3
50				4.8
2.5	HPLC への注入液	120	4℃	-5.9
50				-3.8
2.5	抽出液を乾燥した残渣	24	室温	-22.1
50				-18.3

4.1.2.3　アストラゼネカで確立したヒト血漿中バンデタニブ濃度測定法（改良法）（試験 KPV027）

アストラゼネカで最初に確立したヒト血漿中バンデタニブ濃度測定法（試験 KPV011）をもとに、内標準物質を安定同位体で標識した[^{13}C,d_3]-バンデタニブに変更することで、血漿検体 0.1 mL を使用して、5～1000 ng/mL の濃度範囲で血漿中バンデタニブ濃度を定量することが可能となった（試験 KPV027）。試験 01 及び試験 43（TVE-15-11）で得られた検体の分析には、当初、試験 KPV011 で確立したヒト血漿中バンデタニブ濃度測定法を用いていたが、途中からは本改良法を用いた。

自動前処理装置を用いて、液－液抽出法により血漿検体からバンデタニブを抽出した。抽出液を高速液体クロマトグラフィー（HPLC）に注入し、バンデタニブを分離した。試料のイオン化にはターボイオンスプレーを用い、バンデタニブの検出は三連四重極質量分析計で行った。バンデタニブ及び内標準物質の測定イオンはそれぞれ、m/z 475.0→112.1 及び m/z 479.0→116.1 であった。測定バッチ毎に、バンデタニブの標準液をブランク血漿に添加し、既知濃度のバンデタニブを含む検量線用試料を調製し、一定量の内標準物質を添加した後に測定に供した。実試料中のバ

ンデタニブ濃度は、内標準物質のピーク面積に対するバンデタニブのピーク面積の比を、検量線用試料でのピーク面積比（バンデタニブ／内標準物質）と比較することで算出した。

本改良法の測定感度、真度及び精度は良好であり、定量下限は 5 ng/mL であった（表 11参照）。また、バンデタニブは標準液中で 5 日間安定であり、[^{13}C,d_3]-バンデタニブも標準液中で 24 日間安定であった。

表11　アストラゼネカで確立したヒト血漿中バンデタニブ濃度測定法（改良法）の真度及び精度（試験 KPV027）

精度 （%, intra-batch）	精度 （%, inter-batch）	精度 （%, overall）	真度 （%, overall）
2.2～4.5	7.9～11.1	7.6～10.9	106～110
17.0（LLOQ）		16.8（LLOQ）	111（LLOQ）

LLOQ：定量下限

試験 KPV027 において、ヒト血漿を-20℃又は-80℃にて 12 カ月間（376 日間）長期凍結保存したとき、ヒト血漿中でのバンデタニブの安定性は許容し得る結果であった。

4.1.2.4 [redacted] でのヒト血漿中バンデタニブ濃度測定法のバリデーション（試験 KPV022）

試験 KPV027 で確立した測定法を [redacted] に技術移管し、血漿中バンデタニブ濃度測定法のバリデーションを実施した（試験 KPV022）（表 12)。また、本測定法が、抗凝固剤としてエチレンジアミン四酢酸（EDTA）を添加した血漿においてもバンデタニブ濃度を定量可能であること及びヒト尿においてバンデタニブを定性的に測定可能であることが示された。血漿検体に、内標準物質として[^{13}C,d_3]-バンデタニブを添加した後、自動前処理装置を用いて液-液抽出により血漿検体からバンデタニブを抽出した。バンデタニブの分離・検出には HPLC-MS/MS を用いた。バンデタニブ及び[^{13}C,d_3]-バンデタニブの測定イオンはそれぞれ、m/z 475.1→112.2 及び m/z 479.1→116.2 であった。実試料中のバンデタニブ濃度は、内標準物質のピーク面積に対するバンデタニブのピーク面積の比を、検量線用試料でのピーク面積比（バンデタニブ／内標準物質）と比較することで算出した。

クロマトグラム上にバンデタニブ（濃度は 250 ng/mL）のピーク付近に血漿由来の内因性物質の妨害ピークは認められなかった。また、*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体（濃度はともに 300 ng/mL）並びにパラセタモール（濃度は 20 μg/mL）を個別に添加した血漿試料を調製し、分析に供したところ、バンデタニブの定量に影響を及ぼすような妨害ピークは認められなかった。保存用標準液及びそれを希釈した標準液を 5 日間保存したとき、これらの標準液中でのバンデタニブの安定性は良好であった。また、[^{13}C,d_3]-バンデタニブの保存用標準液を 28 日間保存したとき、[^{13}C,d_3]-バンデタニブの安定性は良好であった。血漿検体からの抽出液を乾固し、HPLC の移動相に再溶解した溶液を室温及び 5±3℃にて、24 時間、51 時間及び 5 日間保存したときのバンデタニブの安定性は良好であった。バンデタニブを 3 ng/mL 及び 400 ng/mL の濃度になるように添加した血漿検体を 56℃にて 1 時間保存しても、バンデタニブの分解は認められなかった。

表12　[redacted]でのヒト血漿中バンデタニブ濃度測定法のバリデーションにおける真度及び精度（試験 KPV022）

精度（%, intra-batch）	精度（%, overall）	真度（%, intra-batch）	真度（%, overall）
1.93～8.26	3.27～6.42	98.8～112	103～109

生体試料分析に既に供した一部の検体について、その残余検体を再測定し、本改良法の再現性及び残余検体中での長期保存安定性を検討した（試験 KKI097）。再分析を行った検体の 90%において、再測定値は最初の測定値の±15%以内に含まれており、本改良法の再現性は問題ないことが確認された。また、検討した検体の 78%において、最初の測定以降、長期間（最大 309 日）保存された後に再測定を行って得られた測定値が、最初の測定値の±15%以内に含まれていた。

4.1.2.5 [redacted]における血漿中バンデタニブ及びゲフィチニブ濃度同時測定法のバリデーション（試験 KPV032）

Analytico において、血漿中バンデタニブ及びゲフィチニブ濃度の同時測定法のバリデーションを実施し（試験 KPV032）、試験 03 で得られた検体を測定した。本法では、液-液抽出法を用いて血漿検体の前処理を行った後、高速液体クロマトグラフィー/タンデム型質量分析計に注入した。MDS SCIEX API-3000 を用いて、正イオンモード及び MRM（multiple-reaction monitoring）モードにて検出を行った。バンデタニブ及び[$^{13}C,d_3$]-バンデタニブの測定イオンはそれぞれ、m/z 475.1→112.2 及び m/z 479.1→116.4 であった。

当該測定法は、特異性が良好で、5.0～1000 ng/mL の濃度範囲において良好な真度及び精度が確認された。試験 KPV032 で確認された真度及び精度を表 13に、安定性を表 14に要約する。

表13　血漿中バンデタニブ及びゲフィチニブ濃度同時測定法の真度及び精度（試験 KPV032）

濃度（ng/mL）	真度（%）	精度（%, intra-assay）	精度（%, inter-assay）
15	101	3.25	4.12
180	108	3.94	5.92
800	108	3.52	4.60

表14　試験 KPV032 におけるバンデタニブの安定性評価

濃度（ng/mL）	安定性（%）			
	凍結－解凍時の安定性	オートサンプラー中での安定性	4-8℃にて 24 時間保存時の安定性	4-8℃にて 72 時間保存時の安定性
15	98.5	101	93.4	84.8
800	97.4	103	96.6	86.1

4.1.2.6 [redacted] におけるヒト血漿中バンデタニブ濃度測定法のバリデーション（試験 KPV084）

[redacted] において、HPLC-MS/MS 法を用いてヒト血漿中バンデタニブ濃度測定法のバリデーションを実施し、試験 36、58 及び 68 で得られた検体を分析した。Isolute® SLE+ 抽出プレートを用いて血漿検体の前処理を行い、その検体を HPLC-MS/MS に注入した（MS/MS は MDS SCIEX API-4000）。バンデタニブ及び[^{13}C,d_3]-バンデタニブの測定イオンはそれぞれ、m/z 475.2→112.2 及び m/z 479.2→116.2 であった。

クロマトグラム上で、バンデタニブ及び[^{13}C,d_3]-バンデタニブのピークに影響を及ぼすような血漿由来の内因性物質の妨害ピークは認められなかった。また、キャリーオーバーやマトリックス効果についても良好な結果が得られた。

試験 KPV084 で確認された真度及び精度を表 15に、安定性を表 16に要約する。

表15　ヒト血漿中バンデタニブ濃度測定法の真度及び精度（試験 KPV084）

精度（%, intra-batch）	精度（%, inter-batch）	真度（%, intra-batch）	真度（%, inter-batch）
2.4～4.0	3.6～10.1	91.8～102	92.0～102
5.1（LLOQ）	12.8（LLOQ）	8.6（LLOQ）	8.6（LLOQ）

LLOQ：定量下限

表16　試験 KPV084 における安定性評価

凍解融解の安定性	標準液中での安定性（4℃にて 63 日間保存）	オートサンプラー中での安定性（室温にて 79 時間放置）
99.7～102.7%	98.5%	95.3～102.2%

[redacted] 及び [redacted] との間の施設間クロスバリデーション試験を実施した（試験 KPV087）。定量された濃度値の比の平均及びその 95%CI を算出したところ、95%CI は 0.85～1.15 の範囲内に含まれており、両測定施設から同等の結果が得られることが確認された。

4.1.2.7 [redacted] におけるヒト血漿中バンデタニブ、*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体濃度測定法のバリデーション（試験 KPV055）

[redacted]において、高速液体クロマトグラフィー/タンデム型質量分析（HPLC-MS/MS）法を用いて、ヘパリン処理して得られたヒト血漿中でのバンデタニブ並びにその *N*-オキシド体及び *N*-脱メチル体の濃度測定法のバリデーションを実施し、試験 16、22 及び 26 で得られた検体の分析を行った。また、試験 32 及び 57 では、代謝物（*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体）の測定にのみ本法を用いた。当該 2 試験では、バンデタニブの測定には、試験 KPV022 でバリデーションを実施した測定法を用いた。前処理として、Isolute® PPT+ 蛋白質沈殿プレートを用いて血漿検体の除蛋白を行った。前処理を行った検体を、HPLC-MS/MS に注入した（MS/MS は PE SCIEX API-4000）。バンデタニブ及び[^{13}C,d_3]-バンデタニブの測定イオンはそれぞれ、m/z 475→112 及び m/z 479→116 であった。*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の測定イオンはそれぞれ、m/z 461→97.9 及

び m/z 491→128 であった。*N*-脱メチル体測定用の内標準物質の測定イオンは m/z 417→98.3 であった。

本測定法の感度及び信頼性は良好であり、バンデタニブの定量下限は 5 ng/mL であり、*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の定量下限は 1 ng/mL であった。また、バンデタニブについて標準液中での分解は認められなかった。

測定法の選択性を評価したところ、一部のデータで許容基準を満たさなかった。これは、被験物質中に僅かながら不純物が含まれており、クロマトグラム上で妨害ピークとなったためと推察される。そこで、別途、試験 KPV098 を実施し、単一の被験物質を分析したときと、複数の被験物質を同時に分析し、結果を比較することで、不純物が測定法の選択性に及ぼす影響を確認した。結果として、単一の被験物質を分析したときと、複数の被験物質を同時に分析したときで得られた結果はほぼ同様であった。したがって、複数の被験物質を同時定量して、選択性が僅かに低下したとしても、測定法の真度には影響を及ぼさないことが示された。

血漿中バンデタニブ濃度測定法について、[redacted] と [redacted] との間の施設間クロスバリデーション試験を実施した（試験 KPV072）。測定値の比の平均及びその 95%CI を算出したところ、95%CI は 0.85～1.15 の範囲内に含まれており、両測定施設から同等の結果が得られることが確認された。

試験 KPV055 で確認された真度及び精度を表 17に、安定性を表 18及び表 19に要約する。

表17　　ヒト血漿中濃度測定法の真度及び精度（試験 KPV055）

被験物質	精度 （%, intra-run）	精度 （%, inter-run）	真度 （%, overall）
バンデタニブ	2.4～5.8	1.2～5.7	109～116
N-オキシド体	4.8～7.5	6.5～11.0	103～113
N-脱メチル体	3.9～14.9	6.6～11.7	99.7～112

表18　　標準液中での安定性（試験 KPV055）

被験物質	標準液中での安定性（%）（5 週間）	
	冷凍庫にて保存	冷蔵庫にて保存
バンデタニブ	107	104
N-オキシド体	97.2（7 週間）	97.4（7 週間）
N-脱メチル体	92.2	96.6

保存後の残存率（%）

表19　　試験 KPV055 における安定性評価

被験物質	濃度（ng/mL）	安定性（%）凍解融解時の安定性	室温にて 24 時間放置	室温にて 72 時間放置	オートサンプラー中での安定性	抽出検体中での安定性（4℃、24 時間）	抽出検体中での安定性（4℃、72 時間）	QC 試料での安定性（24 時間凍結保存）
バンデタニブ	0.75	96.8	102	95.5	101	100.8	109	100
	9							102
	40	104	98.9	98.0	101	101	103	102
N-オキシド体	0.15	102	102	97.3	115	100.9	108	100
	2							101
	8	107	99.5	97.5	107	99	105	104
N-脱メチル体	0.15	89.9	89.8	84.9	110	98.5	112	101
	2							95.9
	8	110	101	101	99	104	104	103

4.1.2.8 [redacted] におけるヒト血漿の限外濾過液中バンデタニブ及び *N*-脱メチル体濃度測定法のバリデーション（試験 KPV062）

ヘパリン処理して得られたヒト血漿の限外濾過液におけるバンデタニブ及びその *N*-脱メチル体の濃度測定法のバリデーションを実施した（試験 KPV062）。ただし、本法では、*N*-オキシド体濃度の測定についてバリデートできなかった。本法を用いて、試験 22 で得られた検体の分析を行った。本法では、固相抽出で前処理した試料を高速液体クロマトグラフィー/タンデム型質量分析計（HPLC-MS/MS）を用いて測定した。バンデタニブ及び[^{13}C,d_3]-バンデタニブの測定イオンはそれぞれ、m/z 475→112 及び m/z 479→116 であった。*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の測定イオンはそれぞれ、m/z 461→364 及び m/z 491→128 であった。*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体測定用の内標準物質の測定イオンはそれぞれ、m/z 465→368 及び m/z 495→132 であった。

バリデーション試験（試験 KPV062）で確認された真度及び精度を表 20に、限外濾過液中での安定性を表 21に要約する。

表20　　ヒト血漿の限外濾過液中濃度測定法の真度及び精度（試験 KPV062）

被験物質	精度 (%, intra-assay)	精度 (%, inter-assay)	精度 (%, overall)	真度 (%, overall)
バンデタニブ	2.5-5.1	3.6-9.0	4.9-9.5	94.7-107
N-オキシド体	4.4-5.9	3.7-13.6	5.9-13.4	97.1-103
N-脱メチル体	2.2-10.7	3.7-11.1	4.9-14.5	94.8-118

表21　　試験 KPV062 における安定性評価

被験物質	濃度（ng/mL）	凍結融解時の安定性（%）	室温での 72 時間放置時の安定性（%）	オートサンプラー中での安定性（8 時間、%）	抽出液中での安定性（4℃、72 時間）
バンデタニブ	3	11.8	8.8	0.8	11.2
	160	18.5	5.8	2.0	3.4
N-オキシド体	3	3.2	14.4	2.9	4.9
	160	1.7	0.4	0.5	6.3
N-脱メチル体	3	4.6	9.3	7.7	7.7
	160	8.0	8.9	3.5	3.5

4.1.2.9 [redacted] におけるヒト尿中バンデタニブ濃度測定法のバリデーション（試験 KPV031）

試験 12 で得られた検体を測定するため、[redacted] においてヒト尿中バンデタニブ濃度測定法のバリデーションを実施した。尿検体に、内標準物質として[^{13}C,d_3]-バンデタニブを添加し、液-液抽出で前処理した試料を高速液体クロマトグラフィー/タンデム型質量分析計を用いて測定した。PE Sciex API3000 のターボイオンスプレーで生成するバンデタニブ由来のプロダクトイオ

ンをタンデム型質量分析計の正イオンモニタリングにて検出した。バンデタニブ及び[$^{13}C,d_3$]-バンデタニブの測定イオンはそれぞれ、m/z 475.1→112.2 及び m/z 479.1→116.2 であった。

本測定法は、0.1～50 μg/mL の濃度範囲において、特異性、真度及び精度は良好であった。バリデーション試験（試験 KPV031）で確認された真度及び精度を表 22に、尿中でのバンデタニブの安定性を表 23に要約する。

表22　　ヒト尿中バンデタニブ濃度測定法の真度及び精度（試験 KPV031）

尿中濃度（μg/mL）	真度 (%)	精度 (%)	濃度範囲を変更したときの真度 (%)	濃度範囲を変更したときの精度 (%)
0.05	132	32.5		
0.1			100	8.7
0.15	104	4.2		
0.3			100	2.2
25	99.6	3.0	101	3.8
40	99.5	3.2	101	2.1
250（希釈）	98.8	4.5		

表23　　試験 KPV031 における安定性評価

濃度（μg/mL）	安定性（%）				
	室温	凍結融解	9 日間	33 日間	41 日間
0.15	110	111	101		
0.30				108	
40.0	100	104			106

4.1.2.10 [redacted]におけるヒト血漿中バンデタニブ濃度測定法のバリデーション（8260203）

[redacted]において、HPLC-MS/MS 法を用いてヒト血漿中バンデタニブ濃度測定法のバリデーションを実施し、試験 98 で得られた検体を分析した。

Isolute^{R} SLE+ 抽出プレートを用いて血漿検体の除蛋白を行った。前処理を行った検体を HPLC-MS/MS に注入した（SCIEX API-4000）。バンデタニブ及び[$^{13}C,d_3$]-バンデタニブの測定イオンはそれぞれ、m/z 475.2→112.2 及び m/z 479.2→116.2 であった。

クロマトグラム上で、バンデタニブ及び[$^{13}C,d_3$]-バンデタニブのピークに影響を及ぼすような血漿由来の内因性物質の妨害ピークは認められなかった。また、キャリーオーバーやマトリックス効果についても良好な結果が得られた。

8260203 で確認された真度及び精度を表 24に要約する。

表24　　血漿中バンデタニブ濃度測定法の真度及び精度（8260203）

濃度（ng/mL）	真度（%）	精度（%, intra-assay）	精度（%, inter-assay）
5	96	3.0～4.9	4.2
15	104.7	5.5～8.6	7.2
100	100	1.2～2.7	2.1
800	96.1	2.8～4.5	3.9

ヒト血漿中バンデタニブの安定性は-20°C で少なくとも 12 カ月まで確認された（試験 KKI060）。試験 98 における全ての血漿試料を長期安定性の確認された期間内に測定し報告した。

4.1.3　臨床試験でのバンデタニブ、*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の生体試料分析における品質管理

アストラゼネカが実施した臨床試験において、バンデタニブ並びにその *N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の血漿中濃度測定を実施する際には、測定バッチ毎に QC 試料を測定し、真度及び精度をモニターすることで生体試料分析の品質管理を行った。QC 試料の測定結果の詳細は、各治験総括報告書に含まれている。本項には、QC 試料測定結果を、バンデタニブは表 25、*N*-脱メチル体は表 26、*N*-オキシド体は表 27に要約する。

4.1.3.1　血漿中バンデタニブ濃度測定

表25　　血漿中バンデタニブ濃度測定における QC 試料の測定結果の要約

試験番号	試料	QC 試料の濃度（ng/mL）	n	真度（%）	精度（%）
D4200C00001	血漿	3	44	100.1	12.2
6474IL/0001		3	22	114.7	13.7
（試験 01）		3	82	103.5	16.0
		40	12	102.5	9.7
		40	2	100.5	NC
		40	NA	NA	NA
		90	43	96.9	11.7
		90	22	98.2	8.7
		90	82	100.9	12.4
		400	32	92.0	9.5
		400	20	106.2	9.6
		400	82	101.0	12.7
		15	60	97.1	14.1
		400	16	96.3	11.6
		800	62	100.2	8.6
		4000	46	97.6	9.2

表25　　血漿中バンデタニブ濃度測定における QC 試料の測定結果の要約

試験番号	試料	QC 試料の濃度（ng/mL）	n	真度（%）	精度（%）
D4200C00003	血漿	15	124	96.0	10.5
6474IL/0003		180	124	101	9.4
（試験 03）		800	124	101	8.4
		8000	74	103	8.0
D4200C00008	血漿	15	36	96.0	6.7
6474IL/0008		500	38	99.4	5.7
（試験 08）		800	38	98.3	5.3
		800（1/2 希釈）	6	99.1	3.4
		800（1/4 希釈）	6	95.9	2.3
		800（1/5 希釈）	9	96.1	8.9
D4200C00012	血漿	15	36	106	8.74
6474IL/0012		500	36	101	3.61
（試験 12）		800	36	99.3	3.87
	尿	300	6	97.0	4.23
		25000	6	97.6	5.66
		40000	6	95.5	4.29
D4200C00015	血漿	15	19	101.3	8.2
6474IL/0015		500	19	98.4	8.0
（試験 15）		800	19	98.1	8.0
D4200C00016	血漿	15	44	105	7.8
6474IL/0016		180	46	102	6.9
（試験 16）		800	44	106	7.2
	PUF	3	18	95.6	5.6
		40	18	96.6	4.9
		160	18	98.4	6.3
D4200C00021	血漿	15	54	100	7.3
6474IL/0021		500	56	97.6	6.2
（試験 21）		800	55	92.6	11.2
D4200C00022	血漿	15	42	106	10.7
6474IL/0022		180	42	107	9.8
（試験 22）		800	42	110	10.6
	PUF	3.0	10	93.7	6.6
		40	10	96.9	3.8
		160	10	96.2	5.1
D4200C00024	血漿	15	52	104	5.2
6474IL/0024		500	54	98.6	4.6
（試験 24）		800	52	94	6.2
D4200C00025	血漿	15	8	100	8.9
6474IL/0025		500	7	98.6	6.7
（試験 25）		800	7	91.1	22.9

表25　　血漿中バンデタニブ濃度測定における QC 試料の測定結果の要約

試験番号	試料	QC 試料の濃度（ng/mL）	n	真度（%）	精度（%）
D4200C00026	血漿	15	30	106	7.1
6474IL/0026		180	30	105	7.4
（試験 26）		800	30	110	6.6
D4200C00030	血漿 1	15	15	98.7	5.3
6474IL/0030		500	15	92.6	4.5
（試験 30）		800	15	99.6	5.5
	血漿 2	15	50	104.0	6.9
		500	51	103.0	5.4
		800	51	103.3	4.8
D4200C00032	血漿	15	98	102.0	5.6
6474IL/0032		500	98	99.6	7.0
（試験 32）		800	97	100.4	5.1
		800（1/2 希釈）	6	103.1	5.4
		800（1/4 希釈）	12	99.4	6.0
D4200C00036	血漿	15	50	95.3	7.7
6474IL/0036		500	50	98.0	6.0
（試験 36）		800	50	97.2	7.1
		5000	21	97.4	8.4
D4200C00039	血漿	15	26	96.0	6.6
6474IL/0039		500	26	97.4	6.3
（試験 39）		800	26	98.1	5.7
		800（1/2 希釈）	6	102.1	4.7
		800（1/4 希釈）	6	104.0	6.3
D4200C00057	血漿	15	92	101.3	4.6
6474IL/0057		500	91	98.2	6.0
（試験 57）		800	92	100.0	5.2
		800（1/4 希釈）	42	99.0	4.6
		800（1/5 希釈）	3	101.4	3.0
D4200C00058	血漿	15	72	94.3	11.7
6474IL/0058		400	72	97.2	6.4
（試験 58）		800	72	96.1	7.1
		5000	27	94.2	5.8
D4200C00068	血漿	15	6	104.0	7.8
6474IL/0068		400	6	101.3	9.2
（試験 68）		800	6	103.9	6.3
試験 43	血漿	3	6	98.6	12.6
TVE-15-11		90	9	100	9.7
（試験 KPV011）		400	9	95.8	11.5
試験 43	血漿	15	31	99.6	12.2
TVE-15-11		400	4	95.8	5.02

表25　　血漿中バンデタニブ濃度測定における QC 試料の測定結果の要約

試験番号	試料	QC 試料の濃度（ng/mL）	n	真度（%）	精度（%）
（試験 KPV027）		800	33	99.0	6.16
		4000	30	97.2	8.30
D4200C00098	血漿	15	11	102.7	6.2
6474IL/0098		100	12	99.2	3.1
（試験 98）		800	12	101.8	5.0
		5000	6	94.0	6.3

NC：算出せず、NA：該当せず

4.1.3.2　血漿中 *N*-脱メチル体濃度測定

表26　　血漿中 *N*-脱メチル体濃度測定における QC 試料の測定結果の要約

試験番号	試料	QC 試料の濃度（ng/mL）	n	真度（%）	精度（%）
D4200C00016	血漿	3	44	103	12.6
6474IL/0016		40	46	92.7	12.8
（試験 16）		160	44	104	11.3
	PUF	3	16	101	8.0
		40	16	93.2	9.2
		160	16	96.1	10.4
D4200C00022	血漿	3	48	107	13.8
6474IL/0022		40	48	95.4	11.4
（試験 22）		160	48	108	11.0
	PUF	3.0	10	101	7.6
		40	10	96.3	8.8
		160	10	93.7	9.3
D4200C00026	血漿	3	33	99.5	12.3
6474IL/0026		40	34	97.9	9.0
（試験 26）		160	34	104	6.3
D4200C00032	血漿	3	17	103	11.3
6474IL/0032		40	18	97.6	9.9
（試験 32）		160	18	104	5.5
D4200C00057	血漿	3	14	104	7.9
6474IL/0057		40	13	106	8.7
（試験 57）		160	14	109	6.5
		400	8	111	5.6

4.1.3.3 血漿中 *N*-オキシド体濃度測定

表27 血漿中 *N*-オキシド体濃度測定における QC 試料の測定結果の要約

試験番号	試料	QC 試料の濃度（ng/mL）	n	真度（%）	精度（%）
D4200C00016	血漿	3	40	98.9	11.2
6474IL/0016		40	40	104	7.9
（試験 16）		160	42	104	9.3
D4200C00022	血漿	3	42	104	10.2
6474IL/0022		40	42	108	8.6
（試験 22）		160	42	110	8.6
D4200C00026	血漿	3	27	100	11.1
6474IL/0026		40	29	105	10.1
（試験 26）		160	31	105	9.8
D4200C00032	血漿	3	15	104	8.8
6474IL/0032		40	16	100	8.0
（試験 32）		160	16	106	7.4
D4200C00057	血漿	3	12	104	6.3
6474IL/0057		40	11	99.8	4.7
（試験 57）		160	12	103	3.6
		400	8	99.2	11.8

4.1.4 オンダンセトロンの生体試料分析における品質管理

アストラゼネカが実施した薬物相互作用試験で用いたオンダンセトロンの生体試料分析を行う際には、測定バッチ毎に QC 試料を測定し、真度及び精度をモニターすることで生体試料分析の品質管理を行った。QC 試料の測定結果の詳細は、各治験総括報告書に含まれている。本項には、QC 試料測定結果の要約のみを記載する。

4.1.4.1 血漿中オンダンセトロン濃度測定

表28 血漿中オンダンセトロン濃度における QC 試料の測定結果の要約

試験番号	試料	QC 試料の濃度（ng/mL）	n	真度（%）	精度（%）
D4200C00021	血漿	30	28	101.3	7.5
6474IL/0021		150	28	102.0	7.2
（試験 21）		750	28	96.1	5.7

2.7.2　臨床薬理試験

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
略号及び専門用語一覧 8
概括 11
1. 背景及び概観 13
1.1 ヒト生体試料試験の概観 13
1.1.1 蛋白結合 13
1.1.2 代謝 14
1.1.3 薬物－薬物間相互作用 14
1.1.4 トランスポーター 14
1.2 薬物動態及び薬力学を評価した臨床試験の概観 14
1.2.1 薬物動態 15
1.2.1.1 健康被験者を対象とした試験 15
1.2.1.2 患者を対象とした試験 15
1.2.2 薬力学 16
2. 個々の試験結果の要約 16
2.1 試験結果要約 26
2.1.1 血漿蛋白結合（*in vitro* 試験） 26
2.1.1.1 KPJ010 26
2.1.2 代謝（*in vitro* 試験） 27
2.1.2.1 KMN008 27
2.1.2.2 KMN012 27
2.1.2.3 KMX021 28
2.1.3 トランスポーターを介する薬物－薬物間相互作用（*in vitro* 試験） 28
2.1.3.1 KMN070 28
2.1.3.2 KMN096 29
2.1.3.3 KMX083 29
2.1.4 代謝を介する薬物間相互作用（*in vitro* 試験） 30
2.1.4.1 KMX020 30
2.1.4.2 KMX054 31
2.1.4.3 KMX095 31
2.1.4.4 KMX067 32
2.1.4.5 KMX038 33
2.1.4.6 KMX046 34
2.1.4.7 KMN091 34
2.1.5 臨床薬理試験 35
2.1.5.1 試験 01（D4200C00001／6474IL/0001） 35
2.1.5.2 試験 43（D4200C00043／TVE-15-11） 36
2.1.5.3 試験 04（D4200L00004） 37
2.1.5.4 試験 12（D4200C00012／6474IL/0012） 38

2.1.5.5 試験 15（D4200C00015／6474IL/0015）.....39
2.1.5.6 試験 16（D4200C00016／6474IL/0016）.....40
2.1.5.7 試験 21（D4200C00021／6474IL/0021）.....42
2.1.5.8 試験 22（D4200C00022／6474IL/0022）.....43
2.1.5.9 試験 24（D4200C00024／6474IL/0024）.....45
2.1.5.10 試験 25（D4200C00025／6474IL/0025）.....46
2.1.5.11 試験 26（D4200C00026／6474IL/0026）.....48
2.1.5.12 試験 30（D4200C00030／6474IL/0030）.....50
2.1.6 その他の第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験.....51
2.1.6.1 試験 98（D4200C00098／6474IL/0098）.....51
2.1.7 母集団薬物動態／薬力学解析.....52
2.1.7.1 試験 98 及び試験 58 の試験成績を併合して用いた母集団薬物動態／薬力学解析.....52
2.1.7.2 試験 08 の試験成績のみを用いた母集団薬物動態／薬力学解析.....60
2.1.7.3 試験 68 の試験成績のみを用いた母集団薬物動態／薬力学解析.....63
2.1.7.4 試験 39 及び試験 03 の試験成績を併合して用いた母集団薬物動態／薬力学解析.....64
2.1.7.5 試験 32 及び試験 36 の試験成績を併合して用いた母集団薬物動態解析及び母集団薬物動態／薬力学解析.....68
2.1.7.6 試験 57 の試験成績を用いた母集団薬物動態／薬力学解析.....71

3. 全試験を通しての結果の比較と解析.....74

3.1 臨床試験で用いたバンデタニブの用量.....74

3.2 バンデタニブの吸収、分布、代謝及び排泄に関する概括.....74
3.2.1 吸収.....75
3.2.2 分布.....75
3.2.2.1 分布容積.....75
3.2.2.2 蛋白結合.....76
3.2.3 代謝.....76
3.2.4 排泄.....77

3.3 健康被験者にバンデタニブを経口投与したときのバンデタニブの体内動態.....78
3.3.1 健康被験者におけるバンデタニブの体内動態の要約.....78
3.3.2 健康被験者におけるバンデタニブの体内動態（試験 12）.....78
3.3.3 食事の影響（健康被験者）.....82

3.4 健康被験者にバンデタニブを経口投与したときの *N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の体内動態.....83
3.4.1 健康被験者における代謝物（*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体）の体内動態の要約.....84
3.4.2 *N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の体内動態を評価する意義.....84
3.4.3 *N*-脱メチル体.....85
3.4.4 *N*-オキシド体.....86

3.5 MTC 患者にバンデタニブを経口投与したときの母集団薬物動態解析結果.....86

3.6 NSCLC 患者にバンデタニブを経口投与したときの *N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の体内動態.....87

3.7 バンデタニブの体内動態に及ぼす内因性の要因による影響 88
3.7.1 バンデタニブの体内動態に及ぼす内因性の要因による影響の要約 88
3.7.2 母集団薬物動態解析において検討された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がバンデタニブの体内動態に及ぼす影響 90
3.7.3 バンデタニブの体内動態に及ぼす人種の影響 90
3.7.3.1 欧米人、日本人及び中国人固形悪性腫瘍患者におけるバンデタニブの体内動態の比較 90
3.7.3.2 バンデタニブの体内動態に対する人種の影響を検討した母集団薬物動態解析 91
3.7.4 腎機能障害及び肝機能障害がバンデタニブの体内動態に及ぼす影響 95
3.7.4.1 腎機能障害による影響 95
3.7.4.2 肝機能障害による影響 98

3.8 バンデタニブの体内動態に及ぼす外因性の要因による影響 （薬物－薬物間相互作用） 100
3.8.1 外因性の要因による影響の要約 100
3.8.2 バンデタニブの体内動態に及ぼす CYP3A4 阻害剤又は誘導剤の影響 101
3.8.2.1 イトラコナゾール（CYP3A4 阻害剤）との併用による影響 101
3.8.2.2 リファンピシン（CYP3A4 誘導剤）との併用による影響 103
3.8.3 各種 CYP 分子種に対するバンデタニブの阻害又は誘導作用 105
3.8.3.1 各種 CYP 分子種に対するバンデタニブの阻害作用 105
3.8.3.2 CYP 分子種に対するバンデタニブの誘導作用 106
3.8.3.3 併用投与によるミダゾラムへの影響 106
3.8.4 併用投与によるメトホルミンへの影響 106
3.8.5 併用投与によるジゴキシンへの影響 107
3.8.6 オメプラゾール及びラニチジンとの併用投与による影響 108
3.8.7 併用投与によるワルファリンへの影響 110
3.8.7.1 バンデタニブとワルファリンとの薬物動態学的相互作用の可能性 110
3.8.7.2 バンデタニブとワルファリンとの薬力学的相互作用の可能性 110

3.9 バンデタニブと QTc 間隔の関係 110
3.9.1 要約 110
3.9.1.1 バンデタニブとオンダンセトロンの併用投与したときの QTc 間隔への影響 110

4. 特別な試験 112

5. 付録 113

表目次

表 1 本項に記載した薬物動態又は薬力学の成績が得られた *in vitro* 試験の一覧及び結果要約への参照先 17
表 2 本項に記載した薬物動態又は薬力学の成績が得られた臨床試験の一覧及び結果要約又は治験総括報告書（CSR）への参照先 18
表 3 母集団薬物動態及び PK/PD 解析の一覧及び結果要約への参照先 24

表 4　血漿中バンデタニブ濃度の 1 次吸収 2-コンパートメントモデルにおけるパラメータ推定値 53
表 5　QTc 間隔（Bazett 補正）の E_{max} モデル（ベースモデル）におけるパラメータ推定値 54
表 6　血漿中バンデタニブ濃度の 1 次吸収 2-コンパートメントモデルにおけるパラメータ推定値 61
表 7　QTc 間隔のシグモイド E_{max} モデルにおけるパラメータ推定値 62
表 8　血漿中バンデタニブ濃度の 1 次吸収 1-コンパートメントモデルにおけるパラメータ推定値 63
表 9　QTc 間隔の E_{max} モデルにおけるパラメータ推定値 64
表 10　試験 39 の日本人患者及び試験 03 の外国人患者にバンデタニブを 300 mg の用量で 1 日 1 回 56 日間反復経口投与したと仮定した場合の薬物動態パラメータの予測値（算術平均値及び標準偏差） 65
表 11　血漿中バンデタニブ濃度の 1 次吸収 1-コンパートメントモデルにおけるパラメータ推定値 66
表 12　QTc 間隔の E_{max} モデルにおけるパラメータ推定値 67
表 13　血漿中バンデタニブ濃度の 1 次吸収 2-コンパートメントモデルにおけるパラメータ推定値 68
表 14　QTc 間隔（Bazett 補正）の E_{max} モデルにおけるパラメータ推定値 70
表 15　血漿中バンデタニブ濃度の 1 次吸収 2-コンパートメントモデルにおけるパラメータ推定値 72
表 16　QTc 間隔（Bazett 補正）の E_{max} モデルにおけるパラメータ推定値 73
表 17　バンデタニブを健康被験者に単回経口投与したときのバンデタニブの薬物動態パラメータ（試験 12） 79
表 18　健康被験者にバンデタニブを空腹時又は食後に投与したときの AUC 及び C_{max}（試験 24） 82
表 19　*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の累積係数並びにバンデタニブの曝露量に対する当該代謝物の曝露量の比（試験 57） 88
表 20　欧米人固形悪性腫瘍患者（試験 01）、日本人固形悪性腫瘍患者（試験 43）及び中国人固形悪性腫瘍患者（試験 04）における経口クリアランス（CL/F） 91
表 21　母集団薬物動態解析に含めた試験 98 及び試験 58 の MTC 患者数 92
表 22　試験 98 及び試験 58 の母集団薬物動態解析結果から推定したバンデタニブ 300 mg を 1 日 1 回投与したときの定常状態における曝露量（平均値±標準偏差） 92
表 23　母集団薬物動態解析に含められた各試験の NSCLC 患者数 93
表 24　試験 39 及び試験 03 の母集団薬物動態解析結果から推定したバンデタニブ 300 mg を 1 日 1 回投与したときの定常状態における曝露量（平均値±標準偏差） 93
表 25　試験 32 及び試験 36 の母集団薬物動態解析結果から推定したバンデタニブ 100 mg を 1 日 1 回投与したときの定常状態における曝露量（平均値±標準偏差） 94
表 26　母集団薬物動態解析結果から推定したバンデタニブを 1 日 1 回投与したときの定常状態における曝露量（平均値±標準偏差、例数） 94

表 27　非結合型バンデタニブの AUC、C_{max} 及び CL/F に関する対象集団間での比（幾何最小二乗平均及び 90%CI）（試験 22）.....95
表 28　バンデタニブの AUC 及び C_{max} に関する対象集団間での比（試験 16）.....99
表 29　バンデタニブの $AUC_{(0\text{-}504)}$及び C_{max} に及ぼすイトラコナゾール併用の影響（試験 15）.....102
表 30　バンデタニブの $AUC_{(0\text{-}504)}$及び C_{max} に及ぼすリファンピシン併用の影響（試験 26）.....103
表 31　バンデタニブを 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態でのバンデタニブの C_{max}（総薬物及び非結合型薬物）を想定したたきの CYP2D6 及び CYP2C8 活性阻害に対する I/Ki 値.....105
表 32　ミダゾラム単独投与時及びバンデタニブ併用投与時におけるミダゾラムの AUC 及び C_{max}（試験 103）.....106
表 33　メトホルミン単独投与時及びバンデタニブ併用投与時におけるメトホルミンの AUC 及び C_{max}（試験 102）.....107
表 34　メトホルミン単独投与時及びバンデタニブ併用投与時におけるメトホルミンの CL_R（試験 102）.....107
表 35　ジゴキシン単独投与時及びバンデタニブ併用投与時におけるジゴキシンの AUC、$AUC_{(0\text{-}t)}$ 及び C_{max}（試験 100）.....108
表 36　バンデタニブ単独投与時及びオメプラゾール併用投与時におけるバンデタニブの $AUC_{(0\text{-}t)}$ 及び C_{max}（試験 101）.....109
表 37　バンデタニブ単独投与時及びラニチジン併用投与時におけるバンデタニブの $AUC_{(0\text{-}t)}$ 及び C_{max}（試験 101）.....109
表 38　オンダンセトロン又はプラセボの投与開始 15 分後、30 分後、及び 1 時間後の QTc 間隔（Bazett 補正）のベースライン値からの差、並びに群間の差（試験 21）.....111
表 39　バンダテニブ投与 6 時間後にオンダンセトロン又はプラセボを投与したときの QTc 間隔（Bazett 補正）のベースライン値からの差、並びに群間の差（試験 21）.....111
表 40　バンデタニブの臨床薬理試験の概要表.....113

図目次

図 1　血漿中バンデタニブ濃度（予測値）に対する QTc 間隔（Bazett 法による補正、観測値）との関係.....54
図 2　下痢（CTCAE グレード 3 以上）の発現に対する血漿中バンデタニブ濃度の予測値の関係.....56
図 3　発疹（CTCAE グレード 3 以上）の発現に対する血漿中バンデタニブ濃度の予測値の関係.....57
図 4　高血圧（CTCAE グレード 3 以上）の発現に対する血漿中バンデタニブ濃度の予測値の関係.....58
図 5　ILD 関連事象の発現に対する血漿中バンデタニブ濃度の予測値の関係.....59
図 6　QTc 関連事象の発現に対する血漿中バンデタニブ濃度の予測値の関係.....60

図 7　血漿中バンデタニブ濃度（予測値）に対する QTc 間隔（観測値）との関係 62
図 8　血漿中バンデタニブ濃度（予測値）に対する QTc 間隔（観測値）との関係 64
図 9　血漿中バンデタニブ濃度（予測値）に対する QTc 間隔（観測値）との関係 67
図 10　血漿中バンデタニブ濃度（予測値）に対する QTc 間隔（Bazett 補正，観測値）との関係 70
図 11　血漿中バンデタニブ濃度（予測値）に対する QTc 間隔（Bazett 補正、観測値）との関係 73
図 12　健康被験者に[^{14}C]-バンデタニブを 800 mg（60 μCi、2.22 MBq）の用量で単回経口投与したときの放射能の尿糞便中累積回収率及び総回収率（平均）（試験 25） 78
図 13　バンデタニブを健康被験者に単回経口投与したときの血漿中バンデタニブ濃度推移（幾何平均）（試験 12） 80
図 14　バンデタニブの用量に対する用量補正した AUC のプロット（試験 12） 81
図 15　バンデタニブの用量に対する用量補正した C_{max} のプロット（試験 12） 81
図 16　健康被験者にバンデタニブを 300 mg の用量で空腹時又は食後に単回経口投与したときの血漿中バンデタニブ濃度推移（幾何平均±標準誤差、投与後 0～672 時間）（試験 24） 83
図 17　健康被験者（腎機能の正常な被験者）にバンデタニブを 800 mg の用量で単回経口投与したときの血漿中バンデタニブ、*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体濃度推移（幾何平均）（試験 22） 85
図 18　MTC 患者にバンデタニブを 300 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与したときに測定した血漿中バンデタニブ濃度（試験 58） 87
図 19　欧米人固形悪性腫瘍患者（試験 01）、日本人固形悪性腫瘍患者（試験 43）及び中国人固形悪性腫瘍患者（試験 04）における経口クリアランス（CL/F）の個体値 91
図 20　クレアチニンクリアランスに対する非結合型バンデタニブの AUC（対数変換値）のプロット（試験 22） 96
図 21　クレアチニンクリアランスに対するバンデタニブ（総薬物）の AUC（対数変換値）のプロット（試験 22） 97
図 22　健康被験者並びに Child-Pugh 分類に基づき判定した軽度、中等度及び重度肝機能障害者におけるバンデタニブの AUC（試験 16） 99
図 23　健康被験者にバンデタニブを 300 mg の用量で単独投与又はイトラコナゾール（200 mg/日）と併用投与したときの血漿中バンデタニブ濃度推移（幾何平均±標準偏差）（試験 15） 102
図 24　バンデタニブ単独投与時の曝露量に対するリファンピシン併用投与時の曝露量の比（個体値）（試験 26） 104

略号及び専門用語一覧

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略号及び専門用語	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
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
BCRP	乳癌耐性タンパク質
bFGF	塩基性線維芽細胞増殖因子
BMI	body mass index
C_{max}	最高血漿中濃度
C_{min}	最低（トラフ）血漿中濃度
$C_{ss,av}$	定常状態における平均血漿中濃度
$C_{ss,max}$	定常状態における最高血漿中濃度
$C_{ss,min}$	定常状態における最低（トラフ）血漿中濃度
CI	信頼区間
C_{inf}	静脈内持続投与終了時点の血漿中濃度
Child-Pugh 分類	慢性肝疾患の評価指標
CL/F	経口クリアランス
CL_R	腎クリアランス
CrCL	クレアチニンクリアランス
CSR	治験総括報告書
CTCAE	有害事象共通用語規準 3.0 版（米国立衛生研究所・米国国立がん研究所）
CV	変動係数
CYP	チトクローム P450
DLT	用量制限毒性
ECG	心電図
EGF	上皮増殖因子
FMO	フラビン含有モノオキシゲナーゼ
HEK	ヒト胎児腎細胞株
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
HUVEC	ヒト臍帯静脈血管内皮細胞
IC_{50}	50%阻害濃度
IVIVC	*In vitro-in vivo* 相関
Ki	阻害定数
K_{inact}	最大酵素不活性化速度定数
λz	終末相における消失速度定数
LOQ	定量限界
MDCKII	イヌ腎臓尿細管上皮細胞株

略号及び専門用語	説明
MRP1	多剤耐性タンパク質 1
MS	質量分析
MS/MS	タンデム型質量分析
MTD	最大耐量
NOS	他に規定のない限り
NSCLC	非小細胞肺癌
OCT2	有機カチオントランスポーター2
OS	全生存期間
PD	薬力学
PFS	無増悪生存期間
Pgp	P-糖タンパク質
PK	薬物動態
PK/PD	薬物動態と薬力学との関連性
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	固形がんの効果判定規準
$t_{½}$	消失半減期
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間
$t_{ss,max}$	定常状態における最高血漿中濃度到達時間
UGT	ウリジン二リン酸グルクロノシル転移酵素
V_1/F	中央コンパートメントにおける分布容積
V_2/F	末梢コンパートメントにおける分布容積
V_{ss}/F	経口投与後の定常状態における分布容積
VEGF	血管内皮細胞増殖因子

本文書における取り決め

治験薬

本資料では、各試験の標題で言及されている場合、元の用語をそのまま使用する（ZD6474、バンデタニブ、カプレルサ®）。しかし、考察がなされている箇所では、「バンデタニブ」を使用する。

試験番号

本資料で取り上げる主要な治験については、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 2.7.4 項）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。

概括

健康被験者、非小細胞肺癌（NSCLC）患者及び甲状腺髄様癌（MTC）患者を対象に、バンデタニブの体内動態（PK）及び薬力学（PD）を評価した。臨床推奨用法・用量を定める上で重要と考えられる主要な所見を以下に記載する。

- バンデタニブの体内動態は健康被験者と患者とで概ね類似しており、両集団間で認められた差異は臨床的に問題となるものではないと判断した。したがって、健康被験者を対象として実施した臨床薬理試験の成績を患者に適用することが可能であると考えられた。
- バンデタニブの体内動態は、健康被験者（用量：最高 1200 mg の単回投与）及び患者（用量：100 mg 又は 300 mg の 1 日 1 回反復投与）ともにほぼ線形であることが示唆された。
- MTC 患者における主要な第Ⅲ相臨床試験（試験 58、バンデタニブの用量：300 mg）を用いて実施した母集団薬物動態解析において得られた薬物動態パラメータを以下に記載する。
  - MTC 患者にバンデタニブを経口投与したとき、バンデタニブの経口クリアランスは 13.2 L/h であり、定常状態における分布容積は大きく（7450 L）、消失半減期は長かった（約 19 日）。多くの患者で、血漿中バンデタニブ濃度はバンデタニブの投与開始後 28～56 日間で定常状態に到達した。
  - バンデタニブを 1 日 1 回反復経口投与したとき、第 1 日目の $AUC_{(0-\tau)}$に対する第 56 日目の $AUC_{(0-\tau)}$の比を算出したところ、約 8 倍の増加が認められた。
- 日本人 MTC 患者における第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（試験 98）ではバンデタニブ 300 mg/日を 1 日 1 回反復投与した。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 $C_{ss,max}$ は 1315±190.4 ng/mL（平均±標準偏差、以下同様）であった。また、AUC_{ss} は 28448±3746 ng· h/mL であり、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。
- バンデタニブの体内動態は食事による影響を受けないことが示された。
- 薬理作用は主にバンデタニブによるものであった。血漿中の主代謝物は *N*-脱メチル体であった。*N*-脱メチル体はバンデタニブと同様の VEGF 酵素阻害作用及び VEGF 刺激による増殖の阻害作用と選択性を示したが、当該代謝物の薬理作用への寄与は僅かであることが示唆された（試験 57 において、*N*-脱メチル体の曝露量はバンデタニブの値に対して約 14.1%であった）。
- 軽度又は中等度腎機能障害者では、腎機能が正常な健康被験者に比べ、バンデタニブの曝露量は 1.46 倍（軽度）及び 1.62 倍（中等度）の値を示した。軽度腎機能障害を有する患者に対しては、開始用量を調節する必要もなく、バンデタニブを投与することが可能であると判断された。MTC 患者における試験（試験 58）において、バンデタニブ投与群に割り付けられた中等度腎機能障害（クレアチニンクリアランス［CrCL］：30 mL/min 以上 50 mL/min 未満）を有する患者の 6 例中 5 例（83%）で QT 延長等の有害事象のためバンデタニブを 200 mg に減量した。中等度腎機能障害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。重度腎機能障害者（CrCL：30 mL/min 未満）では、健康被験者に比べ、バンデタニブの曝露量が約 2 倍

以上に増加する可能性がある。重度腎機能障害者へのバンデタニブの投与経験は少なく、安全性及び有効性が確立されていないため、重度腎機能障害を有する患者へのバンデタニブの投与は推奨されない。

- 肝機能障害者から得られた薬物動態の成績から、バンデタニブは開始用量の調節なしに軽度、中等度及び重度肝機能障害者に投与可能であると判断された。ただし、肝機能の正常な健康被験者に比べ、重度肝機能障害者では血漿中バンデタニブ濃度が定常状態に到達する時間が延長する可能性が示された。
- 腎機能障害又は肝機能障害以外の病態生理学的な因子において、バンデタニブの体内動態に臨床上問題となるような影響を及ぼすものは認められなかった。したがって、病態生理学的特性における個体差に応じて、バンデタニブの用量を調節する必要はないと考えられた。
- 人種を含む人口統計学的因子において、バンデタニブの体内動態に臨床上問題となるような影響を及ぼすものは認められなかった。したがって、患者間での人口統計学的特性における個体差に応じて、バンデタニブの用量を調節する必要はないと考えられた。
- バンデタニブは、投与量の調節なしに、CYP3A4 の中等度及び強力な阻害剤と併用可能である。
- 健康男性被験者にバンデタニブを CYP3A4 の強力な誘導剤であるリファンピシンと併用投与したとき、バンデタニブの曝露量（$AUC_{(0\text{-}504)}$）はバンデタニブ単独投与時に比べ、有意に 39.9%低下した。その結果、バンデタニブ単独投与時に比べ、リファンピシン併用時の方が、*N*-脱メチル体の $AUC_{(0\text{-}504)}$は高値を示した。したがって、CYP3A4 誘導剤との併用は避けるべきである。
- 健康男性被験者にバンデタニブと CYP3A4 の基質であるミダゾラムを併用したとき、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（*in vivo*）はないと考えられた。
- 健康男性被験者（有機カチオントランスポーター2 [OCT2]の野生型）において、バンデタニブとメトホルミン（OCT2 の基質）を併用したとき、メトホルミンの AUC 及び C_{max} はそれぞれ 74%及び 50%増加し、メトホルミンの 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。
- 健康男性被験者において、バンデタニブとジゴキシン（P-糖タンパク質 [Pgp]の基質）を併用したとき、ジゴキシンの $AUC_{(0\text{-}t)}$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。
- 健康男性被験者において、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、$AUC_{(0\text{-}t)}$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 $AUC_{(0\text{-}t)}$はラニチジンの影響を受けなかった。
- バンデタニブを反復経口投与したとき、投与開始後 6 週間以内に QTc 間隔の延長が観察され、その後はほぼプラトーに達した。なお、QTc 間隔の最大延長は以下のとおりであった。
  - 300 mg 投与時：QTc 間隔の最大延長＝25~30 ms
- バンデタニブを $5\text{-}HT_3$ 拮抗薬であるオンダンセトロンと併用投与したとき、QTc 間隔の延長に対して僅かに相加効果（約 10 ms）が認められた。

- NSCLC 患者及び MTC 患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験成績を用いた母集団薬物動態解析の対象集団（患者）において、CTC グレード 3 以上の有害事象を報告した症例数が非常に少なかったため、バンデタニブの曝露量と有害事象との関連性について結論は得られなかった。ただし、視覚的に検討したところ、有害事象の発現例と非発現例とでバンデタニブの曝露量は概ね重なっていた。
- MTC 患者における第Ⅲ相臨床試験（試験 58）を用いた PK/PD 解析において、バンデタニブの曝露量と有効性の評価項目である無増悪生存期間（PFS）又は全生存期間（OS）との間に相関は認められなかった。

1. 背景及び概観

本項には、健康被験者及び患者を対象に、バンデタニブ（ZD6474）の体内動態（PK）及び薬力学（PD）を評価した試験の概観を記載する。また、PK と PD との関連性（PK/PD）を評価した試験並びに PK 又は PK/PD に及ぼす内因性及び外因性要因の影響について評価した試験の概観を記載する。さらに、本項には PK 又は PD データを解釈する上で有用となるヒト生体試料を用いた試験の要約を記載する。

本項の構成は以下のとおりである。

- 1項には、実施した試験の背景及び概観を記載する。
- 2項には、各試験（母集団薬物動態解析を含む）の結果要約を記載する。
- 3項には、複数の試験を通しての結果の比較及び複数の試験成績を用いた解析結果を示す。
- 本承認申請において、4項に記載すべき特別な試験は実施していない。
- 5項（付録）には、バンデタニブの臨床薬理試験の要約表を記載する。

なお、非臨床薬物動態試験の要約は薬物動態試験の概要文 2.6.4 項を参照のこと。

1.1 ヒト生体試料試験の概観

種々の *in vitro* 試験を実施し、バンデタニブの蛋白結合、代謝、代謝に関与する酵素、チトクローム P450（CYP）の阻害又は誘導に起因する薬物相互作用の可能性を評価した。また、バンデタニブが特定のトランスポーターの基質又は阻害剤となるか否かを検討した。これらの試験から得られた成績を参考に、臨床薬理試験のパッケージ及びその試験デザインを決定した。また、これら試験成績を併用薬との相互作用の可能性を予測する上での参考データとした。

1.1.1 蛋白結合

試験 KPJ010 において、*in vitro* 蛋白結合率を新鮮な血漿を用いて平衡透析法により評価した（2.1.1.1項参照）。毒性試験で用いた動物種とヒトとの間で曝露量を比較する際、本試験で得られた蛋白結合率の種差を考慮した。また、当該試験成績に基づき、蛋白結合に起因する薬物－薬物間相互作用の可能性を評価した。

1.1.2 代謝

まず、バンデタニブの *in vitro* 代謝試験を実施し、ヒトで特異的に生成される代謝物の有無を検討した（試験 KMN008、KMN012 及び KMX021、2.1.2項参照）。次に、バンデタニブの代謝に関与する酵素を評価し、薬物－薬物間相互作用の可能性を予測した。当該検討は、ヒト由来のミクロソーム及び選択的な CYP 阻害剤を用いて実施するか、又は CYP 発現系を用いて実施した。また、CYP の検討（試験 KMX038）に加えて、CYP 以外の酵素がバンデタニブの代謝に関与することが判明したため、フラビン含有モノオキシゲナーゼ（FMOs）の検討を行った（試験 KMX046）。ヒトグルクロン酸転移酵素（UGT）発現系（Supersomes™）を用いて UGT 分子種によるバンデタニブの抱合化を評価した（試験 KMN091）

1.1.3 薬物－薬物間相互作用

CYP に対する阻害作用又は誘導作用を検討する *in vitro* 試験（阻害：試験 KMX020、KMX054 及び KMX095、誘導：試験 KMX067）を実施し、それらの成績をもとに、バンデタニブが薬物－薬物間相互作用を引き起こす可能性についての考察を行い、臨床薬理試験パッケージを決定した。阻害試験では、ヒト肝ミクロソーム及び各 CYP 分子種の特異的基質を用い、各分子種に対するバンデタニブの阻害の有無及び程度を評価した。また、誘導試験では、ヒト肝細胞及び各 CYP 分子種の特異的基質を用い、各分子種に対するバンデタニブの誘導の有無及び程度を評価した。

1.1.4 トランスポーター

P-糖タンパク質（Pgp）、乳癌耐性タンパク質（BCRP）及び多剤耐性タンパク質 1（MRP1）は抗癌剤の組織内分布（癌細胞への分布も含む）に関与し、これらトランスポーターのアップレギュレーションが薬剤耐性の獲得に寄与していることが一般に知られている。そこで、バンデタニブがこれらトランスポーター（Pgp、BCRP 及び MRP1）の基質となる可能性又はこれらトランスポーターに対して阻害作用を示す可能性を評価した（試験 KMN070 及び試験 KMN096）。また、有機カチオントランスポーター2（OCT2）に関する試験（試験 KMX083）を実施し、患者で認められた血清中クレアチニン濃度の増加が当該トランスポーターの阻害に依るものかを検討した。Pgp、BCRP 及び MRP1 に関する試験ではイヌ腎臓尿細管上皮細胞株（MDCKⅡ）細胞系を用い、OCT2 に関する試験ではヒト胎児腎細胞株（HEK293）細胞系を用いた。

1.2 薬物動態及び薬力学を評価した臨床試験の概観

ヒトにおけるバンデタニブの PK 及び PD 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。PK 及び PD 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相臨床試験が含まれる。これらの試験を表 2に要約する。.

1.2.1 薬物動態

1.2.1.1 健康被験者を対象とした試験

健康男性被験者を対象とした単回投与試験を実施し、頻回採血により得られた血漿中濃度データを用いてノンコンパートメント解析を行い、バンデタニブ並びにその代謝物である *N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の体内動態を評価した。

健康被験者の最初の試験（試験 12）では、バンデタニブの開始用量を 300 mg とし、1200 mg まで用量を漸増したときのバンデタニブの体内動態を評価した。試験 24 では、バンデタニブの用量を 300 mg とし、バンデタニブの体内動態に及ぼす食事の影響を検討した。また、バンデタニブ錠の品質及び溶解特性に強く影響を及ぼすと考えられた因子を変化させたとき、バンデタニブの体内動態が受ける影響を検討した試験（試験 30）においても、バンデタニブの用量は 300 mg とした。なお、非小細胞肺癌（NSCLC）患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験及び第Ⅲ相臨床試験で検討した最高用量は 300 mg であった。

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験（試験 KMX038）において、バンデタニブの代謝に主に関与する CYP 分子種は CYP3A4 であることが示された。そこで、バンデタニブの用量を 300 mg とし、イトラコナゾールとの併用により CYP3A4 を阻害したとき（試験 15）及びリファンピシンとの併用により CYP3A4 を誘導したとき（試験 26）のバンデタニブの体内動態への影響を検討した。試験 KMX038 の結果からバンデタニブの代謝に主に関与する CYP 分子種は CYP3A4 であると考えられ、他の CYP 分子種に対する薬物相互作用試験は実施しなかった。

ヒトでの代謝・排泄試験（試験 25）では、健康被験者に[^{14}C]-バンデタニブを 800 mg（60 μCi）の用量で単回経口投与した。なお、この用量は、癌患者にバンデタニブを 100 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与したときに認められる定常状態における $C_{ss,max}$ とほぼ同程度の C_{max} が生じると予測される用量であった。試験 25 の成績を考慮し、腎機能障害の影響を検討する試験（試験 22）及び肝機能障害の影響を検討する試験（試験 16）を実施した。これらの試験（試験 22 及び試験 16）においても、*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の血漿中濃度が可能な限り定量できるよう、バンデタニブの用量は 800 mg とした。蛋白結合を検討した *in vitro* 試験（試験 KPJ010）の成績を考慮し、腎機能障害又は肝機能障害の影響を検討する試験（それぞれ試験 22 及び試験 16）では、非結合型バンデタニブの血漿中濃度を評価した。

1.2.1.2 患者を対象とした試験

固形悪性腫瘍患者を対象として海外及び本邦で実施した第 I 相用量漸増投与試験（海外：試験 01、本邦：試験 43）において、組入れられた患者より頻回採血を行い、得られた血漿中濃度をノンコンパートメント解析に供し、バンデタニブの体内動態を評価した。また、日本人 MTC 患者を対象とした試験（試験 98）において、組入れられた患者にバンデタニブを反復投与したとき、頻回採血を行い、得られた血漿中濃度をノンコンパートメント解析に供し、定常状態におけるバンデタニブの体内動態を評価した。

MTC 患者（試験 98+58、試験 08 及び試験 68）及び NSCLC 患者（試験 39+03、試験 32+36 及び試験 57）を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験において、スパースサンプリング法に従い得られた血漿中濃度データを用いて母集団薬物動態解析を実施した。なお、NSCLC 患者を対象とした試験 57 では、*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の曝露量も評価した。

1.2.2 薬力学

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 98 及び試験 58 の結果を用いる母集団薬物動態解析/薬力学解析並びに NSCLC 患者を対象とした試験 57 の結果を用いて検討した。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（試験 21）。

2. 個々の試験結果の要約

PK、PD 及び PK/PD に関する *in vitro* 及び *in vivo* 成績が得られた主要な試験の一覧を要約表（表 1、表 2及び表 3）に示し、その内容を簡潔に記載する。また、個々の試験結果の要約への参照先も併せて示す。

表 1　本項に記載した薬物動態又は薬力学の成績が得られた *in vitro* 試験の一覧及び結果要約への参照先

試験番号	試験の内容	用いた試験系	参照先
血漿蛋白結合試験			
KPJ010	ヒト及び種々の動物種を用いて *in vitro* 蛋白結合率を検討した試験	マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト血漿（平衡透析法）	結果要約：2.1.1.1項 報告書：CTD 第 4 部 2.2.3.1 項
肝代謝試験			
KMN008	ラット、イヌ及びヒト肝細胞による[^{14}C]-バンデタニブの代謝を検討した試験	ラット、イヌ、ヒト肝細胞	結果要約：2.1.2.1項 報告書：CTD 第 4 部 2.2.4.1 項
KMN012	ラット及びイヌの尿糞中代謝物とラット及びヒト肝細胞で生成する代謝物を比較した試験	ラット及びヒト肝細胞並びにラット及びイヌの尿糞	結果要約：2.1.2.2項 報告書：CTD 第 4 部 2.2.4.2 項
KMX021	ヒト肝ミクロソーム及び肝細胞による[^{14}C]-バンデタニブの代謝を検討した試験	ヒト肝ミクロソーム及び肝細胞	結果要約：2.1.2.3項 報告書：CTD 第 4 部 2.2.4.4 項
薬物相互作用試験			
トランスポーターに関する試験			
KMN070	バンデタニブが Pgp、BCRP 及び MRP1 の基質又は阻害剤となる可能性を検討した試験	Pgp、BCRP 及び MRP1 を発現させた MDCKⅡ細胞系	結果要約：2.1.3.1項 報告書：CTD 第 4 部 2.2.3.2 項
KMX083	バンデタニブの輸送における、ヒト OCT2 の寄与について *in vitro* にて検討した試験	HEK293 細胞系	結果要約：2.1.3.3項 報告書：CTD 第 4 部 2.2.3.4 項
KMN096	バンデタニブによるヒト排出系トランスポーターの阻害作用を *in vitro* にて評価した試験	Pgp、BCRP 及び MRP1 を発現させた MDCKⅡ細胞系	結果要約：2.1.3.2項 報告書：CTD 第 4 部 2.2.3.3 項
代謝に関する試験			
KMX020	バンデタニブによる CYP 代謝の阻害作用を評価した試験	ヒト肝細胞	結果要約：2.1.4.1項 報告書：CTD 第 4 部 2.2.4.3 項
KMX038	バンデタニブの代謝に関与する CYP 分子種を特定した試験	ヒト肝ミクロソーム	結果要約：2.1.4.5項 報告書：CTD 第 4 部 2.2.4.5 項
KMX046	FMO によるバンデタニブの代謝を *in vitro* にて評価した試験	ヒト肝ミクロソーム	結果要約：2.1.4.6項 報告書：CTD 第 4 部 2.2.4.6 項
KMX054	バンデタニブによる CYP2A6 及び 2C8 代謝に対する阻害作用を評価した試験	ヒト肝ミクロソーム	結果要約：2.1.4.2項 報告書：CTD 第 4 部 2.2.4.7 項

表 1　本項に記載した薬物動態又は薬力学の成績が得られた *in vitro* 試験の一覧及び結果要約への参照先

試験番号	試験の内容	用いた試験系	参照先
KMX067	バンデタニブによるヒト肝ミクロソームにおける CYP 誘導作用を評価した試験	ヒト肝細胞	結果要約：2.1.4.4項 報告書：CTD 第 4 部 2.2.4.8 項
KMN091	UGT によるバンデタニブの代謝を *in vitro* にて検討した試験	バキュロウイルス感染昆虫細胞 UGT 発現系（Supersomes™）	結果要約：2.1.4.7項 報告書：CTD 第 4 部 2.2.4.13 項
KMX095	バンデタニブ及びその *N*-脱メチル体による CYP の時間依存的阻害及び *N*-脱メチル体による CYP の競合的阻害を評価した試験	ヒト肝細胞	結果要約：2.1.4.3項 報告書：CTD 第 4 部 2.2.4.9 項

表 2　本項に記載した薬物動態又は薬力学の成績が得られた臨床試験の一覧及び結果要約又は治験総括報告書（CSR）への参照先

試験番号	試験の内容	用量	無作為割付けられた例数／薬剤の投与を受けた例数	参照先
臨床薬理試験（第 I 相臨床試験）				
D4200C00001 6474IL/0001 （試験 01）	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	バンデタニブ： 50 mg、100 mg、200 mg、300 mg、500 mg 及び 600 mg 第 I 相試験用製剤（25 mg 錠、100 mg 錠及び 200 mg 錠）	悪性腫瘍患者 （77 例／77 例）	結果要約：2.1.5.1項 CSR：CTD 第 5 部 3.3.2.1 項
D4200C00043 TVE-15-11 （試験 43）	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（本邦）	バンデタニブ： 100 mg、200 mg、300 mg 及び 400 mg 第 I 相試験用製剤（100 mg 錠）	日本人固形悪性腫瘍患者 （0 例／18 例）	結果要約：2.1.5.2項 CSR：CTD 第 5 部 3.3.2.2 項

表 2　　本項に記載した薬物動態又は薬力学の成績が得られた臨床試験の一覧及び結果要約又は治験総括報告書（CSR）への参照先

試験番号	試験の内容	用量	無作為割付けられた例数／薬剤の投与を受けた例数	参照先
D4200L00004 （試験 04）	薬物動態及び忍容性を検討した用量漸増反復投与試験（中国）	バンデタニブ： 100 mg 隔日投与、 100 mg 1 日 1 回投与、 300 mg 1 日 1 回投与 市販用製剤（100 mg 錠）	中国人固形悪性腫瘍患者 （0 例／36 例）	結果要約：2.1.5.3 項 CSR：CTD 第 5 部 3.3.2.3 項
D4200C00012 6474IL/0012 （試験 12）	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	バンデタニブ：300 mg、 400 mg、800 mg 及び 1200 mg（単回投与） 海外前期第Ⅱ相試験用製剤（100 mg 錠 及び 300 mg 錠）	男性健康被験者 （0 例／23 例）	結果要約：2.1.5.4 項 CSR：CTD 第 5 部 3.3.1.1 項
D4200C00015 6474IL/0015 （試験 15）	イトラコナゾール（CYP3A4 阻害剤）によるバンデタニブの体内動態に及ぼす影響を検討した試験	バンデタニブ：300 mg （単回投与） 海外後期第Ⅱ相試験用製剤（300 m 錠） イトラコナゾール： 200 mg	男性健康被験者 （16 例／16 例）	結果要約：2.1.5.5 項 CSR：CTD 第 5 部 3.3.4.1 項
D4200C00016 6474IL/0016 （試験 16）	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	バンデタニブ：800 mg （単回投与） 市販用製剤（100 mg 錠） 海外第Ⅲ相試験用製剤 （300 mg 錠）	健康被験者（8 例） 肝機能障害者（22 例） 内訳　軽度（8 例） 中等度（8 例） 重度（6 例） （0 例／30 例）	結果要約：2.1.5.6 項 CSR：CTD 第 5 部 3.3.3.1 項

表 2　本項に記載した薬物動態又は薬力学の成績が得られた臨床試験の一覧及び結果要約又は治験総括報告書（CSR）への参照先

試験番号	試験の内容	用量	無作為割付けられた例数／薬剤の投与を受けた例数	参照先
D4200C00021 6474IL/0021 （試験 21）	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	バンデタニブ：700 mg（単回投与） 市販用製剤（100 mg 錠） 海外後期第Ⅱ相試験用製剤（300 mg 錠） オンダンセトロン：32 mg（単回投与）	男性健康被験者 （28 例／28 例）	結果要約：2.1.5.7項 CSR：CTD 第 5 部 3.3.4.2 項
D4200C00022 6474IL/0022 （試験 22）	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	バンデタニブ：800 mg（単回投与） 市販用製剤（100 mg 錠） 海外第Ⅲ相試験用製剤（300 mg 錠）	健康被験者（10 例） 腎機能障害者（22 例） 内訳　軽度（6 例） 中等度（6 例） 重度（10 例） （0 例／32 例）	結果要約：2.1.5.8項 CSR：CTD 第 5 部 3.3.3.2 項
D4200C00024 6474IL/0024 （試験 24）	バンデタニブの体内動態に及ぼすの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	バンデタニブ：300 mg（単回投与） 海外後期第Ⅱ相試験用製剤（300 mg 錠）	健康被験者 （内訳；男性 15 例、女性 1 例） （16 例／16 例）	結果要約：2.1.5.9項 CSR：CTD 第 5 部 3.1.1.1 項
D4200C00025 6474IL/0025 （試験 25）	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 （0 例／4 例）	結果要約：2.1.5.10項 CSR：CTD 第 5 部 3.1.1.2 項
D4200C00026 6474IL/0026 （試験 26）	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	バンデタニブ：300 mg（単回投与） 海外第Ⅲ相試験用製剤（300 mg 錠） リファンピシン：600 mg 1 日 1 回 31 日間反復投与	男性健康被験者 （18 例／18 例）	結果要約：2.1.5.11項 CSR：CTD 第 5 部 3.3.4.3 項

表 2　　本項に記載した薬物動態又は薬力学の成績が得られた臨床試験の一覧及び結果要約又は治験総括報告書（CSR）への参照先

試験番号	試験の内容	用量	無作為割付けられた例数／薬剤の投与を受けた例数	参照先
D4200C00030 6474IL/0030 （試験 30）	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	バンデタニブ：300 mg（単回投与） 海外後期第Ⅱ相試験用製剤（300 mg 錠）	健康被験者 （内訳：男性 21 例、女性 2 例） （23 例／23 例）	結果要約：2.1.5.12項 CSR：CTD 第 5 部 3.1.3.1 項
D4200C00100 6474IL/0100 （試験 100）	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	バンデタニブ：300 mg（単回投与） 海外第Ⅲ相試験用製剤（300 mg 錠） ジゴキシン：0.25 mg	男性健康被験者 （14 例／14 例）	結果要約：3.8.5項 CSR：CTD 第 5 部 3.3.4.4 項
D4200C00101 6474IL/0101 （試験 101）	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	バンデタニブ：300 mg（単回投与） 海外第Ⅲ相試験用製剤（300 mg 錠） オメプラゾール：40 mg ラニチジン：150 mg	男性健康被験者 （32 例／32 例）	結果要約：3.8.6項 CSR：CTD 第 5 部 3.3.4.5 項
D4200C00102 6474IL/0102 （試験 102）	健康被験者を対象にメトホルミン（OCT2 の基質）単独投与時、及びバンデタニブ 800 mg 単回経口投与と併用したときの薬物動態を検討する単施設非盲検第 I 相試験	バンデタニブ：800 mg（単回投与） 市販用製剤（100 mg 錠） 海外第Ⅲ相試験用製剤（300 mg 錠） メトホルミン：1000 mg	男性健康被験者 （14 例／14 例）	結果要約：3.8.4項 CSR：CTD 第 5 部 3.3.4.6 項
D4200C00103 6474IL/0103 （試験 103）	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	バンデタニブ：800 mg（単回投与） 市販用製剤（100 mg 錠） 海外第Ⅲ相試験用製剤（300 mg 錠） ミダゾラム：7.5 mg	男性健康被験者 （17 例／17 例）	結果要約：3.8.3.3項 CSR：CTD 第 5 部 3.3.4.7 項

表 2　本項に記載した薬物動態又は薬力学の成績が得られた臨床試験の一覧及び結果要約又は治験総括報告書（CSR）への参照先

試験番号	試験の内容	用量	無作為割付けられた例数／薬剤の投与を受けた例数	参照先
その他の第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験				
D4200C00098 6474IL/0098 （試験 98）	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	バンデタニブ：300 mg （1 日 1 回投与） 市販用製剤（100 mg 錠）	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 （0 例／14 例）	結果要約： 2.1.6.1項 CSR：CTD 第 5 部 3.5.2.1 項
第Ⅱ相臨床試験（MTC 患者対象）				
D4200C00008 6474IL/0008 （試験 08）	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	バンデタニブ：300 mg （1 日 1 回投与） 海外後期第Ⅱ相試験用製剤（300 mg 錠）	局所進行又は転移性の遺伝性甲状腺髄様癌患者 （0 例／30 例）	結果要約： 2.1.7.2項 CSR：CTD 第 5 部 3.5.2.2 項
D4200C00068 6474IL/0068 （試験 68）	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	バンデタニブ：100 mg （1 日 1 回投与） 市販用製剤（100 mg 錠）	局所進行又は転移性の遺伝性甲状腺髄様癌患者 （0 例／19 例）	結果要約： 2.1.7.3項 CSR：CTD 第 5 部 3.5.2.3 項
第Ⅱ相臨床試験（NSCLC 患者対象）				
D4200C00003 6474IL/0003 （試験 03）	バンデタニブと ZD1839（イレッサ ™）の有効性を比較した試験	バンデタニブ：300 mg （1 日 1 回投与） 海外後期第Ⅱ相試験用製剤（300 mg 錠） 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／168 例）	結果要約： 2.1.7.4項 CSR：CTD 第 5 部 3.5.1.3 項

表 2　　本項に記載した薬物動態又は薬力学の成績が得られた臨床試験の一覧及び結果要約又は治験総括報告書（CSR）への参照先

試験番号	試験の内容	用量	無作為割付けられた例数／薬剤の投与を受けた例数	参照先
D4200C00039 6474IL/0039 （試験 39）	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の日本人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	バンデタニブ：100 mg、200 mg 及び 300 mg（1 日 1 回投与） 市販用製剤（100 mg 錠）	1 又は 2 レジメンの化学療法治療歴を有する日本人 NSCLC 患者 （53 例／53 例）	結果要約：2.1.7.4項 CSR：CTD 第 5 部 3.5.1.2 項
第Ⅲ相臨床試験（MTC 患者対象）				
D4200C00058 6474IL/0058 （試験 58）	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	バンデタニブ： 300 mg（1 日 1 回投与） 海外第Ⅲ相試験用製剤（300 mg 錠）	切除不能な局所進行又は転移性甲状腺髄様癌患者 （331 例／330 例）	結果要約：2.1.7.1項 CSR：CTD 第 5 部 3.5.1.1 項
第Ⅲ相臨床試験（NSCLC 患者対象）				
D4200C00032 6474IL/0032 （試験 32）	バンデタニブとドセタキセルとの併用時の有効性及び安全性をプラセボとドセタキセルとの併用と比較した試験	バンデタニブ：100 mg 市販用製剤（100 mg 錠） ドセタキセル：75 mg/m^2 60 mg/m^2 （日本）	1391 例（バンデタニブ 100 mg+ドセタキセル群 688 例） 1391 例中 143 例（バンデタニブ群 75 例）が日本人患者	結果要約：2.1.7.5項 CSR：CTD 第 5 部 3.5.1.4 項
D4200C00036 6474IL/0036 （試験 36）	バンデタニブとペメトレキセドとの併用時の有効性及び安全性をプラセボとペメトレキセドとの併用と比較した試験	バンデタニブ：100 mg 市販用製剤（100 mg 錠） ペメトレキセド：500 mg/m^2	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 （534 例／533 例）	結果要約：2.1.7.5項 CSR：CTD 第 5 部 3.5.1.5 項
D4200C00057 6474IL/0057 （試験 57）	バンデタニブとエルロチニブとの有効性を比較した試験	バンデタニブ：300 mg 海外第Ⅲ相試験用製剤（300 mg 錠） エルロチニブ：150 mg	1 レジメン以上の化学療法が奏効しなかった局所進行/転移性 NSCLC 患者 （1240 例／1237 例）	結果要約：2.1.7.6項 CSR：CTD 第 5 部 3.5.1.6 項

表 3　　母集団薬物動態及び PK/PD 解析の一覧及び結果要約への参照先

母集団薬物動態解析に用いたデータが得られた試験	試験の内容	被験者数	用量	参照先
第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（MTC 患者対象）				
試験 08	主要な第Ⅱ相臨床試験において、患者にバンデタニブを投与したときの母集団薬物動態解析及び PK/PD 解析	MTC 患者（30 例）	バンデタニブ：300 mg 海外後期第Ⅱ相試験用製剤（300 mg 錠）	結果要約：2.1.7.2 項 CSR：CTD 第 5 部 3.5.2.2 項
試験 68	主要な第Ⅱ相臨床試験において、患者にバンデタニブを投与したときの母集団薬物動態解析及び PK/PD 解析	MTC 患者（18 例）	バンデタニブ：100 mg 市販用製剤（100 mg 錠）	結果要約：2.1.7.3 項 CSR：CTD 第 5 部 3.5.2.3 項
試験 98 及び 58	第Ⅰ/Ⅱ相及び主要な第Ⅲ相臨床試験において、患者にバンデタニブを投与したときの母集団薬物動態解析及び PK/PD 解析	MTC 患者（244 例） 内訳 試験 98（14 例） 試験 58（230 例）	バンデタニブ：300 mg 市販用製剤（100 mg 錠） バンデタニブ：300 mg 海外第Ⅲ相試験用製剤（300 mg 錠）	結果要約：2.1.7.1 項 CSR：CTD 第 5 部 3.5.2.1 項
第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（NSCLC 患者対象）				
試験 39 及び 03	第Ⅱ相臨床試験において、患者にバンデタニブを投与したときの母集団薬物動態解析及び PK/PD 解析	NSCLC 患者（171 例） 内訳 試験 39（51 例） 試験 03（120 例）	試験 39 バンデタニブ：100、200 及び 300 mg 市販用製剤（100 mg 錠） 試験 03 バンデタニブ：300 mg 海外後期第Ⅱ相試験用製剤（300 mg 錠）	結果要約：2.1.7.4 項 CSR：CTD 第 5 部 3.5.1.2 項

表 3　　母集団薬物動態及び PK/PD 解析の一覧及び結果要約への参照先

母集団薬物動態解析に用いたデータが得られた試験	試験の内容	被験者数	用量	参照先
試験 32 及び 36	主要な第Ⅲ相臨床試験において、患者にバンデタニブを化学療法剤（試験 32：ドセタキセル、試験 36：ペメトレキセド）と併用投与したときの母集団薬物動態解析及び PK/PD 解析	NSCLC 患者（575 例） 内訳 試験 32（330 例） 試験 36（245 例）	バンデタニブ：100 mg 市販用製剤（100 mg 錠）	結果要約：2.1.7.5 項 CSR：CTD 第 5 部 3.5.1.4 項
試験 57	主要な第Ⅲ相臨床試験において、患者にバンデタニブを投与したときの母集団薬物動態解析及び PK/PD 解析	NSCLC 患者（227 例）	バンデタニブ：300 mg 海外第Ⅲ相試験用製剤（300 mg 錠）	結果要約：2.1.7.6 項 CSR：CTD 第 5 部 3.5.1.6 項

2.1 試験結果要約

臨床薬理試験、その他の第Ⅰ/Ⅱ相試験、母集団薬物動態解析及び *in vitro* 試験で得られた個々の試験結果要約を本項に記載する。*In vitro* 試験は表 1に示す項目で分類し、各試験の要約を2.1.1項～2.1.4項に記載する。臨床薬理試験は試験番号順（ただし、試験 43 は例外）に、その一覧を表 2に示し、各試験の要約を2.1.5項に記載する。MTC 及び NSCLC 患者を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験における母集団薬物動態解析の結果要約の参照先を表 3に記載する。

2.1.1 血漿蛋白結合（*in vitro* 試験）

2.1.1.1 KPJ010

[^{14}C]-バンデタニブの血漿蛋白への結合率

詳細は試験報告書（CTD 第 4 部 2.2.3.1 項）を参照のこと。

目的：

バンデタニブのマウス、ラット、イヌ、ウサギ、ヒト血漿蛋白との結合率並びにヒト血清アルブミン及びα_1-酸性糖蛋白（α_1-AGP）との結合率を検討する。

方法：

マウス（雌雄）、ラット（雌雄）、イヌ（雌雄）、ヒト（男女）及びウサギ（雌）から得られた血漿を用いて、0.05、0.2、1、4 及び 6 μg/mL の[^{14}C]-バンデタニブ濃度における蛋白結合率を平衡透析法により評価した。また、血漿中での蛋白濃度とほぼ同程度のヒト血清アルブミン及びα_1-AGP の溶液を用いて、[^{14}C]-バンデタニブの結合率を評価した。

結果：

[^{14}C]-バンデタニブの血漿蛋白結合率はマウス及びヒトで最も高く（約 90%）、雌ウサギで88%、雌及び雄のイヌでそれぞれ 88%及び 85%であり、ラットで最も低かった（雌：83%、雄：84%）。いずれの動物種においても蛋白結合率はバンデタニブの濃度に依存しなかった。マウス、ラット及びヒトにおいて血漿蛋白結合率には性差は認められなかった。雌イヌにおける血漿蛋白結合率は雄イヌに比べて約 4%高い値を示したが、この差は生物学的に意義のあるものではないと考えられる。[^{14}C]-バンデタニブはヒト血清アルブミン及びヒトα_1-AGP に結合した。[^{14}C]-バンデタニブのヒトα_1-AGP との結合率は高濃度で低下したことから、飽和することが示唆された。

結論：

[^{14}C]-バンデタニブの血漿蛋白結合率は 83%（雌ラット）～約 90%（マウス及びヒト）であった。[^{14}C]-バンデタニブのヒト血清アルブミン及びα_1-酸性糖蛋白への結合が認められた。

2.1.2　代謝（*in vitro* 試験）

2.1.2.1　KMN008

ラット、イヌ及びヒト肝細胞によるバンデタニブの代謝

詳細は試験報告書（CTD 第 4 部 2.2.4.1 項）を参照のこと。

目的：

ラット、イヌ及びヒト肝細胞によるバンデタニブの代謝を検討する。

方法：

[^{14}C]-バンデタニブを 5 μM（2.38 μg/mL）の濃度でラット、イヌ及びヒトから得られた新鮮肝細胞とともにインキュベーション（3 時間以内）した。各反応液を放射化学検出器付 HPLC を用いて、バンデタニブの *in vitro* 代謝を検討した。

結果：

ラット及びイヌ肝細胞ではバンデタニブがほとんど代謝されないことが示唆された。また、ヒト肝細胞ではバンデタニブの代謝物は検出されなかった。ラット肝細胞では 3 時間のインキュベーションにより、2 成分が生成したが、それぞれ総放射能の約 6.92％と 1.37％であった。本試験において代謝物は同定されなかった。

結論：

ラット、イヌ及びヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験の結果、ラット及びイヌ肝細胞ではバンデタニブがほとんど代謝されないことが示唆された。また、ヒト肝細胞ではバンデタニブの代謝物は検出されなかった。

2.1.2.2　KMN012

ラット及びイヌにおけるバンデタニブの代謝の比較

詳細は試験報告書（CTD 第 4 部 2.2.4.2 項）を参照のこと。

目的：

ラット及びイヌの尿中代謝物とラット及びヒト肝細胞とのインキュベーションにより生成する代謝物とを比較する。

方法：

in vitro 代謝試験（KMN008）から得られた試料及びラット及びイヌを用いた *in vivo* 試験から得られた尿試料を、改良した HPLC 法に供した。改良したクロマトグラフィーによって、以前は分離不能であった代謝物のピークをバンデタニブのピークと分離することが可能であった。

結果：

ラットの尿にはバンデタニブ及び 3 種の代謝物が、イヌの尿にはバンデタニブ及び 1 種の代謝物が検出された。イヌ尿中の主代謝物は *N*-オキシド体であった。ヒト肝細胞で生成した代謝物の 1 つがクロマトグラム上で *N*-オキシド体と同じ保持時間を示した。

結論：

ラット及びイヌにおける尿中代謝物は、ラット及びヒト肝細胞とのインキュベーションにおいても生成することが確認された。イヌ尿中の主代謝物である *N*-オキシド体とクロマトグラム上で同じ保持時間を示す成分がヒト肝細胞とのインキュベーションにより生成することが確認された。

2.1.2.3 KMX021

ヒト肝ミクロソーム及び肝細胞を用いた[^{14}C]-バンデタニブの代謝の評価及び主代謝物の同定

詳細は試験報告書（CTD 第 4 部 2.2.4.4 項）を参照のこと。

目的：

ヒト肝ミクロソーム及びヒト凍結肝細胞を用いて、バンデタニブの代謝を評価し、今後の *in vitro* 試験の方法論を検討する。

方法：

バンデタニブをヒト肝ミクロソーム及びヒト凍結肝細胞とともにインキュベーションし、バンデタニブの代謝を検討し、今後実施する *in vitro* 試験の方法論を検討した。

結果：

本試験で用いた試験系ではバンデタニブの代謝の程度は極めて低く、本試験からバンデタニブの代謝に関する意義のある知見は得られなかった。

結論：

検討した試験系においてバンデタニブの代謝の程度は極めて低かった。

2.1.3 トランスポーターを介する薬物－薬物間相互作用（*in vitro* 試験）

2.1.3.1 KMN070

バンデタニブの輸送における Pgp、BCRP 及び MRP1 の寄与に関する検討

詳細は試験報告書（CTD 第 4 部 2.2.3.2 項）を参照のこと。

目的：

バンデタニブが Pgp、BCRP 及び MRP1 の基質となる可能性及びこれらトランスポーターに対する阻害作用を示す可能性を検討する。

方法：

Pgp、BCRP 又は MRP1 を発現させた単層 MDCKII 細胞系における、バンデタニブの双方向の輸送を検討した。トランスポーターを発現させた単離膜を用いて、ATPase 活性を測定することにより、トランスポーターに対するバンデタニブの阻害作用を評価した。

結果：

0.475、4.75、11.9 及び 23.8 μg/mL の濃度において、バンデタニブの膜透過性及び efflux ratio を評価したところ、バンデタニブは Pgp、BCRP 又は MRP1 の基質とはならないことが示された。ATPase 活性の阻害率を評価したところ、バンデタニブは 47.5 μg/mL 以下の濃度において Pgp に対する阻害作用を示さず、また、15.8 μg/mL 以下の濃度において BCRP 及び MRP1 に対する阻害作用も示さなかった。しかしながら、47.5 μg/mL の濃度では BCRP 及び MRP1 に対する阻害作用が認められた。

結論：

バンデタニブは Pgp、BCRP 及び MRP1 の基質とはならないことが示された。バンデタニブは 47.5 μg/mL 以下の濃度において Pgp に対する阻害作用を示さなかった。15.8 μg/mL 以下の濃度において BCRP 及び MRP1 に対する阻害作用も認められなかったものの、47.5 μg/mL の濃度では BCRP 及び MRP1 に対する阻害作用が認められた。しかしながら、この阻害が認められた濃度は、日本人 MTC 患者にバンデタニブを 300 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与したときの平均最高血漿中バンデタニブ濃度（約 1.3 μg/mL）を超えるものであった。

2.1.3.2 KMN096

ヒト薬物排出トランスポーターに対するバンデタニブによる阻害作用の評価

詳細は試験報告書（CTD 第 4 部 2.2.3.3 項）を参照のこと。

目的：

代表的な基質を用いて、Pgp、BCRP 及び MRP1 に対するバンデタニブの阻害作用を検討する。

方法：

ヒト Pgp、BCRP 及び MRP1 を発現させた MDCKII 細胞系を用いて、Pgp、BCRP 及び MRP1 の代表的基質の輸送に及ぼすバンデタニブの影響を種々の濃度で評価した。

結果：

バンデタニブによる Pgp（IC_{50}：8.7 μg/mL）及び BCRP（IC_{50}：11.9 μg/mL）に対する弱い阻害作用が認められた。Pgp に対するバンデタニブの明らかな阻害作用は認められなかったものの、データに大きなばらつきが認められたため、結論を導くには至らなかった。

結論：

バンデタニブは Pgp 及び BCRP に対し、弱い阻害作用を示した。

2.1.3.3 KMX083

有機カチオントランスポーターOCT2 によるバンデタニブの輸送に関する評価

詳細は試験報告書（CTD 第 4 部 2.2.3.4 項）を参照のこと。

目的：

バンデタニブが OCT2（別称：SLC22A2）の基質となる可能性及び阻害作用を示す可能性を評価する。

方法：

OCT2 を発現させた単層 HEK293 細胞系及び OCT2 非発現の HEK293 細胞系（それぞれ HEK-OCT2 及び HEK-control）における[^{14}C]-バンデタニブの取り込みを、典型的な OCT2 阻害剤（1-メチル-4-フェニルピリジニウム：MPP+）の存在及び非存在下で 1～15 分にわたり評価した。なお、種々の濃度（0.5～237.5 μg/mL）の[^{14}C]-バンデタニブを用いた。さらに本試験では、HEK-OCT2 に対するバンデタニブの阻害能を評価するため、HEK-OCT2 の[^{14}C]-クレアチニンの取り込みを種々の濃度（0.05～47.5 μg/mL）のバンデタニブの存在及び非存在下で評価した。

結果：

検討した試験条件では、バンデタニブは OCT2 の基質ではなかった。HEK-OCT2 への[^{14}C]-バンデタニブの取り込みは 237.5 μg/mL (500 μM) まで濃度に比例的であり、飽和の傾向は認められなかった。典型的な OCT2 阻害剤（MPP+）の存在により、[^{14}C]-バンデタニブの HEK-OCT2 への取り込みに影響は認められなかったことから、[^{14}C]-バンデタニブの HEK293 細胞系への取り込みに OCT2 は寄与していないことが示唆された。バンデタニブは OCT2 の代表的な基質である[^{14}C]-クレアチニンの HEK-OCT2 への取り込みに対して阻害作用を示し、その IC_{50} は約 2.1 μg/mL であった。

結論：

OCT2 を発現させた単層 HEK293 細胞系を用いて検討した結果、バンデタニブは OCT2 の基質ではなかった。バンデタニブは OCT2 に対する阻害作用を示し、OCT2 の代表的な基質である[^{14}C]-クレアチニンの HEK-OCT2 への取り込みに対して阻害作用（IC_{50} は約 2.1 μg/mL）を示した。なお、日本人 MTC 患者にバンデタニブを 300 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態における $C_{ss,max}$ は約 1.3 μg/mL であった。また、クレアチニンの腎排泄をバンデタニブが阻害したため、バンデタニブの投与を受けている被験者において血清中クレアチニン濃度の増加が認められたものと推察される。

2.1.4 代謝を介する薬物間相互作用（*in vitro* 試験）

2.1.4.1 KMX020

バンデタニブによるチトクローム P450（CYP）に対する阻害作用の検討

詳細は試験報告書（CTD 第 4 部 2.2.4.3 項）を参照のこと。

目的：

バンデタニブによる CYP1A2、2D6、2C9、2C19 及び 3A4 に対する阻害作用を評価する。

方法：

種々の濃度（0.025～100 μg/mL）のバンデタニブ存在下、CYP1A2、CYP2D6、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 の選択的基質をヒト肝ミクロソームとともにインキュベーションした。CYP3A4 の選択的基質としてテストステロン及びミダゾラムの両方を用いた。これら主要な CYP 分子種に対するバンデタニブの阻害作用を検討した。適切なデータが得られた場合、IC_{50} を用いて K_i 値を算出した。

結果：

CYP1A2、2C9、2C19 及び 3A4 に対する IC_{50} 値は検討したバンデタニブ濃度の上限を超えており、K_i 値を適切に算出することはできなかった。CYP2D6 に対する IC_{50} 値及び K_i 値はそれぞれ 25 及び 13 μg/mL と推定された。日本人 MTC 患者にバンデタニブを 300 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与したときの平均最高血漿中バンデタニブ濃度は約 1.3 μg/mL であり、最も強い阻害作用が認められた CYP2D6 での K_i 値が 13 μg/mL であることから、バンデタニブが CYP2D6 及びその他の CYP に対して臨床上問題となるような阻害作用を示す可能性は低いと予想される。

結論：

CYP1A2、2C9、2C19 及び 3A4 に対する IC_{50} 値は検討したバンデタニブ濃度の上限を超えており、K_i 値を適切に算出することはできなかった。CYP2D6 に対する IC_{50} 値及び K_i 値はそれぞれ 25 及び 13 μg/mL であった。

2.1.4.2 KMX054

ヒト肝ミクロソーム由来チトクローム P450 活性に対するバンデタニブの作用の検討

詳細は試験報告書（CTD 第 4 部 2.2.4.7 項）を参照のこと。

目的：

バンデタニブによる CYP2A6 及び CYP2C8 に対する直接的阻害作用を検討する。

方法：

In vitro 条件下、ヒト肝ミクロソームにおける CYP2A6 及び CYP2C8 の選択的なプローブ基質（それぞれクマリン及びパクリタキセル）の代謝能を測定することで CYP2A6 及び CYP2C8 の酵素活性に対するバンデタニブの影響を評価した。なお、バンデタニブの影響を 0.025～100 μg/mL の範囲で 8 濃度で検討した。

結果：

バンデタニブは最高濃度（100 μg/mL）においてパクリタキセルの 6α-水酸化体の生成を 57%低下させた。0.025～25 μg/mL の濃度範囲では CYP2A6 によるクマリン 7-水酸化活性及び CYP2C8 によるパクリタキセルの 6α-水酸化活性に対する阻害作用は認められなかった。最高濃度（100 μg/mL）において CYP2A6 によるクマリン 7-水酸化活性に対する阻害作用は認められなかったものの、CYP2C8 によるパクリタキセルの 6α-水酸化活性を 57%減少させた。これらの結果から、バンデタニブが CYP2A6 又は 2C8 に対して臨床的に問題となるような阻害作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

結論：

バンデタニブは CYP2A6 に対して阻害作用を示さなかったものの、CYP2C8 に対する弱い阻害作用（IC_{50}>25 μg/mL）を示した。

2.1.4.3 KMX095

バンデタニブ及びその代謝物である *N*-脱メチル体によるヒト肝チトクローム由来の CYP に対する阻害作用の検討

詳細は試験報告書（CTD 第 4 部 2.2.4.9 項）を参照のこと。

目的：

バンデタニブ及びその代謝物 *N*-脱メチル体の各種 CYP 分子種に対する時間依存的な阻害作用並びに *N*-脱メチル体の各種 CYP 分子種に対する競合的阻害作用を検討する。

方法：

プールされたヒト肝ミクロソームを用いて、*N*-脱メチル体（0.014～4.75 μg/mL の濃度範囲で、計 6 濃度を検討）の存在下で各種 CYP 分子種の選択的プローブ基質から代謝物が生成する速度を評価した。時間依存的阻害の予備検討として、NADPH 共存下でバンデタニブ（14.3 μg/mL）及び *N*-脱メチル体（1.43 μg/mL）をヒト肝ミクロソームとともに 30 分間プレインキュベーションを行った。本試験では、NADPH 共存下、バンデタニブ（0.14～14.3 μg/mL）をヒト肝ミクロソームとともに 0、1、5、10、20 及び 30 分間プレインキュベーションを行い、バンデタニブの時間依存的阻害作用を検討した（k_{inact} 値と K_i 値を推定）。

結果：

バンデタニブ、*N*-脱メチル体ともに各種 CYP 分子種に対し、時間依存的阻害作用は示さなかった。また、*N*-脱メチル体は CYP2C19 と 2D6 以外の CYP に対して、競合的阻害作用は示さなかった。CYP2C19 及び 2D6 に対しても *N*-脱メチル体の阻害作用は弱く、これら分子種を含め全ての CYP 分子種に対する IC_{50} 値は 4.75 μg/mL（10 μM）以上と予測され、正確な IC_{50} 値を算出するには至らなかった。

結論：

バンデタニブ及び *N*-脱メチル体は各種 CYP 分子種に対し時間依存的な阻害作用は示さなかった。*N*-脱メチル体は各種 CYP 分子種に対し、競合的阻害作用を示さなかった。

2.1.4.4 KMX067

バンデタニブによる各種 CYP 分子種に対する誘導作用の検討

詳細は試験報告書（CTD 第 4 部 2.2.4.8 項）を参照のこと。

目的：

培養した新鮮ヒト肝細胞を用いて、バンデタニブによる CYP 発現の誘導作用を検討する。

方法：

CYP1A2、2C9 及び 3A4 に選択的な触媒活性を測定し、バンデタニブのこれら CYP 分子種に対する誘導作用を評価した。さらに、Western blotting を用いて、これら CYP 分子種の発現レベルを評価した。

結果：

3 名のドナーから得られた肝細胞とともにバンデタニブを 0.24 及び 0.95 μg/mL の濃度でインキュベーションしたところ、バンデタニブによる CYP1A2、CYP2C9 及び CYP3A4 に対する誘導作用が認められた。誘導作用はいずれの分子種においても高濃度（0.95 μg/mL）の方が強かった。CYP1A2 活性は最大 3.0 倍に増加したが、陽性対照（β-ナフトフラボン）による作用の 28%に相当していた。CYP2C9 の活性は 2.3 倍に増加したが、陽性対照（リファンピシン）による作用の

38%に相当していた。また、CYP3A4 活性は 17.2 倍に増加したが、陽性対照（リファンピシン）による作用の 33%に相当していた。

4.75 μg/mL 以上の濃度では、CYP1A2、CYP2C9 及び CYP3A4 に対する誘導作用は 0.95 μg/mL に比べ弱く、CYP 分子種の活性が溶媒対照よりも低い場合も認められた。同様に western blotting においても、低濃度（0.24 及び 0.95 μg/mL）では概ね発現レベルの増加が認められたのに対し、高濃度（≥4.75 μg/mL）では発現レベルの減少が認められた。高濃度ではバンデタニブによる細胞毒性による影響が生じたものと推察される。

結論：

バンデタニブは培養した新鮮ヒト肝細胞において、CYP1A2、CYP2C9 及び CYP3A4 に対する誘導作用を示した。

2.1.4.5 KMX038

バンデタニブの代謝に関与する CYP 分子種の同定

詳細は試験報告書（CTD 第 4 部 2.2.4.5 項）を参照のこと。

目的：

ヒト肝ミクロソームを用いてバンデタニブの代謝に関与する CYP 分子種を同定する。

方法：

選択的 CYP 阻害剤の存在下及び非存在下でバンデタニブをヒト肝ミクロソームとともにインキュベーションし、バンデタニブから *N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体への代謝に関わる CYP 分子種を同定した。さらに、ヒト CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4 及び 3A5 を発現させた昆虫細胞由来のミクロソームを用いて検討した。

結果：

バンデタニブから *N*-脱メチル体への代謝は CYP3A4 の阻害剤であるケトコナゾールによって阻害されたことから、当該代謝経路に CYP3A4 が関与することが示唆された。CYP3A4 発現系を用いた検討でも同様の所見が確認された。CYP2C9 の阻害剤であるスルファフェナゾール及び CYP2C19 の阻害剤であるオメプラゾールによって、僅かながら濃度依存性的な阻害作用が認められた。しかしながら、CYP2C9 及び CYP2C19 発現系ではバンデタニブの代謝はほとんど認められなかった。CYP2D6 発現系により、*N*-脱メチル体が少量生成したが、選択的な CYP2D6 の阻害剤であるキニジンによって *N*-脱メチル体の生成はほとんど阻害されなかった。以上のことからバンデタニブから *N*-脱メチル体への代謝における CYP2C9、2C19 及び 2D6 の寄与は小さいと考えられた。

CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4 及び 3A5 のいずれの発現系においてもバンデタニブから *N*-オキシド体への代謝は認められなかった。

バンデタニブから *N*-オキシド体への代謝に関与する代謝酵素について、CYP に対し mechanism based の阻害作用を示すアミノベンゾトリアゾールを用いて更に検討を行った。アミノベンゾトリアゾールは *N*-脱メチル体の生成を著しく阻害したものの、*N*-オキシド体の生成にはほとんど影響を与えなかった。

結論：

バンデタニブから *N*-脱メチル体への代謝には主に CYP3A4 が寄与しているものと考えられる。バンデタニブから *N*-オキシド体への代謝には CYP の関与はないことが示された。

2.1.4.6 KMX046

バンデタニブから *N*-オキシド体への代謝に関与する代謝酵素の検討

詳細は試験報告書（CTD 第 4 部 2.2.4.6 項）を参照のこと。

目的：

バンデタニブから *N*-オキシド体への代謝経路におけるフラビン含有モノオキシゲナーゼ（FMO）の関与を検討する。

方法：

バンデタニブから *N*-オキシド体への代謝に関与する酵素を同定するため、種々の条件でヒト肝ミクロソームとともにバンデタニブをインキュベーションした。また、FMO の阻害剤であるメチマゾールによりバンデタニブから *N*-オキシド体への代謝が影響を受けるか検討した。さらに、FMO1、FMO3 及び FMO5 を発現させた昆虫細胞由来のミクロソームとともにバンデタニブをインキュベーションした。

結果：

NADPH 非存在下では、37℃でバンデタニブをヒト肝ミクロソームとプレインキュベーションした場合（対照）に比べ、45℃でプレインキュベーションした場合には *N*-オキシド体への代謝が抑制された。このとき、*N*-脱メチルへの代謝は影響をほとんど受けなかった。一方、NADPH 存在下では、37℃、45℃ともに *N*-オキシド体への代謝は対照に比べ亢進した。なお、*N*-脱メチル体への代謝には NADPH 非存在下と同様にほとんど影響が認められなかった。

また、メチマゾールは濃度依存的に *N*-オキシド体の生成を阻害することが示された。

FMO1 発現系及び FMO3 発現系で、バンデタニブから *N*-オキシド体への代謝が認められた。なお、FMO1、FMO3、FMO5 のいずれの発現系においてもバンデタニブから *N*-脱メチル体への代謝は認められなかった。

結論：

バンデタニブから *N*-オキシド体への代謝には、主に FMO1 及び FMO3 が寄与することが示された。

2.1.4.7 KMN091

UDT-グルクロン酸転移酵素（UGT）によるバンデタニブの代謝の検討

詳細は試験報告書（CTD 第 4 部 2.2.4.13 項）を参照のこと。

目的：

バンデタニブの代謝における UGT の関与を検討する。

方法：

ヒト肝由来の UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9、UGT2B4、UGT2B7、UGT2B15 及び UGT2B17 を発現したバキュロウイルスー昆虫細胞系（Supersomes）を用いて、UGT によるバンデタニブからグルクロン酸抱合体への代謝を検討した。対照として、非発現 UGT を用いた。なお、代謝物の分析は放射化学検出及び質量分析検出を用いた。

結果：

バンデタニブを各種 UGT とインキュベーションしたところ、グルクロン酸抱合体は検出されず（HPLC-MS/MS 分析）、本試験で用いた試験系においてバンデタニブがグルクロン酸抱合を受ける速度は非常に遅いことが示唆された。このことは、ヒトの尿糞中にはグルクロン酸抱合体は微量しか存在しないことと一致していた。これらのことから、バンデタニブの代謝におけるグルクロン酸抱合化の寄与は僅かであることが示唆された。本試験系ではグルクロン酸抱合の生成が確認できなかったため、バンデタニブのどの部位がグルクロン酸抱合を受けるのか、あるいはヒトの尿糞中に検出されたバンデタニブのグルクロン酸抱合体がどの UGT 分子種によって生成されるのかを検討するには至らなかった。

結論：

バンデタニブを UGT 発現系とインキュベーションしたとき、何れの UGT 発現系においてもグルクロン酸抱合体は検出されなかった。

2.1.5 臨床薬理試験

表 2に記載している臨床薬理試験について、その要約を試験番号の順に以下に示す。なお、試験 43 は試験 01 と同様の試験デザインで実施した試験であり、試験 01 の次に要約を記載する。

2.1.5.1 試験 01（D4200C00001／6474IL/0001）

標題：悪性腫瘍患者を対象とした単回投与後、反復投与に移行する非盲検用量漸増第 I 相安全性検討試験

詳細は治験総括報告書（CTD 第 5 部 3.3.2.1 項）を参照のこと。

主要目的：

バンデタニブを用量漸増単回経口投与したとき、及び腫瘍が進行するまで連日経口投与したときの忍容性及び毒性を評価すること

副次的目的：

1. 進行悪性腫瘍患者にバンデタニブを単回及び反復経口投与したときのバンデタニブの体内動態を検討する。
2. 可能であれば MTD を求める。
3. 生物学的活性を確認し、生物学的な最小活性用量を検討するため、代替マーカーへのバンデタニブの影響を評価する。
4. バンデタニブによる抗腫瘍効果を評価（腫瘍の大きさ及び血清腫瘍マーカーに基づく客観的評価）する。

被験者：

他の治療によって効果が得られなかった患者、又は適切な標準治療法がない男性及び女性悪性腫瘍患者を対象とした。症例数は最大 100 症例を計画し、用量漸増により必要となる用量レベル数に応じて症例数を変更した。

試験デザイン：

悪性腫瘍患者にバンデタニブを単回経口投与した後、病勢進行が認められるまで連日経口投与したときの忍容性及び毒性を評価するための非盲検多施設共同用量漸増試験であった。

結果：

合計 77 例の患者が組入れられた。年齢は 28～82 歳であった。57.1%の患者が男性で、患者の多く（85.7%）が白人であった。各投与群における被験者数は、50 mg 投与群が 9 例、100 mg 投与群が 19 例、200 mg 投与群が 8 例、300 mg 投与群が 25 例、500 mg 投与群が 8 例、600 mg 投与群が 8 例であった。

経口投与後のバンデタニブの吸収は緩徐で持続し、t_{max} は 2~24 時間であった。各用量における曝露量には大きな個体間変動が認められたものの、曝露量は用量にほぼ比例する傾向にあった。終末相の半減期は約 10 日であり、1 日 1 回反復経口投与したときの累積係数は約 10 倍であった。また、血漿中バンデタニブ濃度は反復投与開始後 28 日以降に定常状態に到達することが示唆された。本試験における拡大コホートから得られたデータを評価したところ、血漿中バンデタニブ濃度と QTc 間隔延長との間に概ね線形な関係が認められた。

結論：

バンデタニブを 300 mg/日までの用量で反復経口投与したとき、投与開始後 28 日以降に認められた有害事象は許容し得るものであり、良好な忍容性が確認された。投与期間によらずバンデタニブの安全性プロファイルはほぼ同様であった。

2.1.5.2 試験 43（D4200C00043／TVE-15-11）

標題：日本人固形癌、悪性腫瘍患者を対象とした ZD6474 の忍容性を検討するための非盲検による第 I 相用量漸増安全性検討試験

詳細は治験総括報告書（CTD 第 5 部 3.3.2.2 項）を参照のこと。

主要目的：

各種固形癌・悪性腫瘍患者を対象に、用量漸増法によりバンデタニブ（ZD6474）を単回及び反復経口投与したときの安全性（忍容性）及び毒性所見の評価を行う。

副次的目的：

1. 固形悪性腫瘍患者にバンデタニブを単回経口投与及び 1 日 1 回連日経口投与したときのバンデタニブの体内動態を評価する。
2. バンデタニブによる抗腫瘍効果を評価（腫瘍の大きさ及び血清腫瘍マーカーに基づく客観的評価）する。
3. 生物学的活性を確認し、生物学的な最小活性用量を検討するため、代替マーカーへのバンデタニブの影響を評価する。
4. 可能であれば MTD を求める。

5. 本試験で得られた日本人における PK 及び PD データを海外第 I 相臨床試験 01 の成績と予備的に比較する。

被験者：

各種固形悪性腫瘍患者を各投与群に 3 例以上組入れることとした。

試験デザイン：

固形悪性腫瘍患者を対象に、バンデタニブを単回経口投与した後、1 日 1 回連日経口投与したときの忍容性及び毒性を検討する非盲検の用量漸増試験であった。

結果：

合計 18 例の日本人固形悪性腫瘍患者が組入れられた。年齢は 31～72 歳であり、被験者の 61.1%が男性であった。全例にバンデタニブが投与され、安全性、有効性及び PK が評価された。各投与群における被験者数は、100 mg/日群 3 例、200 mg/日群 6 例、300 mg/日群 6 例、400 mg/日群 3 例であった。

バンデタニブを 100～400 mg の用量で単回経口投与したとき、血漿中バンデタニブ濃度は投与後 4～6 時間に最高値に達した後、2 相性の消失を示した。投与後 6 日までの血漿中バンデタニブ濃度を用いて算出した終末相における消失半減期は 90～115 時間（約 4～5 日）と推定された。しかしながら、無限大時間までの AUC に占める外挿値の割合が約 40%であったことから、真の消失半減期は 5 日より長い可能性が考えられた。単回経口投与時のバンデタニブの曝露量（AUC 及び C_{max}）には個体間で大きなばらつき（各用量で約 3 倍）が認められたものの、曝露量が概ね用量に比例して増加することが示された。

反復投与期（28 日間）に血漿中バンデタニブ濃度のトラフ値を評価したところ、血漿中バンデタニブ濃度は投与開始後 28 日以降に定常状態に到達することが示唆された。また、反復投与により曝露量は約 6 倍増加した。

2.1.5.3 試験 04（D4200L00004）

標題：中国人固形悪性腫瘍患者を対象に ZD6474（カプレルサ®、バンデタニブ）を経口投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を評価するための非盲検、単施設、用量漸増、反復投与、第 I 相臨床試験

詳細は治験総括報告書（CTD 第 5 部 3.3.2.3 項）を参照のこと。

主要目的：

用量漸増法に従い、中国人固形悪性腫瘍患者にバンデタニブを反復経口投与したときの薬物動態を評価する。

副次的目的：

1. 用量漸増法に従い、固形悪性腫瘍患者にバンデタニブを反復経口投与したときの忍容性及び安全性を評価する
2. バンデタニブの抗腫瘍効果（腫瘍サイズの客観的測定）を評価する
3. 本試験に組入れられた被験者を対象に、バンデタニブの体内動態と QTc 間隔との関連性を評価する

被験者：

計 36 例が本試験に組入れられた。

試験デザイン：

本試験は単施設用量漸増反復投与試験であった。3 例が DLT の発現なく 28 日間のバンデタニブ投与を完了した後、増量を行った。100 mg の隔日投与、100 mg の 1 日 1 回投与、300 mg の 1 日 1 回投与から成る 3 つの投与群を設定した。用量漸増期が完了した時点で、各投与群の症例数がそれぞれ 12 例となるまで、被験者の組入れを行った。

結果：

本試験の薬物動態に関する成績は3.7.3.1項に記載し、欧米人、日本人及び中国人固形悪性腫瘍患者におけるバンデタニブの体内動態を比較した。

結論：

本試験で検討した用量範囲では、バンデタニブの曝露量は用量にほぼ比例して増加した。バンデタニブの経口クリアランスは約 8.5 L/h と比較的小さく、分布容積は約 2000 L と大きかった。消失半減期は約 9 日と長かった。反復投与により、血漿中バンデタニブ濃度は投与開始後約 29 日以降に定常状態に到達するものと考えられた。単回投与に比べ、定常状態におけるバンデタニブの曝露量は約 10 倍高値を示した。バンデタニブの体内動態に、中国人、欧米人、日本人の間で著明な差異は認められなかった。中国人固形悪性腫瘍患者では約 13 ms の QTc 間隔の延長が認められた。血漿中バンデタニブ濃度が増加したとき、QTc 間隔の延長はプラトーに達した。

2.1.5.4 試験 12（D4200C00012／6474IL/0012）

標題：健康男性被験者を対象とした ZD6474 の用量漸増経口投与時の安全性、忍容性及び薬物動態を評価するための無作為化、プラセボ対照、二重盲検、第 I 相臨床試験

詳細は治験総括報告書（CTD 第 5 部 3.3.1.1 項）を参照のこと。

主要目的：

健康男性被験者にバンデタニブを用量漸増にて単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する（一般症状、血圧、心拍数、ECG、血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査）。

副次的目的：

健康男性被験者にバンデタニブを用量漸増にて単回経口投与したときの薬物動態を評価する（C_{max}、AUC、$AUC_{(0-t)}$、$AUC_{(0-24)}$、λz、CL/F、V_{ss}/F、$t_{½}$、t_{max}、尿中排泄量、尿中排泄率及び CL_R）。

被験者：

計 24 例の健康男性被験者が組入れられた。

試験デザイン：

試験 12 は単施設プラセボ対照無作為化二重盲検第 I 相臨床試験であった。健康被験者は、3 コホート（各コホート 8 例）のいずれかに組入れられ、バンデタニブ群（各コホート 6 例）あるいはプラセボ群（各コホート 2 例）に無作為割付けされた。コホート 1 とコホート 2 ではバンデタ

ニブあるいはプラセボを最大 3 用量、また、コホート 3 では最大 2 用量を投与することとした。初回用量は 300 mg であり、用量漸増時の最大用量は 3300 mg を超えないこととした。

結果：

23 例の健康男性被験者が組入れられ、うち 5 例にプラセボが、18 例にバンデタニブが 300、400、800 又は 1200 mg の用量で投与された。20 例の被験者が試験を完了した。

初回用量はコホート 1 の 300 mg であった。バンデタニブ投与例 3 例で血尿が認められたため、盲検下で安全性及び PK データを評価し、コホート 2 で計画されていた用量を 600 mg から 400 mg に変更した。その後、安全性上の問題がみられなかったことから、次用量は 800 mg とし（コホート 3）、さらに 1200 mg まで増量した（コホート 1）。1200 mg 投与時に QTc 間隔について PK/PD モデルを検討したところ、さらに増量することにより 60 ms 以上の QTc 間隔の延長が発現する可能性が示唆されたため、1200 mg を超える用量は検討しなかった。薬物動態の個体内変動を評価するため、コホート 2 の被験者にバンデタニブを 400 mg の用量で再投与した。

健康男性被験者にバンデタニブを 300～1200 mg の用量で単回経口投与したとき、バンデタニブの体内動態は概ね線形であることが示唆された。CL/F は約 11.75～13.62 L/h と小さく、V_{ss}/F は約 3500 L と大きかった。$t_{½}$は約 7.3～13 日であった。本試験の対象である健康男性被験者では、バンデタニブの曝露量における個体内及び個体間変動は比較的小さかった。バンデタニブのクリアランスにおける腎排泄の寄与は小さいことが示唆された。

結論：

健康男性被験者にバンデタニブを 300～1200 mg の用量で投与したときの忍容性は良好であった。QTc 間隔の延長が認められ、1200 mg を超える用量では臨床上問題となる可能性が示唆された。

2.1.5.5 試験 15（D4200C00015／6474IL/0015）

標題：健康被験者を対象として ZD6474 を 300 mg の用量で単回経口投与したときの薬物動態に及ぼすイトラコナゾール（CYP3A4 阻害剤）併用による影響を評価するための単施設、無作為化、2 期クロスオーバー、第 I 相臨床試験

詳細は治験総括報告書（CTD 第 5 部 3.3.4.1 項）を参照のこと。

主要目的：

バンデタニブの $AUC_{(0\text{-}504)}$及び C_{max} をバンデタニブ単独投与時及びイトラコナゾール併用時で比較することにより、バンデタニブの体内動態に及ぼすイトラコナゾール併用の影響を検討する。

副次的目的：

1. イトラコナゾール併用時及びバンデタニブ単独投与時におけるバンデタニブの AUC、t_{max} 及び $t_{½}$を検討する。また、CL/F、V_{ss}/F 及びλz を評価する。
2. バンデタニブ併用時（4 日目）におけるイトラコナゾール及び水酸化イトラコナゾールの C_{max} と $AUC_{(0\text{-}24)}$を評価し、併せてイトラコナゾール投与中（第 1 日目～第 24 日目）の血漿中イトラコナゾール及び水酸化イトラコナゾール濃度のトラフ値を評価する。
3. ECG、血圧、心拍数、一般症状、血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査を評価し、被験者の安全性を検討する。

被験者：

16 例の健康被験者が試験計画書に従い登録され、うち 14 例が試験を完了した。

試験デザイン：

本試験は無作為化、非盲検、2 期クロスオーバー試験である。被験者は 2 つの処置群のいずれかに割付けられた。第 1 期において、一方の処置群では第 4 日目にバンデタニブを 300 mg の用量で単回投与され、他方の処置群はイトラコナゾールを 200 mg の用量で 1 日 1 回 24 日間反復投与し、第 4 日目にバンデタニブを 300 mg の用量で併用された。第 2 期には、それぞれの処置群は第 1 期と逆の投与を受けた。第 1 期及び第 2 期（各 1 回）におけるバンデタニブの投与の間には 3 カ月の休薬期間を置いた。

結果：

バンデタニブ単独投与に比べ、イトラコナゾールとの併用によって、バンデタニブの $AUC_{(0\text{-}504)}$は 9%と僅かながら有意な増加が認められた（比の幾何平均：1.09、90%CI：1.01～1.18）。C_{max} にはイトラコナゾールとの併用による有意な影響は認められなかった。なお、$AUC_{(0\text{-}504)}$及び C_{max} の 90%CI は生物学的同等性試験に定める同等性の判断基準（0.8～1.25）の範囲内であった。これらの試験成績を解釈する上での一助となるよう、PK/PD モデルをレトロスペクティブに検討し、バンデタニブの曝露量の増加が QTc 間隔の延長に及ぼす影響を探索的に評価した。PK/PD モデル解析を行った結果、バンデタニブをイトラコナゾールと併用した場合においても、QTc 間隔延長に関連する臨床上のリスクを増大することはないと予測された。

バンデタニブ単独投与に比べ、イトラコナゾールとの併用により、バンデタニブの $AUC_{(0\text{-}504)}$ が僅かに増加したことに伴い、バンデタニブの CL/F は 12%減少した。なお、V_{ss}/F には明らかな変化は認められず、$t_{½}$は僅かに（12.6%）増加した。イトラコナゾール単独投与時とバンデタニブ併用投与時のイトラコナゾール及び水酸化イトラコナゾールの曝露量（第 4 日目の C_{max} と $AUC_{(0\text{-}24)}$及び 4 日目以降の C_{min} 値）を評価したところ、同一のイトラコナゾールの用法用量が用いられた他の臨床試験成績とほぼ同程度であった。

ECG 所見で臨床上問題となる薬剤関連性の異常は認められなかった。バンデタニブ投与でみられる QTc 間隔の延長が、イトラコナゾールの併用によって増強されることはなかった。

結論：

バンデタニブ単独投与に比べ、イトラコナゾールとの併用により、バンデタニブの曝露量（$AUC_{(0\text{-}504)}$）に統計的に有意な増加（9%）が認められたものの、バンデタニブの C_{max} には明らかな影響は認められず、t_{max} 及び V_{ss}/F に対する影響も僅かであった。イトラコナゾールとの併用により、バンデタニブの $t_{½}$は僅かに延長し、CL/F は僅かに減少した。レトロスペクティブに行った PK/PD モデル解析の結果、バンデタニブをイトラコナゾールと併用しても、QTc 間隔延長に関連する臨床上のリスクを増大することはないと考えられた。

2.1.5.6　試験 16（D4200C00016／6474IL/0016）

標題：軽度、中等度又は重度肝機能障害者及び健康被験者にバンデタニブ（カプレルサ®、ZD6474）を単回経口投与したときの薬物動態、安全性及び忍容性を検討した非盲検、比較試験

詳細は治験総括報告書（CTD 第 5 部 3.3.3.1 項）を参照のこと。

主要目的：

肝機能の正常な被験者及び肝機能障害者にバンデタニブを 800 mg の用量で単回経口投与したときのバンデタニブの C_{max} 及び AUC を算出し、バンデタニブの体内動態を対象集団間で比較する。

副次的目的：

1. 有害事象評価、バイタルサイン評価、血液生化学検査、血液学的検査、尿検査、ECG 評価及び診察を行うことで、バンデタニブを 800 mg の用量で投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
2. 程度の異なる肝機能障害者にバンデタニブを 800 mg の用量で単回経口投与したときのバンデタニブ及びその代謝物（*N*-脱メチル体と *N*-オキシド体）の体内動態を評価し、以下に示す薬物動態パラメータを対象集団間で比較する。
   - バンデタニブ及び代謝物の $AUC_{(0\text{-}t)}$、t_{max}、$t_{½}$及び血漿蛋白非結合率
   - バンデタニブの CL/F 及び V_{ss}/F
   - 代謝物の AUC 及び C_{max}
   - バンデタニブの AUC に対する各代謝物の AUC 比

被験者：

統計学的に必要な症例数は 24 例であったが、脱落を考慮し、18～75 歳の計 32 例の被験者を本試験に組入れた。

試験デザイン：

本試験は、肝機能の正常な健康被験者及び重症度が異なる（Child-Pugh スコアによる評価で軽度、中等度及び重度）肝機能障害者（合計：32 例、年齢：18～75 歳）を対象とした第 I 相、非盲検、並行群間比較試験である。

- 軽度肝機能障害：Child-Pugh 分類 A（5～6 点）
- 中等度肝機能障害：Child-Pugh 分類 B（7～9 点）
- 重度肝機能障害：Child-Pugh 分類 C（10～15 点）

各被験者に絶食条件下、バンデタニブを 800 mg（300 mg 錠 2 錠及び 100 mg 錠 2 錠）の用量で水の 200 mL とともに単回経口投与した。

結果：

30 例の被験者にバンデタニブを投与した。内訳は健康被験者が 8 例、軽度肝機能障害者が 8 例、中等度肝機能障害者が 8 例、重度肝機能障害者が 6 例であった。22 例が男性で、8 例が女性であった。対象集団の平均年齢は 54 歳（範囲：36～70 歳）であり、平均体重は 82 kg（範囲：60～102 kg）であった。30 例全例を薬物動態及び安全性評価対象症例とした。30 例中 29 例（96.7%）が試験を完了した。バンデタニブの AUC には、健康被験者群といずれの肝機能障害者群との間で統計学的に有意な差は認められなかった。一方、バンデタニブの C_{max} には、健康被験者群と軽度あるいは中等度肝機能障害者群の間に統計学的に有意な差は認められなかったものの、健康被験者に比べ、重度肝機能障害者では C_{max} は有意に低かった。健康被験者に比べて、中等度あるいは重度肝機能障害者においてバンデタニブの V_{ss}/F は高値（中等度：1.3 倍、重度：1.6 倍）を示し、結果的に $t_{½}$も高値を示した。バンデタニブの蛋白結合率は健康被験者で 93%であり、肝機能障害者でもほぼ同程度の蛋白結合率を示した。肝機能障害によって、*N*-脱メチル体の曝露量は低下（約 1/2～1/6）した。*N*-オキシド体の曝露量は重度肝機能障害者においてのみ高値を示した

（約 2 倍）。肝機能障害者にバンデタニブを投与した場合の忍容性は良好であり、新たな安全性上の問題は認められなかった。

結論：

バンデタニブの AUC には、健康被験者群といずれの肝機能障害者群との間で統計学的に有意な差は認められなかった。一方、バンデタニブの C_{max} には、健康被験者群と軽度あるいは中等度肝機能障害者群の間に統計学的に有意な差は認められなかったものの、健康被験者に比べ、重度肝機能障害者では C_{max} は有意に低かった。健康被験者に比べて、中等度あるいは重度肝機能障害者においてバンデタニブの V_{ss}/F 及び $t_{½}$は高値を示した。肝機能障害によって、*N*-脱メチル体の曝露量は低下した。*N*-オキシド体の曝露量は重度肝機能障害者においてのみ高値を示した。バンデタニブを 800 mg の用量で投与したときの忍容性は、健康被験者及び軽度、中等度及び重度の肝機能障害者のいずれにおいても良好であった。

2.1.5.7 試験 21（D4200C00021／6474IL/0021）

標題：健康被験者を対象として ZD6474（単回経口投与）及びオンダンセトロン（単回静脈内投与）の併用投与による心筋の再分極に対する薬力学的作用を評価するために実施した 2 つのパートから成る無作為化、二重盲検、プラセボ対照、4 期クロスオーバー、第 I 相臨床試験

詳細は治験総括報告書（CTD 第 5 部 3.3.4.2 項）を参照のこと。

主要目的：

健康被験者にバンデタニブの単回経口投与とオンダンセトロンの単回静脈内投与を併用したときの心筋の再分極に対する薬力学的作用を評価する。

副次的目的：

1. 併用投与による相加効果あるいは相乗効果の有無を検討する。
2. 単独投与時及び併用投与時のバンデタニブ及びオンダンセトロンの体内動態を評価する。
3. ECG、症状、血圧及び心拍数の評価、並びに血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査により、併用投与における安全性を検討する。

被験者：

18～45 歳の男性健康被験者を最大 30 例、フェーズ A に組入れることとした。

試験デザイン：

試験 21 は、2 つのパート（フェーズ A 及びフェーズ B）から成る無作為化、二重盲検、プラセボ対照、4 期クロスオーバー試験であった。フェーズ A は 2 期（第 1 期及び第 2 期）から成り、第 1 期では 2 群にオンダンセトロン 32 mg あるいはプラセボを 15 分以上かけて静脈内持続投与し、第 2 期では第 1 期とは逆の投与を行った。また、フェーズ B も 2 期（第 3 期及び第 4 期）から成り、第 3 期では 2 群にバンデタニブ 700 mg の投与 6 時間後にオンダンセトロン 32 mg あるいはプラセボを 15 分以上かけて静脈内持続投与し、第 4 期では第 3 期とは逆の投与を行った。

結果：

計 28 例の健康男性被験者が組入れられ、うち 24 例が試験を完了した。

オンダンセトロンの単独投与により、QTc 間隔は最大 12.45 ms 延長した。プラセボとの比較から、QT に対するオンダンセトロンの効果は静脈内投与開始後 1 時間以内に最大になることが示された。そこで、フェーズ B ではオンダンセトロンあるいはプラセボの投与開始後 1 時間以内のデータを用いて、追加解析をレトロスペクティブに実施したが、主解析に加えてこの追加解析を行うことにより、データをより正確に解釈することが可能となった。これら解析結果から、バンデタニブとオンダンセトロンあるいはプラセボを併用したとき、オンダンセトロンあるいはプラセボ投与開始後 15 分における QTc 間隔のベースラインからの平均変化量は、バンデタニブとプラセボの併用群に比べて、バンデタニブとオンダンセトロンの併用群の方が統計学的に有意に大きかった（平均変化量の差：10.84 ms、両側 90%CI：4.39～17.29 ms）。QTc に対する併用の影響がこの時点で最大となり、バンデタニブとオンダンセトロンの併用による QTc 間隔のベースラインからの延長は平均で 22.3 ms であった。

バンデタニブの AUC、C_{max}、t_{max}、CL/F、V_{ss}/F 及び $t_{½}$には、バンデタニブ単独投与及びオンダンセトロンとの併用でほとんど差異は認められなかった。一方、オンダンセトロン単独投与に比べ、バンデタニブとの併用の方が、オンダンセトロンの C_{max} 及び C_{inf} はそれぞれ 36%及び 26%高値を示し、V_{ss} は 22%低値を示した。しかしながら、オンダンセトロンの AUC、CL 及び $t_{½}$は、オンダンセトロン単独投与とバンデタニブ併用とでほぼ同程度であった。

オンダンセトロンの投与時点（バンデタニブの投与開始後 6 時間）では、バンデタニブによる QTc 間隔への影響は最大に達しておらず、オンダンセトロン投与開始後、QTc 間隔は速やかかつ一過性に延長し（平均約 10 ms）、オンダンセトロン投与後 1.5 時間ではほぼベースラインまで回復していた。この QTc 間隔における一過性の延長は、血漿中オンダンセトロン濃度推移とほぼ一致して認められるようであった。

健康男性被験者において、バンデタニブを 700 mg の用量で単独投与、及びオンダンセトロン 32 mg と併用投与したときの忍容性は良好であった。

結論：

バンデタニブ投与により QTc 間隔のベースラインからの延長がみられたが、オンダンセトロンの併用によりこの QTc 間隔延長に一過性の相加効果が認められた。オンダンセトロン併用による相加効果は最大 10.84 ms（オンダンセトロンの 15 分間持続投与終了時点）であり、この時点の QTc 間隔の延長は 22.3 ms であった。この程度の QTc 間隔の延長が臨床上問題となる可能性は低いと考えられた。

オンダンセトロンを単独投与したときの QTc 間隔の延長は最大 12.45 ms であった。オンダンセトロンとバンデタニブの併用による QTc 間隔の延長は最大 10.84 ms であり、オンダンセトロンをバンデタニブと併用した場合、バンデタニブによる QTc 間隔延長に対するオンダンセトロン併用の上乗せ効果は相加的あるいはそれ以下であった。

2.1.5.8　試験 22（D4200C00022／6474IL/0022）

標題：軽度、中等度又は重度腎機能障害者及び健康被験者に ZD6474（カプレルサ®）を単回経口投与したときの薬物動態、安全性及び忍容性を検討した非盲検、比較試験

詳細は治験総括報告書（CTD 第 5 部 3.3.3.2 項）を参照のこと。

主要目的：

腎機能の正常な被験者及び重症度が異なる腎機能障害を有する被験者にバンデタニブを 800 mg の用量で単回経口投与したときの非結合型バンデタニブの C_{max} 及び AUC を評価し、対象集団間で体内動態を比較する。

副次的目的：

1. 有害事象評価、バイタルサイン評価、血液生化学検査、血液学的検査、尿検査、ECG 評価及び身体検査を行うことで、バンデタニブを 800 mg の用量で単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
2. 以下に示す薬物動態パラメータを算出し、バンデタニブを 800 mg の用量で単回経口投与したときの、非結合型のバンデタニブ及び代謝物（*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体）の体内動態を評価する。
   – バンデタニブの血漿蛋白非結合率及び非結合型バンデタニブの CL/F
   – 非結合型代謝物の AUC 及び C_{max}
   – 非結合型バンデタニブの AUC に対する非結合型代謝物の AUC の比
3. 以下に示す薬物動態パラメータを算出し、バンデタニブを 800 mg の用量で単回経口投与したときの、バンデタニブ及び代謝物の体内動態を評価する。
   – バンデタニブ及び代謝物の $AUC_{(0\text{-}t)}$、AUC、C_{max}、t_{max}、$t_{½}$、λz
   – バンデタニブの CL/F 及び V_{ss}/F
   – バンデタニブの AUC に対する各代謝物の AUC 比

被験者：

18～75 歳の計 32 例の男性被験者及び閉経後女性被験者を本試験に組入れた（各群には少なくとも 2 例の女性被験者を組入れた）。なお、各群に組入れられる 50 歳以上の被験者の割合は 50%以上とした。

試験デザイン：

本試験は、腎機能の正常（CrCL>80 mL/min）な健康被験者及び軽度（50 mL/min≤CrCL≤80 mL/min）、中等度（30 mL/min≤CrCL<50 mL/min）及び重度（CrCL<30 mL/min）の腎機能障害を有す被験者を対象とした単施設、非盲検、並行群間比較試験である。開発初期の臨床試験成績から、バンデタニブの AUC に 2 倍の増加が見られた場合、臨床上意味のある変化と判断されることから、本試験では、バンデタニブの AUC における 2 倍の増加を統計学的に検出できるように試験条件を設定した。

結果：

32 例の白人被験者にバンデタニブを投与した。内訳は 22 例が男性被験者であり、10 例が女性被験者であった。対象集団の平均年齢は 59 歳（範囲：34～72 歳）であった。軽度及び中等度腎機能障害者では、非結合型バンデタニブの AUC は健康被験者に比べそれぞれ 46%及び 62%高値を示し、いずれの対象集団においても 90%CI から判断して非結合型バンデタニブの AUC に 2 倍の差は認められなかった。しかしながら、重度腎機能障害者（CrCL <30 mL/min）においては、健康被験者に比べ、非結合型バンデタニブの AUC が 2 倍以上であることを否定できなかった（比［=重度腎機能障害者における非結合型バンデタニブの AUC／健康被験者における非結合型バンデタニブの AUC］の幾何最小二乗平均は 1.79、90%CI は 1.39～2.31）。非結合型バンデタニブの C_{max} については、健康被験者に比べ、軽度、中等度及び重度腎機能障害者でそれぞれ 7%、

9%及び 11%高値であった。t_{max} には対象集団間で明らかな差異は認められなかった。健康被験者、軽度、中等度及び重度腎機能障害者における非結合型バンデタニブの CL/F はそれぞれ 207.2 L/h、179.3 L/h、141.9 L/h 及び 131.9 L/h であった。重度腎機能障害者における非結合型バンデタニブの CL/F は、健康被験者の 50%以下であることを否定できなかった（比［=重度腎機能障害者における非結合型バンデタニブの CL/F／健康被験者における非結合型バンデタニブの CL/F］の幾何最小二乗平均は 0.56、90%CI は 0.43～0.72）。

バンデタニブの CL/F は、健康被験者で 11.74 L/h であったのに対し、軽度、中等度及び重度腎機能障害者ではそれぞれ 10.31 L/h、8.44 L/h 及び 8.32 L/h であった。バンデタニブの分布容積には対象集団間で明らかな差異は認められなかった。クリアランスの変化に伴い、$t_{½}$は増加した（$t_{½}$は健康被験者に比べ、重度腎機能障害者の方が約 60%高値であった）。

バンデタニブの血漿蛋白結合率はいずれの対象集団においてもほぼ 94%であった。*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の血漿中濃度はバンデタニブの吸収とともに増加し、バンデタニブの消失とともに低下した。しかしながら、AUC にはバンデタニブと代謝物で差があり、健康被験者での AUC は *N*-脱メチル体がバンデタニブの約 8%、*N*-オキシド体がバンデタニブの約 1.5%であった。*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の AUC は腎機能障害の程度に伴い増加した。すなわち、*N*-脱メチル体の AUC は健康被験者に比べ、軽度、中等度及び重度腎機能障害者でそれぞれ 1.29、1.37 及び 2.07 倍高値を示した。また、*N*-オキシド体の AUC は健康被験者に比べ、軽度、中等度及び重度腎機能障害者でそれぞれ 1.58、2.59 及び 3.51 倍高値を示した。

結論：

重度腎機能障害者における非結合型バンデタニブの AUC は、健康被験者の 2 倍以上であることを否定できなかった。軽度及び中等度腎機能障害者では、非結合型バンデタニブの AUC は健康被験者に比べそれぞれ 46%及び 62%高値を示した。腎機能障害者において、非結合型バンデタニブの C_{max} に臨床上問題となる影響は認められなかった。バンデタニブの血漿蛋白結合率はいずれの対象集団においてもほぼ 94%であった。*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の血漿中濃度はバンデタニブの吸収とともに増加し、バンデタニブの消失とともに低下した。しかしながら、AUC にはバンデタニブと代謝物で差があり、健康被験者での AUC は *N*-脱メチル体がバンデタニブの約 8%、*N*-オキシド体がバンデタニブの約 1.5%であった。*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の AUC は健康被験者に比べ、重度腎機能障害者ではそれぞれ 2.1 倍及び 3.5 倍に増加した。

2.1.5.9 試験 24（D4200C00024／6474IL/0024）

標題：健康被験者に ZD6474 を単回経口投与したときの ZD6474 の体内動態に及ぼす食事の影響及び体内動態における個体内変動を検討する無作為化、非盲検、単施設、3 期クロスオーバー、第Ⅰ相試験

詳細は治験総括報告書（CTD 第 5 部 3.1.1.1 項）を参照のこと。

主要目的：

バンデタニブの経口製剤を単回経口投与したときの、バンデタニブの吸収速度及び吸収量に及ぼす食事の影響を検討する。なお、評価項目は AUC、C_{max}、t_{max}、$t_{½}$、CL/F、V_{ss}/F、$AUC_{(0\text{-}tmax)}$及び $AUC_{(0\text{-}72)}$とする。

副次的目的：

1. バンデタニブを食後及び空腹時に単回経口投与したときの、バンデタニブの体内動態における個体内変動を評価する。
2. 被験者の安全性（臨床症状、ECG、心拍数、血圧、血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査）を評価する。

被験者：

16 例の健康被験者を試験に組入れた。

試験デザイン：

本試験は単施設、無作為化、非盲検、3 期クロスオーバー試験である。被験者は 2 つの投与群の一方に無作為に割付けられた。両群とも、3 期にわたりバンデタニブの投与を受けた。第 1 群は、第 1 期にバンデタニブの空腹時投与を受けた後、第 2 期及び第 3 期に標準高脂肪食を摂取した 30 分後にバンデタニブの投与を受けた（バンデタニブの用量はいずれも 300 mg）。第 2 群は、第 1 期に標準高脂肪食を摂取した 30 分後にバンデタニブの投与を受けた後、第 2 期及び第 3 期にバンデタニブの空腹時投与を受けた（バンデタニブの用量はいずれも 300 mg）。

結果：

試験 24 には計 16 例の被験者が組入れられた。内訳は男性が 15 例、女性が 1 例であった。全例が少なくとも 1 回、バンデタニブの投与を受けており、主解析における対象症例として取り扱った。16 例中 15 例が試験を完了した。バンデタニブを 300 mg の用量で食後及び空腹時に投与したとき、バンデタニブの AUC には食事による有意な影響は認められなかった。バンデタニブの C_{max} には、空腹時投与に比べ、食後投与で僅かな（11%）減少が認められたものの、当該影響が臨床上問題となる可能性は低いと考えられた。空腹時投与したときの t_{max}（中央値）に比べ、食後投与の値は若干遅延したものの、個々の被験者で評価したところ、バンデタニブの吸収に食事が影響を及ぼすことを示唆するような一貫した傾向は認められなかった。バンデタニブの AUC 及び C_{max} における個体内標準偏差はそれぞれ 0.08 及び 0.11 であり、バンデタニブの曝露量における個体内変動は概ね小さいことが示唆された。

結論：

バンデタニブの曝露量は食事による影響を受けないことが示された。また、バンデタニブの曝露量における個体内変動は概ね小さいことが示唆された。

2.1.5.10　試験 25（D4200C00025／6474IL/0025）

標題：健康男性被験者を対象に[^{14}C]-ZD6474 を 800 mg の用量での単回経口投与したときの吸収、代謝及び排泄を検討する単施設、非盲検、非無作為化、第 I 相試験

詳細は治験総括報告書（CTD 第 5 部 3.1.1.2 項）を参照のこと。

主要目的：

健康男性被験者に[^{14}C]-バンデタニブを 800 mg の用量で単回経口投与したときの吸収、代謝及び排泄を評価する。

副次的目的：

臨床症状、ECG、心拍数、血圧の評価及び血液生化学検査、血液学的検査、尿検査を行い、被験者の安全性を評価する。

PK 関連の主たる評価項目：

- 血漿及び尿糞中代謝物の確認
- 血漿中総放射能濃度
- 血液中総放射能濃度
- 血漿中バンデタニブ濃度
- 総放射能の血液中濃度に対する血漿中濃度の比
- 血漿中総放射能濃度に対する血漿中バンデタニブ濃度の比
- 血漿中バンデタニブ濃度に基づき算出した薬物動態パラメータ（AUC、$AUC_{(0\text{-}24)}$、$AUC_{(0\text{-}504)}$、$AUC_{(0\text{-}t)}$、C_{max}、t_{max}、CL/F、V_{ss}/F、$t_{½}$及びλ_z）
- 放射能の尿中及び糞便中排泄率並びに総排泄率

被験者：

6 例の健康男性被験者を試験に組入れることとした。

試験デザイン：

試験 25 は単施設で実施した非盲検試験である。被験者に[^{14}C]-バンデタニブを 800 mg（60 μCi、2.22 MBq）の用量で単回投与した。被験者は薬剤投与後 21 日間施設に入院し、尿及び糞便を継続的に採取した。また、投与後 28 日に糞便を採取した。血液を投与後 42 日目まで採取し、血液中及び血漿中の総放射能濃度及びバンデタニブ濃度を測定した。

結果：

4 例の健康男性被験者が試験に組入れられ、全例に[^{14}C]-バンデタニブを 800 mg（60 μCi、2.22 MBq）の用量で単回投与した。被験者の組入れが迅速に進まなかったため、試験計画どおりに 6 例の被験者を組入れることはできなかったものの、組入れが可能であった 4 例で本試験の主要目的をほぼ達成し得るものと判断した。被験者の年齢は平均 60.3 歳（範囲：52～67 歳）であった。身長は平均 169.8 cm（範囲：162～177 cm）であった。体重は平均 78 kg（範囲：72～87 kg であった。BMI は平均 27.2 kg/m^2（範囲：23～31 kg/m^2）であった。

[^{14}C]-バンデタニブを 800 mg の用量で単回経口投与したとき、バンデタニブの C_{max} は 499.8 ng/mL（幾何平均）であり、投与後 6 時間に認められた。その後、血漿中バンデタニブ濃度は 2 相性に消失し、終末相における $t_{½}$は 246.6 時間（算術平均）であった。血漿中バンデタニブ濃度は投与後 1008 時間（42 日間）においても定量可能であった。AUC は 60260 ng·h/mL（幾何平均）であった。

t_{max}（投与後 6 時間）において、血漿中バンデタニブ濃度は血漿中総放射能濃度の 80%に相当していたが、その割合は時間経過と共に低下したことから、時間とともに循環血中に存在する代謝物の割合が増加していることが示唆された。放射能の血液中濃度に対する血漿中濃度の比から、放射能の一部は血液中の血球成分中に存在することが示された。なお、時間経過に伴い、血球成分に存在する放射能の割合は増加した。21 日間にわたり尿及び糞便を採取したところ、投与量の 69%に相当する放射能が回収され、約 44%が糞便中に、約 25%が尿中に排泄された。21 日間での総回収率が 69%と低かったが、これは本薬の $t_{½}$が比較的長いこと及び投与後 28 日に採取した糞便中にも放射能の存在が確認されたことと合致している結果であった。

血漿中には、未変化体とともに既知代謝物（*N*-オキシド体及び *N*-脱メチル体）が検出された。これらの代謝物は尿糞中にも認められた。また、尿糞中には、バンデタニブ、*N*-オキシド体及び

N-脱メチル体以外の微量代謝物が存在していた。質量分析による構造解析の結果、この微量代謝物はグルクロン酸抱合体であると推定された。

結論：

[^{14}C]-バンデタニブを 800 mg の用量で単回経口投与したとき、得られた薬物動態パラメータは同様にバンデタニブを 800 mg の用量で投与した他の臨床試験成績とほぼ一致していた。血漿中バンデタニブ濃度はいずれの採血時点においても血漿中総放射能濃度より低く、循環血中に代謝物が存在していることが示唆された。放射能の排泄率は糞で 44%、尿で 25%であったことから、放射能は胆汁及び尿の両方の経路により排泄されることが示された。血漿、尿及び糞中に、バンデタニブ、*N*-オキシド体並びに *N*-脱メチル体が検出された。尿糞中には、*N*-オキシド体及び *N*-脱メチル体以外の微量代謝物（グルクロン酸抱合体）が存在していた。[^{14}C]-バンデタニブを 800 mg の用量で単回経口投与したときの忍容性は良好であった。

2.1.5.11　試験 26（D4200C00026／6474IL/0026）

標題：健康被験者を対象としてバンデタニブ（カプレルサ®、ZD6474）を 300 mg の用量で単回経口投与したときの薬物動態に対するリファンピシン（CYP3A4 誘導剤）併用による影響を検討するための単施設、無作為化、非盲検、2 期クロスオーバー、第 I 相臨床試験

詳細は治験総括報告書（CTD 第 5 部 3.3.4.3 項）を参照のこと。

主要目的：

健康被験者にバンデタニブを 300 mg の用量で単回経口投与したときのバンデタニブの体内動態に及ぼすリファンピシン併用による影響を以下のように評価する。

- バンデタニブの $AUC_{(0\text{-}504)}$及び C_{max} をバンデタニブ単独投与時とリファンピシン併用時との間で比較する。

副次的目的：

1. 健康被験者にバンデタニブを 300 mg の用量で単回経口投与したときの *N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の体内動態に及ぼすリファンピシン併用による影響を以下のように評価する。
   – *N*-脱メチル体並びに *N*-オキシド体の $AUC_{(0\text{-}504)}$及び C_{max} をバンデタニブ単独投与時とリファンピシン併用時との間で比較する。
2. 健康被験者にバンデタニブを 300 mg の用量で単回経口投与したときのバンデタニブ、*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の体内動態に及ぼすリファンピシン併用による影響を以下の薬物動態パラメータをバンデタニブ単独投与時とリファンピシン併用時との間で比較することにより評価する。
   – バンデタニブ、*N*-脱メチル体並びに *N*-オキシド体の AUC、t_{max} 及び $t_{½}$
   – バンデタニブのλz、CL/F、V_{ss}/F
   – バンデタニブの $AUC_{(0\text{-}504)}$に対する *N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の $AUC_{(0\text{-}504)}$の比
3. リファンピシンの投与後 2 時間における血漿中リファンピシン濃度を測定し、リファンピシン投与期間中の曝露量を評価する。
4. 有害事象評価、バイタルサイン評価、血液生化学検査、血液学的検査、尿検査及び ECG 評価を行うことで、被験者における安全性を評価する。

被験者：

少なくとも 12 例の評価可能症例を得るため、計 16 例の健康被験者を組入れることとした。

試験デザイン：

試験 26 は、無作為化、非盲検、2 期クロスオーバー、単施設試験である。試験は 2 期から成り、第 1 期に一方の群はリファンピシンを 600 mg/日の用量で 31 日間反復経口投与し、第 10 日目にバンデタニブを 300 mg の用量で単回経口投与した。もう一方の群には第 1 日目にバンデタニブを 300 mg の用量で単回経口投与した。第 2 期はバンデタニブの投与間隔が 6 週以上となるように開始し、全ての被験者が第 1 期とは逆の投与を受けた。各被験者は無作為にいずれかの投与群に組入れられた。

結果：

計 35 例の被験者が本試験に組入れられ、18 例が投与を受け、15 例が試験を完了した（3 例が試験途中で脱落した）。投与を受けた 18 例全例が安全性評価対象であり、そのうち 16 例が薬物動態解析対象であった。全ての被験者が男性であり、大部分が白人であった。

バンデタニブ（用量：300 mg）単独投与時と、リファンピシンとの併用時との間において、C_{max} に差異は認められなかった（単独投与時に対するリファンピシン併用時の比の幾何平均：1.03、90%CI：0.95～1.11）。しかしながら、バンデタニブ単独投与に比べ、リファンピシンとの併用投与時に、$AUC_{(0\text{-}504)}$の統計学的に有意な 39.9%の減少が認められ（単独投与時に対するリファンピシン併用時の比の幾何平均：0.60、90%CI：0.58～0.63）、バンデタニブの CL/F はバンデタニブ単独投与時（幾何平均：10.54 L/h）に比べ、リファンピシンとの併用時の方（幾何平均：20.14 L/h）が高値を示した。バンデタニブの V_{ss}/F には単独投与時、リファンピシンとの併用時で明らかな差異は認められなかった。CL/F の増加に伴い、バンデタニブの $t_{½}$は単独投与時（幾何平均：217.6 時間）に比べ、リファンピシンとの併用時（幾何平均：116.3 時間）の方が短かった。

バンデタニブ単独投与時に比べ、リファンピシン併用時の方が、*N*-脱メチル体の $AUC_{(0\text{-}504)}$及び C_{max} は高値を示した（$AUC_{(0\text{-}504)}$：266.0%増加、C_{max}：414.3%増加）。また、バンデタニブの曝露量に対する *N*-脱メチル体の曝露量の比は 7%から 43%に増加した。

血漿中 *N*-オキシド体濃度は低く、$AUC_{(0\text{-}504)}$を算出することはできなかった。*N*-オキシド体の C_{max} は、バンデタニブ単独投与時に比べ、リファンピシン併用時の方が 178.9%高値を示した。また、バンデタニブの曝露量に対する *N*-オキシド体の曝露量の比は 1.8%から 2.0%へ増加した。

平均血漿中リファンピシン濃度は、600 mg/日の用量で通常得られる濃度であると考えられた。すなわち、リファンピシン投与後 2 時間の個々の被験者における血漿中濃度を評価したところ、1 例を除いてほぼ予測される範囲内であった。

結論：

バンデタニブとリファンピシンとの間で明らかな薬物動態学的相互作用が認められた。バンデタニブ単独投与に比べ、リファンピシンとの併用投与時に、$AUC_{(0\text{-}504)}$は 39.9%減少した。バンデタニブ単独投与時とリファンピシンとの併用時との間において、C_{max} に差異は認められなかった。*N*-脱メチル体の $AUC_{(0\text{-}504)}$及び C_{max} ともに、バンデタニブ単独投与時に比べ、リファンピシン併用時の方が高値を示した（$AUC_{(0\text{-}504)}$：266.0%増加、C_{max}：414.3%増加）。また、*N*-オキシド体の C_{max} は、バンデタニブ単独投与時に比べ、リファンピシン併用時の方が 178.9%高値を示した。

2.1.5.12　試験 30（D4200C00030／6474IL/0030）

標題：健康被験者を対象として ZD6474 の 4 種の錠剤変種及び経口液剤を投与したときの ZD6474 の血漿中濃度及び曝露量を評価するための無作為化、非盲検、不完全クロスオーバー、第Ⅰ相臨床試験

詳細は治験総括報告書（CTD 第 5 部 3.1.3.1 項）を参照のこと。

主要目的：

バンデタニブの経口液剤（パートⅠ）及び 4 種の錠剤変種（パートⅡ）を投与したときの血漿中バンデタニブ濃度推移を評価する。

副次的目的：

1. バンデタニブの経口液剤を単回投与したときの AUC、$AUC_{(0\text{-}840)}$、$AUC_{(0\text{-}t)}$、C_{max} 及び $t_{½}$並びにバンデタニブの 4 種の錠剤変種を単回投与したときの AUC、C_{max} 及び $t_{½}$を評価する。
2. 被験者の安全性（24 時間モニター心電図、有害事象、血圧、心拍数、血液生化学的検査、血液学的検査及び尿検査）を評価する。

被験者：

計 16 例の健康被験者を組入れることとした。

試験デザイン：

試験 30 は 2 つのパートから成る非盲検試験である。パートⅠは 1 期のみから成り、各被験者にバンデタニブの経口液剤（用量：300 mg）を単回経口投与した（第 1 期）。パートⅡでは、3 期（第 2 期、第 3 期及び第 4 期）から成る無作為化、非盲検、不完全クロスオーバーデザインを用いた。パートⅡにおいて、各被験者は 3 期（第 2 期、第 3 期及び第 4 期）にわたり 4 種の錠剤変種（用量：300 mg）のうち 3 製剤をそれぞれ単回投与された。各被験者はパートⅡに組入れられる前に予め定めた 3 製剤の投与順に無作為に割付け、各被験者で経口液剤を含め、異なる 4 製剤が投与されるようにした。なお、バンデタニブの $t_{½}$を考慮し、各期の間に最低 5 週間の休薬期間を設定した。パートⅠ、パートⅡともに、被験者は各期でバンデタニブの投与を受けた後、少なくとも 24 時間施設に滞在した。安全性及び薬物動態評価をパートⅠでは 6 週間、パートⅡでは 5 週間実施した。

結果：

計 23 例の健康被験者が組入れられ、予め定めた投与順に無作為に割付けられた。23 例中 12 例が 4 期全てを完了し、11 例は試験途中で脱落した。脱落の主な理由は同意撤回（5 例）であった。

バンデタニブの経口液剤（用量：300 mg）を単回投与したとき、t_{max} の中央値は 8 時間（範囲：6～18 時間）であった。AUC 及び C_{max} の幾何平均はそれぞれ 28700 ng·h/mL 及び 169.9 ng/mL であった。バンデタニブの錠剤変種 A（標準製剤）を投与したときの AUC 及び C_{max} の幾何平均はそれぞれ 34530 ng·h/mL 及び 183.8 ng/mL であり、経口液剤に比べ高い曝露量が得られた。錠剤変種 B、C、D の AUC 及び C_{max} は標準製剤の約 85～90%であった。以上のデータから、標準製剤の組成及び製造工程に一部変更（錠剤変種 B、C、D）を加えてもバンデタニブの曝露量に著しい影響はないことが示唆された。

さらに、*in vitro-in vivo* 相関（IVIVC）解析及び健康被験者を対象とした試験成績の併合解析を実施したところ、製剤間で *in vitro* 溶出性に差異が認められたものの、*in vivo* における各製剤からのバンデタニブの吸収挙動はほぼ同様であることが示された。

結論：

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。また、経口液剤及び 4 種の錠剤変種ともに、健康被験者における忍容性は良好であった。

2.1.6 その他の第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験

2.1.6.1 試験 98（D4200C00098／6474IL/0098）

標題：切除不能な局所進行又は転移性甲状腺髄様癌の日本人患者を対象にバンデタニブ 300 mg/日の安全性及び忍容性を検討する非盲検第Ⅰ/Ⅱ相試験

本試験の薬物動態データは、試験 58 の試験成績と併合して実施した母集団薬物動態／薬力学解析の結果を2.1.7.1項に示す。全般的な試験結果は治験総括報告書（CTD 第 5 部 3.5.2.1 項）を参照のこと。

薬物動態学的評価に関わる目的、結果及び結論を以下に要約する。

薬物動態学的評価に関わる目的：

副次的目的：日本人 MTC 患者を対象にバンデタニブ 300 mg/日を反復経口投与したとき、57 日目における血漿中バンデタニブ濃度を用いて、ノンコンパートメント解析により定常状態における薬物動態パラメータを算出する。

反復投与時の薬物動態パラメータ：$C_{ss,max}$、$t_{ss,max}$、AUC_{ss} 及びクリアランス（CL_{ss}/F）

被験者：

予定症例数：バンデタニブの投与を 24 週以上受け、かつ測定可能病変を有する患者 10 例
投与例数：14 例

薬物動態学的評価の結果：

本試験には 14 例の日本人 MTC 患者が登録され、全例が治験薬の投与を受けた。13 例はバンデタニブ 300 mg/日で投与を開始したが、腎機能障害を合併する 1 例は 200 mg/日に減量した用量を開始用量として投与した。

11 例の日本人 MTC 患者が 57 日目までバンデタニブ 300 mg/日を反復投与した。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 1315±190.4 ng/mL（平均±標準偏差、以下同様）、AUC_{ss} の平均は 28448±3746 ng·h/mL であり、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。

2.1.7 母集団薬物動態／薬力学解析

単一の試験成績を用いて、又は複数の試験成績を用いて、母集団薬物動態／薬力学解析を実施した。本項には以下に示す 6 件の母集団薬物動態／薬力学解析を要約する。

- 日本人 MTC 患者を対象とした第 I 相臨床試験（試験 98）及び MTC 患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（試験 58）の成績を併合して用いた母集団薬物動態／薬力学解析（2.1.7.1項参照）
- MTC 患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験（試験 8）の成績のみを用いた母集団薬物動態／薬力学解析（2.1.7.2項参照）
- MTC 患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験（試験 68）の成績のみを用いた母集団薬物動態／薬力学解析（2.1.7.3項参照）
- 日本人 NSCLC 患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験（試験 39）及び NSCLC 患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験（試験 3）の成績を併合して用いた母集団薬物動態／薬力学解析（2.1.7.4項参照）
- NSCLC 患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（試験 32 及び 36）の成績を併合して用いた母集団薬物動態／薬力学解析（2.1.7.5参照）
- NSCLC 患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（試験 57）の成績のみを用いた母集団薬物動態／薬力学解析2.1.7.6項参照）

2.1.7.1 試験 98 及び試験 58 の試験成績を併合して用いた母集団薬物動態／薬力学解析

詳細は試験 98 の治験総括報告書（CTD 第 5 部 3.5.2.1 項）を参照のこと。

目的：

MTC 患者におけるバンデタニブの体内動態及び薬力学を記述し、血漿中バンデタニブ濃度に影響を及ぼす人口統計学的／生理学的な共変量を特定すること。また、薬物動態（血漿中濃度の予測値）と有効性（無増悪期間及び客観的奏効率）、薬力学（QTc 間隔）、有害事象（発疹、高血圧、下痢など）との関係性を評価すること。

結果：

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（1616 点）及び QTc 値（3805 点）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（205 点）及び QTc 値（176 点）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。

これまでに実施された PPK 解析において、体重は経口クリアランス（CL/F）と良い相関性を示していたことから、ベースモデルの構築段階で体重の影響を薬物動態パラメータに考慮したモデルも検討した。その結果、バンデタニブの血漿中濃度は 1 次吸収過程及びみかけの中央コンパートメントからの 1 次消失を伴う 2-コンパートメントモデルによく当てはまり、経口クリアランス（CL/F）、みかけの中央コンパートメント容積（V_1/F）及びみかけの末梢コンパートメント容

積（V_2/F）に対して比例的に体重を組み込んだモデルが選ばれた（吸収速度定数（K_a）は、頻回採血により血漿中濃度推移を詳細に検討した過去の試験で推定された値に固定した）。

体重 68 kg（中央値）の患者における CL/F、V_1/F 及び V_2/F の母集団平均及び推定誤差はそれぞれ 13.1 ±0.327 L/h、2120 ±93.6 L 及び 5200 ±520 L であった。CL/F、V_1/F 及び V_2/F に対する個体間変動はそれぞれ 35%、52%及び 98%であった。共変量探索前に体重をベースモデルに含めた場合、モデルは有意に改善（体重を含めないモデルと比べて、目的関数が有意に減少）し、個体間変動の減少は 1%未満から約 11%の間であった（CL/F の個体間変動の減少は 0.03%、V_1/F では 4.7%、及び V_2/F では 10.6%）。体重で説明できる個体間変動の割合は小さく、体重の影響は臨床的に重要ではないと考えられる。

バンデタニブの体内動態に及ぼす人種、性別、クレアチニンクリアランス（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。人種を含むいずれの人口統計学的／生理学的因子は有意な共変量として組み込まれず、バンデタニブの体内動態に日本人と外国人で明らかな差異がないことが示唆された。パラメータ推定値を表 4に示す。共変量と各薬物動態パラメータ関係は以下のとおりであった。

$$CL/F\ [L/h] = 13.1 \times (\textit{Body weight}\ [kg] / 68)$$

$$V_1/F\ [L] = 2120 \times (\textit{Body weight}\ [kg] / 68)$$

$$V_2/F\ [L] = 5200 \times (\textit{Body weight}\ [kg] / 68)$$

表 4　血漿中バンデタニブ濃度の 1 次吸収 2-コンパートメントモデルにおけるパラメータ推定値

パラメータ	推定値	標準誤差
母集団平均		
K_a（h^{-1}）	0.300（固定）	NA
CL/F（L/h）	13.1	0.327
V_1/F（L）	2120	93.6
V_2/F（L）	5200	520
Q/F（L/h）	10.2	0.669
個体間変動		
ω^2(CL/F)	0.119	0.0140
ω^2(V_1/F)	0.272	0.0432
ω^2(V_2/F)	0.954	0.180
残差変動		
σ^2（指数誤差モデル）	0.0319	0.00294

D4200C00098 試験及び D4200C00058 試験の母集団薬物動態／薬力学解析報告書　表 9 から引用（一部改変）
NA: 該当せず

PPK 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）を用いて、QTc 間隔、有効性及び CTCAE グレード 3 以上の有害事象との PK/PD 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（図1）。パラメータ推定値を表 5に示す。QTc間隔（Bazett法による補正値）と血漿中バンデタニブ濃度との関係を解析した結果、性別はQTc間隔のベースライン値に対して、また人種はE_{max}に対して統計的に有意な共変量ではあったが、最終モデルにおけるE_{max}とEC_{50}の推定誤差は大きかった。これら共変量をモデルに含めたとき、モデルは有意に改善した（共変量を含める前のモデルと比べて目的関数値は有意に低下した）にもかかわらず、すべての個体間変動の減少は3%未満であった（ベースライン値の個体間変動の減少は0.2%、E_{max}では2.5%）。共変量で説明できる個体間変動の割合は少なく、これら影響は臨床的に重要ではないと考えられた。

QTc 間隔（Fridericia 法による補正値）の曝露量との相関性は QTc 間隔（Bazett 法による補正値）の結果とほぼ同様であったが、臨床的意味はないものの、ベースライン値に対して年齢も有意な共変量として見つかった。

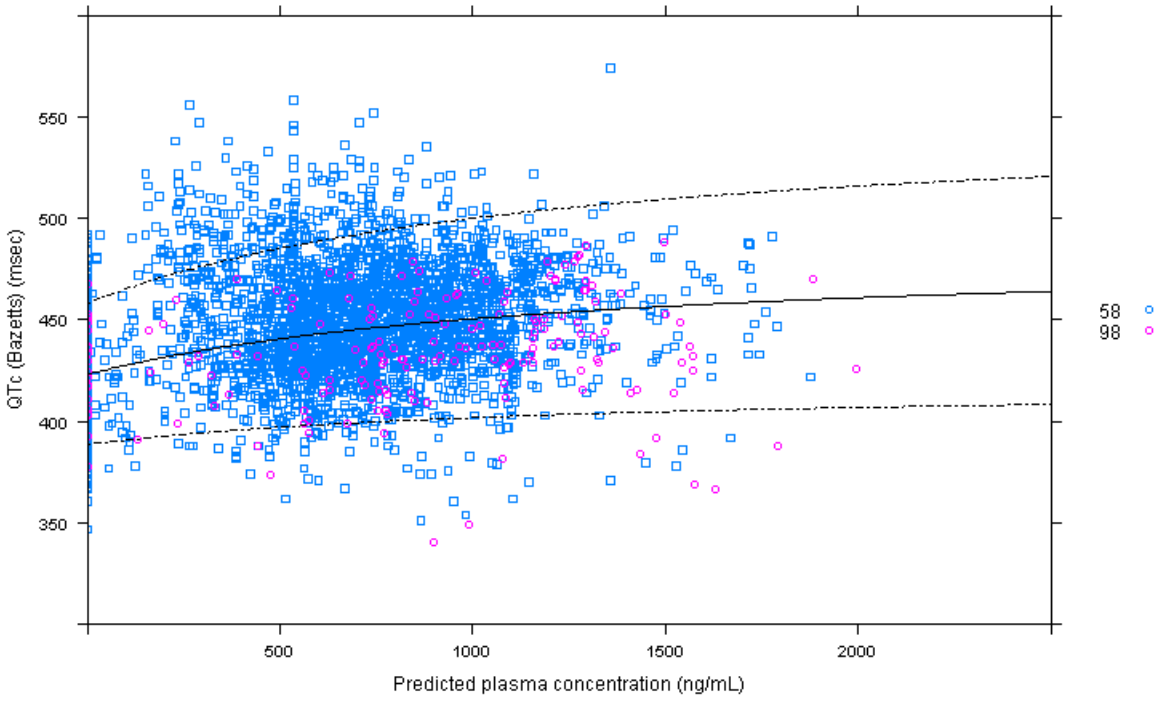


図 1　　血漿中バンデタニブ濃度（予測値）に対する QTc 間隔（Bazett 法による補正、観測値）との関係

D4200C00098 試験及び D4200C00058 試験の母集団薬物動態／薬力学解析報告書　図 30 から引用
図中の曲線は E_{max} モデル（ベースモデル）による理論曲線（平均及び 95%信頼区間）
○は日本人、□は外国人における QTc 間隔（観測値）

表 5　　QTc 間隔（Bazett 補正）の E_{max} モデル（ベースモデル）におけるパラメータ推定値

パラメータ	推定値	推定誤差
母集団平均		

表 5　　QTc 間隔（Bazett 補正）の E_{max} モデル（ベースモデル）におけるパラメータ推定値

パラメータ	推定値	推定誤差
Baseline（ms）	423	1.30
E_{max}（ms）	61.1	13.8
EC_{50}（ng/mL）	1220	457
個体間変動		
ω^2(Baseline)	0.00176	0.000178
$\omega^2(E_{max})$	0.133	0.0274
残差変動		
σ^2（比例誤差モデル）	0.00153	0.000117

D4200C00098 試験及び D4200C00058 試験の母集団薬物動態／薬力学解析報告書　表 11 から引用（一部改変）

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%］）、ILD［7.1%］及び QTc 関連事象［7.1%］の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にあるわけではなかった。

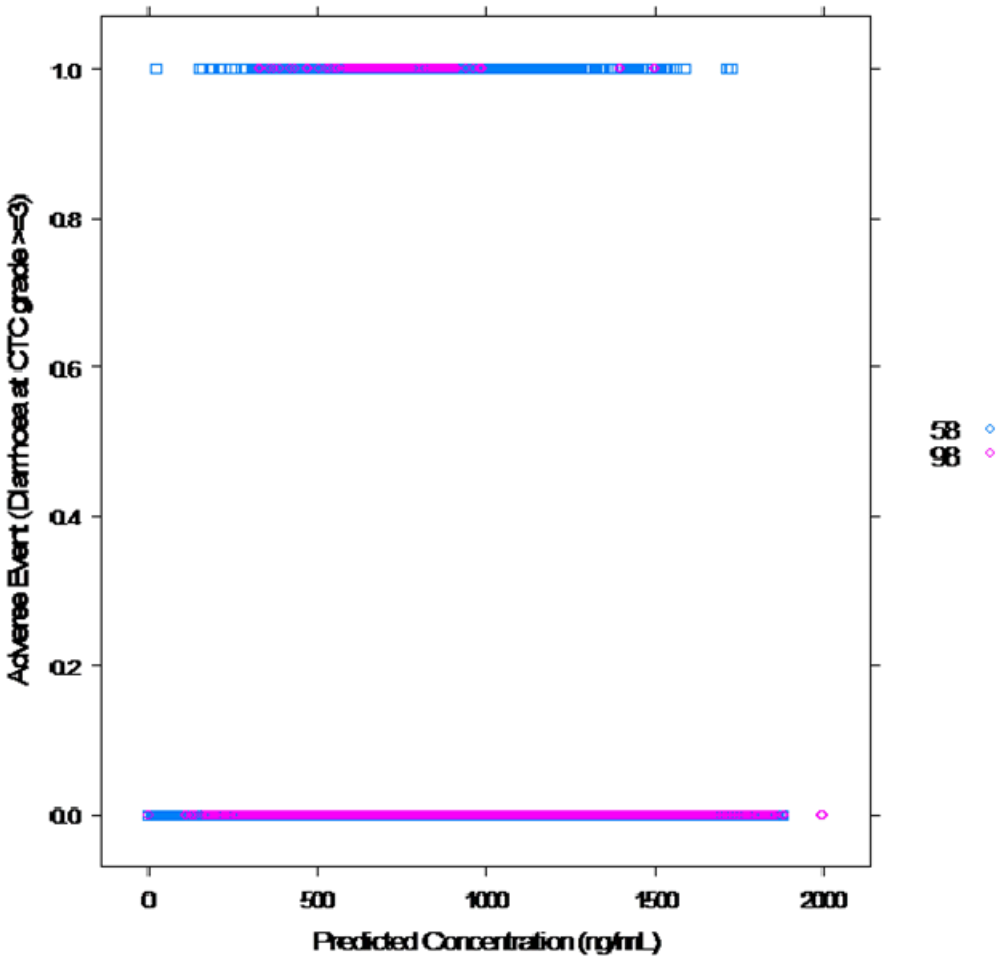


図 2　　下痢（CTCAE グレード 3 以上）の発現に対する血漿中バンデタニブ濃度の予測値の関係

D4200C00098 試験及び D4200C00058 試験の母集団薬物動態／薬力学解析報告書　図 34 から引用
縦軸に有害事象の有無（0：非発現時、1：発現時）、横軸に血漿中バンデタニブ濃度の予測値（1 症例に対して複数の予測値をプロットした）

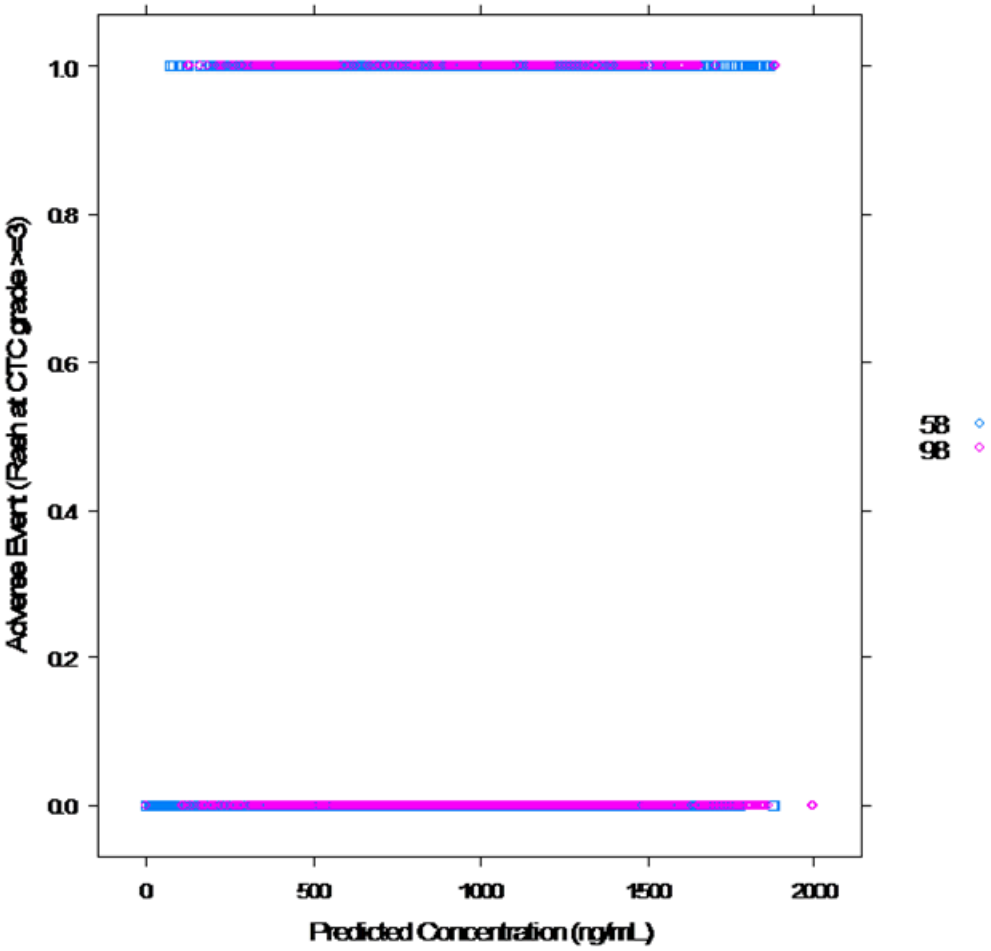


図 3　　発疹（CTCAE グレード 3 以上）の発現に対する血漿中バンデタニブ濃度の予測値の関係

D4200C00098 試験及び D4200C00058 試験の母集団薬物動態／薬力学解析報告書　図 35 から引用
縦軸に有害事象の有無（0：非発現時、1：発現時）、横軸に血漿中バンデタニブ濃度の予測値（1 症例に対して複数の予測値をプロットした）

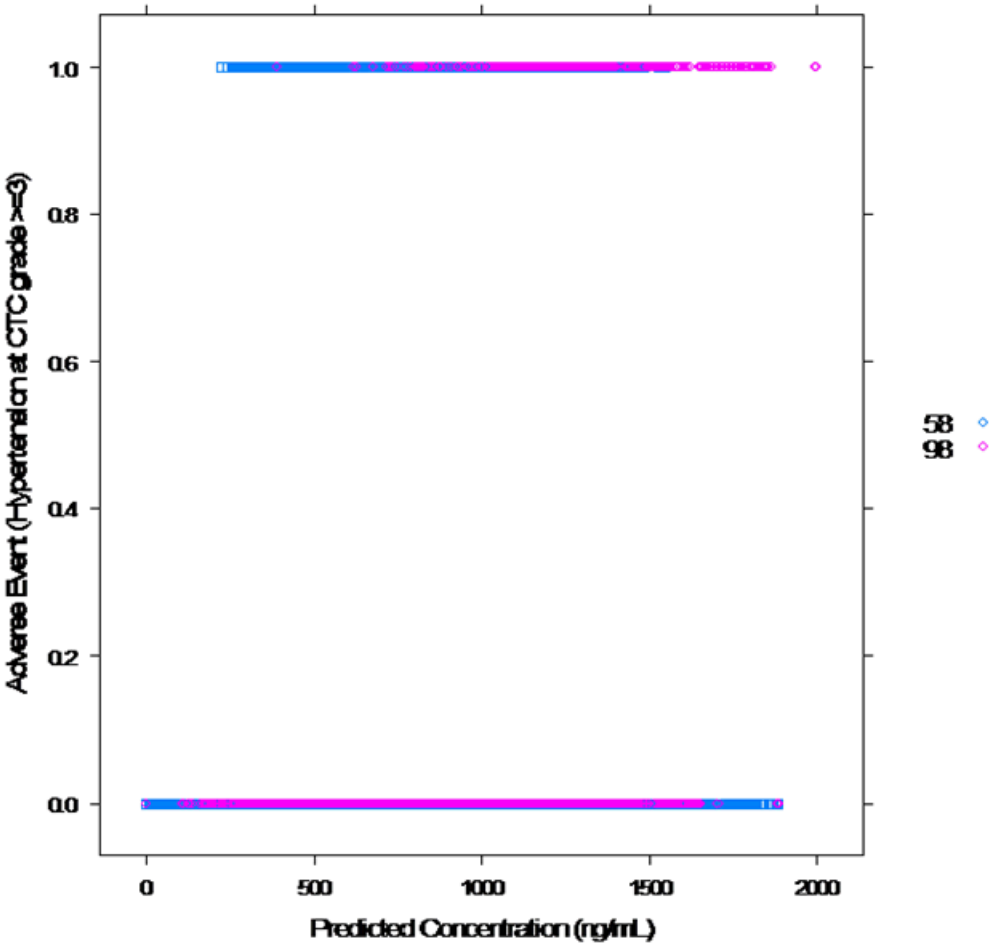


図 4　　高血圧（CTCAE グレード 3 以上）の発現に対する血漿中バンデタニブ濃度の予測値の関係

D4200C00098 試験及び D4200C00058 試験の母集団薬物動態／薬力学解析報告書　図 36 から引用
縦軸に有害事象の有無（0：非発現時、1：発現時）、横軸に血漿中バンデタニブ濃度の予測値（1 症例に対して複数の予測値をプロットした）

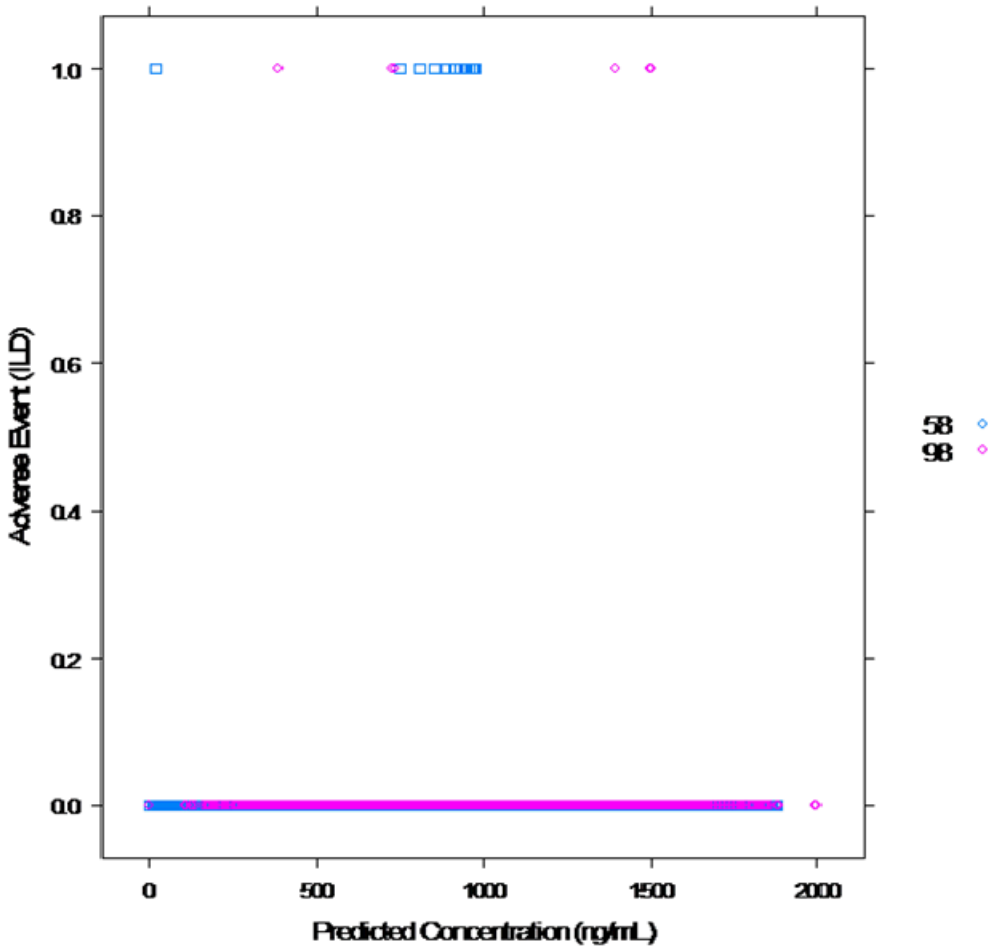


図 5　　ILD 関連事象の発現に対する血漿中バンデタニブ濃度の予測値の関係

D4200C00098 試験及び D4200C00058 試験の母集団薬物動態／薬力学解析報告書　図 37 から引用
縦軸に有害事象の有無（0：非発現時、1：発現時）、横軸に血漿中バンデタニブ濃度の予測値（1 症例に対して複数の予測値をプロットした）

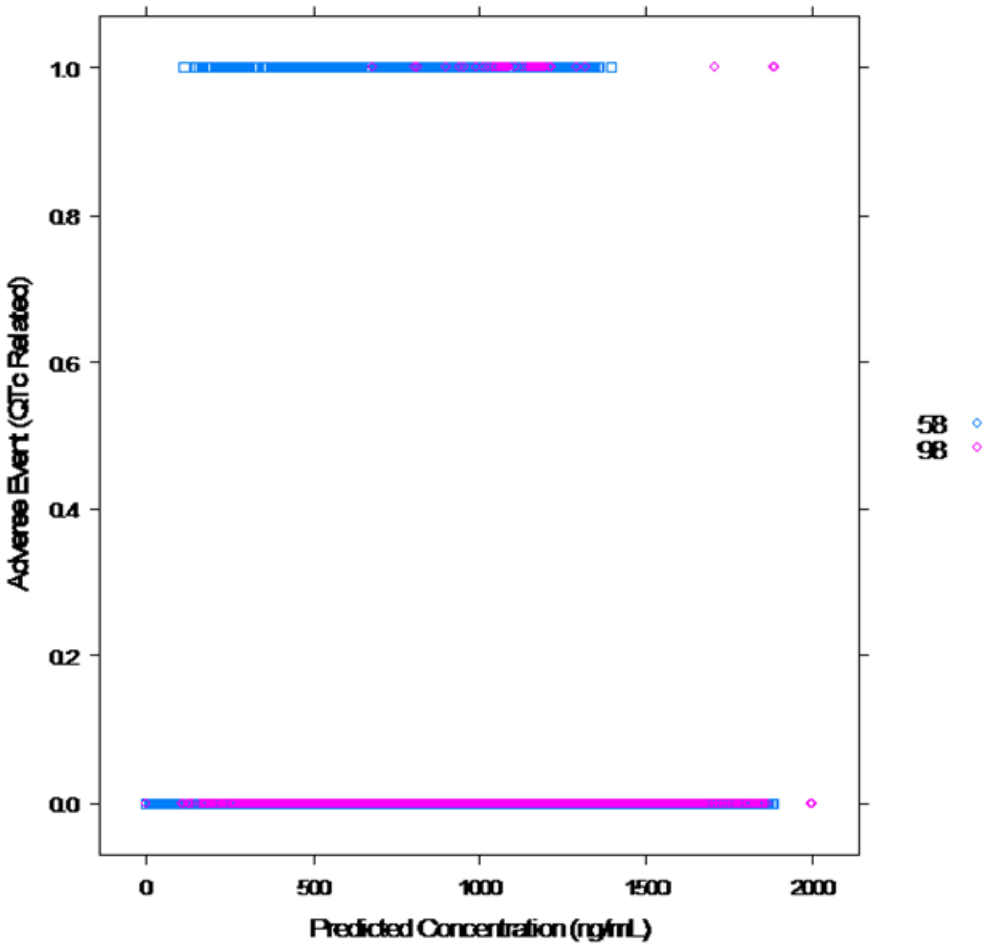


図 6　　QTc 関連事象の発現に対する血漿中バンデタニブ濃度の予測値の関係

D4200C00098 試験及び D4200C00058 試験の母集団薬物動態／薬力学解析報告書　図 38 から引用
縦軸に有害事象の有無（0：非発現時、1：発現時）、横軸に血漿中バンデタニブ濃度の予測値（1 症例に対して複数の予測値をプロットした）

2.1.7.2　　試験 08 の試験成績のみを用いた母集団薬物動態／薬力学解析

詳細は試験 08 の治験総括報告書（CTD 第 5 部 3.5.2.2 項）を参照のこと。

目的：

MTC 患者におけるバンデタニブの体内動態を評価し、薬物動態（血漿中濃度の予測値）と有効性（無増悪期間及び客観的奏効率）、有害事象（発疹、下痢及び QTc 間隔）及びバイオマーカー（血清中 CTN 及び CEA 濃度）との関係性を評価すること。

結果：

試験 8 においてバンデタニブ 300 mg/日を投与された MTC 患者 30 例から測定した血漿中バンデタニブ濃度（319 点）及び QTc 値（778 点）を用いて PPK 解析及び PK/PD 解析を行った。

バンデタニブ 300 mg を 1 日 1 回反復投与したときの血漿中バンデタニブ濃度解析の結果、バンデタニブの血漿中濃度は 1 次吸収を伴う 2-コンパートメントモデルによく当てはまった。ベースモデルにおけるパラメータの推定値を表 6に示す。MTC 患者にバンデタニブを 300 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与した場合を仮定すると、定常状態における AUC_{ss} 及び $C_{ss,max}$ はそれぞれ 30787.3 ± 24761.1 ng·h/mL（平均値±標準偏差、以下同様）及び 1003.0 ± 842.7 ng/mL と予測された。なお、症例数が限られるため、共変量の検討は行わなかった。

表 6　血漿中バンデタニブ濃度の 1 次吸収 2-コンパートメントモデルにおけるパラメータ推定値

パラメータ	推定値	推定誤差
母集団平均		
K_a（h^{-1}）	0.429	0.170
CL/F（L/h）	11.5	1.07
V_1/F（L）	2140	399
V_2/F（L）	5300	1910
Q/F（L/h）	9.24	1.81
個体間変動		
$\omega^2(K_a)$	1.08	0.544
ω^2(CL/F)	0.290	0.143
$\omega^2(V_1/F)$	0.359	0.0925
$\omega^2(V_2/F)$	2.51	0.785
ω^2(Q/F)	0.310	0.218
残差変動		
σ^2（指数誤差モデル）	0.0376	0.00732

D4200C00008 試験の母集団薬物動態／薬力学解析報告書　表 2 から引用（一部改変）

PPK モデルを用いて予測された血漿中バンデタニブ濃度を用いて、QTc 間隔との PK/PD 解析を行った。QTc 間隔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、QTc 間隔とバンデタニブの血漿中濃度との関係はシグモイド E_{max} モデルによく当てはまった（図 7）。パラメータ推定値を表 7に示す。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。

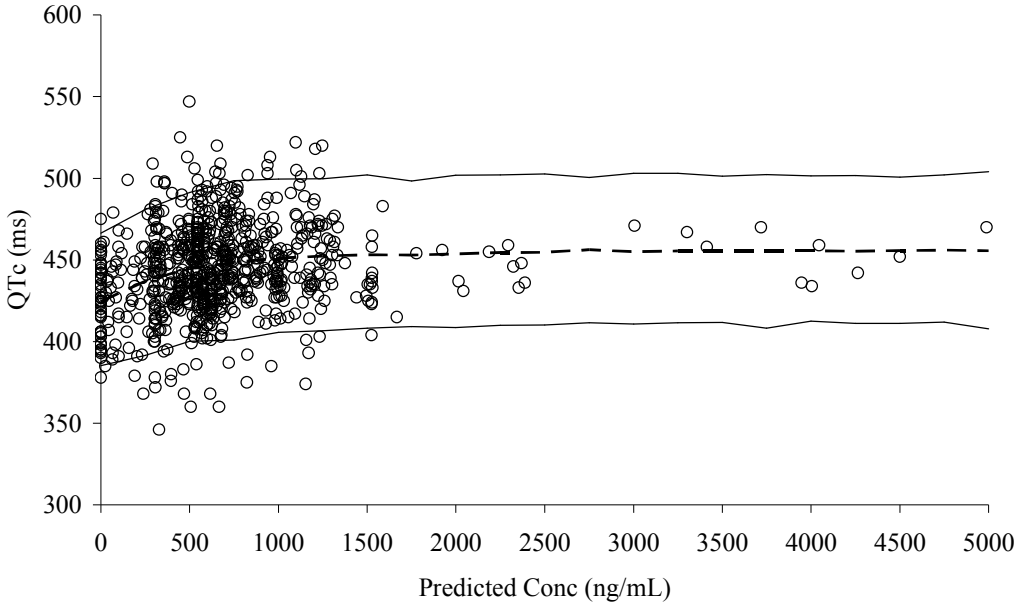


図 7　　血漿中バンデタニブ濃度（予測値）に対する QTc 間隔（観測値）との関係

D4200C00008 試験の母集団薬物動態／薬力学解析報告書　図 16 から引用
○は QTc 間隔（観測値）を示し、図中の曲線はシグモイド E_{max} モデルによる理論曲線（平均及び 95%信頼区間）

表 7　　QTc 間隔のシグモイド E_{max} モデルにおけるパラメータ推定値

パラメータ	推定値	推定誤差
母集団平均		
Baseline（ms）	424	3.76
E_{max}（ms）	29.7	3.14
EC_{50}（ng/mL）	355	59.4
γ	2.28	0.550
個体間変動		
ω^2(Baseline)	0.00203	0.000438
$\omega^2(E_{max})$	0.0804	0.126
$\omega^2(EC_{50})$	0.503	0.252
残差変動		
σ^2（比例誤差モデル）	0.00156	0.000173

D4200C00008 試験の母集団薬物動態／薬力学解析報告書　表 8 から引用（一部改変）

無増悪期間及び客観的奏効率と平均血漿中バンデタニブ濃度には明確な相関性は認められなかった。

有害事象（下痢［発現率：70%、以下同様］及び発疹［87%］）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にあるわけではなかった。

バイオマーカー（血清中 CTN 及び CEA 濃度）の変化は、血漿中バンデタニブ濃度を用いて非線形の PK/PD モデルで記述できた。

2.1.7.3 試験 68 の試験成績のみを用いた母集団薬物動態／薬力学解析

詳細は試験 68 の治験総括報告書（CTD 第 5 部 3.5.2.3 項）を参照のこと。

目的：

MTC 患者にバンデタニブ 100 mg を投与したときの薬物動態を評価し、薬物動態（血漿中濃度の予測値）と QTc 間隔（Bazett 補正）及びバイオマーカー（血清中 CTN 及び CEA 濃度）との関係性を評価すること。

結果及び結論：

試験 68 においてバンデタニブ 100 mg/日を投与された MTC 患者 18 例から測定した血漿中バンデタニブ濃度（130 点）及び QTc 値（209 点）を用いて PPK 解析及び PK/PD 解析を行った。

バンデタニブ 100 mg を 1 日 1 回反復投与したときの血漿中バンデタニブ濃度解析の結果、バンデタニブの血漿中濃度は 1 次吸収を伴う 1-コンパートメントモデルによく当てはまった。ベースモデルにおけるパラメータの推定値を表 8に示す。MTC 患者にバンデタニブを 100 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与した場合を仮定すると、定常状態における AUC_{ss} 及び $C_{ss,max}$ はそれぞれ 8302.8 ±3161.9 ng·h/mL 及び 353.7 ±130.3 ng/mL と予測された。なお、症例数が限られるため、共変量の検討は行わなかった。

表 8　血漿中バンデタニブ濃度の 1 次吸収 1-コンパートメントモデルにおけるパラメータ推定値

パラメータ	推定値	推定誤差
母集団平均		
K_a（h^{-1}）	0.552	0.184
CL/F（L/h）	13.0	1.00
V_1/F（L）	3850	306
個体間変動		
$\omega^2(K_a)$	23.4	23.4
ω^2(CL/F)	0.0862	0.0469
$\omega^2(V_1/F)$	0.0587	0.0429
残差変動		
σ^2（指数誤差モデル）	0.0234	0.00516

D4200C00068 試験の母集団薬物動態／薬力学解析報告書　表 2 から引用（一部改変）

PPK モデルを用いて予測された血漿中バンデタニブ濃度を用いて、QTc 間隔との PK/PD 解析を行った。QTc 間隔（Bazett 補正）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、QTc 間隔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（図 8）。パラメータ推定値を表 9に示す。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。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。

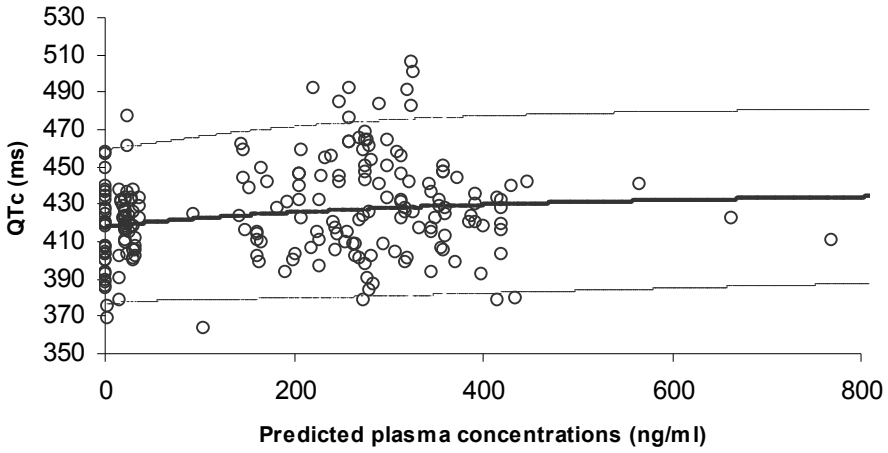


図 8　　血漿中バンデタニブ濃度（予測値）に対する QTc 間隔（観測値）との関係

D4200C00068 試験の母集団薬物動態／薬力学解析報告書　図 13 から引用
○は QTc 間隔（観測値）を示し、図中の曲線は E_{max} モデルによる理論曲線（平均及び 95%信頼区間）

表 9　　QTc 間隔の E_{max} モデルにおけるパラメータ推定値

パラメータ	推定値	推定誤差
母集団平均		
Baseline（ms）	418	3.99
E_{max}（ms）	26.2	13.8
EC_{50}（ng/mL）	450	412
個体間変動		
ω^2(Baseline)	0.00155	0.000620
$\omega^2(E_{max})$	0.000000102	4.78
$\omega^2(EC_{50})$	3.55	11.8
残差変動		
σ^2（等誤差モデル）	176	23.4

D4200C00008 試験の母集団薬物動態／薬力学解析報告書　表 6 から引用（一部改変）

血漿中バンデタニブ濃度とバイオマーカー（血清中 CTN 及び CEA 濃度）との間に明確な相関は認められなかった。

2.1.7.4　試験 39 及び試験 03 の試験成績を併合して用いた母集団薬物動態／薬力学解析

詳細は試験 39 の治験総括報告書（CTD 第 5 部 3.5.1.2 項）を参照のこと。

目的：

日本人及び外国人 NSCLC 患者におけるバンデタニブの体内動態を評価し、薬物動態と有効性（無増悪期間及び客観的奏効率）及び有害事象（発疹、高血圧、下痢及び QTc 間隔）との関係性を評価すること。また、性別や年齢、人種といった患者背景がバンデタニブ薬物動態及び薬力学に及ぼす影響を検討（共変量探索）すること。

結果：

試験 39 においてバンデタニブ 100、200 又は 300 mg/日を投与された日本人 NSCLC 患者 51 例から測定された血漿中バンデタニブ濃度（466 点）及び QTc 値（595 点）を、試験 03 においてバンデタニブ 300 mg/日を投与された外国人 NSCLC 患者 120 例から測定された血漿中バンデタニブ濃度（1448 点）及び QTc 値（1450 点）とを併合したデータを用いて PPK 解析及び PK/PD 解析を行った。

バンデタニブの血漿中濃度は吸収過程に時間的遅れ（ラグ時間（t_{lag}））のある 1 次吸収過程を伴う 1-コンパートメントモデルによく当てはまった。ベースモデルから推定した、日本人及び外国人における薬物動態パラメータの要約統計量を表 10に示す。CL/F の平均値±標準偏差は日本人で 10.4 ±3.3 L/h、外国人で 11.8 ±4.2 L/h であった。終末相の半減期（平均値±標準偏差）は日本人で 6.2 ±1.8 日、外国人で 5.7 ±2.4 日で、バンデタニブを 1 日 1 回反復経口投与したとき、血漿中バンデタニブ濃度は約 1 カ月で定常状態に到達すると予測された。また、反復投与により、バンデタニブの曝露量は約 8～9 倍増加するものと予測された。NSCLC 患者にバンデタニブを 300 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与した場合を仮定すると、定常状態における AUC 及び C_{max} は日本人患者で 32122 ng·h/mL 及び 1381 ng/mL、外国人患者で 28552 ng·h/mL 及び 1235 ng/mL と予測された。

表 10　試験 39 の日本人患者及び試験 03 の外国人患者にバンデタニブを 300 mg の用量で 1 日 1 回 56 日間反復経口投与したと仮定した場合の薬物動態パラメータの予測値（算術平均値及び標準偏差）

	日本人	外国人 [a]
症例数	51	120
CL/F（L/h）	10.4±3.3	11.8±4.2
分布容積（L）	2162±917	2105±533
C_{max}（ng/mL）	1381±480	1235±463
$AUC_{(0\text{-}24)}$（ng·h/mL）	32122±11654	28552±11102
$t_{½}$（日）	6.2±1.8	5.7±2.4
累積係数	8.9±2.6	8.2±3.5

D4200C00039 試験及び D4200C00003 試験の母集団薬物動態／薬力学解析報告書　表 2 から引用
[a] 人種の内訳は白人 111 例、アジア人 2 例、黒人 3 例及びその他 4 例

バンデタニブの体内動態に及ぼす人種、性別、年齢、体重、体表面積（BSA）、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）、アルカリフォスファターゼ（ALP）及び血清アルブミンの影響を検討した。バンデタニブの最終モデルでは体重がバンデタニブの CL/F の有意な共変量として見出された。人種は共変量として組み込まれず、バンデタニブの体内動態に日本人と外国人で明らかな差異がないことが示唆された。

パラメータ推定値を表 11に示す。体重と CL/F との関係は以下のとおりであり、体重が低値の患者ではバンデタニブの C_{max} 及び AUC が増加することが予測された。

CL/F [L/h] = 10.9 + 0.15 × (*Body weight* [kg] - 68.6)

表 11　血漿中バンデタニブ濃度の 1 次吸収 1-コンパートメントモデルにおけるパラメータ推定値

パラメータ	推定値	推定誤差
母集団平均		
K_a（h^{-1}）	0.702	0.0873
CL/F（L/h）	10.9	0.322
CL/F に対する体重の影響（L/h·kg）	0.152	0.0243
V_1/F（L）	2050	92.3
t_{lag}（h）	0.858	0.0191
個体間変動		
$\omega^2(K_a)$	0.758	0.265
ω^2(CL/F)	0.113	0.0178
$\omega^2(V_1/F)$	0.196	0.0405
残差変動		
σ^2（指数誤差モデル）	0.157	0.0516

D4200C00039 試験及び D4200C00003 試験の母集団薬物動態／薬力学解析報告書　表 6 から引用（一部改変）

PPK モデルから予測される血漿中バンデタニブ濃度を用いて、QTc 間隔、有効性及び CTCAE グレード 3 以上の有害事象との PK/PD 解析を行った。

QTc 間隔は血漿中バンデタニブ濃度の増加とともに延長し、投与開始後 28 日以降に血漿中濃度及び QTc 間隔の延長はともに定常に達した。QTc 間隔とバンデタニブの血漿中濃度との関係は非線形であり、E_{max} モデルによく当てはまった（図 9）。パラメータ推定値を表 12に示す。薬力学パラメータに対する人種による影響を検討したところ、QTc 間隔のベースライン値は日本人のほうが外国人と比べて有意に低値であった。この結果から、同じ血漿中バンデタニブ濃度ではバンデタニブ投与後の QTc 間隔の絶対値は日本人のほうが外国人よりも低いものの、QTc 間隔の変化量としては人種差がないことが示唆された。定常状態における QTc 間隔の延長（算術平均値）は 100 mg 群で約 13～14 ms、200 mg 群で 20～22 ms、300 mg 群で 25～27 ms と推定された。

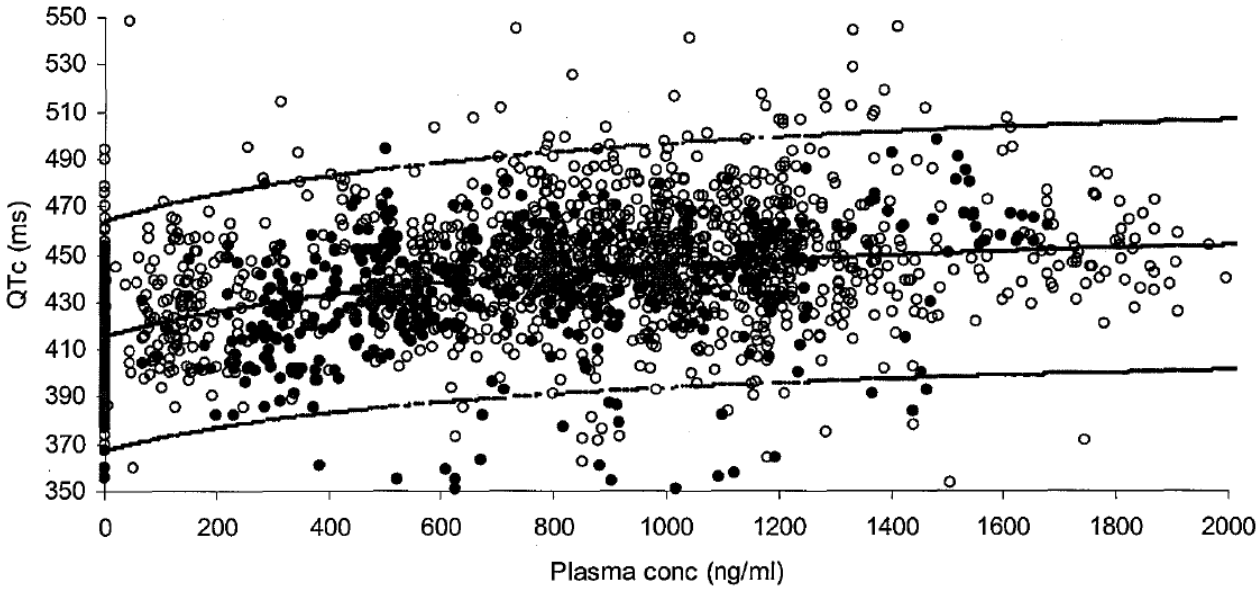


図 9　　血漿中バンデタニブ濃度（予測値）に対する QTc 間隔（観測値）との関係

D4200C00039 試験及び D4200C00003 試験の母集団薬物動態／薬力学解析報告書　図 35 から引用
図中の曲線は E_{max} モデルによる理論曲線（平均及び 95%信頼区間）
●は日本人、○は外国人における QTc 間隔（観測値）

表 12　　QTc 間隔の E_{max} モデルにおけるパラメータ推定値

パラメータ	推定値	推定誤差
母集団平均		
日本人患者の Baseline（ms）	408	2.36
外国人患者の Baseline（ms）	419	1.98
E_{max}（ms）	53.4	5.66
EC_{50}（ng/mL）	832	191
個体間変動		
ω^2(Baseline)	0.00160	0.000207
$\omega^2(E_{max})$	0.0392	0.0217
残差変動		
σ^2（比例誤差モデル）	0.00156	0.000140

D4200C00039 試験及び D4200C00003 試験の母集団薬物動態／薬力学解析報告書　Appendix B から新たに作成

血漿中バンデタニブ濃度と有効性（客観的奏効率、病勢コントロール率及び無増悪期間）の間に明確な関連性は認められなかった。また、2%以上の発現頻度で認められた CTCAE グレード 3 以上の有害事象（高血圧［発現率：9%、以下同様］、QTc 関連事象［9%］及び下痢［6%］）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にあるわけではなかった。

2.1.7.5 試験 32 及び試験 36 の試験成績を併合して用いた母集団薬物動態解析及び母集団薬物動態／薬力学解析

詳細は試験 32 の治験総括報告書（CTD 第 5 部 3.5.1.4 項）を参照のこと。

目的：

NSCLC 患者におけるバンデタニブの体内動態を評価し、薬物動態（血漿中濃度及び曝露量の予測値）と QTc 間隔、有害事象（発疹、高血圧、下痢、QTc 関連の有害事象及び間質性肺炎）及び有効性（客観的奏効率、無増悪生存期間及び全生存期間）との関係性を評価すること。

結果：

試験 32 においてバンデタニブ 100 mg/日をドセタキセルと併用投与された日本人 72 例を含む NSCLC 患者 331 例から測定した血漿中バンデタニブ濃度（1160 点）及び QTc 値（1741 点）を、試験 36 においてバンデタニブ 100 mg/日をペメトレキセドと併用投与された NSCLC 患者 248 例から測定された血漿中バンデタニブ濃度（755 点）及び QTc 値（1361 点）とを併合したデータを用いて PPK 解析及び PK/PD 解析を行った。

モデル構築の初期段階で推定した被験者 4 例（試験 32 の 1 例、試験 36 の 3 例）の薬物動態パラメータが本解析の他の被験者及び過去の解析における被験者と比較して著しく異なっていたため、これら 4 例を外れ値として全ての解析から除外した。解析の結果、バンデタニブの血漿中濃度は 1 次吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデルによく当てはまった（K_a は、頻回採血により血漿中濃度推移を詳細に検討した過去の試験で推定された値に固定した）。

バンデタニブの体内動態に及ぼす人種、性別、年齢、体重、BSA、CrCL、ALT、AST、ALP、血清アルブミン、総ビリルビン、誘導薬併用の有無、時間依存性及び試験間差に関して薬物動態パラメータへの影響を検討した。バンデタニブの最終モデルでは体重及び血清アルブミンが CL/F に対する、また体重は V_1/F 及びみかけの定常状態分布容積（V_{ss}/F）に対する有意な共変量として見出された。人種は共変量として組み込まれず、バンデタニブの体内動態に日本人を含むアジア人種と欧米人で明らかな差異がないことが示唆された。パラメータ推定値を表 13に示す。共変量と各薬物動態パラメータ関係は以下のとおりであった。

$$CL/F\ [L/h] = 4.12 \times (\textit{Body weight}\ [kg] / 69) + 4.12 \times (\textit{Serum Albumin}\ [g/L] / 41)^{2.81}$$

$$V_1/F\ [L] = 1420 \times (\textit{Body weight}\ [kg] / 69)$$

$$V_{ss}/F\ [L] = 5420 \times (\textit{Body weight}\ [kg] / 69)$$

表 13　血漿中バンデタニブ濃度の 1 次吸収 2-コンパートメントモデルにおけるパラメータ推定値

パラメータ	推定値	推定誤差
母集団平均		
K_a（h^{-1}）	0.300（固定）	NA
CL/F（L/h）[a]	4.12	0.123
CL/F に対する血清アルブミンの影響（－）	2.81	0.451
V_1/F（L）	1420	64.9
V_{ss}/F（L）	5420	372

表 13　血漿中バンデタニブ濃度の 1 次吸収 2-コンパートメントモデルにおけるパラメータ推定値

パラメータ	推定値	推定誤差
Q/F（L/h）	7.68	0.537
個体間変動		
ω^2(CL/F)	0.145	0.0164
ω^2(V_1/F)	0.224	0.0579
ω(V_1/F, V_{ss}/F)	0.185	0.0644
ω^2(V_{ss}/F)	0.450	0.0959
ω^2(Q/F)	0.606	0.139
残差変動		
σ^2（指数誤差モデル）	0.0436	0.00362

D4200C00032 試験及び D4200C00036 試験の母集団薬物動態／薬力学解析報告書　表 17 から引用（一部改変）
[a] CL/F を体重が寄与する項と血清アルブミンが寄与する項とに分けてモデル化したため、代表的な患者（体重 69 kg、血清アルブミン 41 g/L）における CL/F の母集団平均は 8.24 L/h となる
NA: 該当せず

PPK 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、有効性及び CTCAE グレード 3 以上の有害事象との PK/PD 解析を行った。

QTc 間隔（Bazett 補正）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（図 10）。パラメータ推定値を表 14に示す。投与開始から 1 カ月以内に QTc 間隔の延長は最大となった（10～20 ms）。トルサード ド ポアントを引き起こすことが知られている、あるいはトルサード ド ポアントとの関連が疑われる薬物との併用による相加的な影響は認められなかった。QTc 間隔（Fridericia 法による補正値）に対する血漿中バンデタニブ濃度との関連性は QTc 間隔（Bazett 補正）と同様であったが、ベースライン値は Fridericia 法による補正値（401 ms）のほうが Bazzet 法による補正値（421 ms）よりも低かった。

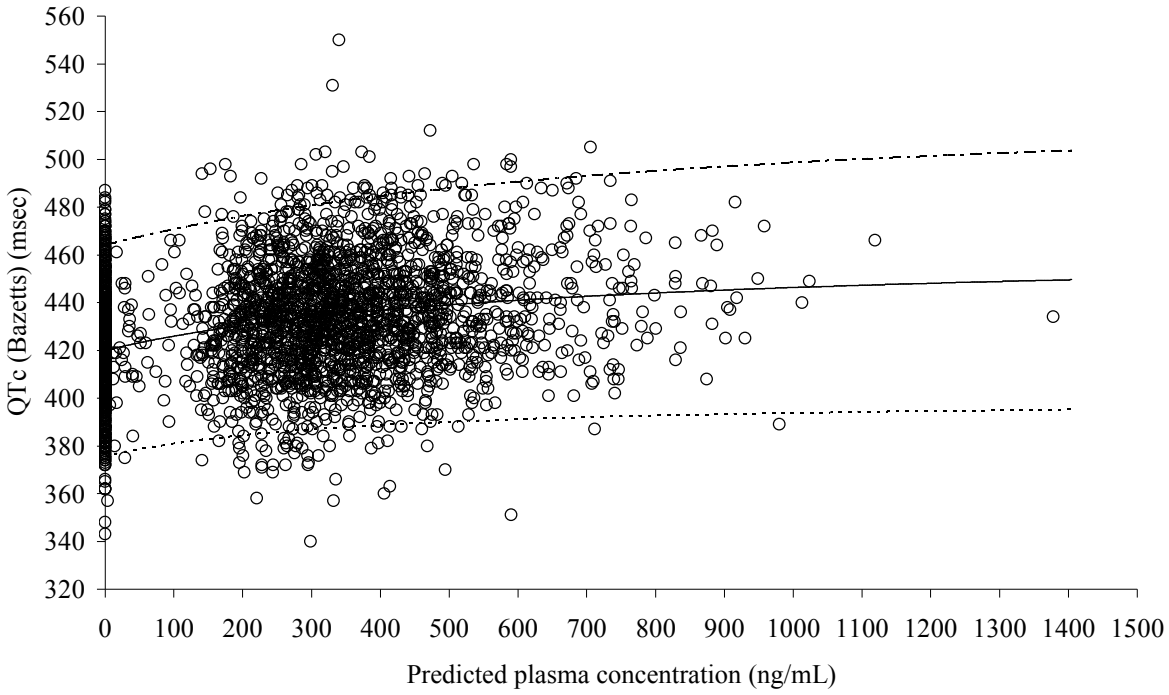


図 10　血漿中バンデタニブ濃度（予測値）に対する QTc 間隔（Bazett 補正，観測値）との関係

D4200C00032 試験及び D4200C00036 試験の母集団薬物動態／薬力学解析報告書　図 79 から引用
○は QTc 間隔（観測値）を示し、図中の曲線は E_{max} モデルによる理論曲線（平均及び 95%信頼区間）

表 14　QTc 間隔（Bazett 補正）の E_{max} モデルにおけるパラメータ推定値

パラメータ	推定値	推定誤差
母集団平均		
Baseline（ms）	420	0.898
E_{max}（ms）	42.5	7.24
EC_{50}（ng/mL）	615	167
個体間変動		
ω^2(Baseline)	0.00174	0.000132
$\omega^2(E_{max})$	0.260	0.0544
残差変動		
σ^2（比例誤差モデル）	0.00115	0.0000580

D4200C00032 試験及び D4200C00036 試験の母集団薬物動態／薬力学解析報告書　表 23 から引用（一部改変）

無増悪生存期間と曝露量（病勢進行が認められた時点における血漿中バンデタニブ濃度、投与 56 日時点のトラフ濃度及び投与 56 日までの累積 AUC）との関連性は認められなかった。全生存期間と曝露量（投与 56 日時点のトラフ濃度及び投与 56 日までの累積 AUC）との関連性も認められなかった。また、5 カ月以上の生存が確認された患者（総症例数の 74%）及び 9 カ月以上の

生存が確認された患者（総症例数の 44%）のそれぞれについて、客観的奏効と曝露量（5 カ月及び 9 カ月時点での血漿中バンデタニブ濃度、5 カ月及び 9 カ月時点までの累積 AUC）との関連性を評価したところ、相関することが示唆された。なお、客観的奏効に明らかな性差又は人種差は認められなかった。

CTCAE グレード 3 以上の有害事象（発疹［発現率：11.3%、以下同様］、下痢［3.13%］及び高血圧［1.74%］）、QTc 間隔関連の有害事象［3.30%］及び ILD［3.13%］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にあるわけではなかった。

2.1.7.6 試験 57 の試験成績を用いた母集団薬物動態／薬力学解析

詳細は試験 57 の治験総括報告書（CTD 第 5 部 3.5.1.6 項）を参照のこと。

目的：

NSCLC 患者にバンデタニブ 300 mg を投与したときの薬物動態を評価し、薬物動態（血漿中濃度及び曝露量の予測値）と QTc 間隔（Bazett 補正及び Fridericia 補正）、バイオマーカー（VEGF 及び VEGF-2）、有害事象（発疹、高血圧及び下痢）及び有効性客観的奏効率、無増悪生存期間及び全生存期間）との関係性を評価すること。

結果：

試験 57 においてバンデタニブ 300 mg/日を投与された NSCLC 患者 227 例から測定した血漿中バンデタニブ濃度（969 点）及び QTc 値（1482 点）を用いて PPK 解析及び PK/PD 解析を行った。

バンデタニブの血漿中濃度は 1 次吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデルによく当てはまった（K_a は、頻回採血により血漿中濃度推移を詳細に検討した過去の試験で推定された値に固定した）。

バンデタニブの体内動態に及ぼす人種、性別、年齢、体重、BSA、CrCL、ALT、AST、ALP、血清アルブミン、総ビリルビン及び CYP3A4 誘導薬の影響を検討した。バンデタニブの最終モデルでは体重がバンデタニブの CL/F の有意な共変量として見出され、また V_1/F の有意な共変量として血清アルブミンと体重が見出された。人種は共変量として組み込まれなかった。一方、CYP3A4 誘導薬の併用の有無について CL/F への影響を検討したところ、収束はしないながらも有意に目的関数を減少させた。しかしながら、CYP3A4 誘導薬の併用時の血漿中濃度データは 4 例から得られた 9 時点のみと少数であったため、最終モデル構築の際には共変量候補から除外した。パラメータ推定値を表 15に示す。体重と CL/F 及び V_1/F と血清アルブミン値及び体重との関係は以下のとおりであった。

$$\text{CL/F [L/h]} = 0.13 \times \textit{Body weight} \text{ [kg]}$$

Serum Albumin < 35 g/L の場合：$$V_1/F \text{ [L]} = 590 \times (\textit{Body weight} \text{ [kg]} / 67)^{1.64}$$

Serum Albumin ≥ 35 g/L の場合：$$V_1/F \text{ [L]} = 1340 \times (\textit{Body weight} \text{ [kg]} / 67)^{1.64}$$

表 15　血漿中バンデタニブ濃度の 1 次吸収 2-コンパートメントモデルにおけるパラメータ推定値

パラメータ	推定値	推定誤差
母集団平均		
K_a（h^{-1}）	0.300（固定）	NA
体重 1 kg 当たりの CL/F（L/h·kg）	0.127	0.00597
血清アルブミン値 3.5 g/L 未満の患者の V_1/F（L）	590	425
血清アルブミン値 3.5 g/L 以上の患者の V_1/F（L）	1340	143
V_1/F に対する体重の影響（－）	1.64	0.281
V_2/F（L）	2840	798
Q/F（L/h）	8.55	1.33
個体間変動		
ω^2(CL/F)	0.148	0.0258
$\omega^2(V_1/F)$	0.266	0.0834
$\omega(V_1/F, V_2/F)$	0.306	0.173
$\omega^2(V_2/F)$	1.24	0.932
ω^2(Q/F)	0.280	0.216
残差変動		
σ^2（指数誤差モデル）	0.0496	0.00873

D4200C00057 試験の母集団薬物動態／薬力学解析報告書　表 14 から引用（一部改変）
NA: 該当せず

PPK 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、有効性及び CTCAE グレード 3 以上の有害事象との PK/PD 解析を行った。

QTc 間隔（Bazett 補正及び Fridericia 補正）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。QTc 間隔（Bazett 補正）の観測値と E_{max} モデルによる理論曲線を図 11に、パラメータ推定値を表 16に示す。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、投与開始後 28 日以降では QTc 間隔の更なる増加は認められなかった。QTc 間隔は血漿中バンデタニブ濃度 1000 ng/mL までは増加し、それ以上の血漿中バンデタニブ濃度（最大 3000 ng/mL）では QTc 間隔はほぼ一定であった。QTc 間隔（Bazett 補正及び Fridericia 補正）にはベースラインから延長傾向が認められたが、Bazett 補正に比べ、Fridericia 補正の方が、ベースラインからの増加の程度は大きい傾向にあった（Bazett 補正：15.9～25.2 ms、Fridericia 補正：23.0～30.6 ms）。

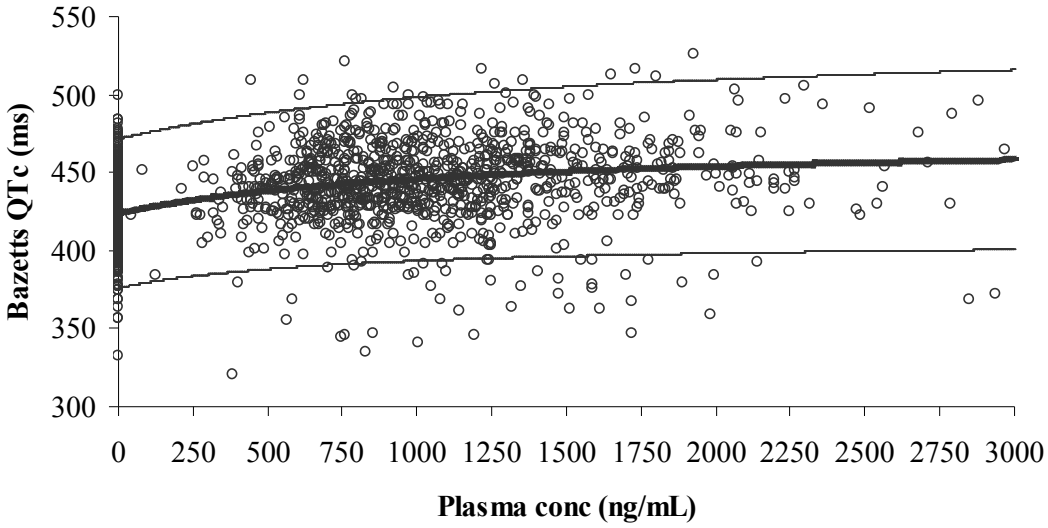


図 11　血漿中バンデタニブ濃度（予測値）に対する QTc 間隔（Bazett 補正、観測値）との関係

D4200C00057 試験の母集団薬物動態／薬力学解析報告書　図 64 から引用
○は QTc 間隔（観測値）を示し、図中の曲線は E_{max} モデルによる理論曲線（平均及び 95%信頼区間）

表 16　QTc 間隔（Bazett 補正）の E_{max} モデルにおけるパラメータ推定値

パラメータ	推定値	推定誤差
母集団平均		
Baseline（ms）	424	1.43
E_{max}（ms）	47.5	11.3
EC_{50}（ng/mL）	1160	532
個体間変動		
ω^2(Baseline)	0.00146	0.000234
$\omega^2(E_{max})$	0.185	0.0578
残差変動		
σ^2（比例誤差モデル）	0.00184	0.000194

D4200C00057 試験の母集団薬物動態／薬力学解析報告書　表 19 から引用（一部改変）

無増悪生存期間と曝露量（バンデタニブ病勢進行が認められた時点における血漿中バンデタニブ濃度、投与 56 日時点のトラフ濃度及び投与 56 日までの累積 AUC）との関連性は認められなかった。全生存期間と曝露量（投与 56 日時点のトラフ濃度及び投与 56 日までの累積 AUC）との関連性も認められなかった。また、客観的奏効（5 カ月及び 8 カ月）における累積 AUC との相関が認められたが、血漿中バンデタニブ濃度との相関は認められておらず、バンデタニブの投与期間の増加に伴い、SD 又は PD の確率が高くなることを示唆していると考えられた。なお、客観的奏効と曝露量との関係性の解析において、人種及び性別の影響を副次的に検討したところ、

両方ともが有意な共変量として見出された。しかしながら、これら患者背景とバンデタニブの薬効との間に関連性があるという明確な根拠もなく、他の因子と交絡している可能性も考えられた。

CTCAE グレード 3 以上の有害事象（発疹［発現率：8.8%、以下同様］、高血圧［3.5%］及び下痢［4.8%］）及び QTc 間隔関連の有害事象［3.5%］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血漿中濃度との明確な関連性は認められなかった。

VEGF 及び VEGF-2 については検体数が不十分であったため、薬物動態／薬力学の関連性評価は行わなかった。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

本項には、個々の試験成績を用いた解析の成績含め、バンデタニブの臨床開発プログラムを通じて得られた結果を示す。

3.1 臨床試験で用いたバンデタニブの用量

健康被験者を対象として食事の影響を検討した試験（3.3.3項参照）、CYP3A4 阻害剤又は誘導剤との併用による影響を検討した試験（3.8.2項参照）では、バンデタニブを 300 mg の用量で単回経口投与したが、当該用量は第Ⅲ相臨床試験プログラムで用いた最高用量であった。

腎機能障害及び肝機能障害の影響を検討した 2 試験（3.7.4項参照）ではバンデタニブを 800 mg の用量で単回経口投与したが、そのときの C_{max} は癌患者にバンデタニブ 100 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときに認められた $C_{ss,max}$ とほぼ同程度であった。また、ヒトにおける代謝・排泄試験（試験 25、2.1.5.10項参照）では、健康被験者に[^{14}C]-バンデタニブを 800 mg（60 μCi、2.22 MBq）の用量で単回経口投与した。

バンデタニブ及びオンダンセトロンによる心筋の再分極に対する薬力学作用を検討した試験（試験 21、2.1.5.7項参照）では、バンデタニブを 700 mg の用量で単回経口投与した。当該用量は、バンデタニブの単独投与において、QTc 間隔に平均約 9 ms の延長を引き起こすが、60 ms を超える QTc 間隔の延長や QTc 間隔の絶対値が 490 ms を超えることがないと予測される用量であった。

バンデタニブの単独療法による第Ⅲ相臨床試験（試験 58）では、バンデタニブの用量として 300 mg を選択した。なお、中国人患者を対象とした試験（試験 04、2.1.5.3項参照）では、バンデタニブを 100 mg の用量で隔日投与される被験者を含めた。

3.2 バンデタニブの吸収、分布、代謝及び排泄に関する概括

健康被験者及び患者を対象とした種々の試験成績を横断的に評価し、明らかとなったバンデタニブの吸収（3.2.1項参照）、分布（3.2.2項参照）、代謝（3.2.3項参照）及び排泄（3.2.4項参照）の概括を本項に記載する。

バンデタニブの体内動態に、患者と健康被験者との間で著しい差異は認められなかった。患者と健康被験者との間にみられた僅かな差異は、臨床的に大きく影響するものではないと判断した。

一連の臨床試験を通じて、健康被験者（最高用量：1200 mg の単回投与）及び患者（100 mg 又は 300 mg の用量で 1 日 1 回あるいは 100 mg の用量で隔日投与）ともに、バンデタニブの体内動態は概ね線形であり、有害事象を管理する目的で減量を行う妥当性が示唆された。

3.2.1 吸収

健康被験者

健康被験者にバンデタニブを最高 1200 mg の用量で単回経口投与したとき、本薬の吸収は概ね緩徐であり、t_{max} の中央値は 6 時間（個体値の範囲：4～10 時間）であった。バンデタニブの曝露量は、検討した用量範囲においてほぼ用量に比例して増加することが示唆された。

健康被験者を対象とした試験 30（2.1.5.12項参照）は、経口液剤及び経口錠剤をそれぞれ投与したときの血漿中バンデタニブ濃度推移を評価することを目的としており、主要評価項目には設定していないものの、製剤間での相対バイオアベイラビリティは評価可能であった。経口液剤に対する経口錠剤（海外の後期第Ⅱ相試験用製剤、錠剤変種 A）の相対バイオアベイラビリティは 106%（90%信頼区間：99～113%）であった。また、経口液剤と経口錠剤（錠剤変種 A）の C_{max} 及び t_{max} はほぼ同様であったことから、バンデタニブの吸収速度及び吸収量は経口液剤及び経口錠剤でほぼ同様であることが示唆された。さらに、原薬の粒子径等を変更した錠剤 4 種及び経口液剤を用いて、製剤の差異がバンデタニブの体内動態に及ぼす影響を検討した。その結果、経口液剤（単回投与）に対する錠剤 4 種（単回投与）の $AUC_{(0-t)}$、AUC 及び C_{max} の幾何平均の比及びその 90%信頼区間は 0.8～1.25 の範囲内に入り、経口液剤は錠剤 4 種と臨床的に同等であることが示された。この結果から、経口液剤を投与したときのバンデタニブの吸収は、錠剤投与時と同様に緩やかであり、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（詳細は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）。

患者

健康被験者での頻回採血に比べ、患者においては吸収相における採血ポイントは限られているものの、NSCLC 患者（試験 03）並びに健康被験者（試験 12、15、21、24 及び 30）の血漿中バンデタニブ濃度を用量補正して評価したところ、単回投与時の血漿中バンデタニブ濃度推移は両集団でほぼ同様であり、バンデタニブの吸収に NSCLC 患者と健康被験者とで著しい差異は認められなかった。

3.2.2 分布

3.2.2.1 分布容積

MTC 患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（試験 58）において、定常状態における分布容積の平均値は 7450 L と推定された。

3.2.2.2 蛋白結合

In vitro 試験成績

In vitro 試験（KPJ010、2.1.1.1項参照）において、バンデタニブのヒト血漿蛋白結合率は 90.4%（男性）及び 89.5%（女性）であり、バンデタニブの濃度（50～6000 ng/mL）によらずほぼ一定であった。

Ex vivo 試験成績

以下に示す被験者からバンデタニブ投与後に採取した血液検体を用いて、*ex vivo* 蛋白結合率を評価した。

- 試験 16（2.1.5.6項参照）に組入れられた健康被験者及び肝機能障害者
- 試験 22（2.1.5.8項参照）に組入れられた健康被験者及び腎機能障害者

試験 16 において、健康被験者にバンデタニブを 800 mg の用量で単回経口投与したとき、バンデタニブの蛋白結合率は 93%（平均、範囲：92.0～94.5%）であった。軽度又は中等度の肝機能障害者におてもほぼ同様の結果であったが、重度肝機能障害者では蛋白結合率が低い傾向にあった。試験 22 において、健康被験者にバンデタニブを 800 mg の用量で単回経口投与したときの蛋白結合率（平均：94%、範囲：91.6～96.0%）は、試験 16 の成績とほぼ同様であった。また、軽度、中等度及び重度腎機能障害者も健康被験者と同程度の蛋白結合率を示した。

以上の結果、肝及び腎機能障害はバンデタニブの血漿蛋白結合率に対して顕著な影響を及ぼさないと考えられた。

3.2.3 代謝

試験 25（2.1.5.10項参照）において、[^{14}C]-バンデタニブを 4 例の健康被験者に 800 mg（60 μCi）の用量で単回経口投与したときの代謝を検討した。投与された放射能量が比較的少なかったこと、バンデタニブの消失半減期が長いこと及び分布容積が大きいことから、血漿、尿及び糞便中の放射能濃度は低く、従来の放射分析法では、代謝物を検出することはできなかった。

そこで、高速液体クロマトグラフィー／質量分析（HPLC-MS）法を用いることに加え、*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の標品を用いて血漿中の代謝物を定性的に分析したところ、バンデタニブ及びこれら 2 つの代謝物が全被験者の血漿中に存在することが示された。バンデタニブのグルクロン酸抱合体は血漿中に検出されなかった。これ以降の試験（3.4項、3.6項、3.7.4.1項及び3.7.4.2項参照）では、高速液体クロマトグラフィー／タンデム型質量分析（HPLC-MS/MS）法を用いて、代謝物の血漿中濃度を測定した。

HPLC-MS 法を用いて尿中の代謝物を定性的に分析したところ、バンデタニブ、*N*-脱メチル体、*N*-オキシド体及びグルクロン酸抱合体が尿中に存在することが示された。バンデタニブの安定性が確認されている期間以上保存されていた尿検体ではあったが、当該検体を HPLC-MS/MS 分析に供し、尿中代謝物濃度を予備的に検討した。その結果、尿中 *N*-脱メチル体濃度は非常に低く、バンデタニブ及び *N*-オキシド体が尿中の主成分であることが示された。HPLC-MS/MS 分析により、尿中にグルクロン酸抱合体が存在することが示されたが、抱合部位及び分子構造を確認するには至らなかった。MS スペクトル強度が低いことから、グルクロン酸抱合体の濃度は低いことが示唆された。なお、当該グルクロン酸抱合体は血漿中に認められなかった。

糞便中には、バンデタニブ、*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体が検出された。薄層クロマトグラフィー（TLC）を用いて予備的に定量を行ったところ、糞便中の主成分はバンデタニブであり、*N*-脱メチル体は少量成分であった。*N*-オキシド体は、バンデタニブ投与後初期に採取した検体については全被験者で検出されたものの、時間が経過して採取した検体では一部の被験者でしか検出されなかった。バンデタニブは、*N*-オキシド体としても糞便中に排泄されるが、腸管内でバンデタニブに還元される可能性が考えられた。同様の事象が胆管カニュレーションを施したラットの代謝・排泄試験（試験 KMR013）でも確認されている（薬物動態試験の概要文 2.6.4.5.2.2 項参照）。すなわち、胆管カニューレを施したラットに[^{14}C]-バンデタニブを投与したとき、採取された胆汁の主成分は *N*-オキシド体であるにもかかわらず、糞中の主成分はバンデタニブであった。

N-脱メチル体は *in vitro* 試験で薬理活性を示し、その作用はバンデタニブとほぼ同程度であった。*In vitro* 試験で確認された *N*-脱メチル体の薬理活性が *in vivo* においても同様に薬理作用を発現すると仮定したとしても、第Ⅲ相臨床試験（試験 32 及び試験 57）で *N*-脱メチル体の曝露量はバンデタニブに比べ小さい（100mg 及び 300 mg の用量で、それぞれバンデタニブの曝露量の約 9%及び 14.1%に相当）こと（3.6項参照）から、バンデタニブ投与時の臨床効果に対する *N*-脱メチル体の寄与は小さいものと考えられた。

3.2.4 排泄

ヒトでの代謝・排泄試験（試験 25、2.1.5.10項参照）では、健康男性被験者に[^{14}C]-バンデタニブを単回経口投与した後、尿及び糞便を 21 日間採取し、放射能の排泄を検討した。21 日間における尿糞便中への放射能の累積回収率を図 12に示す。放射能の 21 日間での総回収率は約 69%であり、糞便中回収率が約 44%、尿中回収率が約 25%であった。放射能の排泄は非常に緩徐であり、尿及び糞便を毎日採取したところ、投与量の 1～3%に相当する放射能が第 8 日～第 21 日まで排泄され続けた。このことは、バンデタニブの血漿からの消失が遅く、血漿中バンデタニブ濃度の消失半減期が約 10 日と長いことと合致していた。第 8 日から第 21 日までに回収された放射能の投与量に対する割合は、尿及び糞便とでほぼ同程度であり、バンデタニブの排泄経路として、尿中排泄と同様に胆汁排泄も重要であることが示された。

患者において血漿中バンデタニブ濃度の消失半減期は長く、試験 58 ではバンデタニブを 1 日 1 回反復経口投与したとき、第 56 日では単回投与に対する累積係数は約 8 であった。

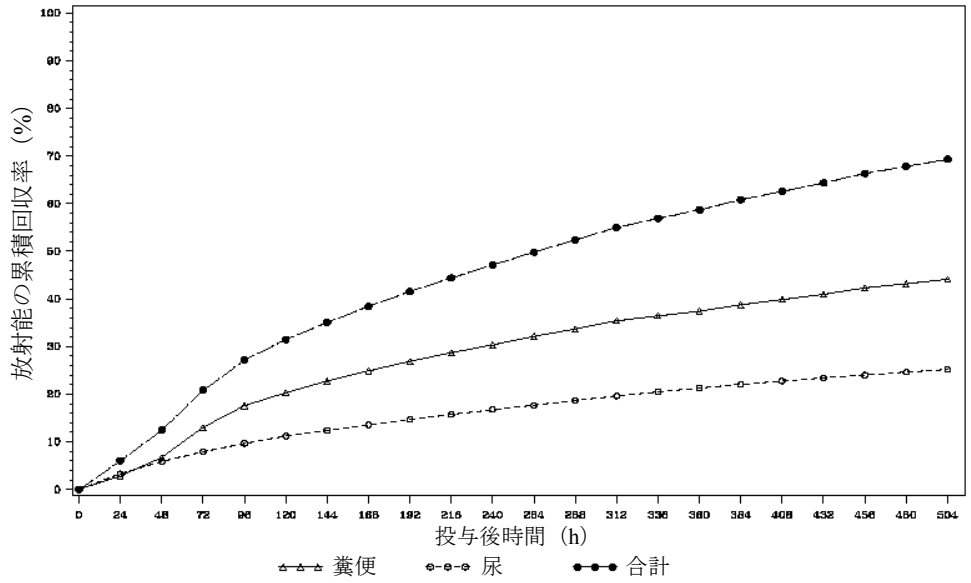


図 12　健康被験者に[^{14}C]-バンデタニブを 800 mg（60 μCi、2.22 MBq）の用量で単回経口投与したときの放射能の尿糞便中累積回収率及び総回収率（平均）（試験 25）

3.3　健康被験者にバンデタニブを経口投与したときのバンデタニブの体内動態

3.3.1　健康被験者におけるバンデタニブの体内動態の要約

- 試験 12 で健康被験者にバンデタニブを 300～1200 mg の用量で単回経口投与したとき、バンデタニブの体内動態は概ね線形であることが示唆された。
- 用量に関わらず、バンデタニブの CL/F は小さく（約 11.75～13.62 L/h）、V_{ss}/F は大きかった（約 3500 L）。
- 用量に関わらず、バンデタニブの消失半減期は約 7.3～13 日であった。
- バンデタニブを経口投与するとき、バンデタニブの曝露量に食事の影響は認められず、バンデタニブは空腹時及び食後のいずれでも投与可能な薬剤であることが示された。

3.3.2　健康被験者におけるバンデタニブの体内動態（試験 12）

試験 12 が、健康被験者におけるバンデタニブの体内動態を検討した最初の試験であった（2.1.5.4項参照）。

健康被験者にバンデタニブを 300、400、800 及び 1200 mg の用量で単回経口投与したときの薬物動態パラメータを表 17に要約する。血漿中バンデタニブ濃度推移（幾何平均）を図 13に示す。バンデタニブの用量と、用量補正した AUC 又は C_{max} との関係をそれぞれ図 14及び図 15に示す。

300～1200 mg の用量範囲で、バンデタニブの吸収は緩徐であり、t_{max} の中央値は 6 時間であった。血漿中バンデタニブ濃度は C_{max} 到達後、2 相性の緩徐な消失を示した（図 13）。.

用量補正した AUC 及び C_{max} は 300～1200 mg の用量範囲でほぼ一定であり（図 14及び図 15 参照）、CL/F、V_{ss}/F 及び $t_{½}$にも用量に依存した明らかな変化がみられないことから、バンデタニブの体内動態が概ね線形であることが示唆された。バンデタニブの経口クリアランスは 11.75～13.62 L/h であった。また、分布容積は約 3500 L と大きく、バンデタニブが全身の組織に広く分布することが示唆された。さらに、バンデタニブの消失半減期は 7.3～13 日であった。400 mg の用量において、AUC の個体間変動（CV%）は約 20%と概ね小さかった。

表 17　バンデタニブを健康被験者に単回経口投与したときのバンデタニブの薬物動態パラメータ（試験 12）

薬物動態パラメータ	バンデタニブ投与量				
	300 mg	400 mg (1 回目)	400 mg (2 回目)	800 mg	1200 mg
	n=6	n=6	n=5	n=6	n=5
AUC（ng·h/mL）					
幾何平均	22030	29460	30080	61140	102200
CV（%）	8.419	24.25	25.77	21.65	15.30
$AUC_{(0-24)}$（ng·h/mL）					
幾何平均	2170	3527	3401	7775	12100
CV（%）	22.01	20.87	17.85	17.02	14.01
C_{max}（ng/mL）					
幾何平均	129.5	230.4	227.6	513.4	752.5
CV（%)	27.88	24.70	18.00	21.34	20.64
CL/F（L/h）					
幾何平均	13.62	13.58	13.30	13.09	11.75
CV（%）	8.419	24.25	25.77	21.61	15.30
V_{ss}/F（L）					
幾何平均	3818	3267	3597	3592	4649
CV（%）	19.53	15.56	19.46	12.18	22.50
t_{max}（h）					
中央値	6	6	6	6	6
範囲	4～8	4～8	4～6	4～8	4～10
$t_{½}$（h）					
幾何平均	203.5	176.2	207.8	215.8	315.9
CV（%）	14.03	17.19	15.82	16.29	30.53

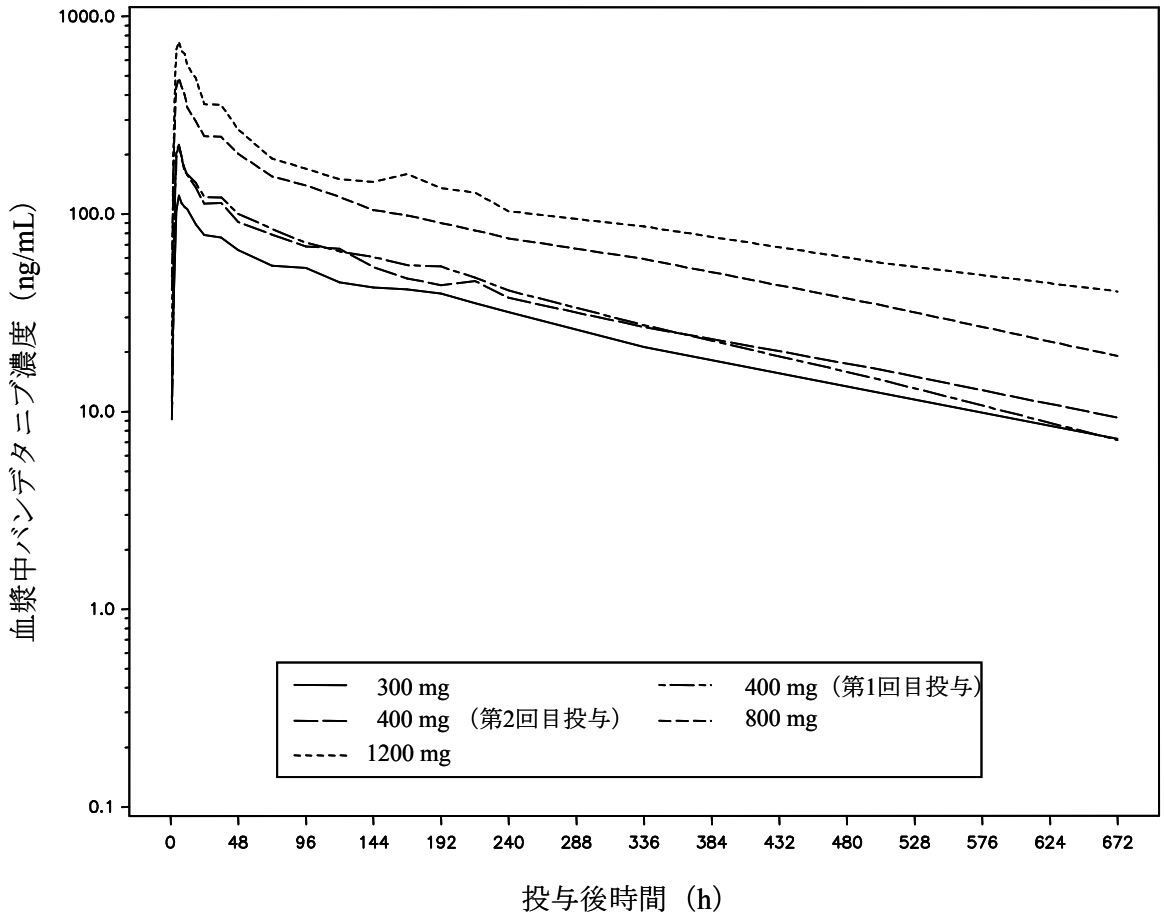


図 13　バンデタニブを健康被験者に単回経口投与したときの血漿中バンデタニブ濃度推移（幾何平均）（試験 12）

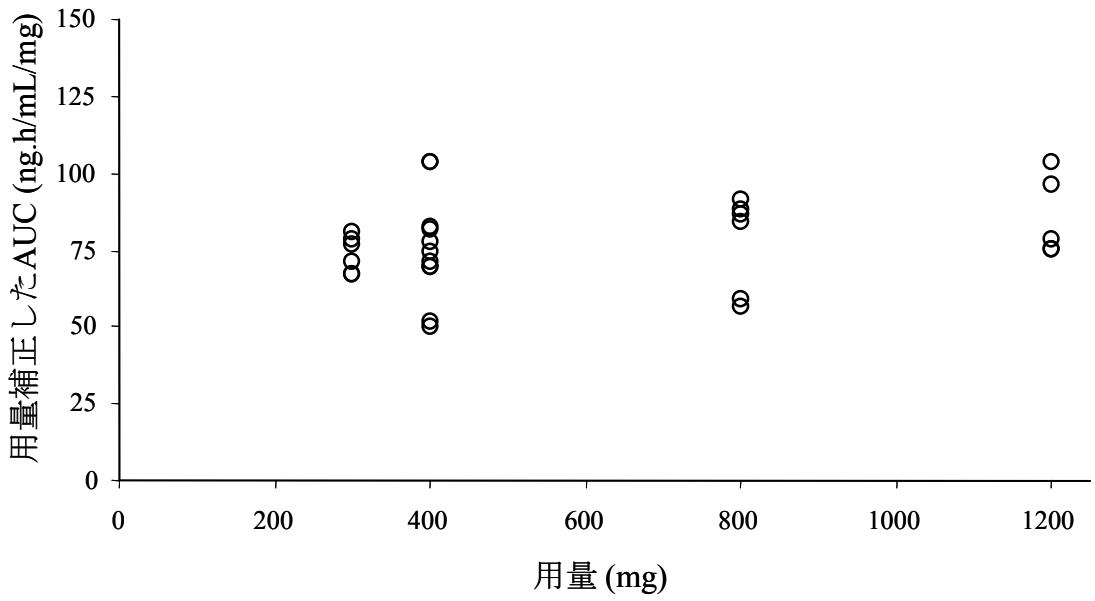


図 14　　バンデタニブの用量に対する用量補正した AUC のプロット（試験 12）

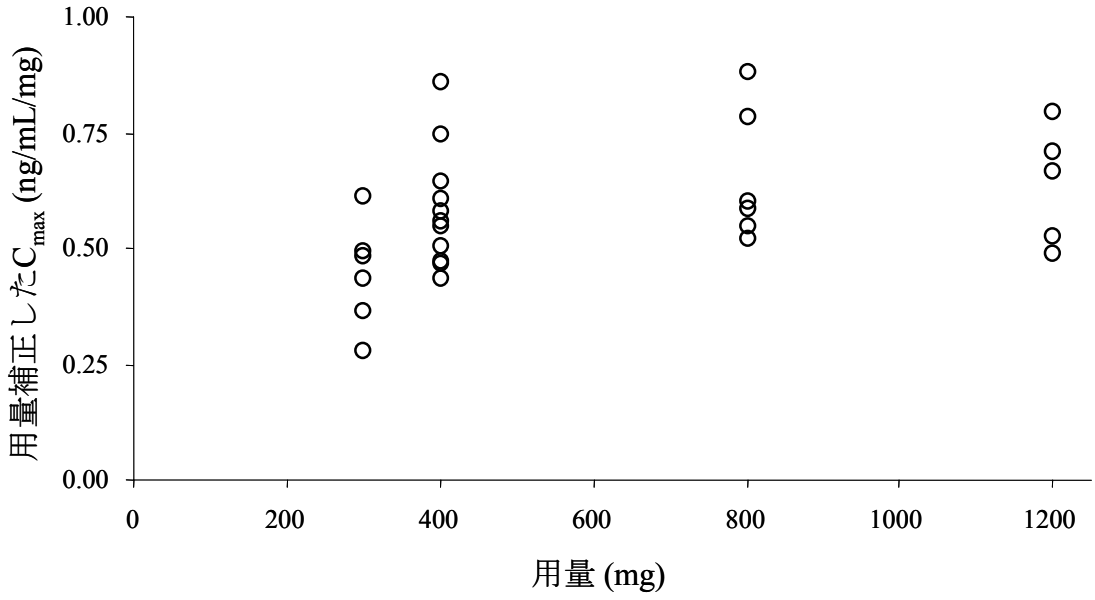


図 15　　バンデタニブの用量に対する用量補正した C_{max} のプロット（試験 12）

3.3.3 食事の影響（健康被験者）

試験 24（2.1.5.9項参照）では、健康被験者にバンデタニブを 300 mg の用量で空腹時又は食後に単回経口投与し、バンデタニブの体内動態に及ぼす食事の影響を検討した。なお、生物薬剤学試験及び関連する分析法〔2.7.1.2.1.2.2項〕参照）においても、食事の影響について要約を記載した。

本試験における主要評価項目は AUC 及び C_{max} であり、当該パラメータの統計解析結果を表18に要約する。また、空腹時投与又は食後投与における血漿中バンデタニブ濃度推移を図 16に示す。

表 18 健康被験者にバンデタニブを空腹時又は食後に投与したときの AUC 及び C_{max}（試験24）

	300 mg（食後投与）		300 mg（空腹時投与）		比[b]の点推定値	比[b]の 90%CI
	N[a]	幾何最小二乗平均	N[a]	幾何最小二乗平均		
AUC（ng·h/mL）	15[c]	21288.4	15[d]	21290.8	1.00	0.96～1.05
C_{max}（ng/mL）	15[c]	117.3	16	131.4	0.89	0.83～0.96

a バンデタニブの投与を 1 度以上受けた患者は全て解析に含めた。
b 比＝食後投与での AUC あるいは C_{max}／空腹時投与での AUC あるいは C_{max}（投与量：300 mg）
c 被験者 [redacted] は空腹時にバンデタニブの単回投与のみを受けた後、試験より脱落した。
d 被験者 [redacted] では、バンデタニブを空腹時に投与したときの血漿中バンデタニブ濃度推移を十分に評価できず、AUC を算出することはできなかった。

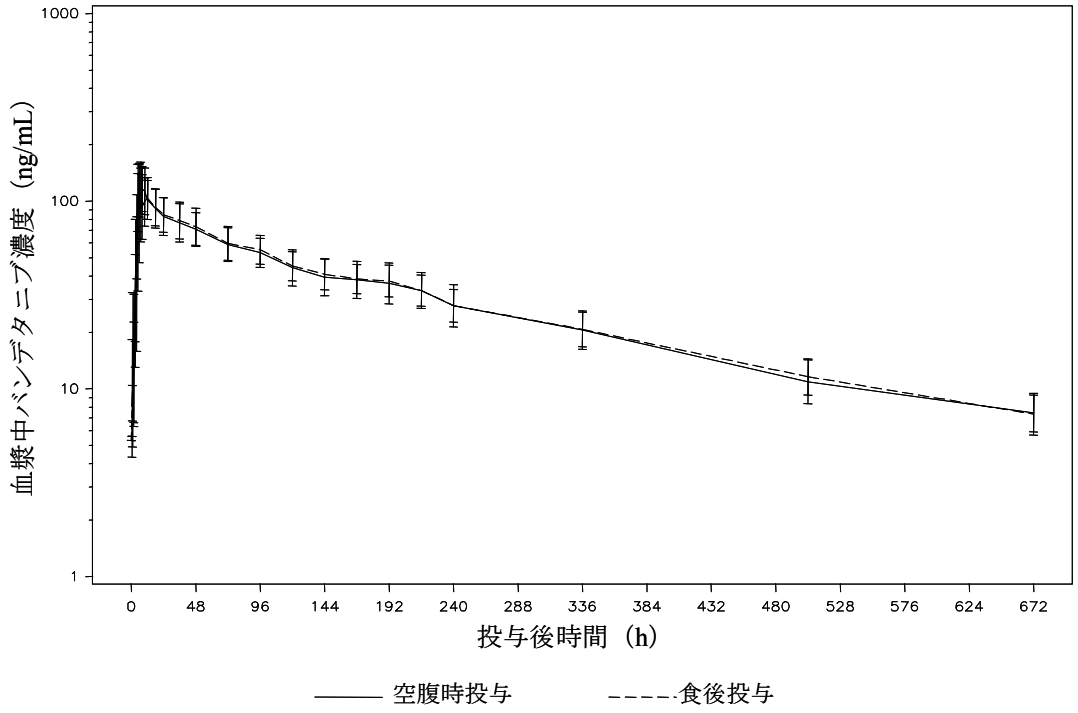


図 16　健康被験者にバンデタニブを 300 mg の用量で空腹時又は食後に単回経口投与したときの血漿中バンデタニブ濃度推移（幾何平均±標準誤差、投与後 0～672 時間）（試験 24）

AUC 及び C_{max} について、空腹時投与に対する食後投与の比（食後投与／空腹時投与）を算出したところ、点推定値及びその 90%CI は生物学的同等性の基準（0.8～1.25）を満たした。C_{max} には食後投与で 11%の減少が認められたものの、臨床上問題となる可能性は低いと考えられた。空腹時投与における t_{max} の中央値は 6 時間であり、その個体値は 5～18 時間であった。一方、食後投与での t_{max}（中央値）は 8 時間と僅かに遅延傾向が認められたものの、個体値は 3～18 時間であり、空腹時投与とほぼ同様であった。CL/F、V_{ss}/F 及び $t_{½}$に空腹時投与と食後投与との間で明らかな差異は認められなかった。

3.4　健康被験者にバンデタニブを経口投与したときの *N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の体内動態

本項には、バンデタニブを健康被験者に単回経口投与したときの *N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の体内動態を記載する。患者における *N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の体内動態は3.6項に記載する。

3.4.1 健康被験者における代謝物（*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体）の体内動態の要約

- *N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の血漿中濃度は、バンデタニブの吸収とともに増加し、バンデタニブの消失とともに低下した。*N*-脱メチル体の曝露量は、試験 16 及び試験 22 でバンデタニブの曝露量のそれぞれ約 10%及び約 8%であった。*N*-オキシド体の曝露量は、試験 16 及び試験 22 でバンデタニブの曝露量のそれぞれ約 1.4%及び約 1.5%であった。
- *N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の消失半減期はバンデタニブの消失半減期とほぼ同程度であり、当該代謝物の消失における律速過程はその生成速度であることが示唆された。

3.4.2 *N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の体内動態を評価する意義

増殖因子誘発 HUVEC 増殖に対する抑制作用を評価し、*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の薬理作用を検討したところ、VEGF、EGF 又は bFGF で誘発させた細胞増殖に対する *N*-オキシド体の抑制作用はバンデタニブに比べ弱かった（IC_{50}>3.0 μM）。しかしながら、*N*-脱メチル体は、VEGF、EGF 又は bFGF で誘発させた細胞増殖に対してバンデタニブと同程度の作用（VEGF 誘発性の細胞増殖に対する阻害作用の IC_{50}＝0.02 μM）及び同様の選択性を示した（EGF 及び bFGF 誘発性の細胞増殖に対する阻害作用の IC_{50} はそれぞれ 0.12 及び 0.95 μM）（薬理試験の概要文〔2.6.2.2.3 項〕参照）。また、*N*-脱メチル体、*N*-オキシド体ともに hERG（ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子）アッセイにおいて QTc 間隔の延長を惹起する可能性が示唆された（ただし、*N*-脱メチル体、*N*-オキシド体の IC_{50} はバンデタニブの IC_{50} に比べ、それぞれ約 3 倍及び約 10 倍高値であった）（詳細は試験報告書 0048SZ〔CTD 第 4 部 2.1.3.14 項〕を参照のこと）。

これらの結果を受け、ヒト（健康被験者、試験 16、22 及び 26）における血漿中 *N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体濃度を測定し、これら代謝物の体内動態を評価した。試験 16、22 及び 26 の試験方法及び結果の要約はそれぞれ2.1.5.6項、2.1.5.8項及び2.1.5.11項に記載した。詳細は各治験総括報告書（CTD 第 5 部）を参照のこと。健康被験者（試験 22［2.1.5.8項参照］に組入れられた腎機能の正常な被験者）にバンデタニブを 800 mg の用量で単回経口投与したときの血漿中バンデタニブ、*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体濃度推移を図 17に示す。

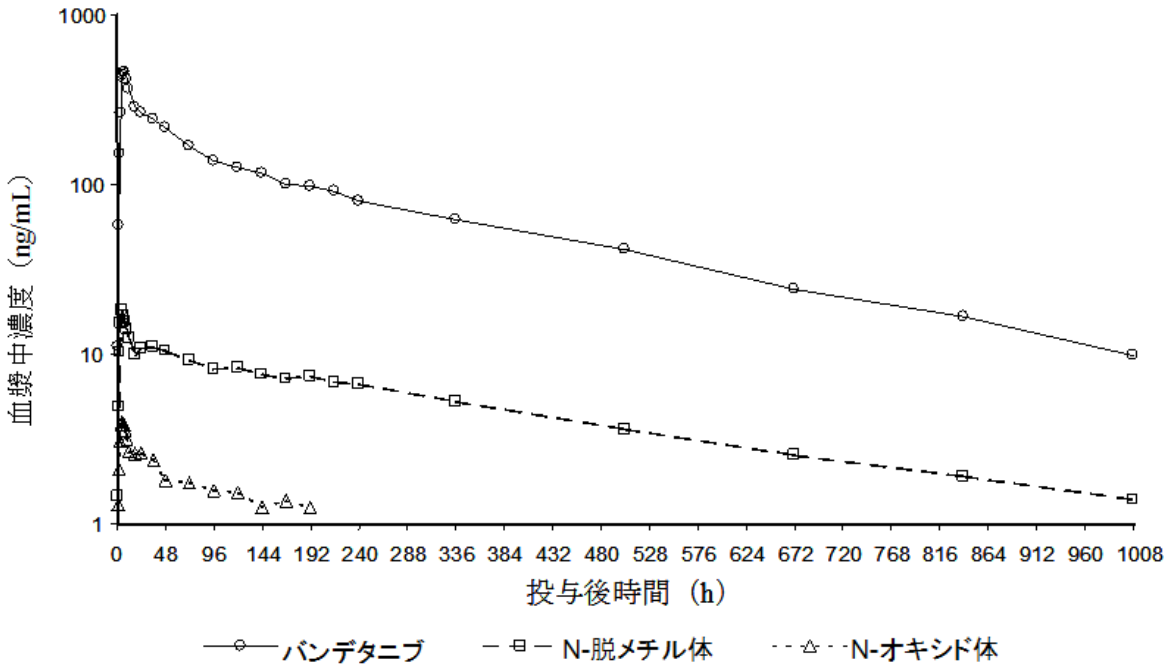


図 17　健康被験者（腎機能の正常な被験者）にバンデタニブを 800 mg の用量で単回経口投与したときの血漿中バンデタニブ、*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体濃度推移（幾何平均）（試験 22）

3.4.3　*N*-脱メチル体

N-脱メチル体が血漿中に存在する主代謝物であった。試験 26（2.1.5.11項参照）において、健康被験者にバンデタニブを 300 mg の用量で単回経口投与したとき、血漿中 *N*-脱メチル体濃度の t_{max} は 5 時間（中央値、範囲：3～7 時間）であった。血漿中 *N*-脱メチル体濃度は C_{max}（幾何平均：7.401 ng/mL）に到達後、緩徐な消失を示し、投与後 504 時間においても定量可能であった。しかしながら、16 例中 12 例の被験者では、血漿中濃度推移において終末相を十分に評価できなかったため、あるいは AUC における外挿値の割合が 20%以上であったために、$t_{½}$及び AUC の両方を算出不能とした。*N*-脱メチル体の曝露量は、バンデタニブの曝露量の 7%であった。

肝機能の正常な被験者（試験 16、2.1.5.6項参照）及び腎機能の正常な被験者（試験 22、2.1.5.8項参照）にバンデタニブを 800 mg の用量で単回経口投与したとき、血漿中 *N*-脱メチル体濃度の t_{max} は試験 16 で 5.5 時間（中央値、範囲：3～10 時間）、試験 22 で 5 時間（中央値、範囲：5～8 時間）であった。血漿中 *N*-脱メチル体濃度は C_{max} に到達した後、緩徐に消失したが、そのときの $t_{½}$は試験 16 で 312.3 時間（幾何平均）、試験 22 で 346.0 時間（幾何平均）であった。*N*-脱メチル体の曝露量は、バンデタニブの曝露量の試験 16 で約 10%、試験 22 で約 8%であった。

健康被験者における *N*-脱メチル体の血漿蛋白結合率を評価した。しかしながら、ほとんどの被験者で、非結合型 *N*-脱メチル体の血漿中濃度は定量限界下限（LLOQ：1 ng/mL）未満であった。非結合型 *N*-脱メチル体の血漿中濃度が定量可能であった被験者において、*N*-脱メチル体の蛋白結合率は 93.7～96.6%であり、バンデタニブの蛋白結合率とほぼ同程度であった。

3.4.4 *N*-オキシド体

試験 26（2.1.5.11項参照）で、健康被験者にバンデタニブを 300 mg の用量で単回経口投与したとき、血漿中 *N*-オキシド体濃度の t_{max} は 7 時間（中央値、範囲：4～12 時間）であった。*N*-オキシド体の血漿中濃度は、バンデタニブ及び *N*-脱メチル体に比べ低かった（C_{max} の幾何平均は 2.005 ng/mL）。血漿中 *N*-オキシド体濃度は一部の被験者では非常に平坦な推移を示し、投与後 384 時間においても定量限界下限（1 ng/mL）以上であった。その他の大部分の被験者では、血漿中 *N*-オキシド体濃度は投与後 120 時間で定量下限未満であった。血漿中濃度推移において終末相を十分に評価できなかったため、$t_{½}$及び AUC を算出することはできなかった。バンデタニブの $AUC_{(0-t)}$に対する *N*-オキシド体の $AUC_{(0-t)}$（ここで、t は血漿中濃度が定量可能であった最終採血時点を指し、被験者内では両物質ともに t は共通であった）の割合を評価したところ、平均で 1.8%であった。

肝機能の正常な被験者（試験 16、2.1.5.6項参照）及び腎機能の正常な被験者（試験 22、2.1.5.8項参照）にバンデタニブを 800 mg の用量で単回経口投与したとき、血漿中 *N*-脱オキシド体濃度の t_{max} は試験 16 で 6.5 時間（中央値、範囲：3～8 時間）、試験 22 で 6 時間（中央値、範囲：5～10 時間）であった。*N*-オキシド体の血漿中濃度は低く、定量下限（1 ng/mL）付近を推移した。C_{max} の個体値は試験 16 で 2.75～5.32 ng/mL、試験 22 で 2.52～6.52 ng/mL の範囲を示した。血漿中 *N*-オキシド体濃度は C_{max} に到達した後、緩徐に消失したが、終末相を十分に評価できなかったため、$t_{½}$及び AUC を算出するには至らなかった。*N*-オキシド体の $AUC_{(0-t)}$は、試験 16 及び試験 22 でバンデタニブの $AUC_{(0-t)}$のそれぞれ約 1.4%及び約 1.5%であった。

N-オキシド体の血漿中濃度が非常に低く、測定法の感度が十分ではなかったため、非結合型 *N*-オキシド体の血漿中濃度を測定することはできなかった。したがって、*N*-オキシド体の蛋白結合率を評価することはできなかった。

3.5 MTC 患者にバンデタニブを経口投与したときの母集団薬物動態解析結果

バンデタニブを 1 日 1 回反復経口投与した第Ⅲ相臨床試験（試験 58）の成績を用いて母集団薬物動態解析を実施し、その結果から得られたバンデタニブの薬物動態学的特性を本項に要約する。なお、試験 98 との併合解析については2.1.7.1項を参照のこと。

MTC 患者にバンデタニブを 300 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与したときに測定した血漿中バンデタニブ濃度の個体値を図 18に示す。多くの患者では血漿中バンデタニブ濃度は投与開始後 28～56 日間で定常状態に到達していることが示唆された。

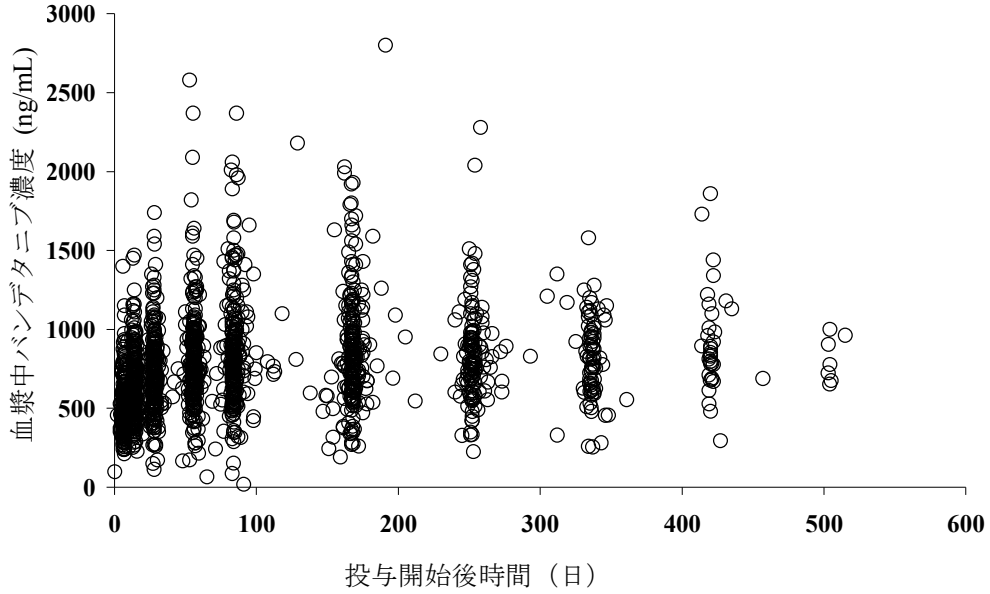


図 18　MTC 患者にバンデタニブを 300 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与したときに測定した血漿中バンデタニブ濃度（試験 58）

上記以外で、試験 58 の成績を用いた母集団薬物動態解析で得られた主な所見を以下に要約する。

- 経口クリアランスは 13.2 L/h（用量：300 mg）であった。
- 定常状態におけるみかけの分布容積は 7450 L（用量：300 mg）であった。
- 各症例で第 1 日目の $AUC_{(0-\tau)}$に対する第 56 日目の $AUC_{(0-\tau)}$の比を算出したところ、その比（累積係数）の平均±標準偏差は 7.70±3.31 であった（バンデタニブを減量又は休薬した症例を含む）。
- バンデタニブを 300 mg の用量で 1 日 1 回連日投与したとき、第 56 日目における C_{max}（平均±標準偏差）は 810 ± 293 ng/mL（範囲：61～2241 ng/mL）であった。
- バンデタニブの $t_{½}$（平均）は約 19 日であった。

また、3.7項で考察するとおり、検討した人口統計学的特性又は病態生理学的因子のいずれも、バンデタニブの曝露量に対して臨床上問題となるような影響を及ぼさなかった。

3.6　NSCLC 患者にバンデタニブを経口投与したときの *N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の体内動態

本項には、第Ⅲ相臨床試験（試験 57）において、バンデタニブを NSCLC 患者に反復経口投与したときの *N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の体内動態を記載する。なお、健康被験者における *N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の体内動態は3.4項に記載した。

試験 57（バンデタニブを 300 mg の用量で単独投与）では、サブグループから第 1 週、第 12 週及び第 24 週に採取した血液検体を用いて、*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の血漿中濃度を測定した。これらのデータから、当該代謝物の累積係数（第 1 週の血漿中濃度に対する第 12/24 週の血漿中濃度の比）を評価した。また、バンデタニブの曝露量に対する *N*-脱メチル体又は *N*-オキシド体の曝露量の比を評価した（表 19参照）。

表 19　*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の累積係数並びにバンデタニブの曝露量に対する当該代謝物の曝露量の比（試験 57）

	第 12 週		第 24 週	
	曝露量の比	累積係数	曝露量の比	累積係数
試験 57（バンデタニブの用量：300 mg）				
N-脱メチル体	0.111	2.323	0.171	3.473
N-オキシド体	0.014	1.608	0.022	1.924

算術平均を示す
試験 57：第 1 週の血漿中濃度に対する第 12 週又は第 24 週の血漿中濃度の比

定常状態におけるバンデタニブの曝露量に対する *N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の曝露量の比は、試験 22 において健康被験者にバンデタニブを単回経口投与したときに認められた比（*N*-脱メチル体：3.4.3項参照、*N*-オキシド体：3.4.4項参照）とほぼ同程度であった。*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の累積係数はそれぞれ約 2.3～3.5 及び約 1.6～1.9 であった。

In vitro 試験の結果から、*N*-脱メチル体は薬理活性を示し、活性の強さはバンデタニブとほぼ同程度であることが示された。*In vitro* 試験で確認された *N*-脱メチル体の薬理活性が *in vivo* においても同様に薬理作用を発現すると仮定したとしても、第Ⅲ相臨床試験（試験 57）で *N*-脱メチル体の曝露量はバンデタニブに比べ小さい（300 mg の用量で、バンデタニブの曝露量の 11.1～17.1%に相当）ことから、バンデタニブ投与時の臨床効果に対する *N*-脱メチル体の寄与は小さいものと考えられた。

3.7　バンデタニブの体内動態に及ぼす内因性の要因による影響

3.7.1　バンデタニブの体内動態に及ぼす内因性の要因による影響の要約

バンデタニブの体内動態に対する人口統計学的特性に関わる因子及び臨床検査値等の背景因子による影響を検討した。主要な所見を以下に要約する。

- 人口統計学的特性に関わる因子又は臨床検査値等の背景因子で、バンデタニブの薬物動態パラメータに臨床上問題となるような影響を及ぼす因子は認められなかった。

  したがって、個々の被験者の人口統計学的特性の差を考慮して用量調節する必要はないと考えられた。

バンデタニブの体内動態に対する腎機能障害による影響を検討した。主要な所見を以下に要約する。

- バンデタニブの血漿蛋白結合率は約 94%であり、腎機能障害による明らかな影響は認められなかった。
- 重度腎機能障害者（クレアチニンクリアランス：CrCL<30 mL/min）においては、健康被験者に比べ、非結合型バンデタニブの AUC が 2 倍以上であることを否定できなかった（比［=重度肝機能被験者における非結合型バンデタニブの AUC／健康被験者における非結合型バンデタニブの AUC］の幾何最小二乗平均は 1.81、90%CI は 1.43～2.29）。有害事象発現と、用量あるいは曝露量との間に関連性が認められているため、重度腎機能障害者における AUC の増加は、臨床上意義がある変化であると考えられた。
  - 軽度腎機能障害者（50 mL/min≤CrCL<80 mL/min）及び中等度腎機能障害者（30 mL/min≤CrCL<50 mL/min）では、非結合型バンデタニブの AUC は健康被験者に比べそれぞれ 46%及び 62%高値を示した。
  - 腎機能障害者において、非結合型バンデタニブの C_{max} に臨床上問題となる影響は認められなかった。
- *N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の AUC は腎機能障害の程度に伴い増加した。しかしながら、バンデタニブの曝露量に対する *N*-脱メチル体の曝露量の比は腎機能障害者と健康被験者とで同程度であった。また、バンデタニブの曝露量に対する *N*-オキシド体の曝露量の比は腎機能障害の程度に従い増加する傾向にあったが、増加の程度は小さく、健康被験者に比べ、重度腎機能障害者で約 2%増加するに過ぎなかった。
- 第Ⅲ相臨床試験成績を用いた母集団薬物動態解析において、CrCL とバンデタニブの経口クリアランスとの間に関連性は認められなかった。ただし、重度腎機能障害を有す患者へのバンデタニブの投与経験は限られている。
- 軽度腎機能障害者に対しては、開始用量を調節することなく、バンデタニブを投与することが可能であると判断された。MTC 患者における試験（試験 58） において、バンデタニブ投与群に割り付けられた中等度腎機能障害者の 6 例中 5 例（83%）で有害事象によりバンデタニブを 200 mg に減量した。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。重度腎機能障害者（CrCL：30 mL/min 未満）では、健康被験者に比べ、バンデタニブの曝露量が約 2 倍以上に増加する可能性がある。重度腎機能障害者へのバンデタニブの投与経験は少なく、安全性及び有効性が確立されていないため、重度腎機能障害者へのバンデタニブ投与は推奨されない。

バンデタニブの体内動態に対する肝機能障害による影響を検討した。主要な所見を以下に要約する。

- バンデタニブの AUC には、健康被験者群と軽度、中等度及び重症のいずれの肝機能障害者群との間で統計学的に有意な差は認められなかった。
- バンデタニブの C_{max} には、健康被験者群と軽度又は中等度肝機能障害者群の間に統計学的に有意な差は認められなかったものの、健康被験者に比べ、重度肝機能障害者では C_{max} は有意に 25%低かった。
- 健康被験者に比べて、中等度あるいは重度肝機能障害者においてバンデタニブの分布容積は増加（中等度：1.3 倍、重度：1.6 倍）し、結果的に $t_{½}$ も延長した（重度肝機能障害者では約 4.6 日の延長を示した）。したがって、肝機能障害者では血漿中バンデ

タニブ濃度が定常状態に到達するのに要する時間が健康被験者に比べ延長したものの、肝機能障害は定常状態でのバンデタニブの曝露量（AUC_{ss}）に対して影響を及ぼさないと推察された。

– 健康被験者では約 4 週で血漿中バンデタニブ濃度が定常状態に到達するのに対し、重度肝機能障害者では血漿中バンデタニブ濃度が定常状態に到達するのに約 6 週を要すると予測された。

- 健康被験者におけるバンデタニブの血漿蛋白結合率は 93%であり、軽度、中等度及び重度肝機能障害者で明らかな変化は認められなかった。
- 肝機能障害によって、*N*-脱メチル体の曝露量は低下した。一方、*N*-オキシド体の曝露量は、軽度又は中等度肝機能障害者では影響は認められなかったが、重度肝機能障害者で高値を示した。
- 肝機能障害者では血漿中バンデタニブ濃度が定常状態に到達するのに要する時間が健康被験者に比べ延長するが、バンデタニブは用量を調節することなく、肝機能障害者に投与可能であると考えられた。
- 第Ⅲ相臨床試験成績を用いた母集団薬物動態解析において、肝機能（ALT、AST 及び総ビリルビン）とバンデタニブの経口クリアランスとの間に関連性は認められなかった。ただし、重度肝機能障害を有する患者へのバンデタニブの投与経験は限られている。

3.7.2 母集団薬物動態解析において検討された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がバンデタニブの体内動態に及ぼす影響

幾つかの母集団薬物動態／薬力学解析において、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、体重は経口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、血清アルブミンも経口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、CrCL、ALT、AST 及び 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臨床薬理試験成績も踏まえて3.7.3項により詳細な考察を加え、腎機能及び肝機能の影響については3.7.4項に臨床薬理試験成績に基づく考察を行った。

3.7.3 バンデタニブの体内動態に及ぼす人種の影響

3.7.3.1 欧米人、日本人及び中国人固形悪性腫瘍患者におけるバンデタニブの体内動態の比較

本項には、欧米人固形悪性腫瘍患者（試験 01）、日本人固形悪性腫瘍患者（試験 43）及び中国人固形悪性腫瘍患者（試験 04）を対象にした第 I 相臨床試験成績をもとに、バンデタニブの体内動態をこれら対象集団間で比較した。試験 01、試験 43 及び試験 04 のデザイン及び結果の要約はそれぞれ2.1.5.1項、2.1.5.2項及び2.1.5.3項を参照のこと。

各対象集団における経口クリアランス（CL/F）の母集団平均を表 20に示す。図 19には、CL/Fの個体値を対象集団別にプロットする。

表 20　欧米人固形悪性腫瘍患者（試験 01）、日本人固形悪性腫瘍患者（試験 43）及び中国人固形悪性腫瘍患者（試験 04）における経口クリアランス（CL/F）

試験番号	対象集団	経口クリアランス（CL/F）（L/h） 平均値±標準誤差	95% CI
試験 01	欧米人（n=26）	8.47 ± 1.6	6.4～10.4
試験 43	日本人（n=18）	5.5 ± 0.6	4.3～6.7
試験 04	中国人（n=36）	7.0 ± 0.7	5.6～8.4

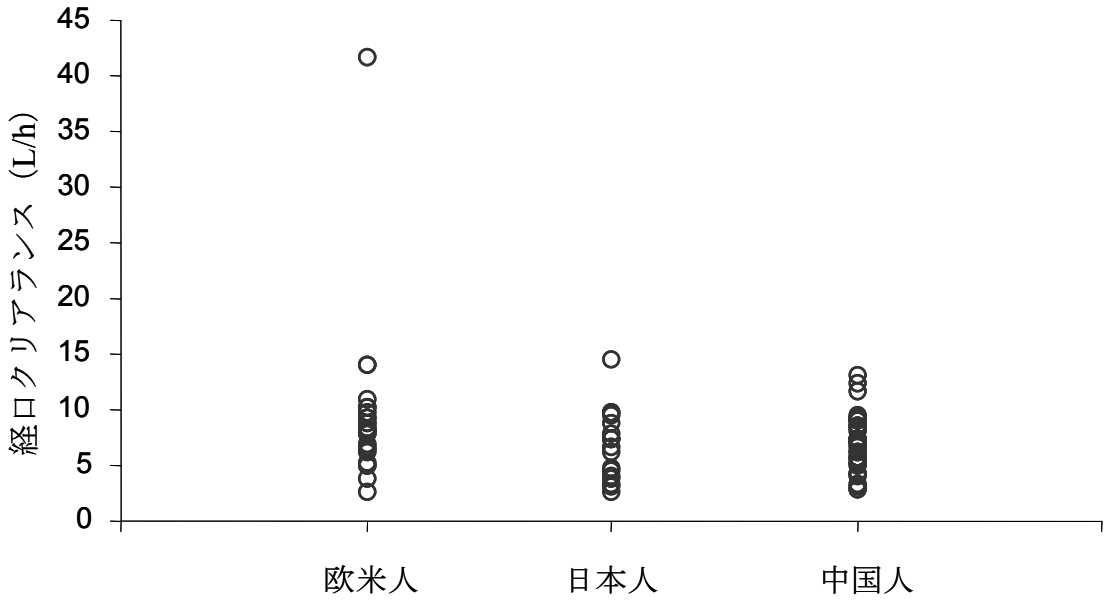


図 19　欧米人固形悪性腫瘍患者（試験 01）、日本人固形悪性腫瘍患者（試験 43）及び中国人固形悪性腫瘍患者（試験 04）における経口クリアランス（CL/F）の個体値

CL/F の母集団平均及びその 95%CI は各対象集団間で重なりを示した。したがって、欧米人と日本人との間、又は、欧米人と中国人と間でバンデタニブの曝露量に明らかな差異はないことが示唆された。CL/F の個体値は、3 つの対象集団で概ね同様の範囲で同様の分布を示した。

3.7.3.2　バンデタニブの体内動態に対する人種の影響を検討した母集団薬物動態解析

バンデタニブの体内動態に及ぼす人種の影響については、複数の母集団薬物動態（PPK）解析のなかでも検討した。

バンデタニブの体内動態における日本人と白人との差異を検討するために試験 98 及び試験 58 の血漿中バンデタニブ濃度データを用いて PPK 解析を実施した。PPK 解析に含めた日本人及び外国人 MTC 患者の症例数を表 21に示す。

表 21　母集団薬物動態解析に含めた試験 98 及び試験 58 の MTC 患者数

試験	開発の相	用量 [a]	解析対象例数 （日本人／白人／その他）
試験 98	国内第Ⅰ/Ⅱ相	バンデタニブ 300 mg[b]	14 例（14 例／0 例／0 例）
試験 58	国際共同第Ⅲ相	バンデタニブ 300 mg	230 例（0 例／217 例／13 例）

a　開始用量
b　中等度腎機能障害患者 1 例における開始用量は 200 mg

試験 98 及び試験 58 における PPK 解析では、体重の影響を予め考慮した PPK モデルにおいて人種、性別、クレアチニンクリアランス（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、体重が経口クリアランス（CL/F）の共変量であることが明らかとなった。そこで最終モデルをもとに日本人及び白人 MTC 患者にバンデタニブ 300 mg を 1 日 1 回投与したときの定常状態の AUC を推定したところ、日本人患者の AUC は白人患者と比して約 50%高いことが示唆された（表 22参照）。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（表 22参照）。

表 22　試験 98 及び試験 58 の母集団薬物動態解析結果から推定したバンデタニブ 300 mg を 1 日 1 回投与したときの定常状態における曝露量（平均値±標準偏差）

人種	例数	AUC (ng·h/mL)	体重 (kg)	体重 70 kg に換算した AUC (ng·h/mL)
日本人	14	36054.4±10973.0	52.4±11.3	26614.0±8119.8
白人	217	23820.1±8137.7	70.8±17.4	23449.6±8115.3
日本人／白人		1.51	0.740	1.13

このことから、日本人と白人 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。これを裏付けるために 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 PPK 解析についても同様の考察を行う。PPK 解析に含められた NSCLC 患者数を表 23に示す。

表 23　母集団薬物動態解析に含められた各試験の NSCLC 患者数

試験	開発の相	用量 [a]	解析対象例数（日本人／白人／その他）
試験 39	国内第Ⅱ相	バンデタニブ 100 mg	17 例（17 例／0 例／0 例）
		200 mg	16 例（16 例／0 例／0 例）
		300 mg	18 例（18 例／0 例／0 例）
試験 03	海外第Ⅱ相	バンデタニブ 300 mg	120 例（0 例／111 例／9 例）
試験 32	国際共同第Ⅲ相	併用療法試験（バンデタニブ 100 mg + ドセタキセル）	330 例（72 例／198 例／60 例）
試験 36	国際共同第Ⅲ相	併用療法試験（バンデタニブ 100 mg + ペメトレキセド）	245 例（0 例／187 例／58 例）

a　開始用量

試験 39 及び試験 03 における NSCLC 患者を対象とした PPK 解析では、人種、性別、年齢、体重、体表面積（BSA）、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）、アルカリフォスファターゼ（ALP）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。その結果、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、体重のみが CL/F の有意な共変量であることが示された。

試験 32 及び試験 36 における NSCLC 患者を対象とした PPK 解析では、人種、性別、年齢、体重、BSA、CrCL、ALT、AST、ALP、血清アルブミン、総ビリルビン、誘導薬併用の有無、時間依存性及び試験間差に関して薬物動態パラメータへの影響を検討した。本解析においても、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/F 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。

これら解析における基本モデルをもとに日本人及び白人 NSCLC 患者にバンデタニブ 300 mg あるいは 100 mg を 1 日 1 回投与したときの定常状態における AUC を推定した。日本人及び白人の AUC 比は体重差を反映していた（表 24及び表 25参照）。実際、AUC を体重 70 kg に換算して比較したところ、日本人及び白人 NSCLC 患者における AUC の差はより縮まった（表 24及び表 25参照）。

表 24　試験 39 及び試験 03 の母集団薬物動態解析結果から推定したバンデタニブ 300 mg を 1 日 1 回投与したときの定常状態における曝露量（平均値±標準偏差）

人種	例数	AUC (ng·h/mL)	体重 (kg)	体重 70 kg に換算した AUC (ng·h/mL)
日本人	51	32125.3±11653.1	60.7±11.7	26833.1±7887.2
白人	111	28704.8±11114.1	72.0±14.9	28660.5±9381.3
日本人/白人		1.12	0.84	0.94

表 25　試験 32 及び試験 36 の母集団薬物動態解析結果から推定したバンデタニブ 100 mg を 1 日 1 回投与したときの定常状態における曝露量（平均値±標準偏差）

人種	例数	AUC (ng·h/mL)	体重 (kg)	体重 70 kg に換算した AUC (ng·h/mL)
日本人	72	15170.7±5301.8	58.5±11.2	12413.3±3784.5
白人	385	12372.2±3462.0	74.7±16.9	12965.3±3963.7
日本人/白人		1.23	0.78	0.96

さらに日本人と外国人との間におけるバンデタニブ曝露量の違いが体重差に起因するものであるという仮説を補強するために、定常状態におけるバンデタニブの AUC を体重 60 kg 未満及び 60 kg 以上の患者群に分類して日本人及び白人間で比較した（表 26参照）。その結果、いずれの人種においても体重 60 kg 未満の患者群の AUC は体重 60 kg 以上の患者群の AUC よりも高く、また各体重群において日本人患者と白人患者との AUC の差は縮まった。

表 26　母集団薬物動態解析結果から推定したバンデタニブを 1 日 1 回投与したときの定常状態における曝露量（平均値±標準偏差、例数）

試験	体重区分	用量 (mg)	AUC (ng·h/mL)		日本人/白人
			日本人	白人	
試験 98 + 試験 58	60 kg 未満	300	37722.4±10980.6 (12 例)	27807.3±7932.9 (58 例)	1.36
	60 kg 以上	300	26046.9±2304.4 (2 例)	22365.6±7737.2 (159 例)	1.16
試験 39 + 試験 03	60 kg 未満	300	39114.9±12384.4 (25 例)	34748.4±17405.8 (20 例)	1.13
	60 kg 以上	300	25404.6±5340.6 (26 例)	27376.5±8781.4 (91 例)	0.93
試験 32 + 試験 36	60 kg 未満	100	15900.0±6300.8 (45 例)	13595.9±3576.8 (77 例)	1.17
	60 kg 以上	100	13955.1±2668.0 (27 例)	12066.3±3369.7 (308 例)	1.16

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 に大きな人種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 PK には顕著な人種差はないものと結論付けた。

3.7.4　　腎機能障害及び肝機能障害がバンデタニブの体内動態に及ぼす影響

ヒトの代謝・排泄試験（試験 25）で得られた成績から、バンデタニブの総クリアランスには、腎クリアランスと肝クリアランスの両方が寄与していることが示された。そこで、腎機能障害者（試験 22、2.1.5.8項参照）又は肝機能障害者（試験 16、2.1.5.6項参照）を組入れた臨床薬理試験を実施した。

3.7.4.1　　腎機能障害による影響

試験 22 の試験方法及び結果は試験結果の要約（2.1.5.8項）に記載した。

バンデタニブ

試験計画書にて予め規定したとおり、腎機能の正常な被験者並びに軽度、中等度及び重度腎機能障害者にバンデタニブを 800 mg の用量で単回経口投与し、得られた非結合型バンデタニブの AUC 及び C_{max} を主要評価項目として解析を実施した。いずれの対象集団においても、バンデタニブの血漿蛋白結合率はほぼ同程度であったことから、バンデタニブ（総薬物）の AUC 及び C_{max} を用いた解析したとしても、同様の結果が得られるものと考えられた。

クレアチニンクリアランスと非結合型バンデタニブ又はバンデタニブの AUC（対数変換値）との関係をそれぞれ図 20及び図 21に示す。非結合型バンデタニブの AUC、バンデタニブ（総薬物）の AUC ともにクレアチニンクリアランスとの相関性が示唆された。

表 27には、非結合型バンデタニブの AUC、C_{max} 及び CL/F について、健康被験者に対する軽度、中等度及び重度腎機能障害者の比（幾何最小二乗平均及び 90%CI）を示す。健康被験者、軽度、中等度及び重度腎機能障害者におけるクレアチニンクリアランスの代表値をそれぞれ 125 mL/min、50 mL/min、30 mL/min 及び 10 mL/min とした。図 20にクレアチニンクリアランスと非結合型バンデタニブの AUC（対数変換値）との関係を示す。

表 27　　非結合型バンデタニブの AUC、C_{max} 及び CL/F に関する対象集団間での比（幾何最小二乗平均及び 90%CI）（試験 22）

薬物動態パラメータ	記述統計量	軽度腎機能障害者／健康被験者	中等度腎機能障害者／健康被験者	重度腎機能障害者／健康被験者
AUC（ng·h/mL）	比の幾何最小二乗平均（90%CI）	1.46 (1.24～1.72)	1.62 (1.31～1.99)	1.79 (1.39～2.31)
C_{max}（ng/mL）	比の幾何最小二乗平均（90%CI）	1.07 (0.89～1.29)	1.09 (0.86～1.38)	1.11 (0.83～1.48)
CL/F（L/h）	比の幾何最小二乗平均（90%CI）	0.68 (0.58～0.81)	0.62 (0.50～0.76)	0.56 (0.43～0.72)

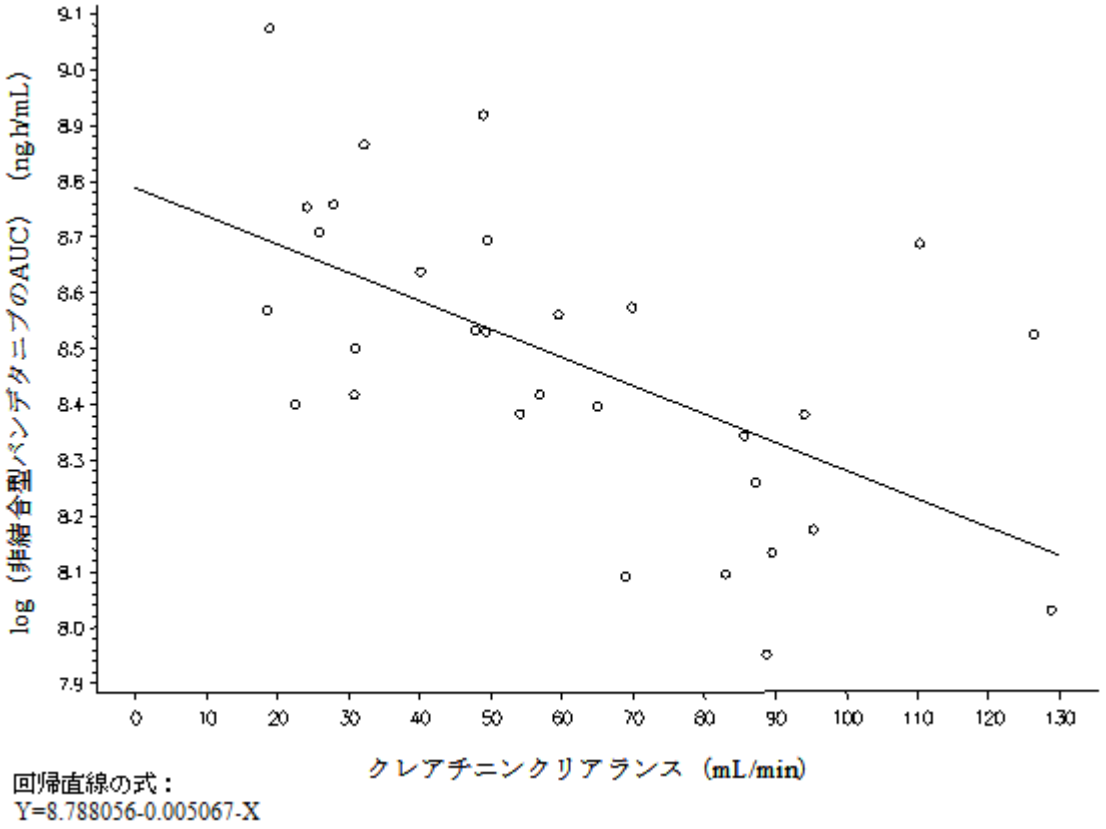


図 20　　クレアチニンクリアランスに対する非結合型バンデタニブの AUC（対数変換値）のプロット（試験 22）

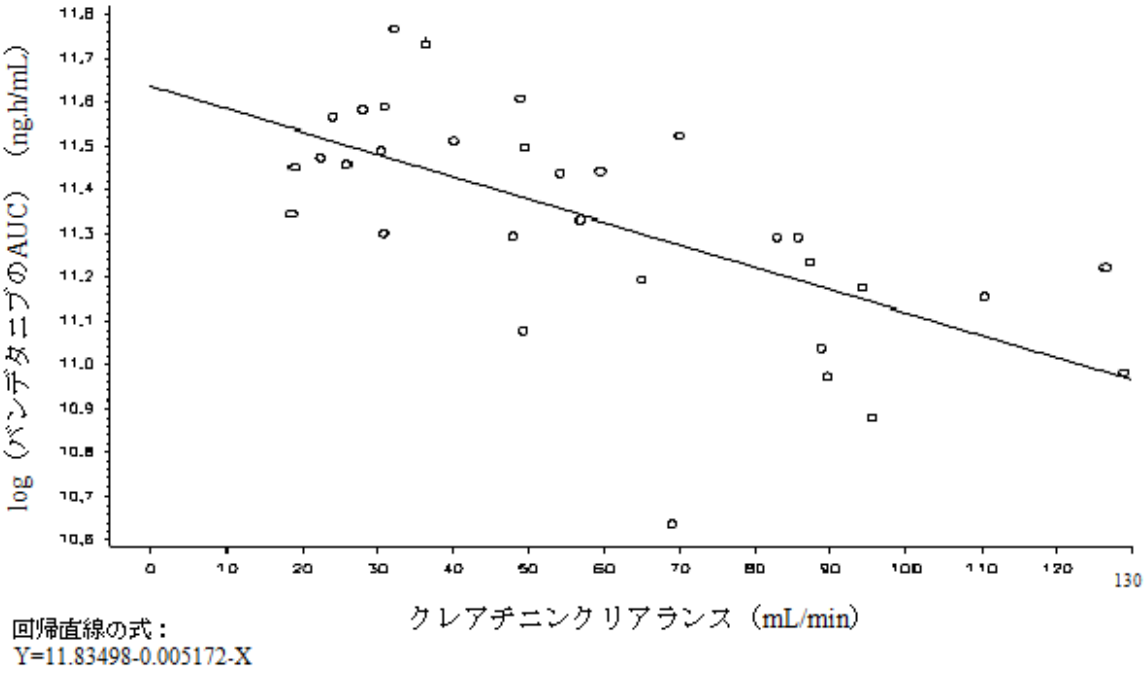


図 21　クレアチニンクリアランスに対するバンデタニブ（総薬物）の AUC（対数変換値）のプロット（試験 22）

軽度及び中等度腎機能障害者では、非結合型バンデタニブの AUC は健康被験者に比べそれぞれ 46%及び 62%高値を示したが、90%CI から判断して非結合型バンデタニブの AUC における 2 倍の差は否定された。しかしながら、重度腎機能障害者（CrCL<30 mL/min）においては、健康被験者に比べ、非結合型バンデタニブの AUC における 2 倍以上の差を否定できなかった（比［=重度腎機能障害者における非結合型バンデタニブの AUC／健康被験者における非結合型バンデタニブの AUC］の幾何最小二乗平均は 1.79、90%CI は 1.39～2.31）。非結合型バンデタニブの C_{max} には腎機能障害によって臨床上問題となるような影響は認められなかった。蛋白結合率は健康被験者で 94%であり、腎機能障害者においてもほぼ同程度の値を示した。したがって、健康被験者に比べ、腎機能障害者では非結合型バンデタニブの曝露量が高値を示したが、腎機能障害によって血漿蛋白結合率が変化したのではなく、バンデタニブの固有クリアランスが低下したためと考えられた。

結論：臨床試験成績及び薬物動態の成績から、軽度腎機能障害者に対しては、開始用量を調節することなく、バンデタニブを投与することが可能であると判断された。MTC 患者における試験（試験 58） において、バンデタニブ投与群に割り付けられた中等度腎機能障害（CrCL：30 mL/min 以上 50 mL/min 未満）を有する患者の 6 例中 5 例（83%）で QT 延長等の有害事象のためバンデタニブを 200 mg に減量した。中等度腎機能障害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。重度腎機能障害者（CrCL：30 mL/min 未満）では、健康被験者に比べ、バンデタニブの曝露量が約 2 倍以上に増加する可能性がある。重度腎機能障害者へのバンデタニブの投与経験は少なく、安全性及び有効性が確立されていない。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（詳細については臨床的安全性 2.7.4.8.1 項参照）。

N-脱メチル体及び *N*-オキシド体

健康被験者において、血漿中総薬物濃度推移をバンデタニブと *N*-脱メチル体との間又はバンデタニブと *N*-オキシド体との間で比較すると、類似した経時的推移を示した。すなわち、*N*-脱メチル体と *N*-オキシド体の血漿中濃度は、バンデタニブの吸収とともに増加し、バンデタニブの消失とともに低下した。しかしながら、AUC にはバンデタニブと代謝物で差があり、AUC は *N*-脱メチル体がバンデタニブの約 8%、*N*-オキシド体がバンデタニブの約 1.5%であった。

N-脱メチル体及び *N*-オキシド体の AUC は腎機能障害の程度に伴い増加した。すなわち、*N*-脱メチル体の AUC は健康被験者に比べ、軽度、中等度及び重度腎機能障害者でそれぞれ 1.29、1.37 及び 2.07 倍高値を示した。また、*N*-オキシド体の AUC は健康被験者に比べ、軽度、中等度及び重度腎機能障害者でそれぞれ 1.58、2.59 及び 3.51 倍高値を示した。

バンデタニブの曝露量に対する *N*-脱メチル体の曝露量の比は、健康被験者及びいずれの程度の腎機能障害者でもほぼ同程度であった。しかしながら、バンデタニブの曝露量に対する *N*-オキシド体の曝露量の比は、健康被験者に比べ、重度腎機能障害者の方が約 2 倍高値であった。

腎機能障害者ではバンデタニブの固有クリアランスが低下するため、それを補完するために代謝クリアランスが亢進し、結果的に *N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の曝露量が増加したものと推察された。また、*N*-脱メチル体、*N*-オキシド体ともに腎排泄により消失することから、腎機能障害により *N*-脱メチル体、*N*-オキシド体の固有クリアランスが低下した可能性も考えられた。しかしながら、バンデタニブの曝露量に対する *N*-脱メチル体又は *N*-オキシド体の曝露量の比を評価すると、腎機能障害者と健康被験者とで大きな差異はなく、当該代謝物の曝露量は主に生成速度に依存することから、*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の曝露量が増加したのはバンデタニブの循環血中の曝露量が増加したためであると考えられた。

3.7.4.2　肝機能障害による影響

試験 16 の試験方法及び結果は試験結果の要約（2.1.5.6項）に記載した。

バンデタニブ

主要評価項目は、肝機能の正常な被験者（健康被験者）並びに軽度、中等度及び重度肝機能障害者にバンデタニブを 800 mg の用量で単回経口投与したときのバンデタニブの AUC 及び C_{max} であった。なお、肝機能障害の程度は Child-Pugh 分類に基づき判定した。表 28には、上記の主要評価項目について、健康被験者に対する、軽度、中等度及び重度肝機能障害者の比（幾何最小二乗平均及び 90%CI）を示す。図 22には、バンデタニブの AUC を対象集団別にプロットする。

表 28　　バンデタニブの AUC 及び C_{max} に関する対象集団間での比（試験 16）

パラメータ	記述統計量	群間比較 [a]		
		軽度肝機能障害者／健康被験者	中等度肝機能障害者／健康被験者	重度肝機能障害者／健康被験者
AUC (ng·h/mL)	幾何最小二乗平均（90%CI）	1.04 (0.86～1.26)	0.94 (0.78～1.15)	0.93 (0.76～1.14)
C_{max}（ng/mL）	幾何最小二乗平均（90%CI）	0.87 (0.66～1.15)	0.91 (0.69～1.20)	0.71 (0.53～0.96)

a　健康被験者での AUC（あるいは C_{max}）に対する、軽度、中等度及び重度肝機能障害者での AUC（あるいは C_{max}）の比

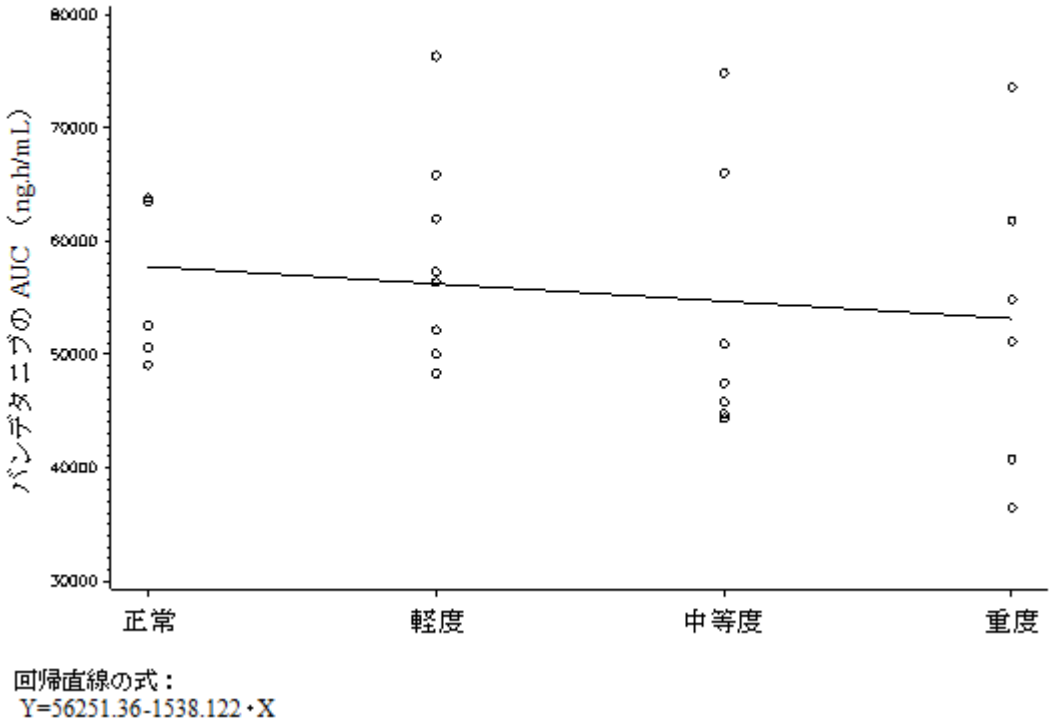


図 22　　健康被験者並びに Child-Pugh 分類に基づき判定した軽度、中等度及び重度肝機能障害者におけるバンデタニブの AUC（試験 16）

バンデタニブの AUC には、健康被験者群といずれの肝機能障害者群との間で統計学的に有意な差は認められなかった。一方、バンデタニブの C_{max} には、健康被験者群と軽度あるいは中等度肝機能障害者群の間に統計学的に有意な差は認められなかったものの、健康被験者に比べ、重度肝機能障害者では C_{max} は有意に 29%低かった。健康被験者における蛋白結合率は 93%であり、肝機能障害者との間に明らかな差異は認められなかった。

バンデタニブの肝抽出率は非常に低いため、バンデタニブの肝クリアランスは主に肝固有クリアランス及び蛋白結合率の変化による影響を受ける。バンデタニブの肝固有クリアランスに、肝機能障害による影響はないものと推察される。これは、バンデタニブの分布容積が非常に大きく、クリアランスよりも分布が主にバンデタニブの循環血からの消失を決定していると考えられるためである。

肝機能障害の程度が増すにつれ、分布容積が増加する（重度肝機能障害者では、健康被験者に比べ約 1.6 倍高かった）ことが示されたが、これは腹水等により体液の組成が変化したためと考えられる。このように、分布容積が増加したため、重度肝機能障害者では終末相の消失半減期の延長（約 4.6 日）が認められた。したがって、定常状態におけるバンデタニブの曝露量は肝機能障害によって影響を受けなかったものの、定常状態に到達するのに要する時間が延長している可能性が考えられた。

結論：健康被験者から得られた薬物動態の成績から、バンデタニブは開始用量の調節なしに軽度、中等度及び重度肝機能障害者に投与可能であると判断された。肝機能障害（血清ビリルビン値が基準値上限の 1.5 倍超）を有する患者に関するデータは限られており、安全性及び有効性が確立されていないため、肝機能障害を有する患者はバンデタニブを慎重に投与すべきである。

N-脱メチル体及び *N*-オキシド体

健康被験者において、血漿中総薬物濃度推移をバンデタニブと *N*-脱メチル体との間又はバンデタニブと *N*-オキシド体との間で比較すると、類似した経時的推移を示した。すなわち、*N*-脱メチル体と *N*-オキシド体の血漿中濃度は、バンデタニブの吸収とともに増加し、バンデタニブの消失とともに低下した。しかしながら、AUC にはバンデタニブと代謝物で差があり、AUC は *N*-脱メチル体がバンデタニブの約 10%、*N*-オキシド体がバンデタニブの約 1.4%であった。

N-脱メチル体の AUC は肝機能障害の程度に伴い減少し、重度肝機能障害者では *N*-脱メチル体の AUC はバンデタニブの AUC の約 3%であった。バンデタニブから *N*-脱メチル体への代謝には主に CYP3A4 が関与しており、肝細胞への酸素の取り込みに障害があるため、薬物の酸化的代謝が低下したものと考えられた。しかしながら、*N*-脱メチル体の AUC は、バンデタニブの AUC に比べ小さく、*N*-脱メチル体の曝露量が低下しても、バンデタニブの曝露量には影響がみられなかったものと考えられた。

バンデタニブから *N*-オキシド体への代謝には FMO1（腎臓に発現）及び FMO3（肝臓に発現）が関与している。軽度又は中等度の肝機能障害者では *N*-オキシド体の曝露量に影響は認められなかったものの、重度肝機能障害者では健康被験者に比べ、*N*-オキシド体の曝露量が約 2 倍高値を示した。

3.8 バンデタニブの体内動態に及ぼす外因性の要因による影響（薬物－薬物間相互作用）

3.8.1 外因性の要因による影響の要約

CYP3A4 阻害に関する試験成績：

- バンデタニブの単独投与時に比べ、CYP3A4 の強力な阻害剤として知られるイトラコナゾールと併用したとき、バンデタニブの $AUC_{(0\text{-}504)}$は 9%増加した。C_{max} には、イトラコナゾール併用による影響は認められなかった。

- 本試験成績より、バンデタニブとイトラコナゾールとの間に、臨床上問題となる薬物動態学的な相互作用は生じないことが示された。

CYP3A4 誘導に関する試験成績：

- バンデタニブの単独投与時に比べ、CYP3A4 の強力な誘導剤として知られるリファンピシンと併用したとき、バンデタニブの $AUC_{(0\text{-}504)}$は 39.9%減少した。C_{max} には、リファンピシン併用による影響は認められなかった。
- バンデタニブの単独投与時に比べ、リファンピシンとの併用により、*N*-脱メチル体の $AUC_{(0\text{-}504)}$及び C_{max} はそれぞれ 266.9%と 414.3%増加した。
- *N*-オキシド体の血漿中濃度は低く、$AUC_{(0\text{-}504)}$を算出するには至らなかった。しかしながら、ほとんどの被験者で濃度が定量可能であった時点（t）までの AUC（$AUC_{(0\text{-}t)}$）を評価したところ、バンデタニブの単独投与時に比べ、リファンピシンとの併用により約 2 倍に増加した。一方、*N*-オキシド体の C_{max} はバンデタニブの単独投与時に比べ、リファンピシンとの併用により 178.9%増加した。
- 本試験成績より、バンデタニブの体内動態は、リファンピシンとの併用によって統計学的に有意な相互作用を受けることが示された。

CYP3A4 の阻害又は誘導に関する試験成績の結論

- バンデタニブは用量を調節することなく、CYP3A4 の強力な阻害剤と併用可能である。
- バンデタニブの曝露量はリファンピシンとの併用により、統計学的に有意な低下することが示され、CYP3A4 誘導剤との併用によりバンデタニブの曝露量が低下すると考えられる。

3.8.2 バンデタニブの体内動態に及ぼす CYP3A4 阻害剤又は誘導剤の影響

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験（KMX038［2.1.4.5項参照］及び KMX046［2.1.4.6項参照］）において、バンデタニブの代謝に主に関与する CYP 分子種は CYP3A4 であることが示された。CYP3A4 が阻害された場合、バンデタニブの曝露量が増加し、結果的に有害事象の頻度の増加又は重症度の増強を引き起こす可能性が考えられた。逆に、CYP3A4 が誘導された場合、バンデタニブの曝露量が低下し、バンデタニブの効果が減弱する可能性が考えられた。そこで、CYP3A4 阻害剤又は誘導剤とバンデタニブとの間の薬物動態学的相互作用の有無及び程度を検討した。

3.8.2.1 イトラコナゾール（CYP3A4 阻害剤）との併用による影響

健康被験者を対象にした試験 15（2.1.5.5参照）において、イトラコナゾールを用いて CYP3A4 を阻害したときの、バンデタニブの体内動態に及ぼす影響を評価した。

薬物動態の主要評価項目は、バンデタニブ（用量：300 mg）を単独で又はイトラコナゾールとの併用で単回経口投与したときの $AUC_{(0\text{-}504)}$及び C_{max} であった。健康被験者にバンデタニブを単独投与又はイトラコナゾールと併用投与したときのバンデタニブの血漿中濃度推移を図 23に、薬物動態パラメータの統計解析結果を表 29に要約する。本試験を実施した時点では、*in vivo* にて生成するバンデタニブの代謝物組成は不明であったため、*N*-脱メチル体（CYP3A4 により生成）と *N*-オキシド体（FMO1 と FMO3 により生成）の体内動態は評価していない。

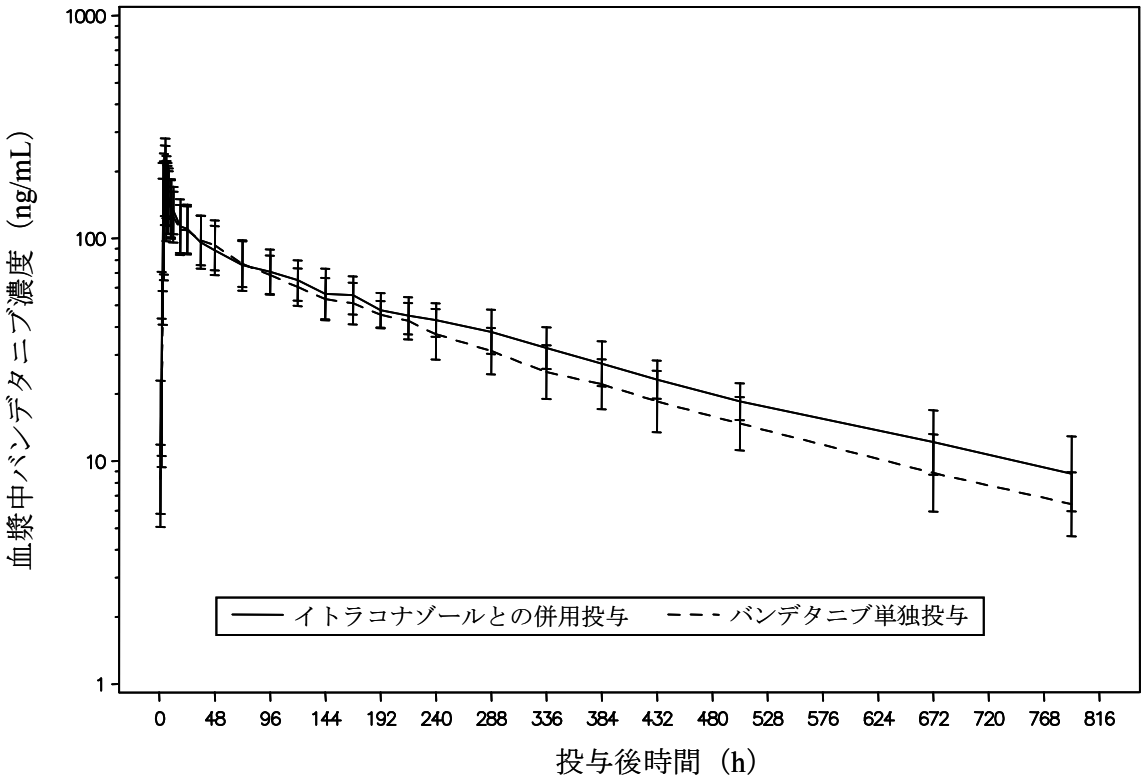


図 23　健康被験者にバンデタニブを 300 mg の用量で単独投与又はイトラコナゾール（200 mg/日）と併用投与したときの血漿中バンデタニブ濃度推移（幾何平均±標準偏差）（試験 15）

表 29　バンデタニブの $AUC_{(0\text{-}504)}$及び C_{max} に及ぼすイトラコナゾール併用の影響（試験 15）

	バンデタニブ（300mg）＋イトラコナゾール（200 mg/日）		バンデタニブ単独投与（300 mg）		比の点推定値 [a]	比の 90%CI
	N	幾何最小二乗平均	N	幾何最小二乗平均		
$AUC_{(0\text{-}504)}$ (ng·h/mL)	14[bc]	24677.6	15[c]	22701.5	1.09	1.01～1.18
C_{max} (ng/mL)	15[b]	188.2	15[c]	195.6	0.96	0.83～1.11

a　バンデタニブ単独投与時の幾何最小二乗平均に対するイトラコナゾール併用投与時の幾何最小二乗平均の比
b　被験者 ■は第 1 期にイトラコナゾールとの併用でバンデタニブの投与を受けた後に試験より脱落したため、バンデタニブの単独投与は受けなかった。なお、当該被験者は、イトラコナゾール併用時においても $AUC_{(0\text{-}504)}$が算出不能であった。
c　被験者 ■は第 1 期にバンデタニブの単独投与を受けた後、試験より脱落したため、イトラコナゾールとの併用投与を受けなかった。

バンデタニブ単独投与に比べ、イトラコナゾールとの併用によって、バンデタニブの $AUC_{(0\text{-}504)}$には僅かながら有意な増加（9%）が認められた（90%CI：1.01～1.18）。C_{max} はイトラコナゾールとの併用により 4%減少したが、統計学的に有意な影響ではなかった（90%CI：0.83～

1.11）。バンデタニブの $AUC_{(0\text{-}504)}$にみられた 9%の増加は臨床上問題となるものではないと考えられた。なお、対数変換後の $AUC_{(0\text{-}504)}$及び C_{max} の比の 90%CI は生物学的同等性試験に定める同等性の判断基準（0.8～1.25）の範囲内であった。

3.8.2.2　リファンピシン（CYP3A4 誘導剤）との併用による影響

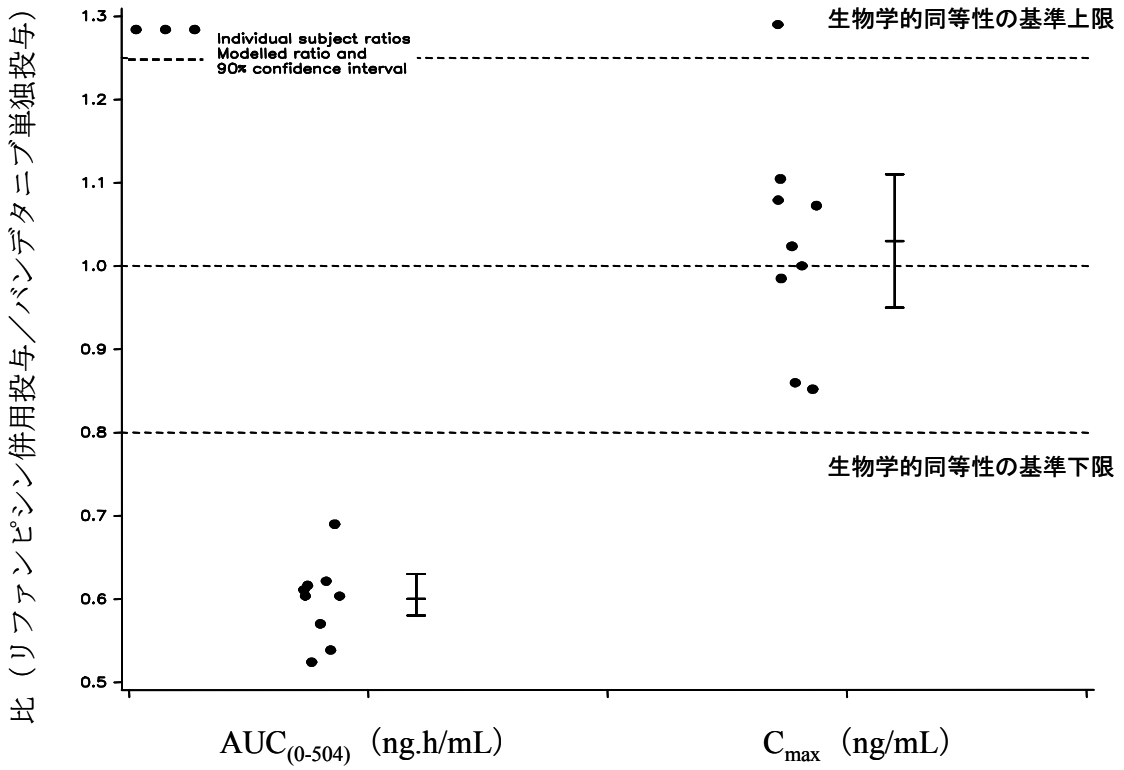
健康被験者を対象とした試験 26（2.1.5.11項参照）において、リファンピシンを用いて CYP3A4 を誘導したときの、バンデタニブの体内動態に及ぼす影響を評価した。

薬物動態の主要評価項目は、バンデタニブ（用量：300 mg）を単独で又はリファンピシンとの併用で単回経口投与したときの $AUC_{(0\text{-}504)}$及び C_{max} であった。当該変数の統計解析結果を表 30に要約する。図 24には、バンデタニブの単独投与時又はリファンピシン併用投与時のバンデタニブの曝露量の比（リファンピシン併用投与時／単独投与時）を示す。

表 30　バンデタニブの $AUC_{(0\text{-}504)}$及び C_{max} に及ぼすリファンピシン併用の影響（試験 26）

パラメータ	バンデタニブ単独投与（用量：300 mg）		バンデタニブ（用量：300 mg ＋リファンピシン（用量：600 mg/日）		比の点推定値 [a]	比の 90%CI
	N	幾何最小二乗平均	N	幾何最小二乗平均		
$AUC_{(0\text{-}504)}$ (ng·h/mL)	12	23128.6	12	13894.8	0.60	0.58～0.63
C_{max} (ng/mL)	12	178.2	13	183.1	1.03	0.95～1.11

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



注：個体値とともに示した実線は比の代表値と 90%CI 示す。

図 24　バンデタニブ単独投与時の曝露量に対するリファンピシン併用投与時の曝露量の比（個体値）（試験 26）

バンデタニブ単独投与に比べ、リファンピシンとの併用投与により、バンデタニブの $AUC_{(0-504)}$ は統計学的に有意に 39.9%減少したものの、C_{max} にはリファンピシン併用による統計学に有意な影響は認められなかった。このことから、バンデタニブのバイオアベイラビリティにはリファンピシン併用による影響はないものと推察された。バンデタニブ投与後 24～48 時間の血漿中バンデタニブ濃度推移を評価したところ、バンデタニブ単独投与時とリファンピシン併用時とで明らかな差異は認められず、上記の推察を支持するものであった。肝臓でのリファンピシンによる CYP3A4 誘導作用がバンデタニブのバイオアベイラビリティに影響を与えなかったことを考慮すると、バンデタニブの初回通過効果は小さいことが示唆された。バンデタニブの経口クリアランスが単独投与時（10.54 L/h）に比べ、リファンピシン併用投与時（20.14 L/h）で約 2 倍高く、バンデタニブの $AUC_{(0-504)}$が減少したのは代謝クリアランスが亢進したためと考えられた。

バンデタニブから *N*-脱メチル体への代謝には主に CYP3A4 が関与している。バンデタニブをリファンピシンと併用投与し、CYP3A4 が誘導された条件では、*N*-脱メチル体の曝露量（AUC）が 266.0%増加した。また、バンデタニブの曝露量に対する *N*-脱メチル体の曝露量の比は 7%から 43%へ増加した。

血漿中 *N*-オキシド体濃度は低く、$AUC_{(0-504)}$を算出するには至らなかった。しかしながら、ほとんどの被験者で濃度が定量可能であった時点（t）までの AUC（$AUC_{(0-t)}$）を評価したところ、バンデタニブの単独投与時に比べ、リファンピシンとの併用により約 2 倍に増加した。一方、

N-オキシド体の C_{max} はバンデタニブの単独投与時に比べ、リファンピシンとの併用により178.9%増加した。また、バンデタニブの曝露量に対する *N*-オキシド体の曝露量の比は 1.8%から2.0%へ増加した。CYP3A4 誘導剤と併用すると、バンデタニブの曝露量は単独投与時に比べ減少し、それに応じて代謝物である *N*-脱メチル体の曝露量が増加したと考えられた。

結論：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。したがって、強力な CYP3A4 誘導剤の併用は避けるべきである。

3.8.3 各種 CYP 分子種に対するバンデタニブの阻害又は誘導作用

3.8.3.1 各種 CYP 分子種に対するバンデタニブの阻害作用

In vitro 試験（試験 KMX020［2.1.4.1項参照］及び KMX054［2.1.4.2項参照］）の成績から、バンデタニブは CYP2D6 及び CYP2C8 に対して阻害作用を示す可能性が認められた。CYP2D6 に対する阻害作用に関して、IC_{50} 及び K_i はそれぞれ 25 μg/mL 及び 13 μg/mL であった。一方、CYP2C8 に対する阻害作用は弱く、正確な推定はできなかったものの、概算の IC_{50} 及び K_i はそれぞれ 100 μg/mL 及び 50 μg/mL であった。試験 98 において日本人 MTC 患者にバンデタニブを 300 mg の用量で 1 日 1 回投与したとき、定常状態における最高血漿中バンデタニブ濃度は約 1.3 μg/mL であった。また、転移性結腸直腸悪性腫瘍患者にバンデタニブを投与した後に採取した血液検体を用いて、血漿蛋白結合率を評価したところ、蛋白結合率は 93.5%であった。これらのデータを用いて、バンデタニブを 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態におけるバンデタニブの C_{max}（総薬物及び非結合型薬物）を想定し、当該濃度での CYP2D6 及び CYP2C8 活性阻害に対する I/K_i（I：定常状態における平均 C_{max}）値を推定した（表 31参照）。

表 31 バンデタニブを 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態でのバンデタニブの C_{max}（総薬物及び非結合型薬物）を想定したたきの CYP2D6 及び CYP2C8 活性阻害に対する I/Ki 値

CYP 分子種	バンデタニブの用量 (mg)	I/K_i（総薬物）	I/K_i（非結合型薬物）
CYP2D6	300	0.062	0.0041
CYP2C8	300	0.0162	0.0011

I：定常状態における平均 C_{max}

CYP2D6 及び CYP2C8 に対して推定した I/K_i 値は 0.1 未満であった。したがって、*in vitro* 試験において、バンデタニブによる CYP2D6 及び CYP2C8 活性に対する阻害作用が認められたものの、CYP2D6 又は CYP2C8 の基質とともにバンデタニブを併用投与したとしても、CYP2D6 又は CYP2C8 の基質の曝露量が著しく上昇し、臨床的に問題となる可能性は低いと考えられた。

3.8.3.2 CYP 分子種に対するバンデタニブの誘導作用

In vitro 試験（KMX067［2.1.4.4項参照］）において、バンデタニブは CYP1A2、CYP2C9 及び CYP3A4 を誘導する可能性が示唆された。CYP1A2、CYP2C9 及び CYP3A4 に対する誘導作用は、陽性対照で認められた誘導作用のそれぞれ 28%、38%及び 33%（いずれも最大値）であり、米国食品医薬品庁（FDA）が臨床試験での検討を推奨する基準（40%）未満であった。

3.8.3.3 併用投与によるミダゾラムへの影響

In vitro 試験において、バンデタニブは CYP3A4 を誘導する可能性が示唆された。本試験（試験 103、CTD 第 5 部 3.3.4.7 項参照）は健康被験者にバンデタニブと CYP3A4 の基質であるミダゾラムを併用したとき、ミダゾラムの曝露量に及ぼすバンデタニブの影響を検討する目的で実施した。

第 1 期の 1 日目にミダゾラムシロップ（7.5 mg）を投与した。第 2 期の 1 日目にバンデタニブ（800 mg）を投与した後、最大の酵素誘導効果が期待されるバンデタニブ投与後 8 日目にミダゾラムシロップ（7.5 mg）を投与した。

表 32にミダゾラムを単独投与及びバンデタニブと併用投与したときのミダゾラムの AUC 及び C_{max} の幾何最小二乗平均、その比及び 90%信頼区間を示した。

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（*in vivo*）はないと考えられた。

表 32 ミダゾラム単独投与時及びバンデタニブ併用投与時におけるミダゾラムの AUC 及び C_{max}（試験 103）

パラメータ	投与薬剤	n	幾何最小二乗平均	比 [a] (%)	90% 信頼区間
AUC (ng·h/mL)	バンデタニブ + ミダゾラム	16	89.64	97.87	(92.02～104.10)
	ミダゾラム単独投与	17	91.59		
C_{max} (ng/mL)	バンデタニブ + ミダゾラム	16	33.51	97.35	(87.72～108.04)
	ミダゾラム単独投与	17	34.43		

a ミダゾラム単独投与時の幾何最小二乗平均に対するバンデタニブ併用投与時の幾何最小二乗平均の比

3.8.4 併用投与によるメトホルミンへの影響

In vitro 試験（試験 KMX083［2.1.3.3項参照］）において、バンデタニブは有機カチオントランスポーター2（OCT2）に対する阻害作用を示した。

本試験（試験 102、CTD 第 5 部 3.3.4.6 項参照）は健康被験者（OCT2 の野生型）にバンデタニブと OCT2 の基質であるメトホルミンを併用したとき、メトホルミンの曝露量に及ぼすバンデタニブの影響を検討する目的で実施した。健康被験者に第 1 期の 1 日目にメトホルミン（1000 mg）を単独投与した。第 2 期の 1 日目にバンデタニブ（800 mg）とメトホルミン（1000 mg）を併用投与した。

表 33にメトホルミンを単独投与及びバンデタニブと併用投与したときのメトホルミンの AUC 及び C_{max} の幾何最小二乗平均、その比及び 90%信頼区間を示した。健康被験者（OCT2 の野生型）において、バンデタニブとメトホルミン（OCT2 の基質）を併用したとき、メトホルミンの AUC 及び C_{max} はそれぞれ 74%及び 50%増加し、メトホルミンの CL_R は 52%減少した（表 34）。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。

表 33　メトホルミン単独投与時及びバンデタニブ併用投与時におけるメトホルミンの AUC 及び C_{max}（試験 102）

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

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

表 34　メトホルミン単独投与時及びバンデタニブ併用投与時におけるメトホルミンの CL_R（試験 102）

パラメータ	要約統計量	メトホルミン単独投与 N = 14	バンデタニブ+メトホルミン N = 13
CL_R (L/h)	幾何平均	36.1	17.3
	CV%	23.3	30.8

3.8.5　併用投与によるジゴキシンへの影響

In vitro 試験（試験 KMN096［2.1.3.2項参照］）において、バンデタニブは P-糖タンパク質（Pgp）に対して弱い阻害作用を示した。バンデタニブは Pgp の阻害剤であることが示唆されたため、Pgp の基質であるジゴキシンの体内動態に影響を及ぼす可能性がある。

本試験（試験 100、CTD 第 5 部 3.3.4.4 項参照）は、健康被験者にバンデタニブと Pgp の基質であるジゴキシンを併用したときのジゴキシンの曝露量に及ぼすバンデタニブの影響を検討する目

的で実施した。健康被験者に第 1 期の 1 日目にジゴキシン（0.25 mg）を単独投与した。第 2 期の 1 日目にバンデタニブ（300 mg）とジゴキシン（0.25 mg）を併用投与した。

表 35にジゴキシンを単独投与及びバンデタニブと併用投与したときのジゴキシンの AUC, $AUC_{(0-t)}$及び C_{max} の幾何最小二乗平均、その比及び 90%信頼区間を示した。

健康被験者において、バンデタニブとジゴキシン（Pgp 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。

表 35　ジゴキシン単独投与時及びバンデタニブ併用投与時におけるジゴキシンの AUC、$AUC_{(0-t)}$ 及び C_{max}（試験 100）

パラメータ	投与薬剤	n	幾何最小二乗平均	比 [a] (%)	90%信頼区間
AUC (ng·h/mL)	バンデタニブ + ジゴキシン	4	24.32	119.01	(102.13～138.68)
	ジゴキシン単独投与	5	20.43		
$AUC_{(0-t)}$ (ng·h/mL)	バンデタニブ + ジゴキシン	14	15.92	122.61	(112.14～134.05)
	ジゴキシン単独投与	14	12.98		
C_{max} (ng/mL)	バンデタニブ + ジゴキシン	14	1.288	129.46	(109.93～152.46)
	ジゴキシン単独投与	14	0.9950		

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

3.8.6　オメプラゾール及びラニチジンとの併用投与による影響

バンデタニブはpH依存性の溶解性を示すため、プロトンポンプ阻害剤（PPI）やヒスタミンH2受容体拮抗薬と併用するとバンデタニブの体内動態に影響を及ぼす可能性がある。

本試験（試験101、CTD第5部3.3.4.5項参照）は健康被験者にバンデタニブとPPIであるオメプラゾールを併用したとき、バンデタニブの曝露量に及ぼすオメプラゾールの影響を検討する目的で実施した。健康被験者に1日目の朝にバンデタニブ（300 mg）を単独投与した。また、オメプラゾール併用群において1日目から4日目の朝にオメプラゾール（40 mg）を投与し、5日目の朝にバンデタニブ（300 mg）とオメプラゾール（40 mg）を併用投与した。

表 36にバンデタニブを単独投与及びオメプラゾールと併用投与したときのバンデタニブの $AUC_{(0-t)}$及び C_{max} の幾何最小二乗平均、その比及び 90%信頼区間を示した。

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、本薬の 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。

表 36　バンデタニブ単独投与時及びオメプラゾール併用投与時におけるバンデタニブの $AUC_{(0-t)}$ 及び C_{max}（試験 101）

パラメータ	投与薬剤	n	幾何最小二乗平均	比 [a] (%)	90%信頼区間
$AUC_{(0-t)}$ (ng·h/mL)	バンデタニブ 単独投与	16	20010		
	バンデタニブ + オメプラゾール	14	18780	93.87	(88.63～99.42)
C_{max} (ng/mL)	バンデタニブ 単独投与	16	178.7		
	バンデタニブ + オメプラゾール	14	151.1	84.52	(74.51～95.88)

a　バンデタニブ単独投与時の幾何最小二乗平均に対するオメプラゾール併用投与時の幾何最小二乗平均の比

本試験では、健康被験者にバンデタニブとヒスタミンH_2受容体拮抗薬であるラニチジンを併用したときのバンデタニブの曝露量に及ぼすラニチジンの影響も検討した。健康被験者に1日目の朝にバンデタニブ（300 mg）を単独投与した。また、ラニチジン併用群において1日目の夕方にラニチジン（150 mg）を投与し、2日目の朝にバンデタニブ（300 mg）とラニチジン（150 mg）を併用投与した。

表 37にバンデタニブを単独投与及びラニチジンと併用投与したときのバンデタニブの$AUC_{(0-t)}$及びC_{max}の幾何最小二乗平均、その比及び90%信頼区間を示した。

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。

表 37　バンデタニブ単独投与時及びラニチジン併用投与時におけるバンデタニブの $AUC_{(0-t)}$ 及び C_{max}（試験 101）

パラメータ	投与薬剤	n	幾何最小二乗平均	比 [a] (%)	90%信頼区間
$AUC_{(0-t)}$ (ng·h/mL)	バンデタニブ 単独投与	15	19920		
	バンデタニブ + ラニチジン	16	20200	101.43	(96.13～107.03)
C_{max} (ng/mL)	バンデタニブ 単独投与	16	155.7		
	バンデタニブ + ラニチジン	17	168.2	108.05	(95.80～121.86)

a　バンデタニブ単独投与時の幾何最小二乗平均に対するラニチジン併用投与時の幾何最小二乗平均の比

3.8.7 併用投与によるワルファリンへの影響

3.8.7.1 バンデタニブとワルファリンとの薬物動態学的相互作用の可能性

S-ワルファリン（薬理学的活性を示すエナンチオマー）は主に CYP2C9 によって代謝される。一方、R-ワルファリンは主に CYP1A2 によって代謝されるが、一部 CYP3A4 が関与する。バンデタニブはこれらの CYP 分子種に対して阻害作用を示さない。また、*in vitro* 試験では、バンデタニブの CYP 誘導作用が示唆されたが、臨床試験において CYP3A4 基質の曝露量を低下させることはなかった（3.8.3.3項参照）。このことからワルファリン誘発性の出血傾向を増強するような薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと予測される。

3.8.7.2 バンデタニブとワルファリンとの薬力学的相互作用の可能性

健康被験者を対象とした試験 12（2.1.5.4項参照）において、バンデタニブはプロトロンビン時間に影響を及ぼさなかったことから、ワルファリン誘発性の出血傾向を増強するような薬力学的相互作用が生じる可能性は低いと予測される。

3.9 バンデタニブと QTc 間隔の関係

3.9.1 要約

- 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 PPK 解析を実施するとともに、曝露量とバンデタニブに関連のある有害事象との関連性について検討を行った。PPK 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 補正）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。
- 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 補正及び Fridericia 補正）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、投与開始後 28 日以降では QTc 間隔の更なる増加は認められなかった（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。

3.9.1.1 バンデタニブとオンダンセトロンの併用投与したときの QTc 間隔への影響

試験 21 では、健康成人被験者を対象としてバンダテニブの単回経口投与とオンダンセトロン[I]（悪心及び嘔吐の予防又は治療に用いられる 5-HT_3 拮抗薬であり、体重換算した用量が 16 mg を

I 国内のオンダンセトロンの静脈内投与の承認用量は 1 日 1 回 4 mg（適宜増減可）である。

超えた場合，QT 延長のリスクが上昇することが知られている）の単回静脈内投与を併用した時の心筋脱分極に対する薬力学的作用を検討した（2.1.5.7項参照）。

オンダンセトロン 32 mg の単独投与はプラセボ投与と比較して、投与開始 30 分後に平均 QTc 間隔（Bazett 補正）が最大 12.45 ms 延長していた（表 38）。また、オンダンセトロンの投与開始 1 時間後には、平均 QTc 間隔の差はプラセボ群と比較して約 4.73 ms となり、オンダンセトロンの QTc 延長作用は減弱していた。

表 38　オンダンセトロン又はプラセボの投与開始 15 分後、30 分後、及び 1 時間後の QTc 間隔（Bazett 補正）のベースライン値からの差、並びに群間の差（試験 21）

QTc 間隔のベースライン値からの変化	オンダンセトロン群		プラセボ群		差の推定値 [a]	90%信頼区間 [b]
	例数	最小二乗平均値	例数	最小二乗平均値		
投与開始 15 分後の QTc 間隔 (ms)	24	13.2	23	2.8	10.39	5.15～15.63
投与開始 30 分後の QTc 間隔 (ms)	24	11.0	23	-1.5	12.45	7.12～17.78
投与開始 1 時間後の QTc 間隔 (ms)	24	5.2	23	0.5	4.73	0.41～9.05

a　差=オンダンセトロン群－プラセボ群
b　両側検定
第 5 部 3.3.4.2 項 D4200C00021 試験の治験総括報告書の表 22 を参照

バンデタニブ 700 mg を単回経口投与し、その 6 時間後にオンダンセトロン 32 mg を 15 分以上かけて静脈内投与したところ、バンデタニブ単独投与と比較して、平均 QTc 間隔（Bazett 補正）が 10.84 ms 延長していた（オンダンセトロンの投与完了時点）。その時点で、バンデタニブとオンダンセトロンの併用投与時の平均 QTc 間隔（Bazett 補正）はベースライン値と比較して 22.3 ms 延長していた。また、オンダンセトロンの投与開始 1 時間後には、平均 QTc 間隔の差はプラセボ群と比較して 0.85 ms となり、オンダンセトロンの QTc 延長作用は減弱していた（表 39）。

表 39　バンダテニブ投与 6 時間後にオンダンセトロン又はプラセボを投与したときの QTc 間隔（Bazett 補正）のベースライン値からの差、並びに群間の差（試験 21）

QTc 間隔のベースライン値からの変化	バンダテニブ+オンダンセトロン群		バンダテニブ+プラセボ群		差の推定値 [a]	90%信頼区間 [b]
	例数	最小二乗平均値	例数	最小二乗平均値		
投与開始 6 時間 15 分後の QTc 間隔 (ms)	23	22.3	23	11.4	10.84	4.39～17.29
投与開始 6 時間 30 分後の QTc 間隔 (ms)	24	17.5	24	13.1	4.48	-1.05～10.00
投与開始 7 時間後の QTc 間隔 (ms)	24	14.1	24	13.3	0.85	-4.74～6.44

a　差=併用(バンダテニブ+オンダンセトロン)投与－単独(バンダテニブ+プラセボ)投与
b　両側検定
第 5 部 3.3.4.2 項 D4200C00021 試験の治験総括報告書の表 23 を参照

以上より、バンデタニブ 700 mg 単回経口投与後にオンダンセトロン 32 mg を 15 分以上かけて静脈内投与したとき、バンデタニブによる QTc 間隔延長作用に対するオンダンセトロンの影響は相加的であり、オンダンセトロンの投与開始 1 時間後にはその影響はほぼ消失することが示唆された。

4. 特別な試験

バンデタニブの臨床試験プログラムにおいて、本項に記載すべき特別な試験は実施していない。

5. 付録

表 40 バンデタニブの臨床薬理試験の概要表

試験の分類	試験番号 実施国 相	主要目的	被験者及び例数	用量	試験デザイン	試験結果と結論
安全性と忍容性	D4200C00001 6474IL/0001 （試験 01） 米国、オーストラリア 第 I 相	固形悪性腫瘍患者におけるバンデタニブを用量漸増で単回経口投与したとき、及び腫瘍が進行するまで連日経口投与したときの忍容性及び毒性を評価する（2.1.5.1 項参照）	固形悪性腫瘍患者 77 例	バンデタニブ： 50 mg、 100 mg、 200 mg、 300 mg、 500 mg、 600 mg	用量漸増単回投与を行った後、用量漸増反復投与	300 mg/日までの用量では、投与開始後 28 日間までに認められた有害事象は許容し得るものであり、良好な忍容性が確認された。投与期間によらずバンデタニブの安全性プロファイルはほぼ同様であった。下痢、発疹及び高血圧が用量制限毒性（DLT）であった。薬剤に関連する有害事象は概ね回復した。QTc 間隔の延長が用量漸増期で認められ、拡大コホート期（バンデタニブを 100 mg 又は 300mg の用量で連日経口投与）で詳細に検討した。QTc 延長に関連する症状を報告した症例は認められなかった。本試験では客観的な PR 例（RECIST 基準）はなかった。SD は全用量で評価し 13～50%の患者で認められた。 また、血漿中バンデタニブ濃度は反復投与開始後 28 日以降に定常状態に到達することが示唆された。本試験における拡大コホートから得られたデータを評価したところ、血漿中バンデタニブ濃度と QTc 延長との間に概ね線形な関係が認められた。QTc 間隔延長及び DLT を詳細に検討した結果、検討した対象集団において、バンデタニブは 300 mg の用量まで忍容であると判断された。

表 40　バンデタニブの臨床薬理試験の概要表

試験の分類	試験番号 実施国 相	主要目的	被験者及び例数	用量	試験デザイン	試験結果と結論
安全性及び忍容性	D4200C00043 TVE-15-11 （試験 43） 日本 第 I 相	固形悪性腫瘍患者を対象にバンデタニブを用量漸増で単回及び反復経口投与したときの安全性（忍容性）及び毒性所見の評価を行う（2.1.5.2 項参照）	固形悪性腫瘍患者 18 例	バンデタニブ： 100 mg、 200 mg、 300 mg、 400 mg	非無作為化、非盲検	本試験で忍容性が確認された最高用量は 300 mg/日であった。本試験に組入れられた NSCLC 患者は 9 例であり、そのうち 4 例で PR が認められた。これら PR 例のうち 3 例は 200 mg/日群、1 例は 300 mg/日群（男性 3 例、女性 1 例）であった。4 例とも、200 mg/日から 100 mg/日へ、あるいは 300 mg/日から 200 mg/日へ減量を要したが、減量後もバンデタニブの効果は持続した。多く認められた有害事象は、発疹 NOS（14 例）、下痢 NOS（12 例）、心電図 QT 補正間隔延長（12 例）、蛋白尿（11 例）及び疲労（9 例）であった。 なお、本試験の治験実施計画書では、最大耐量（MTD）を忍容性が確認されなかった最低用量と定義している。
薬物動態及び忍容性	D4200L00004 （試験 04） 中国 第 I 相	中国人固形悪性腫瘍患者にバンデタニブを用量漸増で反復経口投与したときの薬物動態を評価する（2.1.5.3項参照）	固形悪性腫瘍患者 36 例	バンデタニブ：100 mg を隔日投与、100 mg 又は 300 mg を 1 日 1 回投与	用量漸増反復投与試験	本試験で検討した用量範囲では、バンデタニブの曝露量は用量にほぼ比例して増加した。バンデタニブの経口クリアランスは約 8.5 L/h と比較的小さく、分布容積は約 2000 L と大きかった。消失半減期は約 9 日と長かった。血漿中バンデタニブ濃度は反復投与開始後 29 日以降に定常状態に到達するものと考えられた。単回投与に比べ、定常状態におけるバンデタニブの曝露量は約 10 倍高値を示した。バンデタニブの体内動態に、中国人、欧米人、日本人の間で著明な差異は認められなかった。中国人固形悪性腫瘍患者では約 13 ms の QTc 間隔の延長が認められた。血漿中バンデタニブ濃度が増加したとき、QTc 間隔の延長はプラトーに達した。

表 40　バンデタニブの臨床薬理試験の概要表

試験の分類	試験番号 実施国 相	主要目的	被験者及び例数	用量	試験デザイン	試験結果と結論
安全性及び忍容性	D4200C00012 6474IL/0012 （試験 12） UK 第 I 相	健康男性被験者にバンデタニブを用量漸増にて単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する（2.1.5.4 項参照）	健康男性被験者 23 例	バンデタニブ： 300 mg、 400 mg、 800 mg、 1200 mg	用量漸増単回投与試験	健康男性被験者にバンデタニブを 300～1200 mg の用量で単回経口投与したとき、忍容性は良好であった。QTc 間隔の延長が認められたことから、1200 mg 以上の用量では臨床上問題となり得る事象として QTc 延長が挙げられた。バンデタニブを 300～1200 mg の用量で経単回経口投与したとき、バンデタニブの体内動態は概ね線形であることが示唆された。
薬物動態	D4200C00015 6474IL/0015 （試験 15） フランス 第 I 相	バンデタニブを単回経口投与したときの体内動態に及ぼすイトラコナゾール（CYP3A4 阻害剤）併用の影響を検討する（2.1.5.5 項参照）	健康男性被験者 16 例	バンデタニブ：300 mg を単回投与 イトラコナゾール：200 mg を 1 日 1 回投与	無作為化、非盲検、2 期クロスオーバー試験	バンデタニブ単独投与に比べ、イトラコナゾールとの併用によって、バンデタニブの $AUC_{(0\text{-}504)}$は 9%と僅かながら有意な増加が認められた。C_{max} にはイトラコナゾールとの併用による有意な影響は認められなかった。レトロスペクティブに実施した PK/PD モデル解析の結果、バンデタニブをイトラコナゾールと併用した場合においても、QTc 間隔延長に関連する臨床上のリスクを増大することはないと予測された。 イトラコナゾールとの併用により、バンデタニブの t_{max} 及び V_{ss}/F への影響は僅かであった。イトラコナゾールとの併用により、$t_{½}$は僅かに増加し、CL/F は僅かに減少した。バンデタニブ併用時及び非併用時のイトラコナゾール及び水酸化イトラコナゾールの曝露量は、同一のイトラコナゾールの用法用量が用いられた他の臨床試験成績とほぼ同程度であった。 バンデタニブを 300 mg の用量で単独投与したとき、イトラコナゾール（200 mg/日）と併用投与したときのいずれにおいても忍容性は良好であった。バンデタニブをイトラコナゾールと併用しても、QTc 間隔延長に関連する臨床上のリスクを増大することはないと予測された。

表 40　バンデタニブの臨床薬理試験の概要表

試験の分類	試験番号 実施国 相	主要目的	被験者及び例数	用量	試験デザイン	試験結果と結論
薬物動態	D4200C00016 6474IL/0016 (試験 16) ドイツ 第 I 相	バンデタニブを単回経口投与したときの体内動態に及ぼす肝機能障害の影響を検討する（2.1.5.6 項参照）	計 45 例を試験に組み込み、そのうち 30 例がバンデタニブの投与を受けた。 内訳： 健康被験者 8 例 軽度肝機能障害者 8 例 中等度肝機能障害者 8 例 重度肝機能障害者 6 例	バンデタニブ：800 mg	非盲検、並行群間比較試験	バンデタニブの AUC には、健康被験者群といずれの肝機能障害者群との間で統計学的に有意な差は認められなかった。一方、バンデタニブの C_{max} には、健康被験者群と軽度あるいは中等度肝機能障害者群の間に統計学的に有意な差は認められなかったものの、健康被験者に比べ、重度肝機能障害者では C_{max} は有意に低かった。健康被験者に比べて、中等度あるいは重度肝機能障害者においてバンデタニブの V_{ss}/F 及び $t_{½}$は高値を示した。肝機能障害によって、*N*-脱メチル体の曝露量は低下した。*N*-オキシド体の曝露量は重度肝機能障害者においてのみ高値を示した。バンデタニブを 800 mg の用量で投与したときの忍容性は、健康被験者及び軽度、中等度及び重度の肝機能障害者のいずれにおいても良好であった。

表 40　バンデタニブの臨床薬理試験の概要表

試験の分類	試験番号 実施国 相	主要目的	被験者及び例数	用量	試験デザイン	試験結果と結論
薬力学	D4200C00021 6474IL/0021 (試験 21) フランス 第 I 相	バンデタニブの単回経口投与及びオンダンセトロンの単回静脈内投与を併用したときの心筋の再分極に対する薬力学的作用を評価する（2.1.5.7 項参照）	健康男性被験者 28 例	バンデタニブ：700 mg オンダンセトロン： 32 mg	2 期から成る無作為化、プラセボ対照二重盲検、4 期クロスオーバー試験	バンデタニブ投与後、QTc 間隔の延長が認められ、さらにオンダンセトロンを投与することで QTc 間隔に対する一過性の相加効果が認められた。オンダンセトロンとの併用による相加効果は最大 10.84 ms（オンダンセトロンの 15 分間持続投与終了時点）であり、この時点の QTc 間隔の延長は 22.3 ms であった。この程度の QTc 間隔の延長が臨床上の問題となる可能性は低いと考えられた。オンダンセトロンを単独投与したとき、QTc 間隔は最大 12.45 ms の延長が認められた。オンダンセトロン QTc 間隔に対する影響はバンデタニブとの併用により最大 10.84 ms であり、オンダンセトロンをバンデタニブと併用した場合、バンデタニブによる QTc 間隔の延長作用に対するオンダンセトロン併用による上乗せ効果は相加的なあるいはそれ以下の影響であった。 バンデタニブの曝露量には、バンデタニブ単独投与及びオンダンセトロンとの併用でほとんど差異は認められず、オンダンセトロンがバンデタニブの体内動態に影響を及ぼさないことが示唆された。一方、オンダンセトロン単独投与に比べ、バンデタニブとの併用の方が、オンダンセトロンの初期血漿中濃度を増加させたが、AUC には明らかな影響は認められず、バンデタニブがオンダンセトロンの体内動態に著しい影響を及ぼさないことが示唆された。バンデタニブを 700 mg の用量で単独投与又はオンダンセトロン（32 mg）と併用投与したとき、いずれの場合においても忍容性は良好であった。

表 40　バンデタニブの臨床薬理試験の概要表

試験の分類	試験番号 実施国 相	主要目的	被験者及び例数	用量	試験デザイン	試験結果と結論
薬物動態	D4200C00022 6474IL/0022 (試験 22) ドイツ 第 I 相	バンデタニブの体内動態に及ぼす腎機能障害の影響を検討する（2.1.5.8 項参照）	計 37 例を試験に組み込み、そのうち 32 例がバンデタニブの投与を受けた。 内訳： 健康被験者 10 例 軽度腎機能障害者 6 例 中等度腎機能障害者 10 例 重度腎機能障害者 6 例	バンデタニブ：800 mg	非盲検、並行群間比較試験	重度腎機能障害者（CrCL：30 mL/min 未満）においては、健康被験者との比較で非結合型バンデタニブの AUC に 2 倍以上の差を否定できなかった。軽度及び中等度腎機能障害者では、非結合型バンデタニブの AUC は健康被験者に比べそれぞれ 46%及び 62%高値を示した。腎機能障害者において、非結合型バンデタニブの C_{max} に臨床上問題となる影響は認められなかった。バンデタニブの血漿蛋白結合率はいずれの対象集団においてもほぼ 94%であった。*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の血漿中濃度はバンデタニブの吸収とともに増加し、バンデタニブの消失とともに低下した。しかしながら、AUC にはバンデタニブと代謝物で差があり、健康被験者での AUC は *N*-脱メチル体がバンデタニブの約 8%、*N*-オキシド体がバンデタニブの約 1.5%であった。*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の AUC は健康被験者に比べ、重度腎機能障害者では増加した。バンデタニブを 800 mg の用量で投与したときの忍容性は、健康被験者及び軽度、中等度及び重度腎機能障害者のいずれにおいても良好であった。
薬物動態（バイオアベイラビリティ）	D4200C00024 6474IL/0024 (試験 24) UK 第 I 相	バンデタニブの体内動態に及ぼす食事の影響を検討する（2.1.5.9項参照）	健康被験者 計 16 例（男性：15 例、女性：1 例）	バンデタニブ：300 mg	無作為化、非盲検、3 期クロスオーバー試験	バンデタニブの曝露量は食事による影響を受けないことが示された。また、バンデタニブの曝露量における個体内変動は概ね小さいことが示唆された。すなわち、AUC の個体内標準偏差は 0.08、C_{max} の個体内標準偏差は 0.11 であった。バンデタニブを 300 mg の用量で空腹時又は食後投与したとき、いずれの条件においても忍容性は良好であった。

表 40　バンデタニブの臨床薬理試験の概要表

試験の分類	試験番号 実施国 相	主要目的	被験者及び例数	用量	試験デザイン	試験結果と結論
薬物動態（代謝・排泄）	D4200C00025 6474IL/0025 (試験 25) UK 第 I 相	[^{14}C]-バンデタニブを 800 mg の用量で単回経口投与したときの吸収、代謝及び排泄を評価する（2.1.5.10 項参照）	健康男性被験者 4 例	[^{14}C]- バンデタニブ： 800 mg	非無作為化、非盲検試験	[^{14}C]-バンデタニブを 800mg の用量で単回経口投与したとき、得られた薬物動態パラメータは同様にバンデタニブを 800 mg の用量で投与した他の臨床試験成績とほぼ一致していた。血漿中バンデタニブ濃度はいずれの採血時点においても血漿中総放射能濃度より低く、循環血中に代謝物が存在していることが示唆された。放射能の排泄率は糞で 44%、尿で 25%であったことから、放射能は胆汁及び尿の両方の経路により排泄されることが示された。血漿、尿及び糞中に、バンデタニブ、*N*-オキシド体並びに *N*-脱メチル体が検出された。尿糞中には、*N*-オキシド体及び *N*-脱メチル体以外の微量代謝物（グルクロン酸抱合体）が存在していた。[^{14}C]-バンデタニブを 800 mg の用量で単回経口投与したときの忍容性は良好であった。
薬物動態	D4200C00026 6474IL/0026 (試験 26) フランス 第 I 相	バンデタニブを単回経口投与したときの体内動態に対するリファンピシン（CYP3A4 誘導剤）併用投与の影響を検討する（2.1.5.11 項参照）	健康男性被験者 18 例	バンデタニブ：300 mg を単回投与 リファンピシン：600 mg を 1 日 1 回投与	無作為化、非盲検、2 期クロスオーバー試験	バンデタニブ（用量：300 mg）単独投与に比べ、リファンピシンとの併用投与時に、$AUC_{(0\text{-}504)}$の統計学的に有意な 39.9%の減少が認められた。ただし、バンデタニブ単独投与、リファンピシンとの併用時ともに、C_{max} に差異は認められなかった。バンデタニブ単独投与時に比べ、リファンピシン併用時の方が、*N*-脱メチル体の $AUC_{(0\text{-}504)}$及び C_{max} は高値を示した（$AUC_{(0\text{-}504)}$：266.0%、C_{max}：414.3%）。また、*N*-オキシド体の C_{max} は、バンデタニブ単独投与時に比べ、リファンピシン併用時の方が 178.9%高値を示した。 本試験成績から、バンデタニブとリンファピシンとの間には薬物動態学的相互作用があることが示された。リファンピシンを 600 mg の用量で 31 日間反復投与したとき忍容性は良好であった。また、バンデタニブを単独投与又はリファンピシンと併用投与したとき、いずれの条件においても忍容性は良好であった。

表 40　バンデタニブの臨床薬理試験の概要表

試験の分類	試験番号 実施国 相	主要目的	被験者及び例数	用量	試験デザイン	試験結果と結論
IVIVC（*in vitro-in vivo* 相関）	D4200C00030 6474IL/0030 (試験 30) US 第 I 相	バンデタニブの経口液剤及び 4 種の錠剤変種を投与したときのバンデタニブの血漿中濃度推移を評価する（2.1.5.12 項参照）	健康被験者 計 23 例（男性：21 例、女性：2 例）	バンデタニブ：300 mg	無作為化、非盲検、不完全クロスオーバー試験	バンデタニブ錠のいずれの錠剤変種においても、バンデタニブの曝露量に著しい差異は認められなかった。 さらに、*in vitro*－*in vivo* 相関（IVIVC）解析を実施したところ、製剤間で *in vitro* 溶出プロファイルに差異が認められたものの、各製剤を投与したときのバンデタニブの体内動態はほぼ同様であることが示された。 バンデタニブの経口液剤及び 4 種の錠剤変種を単回経口投与としたとき、いずれの製剤においても忍容性は良好であった。

2.7.3　臨床的有効性

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 5
1　背景及び概観 7
1.1　甲状腺髄様癌における RET 遺伝子の活性化変異並びに EGFR チロシンキナーゼ及び VEGFR チロシンキナーゼを介したシグナル伝達系の役割 8
1.2　甲状腺髄様癌におけるカルシトニン及び癌胎児性抗原の役割 8
1.3　甲状腺髄様癌の現在の治療法の限界 9
1.4　バンデタニブ 10
1.5　バンデタニブの臨床試験プログラムの概観 10
1.5.1　バンデタニブの甲状腺癌を対象とした試験 10
1.6　甲状腺髄様癌を対象に有効性を検討したバンデタニブの試験の概略 11
1.6.1　甲状腺髄様癌を対象とした海外第Ⅱ相試験 12
1.6.2　甲状腺髄様癌を対象とした海外第Ⅲ相試験 12
1.6.3　甲状腺髄様癌患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 13
1.7　試験デザインの特徴に関する概略 14
1.7.1　第Ⅱ相試験 08 及び 68：デザインの概略 14
1.7.2　第Ⅲ相試験 58：デザインの概略 15
1.7.3　第Ⅰ/Ⅱ相試験 98：デザインの概略 15
1.7.4　無作為化及び盲検化 15
1.7.5　用量の選択及び投与のコントロール 15
1.7.6　対象集団の選択 16
1.7.7　有効性評価項目 17
1.7.8　試験期間 18
1.7.9　試験結果の解析 18
2　個々の試験結果の要約 19
2.1　個々の試験の説明的な記述 19
3　全試験を通しての結果の比較と解析 24
3.1　試験対象集団 25
3.1.1　第Ⅲ相比較対照試験：試験 58 25
3.1.1.1　患者の内訳 25
3.1.1.2　人口統計学的特性及び患者背景 26
3.1.2　第Ⅰ/Ⅱ相試験：試験 98 28
3.1.2.1　患者の内訳 28
3.1.2.2　人口統計学的特性及び患者背景 30
3.1.3　第Ⅱ相非対照試験（試験 08 及び試験 68） 31

3.2　全有効性試験の結果の比較検討 32
3.2.1　局所進行又は転移性 MTC の治療におけるバンデタニブ 300 mg 1 日 1 回投与とプラセボの比較（試験 58） 33
3.2.2　有効性の主要評価項目：無増悪生存期間 34
3.2.2.1　無増悪生存期間（試験 58） 34
3.2.2.2　無増悪生存期間（試験 98） 39
3.2.3　有効性の副次的評価項目：客観的奏効率 40
3.2.3.1　客観的奏効率（試験 58） 40
3.2.3.2　客観的奏効率（試験 98） 42
3.2.4　有効性の副次的評価項目：病勢コントロール率 46
3.2.4.1　病勢コントロール率（試験 58） 46
3.2.4.2　病勢コントロール率（試験 98） 46
3.2.5　有効性の副次的評価項目：奏効期間 46
3.2.5.1　奏効期間（試験 58） 46
3.2.5.2　奏効期間（試験 98） 47
3.2.6　有効性の副次的評価項目：全生存期間（試験 58） 47
3.2.7　有効性の副次的評価項目：生化学的反応（カルシトニン及び癌胎児性抗原）（試験 58） 48
3.2.8　PRO の副次的評価項目：疼痛が悪化するまでの期間（試験 58） 50
3.2.9　局所進行又は転移性 MTC の治療におけるバンデタニブ 300 mg 又は 100 mg の 1 日 1 回投与（試験 08 及び試験 68） 53
3.2.9.1　試験 08 53
3.2.9.2　試験 68 54
3.3　部分集団における結果の比較 54
3.3.1　PFS のサブグループ解析 54
3.4　主な有効性結果の要約 57
4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 59
5　効果の持続、耐薬性 62
6　付録 63

表目次

表 1　甲状腺髄様癌に対するバンデタニブの有効性を評価した臨床試験 11
表 2　バンデタニブの甲状腺髄様癌に対する効能・効果を裏付ける臨床試験 13
表 3　人口統計学的特性（Ｉ）（試験 58：FAS） 26
表 4　RET 遺伝子変異の状態（試験 58：FAS） 27
表 5　患者の内訳（試験 98） 29
表 6　患者の内訳（試験 98：病勢進行又は投与 56 週までの追跡データ） 29
表 7　人口統計学的特性（試験 98：安全性解析対象集団） 30
表 8　ベースラインにおける疾患特性（試験 98：安全性解析対象集団） 31

表 9　試験 08、試験 68、試験 98 及び試験 58 に共通する有効性評価項目の結果 32
表 10　有効性の主要結果：試験 58（試験 58：FAS） 34
表 11　PFS の感度分析の結果—解析法（試験 58） 37
表 12　PFS の感度分析の結果—PFS の算出条件（試験 58：FAS） 38
表 13　病勢進行の要約（試験 98：有効性解析対象集団） 39
表 14　客観的腫瘍縮小効果（試験 58：FAS） 41
表 15　ORR の感度分析（試験 58：FAS） 42
表 16　ORR 及び 95% 信頼区間（試験 98 及び試験 58） 43
表 17　投与 24 週時点の最良総合効果で算出した客観的奏効率（ORR）（試験 98：有効性解析対象集団、及び試験 58：FAS） 43
表 18　OS の感度分析の結果—解析法（試験 58） 48
表 19　CTN の生化学的最良総合効果（試験 58：FAS） 49
表 20　CEA の生化学的最良総合効果（試験 58：FAS） 49
表 21　疼痛が悪化するまでの期間の感度分析の結果（試験 58：FAS） 51
表 22　甲状腺髄様癌患者を対象にバンデタニブの有効性を評価した試験 64
表 23　甲状腺髄様癌患者を対象にバンデタニブの有効性を評価した試験の主な結果 68
表 24　客観的奏効率（24 週時点）（試験 58、FAS） 72
表 25　客観的奏効率（24 週時点）（試験 98、有効性解析対象集団） 72
表 26　PFS（24 週時点）（試験 58、FAS） 72
表 27　PFS（24 週時点）（試験 98、有効性解析対象集団） 72

図目次

図 1　PFS の Kaplan-Meier プロット（試験 58：FAS） 36
図 2　PFS の Kaplan-Meier プロット（試験 98：有効性解析対象集団） 40
図 3　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及びベースラインからの最良変化率（%）（試験 98） 44
図 4　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（%）（試験 58 のバンデタニブ群、無作為割付期：FAS） 45
図 5　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）に達した時点における腫瘍サイズのベースラインからの最良変化率（%）（試験 98） 45
図 6　疼痛が悪化するまでの期間の Kaplan-Meier プロット（試験 58：FAS） 51
図 7　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） 55
図 8　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） 56

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
ARMS	変異特異的増幅システム
bFGF	線維芽細胞成長因子
CEA	癌胎児性抗原
CR	完全奏効（RECIST）
CTCAE	有害事象共通用語規準 3.0 版（米国立衛生研究所・米国国立がん研究所）
CTN	カルシトニン
DCR	病勢コントロール率
DOR	奏効期間
EGFR	上皮増殖因子受容体
FAS	Full analysis set：最大解析対象集団
FMTC	家族性甲状腺髄様癌
ITT	Intention-to-treat
MedDRA	ICH 医薬規制用語集
MEN	多発性内分泌腫瘍症
MTC	甲状腺髄様癌
MTD	最大耐量
NCCN	US National Comprehensive Cancer Network
NSCLC	非小細胞肺癌
ORR	客観的奏効率
OS	全生存期間
PFS	無増悪生存期間
PR	部分奏効
PRO	患者の自己評価による医療効果
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
SD	安定
VEGF	血管内皮増殖因子
VEGFR	血管内皮増殖因子受容体
VEGFR-2	血管内皮増殖因子受容体-2
WHO PS	世界保健機関の performance status

本文書における取り決め

試験番号

本資料で取り上げる主要な治験については、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。ただし、この規定に合致しない用語が、試験の表題に従来から使用されている場合は例外とする。この場合、原則として元の用語を使用するが、新たに被験者について言及する場合は、上記の規定に従って適切に記述する。

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「臨床薬理試験」（臨床概要の 2.7.2 項）の 2.1.5.1 項のデータを参照する場合、「臨床薬理試験 2.7.2.2.1.5.1 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相試験である試験 58 の臨床データカットオフ日は 2009 年 7 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　　背景及び概観

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。甲状腺悪性腫瘍を組織型で分類すると、分化癌（乳頭癌，濾胞癌等）、低分化癌、未分化癌、髄様癌、悪性リンパ腫となる。甲状腺癌は乳頭癌が圧倒的に多く、続いて濾胞癌、髄様癌、未分化癌、悪性リンパ腫、その他の順である。2004 年の統計によると、乳頭癌 92.5%、濾胞癌 4.8%、髄様癌 1.3%、未分化癌 1.4%であった（JSCO 2010）。低分化癌の概念は導入された年代が新しく（以前は分化癌を高分化型、低分化型に分けていた）、今後の報告で新しい疫学的データベースが得られると考えられる。甲状腺腫瘍診療ガイドライン 2010 年版（JSCO 2010）では低分化癌は、「高分化型の濾胞癌ないし乳頭癌と未分化癌との中間的な形態像および生物学的態度を示す濾胞上皮由来の悪性腫瘍」と定義されている。その頻度は 0.3%から高い場合は 15%と地域や施設により差がみられ、その予後は乳頭癌ないし濾胞癌より不良だが未分化癌よりは良好である（術後 5 年生存率は 40～80%と地域や施設によりばらつきがある）。甲状腺髄様癌（以下、MTC）はまれな疾患であるため、米国及び欧州ではバンデタニブが希少疾病用医薬品として承認されている。また、国内においても、本申請に先立って、2013 年 12 月 4 日に厚生労働省より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を受けた（臨床に関する概括評価 2.5.1.4 項参照）。多くの臨床試験においては甲状腺癌の型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 は散発性癌（全症例の 75%）、或い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）という遺伝性症候群のいずれかに属する（25%）。この症候群に属する MTC はいずれも常染色体優性遺伝し、それぞれ特徴的な臨床遺伝型及び表現型を示す。MTC の遺伝形式は、ほぼ全例が MTC を発症する完全浸透を特徴とするが、表現度は様々であり、副腎褐色細胞腫を随伴するのは MEN 2A 型及び MEN 2B 型の患者の 50%にすぎず、副甲状腺過形成を伴うのは MEN 2A 型の患者の 30%にすぎない。MEN 2B 型では全例に気道消化管全体にわたる典型的な神経節腫症が認められる。FMTC 患者は MTC のみを発症する（Wells and Santoro 2009）。散発性 MTC は中年患者で甲状腺の孤立結節にみられることが多いのに対し、遺伝性 MTC は 20 歳未満で診断が下されることが多い（Jimenez et al 2008）。

MTC は早期に治療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）の中央値は 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）。このような患者では従来の化学療法が奏効することは少なく、奏効してもその期間は短いため、甲状腺髄様癌の一次治療として化学療法は推奨されていない（Kloos et al 2009）。

MTC 患者の死因として最も多いのは転移であり、従来の線量の放射線療法及びこれまで検討された化学療法レジメンのすべてに対し、反応は比較的よくない。遺伝性 MTC は散発性 MTC より一般に予後が良い。しかしながら、年齢及び病期を対応させた場合、生存期間に差はなく、散発性 MTC は比較的進行してから診断が下されることが推察される（Orlandi et al 2001）。MTC 患者が治癒するのは、腫瘍が甲状腺に限局している段階で甲状腺切除術を施行した場合に限られる。

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、肺及び骨にも転移する。転移は X 線検査で明らかになることが多いものの、カルシトニン値の上昇で転移を推測でき

る。MTC の多くは頚部及び縦隔に限局している。したがって、病勢の進行を遅くすればこの領域での進行関連症状の発現を遅らせることもできる。進行関連症状としては、嚥下困難、頸部痛、嗄声、及び呼吸困難がある。さらに、肝臓での腫瘍の進行を遅らせれば、進行肝腫瘍の症状の一部の発現を遅らせることも可能である。

1.1　甲状腺髄様癌における RET 遺伝子の活性化変異並びに EGFR チロシンキナーゼ及び VEGFR チロシンキナーゼを介したシグナル伝達系の役割

1990 年代はじめ、rearranged during transfection（RET）癌原遺伝子に生じる活性化変異が遺伝性 MTC の原因であることが明らかにされた（Donis-Keller et al 1993、Mulligan et al 1993、Hofstra 1994）。散発性 MTC の約 80%に RET 遺伝子の体細胞変異がみられるという報告があり（Eng et al 1996）、RET 遺伝子変異が検出されない症例では他の経路を通じた RET チロシンキナーゼの活性化が発症に重要である可能性がある。RET 遺伝子に生じる点突然変異は広範にわたるが、一般的なのは MEN 2A 症例の 85%にみられるコドン 634、ならびに、MEN 2B 症例の 95%及び、散発性 MTC における RET 遺伝子変異の 80%にみられるコドン 918 の変異である（Eng 1999、Castellone and Santoro 2008）。

RET 遺伝子に生じる活性化変異が散発性及び遺伝性 MTC の発症につながる主な分子的要因であるため、RET チロシンキナーゼを介した異常なシグナル伝達を阻害することが MTC に有効と考えられる。なお、進行した MTC の症例において上皮増殖因子受容体（EGFR）及び血管内皮増殖因子受容体（VEGFR）の各チロシンキナーゼの過剰発現がみられ、これらのチロシンキナーゼが転移に関与することが示唆されたことから（Rodriguez-Atona C et al 2010）、これらの受容体チロシンキナーゼを阻害することも MTC に有効である可能性がある。

バンデタニブは MTC 細胞において VEGFR-2、EGFR 及び RET の各チロシンキナーゼリン酸化を阻害することが示されている（Vitagliano et al 2011）。さらにバンデタニブは、*in vitro* で MTC 細胞の増殖を抑制し、MTC 移植マウスにおいて腫瘍増殖を抑制した（Vitagliano et al 2011）（非臨床試験の概括評価 2.4.2 項参照）。

1.2　甲状腺髄様癌におけるカルシトニン及び癌胎児性抗原の役割

MTC 細胞は生合成活性が高く、カルシトニン（CTN）、癌胎児性抗原（CEA）及び複数の生体アミンを分泌する。32 個のアミノ酸から成る蛋白質の CTN は、通常は甲状腺の傍濾胞細胞（「C 細胞」）から分泌され、骨、腎臓、消化管の 3 標的臓器に作用して生物学的効果を発揮する。消化管に対する CTN の作用は厳密にはわかっていないが、血清 CTN 値が異常に高いと症候性の下痢が生じ、これは進行 MTC の特徴である。難治性下痢は一般に CTN 値が 30,000 pg/mL を超えた場合に生じる。甲状腺切除後に血漿 CTN 値を測定すると、残存又は再発 MTC の発見に役立つ（Kloos et al 2009）。

CTN と同様 CEA も徐々に増加し、腫瘍塊又は生合成活性に直接関連するため、非特異的ではあるが有用な腫瘍マーカーである。複数の小規模な試験で、CTN 値が上昇して血清 CEA に異常がみられる患者は、CEA が正常な患者に比べて進行しやすく（Rougier et al 1983）、転移しやすい（Saad et al 1984）ことが示されている。これらのデータから、血清 CEA 値を連続的に測定すると、予後に関する有用な追加情報が得られることが示唆される（Giraudet et al 2008）。

1.3　甲状腺髄様癌の現在の治療法の限界

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。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反応は比較的よくない。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症例シリーズ報告が複数ある（Orlandi et al 2001）。いくつかの試験は、MTC とそれ以外の甲状腺癌の患者も対象に含めており、MTC 患者にとっての重要性は限られたものとなっている。また、対照群を設けている試験はまれである。部分奏効（PR）率は 10～20%であり、生存期間は概して短い。細胞傷害性副作用のために治療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、その客観的奏効率（ORR）も 20%未満である（Lam et al 2010）。このように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）では進行再発甲状腺髄様癌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 年進行再発甲状腺髄様癌に対する欧州のガイドライン（2012 European Thyroid Association Guidelines for Metastatic Medullary Thyroid Cancer）（Schlumberger et al 2012）でも同様にバンデタニブの様な RET および VEGFR チロシンキナーゼ阻害薬を一次治療として推奨している。

また、2012 年の ATA ガイドライン（American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer）（Smallridge et al 2012）や NCCN では進行再発甲状腺未分化癌に対してはパクリタキセル、カルボプラチン、シスプラチン、ドキソルビシンを推奨しているが、パクリタキセル、カルボプラチン、シスプラチンは甲状腺未分化癌では承認されていない。NCCN 及び欧州からの CONSENSUS STATEMENT（European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium）（Pacini et al 2006）では共に進行再発甲状腺分化癌に対しての薬物療法は、臨床試験への参加を除き推奨してない。

国内で甲状腺癌の適応症で承認されている薬剤（放射線ヨード療法を除く）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甲状腺髄様癌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。

1.4 バンデタニブ

バンデタニブは MTC 発症との関連性が示唆されている VEGFR-2、EGFR 及び RET のチロシンキナーゼ活性を *in vitro* で強力に阻害した（IC_{50} 値 0.1 μM 以下）（非臨床試験の概括評価 2.4.2.4 項参照）。

第 I 相用量漸増試験である D4200C00001 試験（試験 01）（臨床薬理試験 2.7.2.2.1.5.1 項参照）及び日本人患者を対象とした第 I 相用量漸増試験の D4200C00043 試験（試験 43）（臨床薬理試験 2.7.2.2.1.5.2 項参照）において、バンデタニブの忍容性が許容される最大耐量（MTD）は 300 mg/日であるとの結論が得られた。これらの試験における用量制限毒性は下痢、皮疹及び高血圧であり、欧米人患者及び日本人患者のいずれにおいても認められた。これらの試験で認められた QT 延長は、無症候性であり、バンデタニブの用量を適宜減量することにより管理可能であったため、投与を継続することが可能であった。

バンデタニブの経口投与により MTC 細胞の増殖が抑制されるという仮説のもとに、無増悪生存期間（PFS）の延長につながる腫瘍細胞の増殖抑制が治療効果の直接的マーカーとなると考えた。さらに、ORR の改善、病勢コントロール率（DCR）の改善、奏効期間（DOR）の延長、OS の延長、血漿 CTN 値又は CEA 値の低下、患者の報告する転帰としての疼痛が増悪するまでの期間の延長、また下痢及び WHO PS の維持等の関連臨床症状の改善が、臨床ベネフィットの根拠を裏付けると考えた。

1.5 バンデタニブの臨床試験プログラムの概観

1.5.1 バンデタニブの甲状腺癌を対象とした試験

MTC 患者におけるバンデタニブの有効性を評価するために 4 試験が実施された（表 1）。

さらに MTC 患者を対象とし、バンデタニブの安全性を評価する第Ⅲ相試験（D4200C00088 試験〔試験 88〕）も完了しているが、有効性が評価項目に含まれていないため、本概要では当該試験結果を記載していない。試験 88 の試験結果については、臨床的安全性 2.7.4 に記載した。

表 1　甲状腺髄様癌に対するバンデタニブの有効性を評価した臨床試験

試験番号	開発の相	対象疾患	バンデタニブの用量	患者数	進捗状況
D4200C00008（試験 08） 海外、非対照、単群	II	遺伝性 MTC	300 mg/日	30	完了
D4200C00068（試験 68） 海外、非対照、単群	II	遺伝性 MTC	100 mg/日	19	完了
D4200C00058（試験 58） 海外、プラセボ対照無作為化	III	MTC（遺伝性及び散発性）	300 mg/日	331（バンデタニブ投与 231 例）	完了
D4200C00098（試験 98） 国内、非対照、単群	I / II	MTC（遺伝性及び散発性）	300 mg/日	14（有効性解析対象症例：13*）	完了

*　バンデタニブの投与を受けた患者 14 例中 1 例において投与開始後の RECIST のデータが得られなかったため、当該症例は有効性解析対象集団から除外された。

本資料では、申請効能・効果の根拠をなす試験 58、試験 98、試験 08、及び試験 68 の結果について考察する。

1.6　甲状腺髄様癌を対象に有効性を検討したバンデタニブの試験の概略

MTC の治療におけるバンデタニブの有効性を検討した臨床プログラム（評価資料）は以下の試験から構成される。

- 試験 08：局所進行又は転移性の遺伝性甲状腺髄様癌患者を対象としてバンデタニブの有効性及び忍容性を検討する 2 期非盲検第Ⅱ相試験
- 試験 68：局所進行又は転移性の遺伝性甲状腺髄様癌患者を対象としてバンデタニブ 100 mg 単独療法の有効性及び忍容性を検討する非盲検第Ⅱ相試験
- 試験 58：切除不能な局所進行又は転移性甲状腺髄様癌患者を対象に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
- 試験 98: 切除不能な局所進行又は転移性甲状腺髄様癌の日本人患者を対象にバンデタニブ 300 mg/日の安全性及び忍容性を検討する非盲検第Ⅰ/Ⅱ相試験

試験 08、試験 58 及び試験 98 ではバンデタニブ 300 mg/日を投与し、試験 68 ではバンデタニブ 100 mg/日を投与して評価した。

評価資料となる試験 58 は、PFS の延長について、バンデタニブの臨床的に意義のある一貫したベネフィットを立証するためにデザインされ、さらに OS の長期追跡調査を計画に含め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において、これらのサブグループ間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重要な副次的評価項目、又は患者の自己評価による医療効果（PRO）によってそれを裏付けた。

- OS
- ORR、DOR、DCR
- 疼痛が悪化するまでの期間

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。本試験の主要評価項目はバンデタニブの安全性、忍容性を検討することであったが、副次的目的において ORR 及び PFS も評価する。

本概要では海外第Ⅱ相試験についても考察するが、バンデタニブの有効性を裏付け、その適切な使用の指針となる結果に限って提示する。一方、日本人 MTC 患者を対象とした唯一の試験である第Ⅰ/Ⅱ相試験である試験 98 の有効性データは少数例ではあるが重要と考え、第Ⅲ相試験 58 の結果と視覚的な比較を行う。そのため、試験 58 の結果と並べて提示することとした。第Ⅱ相試験プログラムで得られた薬物動態及び薬力学的データに関する詳細な議論は、臨床薬理試験 2.7.2.2.1.7.2 項、及び 2.7.2.2.1.7.3 項に要約した。

本有効性の概略では、申請効能・効果を裏付ける評価資料のうち、特に重要となる試験 58 及び試験 98 の結果に重点を置く。

1.6.1 甲状腺髄様癌を対象とした海外第Ⅱ相試験

局所進行又は転移性の遺伝性 MTC 患者を対象にバンデタニブの単独療法を検討した第Ⅱ相試験は 2 試験実施した。

試験 08 は、局所進行又は転移性の遺伝性 MTC 患者 30 例にバンデタニブ 300 mg/日を投与して有効性及び忍容性を検討した 2 期非盲検試験である。本試験は MTC 患者を対象とした最初の試験であった。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（客観的奏効）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（1.7.1項）。

試験 68 は、局所進行又は転移性の遺伝性 MTC 患者 19 例にバンデタニブ 100 mg を 1 日 1 回経口投与して有効性及び忍容性を検討した多施設共同非盲検試験である。本試験は、より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し、バンデタニブの毒性が認められた場合に減量して治療を継続した場合にも、効果の持続が期待できるかどうかを検討するため、試験 58 と並行して実施された（1.7.1項）。

1.6.2 甲状腺髄様癌を対象とした海外第Ⅲ相試験

有効性に関する第Ⅲ相試験プログラムは、局所進行/ 転移性の散発性又は遺伝性 MTC 患者 331 例を対象に、PFS についてバンデタニブ 300 mg/日及びプラセボを比較検討した国際多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相試験から成る。この第Ⅲ相試験における結果は、2 つの第Ⅱ相非対照試験（1.6.1項）のデータによって裏付けられている。

1.6.3 甲状腺髄様癌患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験

国内では、MTC 患者は限られているため、少数例の患者を対象とし安全性及び有効性を検討する第Ⅰ/Ⅱ相試験を計画した。試験 98 は、切除不能な局所進行又は転移性日本人 MTC 患者を対象とした、非盲検第Ⅰ/Ⅱ相試験である。本試験の主要目的はバンデタニブの安全性、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 を評価する。本申請では、日本人 MTC 患者を対象とした唯一の試験である。

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（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少なくとも投与開始日から 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、本概要においては、試験 98 の主な有効性データとして、当該カットオフ時点（2013 年 12 月 10 日時点）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。

申請効能・効果を裏付ける本申請資料の MTC を対象とする 4 試験の試験デザイン及び重要な有効性評価項目を表 2に示す。

表 2 バンデタニブの甲状腺髄様癌に対する効能・効果を裏付ける臨床試験

試験番号・開発の相	患者数	試験デザイン／重要な有効性評価項目
海外で実施されたバンデタニブの第Ⅲ相試験		
試験 58	331 [a]	バンデタニブ（300 mg/日）をプラセボと比較 主要評価項目：PFS 副次的評価項目：ORR、DCR、DOR、OS、CTN、CEA、疼痛が悪化するまでの期間
海外で実施されたバンデタニブの第Ⅱ相試験		
試験 08	30 [b]	バンデタニブ（300 mg/日） 主要評価項目：ORR 副次的評価項目：CTN、症候性反応、無増悪期間、DCR、DOR、WHO PS
試験 68	19 [b]	バンデタニブ（100 mg/日） 主要評価項目：ORR 副次的評価項目：DCR、PFS、DOR、病勢コントロール持続期間、WHO PS、症候性反応、CTN、CEA
国内で実施されたバンデタニブの第Ⅰ/Ⅱ相試験		
試験 98	14[b]（有効性解析対象症例：13）	バンデタニブ（300 mg/日） （主要評価項目：有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、胸部 X 線及び SpO_2） 副次的評価項目：ORR、PFS

試験 08、試験 68 及び試験 58 の治験総括報告書から引用。
a 無作為割付例数.
b 投与例数

1.7　試験デザインの特徴に関する概略

MTC 患者を対象とする臨床試験は、日米欧医薬品規制調和国際会議（ICH）の臨床試験に関するガイダンスに示されている原則に従って計画した。

1.7.1　第Ⅱ相試験 08 及び 68：デザインの概略

海外において、遺伝性 MTC 患者を対象として単群第Ⅱ相試験が 2 試験が実施された。本申請においては、これらの試験で得られた有効性データは評価資料とした。これらの試験のうち最初に実施された試験 08 は非盲検単独投与第Ⅱ相試験であり、遺伝性 MTC 患者にバンデタニブ 300 mg/日を投与したときの有効性を検討した。試験 08 は MTC 患者を対象とした試験としては最初に完了した試験であり、同じく評価資料となる第Ⅲ相試験 58 を実施する根拠をもたらした。各試験の主要評価項目は RECIST ガイドラインによる ORR であった。

試験 08 では 2004 年 11 月 12 日に最初に患者を組み入れた。本試験は、開始用量 300 mg のバンデタニブを評価する 2 段階試験であった。最初に 15 例を組み入れて 3 カ月間追跡し、客観的奏効例数を評価した。これが第 1 期である。第 1 期で部分奏効（PR）又は完全奏効（CR）が 1 例以上認められた場合、第 2 期に移行しさらに 15 例を組み入れることとした。本試験では第 1 期で PR が 1 例に認められたため、第 2 期に移行した。データカットオフ日を 2008 年 2 月 22 日として、30 例全例について少なくとも 1 年間 RECIST ガイドラインに基づく腫瘍評価を実施できるようにした。また、治験実施計画書を改訂し、全例において、改変 RECIST ガイドラインを用いた探索的な独立中央判定を実施することとした。評価資料となる試験 58 で改変 RECIST ガイドラインを採用することになっていたため、試験 08 でそれを用いて最初の評価を実施した。改訂点として、選択基準として最小サイズを追加し、試験中の肝病変「低吸収域（hypodense）」出現の扱い方を変更し、また石灰化病変の測定法を変更した。RECIST ガイドラインのこの改変は、臨床的に重要な病変サイズの変化を臨床的に重要でない変化と区別できるようにするためであり、試験 08 で認められた MTC 病変固有の特徴に基づいて定めたものである。試験 68 でも試験 08 と同様の改変 RECIST ガイドラインを使用した。

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 と並行して実施した。試験 68 のデザインは試験 08 のデザインと多くの点で類似しているが、重要な相違が 2 点ある。試験 68 では RECIST ガイドラインに施した変更がより軽微であったこと、また検討用量をバンデタニブ 100 mg/日とした点である。RECIST ガイドラインの変更点は試験 08 の独立判定で使用したものと似ており、選択基準として最小サイズを追加し、試験中の肝病変「低吸収域（hypodense）」出現の扱い方を変更し、また石灰化病変の測定法を変更した。各実施医療機関での評価としては、標準的な RECIST ガイドラインを用いて奏効率を求めた。

1.7.2 第Ⅲ相試験 58：デザインの概略

試験 58 は、切除不能な局所進行又は転移性の散発性又は遺伝性 MTC 患者にバンデタニブ 300 mg を投与して有効性をプラセボと比較検討した、無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同第Ⅲ相試験であった。

バンデタニブ 300 mg 1 日 1 回経口投与群又はプラセボ群に患者を 2：1 の比で無作為に割り付け、他の中止基準に該当しない限り客観的な病勢進行が確認されるまで盲検下での治験薬投与を継続した。試験開始から最初の 2 週間は毎週患者を観察し、無作為割付から 4 週後、8 週後、及び 12 週後にも観察した。以後（該当する場合は）12 週間毎に観察し、画像による腫瘍評価とともに改変 RECIST ガイドラインを用いた評価を実施した。病勢進行時には盲検下での治験薬投与を中止して開鍵し、非盲検下でのバンデタニブ 300 mg（又は該当する場合は、試験 98 で使用したものと同じバンデタニブ 100 mg 錠を用いて恒久的に減量した用量）の投与を開始する、又は生存状況の追跡調査に進むかを選択可能にした。

1.7.3 第Ⅰ/Ⅱ相試験 98：デザインの概略

試験 98 は、切除不能な局所進行又は転移性甲状腺髄様癌の日本人患者を対象にバンデタニブ 300 mg/日の安全性及び忍容性を検討する単群非盲検第Ⅰ/Ⅱ相試験であった。

国内における MTC 患者数は限られているため、本試験は非盲検非無作為化試験として計画され、日本人患者 10 例以上を組み入れることとした。患者は、バンデタニブの投与を 24 週以上受けた被験者が 10 例（即ち安全性の調査期間は 24 週以上）、かつ測定可能病変を有する被験者 8 例の病勢進行、又は 56 週（いずれか早い方）に達するまで追跡調査することとした。この例数は、日本人 MTC 患者における真の ORR が試験 58 と同じ 45%であると仮定した場合に、得られる 90%信頼区間の幅が±30%の精度で得られるように設定した。

本試験では、試験開始から 4 週間は毎週患者を観察し、以降は、第 253 日目まで 4 週（28 日）毎に実施し、253 日目以降の来院は、12 週（84 日）毎に実施した（ただし、治験実施計画書の改訂 4 で、60 週目の来院の代わりに 56 週目の来院を設定した）。すべての患者について、登録後 84 日毎に画像撮影を実施し RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づいた評価を行った。石灰化した測定可能病変は、他に測定可能病変が認められる限り標的病変として測定しないこととした。

1.7.4 無作為化及び盲検化

試験 58 では、患者をバンデタニブ 300 mg 1 日 1 回経口投与群又はプラセボ 1 日 1 回経口投与群に 2：1 の比で無作為に割り付けた。

1.7.5 用量の選択及び投与のコントロール

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（2.1項）に基づき選択した。すでに第Ⅰ相試験（試験 01 及び試験 43）の結果から、バンデタニブの MTD が 300 mg/日であることが示されており、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た。MTC では 3 種の標的分子すべてが重要であるため、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。遺伝性 MTC 患者

を対象とした第Ⅱ相試験である試験 08 では、バンデタニブの開始用量を 300 mg とし、CTCAE グレード 3 以上の重度の有害事象が発現した場合、バンデタニブ 100 mg 錠（試験 98 で使用したものと同じ）を用いて 200 mg さらには 100 mg まで減量できるようにした。その結果、この投与方法が安全かつ忍容性を有することが明らかになった。さらに、20%の患者で PR（確定）が得られた。

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効果をはっきりと示すにはプラセボ対照群を設定することが必須であった。プラセボ対照群を設定することにより進行 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。さらに、MTC の標準療法又は承認されている治療法がなく、また、これまでに実施されたプロスペクティブな無作為化臨床試験でも何らかのベネフィットが示された標準療法又は化学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。

試験 58 は、遺伝性 MTC 患者の一部で持続的な奏効が認められた試験 08 の結果に基づいて計画した。試験 08 の結果及び MTC の有効な治療法に対する満たされていないニーズを考慮し、試験 58 では全例がバンデタニブの投与を受けられるようにした。つまり、プラセボ群の患者にも、病勢進行後は非盲検下でバンデタニブを投与することを可能とした。さらに、バンデタニブ群で病勢が進行した患者であっても、バンデタニブ投与によるベネフィットが得られる可能性があることから、両群の患者が非盲検下でのバンデタニブの投与を任意選択できるようにした。

試験 98 についても、バンデタニブの開始用量は試験 58 と同じ 300 mg/日とした。欧米人及び日本人患者におけるバンデタニブの MTD は 1 日 300 mg であることが示され、試験 08 と試験 58 で MTC 患者におけるバンデタニブ 1 日 300 mg の有効性と忍容性が海外で認められたことから当該用量を設定した。また、試験 08 や試験 58 と同様に、CTCAE グレード 3 又は 4 の毒性が認められた患者は、200 mg さらには 100 mg まで減量できるようにした。

1.7.6　対象集団の選択

試験 58 は、試験参加時に切除不能で局所進行又は転移性であることを条件とし、遺伝性と散発性の両方の MTC 患者を組み入れた。ベースラインで測定可能病変があり、CTN 値が高いことも条件とした。有効な治療が求められる進行度の高い患者を選択できるような組入れ基準を設定した。

切除不能な局所進行又は転移性の遺伝性又は散発性 MTC であることが組織診で確認されていること、12 週間以上の生存が見込まれること、WHO PS が 0～2、治験実施計画書に規定する測定可能病変があること、CTN が 500 pg/mL 以上（従来の単位）又は 146.3 pmol/L 以上（標準化国際単位）であることが、試験 58 の選択基準であった。

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。腫瘍の RET 遺伝子変異の有無は 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。

試験 58 では当初、対象集団全体に加え RET 遺伝子変異陽性患者におけるバンデタニブの有効性を評価できるよう、もう 1 つの主要解析対象集団を設けることになっていた。しかし盲検下での変異解析実施中に、RET 遺伝子変異状態不明の患者が多いことが明らかになったため（最終解析時点で 41.1%）、もう 1 つの主要解析対象集団は設けないこととした。

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。

1.7.7　有効性評価項目

現在、切除不能な局所進行又は転移性 MTC に有効な治療法はなく、何カ月又は何年にもわたり、病勢進行に伴う症状に対する姑息的手術又は放射線治療が多くの場合行われる。化学療法で奏効が得られることは少なく、奏効した場合も持続期間が短いことから、化学療法は MTC 患者への一次治療として推奨されていない（Kloos et al 2009）。

局所進行及び転移性 MTC 患者のいずれにおいても、病勢進行に伴い症状が認められることがあるため、症状が悪化すると対症療法（外科手術、放射線又は化学療法）が行われる。腫瘍量が大きい患者では、奏効率が腫瘍に対する薬剤の効果を明確に示すため、奏効率が重要な評価項目となるが、腫瘍量が比較的小さい患者では腫瘍の増殖を遅らせることも同様に重要である。さらに CTN 又は CEA 等の腫瘍バイオマーカーの低下も重要である。これらのマーカーが臨床で腫瘍の病勢進行を追跡するためによく用いられているため、また CTN をはじめとする腫瘍が産生する因子は患者の症状に関与しうることから採用した。

以上を考慮して試験 58 の腫瘍評価項目は PFS とし、それ以外の評価項目はすべて副次的又は探索的評価項目とみなした。X 線画像の評価に基づく副次的評価項目は ORR、DCR、DOR 及び OS であり、生化学的反応（CTN 又は CEA）も副次的評価項目とした。

主要な疼痛症状に対するバンデタニブの効果を評価することを事前に副次的評価項目として規定した。疼痛が悪化するまでの期間の評価にあたり、臨床的に重要な鎮痛薬使用の増加について考慮した複合評価項目とした。この評価項目は、ベースラインで疼痛があった患者だけでなく全患者で測定し、疼痛の評価には標準的なバリデーション済みの評価尺度である簡易疼痛調査票を使用した。試験開始時点では疼痛が悪化するまでの期間と鎮痛薬使用を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。この疼痛が悪化するまでの期間は 3 カ月毎に評価した。

試験 98 の主要目的は安全性及び忍容性の評価であるが、有効性も評価可能にするため、副次的目的に有効性の検討も含めて、測定可能病変を有する患者を組み入れることとした。副次的評価項目としては ORR、PFS とし、試験 58 の結果との視覚的な比較を行うことによりバンデタニブの日本人患者における有効性を評価することとした。

1.7.8　試験期間

試験 58 では、無作為割付けした治験薬は、治験担当医師により病勢進行が確認されるまで（又はその他の中止基準に該当するまで）投与を継続した。すべての患者（バンデタニブ群及びプラセボ群）で、病勢が進行した時点で盲検下での治験薬投与を中止して開鍵し、非盲検下でのバンデタニブ 300 mg（又は該当する場合は恒久的に減量した用量）の投与を開始するか、又は生存状況の追跡調査に進むかを選択できるようにした。患者全体の 50%以上が死亡する時点まで生存状況の追跡調査を継続する。

試験 98 では、試験 58 と同様、バンデタニブは、客観的病勢進行に至るか、他の中止基準（毒性、同意撤回等）いずれかに合致するまで投与することとした。主要評価項目である安全性及び忍容性の評価にあたり、試験 58 で多くの有害事象が最初の 24 週以内に認められていたことから、安全性解析対象例の 10 例以上に少なくとも 24 週間はバンデタニブが投与されていることを基本条件とした。一方、副次的評価項目である有効性については試験 58 で客観的奏効が認められた患者の約 80%が、バンデタニブ投与開始後 56 週以内に奏効が認められたことから、試験 98 の有効性評価期間を 56 週と設定すれば、少なくとも 1 例の奏効例を確認できると予測した。以上より、試験 98 の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。

1.7.9　試験結果の解析

試験 58 の統計手法の詳細については、統計解析計画書を参照のこと（第 5 部 3.5.1.1 項、試験 58 の治験総括報告書、添付資料 12.1.9 参照）。

試験 58 の有効性データは、病勢進行のイベントが 90 例以上みられた時点で解析することとした。有効性の結果は、無作為割付された治療内容に基づき、intention-to-treat（ITT）法で解析した。有効性の主要解析対象集団は最大解析対象集団（Full analysis set；FAS）とした。

名目両側有意水準を 5%とした。OS に関しては名目有意水準を調整し、OS の 2 回目解析（OS の最終解析）を行えるようにした。OS の最終解析は、無作為割付例の 50%超が死亡（死因は問わない）した時点で実施する。現時点での OS 解析は、2 回予定しているうちの 1 回目の OS 解析であった。

本試験の主要評価項目は PFS とした。PFS の主要解析にはログランク検定を使用し、治験薬投与中、治験薬投与中止後、又は非盲検下でのバンデタニブ初回投与後に実施した画像も含め、入手できたすべての画像について、RECIST ガイドラインを用いて画像中央判定された PFS に基づいて解析した。それ以外の PFS 導出法は、主要解析を裏付ける感度分析の一部とみなした。

ログランク検定を用いた PFS のサブグループ別解析を実施した。開鍵前に規定したサブグループは、RET 遺伝子変異の有無、CTN 倍加時間、CEA 倍加時間、前治療数、直近の前治療に対する反応、MTC の状態、性別、試験開始時の病期／extent of disease、ベースラインの WHO PS、人種、ベースラインの p-VEGF、ベースラインの p-VEGFR-2、ベースラインの p-bFGF（血漿中塩基性線維芽細胞成長因子）であった。

ORR、24 週時の DCR 及び生化学的反応は、治療効果のみを共変量としたロジスティック回帰で解析した。画像中央判定で病勢進行が確認される前に非盲検下での投与を受けた場合には、非盲検下での評価も含めて ORR 及び DCR を求めた。ORR 及び 24 週時の DCR に関しては感度分析も実施した。DOR は集計のみとし、検定を用いた統計解析は行わなかった。OS は、初回解析

では PFS と同様に解析しており、2 回目の解析でも同一の方法を用いる予定である。OS についても感度分析を実施した。

PRO データでは、疼痛が悪化するまでの期間の解析を主要解析とみなし、それ以外はすべて探索的解析とみなした。疼痛が悪化するまでの期間の主要解析には、PFS の場合と同じ方法でログランク検定を行った。主要解析に用いた疼痛が悪化するまでの期間は、最も強い疼痛及びオピオイド鎮痛薬使用の双方の情報に基づいて求めた。

試験 98 では、有効性データは、治験薬の投与を少なくとも 1 回受け、投与開始後に有効性データが得られたすべての被験者を含めた有効性解析対象集団に基づいて解析を実施した。ORR の解析については、測定可能病変が認められた患者のみを含めた。ORR の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、24 週間における腫瘍サイズの変化率を示すウォーターフォールプロットを作成した。来院時の治験担当医師による客観的抗腫瘍効果の評価をすべての症例に用いた。

2　個々の試験結果の要約

2.1　個々の試験の説明的な記述

試験 58：切除不能な局所進行又は転移性甲状腺髄様癌患者を対象にバンデタニブの有効性をプラセボと比較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

主要目的：バンデタニブによる無増悪生存期間（PFS）の改善をプラセボとで比較検討する。

副次的評価項目：ORR、DCR、DOR、OS、CTN 及び CEA、疼痛が悪化するまでの期間、薬物動態、薬物動態-薬力学、安全性及び忍容性。

対象集団：オーストラリア、オーストリア、ベルギー、ブラジル、カナダ、チェコ共和国、デンマーク、フランス、ドイツ、ハンガリー、インド、イタリア、韓国、オランダ、メキシコ、ポーランド、ポルトガル、ルーマニア、ロシア、セルビア、スペイン、スウェーデン、スイス及び米国の 63 施設で 18～84 歳の患者 331 例を無作為割付した。331 例を FAS（すなわち ITT 集団）、330 例を安全性解析集団とした。平均年齢は 51.5 歳、57.4%が男性、95.2%が白人であった。90.3%が試験開始前に甲状腺切除術を受けており、94.6%がⅣc 期で、45.0%は下痢の既往があり、15.4%は疲労の既往があった。20.5%が化学療法による前治療歴があった。

デザイン：切除不能な局所進行又は転移性甲状腺髄様癌患者を対象とし、バンデタニブ 300 mg/日投与によりプラセボと比較し PFS が改善するかを明らかに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相試験であった。バンデタニブ 300 mg 群又はプラセボ群に患者を無作為に割り付け、病勢進行、許容し難い毒性の発現又は治験中止まで投与を継続した。病勢進行は改変 RECIST ガイドラインに基づいて確認した。画像データすべてについてアストラゼネカ社から独立した画像中央判定により進行及び奏効を評価した。各実施医療機関でも RECIST 評価を実施したが、PFS の主要解析及び客観的な有効性の副次的評価項目の解析には画像中央判定による RECIST 評価を用いた。ただし、客観的病勢進行による、盲検期での治験薬の投与中止及び非盲検下でのバンデタニブ投与の適格性は、実施医療機関の RECIST 評価に基づいて決定された。病勢進行後は全患者（実薬群及びプラセボ群の双方）で盲検期での治験薬投与を中止して開鍵し、生存状況の追跡調査に進むか、又は非盲検下でのバンデタニブ 300 mg（又は該当する場合は恒久

的に減量した用量）の投与を開始するかを選択できるようにした。各患者は治験実施医療機関で治験担当医師により客観的病勢進行が確認されるまでリアルタイムで評価し、その後は生存状況を追跡調査した。安全性は、有害事象の発現頻度、米国立衛生研究所・米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準（CTCAE）3.0 版に基づくグレード、事象の種類、並びに臨床的に重要な臨床検査値異常、バイタルサインの変化、心電図の変化及び眼科検査所見で評価した。

有効性の結果：データカットオフ（2009 年 7 月 31 日）時点での追跡期間中央値は 103 週間であった。**PFS：**バンデタニブ群でプラセボ群に比し PFS が統計学的に有意に改善し（ハザード比 0.46、95%信頼区間 0.31～0.69、p=0.0001）、ハザード比はバンデタニブ群で病勢進行率が 54%減少したことに相当した。プラセボ群の PFS 中央値は 19.3 カ月、バンデタニブ群の PFS 中央値の予測値は 30.5 カ月であった。**ORR：**バンデタニブ群でプラセボ群に比し ORR（CR+PR）が統計学的に有意に改善し（オッズ比 5.48、95%信頼区間 2.99～10.79、p<0.0001）、ORR はバンデタニブ群で 45.0%、プラセボ群で 13.0%であった。プラセボ群の奏効例 13 例のうち、プラセボ投与期間中に効果が認められたのは 1 例のみであり、残る 12 例は非盲検下でバンデタニブの投与を受けるようになってから効果が認められた。**DCR：**バンデタニブ群でプラセボ群と比較して DCR（CR+PR+SD≥24 週）が統計学的に有意に改善し（オッズ比 2.64、95%信頼区間 1.48～4.69、p=0.0010）、DCR はバンデタニブ群で 86.6%、プラセボ群で 71.0%であった。**DOR：**奏効開始からの DOR 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。**OS：**初回解析でバンデタニブ群とプラセボ群の OS に統計学的に有意な差は認められなかった（ハザード比 0.89、99.98%信頼区間 0.28～2.85、p=0.7121）。データカットオフ時点での死亡例が少数であったため、OS の中央値は算出できなかった。プラセボ群の患者は治験薬投与中止後に開鍵し、非盲検下でのバンデタニブ投与を受けることを選択できたため、後治療が OS 評価の交絡因子となった可能性がある。**CTN 及び CEA：**バンデタニブ群でプラセボ群に比し CTN（オッズ比 72.86、95%信頼区間 26.22～303.2、p<0.0001）、及び CEA（オッズ比 52.03、95%信頼区間 15.95～320.3、p<0.0001）の生化学的反応に統計学的に有意な改善が認められた。CTN の生化学的反応率は、バンデタニブ投与群で 69.3%、プラセボ投与群で 3.0%、CEA の生化学的反応率は、バンデタニブ投与群で 51.5%、プラセボ投与群で 2.0%であった。**疼痛が悪化するまでの期間：**バンデタニブ群でプラセボ群と比較して疼痛が悪化するまでの期間に統計学的に有意な改善が認められた（ハザード比 0.61、95%信頼区間 0.43～0.87、p=0.0062）。

安全性の結果：曝露量：平均投与期間はバンデタニブ 300 mg 群（総投与期間 74.9 週間、実投与期間 73.5 週間）がプラセボ群（総投与期間 53.9 週間、実投与期間 53.7 週間）に比し長かった。**減量及び投与中止：**減量又は投与中止が 1 回以上あった患者はバンデタニブ群のほうが多かった（バンデタニブ群 49.4%、プラセボ群 15.2%）。**有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象：**バンデタニブ群でプラセボ群に比し発現率が高かったのは、全有害事象（バンデタニブ群 99.6%、プラセボ群 90.9%）、CTCAE グレード 3 以上の有害事象（バンデタニブ群 55.4%、プラセボ群 24.2%）、重篤な有害事象（バンデタニブ群 30.7%、プラセボ群 13.1%）、治験薬投与中止に至った有害事象（バンデタニブ群 12.1%、プラセボ群 3.0%）であった。死亡に至った有害事象の発現率は両群で同程度であった（バンデタニブ群 2.2%、プラセボ群 2.0%）。バンデタニブ群でよくみられた有害事象の上位 5 つは下痢（バンデタニブ群 55.4%、プラセボ群 26.3%）、発疹（バンデタニブ群 45.0%、プラセボ群 11.1%）、悪心（バンデタニブ群 33.8%、プラセボ群 17.2%）、高血圧（バンデタニブ群 31.6%、プラセボ群 5.1%）及び頭痛（バンデタニブ群 26.0%、プラセボ群 9.1%）であり、いずれもバンデタニブ群の発現率がプラセボ群に比し 5%超高かった。視覚検査での異常の発現率もバンデタニブ群でプラセボ群に比し高く、いずれかの眼で異常が認められた患者はバンデタニブ群の 133 例（83.6%）に対しプラセボ群は 32 例（61.5%）であった。**臨床検査値：**バンデタニブ群では平均ヘモグロビ

ン値の上昇がみられた。平均アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）値、クレアチニン値、甲状腺刺激ホルモン（TSH）値がバンデタニブ投与中に上昇した。バンデタニブ群では蛋白尿の新規発現及び既存の蛋白尿又は血尿の悪化の発現率が高かった。**バイタルサイン：**バンデタニブ群ではプラセボ群に比し血圧上昇例が多かった。バンデタニブ群の 19 例（8.2%）で、無作為割付された治験薬投与期間中（盲検期）に治験実施計画書に定義した QTc 延長が認められた。

本試験の詳細は第 5 部 3.5.1.1 項、試験 58 の治験総括報告書に記載されている。

試験 98: 切除不能な局所進行又は転移性甲状腺髄様癌の日本人患者を対象にバンデタニブ 300 mg/日の安全性及び忍容性を検討する非盲検第Ⅰ/Ⅱ相試験

主要目的：本治験の主要目的は、切除不能な局所進行又は転移性甲状腺髄様癌（MTC）の日本人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る。

副次的評価項目：バンデタニブ 300 mg 投与による ORR（RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づき評価する）、PFS、反復投与時の薬物動態パラメータ（$C_{ss,max}$、$t_{ss,max}$、AUC_{ss}）、薬物動態及び薬物動態－薬力学との関係

対象集団： 国内の 4 施設で 37～71 歳の患者 14 例を登録し全例がバンデタニブの投与を受け、安全性解析対象集団に含まれた。1 例が同意撤回により有効性のデータが記録されなかったため有効性解析対象集団から除外された。平均年齢は 52.6 歳、男性と女性の比率はそれぞれ 50%（各 7 例）であった。13 例（92.9%）が試験登録前に手術歴があり、最も多かったのは甲状腺摘出術（11 例〔78.6%〕）であった。14 例全例が転移を有していた。また 3 例（21.4%）は下痢の既往があった。1 例（7.1%）が化学療法による前治療歴があった。

デザイン：切除不能な局所進行又は転移性甲状腺髄様癌を有する日本人患者を対象とし、バンデタニブ 300 mg/日投与の安全性及び忍容性を検討する単群非盲検第Ⅰ/Ⅱ相試験であった。中等度の腎機能障害患者を除き、バンデタニブは 300 mg/日の用量で投与を開始し、病勢進行、又は他の中止基準（毒性、同意撤回等）まで投与を継続した。腫瘍評価は RECIST ガイドライン ver. 1.1 に基づいて主治医が判定した。安全性は、有害事象の発現頻度、米国立衛生研究所・米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準（CTCAE）4.0 版に基づくグレード、事象の種類、並びに臨床的に重要な臨床検査値の異常、バイタルサイン、心電図の胃常、胸部 X 線、経皮的酸素飽和度（SpO_2）及び眼科検査所見で評価した。

有効性の結果：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カットオフ（2013 年 12 月 10 日）での ORR は 38.5%（5/13 例）であった（正確な 95%信頼区間 13.9%～68.4%）。非奏効例であった 8 例についても全例において 12 週間以上持続する安定（SD）が認められた。また当該データカットオフ時点において、有効性解析対象集団 13 例（投与期間の範囲：24 週～54 週）のうち、病勢進行が認められた患者はいなかった。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）における解析では、6 カ月及び 12 カ月時点の無増悪生存率はそれぞれ 100%及び 84.6%、DOR の中央値は 308 日（10.1 カ月）であった。

安全性の結果：曝露量：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カットオフ（2013 年 12 月 10 日）での平均投与期間は、総投与期間で 34.2 週、実投与期間で 30.0 週間であった。**減量及び投与中止：**減量が 1 回以上行われた患者は 50.0%であった。1 例（7.1%）で有害事象によって投与が中止された。**有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象：**有害事象は 14 例（100%）に認められた。CTCAE グレード 3 以上の有害事象は 7 例（50.0%、いずれもグレード 3、治験薬との関連あり）、重篤な有害事象は 2 例（14.3%）、治験薬投与中止に至った有害事象は 1 例（7.1%）であった。死亡に至った有害事象はなかった。よくみられた有害事象の上位 5 つは下痢（85.7%［12/14 例］）、高血圧（64.3%［9/14 例］）、発疹（35.7%［5/14 例］）、斑状丘疹状皮疹（35.7%［5/14 例］）及び悪心（35.7%［5/14 例］）であった。重篤な有害事象として腹水が 1 例（7.1%）及び間質性肺疾患が 1 例（7.1%）に認められた。1 例に認められた間質性肺疾患はステロイドパルス療法や酸素吸入等の治療により症状は回復した。**臨床検査値及びバイタルサイン：**CTCAE グレード 3 のクレアチニン増加が 1 例で認められた。治験実施計画書に定義する QTc

延長は認められなかった。上記以外の臨床検査値及びバイタルサインについては、臨床的に重要な変動は認められなかった。

本試験の詳細は試験 98 の治験総括報告書に記載されている。

試験 08：局所進行又は転移性の遺伝性甲状腺髄様癌患者を対象としたバンデタニブの有効性及び忍容性を検討する 2 期非盲検第Ⅱ相試験

主要目的：局所進行又は転移性甲状腺髄様癌 MTC 患者を対象にバンデタニブ（300 mg）単独投与における ORR を検討する。

副次的評価項目：PFS（治験総括報告書では無増悪期間と記載）、DOR 及び病勢コントロール期間、DCR。生化学的反応、症候性反応、WHO PS、安全性及び忍容性。

対象集団：フランス及び米国の 7 施設で 20～77 歳の測定可能な局所進行又は転移性の遺伝性 MTC 患者 30 例を組み入れた。30 例全例を ITT 集団及び安全性解析対象集団とした。96.7%に転移があり、96.7%は WHO PS が 0 又は 1 であり、70.0%が女性、96.7%が白人であった。

デザイン：本試験は、局所進行又は転移性の遺伝性 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検討する 2 期から成る第Ⅱ相試験であった。バンデタニブ 300 mg（錠剤を 1 日 1 回）の投与を、治療効果がみられる限り継続した。RECIST を用いた X 線評価をスクリーニング時及び治験薬投与開始後は 12 週間毎に実施し、客観的な病勢進行が確認されるまで評価を続けた。安全性は有害事象の発現頻度、CTCAE グレード及び有害事象の種類、臨床検査値異常、バイタルサインの変化、並びに心電図の変化で評価した。

有効性の結果：実施医療機関の評価で、バンデタニブ投与例の 20.0%（6/30 例）で客観的奏効（CR+PR）が認められた。画像中央判定による評価で客観的奏効例は 5 例（16.7%）であった。PFS 中央値は 27.9 カ月であった。最初に奏効が認められてから病勢進行又は死亡までの DOR の中央値は 10.2 カ月であり、初回投与から病勢進行又は死亡までの DOR の中央値は 18.5 カ月であった。初回投与から進行又は死因を問わない死亡までの病勢コントロール期間中央値は 18.5 カ月であった。病勢コントロール（CR+PR+SD≥24 週）は 22 例（73.3%）で認められた。CTN 反応率は 80%（24/30 例）、CEA 反応率は 53%（16/30 例）であった。24 週時の WHO PS は 14 例（46.7%）がベースラインから変化なし、2 例（6.7%）がベースラインの 1 から 0 に改善、4 例（13.3%）が悪化を示した。本試験の患者では下痢に特化した QoL 低下傾向、及び臨床的に重要な下痢症状の悪化が認められた。

安全性の結果：最もよくみられた有害事象（基本語）は下痢（70.0%）、発疹（66.7%）、疲労（63.3%）、悪心（63.3%）であった。事前に 5 種類のグループ化有害事象を規定しておいたところ、それぞれの発現率は発疹が 83.3%、下痢が 70.0%、悪心／嘔吐が 66.7%、QTc 関連事象が 26.7%、浮動性めまい／発作が 26.7%であった。有害事象のほとんどは CTCAE グレード 1 又は 2 であり、よくみられたグレード 3 の有害事象は QT 延長（20.0%）、下痢（10.0%）、悪心（10.0%）、高血圧（10.0%）であった。グレード 4 の事象が 2 件報告された（高窒素血症及び筋力低下）。データカットオフ時点までに 2 例が重篤な有害事象（結腸癌及び心不全）で死亡に至ったが、これらの事象はいずれも治験担当医師によりバンデタニブとの関連はなしと判定された。重篤な有害事象は 11 例で発現したが、グレード 4 の高窒素血漿（1 件）以外はいずれもグレード 2 又は 3 であった。バンデタニブの投与中止に至った有害事象は 7 例（23.3%）で発現した。その他の重要な有害事象としては頭痛（46.7%）及び浮動性めまい（26.7%）があった。血液学的検査値異常又は血液生化学的検査値異常は試験期間中にほとんどみられなかった。バンデタニブ群で

は収縮期血圧及び拡張期血圧が上昇する傾向があった。体重増加又は体重減少に特に目につく傾向はなかった。

本試験の詳細は試験 08 の治験総括報告書に記載した。

試験 68：局所進行又は転移性の遺伝性甲状腺髄様癌患者を対象にバンデタニブ 100 mg 単独療法の有効性及び忍容性を検討する国際多施設共同非盲検第Ⅱ相試験

主要目的：バンデタニブ 100 mg 単独療法における客観的奏効率（ORR）を検討する

副次的評価項目：DCR、DOR、病勢コントロール期間、PFS、WHO PS、症候的反応、CTN 及び CEA、薬物動態、薬物動態-薬力学、安全性及び忍容性。

対象集団：オーストラリア、カナダ、イタリア、オランダ、ルーマニア、スペイン、スイス及び米国の 9 施設で局所進行又は転移性の遺伝性 MTC 患者 19 例に投与した。19 例全例を FAS 及び安全性解析対象集団とした。94.7%に転移があり、89.5%は WHO PS が 0 又は 1 であった。68.4%が男性、94.7%が白人であった。

デザイン：局所進行又は転移性の遺伝性 MTC 患者を対象とする多施設共同非盲検第Ⅱ相試験であった。客観的な病勢進行時までバンデタニブ 100 mg の投与を継続した。病勢進行時に、バンデタニブ 100 mg の投与により効果が得られていると治験担当医師が判断した患者全例で、進行後もバンデタニブ 300 mg を投与してよいこととした。

有効性の結果：有効性の主要評価項目である ORR は 15.8%（95%信頼区間 3.4～39.6、3/19 例）であった。バンデタニブ 100 mg 投与例の追跡調査が不十分であったため、PFS 中央値の推定はできなかった。DCR は 68.4%（95%信頼区間 43.4～87.4、13/19 例）、病勢コントロール期間中央値は 8.4 カ月（256 日）であった。最初の奏効からの DOR の中央値は 5.5 カ月（168 日）、初回投与からの DOR の中央値は 8.3 カ月（252 日）であった。全般的にバンデタニブ 100 mg 投与例では WHO PS に顕著な改善は認められなかった。排便頻度に症候性反応は認められなかった。15.8%（3/19 例）に 4 週間以上持続する 50%以上の CTN 低下が認められた。5.3%（1/19）例に 4 週間以上持続する 50%以上の CEA 低下が認められた。

安全性の結果：バンデタニブ 100 mg 投与例の主な有害事象は下痢（47.4%）、疲労（42.1%）及び発疹（26.3%）であった。CTCAE グレード 3 以上の有害事象としては、死亡に至った重篤な有害事象の嚥下性肺炎、重篤な有害事象の褐色細胞腫及び尿崩症、並びにバンデタニブ 100 mg の投与中止に至った有害事象の筋力低下が報告された。全般的に臨床検査値の変動は軽度であり、1 件を除き CTCAE グレード 1 又は 2 への変動であった。試験開始前に両側副腎摘出術を受けた 1 例で、データカットオフ前の最終評価時にグレード 3 の低ナトリウム血症が認められた。バイタルサインの変化としては、脈拍増加、拡張期血圧の上昇（95 mmHg 超）、収縮期血圧の上昇（160 mmHg 超）が一部の患者で認められた。1 例でバンデタニブ 100 mg の投与中に QTc 延長が認められたが、バンデタニブの投与を中断して用量を減量することで対処できた。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

バンデタニブの MTC を対象とした臨床プログラムは、多施設共同二重盲検無作為化プラセボ対照第Ⅲ相試験の 1 試験、多施設共同非盲検第Ⅱ相試験の 2 試験、及び国内非盲検第Ⅰ/Ⅱ相試験 1 試験で構成されるが、これらの 4 試験は用量、評価項目及び対象集団が異なっている（例えば、試験 08 及び試験 68 は遺伝性 MTC 患者を対象としているのに対し試験 58 及び試験 98 は散発性

及び遺伝性の双方の MTC の患者を対象としている）。このような相違があるため、それらのデータを併合した有効性の解析は行わない。したがって、ここでは 4 試験それぞれのデータを個別に提示する。また、日本人 MTC 患者におけるバンデタニブの有効性を検討するため、試験 98 の有効性データは試験 58 のデータと視覚的に比較しながら提示する。

3.1 試験対象集団

3.1.1 第Ⅲ相比較対照試験：試験 58

3.1.1.1 患者の内訳

試験 58 では、2006 年 11 月 23 日に最初の患者を組み入れ、2007 年 10 月 19 日に最後の患者を組み入れた。本試験のデータカットオフ日は 2009 年 7 月 31 日であった。

当初の目標登録症例数は 232 例であったが、実際の症例数はそれを上回り、331 例が無作為割付された。その内訳はバンデタニブ群が 231 例、プラセボ群が 100 例であった。バンデタニブ群に無作為割付された患者は全例がバンデタニブの投与を受け、全無作為割付例の 1 例を除きすべて治験薬の投与を受けた。プラセボ群に無作為割付けされた患者の 1 例（E2501032）において、治験薬（プラセボ）の投与を受ける前に MTC の進行により死亡した（第 5 部 3.5.1.1 項、試験 58 の治験総括報告書、添付資料 12.2.1.1.3 参照）。

データカットオフ（2009 年 7 月 31 日）時点で、盲検下で治験薬の投与を継続していた患者は、バンデタニブ群で 111 例（48.1%）、プラセボ群で 28 例（28.0%）であった。治験薬の投与を中止した患者は、バンデタニブ群で 120 例（51.9%）、プラセボ群で 71 例（71.0%）であった。主な中止理由は病勢進行であった（バンデタニブ群 71 例〔30.7%〕、プラセボ群 55 例〔55.0%〕）（第 5 部 3.5.1.1 項、試験 58 の治験総括報告書、表 11.1.1）。有害事象による治験薬投与中止例は、バンデタニブ群で 28 例（12.1%）、プラセボ群で 3 例（3.0%）であった（第 5 部 3.5.1.1 項、試験 58 の治験総括報告書、表 11.3.5.1.1）。

患者はバンデタニブ 300 mg 1 日 1 回経口投与群又はプラセボ群に 2：1 の比で無作為に割り付けられ、他の中止基準に該当しない限り客観的な病勢進行が確認されるまで、盲検下での治験薬投与を継続した。病勢進行時には盲検下での治験薬投与を中止して開鍵し、非盲検下でバンデタニブ 300 mg（又は該当する場合は恒久的に減量した用量）の投与を開始するか、又は生存状況の追跡調査に進むかを選択可能にした。

非盲検下でのバンデタニブ投与に関する適格基準の要約は試験 58 の治験総括報告書（表 11.1.12）に記載されている。バンデタニブ群では 67 例（29.0%）が非盲検下におけるバンデタニブ投与の対象として適格となり、41 例が実際に投与を受けた。さらにバンデタニブ群の 3 例が、適格でないにもかかわらず非盲検下でのバンデタニブ投与を受けた。そのうち 2 例は病勢進行とみなされていたが後に病勢進行していないことが判明した患者であり、1 例は有害事象により、無作為割付けされた治験薬の投与を中止していた。プラセボ群では 56 例（56%）が非盲検下でのバンデタニブ投与の対象として適格となり、そのうち 52 例が非盲検下でのバンデタニブ投与を受けることを選択し、残る 4 例は投与を受けずその後死亡した。さらにプラセボ群の 6 例が、適格でないにもかかわらず非盲検下でのバンデタニブの投与を受けた。6 例全例が、病勢進行とみなされていたが後に病勢進行していないことが判明した患者であった。

3.1.1.2　人口統計学的特性及び患者背景

試験 58 に無作為割付された患者について、人口統計学的特性及び主要な基準値特性を表 3に示した（第 5 部 3.5.1.1 項、試験 58 の治験総括報告書、表 11.1.5.1 も参照）。

表 3　　人口統計学的特性（Ｉ）（試験 58：FAS）

基準値特性		バンデタニブ 300 mg (231 例)	プラセボ (100 例)	合計 (331 例)
年齢（歳）	例数	231	100	331
	平均値	50.7	53.4	51.5
	SD	14.1	12.0	13.6
	中央値	50.0	52.5	51.0
	最小値	18	26	18
	最大値	83	84	84
年齢区分　例数(%)	18～39 歳	50 (21.6)	10 (10.0)	60 (18.1)
	40～64 歳	132 (57.1)	70 (70.0)	202 (61.0)
	65～74 歳	42 (18.2)	17 (17.0)	59 (17.8)
	75 歳以上	7 (3.0)	3 (3.0)	10 (3.0)
	合計	231 (100.0)	100 (100.0)	331 (100.0)
性別　例数（%）	男性	134 (58.0)	56 (56.0)	190 (57.4)
	女性	97 (42.0)	44 (44.0)	141 (42.6)
	合計	231 (100.0)	100 (100.0)	331 (100.0)
人種　例数（%）	黒人	1 (0.4)	1 (1.0)	2 (0.6)
	白人	218 (94.4)	97 (97.0)	315 (95.2)
	東洋系	8 (3.5)	1 (1.0)	9 (2.7)
	その他	4 (1.7)	1 (1.0)	5 (1.5)
	合計	231 (100.0)	100 (100.0)	331 (100.0)

試験 58 の治験総括報告書、表 11.1.5.1 から引用。

年齢、性別及び人種に投与群間で大きな偏りはなかった。バンデタニブ群ではプラセボ群と比較して 18～39 歳の患者の割合が高く、40～64 歳の割合が低かった。全体的に男性（57.4%）が女性（42.6%）より多かった。患者の 95.2%が白人であった。

90.3%の患者が試験参加前に甲状腺切除術を受けていた（第 5 部 3.5.1.1 項、試験 58 の治験総括報告書、表 11.1.8.2 参照）。45.0%に下痢の既往歴があり、15.4%に疲労の既往歴があった。全体で 94.6%の患者が試験開始時にIVc 期の MTC であった（第 5 部 3.5.1.1 項、試験 58 の治験総括報告書、表 11.1.9.1 参照）。

遺伝性 MTC 患者では、全体の 48.5%に MTC の家族歴があった。両投与群を通じて最もよくみられた症候群型は MEN 2A 型であった。

散発性 MTC 患者は無作為割付前に適切な保存腫瘍検体を提出することが必須であった。無作為割付前 2 週間以内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。RET 遺伝子の生殖細胞系列変異が確認されている遺伝性 MTC 患者では、腫瘍検体は必須ではなかった。腫瘍生検検体は、標準的なコア生検法又は細針吸引法により採取した。

RET 遺伝子変異の検査はアストラゼネカ社の Tissue Bank Reception（Alderley Park, Macclesfield, Cheshire UK）で実施した。MTC 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、M918T 変異は ARMS 法により解析した。いずれかの検査方法で変異が認められた場合に RET 遺伝子変異陽性とした。偽陰性患者数を最小限にするため、RET 遺伝子変異陰性の判定には厳しい基準を設けた。すなわち、検査した 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ず、かつ ARMS 法で RET-M918T 変異陰性となった場合のみ RET 遺伝子変異陰性とした。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。

表 4に投与群別の RET 遺伝子変異の状態を示す。

表 4　　RET 遺伝子変異の状態（試験 58：FAS）

	例数（%）		
	バンデタニブ 300 mg (231 例)	プラセボ (100 例)	合計 (331 例)
RET 遺伝子変異の状態			
RET 遺伝子変異陽性	137 (59.3)	50 (50.0)	187 (56.5)
散発性 MTC	104 (45.0)	43 (43.0)	147 (44.4)
コドン（以下同様）			
618	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
630	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
632	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
633	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
634	3 (1.3)	2 (2.0)	5 (1.5)
883	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)
899	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (0.6)
900	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (0.6)
901	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (0.6)
902	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (0.6)
918	96 (41.6)	39 (39.0)	135 (40.8)
遺伝性 MTC	27 (11.7)	5 (5.0)	32 (9.7)
364	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
609	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
611	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
618	2 (0.9)	1 (1.0)	3 (0.9)
620	2 (0.9)	1 (1.0)	3 (0.9)
634	11 (4.8)	2 (2.0)	13 (3.9)

表 4　RET 遺伝子変異の状態（試験 58：FAS）

	例数（%） バンデタニブ 300 mg (231 例)	プラセボ (100 例)	合計 (331 例)
RET 遺伝子変異の状態			
781	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
791	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
804	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
918	8 (3.5)	0 (0.0)	8 (2.4)
遺伝状態不明の MTC	6 (2.6)	2 (2.0)	8 (2.4)
634	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
918	5 (2.2)	2 (2.0)	7 (2.1)
RET 遺伝子変異陰性	2 (0.9)	6 (6.0)	8 (2.4)
散発性 MTC	2 (0.9)	6 (6.0)	8 (2.4)
RET 遺伝子変異状態不明	92 (39.8)	44 (44.0)	136 (41.1)
散発性 MTC	89 (38.5)	43 (43.0)	132 (39.9)
遺伝性 MTC	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
遺伝状態不明の MTC	2 (0.9)	1 (1.0)	3 (0.9)

試験 58 の治験総括報告書、表 11.1.10 から引用。
RET 遺伝子変異状態が不明な場合、遺伝性 MTC の診断は家族歴に基づき判定した。

331 例中 287 例（86.7%）が散発性 MTC、33 例（10.0%）が遺伝性 MTC であり、11 例（3.3%）は遺伝状態が不明であった。

RET 遺伝子変異は 187 例（56.5%）が陽性、8 例（2.4%）が陰性、136 例（41.1%）が不明であった。全例から RET 遺伝子変異検査用の保存腫瘍検体が得られたものの、一部で ARMS 法による RET-M918T 変異及び直接塩基配列決定法による 6 つのエクソンの変異状態が確認できなかったため（陽性又は陰性の判定不能）、保存検体の質が本遺伝子検査に不適切であったことが示唆された。

WHO PS に関して投与群間で大きな偏りはなく、全体で 96%の患者は WHO PS が 0 又は 1 であった（第 5 部 3.5.1.1 項、試験 58 の治験総括報告書、表 11.1.9.4 参照）。

3.1.2　第Ⅰ/Ⅱ相試験：試験 98

3.1.2.1　患者の内訳

試験 98 には日本人 MTC 患者 14 例が登録された。14 例全例がバンデタニブの投与を受け、安全性解析対象集団に含まれた。14 例中 1 例は同意撤回により試験を中止したことにより投与開始後の有効性データが得られなかったため、有効性の解析対象から除外された。したがって、有効性解析対象集団にはこの症例を除く 13 例が含まれた。2013 年 12 月 10 日の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）で、有害事象により治験薬投与が中止された 1 例を除き、12 例が投与を継続していた。

表 5　　患者の内訳（試験 98）

	例数（%） バンデタニブ 300 mg*
試験同意取得例	16
試験登録例	14
治験薬投与例	14 (100)
データカットオフ時投与継続例	12 (85.7)
治験薬投与中止例	2 (14.3)
有害事象	1 (7.1)
患者の意思	1 (7.1)
試験中止例	2 (14.3)
患者の意思	1 (7.1)
その他	1 (7.1)

試験 98 の治験総括報告書、表 10 から引用
* バンデタニブの投与を受けた 14 例中、中等度の腎機能障害を有する患者 1 例は 200 mg/日で投与を開始した。

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）における患者の内訳を表 6に示した。当該カットオフ時点で 8 例（57.1%）が試験を完了し、治験薬投与中止例は 6 例（42.9%）であった。

表 6　　患者の内訳（試験 98：病勢進行又は投与 56 週までの追跡データ）

	例数（%） バンデタニブ（300 mg）*
同意取得例	16
登録例	14
投与例	14 (100.0)
治験薬中止例**	6 (42.9)
有害事象	1 (7.1)
病状の悪化	3 (21.4)
患者の意思	1 (7.1)
その他	1 (7.1)
試験完了例	8 (57.1)
試験の中止	6 (42.9)
死亡	1 (7.1)
患者の意思	1 (7.1)
その他	4 (28.6)

D4200C00098 試験の治験総括報告書（病勢進行又は投与 56 週までの追跡データ）　表 10 から引用
* バンデタニブの投与を受けた 14 例中、中等度の腎機能障害を有する患者 1 例は 200 mg/日で投与を開始した。
** 割合はバンデタニブ投与例数を分母として算出した。

3.1.2.2 人口統計学的特性及び患者背景

本試験に登録患者について、人口統計学的特性及び主要な基準値特性を表 7に示す。

平均年齢は 52.6 歳、男性と女性の比率はそれぞれ 50%（各 7 例）であった。

表 7 人口統計学的特性（試験 98：安全性解析対象集団）

人口統計学的特性		バンデタニブ 300 mg(14 例)
年齢 (歳)	例数	14
	平均値	52.6
	標準偏差	10.21
	中央値	52.5
	最小値	37
	最大値	71
年齢区分 (歳) 例数(%)	≥20 - <50	6 (42.9)
	≥50 - <65	7 (50.0)
	≥65	1 (7.1)
	合計	14 (100.0)
性別 例数 (%)	男性	7 (50.0)
	女性	7 (50.0)
	合計	14 (100.0)
人種 例数 (%)	アジア人	14 (100.0)
民族 例数 (%)	日本人	14 (100.0)

試験 98 の治験総括報告書、表 13 から引用

ベースラインの疾患特性について表 8に示す。登録例の 14 例全例が転移を有しており、うち 3 例（21.4%）が転移と局所進行の両方を有していた。転位部位として多かったのは、呼吸器（85.7%）、リンパ節（71.4% [1]）及び骨（50.0%）であった。

既往歴及び手術歴については、13 例（92.9%）が試験登録前に手術歴があり、最も多かったのは甲状腺摘出術（12 例〔85.7%〕[2]）であった。また 3 例（21.4%）は下痢の既往歴があった。1 例（7.1%）に化学療法による前治療歴があった（第 5 部 3.5.2.1 項、D4200C00098 試験の治験総括報告書、表 11.1.6、表 11.1.7 及び表 11.1.8 参照）。既往歴及び手術歴に関するこれらの傾向は、試験 58 の患者集団とほぼ類似しており、限られた症例数ではあるが局所進行又は再発 MTC 患者をほぼ代表する集団であると考えられた。

1 投与継続例のすべてが病勢進行又は投与 56 週に達した時点における解析時では、リンパ節転移を有する患者は 9 例（64.3%）から 10 例（71.4%）に修正された。

2 投与継続例のすべてが病勢進行又は投与 56 週に達した時点における解析時では、術式名について MedDRA 基本語へのコーディングを再実施した結果、甲状腺摘出術の手術歴を有する患者は 11 例（78.6%）から 12 例（85.7%）に変更された。

表 8　　ベースラインにおける疾患特性（試験 98：安全性解析対象集団）

疾患特性		バンデタニブ 300 mg(14 例) 例数(%)
WHO PS	(0) 通常の活動ができる	9 (64.3)
	(1) 激しい活動は制限される	5 (35.7)
原発巣	甲状腺	14 (100.0)
組織学的分化度	評価不能 (GX)	14 (100.0)
組織型	髄様癌	14 (100.0)
初回診断からの期間	≤ 24 カ月	2 (14.3)
	> 24 カ月	12 (85.7)
全般的な分類	転移性 [a]	11 (78.6)
	局所進行 [b]	0
	局所進行及び転移性	3 (21.4)
局所進行部位	合計	2 (14.3)
	頸部	2 (14.3)
転移部位	合計	14 (100.0)
	骨及び運動器管	7 (50.0)
	肝 (胆嚢を含む)	5 (35.7)
	リンパ節	10（71.4）*
	頸部	3 (21.4)
	呼吸器	12 (85.7)
局所進行及び転移部位	合計	1 (7.1)
	頸部	1 (7.1)

試験 98 の治験総括報告書、表 11.1.5.2、表 11.1.5.3 から引用
a　転移のみを有する患者
b　局所進行のみを有する患者
14 例全例が転移を有する
*　投与継続例のすべてが病勢進行又は投与 56 週に達した時点（データカットオフ 2014 年 7 月 22 日）における解析時では、リンパ節転移を有する患者は 9 例（64.3%）から 10 例（71.4%）に修正された。

3.1.3　　第Ⅱ相非対照試験（試験 08 及び試験 68）

試験 08 では、30 例の患者がバンデタニブ 300 mg の投与を受けた。男性より女性が多く、ほとんどが白人であり、平均年齢は 48.7 歳であった。1 例を除く全ての患者が試験開始時点で転移を有していた。大多数は MEN 2A 型であり、遺伝性 MTC 集団を代表する病型であった。30 例全例（100%）に MTC 関連の手術歴があり、36.7%は放射線療法、26.7%はそれ以外の抗癌療法による治療歴があった。試験参加時の WHO PS は 50.0%が 0（通常の活動ができる）、46.7%が 1（激しい活動は制限される）、3.3%（1 例）が 2（日中の 50%以下は就床状態）であった。13 例がバンデタニブ投与を中止しており、中止理由は患者に投与継続の意思なし（2 例）、有害事象（7 例）、病勢進行（4 例）であった。

試験 68 では、局所進行又は転移性の遺伝性 MTC 患者 19 例がバンデタニブ 100 mg の投与を受けた。ほとんどが男性で、1 例を除く全例が白人であり、平均年齢は 44.7 歳であった。1 例を除く全ての患者が試験参加時点で遠隔転移を有し、転移部位として多かったのは肝臓、骨・運動系、リンパ節及び呼吸器であった。RET 遺伝子変異の状態は 17 例が陽性、2 例が不明であった。バ

ンデタニブ 100 mg の投与を受けた患者 19 例のうち 8 例がデータカットオフ前にバンデタニブの投与を中止した。中止理由は患者の意思（1 例）、有害事象（3 例）及び原疾患の悪化（4 例）であった。

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1項では、局所進行性又は転移性 MTC の治療でバンデタニブ 300 mg を検討した第Ⅲ相プラセボ対照試験である試験 58 の有効性結果を要約する。試験 58 は有効性の評価資料となる試験のうち最も重要な試験である。

3.2.2項～3.2.8項においては、試験 58 の有効性の各評価項目の結果を提示した。これらの評価項目のうち、ORR 及び PFS については、日本人 MTC 患者を対象とした非対照非盲検第Ⅰ/Ⅱ相試験である試験 98 の結果も提示し、試験 58 の結果と視覚的に比較した。

3.2.9項には、非対照非盲検試験の 2 試験（試験 08 及び試験 68）の有効性データを要約した。

試験 98、試験 08、試験 68 及び試験 58 に共通する有効性評価項目の結果を表 9に要約して示す。

表 9 試験 08、試験 68、試験 98 及び試験 58 に共通する有効性評価項目の結果

評価項目		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]	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]
PFS	中央値、（月）	27.9	16.2[b]	計算せず	30.5[b]	19.3
ORR	反応例数	6 (20.0%)	3 (15.8%)	5 (38.5%)	104 (45.0%)	13 (13.0%)[c]
DCR	最良総合効果が CR、PR 又は 24 週間以上 SD となった例数	22 (73.3%)	13 (68.4%)	評価項目とせず	200 (86.6%)	71 (71.0%)[c]
DOR[d]	中央値、（月）	10.2	5.5	10.1[e]	22.2[b]	16.3[b,c]
CTN 反応率	反応例数	24 (80.0%)	3 (15.8%)	評価項目とせず	160 (69.3%)	3 (3.0%)
CEA 反応率	反応例数	16 (53.3%)	1 (5.3%)	評価項目とせず	119 (51.5%)	2 (2.0%)

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 PFS 中央値の予測値は治験総括報告書完成後に算出したため、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 項の表からの引用ではない。
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独立した画像中央判定に基づいている。試験 08、試験 68 及び試験 98 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 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（3.2.5.2項）。

3.2.1　局所進行又は転移性 MTC の治療におけるバンデタニブ 300 mg 1 日 1 回投与とプラセボの比較（試験 58）

本項では、試験 58 の全無作為割付例（すなわち FAS）における主要評価項目（PFS）及びその他の有効性評価項目の結果を提示する。

本項では主要評価項目及び副次的評価項目の結果のみを示す。探索的評価項目の結果は試験 58 の治験総括報告書に掲載されている。

データカットオフ（2009 年 7 月 31 日）時点での本試験の追跡期間中央値は 103 週間であった。追跡期間中央値はバンデタニブ群が 102 週間、プラセボ群が 106 週間であり、両群でほぼ同様であった（第 5 部 3.5.1.1 項、試験 58 の治験総括報告書、表 11.2.1.1 参照）。

試験 58 の主要な有効性結果（有効性の主要評価項目及び副次的評価項目、並びに PRO 評価項目）を表 10に示す。

表 10　有効性の主要結果：試験 58（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**	**%**	**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**	**%**	**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	0.0010
プラセボ	71/100	71.0%			
CTN 反応	**例数**	**%**	**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**	**%**	**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 [a]**	**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			

試験 58 の治験総括報告書 7 章から引用。

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＝完全奏効＋部分奏効。病勢コントロール率＝奏効例＋24 週間以上持続する安定。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。

c　値が 1 より大きければバンデタニブが優れていることを示す。解析には治療を唯一の因子とするロジスティック解析を用いた。

d　疼痛が悪化するまでの期間は、オピオイド鎮痛薬の使用と簡易疼痛調査票の最も強い疼痛の項目から求めた複合評価項目。

3.2.2　有効性の主要評価項目：無増悪生存期間

3.2.2.1　無増悪生存期間（試験 58）

統計解析計画書（第 5 部 3.5.1.1 項、試験 58 の治験総括報告書、添付資料 12.1.9 参照）では、FAS において病勢進行のイベントが 90 例以上みられた時点で PFS の解析を行う予定であった。PFS の主要解析は、画像中央判定による RECIST ガイドラインに基づく病勢進行のイベント例数に基づいていた。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、画像中央判定

で 90 例以上で客観的な病勢進行と評価されるであろう時点を、実施医療機関で認められた病勢進行に基づいて推定する必要があった。この推定のカットオフ時点（データカットオフ 2009 年 7 月 31 日）で、画像中央判定ではすでに 124 例の病勢進行のイベントが評価されていた。これは、試験目的に従って PFS 解析を実施するに十分なデータとみなされた。

主要解析

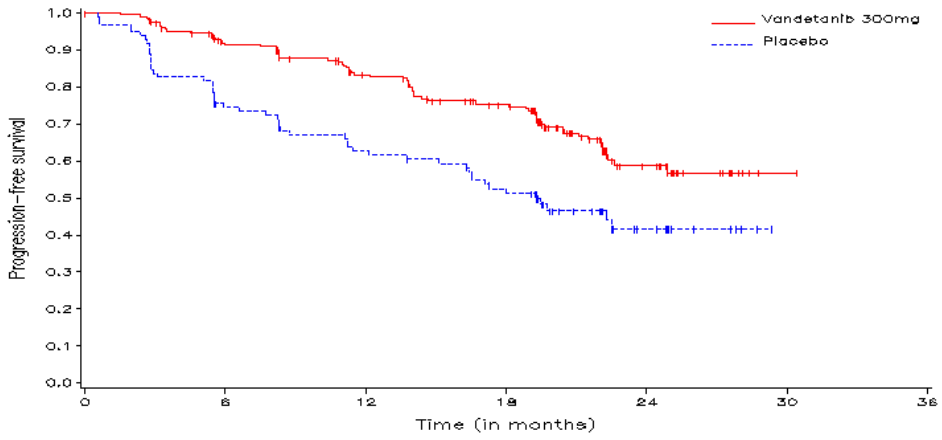
PFS の解析にはログランク検定（治療のみを因子とする調整なしモデル）を使用した。解析は、画像中央判定による改変 RECIST ガイドラインを用いた評価で、入手できたものすべてに基づいて行われたが、これは画像中央判定で病勢進行が確認されるより前に、非盲検下でのバンデタニブ投与を受けた患者における当該バンデタニブ投与期間中での評価も含まれていた。51 例（バンデタニブ群 23 例、プラセボ群 28 例）が画像中央判定での病勢進行が確認される前に、非盲検下でのバンデタニブの投与を受けており、そのうち 47 例（バンデタニブ群 21 例、プラセボ群 26 例）は患者が非盲検下でのバンデタニブの投与を受けている間に画像中央判定が行われていた（第 5 部 3.5.1.1 項、試験 58 の治験総括報告書、添付資料 12.2.6.2.1.1、添付資料 12.2.6.4.1.1、添付資料 12.2.6.3.1.1 及び添付資料 12.2.5.1.2 参照）。

PFS の主要解析結果の要約を表 10に示す。バンデタニブ群では統計学的に有意な PFS の改善が認められ、イベント例数はバンデタニブ群が 73 例（31.6%）に対しプラセボ群は 51 例（51.0%）であった（ハザード比 0.46、95%信頼区間 0.31～0.69、p=0.0001）。このハザード比はバンデタニブ群で病勢進行率の 54%減少に相当するものであった。

プラセボ群の PFS 中央値は 19.3 カ月であったが、バンデタニブ群では十分なイベント例数に到達していなかったため、PFS 中央値を算出することができなかった。バンデタニブ群の PFS 中央値を算出できなかったことから、Weibull モデルを当てはめ、このモデルを使って両投与群の PFS 中央値を推定した（第 5 部 3.5.1.1 項、試験 58 の治験総括報告書、図 11.2.1.12 参照）。モデルでは様々な形状パラメータを用いて最良のあてはめができるようにした。バンデタニブ群の PFS 中央値の推定値は 30.5 カ月となり（第 5 部 3.5.1.1 項、試験 58 の治験総括報告書、表 11.2.1.12 参照）、プラセボ群の PFS 中央値 19.3 カ月と比較しバンデタニブ群で約 11 カ月長いことになる（第 5 部 3.5.1.1 項、試験 58 の治験総括報告書、表 11.2.1.4 参照）。

投与開始 6 カ月後に生存し且つ進行していなかった患者の割合は、バンデタニブ群が 91.4%、プラセボ群が 74.5%であった。この割合は、1 年後でそれぞれ 83.3%及び 62.7%であり、2 年後には 58.8%及び 41.7%であった（第 5 部 3.5.1.1 項、試験 58 の治験総括報告書、表 11.2.1.5 参照）。

PFS の推移を比較するため、Kaplan-Meier 曲線（画像中央判定による RECIST 評価のうち入手できたものすべてから求めた）を図 1に示した。図 1に示されているように、試験期間を通じて 2 つの曲線が収束することなく解離し続けていることから、バンデタニブの治療効果は長期に持続することが示唆された。



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

図 1　　PFS の Kaplan-Meier プロット（試験 58：FAS）

試験 58 の治験総括報告書、図 11.2.1.1 から引用
PFS は画像中央判定による RECIST 評価で入手できたものすべてから求めた。”+”は打ち切り時点を示している。

感度分析

主要解析は、全無作為割付例を対象にログランク検定を用いて実施され、画像中央判定による RECIST 評価のうち入手できたものすべてから PFS を求めた。画像中央判定では、改変 RECIST ガイドラインを用いた。用いた方法又は PFS の算出条件が結果に影響を及ぼしたか否かを検討するため、感度分析を実施した。

PFS に関する感度分析の結果を表 11に示した（検討した解析のタイプは、Per-Protocol 集団に基づくログランク検定、RET 遺伝子変異の状態、前治療の数、前治療に対する反応、MTC の種類、CTN 倍加時間及び CEA 倍加時間を説明変数とした FAS に基づく Cox 比例ハザードモデル、並びに投与群による評価頻度の違いの影響を評価する Whitehead 法）。

表 11　PFS の感度分析の結果—解析法（試験 58）

解析対象集団	解析のタイプ	投与群	例数	イベント例数（%）	治療効果（バンデタニブ：プラセボ） ハザード比	95%信頼区間	両側P値
Per-protocol	ログランク検定[a]	バンデタニブ 300 mg	215	71 (33.0)	0.45	(0.30, 0.68)	0.0002
		プラセボ	91	48 (52.7)			
FAS	Cox 比例ハザードモデル[b]	バンデタニブ 300 mg	231	73 (31.6)	0.46	(0.32, 0.68)	0.0001
		プラセボ	100	51 (51.0)			
FAS	Whitehead 法[c]	バンデタニブ 300 mg	231	73 (31.6)	0.51	(0.35, 0.72)	0.0002
		プラセボ	100	51 (51.0)			

試験 58 の治験総括報告書、表 11.2.1.6.1 から引用。
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。
PFS は画像中央判定の RECIST 評価のうち入手できたものすべてから求めた。
a　Per-Protocol 集団における治療効果のみを因子としたログランク検定。
b　Cox 比例ハザード回帰モデルは治療及びベースラインの共変量について調整。
c　Whitehead 法は投与群による評価頻度の違いの影響を評価するのに使用。

これらの感度分析の結果は、PFS の主要解析の結果を裏付けるものであった。

Cox 比例ハザードモデルについては、包括的交互作用検定を行って、治療と共変量の有意な交互作用があるか検討した。包括的検定は 1%水準で有意でなかったため（p=0.177）、それ以上の詳しい交互作用検定は実施しなかった（第 5 部 3.5.1.1 項、試験 58 の治験総括報告書、表 11.2.1.7 参照）。非比例ハザードに関する検定を行ったところ、5%水準で統計学的に有意となり（p=0.0132）、比例ハザードという仮定が成り立たない可能性が示唆された（第 5 部 3.5.1.1 項、試験 58 の治験総括報告書、表 11.2.1.11 参照）。しかし、それでもなおハザード比は検討した期間にわたる平均的効果の推定値として妥当である。

群別生存（Whitehead）法の結果を裏付けるため、2 投与群で RECIST 評価の平均間隔のバランスをとった。画像検査（初回画像検査は無作為割付時点で実施）の平均間隔平均値はバンデタニブ群が 12.04 週間、プラセボ群が 11.55 週間であり、同中央値は両群とも 12.0 週間であった（第 5 部 3.5.1.1 項、試験 58 の治験総括報告書、表 11.2.1.9.1 参照）。

投与群間での打切りパターンの相違により PFS の解析に偏りが生じた可能性がある。この潜在的問題に対処するため、打切りをイベントとみなし、「真の」イベントを打切りとみなす形で PFS の解析を行った。この変更した解析でハザード比が 1.00 からかけ離れていれば、投与群間で打切りのパターンが異なることを示す。変更した解析で得られた PFS のハザード比は 1.13（0.82～1.55）であった（第 5 部 3.5.1.1 項、試験 58 の治験総括報告書、表 11.2.1.10 参照）。したがって、投与群間で打切りのパターンが異なるという証拠はなく、関連した PFS のバイアスも示唆されなかった。

用いた解析法に注目した感度分析に加え、PFS の算出条件の違いが解析結果に及ぼしうる影響を検討する感度分析も実施した。その結果を表 12に示す。

表 12　PFS の感度分析の結果—PFS の算出条件（試験 58：FAS）

算出条件	投与群	例数	イベント例数（%）	治療効果（バンデタニブ：プラセボ）ハザード比	95% 信頼区間	両側 P 値
非盲検下での投与を除外[a]	バンデタニブ 300mg	231	64 (27.7)	0.27	(0.18, 0.41)	<0.0001
	プラセボ	100	59 (59.0)			
実施医療機関における判定[b]	バンデタニブ 300mg	231	101 (43.7)	0.40	(0.27, 0.58)	<0.0001
	プラセボ	100	62 (62.0)			
低強度病変[c]	バンデタニブ 300mg	231	78 (33.8)	0.49	(0.33, 0.72)	0.0003
	プラセボ	100	52 (52.0)			
石灰化病変[d]	バンデタニブ 300mg	231	74 (32.0)	0.47	(0.31, 0.70)	0.0002
	プラセボ	100	51 (51.0)			

試験 58 の治験総括報告書、表 11.2.1.6.2 から引用。
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。
上記の相違点以外の算出条件は主要解析の場合と同一。
主要解析では、画像中央判定の RECIST 評価で入手できたものすべてを用い、評価には改変 RECIST ガイドラインを使用。

a　病勢進行が認められずに非盲検下での投与を受けた患者の PFS については、盲検期での標的病変のサイズの変化に基づき推定した。
b　非盲検下での投与期間中に行った画像の評価は除き、実施医療機関における RECIST 評価を使って PFS を算出した
c　最初の 2 回の追跡調査画像で低強度又は低吸収病変が出現した場合は、当該画像検査日で PD と扱って PFS を算出。
d　石灰化病変に関する補正をせずに PFS を算出。

PFS の算出条件に関する感度分析の結果も主要解析の結果を裏付けるものであった。

51 例（バンデタニブ群 23 例、プラセボ群 28 例）が画像中央判定での病勢進行確認前に非盲検下でバンデタニブの投与を受けた。プラセボの投与中止後、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 28 例のうち、12 例（43%）は非盲検下でのバンデタニブ投与開始後、中央判定により客観的奏効と判定された。詳細については試験 58 の治験総括報告書、添付資料 12.2.6.2.1.1、添付資料 12.2.6.4.1.1、添付資料 12.2.6.3.1.1 及び添付資料 12.2.5.1.2 を参照のこと。

プラセボ群に無作為割付された患者におけるこのバンデタニブの効果が ITT 解析での PFS の結果に影響を及ぼしたことが考えられ、非盲検投与期のデータを除いた場合にハザード比（0.27）が低くなったこと（表 12）から推察される。

サブグループ解析

試験データの開鍵前に、事前に規定した PFS のサブグループ解析を実施した。結果は3.3.1項に示す。

3.2.2.2 無増悪生存期間（試験 98）

試験 98 では登録例 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。したがって、試験 98 の投与 24 週後の無増悪生存率は 100%となり、試験 58 のバンデタニブ群における投与 24 週後の無増悪生存率を計算した結果、92.8%（プラセボ群では 75.5%）であったことから（6章 付録、表 26参照）、投与 24 週後の PFS は試験 98 と試験 58 でほぼ同様であったと考えられた。

さらに、投与継続例のすべてが病勢進行又は投与 56 週（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）で PFS の解析を行った。

病勢進行状況の要約を表 13に、PFS の Kaplan-Meier プロットを図 2に示す。有効性解析対象集団である 13 例中、4 例（30.8%）の患者に PD 又は死亡が認められ、9 例（69.2%）が無増悪生存であった。病勢進行を認めた患者の内訳は、3 例が新病変の出現、1 例が死亡（RECIST ガイドラインによる病勢進行はなし）であった。病勢進行を認めなかった患者のうち、8 例がデータカットオフ（2014 年 7 月 22 日）時点で病勢進行は認められず、1 例は試験を中止していた。

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（図 2）。試験 58 のバンデタニブ群における投与 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った（第 5 部 3.5.1.1 項、試験 58 の治験総括報告書、表 11.2.1.5）。

表 13　病勢進行の要約（試験 98：有効性解析対象集団）

病勢進行	イベントの種類	バンデタニブ 300 mg (13 例) 例数(%)
病勢進行 [a]	合計	4 (30.8)
	RECIST ガイドラインによる病勢進行	3 (23.1)
	標的病変 [c]	0
	非標的病変 [c]	0
	新病変 [c]	3 (23.1)
	死亡 [b]	1 (7.7)
非病勢進行	合計	9 (69.2)
	解析時点で病勢進行なし	8 (61.5)
	追跡不能 [d]	0
	試験中止	1 (7.7)
	同意撤回 [d]	0

D4200C00098 試験の治験総括報告書（病勢進行又は投与 56 週までの追跡データ）、表 11.2.1.1 から引用
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）

a 試験期間中に認められたイベントのみが含まれる
b RECIST ガイドラインに基づく病勢進行はなく死亡
c 標的病変、非標的病変、及び新病変については、同一の患者で複数が該当することもある。
d 最終の RECIST 評価時点で病勢進行なし

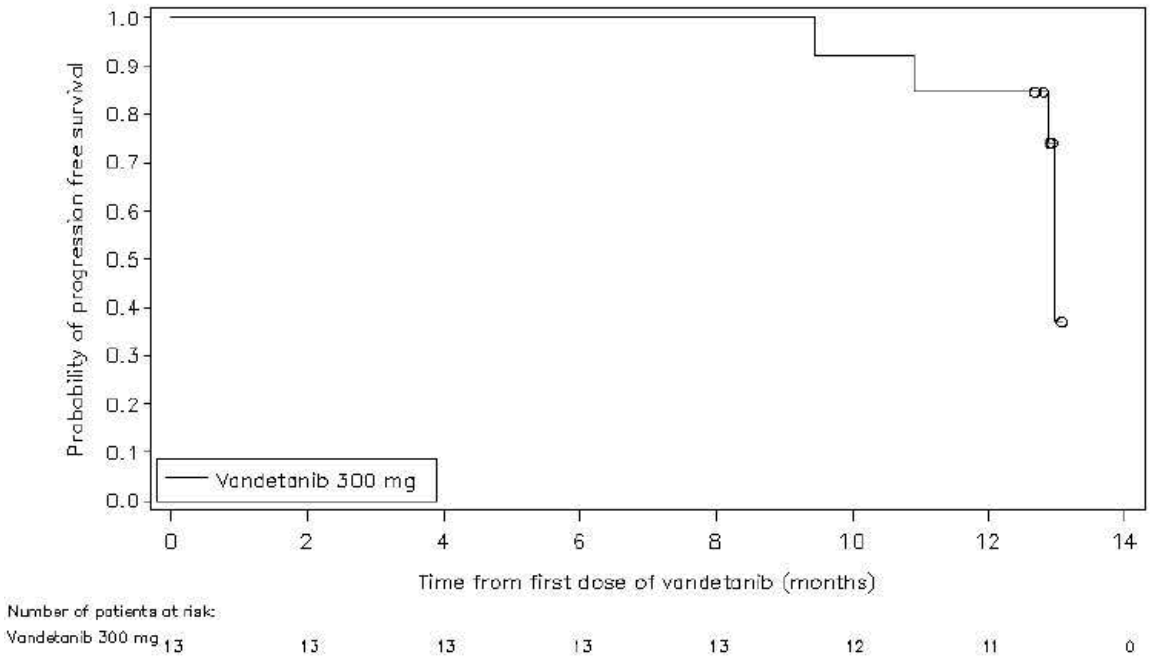


図 2 PFS の Kaplan-Meier プロット（試験 98：有効性解析対象集団）

D4200C00098 試験の治験総括報告書（病勢進行又は投与 56 週までの追跡データ）、図 11.2.1.6 から引用
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）

3.2.3 有効性の副次的評価項目：客観的奏効率

3.2.3.1 客観的奏効率（試験 58）

主要解析

客観的奏効率（ORR）は、RECIST ガイドラインを用いた画像中央判定により、客観的進行が認められるまでの最良総合効果から算出した。したがって、無作為割付された治験薬の最終投与日までに画像中央判定で病勢進行と判定されなかった患者では、最終投与日以降データカットオフ日までに収集された画像評価も算出に入れた。これには、非盲検下でのバンデタニブ投与期間中における中央画像評価データも含まれ、47 例（バンデタニブ群 21 例、プラセボ群 26 例）がそれに該当した（第 5 部 3.5.1.1 項、試験 58 の治験総括報告書の添付資料 12.2.6.2.1.1、12.2.6.4.1.1、12.2.6.3.1.1 及び 12.2.5.1.2 参照）。ORR のこのような算出を主要解析とみなし、それ以外の条件での算出は参考データとみなした。

客観的奏効については、4 週間超経過後に確認することとした。

表 10に ORR の主要解析結果を示した。バンデタニブ群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意な ORR（CR+PR）の改善が認められた（オッズ比 5.48、95%信頼区間 2.99～10.79、p<0.0001）。

表 14には客観的腫瘍縮小効果の要約を示す。

表 14　客観的腫瘍縮小効果（試験 58：FAS）

		例数（%）		
		バンデタニブ 300mg (231 例)	プラセボ (100 例)	合計 (331 例)
奏効/ 非奏効	最良総合効果			
奏効	合計	104 (45.0)	13 (13.0)[a]	117 (35.3)
	完全奏効	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	部分奏効	104 (45.0)	13 (13.0)[a]	117 (35.3)
非奏効	合計	127 (55.0)	87 (87.0)	214 (64.7)
	8 週間以上安定	114 (49.4)	70 (70.0)	184 (55.6)
	進行	9 (3.9)	13 (13.0)	22 (6.6)
	評価不能	4 (1.7)	4 (4.0)	8 (2.4)
	腫瘍なし	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

試験 58 の治験総括報告書、表 11.2.2.2 から引用。
a　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。
最良総合効果は、画像中央判定により初めて病勢進行と判定されるまでの間に得られた RECIST 評価データ（画像中央判定）のすべてから求めた。

ORR はバンデタニブ群で 45.0%、プラセボ群で 13.0%であった（表 14）。プラセボ群で縮小効果が認められた 13 例のうち、プラセボ投与中に効果が認められ始めたのは 1 例のみであり、残る 12 例は、病勢進行によるプラセボ中止後、クロスオーバーで投与された非盲検下でバンデタニブの投与開始後に効果が認められた（第 5 部 3.5.1.1 項、試験 58 の治験総括報告書、添付資料 12.2.6.4.1.1 及び添付資料 12.2.5.1.2 参照）。

いずれの投与群でも、奏効例とされた患者全例について画像中央判定での総合最良効果は PR と判定された。

感度分析

治療効果を考慮に入れ、RET 遺伝子変異の状態、CTN 倍加時間、CEA 倍加時間、前治療の数、直近の前治療に対する反応及び MTC の状態に関する項目を説明変数として含めたロジスティック回帰を用いて ORR の感度分析を行った（表 15）。

表 15　ORR の感度分析（試験 58：FAS）

投与群	例数	奏効例数（%）	治療効果（バンデタニブ：プラセボ）オッズ比	95%信頼区間	両側 P 値
バンデタニブ 300mg	231	104 (45.0)	5.64	(3.00, 11.33)	<0.0001
プラセボ	100	13 (13.0)			

試験 58 の治験総括報告書、表 11.2.2.4 から引用。
オッズ比が 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。
この分析には治療及びベースラインの共変量について調整したロジスティック回帰モデルを用いた。
最良総合効果は画像中央判定による評価で最初に進行と判定される前に収集できた画像中央判定による RECIST 評価データすべてから求めた。
ORR は最良総合効果が CR 又は PR である患者の割合。

感度分析の結果は主要解析の結果を支持するものであった。

非盲検下での評価を除外した ORR の探索的解析については、試験 58 の治験総括報告書、表 11.2.2.10 を参照のこと。この解析は統計解析計画書で事前に規定されていなかったが、プラセボ群の 13 例中 12 例が非盲検下でのバンデタニブ投与開始後に効果が認められ始めたことから、非盲検下での評価を解析に入れたことによる影響を検討するために実施した。その結果、非盲検下での評価を除外した場合も、バンデタニブ群ではプラセボ群に比し統計学的に有意な ORR（CR+PR）の改善が認められた（オッズ比 76.91、95%信頼区間 16.68～1366、p<0.0001）。非盲検下での評価を除外した ORR はバンデタニブ群で 43.7%、プラセボ群で 1.0%であった。

実施医療機関における判定による ORR

病勢進行が認められるまでの期間内における、実施医療機関で治験担当医師が行った評価に基づく最良総合評価からも ORR を算出した。この算出にあたっては、非盲検下でバンデタニブの投与を受けている間に実施した評価のデータは含めなかった。盲検期での治験薬投与中の実施医療機関における判定による ORR は、バンデタニブ群（39.0%）でプラセボ群（2.0%）と比較して数値上高かった（第 5 部 3.5.1.1 項、試験 58 の治験総括報告書、表 11.2.2.9 参照）。

非盲検下でのバンデタニブの初回投与から最初に進行が認められるまでの期間内における、実施医療機関での RECIST ガイドライン評価に基づく ORR も求めた。非盲検下のバンデタニブ投与中の実施医療機関での判定に基づく客観的奏効例は 20 例であった。この 20 例は全例がプラセボ群に無作為割付されていた患者で、ORR は 34.5%（20/58 例）となった（第 5 部 3.5.1.1 項、試験 58 の治験総括報告書、表 11.2.2.9 参照）。

3.2.3.2　客観的奏効率（試験 98）

試験 98 では、有効性の評価は副次的目的と定めていたこと、また、非盲検非無作為化試験であったことから、RECIST ガイドライン 1.1 版に従うと、中央判定のプロセスを踏む必要はないと考えた。したがって、ORR の解析には実施医療機関における評価を用いた。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 週を経過した時点で、評価可能症例 13 例中 5 例（ORR 38.5%、正確な 95%信頼区間 13.9%～68.4%）の患者に奏効が認められ、この時点で試験 58 の ORR（45.0%）と同様な抗腫瘍効果が認められた（表 16）。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 が認められた（第 5 部 3.5.2.1 項、D4200C00098 試験の治験総括報告書、表 15 参照）。

表 16　ORR 及び 95% 信頼区間（試験 98 及び試験 58）

試験	投与群	ORR %(例数)	正確な 95%信頼区間
試験 98[a]	バンデタニブ 300mg	38.5 (5/13)	13.9%-68.4%
試験 58	バンデタニブ 300mg	45.0 (104/231)	38.5%-51.7%
	プラセボ	13.0 (13/100) [b]	7.1%-21.2%

a　データカットオフ 2013 年 12 月 10 日
b　奏効例 13 例中 12 例は、治験薬（プラセボ）中止後の非盲検のバンデタニブ投与中に奏効が認められた。

試験 58 では、試験 98 のように最後に登録された患者が 24 週を経過した時点でデータカットオフしたデータを用いると、症例間における投与期間のバラツキが大きくなり、試験 98 と試験 58 の ORR を比較する場合は、両試験とも各症例の投与 24 週時点での最良総合効果から算出した ORR で比較することが適切と考えた。試験 98 及び試験 58 の投与 24 週時点の最良総合効果で算出した ORR の結果を表 17に示す。試験 98 において投与 24 週時点で PR と判定された患者は 5 例であったが、PR 確定例としては 3 例となり、ORR は、23.1%（3/13 例）となった。中央判定を用いた試験 58 では投与 24 週時点での最良総合効果で算出した ORR は 17.3%（40/231 例）となり、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 における ORR は試験 58 と同様であると考えられた。

表 17　投与 24 週時点の最良総合効果で算出した客観的奏効率（ORR）（試験 98：有効性解析対象集団、及び試験 58：FAS）

試験	投与群	ORR %(例数)
試験 98	バンデタニブ 300mg	23.1 (3/13)
試験 58	バンデタニブ 300mg	17.3 (40/231)
	プラセボ	0 (0/100)

さらに、試験 98 及び試験 58 の投与 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のウォーターフォールプロットをそれぞれ図 3及び図 4に示す。試験 98 については最良変化率のフォレストプロットも示した。最良変化率を見ると試験 98 の評価可能症例 13 例全例に腫瘍縮小が認められ、投与 24 週時点でも 11 例で腫瘍縮小が維持されていた。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。

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（図 5）、試験 98 の最終的な ORR は 38.5%（正確な 95%信頼区間 13.9～68.4%）となった。

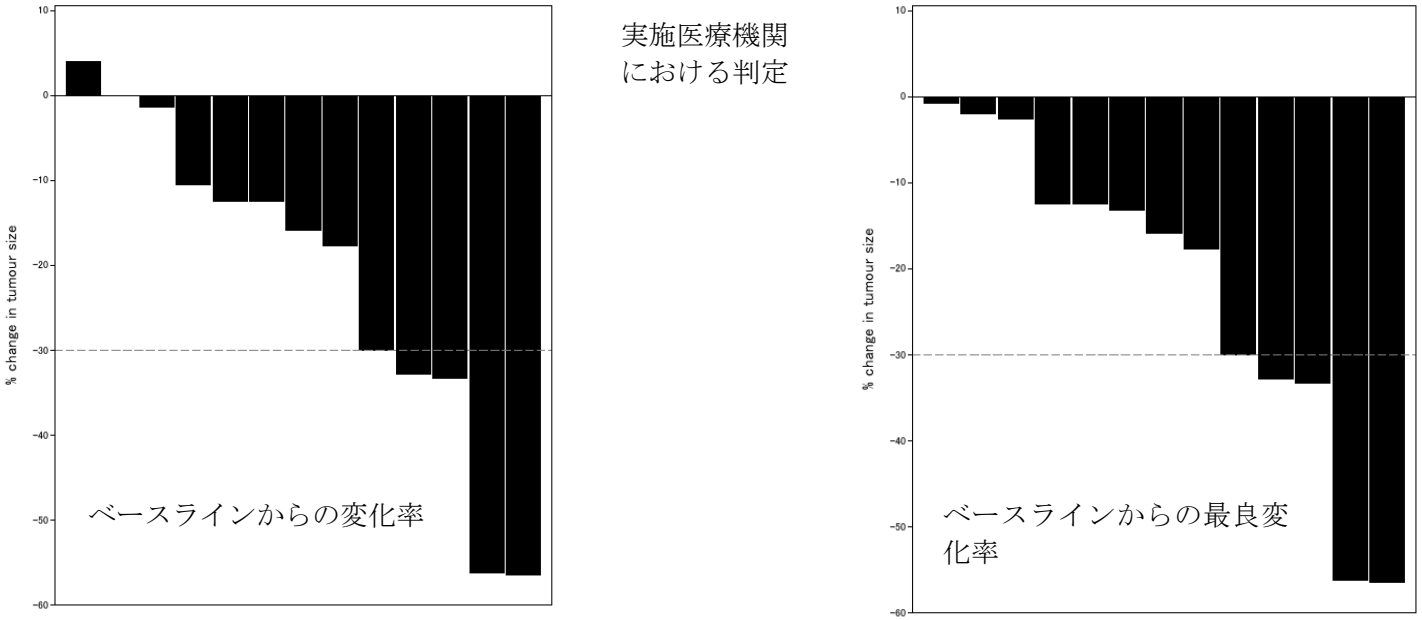


図 3　　投与 24 週時点における腫瘍サイズのベースラインからの変化率及びベースラインからの最良変化率（%）（試験 98）

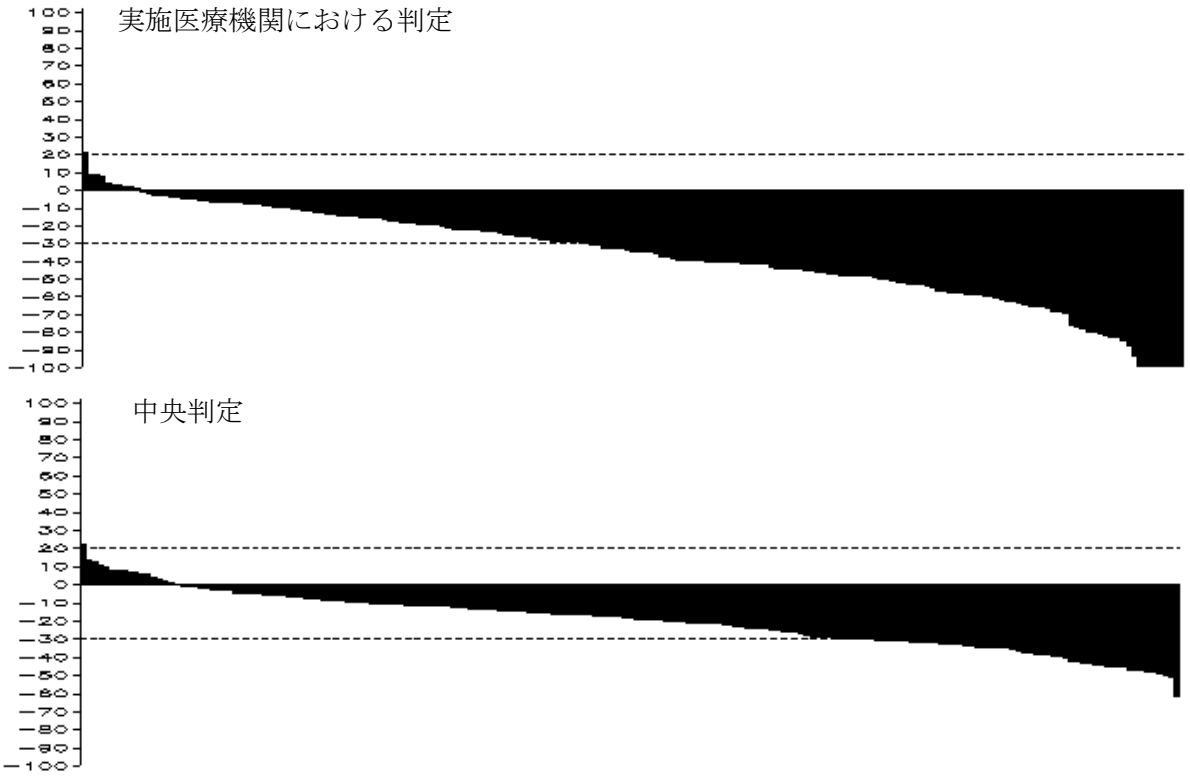


図 4　　投与 24 週時点における腫瘍サイズのベースラインからの変化率（%）（試験 58 のバンデタニブ群、無作為割付期：FAS）

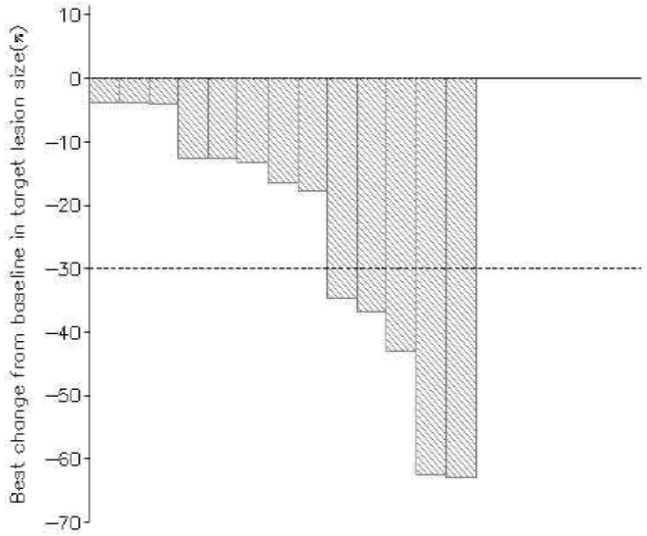


図 5　　投与継続例のすべてが病勢進行又は投与 56 週（いずれか早い方）に達した時点における腫瘍サイズのベースラインからの最良変化率（%）（試験 98）

D4200C00098 試験の治験総括報告書（病勢進行又は投与 56 週までの追跡データ）、図 11.2.1.7 から引用
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）

3.2.4 有効性の副次的評価項目：病勢コントロール率

3.2.4.1 病勢コントロール率（試験 58）

主要解析

病勢コントロール率（DCR）は、画像中央判定による RECIST 評価に基づいて求めた。なお、DCR は最良総合効果が CR 又は PR 又は SD（24 週間以上）の患者の割合と定義した。試験の非盲検投与期に進んだ時点で画像中央判定により進行と判定されていなかった患者の非盲検下での評価も入れて DCR を求めた。

DCR の主要解析結果は表 10に示した。DCR にバンデタニブ群でプラセボ群に比し統計学的に有意な改善が認められた（オッズ比 2.64、95%信頼区間 1.48～4.69、p=0.0010）。DCR はバンデタニブ群で 86.6%、プラセボ群で 71.0%であった。PFS の Kaplan-Meier 曲線（図 1）より、評価期間を通じて曲線が解離し続けており、交差する可能性がないことから、バンデタニブの治療効果が長期間に渡り持続することが示唆される。

非盲検期間における評価を除外した DCR の探索的解析結果は、試験 58 の治験総括報告書の表 11.2.2.11 に示した。この解析は統計解析計画書で事前に規定されていなかったが、プラセボ群の 13 例中 12 例が非盲検下でバンデタニブ投与を開始後に効果が認められ始めたことから、非盲検下での評価を解析に入れたことによる影響を検討するために実施した。その結果、非盲検下での評価を除外した場合も、DCR（CR+PR+SD≥24 週）にバンデタニブ群でプラセボ群に比し統計学的に有意な改善が認められた（オッズ比 3.58、95%信頼区間 2.09～6.17、p<0.0001）。非盲検下での評価を除外した DCR はバンデタニブ群で 84.8%、プラセボ群で 61.0%であった。

3.2.4.2 病勢コントロール率（試験 98）

3.2.3.2項に示したとおり、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 週を経過した時点で、評価可能症例 13 例中 5 例の患者に奏効が認められたが、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 が認められた（第 5 部 3.5.2.1 項、D4200C00098 試験の治験総括報告書、表 15 参照）。本試験の評価項目に DCR は含まれていないが、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。

3.2.5 有効性の副次的評価項目：奏効期間

3.2.5.1 奏効期間（試験 58）

試験 58 において、バンデタニブ群及びプラセボ群の双方で奏効が持続していたが、プラセボ群では奏効例 13 例中 12 例が、病勢進行によるプラセボ投与中止後にクロスオーバーで投与された非盲検バンデタニブ投与によって奏効が認められたことに注意されたい。奏効が持続したため、最初に奏効がみられた日からの奏効期間（DOR）の中央値はいずれの投与群でも算出できなかったが、DOR 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 カ月となった（第 5 部 3.5.1.1 項、試験 58 の治験総括報告書、表 11.2.2.12 参照）。

画像中央判定データによる無作為割付から奏効が得られるまでの期間の中央値はバンデタニブ群で 5.8 カ月間、プラセボ群で 13.7 カ月間であったが（第 5 部 3.5.1.1 項、試験 58 の治験総括報告書、表 11.2.2.8 参照）、注意すべきは画像中央判定で PR と判定された 13 例中 12 例が非盲検

下でバンデタニブの投与を受けている期間中に PR となった点である。奏効となったが非盲検下での投与を受けなかったプラセボ群の 1 例では、無作為割付から奏効までの期間が 12.2 カ月であった。非盲検下でバンデタニブの投与を受けている間に奏効となった残る 12 例では、非盲検下での初回投与から奏効までの期間の中央値が 6.9 カ月であった（第 5 部 3.5.1.1 項、試験 58 の治験総括報告書、添付資料 12.2.5.1.2 及び添付資料 12.2.6.4.1.1）。

3.2.5.2 奏効期間（試験 98）

試験 98 の奏効例 5 例は、データカットオフ（2013 年 12 月 10 日）時点でいずれも病勢進行が認められていなかった。すなわち 5 例全例がその時点で奏効が持続していたため、DOR を算出することはできなかった。試験 98 の評価項目に DOR は含まれていないが、データカットオフ直近の画像評価日で打ち切った場合、最短の患者で 83 日間、最長の患者で 250 日間（中央値 84 日間）、奏効が持続していた。

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調査を行った結果（データカットオフ 2014 年 7 月 22 日）、5 例の奏効例のうち 2 例が病勢進行を認め、これらの患者の DOR はそれぞれ 161 日及び 224 日であった。一方、病勢進行を認めていない 3 例の奏効例については、データカットオフ直近の画像評価日で打ち切った場合、最短の患者で 308 日間、最長の患者で 314 日間、奏効が持続していた。試験 98 の最終的な DOR 中央値は 308 日（10.1 カ月）（範囲 161～314 日）であった。

また、これらの 5 例の奏効例における奏効が得られるまでの期間は 80～171 日であった。

3.2.6 有効性の副次的評価項目：全生存期間（試験 58）

主要解析

OS の初回解析は他の有効性評価項目の解析時点で実施した。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。初回解析時点で 48 例が死亡しており、2 回目の解析時点では 166 例以上が死亡していると予想される。したがって、初回解析時点で最終的な予測死亡数の 28.9%が発生していたことになる。その結果、この最初の解析の有意水準は 0.02%となったので、それに対応する 99.98%信頼区間を提示した。OS の 2 回目の解析では有意水準が 4.98%となる見込みなので、それに応じて 95.02%信頼区間を提示する予定である。

試験 58 の治験総括報告書、表 11.2.3.2 に OS 初回解析の結果の要約を示した。バンデタニブ群とプラセボ群で OS に統計学的に有意な差はなく（ハザード比 0.89、99.98%信頼区間 0.28～2.85、p=0.7121）、死亡例数はバンデタニブ群で 32 例（13.9%）、プラセボ群で 16 例（16.0%）であった。Kaplan-Meier 法により算出した治療開始後 6 カ月、1 年及び 2 年の時点で生存していた患者の割合は、バンデタニブ群がプラセボ群と比較して若干高かった（第 5 部 3.5.1.1 項、試験 58 の治験総括報告書、表 11.2.3.4 参照）。データカットオフ時点での死亡例が少数であったため、OS の中央値は算出できなかった（第 5 部 3.5.1.1 項、試験 58 の治験総括報告書、表 11.2.3.3 参照）。

感度分析

OS の主要解析結果は表 10に示した。OS の感度分析結果を表 18に示す（検討した解析のタイプは、Per-Protocol 集団に基づくログランク検定、RET 遺伝子変異の状態、CTN 倍加時間、CEA 倍加時間、前治療の数、直近の前治療に対する反応、MTC の状態を説明変数とした FAS に基づく Cox 比例ハザードモデル）。

表 18　OS の感度分析の結果—解析法（試験 58）

解析対象集団	解析のタイプ	投与群	例数	イベント例数（%）	治療効果（バンデタニブ：プラセボ） ハザード比	99.98% 信頼区間	両側 P 値
Per-protocol	ログランク検定[a]	バンデタニブ 300mg	215	29 (13.5)	0.84	(0.25, 2.83)	0.5839
		プラセボ	91	15 (16.5)			
FAS	Cox 比例ハザードモデル[b]	バンデタニブ 300mg	231	32 (13.9)	0.91	(0.28, 2.93)	0.7689
		プラセボ	100	16 (16.0)			

試験 58 の治験総括報告書、表 11.2.3.5 から引用。
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。
PFS は画像中央判定による RECIST 評価で入手できたものすべてから求めた。
a　Per-Protocol 集団における治療効果のみを因子としたログランク検定。
b　Cox 比例ハザード回帰モデルは治療及びベースラインの共変量について調整。

感度分析の結果は主要解析の結果を裏付けるものであった。

Cox 比例ハザードモデルについては、包括的交互作用検定を行って、治療と共変量の有意な交互作用があるか検討した。包括的検定は 1%水準で有意でなかったため（p=0.016）、それ以上の詳しい交互作用検定は実施しなかった（第 5 部 3.5.1.1 項、試験 58 の治験総括報告書、表 11.2.3.6 参照）。

初回解析時点での死亡例数が少なかったため、OS のサブグループ解析は実施しなかった。

治験薬投与中止後に最初に行われた MTC に対する抗癌療法

本試験では、治験薬投与中止後に行った治療すべてを記録した。治験薬投与中止後に受けた抗癌剤のタイプが OS に影響を及ぼす可能性があるためである。

データカットオフ日（2009 年 7 月 31 日）までにバンデタニブ群の 120 例（51.9%）及びプラセボ群の 71 例（71.0%）が無作為割付された治験薬の投与を中止していた。そのうちバンデタニブ群の 60 例（50.0%）及びプラセボ群の 60 例（84.5%）が治験薬投与中止後に MTC 関連の抗癌剤治療を受けていた。治験薬投与中止後に最初に受けた治療が非盲検下でのバンデタニブ投与であった患者の割合は、バンデタニブ群で 71.7%（43/60 例）に対しプラセボ群では 95.0%（57/60 例）であった。

3.2.7　有効性の副次的評価項目：生化学的反応（カルシトニン及び癌胎児性抗原）（試験 58）

生化学的反応は、盲検期における治験薬投与中に収集したデータから求めた。

CTN の主要解析結果は表 10に示した。バンデタニブ群においてプラセボ群と比較して CTN の生化学的反応（CR+PR）に統計学的に有意な改善が認められた（オッズ比 72.86、95%信頼区間 26.22～303.2、p<0.0001）（第 5 部 3.5.1.1 項、試験 58 の治験総括報告書、表 11.2.10.4.1 参照）。

表 19に CTN の生化学的最良総合効果の要約を示す。

表 19　CTN の生化学的最良総合効果（試験 58：FAS）

		例数（%）		
奏効/ 非奏効	生化学的反応	バンデタニブ 300mg (231 例)	プラセボ (100 例)	合計(331 例)
奏効	合計	160 (69.3)	3 (3.0)	163 (49.2)
	完全奏効	3 (1.3)	0 (0.0)	3 (0.9)
	部分奏効	157 (68.0)	3 (3.0)	160 (48.3)
非奏効	合計	71 (30.7)	97 (97.0)	168 (50.8)
	安定	58 (25.1)	76 (76.0)	134 (40.5)
	進行	4 (1.7)	8 (8.0)	12 (3.6)
	評価不能	9 (3.9)	13 (13.0)	22 (6.6)

試験 58 の治験総括報告書、表 11.2.10.3.1 から引用。
完全奏効（CR）：CTN が完全に正常化し、4 週間超経過後の検査で再度確認。
部分奏効（PR）：CTN がベースライン値に比し 50%超低下し、4 週間超経過後の検査で再度確認。
進行：CTN がベースライン値に比し 50%超増加。
安定（SD）：CTN のベースライン値からの変化が CR、PR 又は進行のいずれの基準にも該当しない。
ベースライン値は、無作為割付前の同日に採取した 4 回までの血液検体で測定した値の平均値と定義。

CTN の生化学的反応率はバンデタニブ群で 69.3%、プラセボ群で 3.0%であった。

CEA の主要解析結果は表 10に示した。バンデタニブ群でプラセボ群に比し CEA の生化学的反応（CR+PR）に統計学的に有意な改善が認められた（オッズ比 52.03、95%信頼区間 15.95～320.3、p<0.0001）（第 5 部 3.5.1.1 項、試験 58 の治験総括報告書、表 11.2.10.4.2 参照）。

表 20に CEA の生化学的最良総合効果の要約を示す。

表 20　CEA の生化学的最良総合効果（試験 58：FAS）

		例数（%）		
奏効/ 非奏効	生化学的反応	バンデタニブ 300mg (231 例)	プラセボ(100 例)	合計(331 例)
奏効	合計	119 (51.5)	2 (2.0)	121 (36.6)
	完全奏効	7 (3.0)	2 (2.0)	9 (2.7)
	部分奏効	112 (48.5)	0 (0.0)	112 (33.8)
非奏効	合計	112 (48.5)	98 (98.0)	210 (63.4)
	安定	82 (35.5)	77 (77.0)	159 (48.0)
	進行	20 (8.7)	8 (8.0)	28 (8.5)
	評価不能	10 (4.3)	13 (13.0)	23 (6.9)

試験 58 の治験総括報告書、表 11.2.10.3.2 から引用。
完全奏効（CR）：CEA が完全に正常化し、4 週間超経過後の検査で再度確認。
部分奏効（PR）：CEA がベースライン値に比し 50%超低下し、4 週間超経過後の検査で再度確認。
進行：CEA がベースライン値に比し 50%超増加。
安定（SD）：CEA のベースライン値からの変化が CR、PR 又は進行のいずれの基準にも該当しない。
ベースライン値は、無作為割付前の同日に採取した 4 回までの血液検体で測定した値の平均値と定義。

CEA の生化学的反応率はバンデタニブ群で 51.5%、プラセボ群で 2.0%であった。

試験 98 では、生化学的反応（CTN 及び CEA）の評価は行わなかった。

3.2.8　PRO の副次的評価項目：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、オピオイド鎮痛薬の使用と簡易疼痛調査票の最も強い疼痛の項目から求めた複合評価項目である。

オピオイド鎮痛薬の使用は、無作為割付された治験薬の投与を中止するまで、毎週、紙の日誌を使って患者自身が自己申告した。患者には、それまでの 24 時間中における（理由を問わない）オピオイド鎮痛薬の使用について報告するよう依頼した。オピオイド鎮痛薬の使用量を相当する硫酸モルヒネの使用量（mg/日）に換算した。

複合評価項目を構成する 2 つの評価項目の両方に反応がみられた場合、又は少なくとも 1 評価項目で反応がみられ、引き続く 14 日間に全般的な反応（オピオイド鎮痛薬の使用、及び最も強い疼痛の項目に対する反応を統合して決定）に改善が認められなかった場合を、疼痛の悪化と判断した。疼痛が悪化するまでの期間とは、無作為割付日から最初に疼痛の悪化を確認する根拠となった評価項目の評価日までとした。同じ来院で 2 つの評価項目の両方で反応が確認された場合は、早いほうの反応日を使って疼痛が悪化するまでの期間を求めた。

それぞれの来院で、最も強い疼痛の項目でベースラインから 2 ポイント以上の増加又はオピオイド鎮痛薬の使用がベースラインと比較し硫酸モルヒネ換算で 10 mg/日以上の増加を示した場合を「疼痛の悪化」とみなした。また、それぞれの来院で、最も強い疼痛の項目でベースラインから 2 ポイント以上の低下が認められ、かつオピオイド鎮痛薬の使用がベースラインと比較し硫酸モルヒネ換算で 10 mg/日以上減少した場合、又はオピオイド鎮痛薬の使用が前回来院日から 50%超減少し、かつ最も強かった疼痛項目でベースラインから 2 ポイント以上の増加が認められない場合を「疼痛の改善」とみなした。疼痛の悪化又は改善のいずれにも分類できなかった来院での効果は「不変」とした。

疼痛が悪化するまでの期間は、盲検期における治験薬投与期間中に収集したデータから求めた。

疼痛が悪化するまでの期間という複合評価項目に関する評価の全般的遵守率はバンデタニブ群で 78.8%、プラセボ群で 75.0%であった（第 5 部 3.5.1.1 項、試験 58 の治験総括報告書、表 11.2.5.10 参照）。

疼痛が悪化するまでの期間の主要解析結果は表 10に示した。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に統計学的に有意な改善が認められた（ハザード比 0.61、95%信頼区間 0.43～0.87、p=0.0062）。疼痛が悪化するまでの期間の中央値はバンデタニブ群で 7.85 カ月、プラセボ群で 3.25 カ月であった（第 5 部 3.5.1.1 項、試験 58 の治験総括報告書、表 11.2.5.12 参照）。

疼痛が悪化するまでの期間の Kaplan-Meier プロットを図 6に示す。

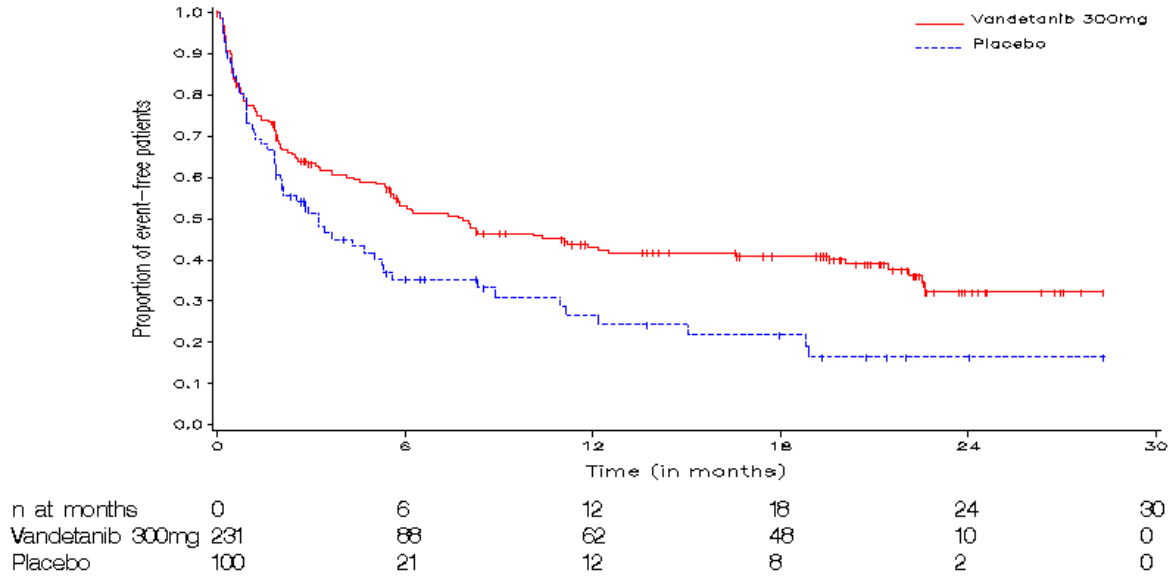


図 6　　疼痛が悪化するまでの期間の Kaplan-Meier プロット（試験 58：FAS）

試験 58 の治験総括報告書、図 11.2.5.3 から引用。
疼痛の悪化があり、引き続く 14 日間に悪化の改善が見られない場合に、疼痛が悪化とみなした。
疼痛の悪化は簡易疼痛調査票の最悪疼痛スコア及び患者の自己申告によるオピオイド鎮痛薬の使用から明らかにした。

疼痛が悪化するまでの期間について感度分析を行った（RET 遺伝子変異の状態、前治療の数、前治療に対する反応、MTC の状態、CTN 倍加時間及び CEA 倍加時間を説明変数とした FAS に基づく Cox 比例ハザードモデル。オピオイド鎮痛薬の使用を考慮に入れず簡易疼痛調査票の最悪疼痛スコアのみで求めた場合、及び実施医療機関の評価で RECIST に基づく進行と判定された時点付近で打ち切りとなった患者について補完したうえでオピオイド鎮痛薬の使用を考慮に入れず簡易疼痛調査票の最悪疼痛スコアのみで求めた場合の 2 種類について解析）。感度分析の結果を表 21に示す。

表 21　　疼痛が悪化するまでの期間の感度分析の結果（試験 58：FAS）

解析のタイプ	投与群	例数	イベント例数（%）	治療効果（バンデタニブ：プラセボ） ハザード比	95%信頼区間	両側 P 値
Cox ハザードモデル [a]	バンデタニブ 300mg	231	114 (49.4)	0.64	(0.46, 0.89)	0.0103
	プラセボ	100	57 (57.0)			
簡易疼痛調査票のみ [b]	バンデタニブ 300mg	231	105 (45.5)	0.76	(0.53, 1.09)	0.1399
	プラセボ	100	48 (48.0)			

表 21　疼痛が悪化するまでの期間の感度分析の結果（試験 58：FAS）

解析のタイプ	投与群	例数	イベント例数（%）	治療効果（バンデタニブ：プラセボ） ハザード比	95%信頼区間	両側 P 値
簡易疼痛調査票のみで補完あり[c]	バンデタニブ 300mg	231	109 (47.2)	0.73	(0.51, 1.03)	0.0760
	プラセボ	100	53 (53.0)			

試験 58 の治験総括報告書、表 11.2.5.13 から引用。
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。
疼痛の悪化があり、引き続く 14 日間に悪化の改善が見られない場合に疼痛が悪化とみなした。
a　治療及びベースラインの共変量について調整した Cox 比例ハザード回帰モデルを用い、主要解析の場合と同様に疼痛スコア最悪値（簡易疼痛調査票）及び患者の自己申告によるオピオイド鎮痛薬使用に基づいて求めた疼痛が悪化するまでの期間にあてはめて解析を実施。
b　オピオイド鎮痛薬の使用を考慮せず、疼痛（最悪値）のみに基づいて求めた、疼痛が悪化するまでの期間を使ったログランク検定。
c　オピオイド鎮痛薬の使用を考慮せず、疼痛（最悪値）のみに基づいて求めた、疼痛が悪化するまでの期間を使ったログランク検定。ただし実施医療機関の評価で RECIST に基づく病勢進行と判定された時点付近で打ち切りとなった疼痛スコア最悪値については外挿をしたうえでさらに悪化するかを検討し、悪化していれば、補完した疼痛が悪化するまでの期間を解析で使用。

Cox 比例ハザードモデルを使った感度分析の結果は、主要解析の結果を裏付けるものであった。ただし簡易疼痛調査票のみを使用し、オピオイド鎮痛薬の使用を考慮せず求めた、疼痛が悪化するまでの期間に関する 2 種類の感度分析では、統計学的有意差が示されなかった。オピオイド鎮痛薬の使用を増やすことで疼痛スコアの悪化を防いだ患者が解析の交絡因子となった可能性が少なくともあると考えられた。感度分析の結果と主要解析の結果が一致しなかったことから、簡易疼痛調査票による疼痛評価と患者の自己申告によるオピオイド鎮痛薬の使用との間に交互作用があることが示唆され、これらを別々に評価すべきではないと思われた。

簡易疼痛調査票による評価の平均間隔は 2 投与群で差がなく、バンデタニブ群で 2.54 週間、プラセボ群で 2.62 週間であった（第 5 部 3.5.1.1 項、試験 58 の治験総括報告書、表 11.2.5.17.1 参照）。オピオイド鎮痛薬の使用状況評価の平均間隔は、バンデタニブ群で 3.76 週間、プラセボ群で 3.37 週間であった（第 5 部 3.5.1.1 項、試験 58 の治験総括報告書、表 11.2.5.17.2 参照）。

投与群間での打切りパターンの相違により疼痛が悪化するまでの期間の解析に偏りが生じた可能性がある。この潜在的問題に対処するため、打切りをイベントとみなし、「真の」イベントを打切りとみなす形で疼痛が悪化するまでの期間の解析を行ってみた。この変更した解析でハザード比が 1.00 から離れていれば、投与群間で打切りのパターンが異なることを示す。変更した解析で得られた疼痛が悪化するまでの期間のハザード比は 0.71（95%信頼区間 0.48～1.06）であった（第 5 部 3.5.1.1 項、試験 58 の治験総括報告書、表 11.2.5.18 参照）。この結果では 1 と統計学的に有意な差があったわけではないが、バンデタニブ群で打切り期間が若干長く、投与群間で打切りのパターンが異なった可能性がいくらか示唆された。打切りに関するこの相違は、ベースラインの評価なし、簡易疼痛調査票の追跡調査なし、オピオイド鎮痛薬使用の追跡調査なしのいずれか又は複数に相当する患者の割合がプラセボ群で高かったことが原因と推察される。疼痛が悪化するまでの期間の解析で、このような患者は 0 時点で打ち切られただろうと考えられる。さらに、プラセボ群の患者はバンデタニブ群の患者に比べ実施医療機関における判定で病勢進行と判定さ

れる時期が概して早かった。実施医療機関での判定により進行と判定されると、無作為割付けされた治療を中止し、簡易疼痛調査票及びオピオイド鎮痛薬使用の追跡調査を中止することになる。その結果、プラセボ群のこれらの患者は簡易疼痛調査票に関してより早期に打ち切られることになったと考えられる。全般的に、この打切りパターンに関する調査では、疼痛が悪化するまでの期間の解析に偏りがあったことは示唆されなかった。

試験 98 では、疼痛が悪化するまでの期間についての評価は行わなかった。

3.2.9 局所進行又は転移性 MTC の治療におけるバンデタニブ 300 mg 又は 100 mg の 1 日 1 回投与（試験 08 及び試験 68）

3.2.9.1 試験 08

治験実施計画書に規定した ORR の主な判定方法は、実施医療機関での判定による RECIST 評価に基づくものであった。すべての画像について、改変 RECIST ガイドラインを使用し、指定したベンダーによる画像中央判定も実施した。画像中央判定データは、実施医療機関による主要な奏効評価の方法を裏付けることを目的とした。

データカットオフ（2008 年 2 月 22 日）時点で、バンデタニブ 300 mg の投与を受けた ITT 集団患者の 20%（6/30 例）で客観的奏効（CR+PR、実施医療機関における評価に基づく）が認められた（第 5 部 3.5.2.2 項、試験 08 の治験総括報告書、表 11.2.2.1.1 参照）。さらに 53%（16/30 例）で 24 週間以上の SD が認められ、20%（6/30 例）で 8 週間以上 24 週間未満持続する SD が認められた（第 5 部 3.5.2.2 項、試験 08 の治験総括報告書、表 11.2.2.1.1 参照）。

データカットオフ時点の病勢進行の状態としては、8 例（26.7%）が RECIST ガイドラインに基づく進行と判定され、20 例（66.7%）が進行が認められず生存しており、2 例（6.7%）が最終の RECIST 評価から 3 カ月超経過後に死亡した（第 5 部 3.5.2.2 項、試験 08 の治験総括報告書、表 11.2.1.3.2.1 参照）。PFS 中央値は 27.9 カ月であった（第 5 部 3.5.2.2 項、試験 08 の治験総括報告書、表 11.2.1.2.1 参照）。

最初に奏効がみられた日から病勢進行又は死亡までの、DOR の中央値は 10.2 カ月、初回投与日から病勢進行又は死亡までの、DOR の中央値は 18.5 カ月であった（第 5 部 3.5.2.2 項、試験 08 の治験総括報告書、表 11.2.2.4.1 参照）。初回投与日から病勢進行又は死因を問わない死亡までの病勢コントロール期間の中央値は 18.5 カ月であった。病勢コントロール（24 週間以上）は 22 例（73.3%）で認められた（第 5 部 3.5.2.2 項、試験 08 の治験総括報告書、表 11.2.2.5.1 参照）。

画像中央判定データに基づく ORR は 16.7%（5/30 例）であった。データカットオフ時点で 9 例（30.0%）に RECIST ガイドラインに基づく病勢進行が認められ、PFS 中央値は 34.7 カ月であった（第 5 部 3.5.2.2 項、試験 08 の治験総括報告書、表 11.2.2.1.2 及び表 11.2.1.3.2.2 参照）。最初に奏効がみられた日から病勢進行又は死亡までの DOR の中央値は 16.4 カ月、初回投与日から病勢進行又は死亡までの DOR の中央値は 19.3 カ月であった（第 5 部 3.5.2.2 項、試験 08 の治験総括報告書、表 11.2.2.4.2 参照）。病勢コントロール（最良総合効果が CR、PR 又は 24 週間以上の SD）は 20 例（66.7%）で認められた（第 5 部 3.5.2.2 項、試験 08 の治験総括報告書、表 11.2.2.2.2 参照）。

CTN の生化学的反応率は 80%（24/30 例）であった（第 5 部 3.5.2.2 項、試験 08 の治験総括報告書、表 11.2.5.3 参照）。CEA の生化学的反応率は 53%（16/30 例）であった（第 5 部 3.5.2.2 項、

試験 08 の治験総括報告書、表 11.2.6.3 参照）。大多数の患者で CTN 及び CEA の大きな低下が認められた（第 5 部 3.5.2.2 項、試験 08 の治験総括報告書 7.2.2.4 項及び 7.2.3.3 項参照）。客観的奏効が認められた 6 例における CTN の最大低下率は 73～99%であり、CEA の最大低下率は 21～91%であった（第 5 部 3.5.2.2 項、試験 08 の治験総括報告書 7.2.2.4 項及び 7.2.2.3 項参照）。

3.2.9.2 試験 68

データカットオフ（2008 年 1 月 31 日）時点での ORR は 15.8%（95%信頼区間 3.4～39.6）であり、19 例中 3 例が客観的奏効（CR+PR）の基準を満たしていた（第 5 部 3.5.2.3 項、試験 68 の治験総括報告書、表 11.2.10.4 参照）。

バンデタニブ 100 mg 投与例の 13 例（68.4%）で病勢コントロール（最良総合効果が CR、PR 又は 24 週間以上の SD）が認められた。DCR は 68.4%（95%信頼区間 43.4～87.4）であった（第 5 部 3.5.2.3 項、試験 68 の治験総括報告書、表 11.2.10.3 及び表 11.2.10.7 参照）。病勢コントロール期間中央値は 8.4 カ月（256 日）であった。

バンデタニブ 100 mg 投与例の 3 例（15.8%）で CTN の生化学的反応（PR）が認められた（第 5 部 3.5.2.3 項、試験 68 の治験総括報告書、表 11.2.1.5.1 参照）。バンデタニブ 100 mg 投与例の 1 例（5.3%）で CEA の生化学的反応（PR）が認められた（第 5 部 3.5.2.3 項、試験 68 の治験総括報告書、表 11.2.1.5.2、表 12.2.6.2.1 及び添付資料 12.2.6.2.3 参照）。

3.3 部分集団における結果の比較

3.3.1 PFS のサブグループ解析

データの開鍵前に、PFS について事前に規定したサブグループ解析を実施した。基準値特性（図 7）及び各バイオマーカー（図 8）のフォレストプロットを示す。これらのフォレストプロットの補足として、サブグループ解析結果の表を試験 58 の治験総括報告書、表 11.2.1.8.1（基準値特性）、表 11.2.1.8.2（バイオマーカー）、表 11.2.1.8.3（疾患の状態）、表 11.2.1.8.4（血漿バイオマーカー）に示した。

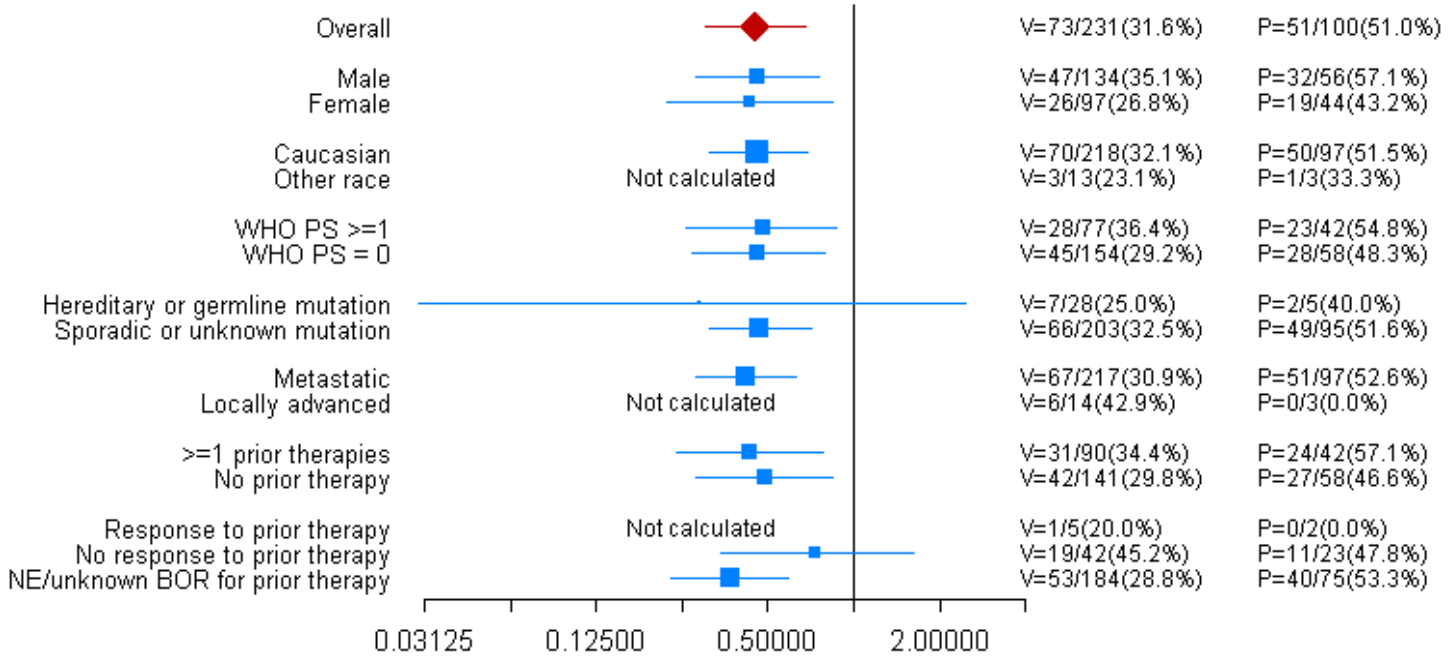


図 7　　PFS のサブグループ解析のフォレストプロット―基準値特性及び疾患の状態（試験 58：FAS）

試験 58 の治験総括報告書、図 11.2.1.2.1 から引用。
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。
Prior therapy（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剤治療をいう。
Response to prior therapy（前治療で奏効）とは、直近の前治療による最良総合効果が CR 又は PR の場合と定義。
No response to prior therapy（前治療で奏効なし）とは、直近の前治療による最良総合効果が SD 又は PD の場合と定義。

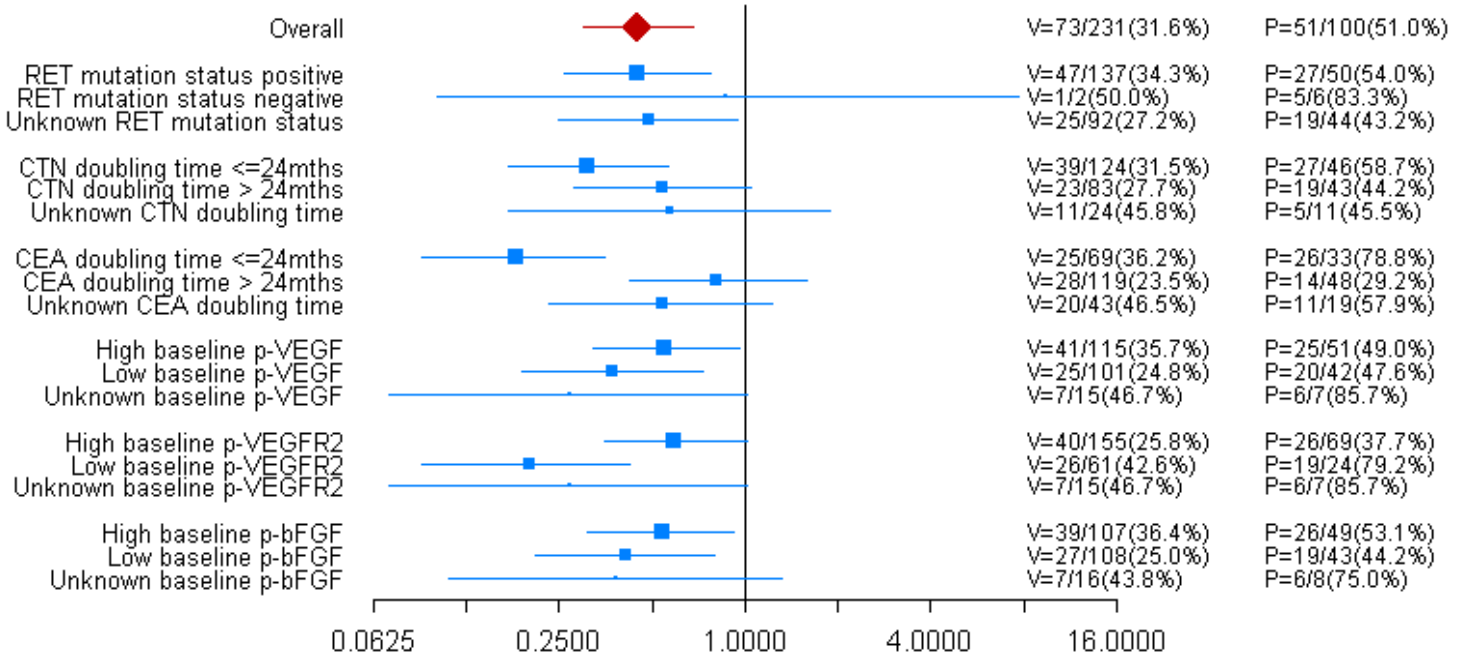


図 8　　PFS のサブグループ解析のフォレストプロット―バイオマーカー（試験 58：FAS）

試験 58 の治験総括報告書、図 11.2.1.2.2 から引用。
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。

フォレストプロットを視覚的に検討した結果、及び包括的交互作用検定で統計学的な有意性が認められなかったこと（p=0.177）から（第 5 部 3.5.1.1 項、試験 58 の治験総括報告書、表 11.2.1.7 参照）、PFS の効果はすべてのサブグループでほぼ一貫していることが示唆された。ただし、ベースラインで CEA 倍加時間が 24 カ月以下及び血漿 VEGFR-2 が低値の場合に、効果が大きい可能性が示唆されたが、対応するサブグループ（すなわち CEA 倍加時間が 24 カ月超のサブグループ及び VEGFR-2 高値のサブグループ）のハザード比で効果の欠如は示唆されなかった。

年齢区分による探索的なサブグループ解析

事前に定められていなかった PFS の年齢区分別の探索的なサブグループ解析を、データ開鍵後に実施した。バンデタニブ群における PFS の統計学的に有意な改善は、65 歳未満の集団（ハザード比 0.50、95%信頼区間 0.32～0.80、p=0.0036）及び 65 歳超の集団（ハザード比 0.32、95%信頼区間 0.14～0.74、p=0.0071）の両方で認められた（第 5 部 3.5.1.1 項、試験 58 の治験総括報告書、表 11.2.1.8.5）。

3.4　主な有効性結果の要約

試験 58 は、MTC 患者の全身治療を評価する最大規模かつプロスペクティブな無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相臨床試験である。切除不能な局所進行又は転移性の遺伝性又は散発性 MTC であることが組織診で確認されていること、またベースラインで測定可能病変があり CTN 値が高いことが組入れ基準となっていた。これらの基準は、緩徐進行型の患者ではなく、より有効な治療を必要とする、進行 MTC 患者を選択するために設定したものである。MTC 患者では化学療法が広く利用されていないことから、前治療としての化学療法歴は選択基準に入っておらず、またバンデタニブの効果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。本試験の患者登録にあたって RET 遺伝子変異の状態は特に考慮しなかったが、RET 遺伝子変異解析用に無作為割付前に保存腫瘍検体の提供を必須とした。ただし RET の生殖細胞系列変異が確認されている遺伝性 MTC 患者の場合は必須とはしなかった。

人口統計学的特性及び他の基準値特性は概して標的集団の特性と類似していた。平均年齢は 51.5 歳、57.4%が男性、95.2%が白人であった。90.3%が試験開始前に甲状腺切除術を受けており、94.6%がⅣc 期で、45.0%は下痢の既往があり、15.4%は疲労の既往があった。20.5%に化学療法による前治療歴があった。患者の 56.5%が RET 遺伝子変異陽性であり、41.1%は RET 遺伝子変異の状態が不明であった。本試験の対象患者の基準値特性、すなわち人口統計学特性に加えて WHO PS、前治療の数、前治療に対する反応、MTC の状態、RET 遺伝子変異の状態、extent of disease、CTN 倍加時間、CEA 倍加時間、並びに p-VEGF、p-VEGFR-2 及び p-bFGF のベースライン値といった患者特性に、投与群間で大きな偏りはみられなかった。

試験 98 の人口統計学特性及び基準値の特性は、試験 58 のそれと類似しており、限られた症例数ではあるが、局所進行又は再発の MTC 患者を代表する集団と考えられた。

有効性

試験 58 において、有効性の主要評価項目である PFS にバンデタニブ群でプラセボ群に比し統計学的に有意な延長が認められ、バンデタニブ群では病勢進行率が 54%減少した。用いた方法又は PFS の算出が結果に影響を及ぼしたか否かを検討するために実施した感度分析の結果は、主要解析の結果を支持するものであった。PFS のサブグループ解析で、バンデタニブによる治療の効果がないサブグループは特定されなかった。

PFS の主要解析結果と同様、ORR 及び DCR でもバンデタニブ群でプラセボ群に比し統計学的に有意な改善が認められた。これらの解析は、最初にバンデタニブ群又はプラセボ群のいずれかに無作為割付され、その後に非盲検下でバンデタニブの投与を受けた患者も対象に入れていた。客観的奏効はバンデタニブ群のみならずプラセボ群でも持続したが、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。CTN 及び CEA の双方の生化学的反応についてもバンデタニブ群でプラセボ群に比し統計学的に有意な改善が認められた。

OS の初期解析では、バンデタニブ群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差は認められなかった。両投与群の進行例は無作為割付された治験薬の投与を中止して開鍵後、非盲検下でバンデタニブの投与を受けることを選択できたため、OS の評価で後治療が交絡因子となった可能性がある。非盲検下での投与を選択できるようにしたため、OS の解析でバンデタニブの治療効果が低く出た可能性があった。

PRO の結果から、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統計学的に有意に改善したことが示唆され、Cox 比例ハザードモデルを用いた感度分析でもこの結果が支持された。

試験 58 では、独立した盲検下での中央判定に基づく主要評価項目の PFS において説得力のある頑健なベネフィットが示された。有効性の副次的評価項目である ORR、DCR、CTN 反応及び CEA 反応、PRO、疼痛が悪化するまでの期間といった有効性の副次的評価項目の解析でも統計学的に有意な改善が認められ、PFS に関する結果を裏付けるものとなっている。

国内 MTC 患者を対象とし、バンデタニブ 300 mg/日の安全性及び忍容性を検討する第Ⅰ/Ⅱ相試験である試験 98 において、副次的評価項目である ORR 及び PFS を検討した。最後に登録された患者がバンデタニブの少なくとも 24 週間を経過した時点のデータカットオフでの ORR は 38.5%であり、この時点で試験 58（45.0%）とほぼ同様な結果がみられた。腫瘍サイズの最良変化率を見ると試験 98 の評価可能症例 13 例全例に腫瘍縮小が認められ、投与 24 週時点でも 11 例で腫瘍縮小が維持されていた。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いた。試験 98 の投与 24 週後の無増悪生存率は 100%であり、これは試験 58 の 24 週後の無増悪生存率（92.8%）とほぼ同様な結果であった。したがって、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。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（いずれか早い方）に達するまで追跡した有効性データからも支持された。

第Ⅱ相試験の試験 08 及び試験 68

試験 58 の開始前に試験 08 及び試験 68 を実施して、進行 MTC に対しバンデタニブが活性を有するかどうか検討した。この 2 試験はいずれも、切除不能な局所進行又は転移性の遺伝性 MTC 患者を対象とした第Ⅱ相単群非盲検試験であった。主要評価項目は両試験とも RECIST ガイドラインに基づく ORR であった。

これら MTC 試験のうち最初に実施した試験 08 は、遺伝性 MTC 患者にバンデタニブ 300 mg を 1 日 1 回投与して有効性を検討する非盲検単群第Ⅱ相試験であった。試験 08 は MTC 患者を対象として最初に完了した試験であり、評価資料となる試験 58 の実施根拠を与えた試験である。ORR は 20%となり、最初の奏効からの DOR の中央値は 10 カ月、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 中央値（30 カ月）と似ていたが、試験 08 の ORR（20%）は試験 58（45%）に比し低かった。この奏効率の明らかな差について、明確な説明

はできない。両試験の患者の基準値特性で異なる点が 2 点あった。遺伝性 MTC 患者の割合（試験 08 が 100%、試験 58 が 10%）及び女性患者の割合（試験 08 が 70%、試験 58 が 43%）である。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そうにない。

第Ⅱ相の試験 68 は第Ⅲ相の試験 58 と並行して実施し、より低用量のバンデタニブ 100 mg 1 日 1 回投与が MTC 患者に有効性をもたらすか検討した。試験 68 のデザインは試験 08 のデザインと似ており、対照群を設けず、遺伝性 MTC 患者に限定して組み入れた。試験 08 と試験 68 のデータの正式な比較は行っていないが、ORR は試験 08 で 20%、試験 68 で 16%と同程度であった。DOR は試験 08 で 10.2 カ月、試験 68 で 5.5 カ月であった。CTN 又は CEA が低下した患者の割合は試験 08 のほうが高かった。試験 08 では 80%で CTN が低下、53%で CEA が低下したのに対し、試験 68 では 16%で CTN が低下、5%で CEA が低下したにすぎなかった。これらのデータは全体として、バンデタニブ 100 mg 及びバンデタニブ 300 mg が MTC に対し効果を発揮する用量であるとの仮説を支持するものであったが、300 mg 投与のより高い活性レベル及び試験 58 のデータから、用量 300 mg での投与が有意に有益であることは明らかである。

4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

切除不能な局所進行又は転移性 MTC 患者を対象とした本申請における、バンデタニブの申請用量は以下のとおりである。

- バンデタニブ 300 mg 1 日 1 回

バンデタニブは VEGFR-2、EGFR 及び RET の各種チロシンキナーゼに対し活性を有する選択的チロシンキナーゼ阻害薬である。*In vivo* 及び *in vitro* の双方の試験で、バンデタニブは VEGFR 依存性の血管新生並びに EGFR 及び RET チロシンキナーゼ依存性の腫瘍細胞増殖を抑制した。

バンデタニブを MTC の標的治療として用い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 の各種チロシンキナーゼを選択的に阻害する。RET チロシンキナーゼの活性化は MTC の主要な発症因子であり、VEGFR 及び EGFR シグナル伝達も特に進行例の MTC で重要な役割を果たしている。したがって、MTC はバンデタニブの RET、EGFR 及び VEGFR-2 の各チロシンキナーゼに対する阻害作用が臨床効果につながるかどうかを評価するのに適した疾患であると考えられる。用法・用量設定における主な目的は、忍容性を維持し長期投与を可能にしつつ、バンデタニブをできるだけ高い用量で投与することにより標的分子を最大限に阻害することであった。

バンデタニブの非臨床薬理、薬物動態及び毒性試験データにより、バンデタニブを VEGFR、EGFR 及び RET の各チロシンキナーゼに対する阻害薬として臨床使用できることが裏付けられた。抗腫瘍効果については、ヒト腫瘍移植マウスにおいて、MTD までの用量範囲でバンデタニブの用量依存的な腫瘍増殖抑制作用及び退縮作用が示された。この *in vivo* モデルにおける用量反応の線形性から、高用量ほど高い臨床効果が得られることが示唆され、毒性を考慮すると、臨床効果は MTD で最大になると考えられる（非臨床試験の概括評価 2.4.2.1.2.2 項及び 2.4.5.3 項参照）。

さらに、*in vivo* 非臨床試験の外挿から、バンデタニブによる抗腫瘍効果及び VEGFR-2、EGFR 及び RET の各チロシンキナーゼを介したシグナル伝達の阻害作用は、ヒトで 100 mg/日投与時よりも 300 mg/日投与時の方が強いと考えられる。

非臨床データから、バンデタニブの効果を最大にするには継続的な投与が必要であることが示唆された（非臨床試験の概括評価 2.4.2.1.2 参照）。そこで、定常状態で標的分子に対し一定の作用が得られる血漿濃度となるように投与間隔を設定した。試験 58 でバンデタニブの平均半減期が 19 日であったことは、1 日 1 回投与を可能としている。1 日 1 回投与時の定常状態における血漿中バンデタニブ濃度はほぼ一定で、ピーク値とトラフ値の差も小さくなる（臨床薬理試験 2.7.2 項、概括参照）。高用量で投与頻度を少なくした場合、全体としての曝露量はほぼ同じとなるが、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。患者を対象としたバンデタニブの試験で得られた有効性データ及び安全性データは、すべて 1 日 1 回投与によるものである。

第 I 相用量漸増試験として欧米人患者（米国及びオーストラリア）を対象に実施した試験 01 及び日本人患者を対象に実施した試験 43 の結果から、バンデタニブの MTD は 300 mg/日であるとの結論が得られた。用量制限毒性は下痢、皮疹及び高血圧であり、すべて欧米人患者と日本人患者のいずれにおいても認められた。これらの試験でみられた QT 延長は無症候性であり、必要に応じ用量を減量することで管理できたため、QT 延長発現例でも試験を継続できた。非臨床データ及び臨床データに基づき、MTC を対象に実施した最初の第Ⅱ相試験である試験 08 では、用量を 300 mg に設定してさらに詳しく検討することにした。

試験 08 では、バンデタニブ投与による有害事象のほとんどが、用量を減量せずとも消失、あるいは減量により対処可能であった。本試験では、試験期間中にバンデタニブを休薬又は減量した患者は 24 例（80%）であった。21 例（70%）が有害事象により用量を減量した。そのうち 10 例は減量のみで休薬はなく、11 例は休薬後にバンデタニブを減量した。最初の減量までの期間の中央値は 149 日（95%信頼区間 82.0～257.0）であった。バンデタニブを投与した 30 例中 7 例（23.3%）が有害事象により投与を中止した。

試験 08 では 20%の患者で奏効が認められ、ほとんどの患者で CTN 値が急速に低下し、CEA 値の低下も認められた。*In vitro* データ並びに第 I 相試験及び第Ⅱ相試験の結果に基づき、試験 58 ではバンデタニブの用量を 300 mg と設定し、その主要な標的分子（VEGFR-2、EGFR 及び RET チロシンキナーゼ）に対し最大の阻害作用を発揮できるようにした。

バンデタニブ 300 mg 投与による有効性の確認データは3.2項に示した。試験 58 では、独立した盲検下での中央判定に基づく主要評価項目の PFS において、説得力のある頑健なベネフィットが示された。バンデタニブ群では病勢進行率が 54%低下し、無増悪生存率は、バンデタニブ群で投与開始 6 カ月後に 91.4%、1 年後に 83.3%、2 年後に 58.8%であったのに対し、プラセボ群ではそれぞれ 74.5%、62.7%、41.7%であった。

全般的にバンデタニブ群ではプラセボ群と比較して有害事象、CTCAE グレード 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象の発現例が多かった。バンデタニブ群 231 例中、データカットオフ時点で開始用量である 300 mg/日の投与を継続していた患者は 70 例（30.3%）であった。バンデタニブ群の 109 例（47.2%）及びプラセボ群の 15 例（15.2%）が治験薬の休薬が行われており、主な休薬理由は有害事象であった。バンデタニブ群の 81 例が 300 mg から 200 mg に減量し、そのうち 30 例はさらに 100 mg に減量した（その他、2 例において 300 mg から 100 mg に直接減量したため、100 mg への減量例は計 32 例〔13.9%〕であった）。減量した用量での投与期間の中央値は 200 mg 投与が 163 日、100 mg 投与が 206.5 日であった。したがって、有害事象を発現しても、減量することで長期にわたりバンデタニブを投与し続けることができた。有害事象による投与中止例は 28 例（12.1%）であった。以上の結果から、300 mg を開始用量とし、以降に減量可能にすることが、切除不能な局所進行又は転移性 MTC 患者にとって有効かつ安全な投与法であると考えられた。また試験 68 の結果から、この患者集団でバン

デタニブ 100 mg の投与でも臨床効果が発揮されることを示されており、100 mg 投与でもバンデタニブの臨床的なベネフィットを得られることを示すことで、用量減量により毒性を管理する用法・用量を裏付けるものであった。

日本人 MTC 患者におけるバンデタニブ推奨用量の根拠

前述したように、国内第 I 相試験（試験 43）の結果から、バンデタニブの最大耐量は日本人においても 300 mg であることが示され、試験 08 と試験 58 で MTC 患者におけるバンデタニブ 300 mg の有効性と忍容性が海外で認められたことから、試験 98 の開始用量も 300 mg/日とした。

試験 98（2013 年 12 月 10 日のデータカットオフ時点）及び試験 58 における PPK 解析では、体重の影響を予め考慮した PPK モデルにおいて人種、性別、クレアチニンクリアランス及び血清アルブミンに関して薬物動態パラメータへの影響を検討した結果、人種はいずれの薬物動態パラメータに対しても有意な共変量とならず、体重がクリアランス（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 回投与したときの定常状態の AUC を推定したところ、日本人患者の AUC は白人患者と比して約 50%高いことが示唆された。しかしながら、日本人及び白人 MTC 患者の体重には約 25%の差が認められたことから AUC を体重 70 kg に換算して比較したところ、その差は 13%となった。さらに日本人と外国人との間におけるバンデタニブ曝露量の違いが体重差に起因するものであるとの考察を補強するために、定常状態におけるバンデタニブの AUC を体重 60 kg 未満及び 60 kg 以上の患者群に分類して日本人及び白人間で比較した。その結果、いずれの人種においても体重 60 kg 未満の患者群の AUC は体重 60 kg 以上の患者群の AUC よりも高く、また各体重群において日本人患者と白人患者との AUC の差は縮まった。以上の結果から、MTC 患者では試験に組み入れられた日本人の平均体重が白人と比べて軽く、それに伴って曝露量が高くなっていることが推察され、体重が同じであればバンデタニブの体内動態に大きな差はないと考えられた。なお、バンデタニブは主に CYP3A4 で代謝されるが、この酵素に臨床上問題となるような遺伝子多型及び民族差は報告されておらず、バンデタニブの体内動態に著しい民族差が生じる可能性は低いと考えられる（臨床薬理試験 2.7.2.3.7.3.2 項参照）。

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）。バンデタニブの曝露量は体重による影響を受けるものの、体重の軽い患者にバンデタニブを投与した場合に、対照群と比較して有害事象を発現するリスクが増大することは示唆されなかった（臨床的安全性 2.7.4.5.1.3 項）。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。

5　効果の持続、耐薬性

試験 58 のデータカットオフ（2009 年 7 月 31 日）時点における追跡期間中央値は 103 週間であり、無作為割付したバンデタニブの曝露期間中央値は 90.1 週間であった。

試験 58 の結果から、切除不能な局所進行又は転移性 MTC 患者にバンデタニブを投与すると、プラセボ投与に比べ PFS が有意に延長することが明らかになった。PFS 中央値はプラセボ群の 19.3 カ月に対しバンデタニブ群は 30.5 カ月であった（第 5 部 3.5.1.1 項、試験 58 の治験総括報告書、表 11.2.1.12）。

さらに、バンデタニブ群の患者の 45%で PR が認められ、30%以上の腫瘍縮小が確認された。データカットオフ時点で DOR の中央値に達しなかったため、奏効例の大多数は 24 カ月超にわたり病勢が進行しなかったといえる。したがって、客観的な奏効は持続するようであった。

試験 08、試験 68 及び試験 98 については、いずれもデータカットオフ日時点での追跡期間中央値が報告されていなかった。

試験 08 の平均曝露期間は 511.1 日（範囲 19～1131 日）であった。

試験 68 の平均曝露期間は総曝露期間が 261.7 日、実際の曝露期間が 259.6 日であった。

試験 98 の最後に登録された患者がバンデタニブの少なくとも 24 週間を経過したのデータカットオフ時点における平均曝露期間及び曝露期間中央値は総曝露期間で 34.2 週及び 31.5 週（範囲 0.9～54.0 週）、実際の曝露期間でそれぞれ 30.0 週及び 28.6 週（範囲 0.9～52.7 週）であった。さらに投与継続例のすべてが病勢進行又は投与 56 週に達したデータカットオフ時点では、平均曝露期間及び曝露期間中央値は、総曝露期間でそれぞれ 54.1 週及び 56.4 週（範囲 0.9～86.0 週）、実際の曝露期間でそれぞれ 46.8 週及び 53.6 週（範囲 0.9～74.3 週）であった。

6　　付録

本項には MTC 患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相有効性試験について表形式で示し（表 22参照）、また MTC 患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の主要な有効性結果を表にまとめて示す（表 23参照）。

さらに、試験 58 及び試験 98 の投与後 24 週時点における ORR 及び PFS をそれぞれ表 24、表 25、表 26、及び表 27に示す。

表 22　　甲状腺髄様癌患者を対象にバンデタニブの有効性を評価した試験

試験番号 試験施設数 実施国	試験開始日 試験完了日 総登録例数/目標登録例数	デザイン 対照群	治験薬、比較対照薬 投与量、投与経路、投与方法	試験の目的	群別患者数 無作為割付例／投与中止例	投与期間	男性／女性 平均年齢（範囲）	診断 選択基準	有効性の主要評価項目
第Ⅱ相 D4200C00008									
7 フランス、米国	2004 年 11 月 2006 年 8 月 30/30	第Ⅱ相、非盲検、2 期 なし	バンデタニブ 300 mg 経口 1 日 1 回	有効性と安全性	NA NA/13	治療が有益である限り投与を継続	9/21 49 (20～77)	切除不能な局所進行又は転移性の遺伝性 MTC MEN 2A 型、MEN 2B 型又は RET 癌原遺伝子の生殖細胞系列変異を有する FMTC であることを既に組織診で確認 WHO PS が 0～2	ORR

表 22　甲状腺髄様癌患者を対象にバンデタニブの有効性を評価した試験

試験番号 試験施設数 実施国	試験開始日 試験完了日 総登録例数/目標登録例数	デザイン 対照群	治験薬、比較対照薬 投与量、投与経路、投与方法	試験の目的	群別患者数 無作為割付例／投与中止例	投与期間	男性／女性 平均年齢（範囲）	診断 選択基準	有効性の主要評価項目
第Ⅱ相 D4200C00068									
9 オーストラリア、カナダ、イタリア、オランダ、ルーマニア、スペイン、スイス、米国	2006 年 8 月 2008 年 1 月 19/15	第Ⅱ相、非盲検 なし	バンデタニブ 100 mg 経口 1 日 1 回	有効性と安全性	NA NA/8	客観的な病勢進行が認められるまでバンデタニブ 100 mg を投与。その後、バンデタニブ 100 mg 投与が有益な患者は病勢進行後のバンデタニブ 300 mg 投与又は追跡調査への移行のいずれかを選択可能。	13/6 45 (22～79)	局所進行又は転移性の遺伝性 MTC 標準的な治療法がない局所進行又は転移性の遺伝性 MTC であることを既に組織診で確認 WHO PS が 0～2	ORR

表 22　　甲状腺髄様癌患者を対象にバンデタニブの有効性を評価した試験

試験番号 試験施設数 実施国	試験開始日 試験完了日 総登録例数/目標登録例数	デザイン 対照群	治験薬、比較対照薬 投与量、投与経路、投与方法	試験の目的	群別患者数 無作為割付例／投与中止例	投与期間	男性／女性 平均年齢（範囲）	診断 選択基準	有効性の主要評価項目
第Ⅲ相 D4200C00058									
63 オーストラリア、オーストリア、ベルギー、ブラジル、カナダ、チェコ共和国、デンマーク、フランス、ドイツ、ハンガリー、インド、イタリア、韓国、オランダ、メキシコ、ポーランド、ポルトガル、ルーマニア、ロシア、セルビア、スペイン、スウェーデン、スイス、米国	2006 年 11 月 進行中（データカットオフ：2009 年 7 月 31 日） 331/232	第Ⅲ相、無作為化、二重盲検 プラセボ	バンデタニブ 300 mg 経口 1 日 1 回 プラセボ 経口 1 日 1 回	有効性と安全性	231 100	治療が有益である限り投与を継続。病勢進行時に治験薬投与を中止して開鍵し、生存状況の追跡調査に進むか、又は非盲検下でのバンデタニブ 300mg（又は該当する場合は恒久的に減量した用量）の投与を開始するかを選択可能。	190/141 51.5 (18～84)	切除不能な局所進行又は転移性 MTC 切除不能な局所進行又は転移性の遺伝性又は散発性 MTC であることを既に組織診で確認 WHO PS が 0～2	PFS

表 22　甲状腺髄様癌患者を対象にバンデタニブの有効性を評価した試験

試験番号 試験施設数 実施国	試験開始日 試験完了日 総登録例数/目標登録例数	デザイン 対照群	治験薬、比較対照薬 投与量、投与経路、投与方法	試験の目的	群別患者数 無作為割付例／投与中止例	投与期間	男性／女性 平均年齢（範囲）	診断 選択基準	有効性の主要評価項目
第Ⅰ/Ⅱ相 D4200C00098									
4 日本	2012 年 11 月 完了（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カットオフ：2013 年 12 月 10 日） 14/10	第Ⅰ/Ⅱ相、非盲検 なし	バンデタニブ 300 mg 経口 1 日 1 回	安全性と有効性	NA NA/2	治療が有益である限り投与を継続。	7/7 52.6 (37～71)	切除不能な局所進行又は転移性 MTC 切除不能な局所進行又は転移性の遺伝性又は散発性 MTC であることを既に組織診で確認 WHO PS が 0～2	NA (副次的目的で ORR 及び PFS を評価する)

ORR：客観的奏効率、PFS：無増悪生存期間、WHO PS：WHO performans status、NA：該当せず

表 23　甲状腺髄様癌患者を対象にバンデタニブの有効性を評価した試験の主な結果

試験	投与群	例数	主要評価項目	統計解析/ｐ値	副次的評価項目
第Ⅱ相、D4200C00008 試験					
	バンデタニブ 300 mg	30 (投与例)	**ORR**：データカットオフ時点 (2008 年 2 月 22 日)、ITT 解析対象集団の患者の 20% (6/30)で客観的奏効 (CR + PR, 実施医療機関における評価)が認められた。	奏効率の算出 (95%CI 7.7～38.6)	**PFS**：データカットオフ時点の進行状況は、8 例（26.7%）の患者で RECIST ガイドラインに基づく病勢進行が認められ、20 例（66.7%）の患者で病勢進行がなく生存しており、2 例（6.7%）の患者については、最終の RECIST 評価から 3 カ月超経過後に死亡していた。PFS の中央値は 27.9 カ月であった。 **DCR**：病勢コントロール率（DCR）（CR+PR+SD≥24 週）は 73.3%（22 例）であった。初回投与日から病勢進行又は死亡（死因は問わない）までの病勢コントロール期間の中央値は 18.5 カ月であった。 **DOR**：奏効期間（DOR）の中央値は 10.2 カ月であった。 **CTN 及び CEA**：CTN の生化学的反応率は 80%（24/30）であった。CEA の生化学的反応率は 53%（16/30）であった。大多数の患者で CTN 及び CEA の大きな低下が認められた。客観的奏効が認められた患者 6 例のにおいては、CTN の最大低下率は 73%～99%であり、CEA の最大低下率は 21%～91%であった。 **症候的奏効率：** ベースライン時点で便に胃常がみられた患者について、症状の改善が認められた患者はなかった。 **WHO PS：**24 週時点において、大多数の患者で WHO PS のベースラインのスコアからの改善（6.7%の患者でベースライン時の 1 から 24 週時点で 0 に改善した）、又は不変（46.7%）であった。4 例（13.3%）の患者において 24 週時点で PS の悪化が認められた。

表 23　　甲状腺髄様癌患者を対象にバンデタニブの有効性を評価した試験の主な結果

試験	投与群	例数	主要評価項目	統計解析/ p 値	副次的評価項目
第Ⅱ相、試験 D4200C00068					
	バンデタニブ 100 mg	19 (投与例)	**ORR**：データカットオフ時点(2008 年 1 月 31 日)で、バンデタニブ 100 mg の投与を受けた最大解析対象集団の 15.8% で客観的奏効(CR + PR)が認められた。	奏効率の算出 15.8% (95%CI 3.4～39.6)	**PFS**：追跡調査が十分でなかったため、バンデタニブ 100 mg 投与例での PFS の推定中央値は算出できなかった。 **DCR、DOR 及び 病勢コントロール期間：** DCR は 68.4%（95% CI 43.4～87.4） (13/19 例)であった。最初に奏効がみられた日を起点とした DOR の中央値 5.5 カ月であった。 **WHO PS：**バンデタニブ 100 mg 投与例において、全体的に PS の顕著な改善はみられなかった。 **症候性下痢：** 症候的反応はみられなかった。 **CTN 及び CEA**: 合計 15.8%（3/19 例）の患者で、少なくとも CTN が少なくとも 50%減少し、それが少なくとも 4 週間持続した。また、合計 5.3%（1/19 例）の患者で、少なくとも CEA が少なくとも 50%減少し、それが少なくとも 4 週間持続した。
第Ⅲ相、試験 D4200C00058					
	バンデタニブ 300 mg プラセボ	231 100 (割付例数)	**PFS：**：データカットオフ(2009 年 7 月 31 日)時点において、バンデタニブ群では、プラセボ群と比較して統計学的に有意な PFS の延長が認められた。	ログランク検定 (HR 0.46、95%CI 0.31～0.69、 p=0.0001)	**ORR：** バンデタニブ群において、プラセボ群と比較して統計学的に有意な ORR（CR+PR）の改善が認められた（OR 5.48、95% CI 2.99～10.79、p<0.0001）。ORR はバンデタニブ群で 45.0%、プラセボ群で 13.0%であった。合計で 47 例（バンデタニブ群 21 例、プラセボ群 26 例）の患者が、中央判定による病勢進行が確認される前に非盲検のバンデタニブの投与を開始していた。プラセボ群の奏効例 13 例中、プラセボ投与中に奏効が認められた患者は 1 例のみであり、当該症例を除く 12 例の奏効例については、いずれも非盲検バンデタニブ投与中に奏効し始めた。

表 23　　甲状腺髄様癌患者を対象にバンデタニブの有効性を評価した試験の主な結果

試験	投与群	例数	主要評価項目	統計解析/ p 値	副次的評価項目
					DCR：バンデタニブ群において、プラセボ群と比較して統計学的に有意な DCR の改善が認められた(OR 2.64、95%CI 1.48～4.69、p=0.0010)。DCR はバンデタニブ群で 86.6%、プラセボ群で 71.0%であった。 **DOR：**奏効が持続したため、無作為割付からの DOR の中央値は算出できなかった。 **CTN 及び CEA：** バンデタニブ群においてプラセボ群と比較して CTN の生化学的反応（CR+PR）に統計学的に有意な改善が認められた（OR72.86、95%CI 26.22～303.2、p<0.0001）。さらに、バンデタニブ群においてプラセボ群と比較して CEA の生化学的反応（CR+PR）についても統計学的に有意な改善が認められた（OR52.03、95%CI 15.95～320.3、p<0.0001）。 **OS:** 最初の解析では、バンデタニブ群とプラセボ群で OS に統計学的に有意な差はみられなかった (HR 0.89、99.98% CI 0.28～2.85、 p=0.7121)。 **TWP：** 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に統計学的に有意な改善が認められた。
第Ⅰ/Ⅱ相、試験 D4200C00098					
	バンデタニブ 300 mg	14 例（投与例）	**安全性、忍容性：** バンデタニブ 300 mg の安全性プロファイルは既知の安全性プロファイルと一貫しており、忍容性は許容可能であった。	NA	**ORR：**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カットオフ（2013 年 12 月 10 日）での ORR は 38.5%（5/13 例）であった（正確な 95%信頼区間 13.9%～68.4%）。 **PFS**：データカットオフ（2013 年 12 月 10 日）時点で、有効性解析対象集団 13 例（投与期間の範囲：24 週～54 週）のうち、病勢進行が認められた患者はいなかった。

表 23　　甲状腺髄様癌患者を対象にバンデタニブの有効性を評価した試験の主な結果

試験	投与群	例数	主要評価項目	統計解析/ p 値	副次的評価項目
					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）における解析では、6 カ月及び 12 カ月時点の無増悪生存率はそれぞれ 100%及び 84.6%、DOR の中央値は 308 日（10.1 カ月）であった。

CI：信頼区間、CTN：カルシトニン、CEA：癌胎児性抗原、ORR：客観的奏効率、PFS：無増悪生存期間、OS：全生存期間、TWP：疼痛が悪化するまでの期間、DCR：病勢コントロール率、DOR：奏効期間、OR：オッズ比、WHO PS：WHO performans status

表 24　　客観的奏効率（24 週時点）（試験 58、FAS）

	バンデタニブ 300 mg 231 例	プラセボ群 100 例
客観的奏効率　奏効例数（%）	40 (17.3)	0

表 25　　客観的奏効率（24 週時点）（試験 98、有効性解析対象集団）

	バンデタニブ 300 mg 13 例
客観的奏効率　奏効例数（%）	3 (23.1)

表 26　　PFS（24 週時点）（試験 58、FAS）

	バンデタニブ 300 mg 231 例	プラセボ群 100 例
24 週後の無増悪生存率 (%)	92.8	75.5

表 27　　PFS（24 週時点）（試験 98、有効性解析対象集団）

	バンデタニブ 300 mg 13 例
24 週後の無増悪生存率 (%)	100

2.7.4　臨床的安全性

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	11
1	医薬品への曝露	12
1.1	総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述	13
1.1.1	本資料の構成	13
1.1.2	バンデタニブ開発の根拠	14
1.1.3	本資料の目的	15
1.1.4	安全性評価計画	15
1.1.5	安全性情報の元となった試験の概略	16
1.1.6	安全性データの評価法	20
1.1.6.1	安全性データの収集	20
1.1.6.2	データの取扱い及び統計手法	20
1.1.6.3	曝露期間及び人口統計学的データ	21
1.1.6.4	有害事象	21
1.1.6.5	臨床検査値	22
1.1.6.6	バイタルサイン及び心電図	22
1.2	全般的な曝露状況	22
1.3	治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性	26
1.3.1	試験 58	26
1.3.2	試験 98	28
2	有害事象	29
2.1	有害事象の解析	30
2.1.1	比較的よくみられる有害事象（器官別大分類別及び基本語別）	32
2.1.1.1	試験 58	33
2.1.1.2	試験 98	35
2.1.2	特定有害事象の発現	39
2.1.2.1	発疹及び他の皮膚反応	40
2.1.2.1.1	試験 58	40
2.1.2.1.2	試験 98	41
2.1.2.2	下痢	44
2.1.2.2.1	試験 58	44
2.1.2.2.2	試験 98	45
2.1.2.3	悪心及び嘔吐	46
2.1.2.3.1	試験 58	46
2.1.2.3.2	試験 98	46
2.1.2.4	高血圧	48
2.1.2.4.1	試験 58	48
2.1.2.4.2	試験 98	49
2.1.2.5	QTc 関連事象及び QTc 延長	50

2.1.2.5.1　試験 58 50
2.1.2.5.2　試験 98 51
2.1.2.5.3　その他の試験 52
2.1.2.6　無力症及び疲労 52
2.1.2.6.1　試験 58 52
2.1.2.6.2　試験 98 55
2.1.2.7　食欲減退及び食欲不振 56
2.1.2.7.1　試験 58 56
2.1.2.7.2　試験 98 57
2.1.2.8　虚血性脳血管障害 58
2.1.2.8.1　試験 58 58
2.1.2.8.2　試験 98 58
2.1.2.9　頭痛 58
2.1.2.9.1　試験 58 58
2.1.2.9.2　試験 98 58
2.1.2.10　うつ病 58
2.1.2.10.1　試験 58 58
2.1.2.10.2　試験 98 58
2.1.2.11　心不全 59
2.1.2.11.1　試験 58 59
2.1.2.11.2　試験 98 59
2.1.2.11.3　その他の試験 59
2.1.2.12　不眠症 59
2.1.2.12.1　試験 58 59
2.1.2.12.2　試験 98 59
2.1.2.13　眼障害 59
2.1.2.13.1　試験 58 59
2.1.2.13.2　試験 98 60
2.1.2.14　膵炎 61
2.1.2.14.1　試験 58 61
2.1.2.14.2　試験 98 61
2.1.2.14.3　その他の試験 61
2.1.2.15　肝トランスアミナーゼ上昇 61
2.1.2.15.1　試験 58 61
2.1.2.15.2　試験 98 61
2.1.2.16　蛋白尿及び血尿 61
2.1.2.16.1　試験 58 62
2.1.2.16.2　試験 98 62
2.1.2.17　甲状腺機能低下症 62
2.1.2.17.1　試験 58 62
2.1.2.17.2　試験 98 62
2.1.2.17.3　その他の試験 62
2.1.2.18　ヘモグロビン増加 62
2.1.2.18.1　試験 58 63
2.1.2.18.2　試験 98 63
2.1.2.19　鼻出血 63

2.1.2.19.1　試験 58 63
2.1.2.19.2　試験 98 63
2.1.2.20　腎結石症 63
2.1.2.20.1　試験 58 63
2.1.2.20.2　試験 98 63
2.1.2.20.3　その他の試験 64
2.1.2.21　間質性肺疾患（ILD） 64
2.1.2.21.1　試験 58 64
2.1.2.21.2　試験 98 64
2.1.2.21.3　日本人における発現状況 64
2.1.3　バンデタニブ臨床プログラムの他の試験で認められた有害事象 64
2.1.3.1　可逆性後白質脳症症候群（PRES） 64
2.1.4　バンデタニブと似たクラスの薬剤で認められた有害事象 65
2.1.4.1　虚血性心疾患 65
2.1.4.1.1　試験 58 65
2.1.4.1.2　試験 98 65
2.1.4.2　静脈血栓塞栓性事象 65
2.1.4.2.1　試験 58 65
2.1.4.2.2　試験 98 66
2.1.4.3　出血 66
2.1.4.3.1　試験 58 66
2.1.4.3.2　試験 98 67
2.1.4.4　創傷治癒障害 67
2.1.4.5　腸閉塞及び腸管穿孔 67
2.1.5　投与に関連する有害事象 67
2.1.6　死亡 68
2.1.6.1　試験 58 68
2.1.6.2　試験 98 71
2.1.7　重篤な有害事象（死亡例を含む） 71
2.1.7.1　試験 58 71
2.1.7.2　試験 98 89
2.1.8　治験薬の減量 98
2.1.8.1　試験 58 98
2.1.8.2　試験 98 101
2.1.9　有害事象による投与中止 105
2.1.9.1　試験 58 105
2.1.9.2　試験 98 107
2.1.10　その他の重要な有害事象 107
2.1.11　器官別又は症候群別有害事象の解析 107
2.1.11.1　試験 58 107
2.1.11.2　試験 98 108
2.2　個別有害事象の文章による説明 109
3　臨床検査値の評価 109
3.1　血液学的検査 110
3.1.1　ヘモグロビン 110

3.1.2　その他の血液学的検査項目 111
3.2　血液生化学的検査 111
3.2.1　肝機能検査項目 113
3.2.2　腎機能 114
3.2.3　電解質 114
3.2.4　甲状腺刺激ホルモン 115
3.3　尿検査 116
4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関する他の観察項目 117
4.1　バイタルサイン 118
4.2　QT 延長 119
4.3　眼科所見 121
4.4　身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 122
5　特別な患者集団及び状況下における安全性 122
5.1　内因性要因 122
5.1.1　性別の影響 122
5.1.2　年齢の影響 122
5.1.3　体重の影響 123
5.1.4　人種の影響 123
5.1.5　腎機能障害 124
5.1.6　肝機能障害 124
5.1.7　心機能障害 124
5.2　外因性要因 125
5.3　薬物動態-薬力学の検討 125
5.4　薬物相互作用 125
5.5　妊娠及び授乳時の使用 126
5.6　がん原性 126
5.7　過量投与 126
5.8　薬物乱用 127
5.9　離脱症状及び反跳現象 127
5.10　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 127
6　追加／裏付け試験の安全性データ 127
6.1　バンデタニブの MTC を対象とした他の試験からの安全性データ 127
6.1.1　試験 08 127
6.1.2　試験 68 129
6.1.3　試験 88 130
6.2　バンデタニブ 300 mg 単独療法試験の安全性データの要約 130

6.3　試験 58 の非盲検期における安全性 131
6.4　試験 58 のデータカットオフ日以降の安全性フォローアップデータ 132
6.5　日本人患者を対象とした試験における ILD 関連事象の発現状況 132
7　市販後データ 134
8　バンデタニブの安全性の概要 136
8.1　総論 136
8.2　安全性プロファイルの概略 139

表目次

表 1　バンデタニブの全般的安全性評価データの元となった評価資料及び参考資料としての臨床試験 18
表 2　試験 58 におけるバンデタニブ 300 mg 及びプラセボの曝露期間（盲検期、安全性解析対象集団） 23
表 3　試験 98 におけるバンデタニブの曝露期間（データカットオフ日：2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団） 25
表 4　試験 98 におけるバンデタニブの曝露期間（データカットオフ日：2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団） 25
表 5　試験 58 の患者の人口統計学的特性及び他の基準値特性（盲検期、最大解析対象集団） 26
表 6　試験 98 の患者の人口統計学的特性及び他の基準値特性（安全性解析対象集団） 28
表 7　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） 31
表 8　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） 31
表 9　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） 32
表 10　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） 33
表 11　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） 35
表 12　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） 37
表 13　試験 58 における PT「発疹」の発現状況（盲検期、安全性解析対象集団） 40
表 14　試験 58 におけるグループ化事象「皮膚反応」の発現状況（盲検期、安全性解析対象集団） 40
表 15　試験 98 における PT「発疹」の発現状況（データカットオフ日：2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団） 42

表 16　試験 98 における PT「発疹」の発現状況（データカットオフ日：2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団）....42
表 17　試験 98 におけるグループ化事象「皮膚反応」の発現状況（データカットオフ日：2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団）....42
表 18　試験 98 におけるグループ化事象「皮膚反応」の発現状況（データカットオフ日：2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団）....42
表 19　試験 58 におけるグループ化事象「下痢」の発現状況（盲検期、安全性解析対象集団）....44
表 20　試験 98 におけるグループ化事象「下痢」の発現状況（データカットオフ日：2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団）....45
表 21　試験 98 におけるグループ化事象「下痢」の発現状況（データカットオフ日：2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団）....45
表 22　試験 58 における PT「悪心」の発現状況（盲検期、安全性解析対象集団）....46
表 23　試験 58 における PT「嘔吐」の発現状況（盲検期、安全性解析対象集団）....46
表 24　試験 98 における PT「悪心」の発現状況（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 25　試験 98 における PT「悪心」の発現状況（データカットオフ日：2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団）....47
表 26　試験 98 における PT「嘔吐」の発現状況（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 27　試験 98 における PT「嘔吐」の発現状況（データカットオフ日：2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団）....47
表 28　試験 58 における PT「高血圧」、「高血圧クリーゼ」又は「進行性高血圧」の発現状況（盲検期、安全性解析対象集団）....48
表 29　試験 98 における PT「高血圧」、「高血圧クリーゼ」又は「進行性高血圧」の発現状況（データカットオフ日：2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団）....49
表 30　試験 98 における PT「高血圧」、「高血圧クリーゼ」又は「進行性高血圧」の発現状況（データカットオフ日：2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団）....49
表 31　試験 58 における PT「心電図 QT 延長」の発現状況（盲検期、安全性解析対象集団）....50
表 32　試験 58 における QTc 関連事象の発現状況（盲検期、安全性解析対象集団）....50
表 33　試験 98 における PT「心電図 QT 延長」の発現状況（データカットオフ日：2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団）....51
表 34　試験 98 における PT「心電図 QT 延長」の発現状況（データカットオフ日：2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団）....51
表 35　試験 98 における QTc 関連事象の発現状況（データカットオフ日：2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団）....52
表 36　試験 98 における QTc 関連事象の発現状況（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

表 37　試験 58 における PT「無力症」又は「疲労」の発現状況（盲検期、安全性解析対象集団）.....53
表 38　試験 98 における PT「無力症」又は「疲労」の発現状況（データカットオフ日：2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団）.....55
表 39　試験 98 における PT「無力症」又は「疲労」の発現状況（データカットオフ日：2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団）.....56
表 40　試験 58 における PT「食欲減退」又は「食欲不振」の発現状況（盲検期、安全性解析対象集団）.....56
表 41　試験 98 における PT「食欲減退」の発現状況（データカットオフ日：2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団）.....57
表 42　試験 98 における PT「食欲減退」の発現状況（データカットオフ日：2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団）.....57
表 43　試験 58 における虚血性心疾患の発現状況（盲検期、安全性解析対象集団）.....65
表 44　試験 58 における静脈血栓塞栓性事象の発現状況（盲検期、安全性解析対象集団）.....66
表 45　試験 58 における出血性事象の発現状況（盲検期、安全性解析対象集団）.....66
表 46　試験 58 における死亡の要約（盲検期及び非盲検期、安全性解析対象集団）.....68
表 47　試験 58 における転帰死亡の重篤な有害事象の一覧（盲検期、安全性解析対象集団）.....70
表 48　試験 58 における重篤な有害事象発現例数（盲検期、安全性解析対象集団）.....71
表 49　試験 58 における重篤な有害事象症例一覧（バンデタニブ 300mg 群、盲検期、安全性解析対象集団）.....75
表 50　試験 58 における重篤な有害事象症例一覧（プラセボ群、盲検期、安全性解析対象集団）.....83
表 51　試験 58 における発現率 10%以上の有害事象の重症度別集計（盲検期、安全性解析対象集団）.....86
表 52　重篤な有害事象の発現例数 (試験 98、データカットオフ日：2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団).....90
表 53　重篤な有害事象一覧表 (試験 98、データカットオフ日：2013 年 12 月 10 日).....91
表 54　発現率 10%以上の有害事象の重症度別集計 (試験 98、データカットオフ日：2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団).....92
表 55　重篤な有害事象の発現例数 (試験 98、データカットオフ日：2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団).....94
表 56　重篤な有害事象一覧表 (試験 98、 データカットオフ日：2014 年 7 月 22 日).....95
表 57　発現率 10%以上の有害事象の重症度別集計 (試験 98、データカットオフ日：2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団).....96
表 58　減量、中断及び中止に至った有害事象（データカットオフ日：2013 年 12 月 10 日）.....102

表 59　減量、中断及び中止に至った有害事象（データカットオフ日：2014 年 7 月 22 日）.....104
表 60　試験 58 において投与中止に至った有害事象の発現例（盲検期、安全性解析対象集団）.....105
表 61　試験 58 における CTCAE グレード 3 又は 4 の血液学的検査値の発現状況（盲検期、安全性解析対象集団）.....110
表 62　試験 58 における CTCAE グレード 3 又は 4 の血液生化学的検査値の発現状況（盲検期、安全性解析対象集団）.....112
表 63　試験 98 における CTCAE グレード 3 又は 4 の血液生化学的検査値の発現状況（データカットオフ：2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団）.....112
表 64　試験 98 における CTCAE グレード 3 又は 4 の血液生化学的検査値の発現状況（データカットオフ：2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団）.....113
表 65　試験 58 における QTc（Bazett 補正：QTcB）延長例（盲検期又は追跡調査期、安全性解析対象集団）.....119
表 66　市販後における推定累積曝露量.....134
表 67　市販後における国別推定累積曝露量.....134
表 68　市販後データからの有害事象要約表.....135
表 69　副作用.....140

図目次

図 1　試験 58 における曝露期間別の無作為割付けされた治験薬を投与された患者の割合（安全性解析対象集団）.....24
図 2　試験 58 における PT「無力症」又は「疲労」の有症率（安全性解析対象集団）.....54
図 3　試験 58 における CTCAE グレード 2 以上の PT「無力症」又は「疲労」の有症率（安全性解析対象集団）.....55
図 4　試験 58 における眼障害初発の累積発現率（安全性解析対象集団）.....60
図 5　試験 58 における重篤な有害事象の有症率の推移（安全性解析対象集団）.....85
図 6　試験 58 における CTCAE グレード 3 以上の有害事象の有症率の推移（安全性解析対象集団）.....88
図 7　試験 58 における CTCAE グレード 2 以上の有害事象の有症率の推移（安全性解析対象集団）.....89
図 8　試験 58 における治験薬の減量及び投与中止.....98
図 9　試験 58 における 200 mg への初回減量の累積発現率（安全性解析対象集団）.....100
図 10　試験 58 における 100 mg への初回減量の累積発現率（安全性解析対象集団）.....100
図 11　試験 98 における治験薬の減量及び投与中止（データカットオフ日：2013 年 12 月 10 日）.....101

図 12　試験 98 における治験薬の減量及び投与中止（データカットオフ日：2014 年 7 月 22 日）.....103
図 13　試験 58 における血液生化学的検査—甲状腺刺激ホルモン（mu/L）の推移（盲検期、安全性解析対象集団）.....116
図 14　試験 58 における QTc（Bazett 補正）値の推移（盲検期、安全性解析対象集団）.....120

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
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CTCAE	有害事象共通用語規準 3.0 版（米国立衛生研究所・米国国立がん研究所）
CTN	カルシトニン
DLT	用量制限毒性
EGF (EGFR)	上皮増殖因子（EGF 受容体）
FMTC	家族性甲状腺髄様癌
ILD	間質性肺疾患
INR	国際標準化比
MedDRA	ICH 医薬規制用語集
MEN	多発性内分泌腫瘍症
MTC	甲状腺髄様癌
MRI	核磁気共鳴画像法
MTD	最大耐量
NSCLC	非小細胞肺癌
OCT2	有機カチオン輸送体 2
PRES	可逆性後白質脳症症候群
PT	基本語（MedDRA）
QTc	心拍数について補正した QT 間隔
QTcB	Bazett 式で心拍数について補正した QT 間隔
SOC	器官別大分類
トルサード ド ポアント	心電図波形軸上下の QRS complex の変動を特徴とし、通常は QT 間隔延長を引き起こす心室性頻拍
TSH	甲状腺刺激ホルモン
VEGF (VEGFR)	血管内皮増殖因子（VEGF 受容体）

本文書における取り決め

原薬に関する用語

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試験コードを使って言及し、以降は「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。但し、この規定に合致しない用語が、試験の表題に従来から使用されている場合は例外とする。この場合、原則として元の用語を使用するが、新たに被験者について言及する場合は、上記の規定に従って適切に記述する。

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「臨床的有効性」を参照する場合、「臨床的有効性 2.7.3.2.1 項を参照」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」と記載する。

データカットオフ日

評価資料となる MTC を対象とした試験のデータカットオフ日は、2013 年 12 月 10 日及び 2014 年 7 月 22 日（D4200C00098 試験）、2009 年 7 月 31 日（D4200C00058 試験）、2008 年 1 月 31 日（D4200C00068 試験）、2008 年 2 月 22 日（D4200C00008 試験）であるため、本資料のデータカットオフ日は 2014 年 7 月 22 日とする。

1　医薬品への曝露

切除不能な局所進行又は転移性甲状腺髄様癌（MTC）の治療法としてのバンデタニブ 300 mg 単独療法の承認を裏付けるデータを提出する。海外第Ⅲ相試験（D4200C00058 試験）の盲検期中に 231 例の患者がバンデタニブ 300 mg 単独療法により MTC を治療した。そのうち 162 例が 12 カ月以上、51 例が 24 カ月以上にわたりバンデタニブの投与を受けた。国内第 I / Ⅱ相試験（D4200C00098 試験）の病勢進行又は投与 56 週までのデータカットオフ（2014 年 7 月 22 日）時点における解析では 14 例の患者がバンデタニブ 300 mg 単独療法により MTC を治療した。そのうち 13 例が 6 カ月以上、10 例が 12 カ月以上にわたりバンデタニブの投与を受けた。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。2012 年 3 月 31 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 4391 例と推定される。

試験 58 では、投与群間で患者背景に大きな不均衡はなく、患者のほとんどが白人であった。試験 98 では全例が日本人であった。除外基準及び治療対象の患者集団の性質上、試験開始時に肝機能障害又は心機能障害を有した患者の数は限られていた。高齢者（試験 58：年齢 75 歳以上［3.0％］、試験 98：65 歳以上［7.1％］）の患者数も限られていた。試験 58 では患者の約 30%、試験 98 では約 14％に試験開始時点で軽度から中等度の腎機能障害を有していた。本試験の対象集団は、切除不能な局所進行又は転移性 MTC 集団を代表するものであった。

1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1　本資料の構成

本申請で主要な評価資料となるのは、切除不能な局所進行又は転移性 MTC 患者 331 例（バンデタニブ群 231 例、プラセボ群 100 例［うち 1 例はプラセボ投与前に死亡］）を対象にバンデタニブ 300 mg を 1 日 1 回投与して有効性及び安全性を評価した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（D4200C00058 試験）（盲検期のみを対象）、及び切除不能な局所進行又は転移性 MTC 日本人患者を対象にバンデタニブ 300 mg を 1 日 1 回投与して安全性及び忍容性を評価した非盲検第Ⅰ/Ⅱ相試験（D4200C00098 試験）である。なお、同じく評価資料である局所進行又は転移性遺伝性の海外 MTC 患者を対象とした、バンデタニブを 100 mg の用量で投与した非盲検第Ⅱ相試験（D4200C00068 試験）及びバンデタニブを 300 mg の用量で投与した非盲検第Ⅱ相試験（D4200C00008 試験）については第6章で述べる。

なお、MTC 患者を対象としているが、安全性のみを検討した海外試験（D4200C00088 試験）は参考資料とする。

また、日本人を含む 3 試験も、日本人におけるバンデタニブの安全性プロファイル（間質性肺疾患［ILD］関連事象）を検討するために参考資料として提示する。この 3 試験とは、NSCLC 患者を対象としてバンデタニブ 100 mg とドセタキセルを併用した化学療法併用国際共同第Ⅲ相試験（D4200C00032 試験）、悪性腫瘍患者を対象とした国内第Ⅰ相試験（D4200C00043 試験）及び NSCLC 患者を対象としてバンデタニブを 100、200、300 mg の用量で投与した国内前期第Ⅱ相試験（D4200C00039 試験）である。

海外で行われた第Ⅰ相試験（悪性腫瘍患者を対象とした非盲検用量漸増反復投与第Ⅰ相試験：D4200C00001 試験）の結果も必要に応じて提示する。

また、バンデタニブの安全性データをより幅広い状況の中で把握するため、アストラゼネカ社が依頼者となった試験のバンデタニブ 300 mg 単独療法コホートの併合（統合）解析を行った。この主要な安全性結果も第6章で述べる。併合解析の対象としたバンデタニブ 300 mg 投与データは、D4200C00001 試験（300 mg コホートのみ）、D4200C0002 試験（300 mg コホートのみ）、D4200C00003 試験、D4200C00007 試験（単独療法コホートのみ）、D4200C00008 試験、D4200C00039 試験（300 mg コホートのみ）、D4200C00043 試験（300 mg コホートのみ、TVE-15-11 試験とも呼ぶ）、D4200C00044 試験、D4200C00050 試験（300 mg コホートのみ）、D4200C00057 試験及び D4200C00058 試験のデータである。試験 03 については、盲検期及びクロスオーバー投与期の双方のデータを採用した。試験 58 については、盲検期及び非盲検期の双方のデータを採用した。これらの試験は様々なタイプの悪性腫瘍を対象としているが、大多数が非小細胞肺癌（NSCLC）の患者であった。

本資料は、以下の章構成とする。

- 1章：緒言及び背景情報、並びに試験 58 及び試験 98 の曝露状況及び患者背景に関する情報を提示する。
- 2章：試験 58 の盲検期及び試験 98 の有害事象データ、特定の有害事象グループ、特に関心が持たれる有害事象、死亡、重篤な有害事象、投与中止、治験薬の減量、器官別又は症候群別の有害事象の解析結果を提示し、適宜、他の試験データで補足する。

- 3章：試験 58 の盲検期及び試験 98 における臨床検査値を提示し、適宜、他の試験データで補足する。
- 4章：試験 58 の盲検期及び試験 98 におけるバイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連するその他の所見（血圧上昇、QT 延長、眼科評価等）を提示し、適宜、他の試験データで補足する。
- 5章：試験 58 及び試験 98 から、特別な患者集団及び状況下におけるバンデタニブの安全性を提示する。
- 6章：主要な評価資料となる MTC 患者を対象とした試験 58 及び試験 98 以外の試験で得られた安全性データを要約する。対象とする試験は MTC 患者での他の試験（試験 68、試験 08 及び試験 88）並びに試験 58 の非盲検期及びデータカットオフ日（2009 年 7 月 31 日）以降 20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日までの追加データである。また、日本人における ILD 関連事象の発現状況を検討するため、国内における試験（試験 32、試験 39 及び試験 98）及び試験 58 の結果も提示する。バンデタニブ 300 mg 単独療法コホートの併合（統合）解析の主要な安全性結果も提示する。
- 7章：製造販売後における安全性情報を提示する。
- 8章：バンデタニブの全般的な安全性の概要を示し、申請効能・効果に関連する試験すべてにわたる結果について広く考察する。

1～4 章の冒頭には各章の重要事項の概要を簡単に述べる。この部分は斜字体とし、他の部分と容易に区別できるようにしてある。本資料の裏付けとなる表形式の完全なデータ出力は 9 項及び第 5 部 3.5.3.2 項に別途提示する。

本資料で引用した試験それぞれの概要は、表 1及び臨床試験一覧表（第 5 部 2 項）に記載されている。

1.1.2　バンデタニブ開発の根拠

バンデタニブの開発、特に MTC 治療薬としての開発の詳細な根拠は、臨床的有効性 2.7.3 に記載されている。

甲状腺癌は内分泌系でもっと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、そのほか髄様癌、低分化癌及び未分化癌があり、この 3 種類はいずれも予後が悪い。海外では髄様癌は甲状腺癌全体の 5～10%とされるが、国内では 2004 年の統計で、甲状腺癌全体の 1.3%と報告されており、非常に稀な癌である（JSCO 2010）。

MTC 全体の 75%が散発性であり、甲状腺の孤立結節に中年で好発する。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知られている（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）。

MTC は増殖性腫瘍であり、32 個のアミノ酸から成るポリペプチドのカルシトニン（CTN）が異常値（30,000 pg/mL 超）を示す。CTN は破骨細胞の働きを抑制し、また骨、腎臓、消化管の 3 標的臓器に作用して生物学的効果を発揮する。消化管に対する CTN の作用は厳密にはわかって

いないが、血清 CTN 値が異常に高いと症候性の下痢が生じる。下痢は MTC の主要な臨床症状であり、CTN 高値を伴うことが多い。

MEN 2A 型、MEN 2B 型又は FMTC の患者で最も多い死因が MTC である。MTC の治療として確立されたものは外科的切除のみであり、早期段階で切除すれば予後が比較的良好であるが、遠隔転移があると 5 年生存率は約 40%、全生存期間中央値は 2～3 年である（Modigliani et al 1998、Roman et al 2006）。髄様癌患者の約 35%では初診時で腫瘍が甲状腺の被膜を超えて領域リンパ節にまで進展しており、13%はすでに遠隔転移がある（Oudoux et al 2007、Roman et al 2006）。転移した患者の約 90%は進行癌で死亡している（Cohen et al 1996、Modigliani et al 1998）。

MTC は従来の線量の放射線療法及びこれまでに検討したすべての化学療法に対し反応が比較的悪い。MTC 患者で甲状腺切除後も血漿中 CTN 値が高い状態が続くことがあるが、これは外科的切除が不完全であったか、転移が存在するためである。

甲状腺切除術で生じうる合併症は、甲状腺機能の喪失である。時には甲状腺切除の予期せぬ結果として、副甲状腺ホルモンの分泌量が異常に低下し（副甲状腺機能低下症）、その結果、血中カルシウム値が低下することがある。

非臨床データから、バンデタニブの抗腫瘍活性は臨床的に意味のある血漿曝露範囲内で用量に比例して増加することが確認されている（非臨床試験の概括評価 2.4 及び非臨床試験の概要文及び概要表 2.6 参照）。反応が線形であることから、ヒトでの有効性が用量に比例して高まり、したがって最大耐量（MTD）で最大の臨床効果が得られるだろうことが示唆される。バンデタニブの臨床プログラムでは、試験 01（第 I 相用量漸増反復投与試験）で明らかになった MTD を参考に実施した試験 08 で使用した用量に基づき、試験 58 のバンデタニブ単独療法の用量を 300 mg に設定した。また、試験 08 と試験 58 で MTC 患者におけるバンデタニブ 1 日 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を 300 mg に設定した。なお、試験 58 及び試験 98 では有害事象発現時に減量できるようにした。バンデタニブ単独療法の他の試験のデータから、バンデタニブ 300 mg 単独療法の毒性は非臨床での安全性結果に一致し、ほとんどが薬理作用に関連するものであることが明らかになった（薬理試験の概要文 2.6.2 参照）。

MTC を対象とするバンデタニブの開発プログラムは、MTC 治療に最適なバンデタニブの使用法を検討するよう考案された。バンデタニブを臨床的に評価した一連の試験において、下痢及び発疹がバンデタニブのよくみられる有害事象であることが明らかになった。

1.1.3　本資料の目的

バンデタニブ 300 mg は MTC の治療において好ましいベネフィット-リスクを示しており、この患者集団で満たされていなかった医療ニーズに対応できる。そこでアストラゼネカ社は、下記の効能・効果での承認を申請する。

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 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。

1.1.4　安全性評価計画

バンデタニブの非臨床試験における安全性結果の詳細は薬理試験の概要文 2.6.2 及び毒性試験の概要文 2.6.6 に記載している。9 カ月間までの反復投与毒性試験で標的臓器に認められた主要な

影響は、イヌで嘔吐、体重減少及び下痢、成長板が閉鎖していない若年ラットで骨端軟骨板異形成、またラットで切歯形成異常、腎乳頭壊死、皮膚の急性毛包炎及び上皮微小膿瘍形成、ヘモグロビン増加であった。これらの所見は血漿中薬物濃度が臨床的に意味のある濃度で発現し、多くは投与中止後 4 週間以内に消失した。高用量では肝壊死及び胆管炎がラットで認められたが、イヌでは認められなかった。他の試験で認められた影響としては、hERG 電流抑制及びイヌの心臓プルキンエ線維活動電位の延長がある。収縮期血圧及び拡張期血圧の上昇がラット及びイヌで認められ、マウスでは創傷治癒が停止はしなかったが遅延した。*In vitro* 細胞毒性試験では、バンデタニブが光毒性を有する可能性が示された。バンデタニブは雌ラットの生殖のあらゆる段階に影響を及ぼし、胎児が死亡した。雄ラットの生殖系には影響がなかった。がん原性試験は実施していないが、バンデタニブに遺伝毒性はなく、慢性毒性試験（期間 9 カ月まで）でがん原性の可能性を示す証拠はなかった。以上の結果の臨床との関連性については2.1.2項、2.1.3項、2.1.4項、3項及び4項で取り上げる。

以上の非臨床試験結果に基づき、MTC を対象としたバンデタニブの臨床プログラムでは、新薬開発で実施する標準的な安全性評価（有害事象、臨床検査、バイタルサイン等）を行った。これに加え、QT 延長及び不整脈の発現の有無を観察するための、心血管系の安全性評価（12 誘導心電図）を実施した。試験 08 の患者 30 例中 4 例が視覚症状を訴えたため、試験 58 及び試験 98 では眼科検査も実施し、それらの症状がバンデタニブの投与に関連するのか、あるいは MTC の自然歴の一部なのかを検討した。高齢者、様々な人種の患者、腎機能障害患者、肝機能障害患者、心疾患を有する患者での安全性も検討した。

臨床開発プログラムは、様々な種類の悪性腫瘍でバンデタニブの最適な使用法を検討するよう計画された（臨床に関する概括評価 2.5 参照）。バンデタニブの体内動態及び薬力学の特徴を明らかにするために実施した一連の臨床試験の要約は、臨床薬理試験 2.7.2 に記載されている。

1.1.5　安全性情報の元となった試験の概略

本申請の評価資料となる試験は、切除不能な局所進行又は転移性 MTC 患者を対象とし、バンデタニブ 300 mg を 1 日 1 回投与して、その有効性及び安全性を検討した国際多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相試験（試験 58、盲検期のみ）及び切除不能な局所進行又は転移性 MTC 日本人患者を対象にバンデタニブ 300 mg を 1 日 1 回投与して安全性及び忍容性を評価した非盲検第Ⅰ/Ⅱ相試験（試験 98、最後に登録された患者が治験薬の少なくとも投与開始日から 24 週を経過した時点まで）である。

試験 58 の盲検期とは、バンデタニブの最終投与から 60 日間の追跡調査終了時点までをいうが、この 60 日の間に非盲検下での投与を開始した場合は、非盲検下での投与を開始した日を盲検期の終了とみなした。試験 58 には非盲検期もあり、無作為割付けされた治験薬の投与を中止した患者を開鍵後に、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（非盲検期のデータは6.3項参照）。

試験 98 では、最後に登録された患者が治験薬の少なくとも投与開始日から 24 週を経過した時点でデータカットオフを行った。なお、本試験は以下の理由より当該データカットオフ時点でのデータでバンデタニブの安全性プロファイルを評価できると判断した。

1. 試験 58 では、多くの有害事象は投与開始から 24 週以内に発現しており、遅発性の有害事象として確認されたものは視覚障害のみであった（第 5 部 3.5.3.2 項　図 2.7.4.2.2.3.2、図 2.7.4.2.2.3.3 参照）。

2. 有害事象発現時期別（投与開始から 24 週以内、24 週超）で CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現例数を試験 58 と試験 98 で比較したところ、試験 58 において、24 週を超えて発現した CTCAE グレード 3 以上の有害事象のうち 2%以上の頻度で発現している有害事象は、24 週以前に既に発現が認められていた。試験 98 においても、ILD 以外はほぼ類似した傾向が認められた（9 項付録表 1、表 2 参照）。
3. 試験 98 では、データカットオフ時点で投与期間が約 1 年の長期投与例 3 例のうち、2 例で 24 週以降に新たな有害事象が発現していたが、いずれも CTCAE グレード 1 の事象であった。

なお、試験 98 の投与継続例のすべてが病勢進行又は投与 56 週（いずれか早いほう）に達するまで追跡したデータ（データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日）も記載し、主要な安全性データ（最後に登録された患者が治験薬の少なくとも投与開始日から 24 週を経過した時点）のデータカットオフ以降に、新たな安全性の懸念事項がみられたか否かを確認した。

また、MTC 患者を対象とした海外試験（試験 68：バンデタニブ 100 mg 投与、試験 08：バンデタニブ 300 mg 投与）も評価資料とする。試験 68 のバンデタニブ用量は 100 mg であるため本申請の申請用法・用量に直接の関連性はないが、小規模とはいえ MTC を対象とした試験である。なお、MTC 患者を対象としているが、安全性のみを検討した海外試験（試験 88：バンデタニブ 300 mg 投与）は参考資料とする。

日本人における安全性・忍容性を検討するため、次の 3 試験を参考資料とする。試験 32 は、日本人を含む NSCLC 患者を対象にバンデタニブを 100 mg の用量で投与した化学療法（ドセタキセル）併用試験であり、本申請の MTC という効能・効果に直接の関連性はない。ただし大規模な比較対照試験であり、MTC 患者にバンデタニブを投与した患者との比較可能なデータがある。また、MTC 以外を対象としたバンデタニブ単独療法試験（試験 43：第 I 相試験、試験 39：NSCLC 対象第Ⅱ相試験）も使用する。

試験 58 の他に 10 試験でバンデタニブ 300 mg 単独療法を受けた患者も含め、計 1839 例における安全性データも参考として示す。併合対象の試験の患者の大多数は別の患者集団（進行 NSCLC 等）であり、投与期間が短いため、このデータはあくまでも補足的なものである。したがって、6章で論じる。併合対象となった適応症を問わないバンデタニブ 300 mg 単独療法コホートを含む試験とは、悪性腫瘍対象の試験 01（300 mg コホートのみ）、乳癌対象の試験 02（300 mg コホートのみ）、NSCLC 対象の試験 03（盲検期及びクロスオーバー投与期）、NSCLC 対象の試験 07（単独療法コホートのみ）、MTC 対象の試験 08、NSCLC 対象の試験 39（300 mg コホートのみ）、悪性腫瘍対象の試験 43（300 mg コホートのみ、試験 TVE-15-11 とも呼ぶ）、NSCLC 対象の試験 44、結腸・直腸癌対象の試験 50（300 mg コホートのみ）、NSCLC 対象の試験 57、MTC 対象の試験 58（盲検期及び非盲検期）である。

表 1に、本概要でバンデタニブの全般的な安全性評価に使用した評価資料となる試験及び参考資料となる試験の情報を一覧表示した。表には、各試験の患者数、用量別の投与例数、比較対照薬及び対照群に関する情報を示してある。なお、表に示した用量は開始用量であり、その後の減量は考慮に入れていない点に注意されたい。MTC 患者を対象とした試験もあれば、それ以外の癌患者を対象とした試験もあるが、すべて 1 日 1 回投与である。

各試験の治験総括報告書の所在及び進捗状況は、全臨床試験一覧表（第 5 部 2 項）に記載されている。

表 1　　バンデタニブの全般的安全性評価データの元となった評価資料及び参考資料としての臨床試験

試験番号	表題	患者数及びバンデタニブ投与例数	バンデタニブの用量[a]	比較対照
評価資料				
D4200C00008 第Ⅱ相	局所進行又は転移性の遺伝性甲状腺髄様癌患者を対象にバンデタニブの有効性及び忍容性を検討する非盲検 2 期第 II 相試験	計 30 例 **300 mg：30 例**	300 mg	対照群なし
D4200C00058 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を対象にバンデタニブの有効性をプラセボと比較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	計 331 例 盲検期： **231 例に 300 mg 投与** 非盲検期：**最初にプラセボ群に無作為割付けされた 58 例に 300 mg 投与**	300 mg	プラセボ
D4200C00068 第Ⅱ相	局所進行又は転移性の遺伝性甲状腺髄様癌患者を対象にバンデタニブ（ザクティマ™）単独療法の有効性及び忍容性を検討する国際多施設共同非盲検第Ⅱ相試験	計 19 例 100 mg：19 例	100 mg	対照群なし
D4200C00098 第Ⅰ/Ⅱ相 （日本）	切除不能な局所進行又は転移性甲状腺髄様癌の日本人患者を対象にバンデタニブ 300mg/日の安全性及び忍容性を検討する非盲検第Ⅰ/Ⅱ相試験	計 14 例 300 mg：13 例 200 mg：1 例[b]	300 mg 200 mg[b]	対照群なし
参考資料：単独療法試験				
D4200C00001 (6474IL/0001) 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	計 77 例 50 mg：9 例 100 mg：19 例 200 mg：8 例 **300 mg：25 例** 500 mg：8 例 600 mg：8 例	50 mg 100 mg 200 mg 300 mg 500 mg 600 mg	対照群なし

表 1　　バンデタニブの全般的安全性評価データの元となった評価資料及び参考資料としての臨床試験

試験番号	表題	患者数及びバンデタニブ投与例数	バンデタニブの用量[a]	比較対照
D4200C00039 第Ⅱ相（日本）	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を対象としたバンデタニブ 100 mg/日、200 mg/日、300 mg/日の有効性及び安全性を検討する多施設共同二重盲検無作為化並行群間前期第Ⅱ相用量設定試験	計 53 例 100 mg：17 例 200 mg：18 例 **300 mg：18 例**	100 mg 200 mg 300 mg	対照群なし
D4200C00043 (TVE-15-11) 第Ⅰ相（日本）	固形癌、悪性腫瘍患者を対象としたバンデタニブの非盲検用量漸増第Ⅰ相安全性検討試験	計 18 例 100 mg：3 例 200 mg：6 例 **300 mg：6 例** 400 mg：3 例	100 mg 200 mg 300 mg 400 mg	対照群なし
D4200C00088 第Ⅲ相	局所進行又は転移性 MTC 患者を対象にバンデタニブ投与開始後 12 カ月以内に CTCAE グレード 2 以上の有害事象が認められるまでの期間の割合（12 カ月の投与期間に対する）について、患者支援プログラムによる効果を評価する国際多施設共同非盲検無作為化第Ⅲ相試験	計 205 例 **300 mg：205 例**	300 mg	対照群なし
参考資料：併用療法試験				
D4200C00032 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（ザクティマ™）とドセタキセル（タキソテール™）との併用療法の有効性をドセタキセル単独療法と比較検討する多施設共同二重盲検無作為化第 III 相臨床試験	計 1391 例 100 mg：694 例	100 mg	プラセボ ドセタキセル

a　開始用量のみを示し、その後の減量又は投与中断は考慮に入れていない。
b　中等度腎機能障害のため 200 mg に減量して投与を開始した。

1.1.6　安全性データの評価法

1.1.6.1　安全性データの収集

有害事象はスクリーニング時及び各来院時に収集した。明らかに病勢進行に関連していると思われる事象は有害事象として報告しないこと、また同様に、明らかに病勢進行に関連していると思われる死亡も重篤な有害事象として報告しないこととした。

スクリーニング時及び各来院時に臨床検査値の測定用検体を採取した。評価資料のうち、試験 58 及び試験 68 では、臨床検査業務はアストラゼネカ社が委託した社外中央検査機関を利用し、試験 08 及び試験 98 では、実施医療機関の検査機関で測定した。臨床検査、バイタルサイン又は心電図の所見は、各試験の治験実施計画書で規定した基準に該当しない場合は、有害事象として報告しないこととした。例えば、重篤又は治験薬の投与中止に至った異常値は有害事象として報告したが、それ以外の異常値を有害事象として報告するかどうかは治験担当医師の判断とした。臨床検査やバイタルサインの異常が臨床徴候・症状を伴う場合は、その徴候・症状を有害事象として報告し、関連する臨床検査及びバイタルサインの検査結果を追加情報として症例報告書に記載した。

試験 58、試験 08 及び試験 68 では、心電図はアストラゼネカ社の委託先にて電子的にデータを送った後、QT 間隔の中央評価を実施し、その結果は各実施医療機関に連絡された。

試験 58 及び試験 98 では試験手順の一環として眼科検査を実施し、バンデタニブ投与による角膜混濁を含む眼の異常の発現頻度を検討した。試験 08 においてバンデタニブ 300 mg を投与された 4 例で視覚の変化が報告され、眼科検査で異常が認められたことから、この検査が必要と判断された。試験 58 では、眼科検査はスクリーニング時及び無作為割付けされた治験薬の投与開始 9 カ月後（来院 9）に実施した。来院 9 以前に治験薬の投与を中止した場合、又は治験実施計画書の改訂 2 の承認前に来院 9 を完了していた場合は、中止時来院（来院 75）で眼科検査を実施することとした。試験 98 では、スクリーニング時及び登録後 6 カ月毎に実施した。さらに、視覚症状を訴えた患者では当該事象が認められた時点で眼科検査を実施することとした。

個々の試験の詳細な安全性データ収集法については、第 5 部 3.5 項の各試験の治験実施計画書を参照のこと。

1.1.6.2　データの取扱い及び統計手法

安全性及び忍容性は、有害事象、臨床検査データ、心電図データ、バイタルサイン及び体重に基づいて評価した。安全性解析は、治験薬を 1 回以投与された患者全例を対象に実施した。安全性及び忍容性データは、この安全性解析対象集団を基礎とし、実際に投与された内容に基づいて提示する。要約表には治験薬（バンデタニブ又は比較対照）を 1 回以投与された患者全例を入れた。有害事象は、検討した期間での有害事象発現例数及び発現率を記述的に要約する。試験 58 の一部のデータ表（試験 58 の治験総括報告書 Appendix 11.3 参照）には、バンデタニブ群及びプラセボ群のそれぞれについてイベント率（1000 人・年当たり）も示す。このイベント率は、バンデタニブ群の平均投与期間がプラセボ群より長い点を考慮に入れるために求めたもので、次の式で算出した：イベント率＝（イベント発生例数／最初のイベント発生までの投与群内全患者の総追跡期間）×1000。個々の試験について、ベースラインからの変化量は生データ値に基づいて算出した（すなわち、各被験者におけるベースラインからの変化率は、〔投与後の値－ベースライ

ン値/ベースライン値〕×100 として算出した）。安全性データについてはモデル解析は実施せず、個々の試験データ及び併合データ共に検定は行わなかった（記述統計量による表示のみ。）。

さらに、一部の有害事象については下記の解析を実施した。

- 生命表プロット：対象期間中に当該事象が初発する確率（ハザード）を示す。当該期間開始時点での「at risk」患者数、すなわち治験薬の投与を受けていて当該事象がまだ発現していない患者の例数を分母とする（Collett 1999）。
- 有症率（prevalence）プロット：当該事象が経時的に存在する確率を示す。これは各事象が複数回発現した場合の開始日及び終了日を考慮に入れており、各時点で対象事象を有している患者数を分子とする。分母は、各時点で無作為割付けされた治験薬の投与を受けている患者数である。このプロットは、事象の持続期間及び同一事象の複数回の発現を考慮している。
- 累積発現率プロット：ある時点までに患者が当該事象の初発を経験するだろう確率を示す（Gooley et al 1999）。全時点について、治験薬の投与を開始した患者数を分母とする。

累積発現率プロットはある患者が特定期間中に事象を経験する確率を示し、その最大値は当該事象の全般的な発現率に一致することから、ここで用いることにした。これは初発までの期間の Kaplan-Meier プロットよりも好ましい。Kaplan-Meier プロットは、当該事象が発現することなく治療を中止した患者を打ち切るので、患者が治療を打ち切らなかった場合の当該事象の予測発現率を推定するものである。

以上のプロットは、患者にとっての有害事象の「負担（burden）」を示すのに役立つ。

1.1.6.3　曝露期間及び人口統計学的データ

治験薬の曝露期間は、「最終投与日－初回投与日＋1」として算出した。

患者の内訳（試験継続中の患者の数・割合、試験を中止した患者の数・割合等）、中止例については中止理由別に例数（%）を、表で示す。

人口統計学的特性及び基準値特性としては、性別、人種、年齢（試験参加時点）、体重及び身長の記述統計量を示す。その他の特性として肝・腎・心機能障害も取り上げる。

1.1.6.4　有害事象

全試験において、有害事象は投与開始から安全性追跡調査期間終了時まで記録した。追跡調査期間は第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験では 30 日であったが、バンデタニブの半減期が長いことから、第Ⅲ相試験及び試験 98 では 60 日に延長した。全試験において、治験薬投与との関連性の有無に関わらず全ての有害事象を報告することとした。各来院日で、標準的な質問「前回の来院以降、健康に関する何らかの問題がありましたか？」を用いて、有害事象に関する情報を収集した。有害事象、重篤な有害事象、中止に至った有害事象の定義は、全試験で同じであった。

ICH 医薬規制用語集（MedDRA）の基本語（PT）にコーディングした有害事象及びその CTCAE グレード（治験担当医師の報告による）を患者別に一覧にし、投与群別に要約する。

PT 別の検討に加え、バンデタニブの薬理学的作用機序及びこれまでの試験結果に基づいて、特に注目すべき有害事象のグループ（すなわちグループ化事象）を事前に特定した。

1.1.6.5　臨床検査値

血液生化学検査及び血液学的検査のデータは、平均値の推移（評価時点別）、CTCAE グレードが変化した患者数を示すシフトテーブル、治験薬投与中に検査値が一定の閾値を越えた患者数の 3 種類のうちいずれかの方法で検討する。

検査値は測定値及びベースラインからの変化量を一覧表示し、経時的に要約する。

1.1.6.6　バイタルサイン及び心電図

バイタルサイン

バイタルサイン（脈拍数、収縮期血圧、拡張期血圧）のデータは、各測定時点別の平均値の推移で示す。160 mmHg を超える収縮期血圧を示した患者数、100 mmHg を超える拡張期血圧を示した患者数、及びベースラインから収縮期血圧が 20 mmHg 変化した患者数も示す。

心電図

QT 間隔は、平均値の推移又は治験薬投与中にバンデタニブの臨床プログラムで定義した QT 延長が認められた患者数で検討した。推移を検討する測定時点としては、臨床検査値と同じ測定時点を使用し、また本概要中の表（心拍数、QT 間隔、QTc 間隔）では投与期間中の最高値に焦点を絞った。なお、本プログラムでは Bazett 補正法を用い、QTc 延長を以下のように定義した。

・試験 08、試験 58 及び試験 68

- 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
- 48 時間以内に 2 回目の連続した QTc（2 回目は 3 連続の測定値の平均）を測定し、2 回とも以下のいずれかの基準を満たす場合
  - QTc 間隔が 500 ms 以上、550 ms 未満
  - ベースラインから 60 ms 以上、100 ms 未満の延長、かつ絶対値が 480 ms 以上

上記の定義及び管理法については、社内外の心臓病専門医に加え米食品医薬品局及び欧州医薬品庁と協議して合意に達した。

・試験 98

- 1 回の測定値で QTc 値が 500 ms を超える延長を示した場合

上記の定義については、試験 58 での QTc 延長の解析結果を受けて、QTc 延長の定義を簡略化したものである。

心電図データ及びバイタルサインは、絶対値及びベースラインからの変化量を一覧表示し、経時的に要約した。

1.2　全般的な曝露状況

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［6.2項参照］）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。

MTC 以外の患者を対象とした臨床試験におけるバンデタニブの投与経験は腫瘍のタイプによって異なり、圧倒的に多いのは NSCLC 患者であるが、乳癌、結腸直腸癌、その他の進行癌の患者も曝露されている。

試験 58 において、データカットオフ日（2009 年 7 月 31 日）時点で無作為割付けされた治験薬の投与を継続中であった患者は、バンデタニブ群の 111 例（48.1%）に対しプラセボ群では 28 例（28.0%）であった。無作為割付けされた治験薬の投与中止の主な理由は病勢進行であった（バンデタニブ群：71 例［30.7%］、プラセボ群：55 例［55.0%］）。有害事象による投与中止はバンデタニブ群で 28 例（12.1%）、プラセボ群で 3 例（3.0%）であった。

試験 58 の全般的な曝露状況を表 2に示す。

表 2　試験 58 におけるバンデタニブ 300 mg 及びプラセボの曝露期間（盲検期、安全性解析対象集団）

変数	バンデタニブ 300 mg (231 例) 例数（%）	プラセボ (99 例) 例数（%）
曝露期間		
1 カ月未満	5 (2.2)	3 (3.0)
1 カ月以上 3 カ月未満	8 (3.5)	14 (14.1)
3 カ月以上 6 カ月未満	24 (10.4)	20 (20.2)
6 カ月以上 12 カ月未満	32 (13.9)	20 (20.2)
12 カ月以上 24 カ月未満	111 (48.1)	27 (27.3)
24 カ月以上	51 (22.1)	15 (15.2)
総投与年数 [a]	331.7	102.3

第 5 部 3.5.3.2 項表 2.7.4.1.2.1 から引用。
a　総投与年数は、各患者の無作為割付けされた治験薬の曝露期間の合計から算出した。

試験 58 における平均曝露期間はバンデタニブ 300 mg 群（総曝露期間 74.9 週間、実際の曝露期間 73.5 週間）がプラセボ群（総曝露期間 53.9 週間、実際の曝露期間 53.7 週間）に比し長かった。

図 1に無作為割付けされた治験薬を投与された患者の割合を示す。

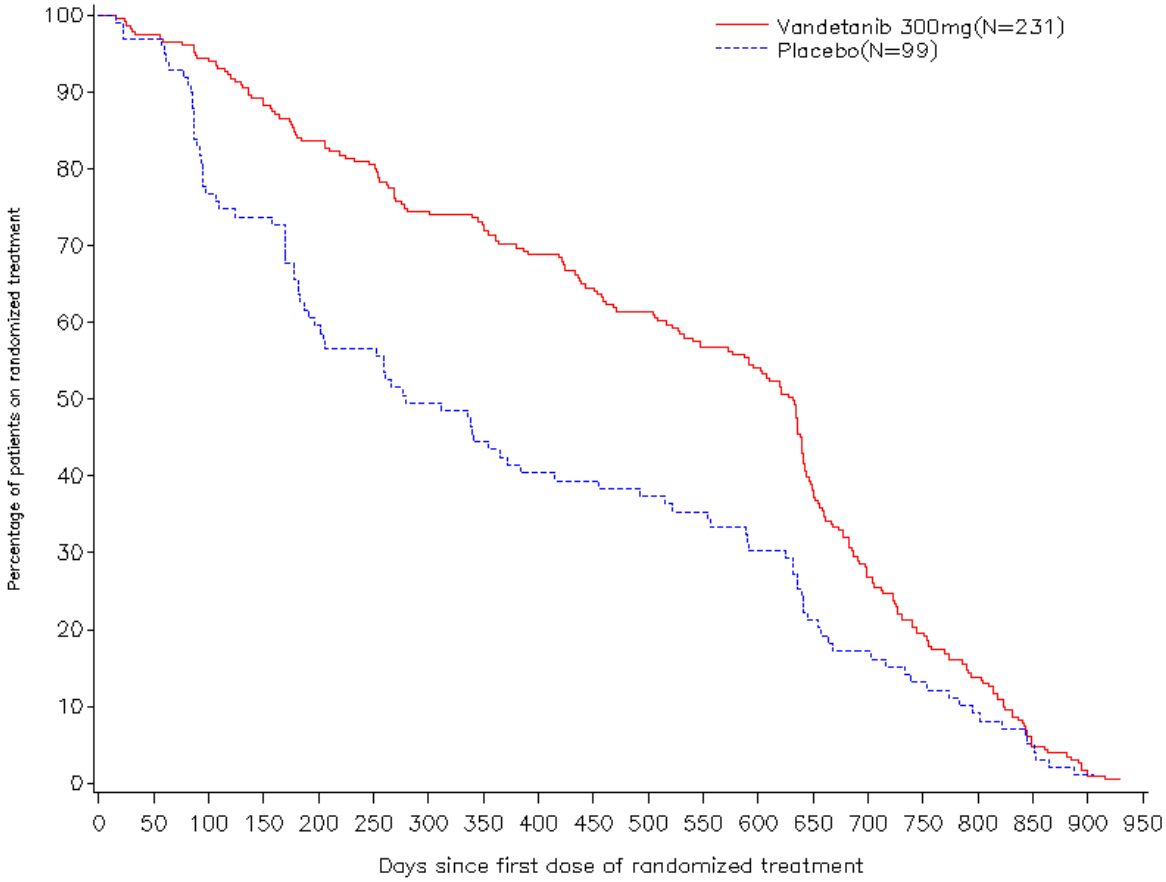


図 1　　試験 58 における曝露期間別の無作為割付けされた治験薬を投与された患者の割合（安全性解析対象集団）

曲線は時点 t においてバンデタニブ／プラセボ曝露期間が t を超える患者の数を示す。
このプロットは、無作為割付けされた治験薬投与中のデータに基づく
第 5 部 3.5.3.2 項　図 2.7.4.1.3.1 から引用。

また、バンデタニブ 300 mg 単独療法試験併合データにおいて、データカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点でバンデタニブの投与を受けた患者は 1839 例であった。バンデタニブ投与期間は、38.1%が 1～3 カ月未満、18.4%が 3～6 カ月未満、11.8%が 6～12 カ月未満、10.3%が 12～24 カ月未満、4.6%が 24 カ月以上であった（6.2項参照）。

試験 98 において、最後に登録された患者が治験薬の少なくとも投与開始日から 24 週を経過した時点（データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日）では、治験薬の投与を継続中であった患者は、12 例（85.7%）であった。治験薬の投与中止理由は有害事象 1 例及び患者の意思 1 例であった。平均曝露期間は総曝露期間 34.16 週間、実際の曝露期間 30.00 週間であった。

試験 98 の全般的な曝露状況を表 3に示す。

表 3　試験 98 におけるバンデタニブの曝露期間（データカットオフ日：2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団）

変数	例数（%） バンデタニブ 300 mg (14 例)
曝露期間	
1 カ月未満	1 (7.1)
1 カ月以上 3 カ月未満	0
3 カ月以上 6 カ月未満	2 (14.3)
6 カ月以上 12 カ月未満	9 (64.3)
12 カ月以上 24 カ月未満	2 (14.3)
曝露期間合計	9.17

9 項付録表 3 から引用。

また、試験 98 の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（データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日）では、8 例（57.1%）が試験を完了し、治験薬投与中止例は 6 例（42.9%）であった。治験薬の投与中止理由は病状の悪化 3 例、有害事象 1 例、患者の意思 1 例及びその他 1 例であった。平均曝露期間は総曝露期間 54.14 週間、実際の曝露期間 46.76 週間であった。

試験 98 の全般的な曝露状況を表 4に示す。

表 4　試験 98 におけるバンデタニブの曝露期間（データカットオフ日：2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団）

変数	例数（%） バンデタニブ 300 mg (14 例)
曝露期間	
1 カ月未満	1 (7.1)
6 カ月以上 12 カ月未満	3 (21.4)
12 カ月以上 24 カ月未満	10 (71.4)
曝露期間合計	14.53

9 項付録表 3’から引用。

以上のとおり、評価資料となる MTC 患者を対象とした第Ⅲ相試験 58 におけるバンデタニブ曝露量は、これまでの単独療法データに比べ有意に長い。この点は、MTC 患者におけるバンデタニブの安全性プロファイルを評価するうえで念頭においておくべきである。

1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1　試験 58

試験 58 の患者の人口統計学的特性及び他の重要な基準値特性を表 5に示す。

表 5　試験 58 の患者の人口統計学的特性及び他の基準値特性（盲検期、最大解析対象集団）

基準値特性		バンデタニブ 300 mg	プラセボ	合計
年齢（歳）	例数	231	100	331
	平均値	50.7	53.4	51.5
	SD	14.1	12.0	13.6
	中央値	50.0	52.5	51.0
	最小値	18	26	18
	最大値	83	84	84
年齢区分	合計	231	100	331
例数（%）	18～39 歳	50 (21.6)	10 (10.0)	60 (18.1)
	40～64 歳	132 (57.1)	70 (70.0)	202 (61.0)
	65～74 歳	42 (18.2)	17 (17.0)	59 (17.8)
	75 歳以上	7 (3.0)	3 (3.0)	10 (3.0)
性別　例数（%）	合計	231	100	331
	男性	134 (58.0)	56 (56.0)	190 (57.4)
	女性	97 (42.0)	44 (44.0)	141 (42.6)
人種　例数（%）	合計	231	100	331
	黒人	1 (0.4)	1 (1.0)	2 (0.6)
	白人	218 (94.4)	97 (97.0)	315 (95.2)
	東洋系	8 (3.5)	1 (1.0)	9 (2.7)
	その他	4 (1.7)	1 (1.0)	5 (1.5)
体重（kg）	例数	231	99	330
	平均値	70.4	70.2	70.3
	SD	17.3	16.8	17.2
	中央値	68.0	69.0	68.0
	最小値	38	36	36
	最大値	125	115	125
身長（cm）	例数	227	98	325
	平均値	170.8	168.8	170.2
	SD	10.1	11.1	10.4
	中央値	170.0	168.0	169.0
	最小値	147	146	146
	最大値	194	195	195
腎機能障害 [a]	合計	231	99	330
例数（%）	あり	66 (28.6)	33 (33.0)	99 (30.0)
	軽度	60 (26.0)	30 (30.0)	90 (27.3)

表 5　試験 58 の患者の人口統計学的特性及び他の基準値特性（盲検期、最大解析対象集団）

基準値特性		バンデタニブ 300 mg	プラセボ	合計
	中等度	6 (2.6)	2 (2.0)	8 (2.4)
	重度	0	1 (1.0)	1 (0.3)
	なし	165 (71.4)	66 (66.0)	231 (69.8)
肝機能障害[b]	合計	231	99	330
例数（%）	あり	5 (2.2)	0	5 (1.5)
	軽度	5 (2.2)	0	5 (1.5)
	中等度	0	0	0
	なし	226 (97.8)	99 (100)	325 (98.5)
心機能障害[c]	合計	231	99	330
例数（%）	あり	28 (12.1)	10 (10.1)	38 (11.5)
	なし	203 (87.9)	89 (89.9)	292 (88.5)

第 5 部 3.5.3.2 項　表 2.7.4.1.4、試験 58 の治験総括報告書　表 11.1.5.1 及び表 11.1.5.2 から引用。
a　腎機能障害はベースラインのクレアチニンクリアランス値に基づき、50～80 mL/min を軽度、30～49 mL/min を中等度、30 mL/min 未満を重度とした。
b　肝機能障害は改変 Child-Pugh 分類（ベースラインの血清ビリルビン値、アルブミン値及び INR 値）により定義した。
c　症例報告書の病歴欄にベースライン時の心血管系異常が記録されている場合に心機能障害ありとした。

試験 58 では、投与群間で患者背景としての年齢、性別及び人種に大きな不均衡はなかった。バンデタニブ群ではプラセボ群に比し 18～39 歳の患者の割合が高く、40～64 歳の患者の割合が低かった。患者全体の 95.2%が白人であった。平均体重及び平均身長は両投与群で同程度であった。

ベースラインで患者の 30.0%に腎機能障害があり、軽度が 27.3%、中等度が 2.4%であった。ベースラインで肝機能障害があった患者はバンデタニブ群で 5 例（2.2%）に対し、プラセボ群では 0 例であった。心機能障害があった患者はバンデタニブ群で 28 例（12.1%）、プラセボ群で 10 例（10.1%）であった。

試験参加時点における MTC の病期に投与群間で大きな不均衡はなかった（試験 58 の治験総括報告書表 11.1.9.1 参照）。患者の 94.9%は試験参加時に転移病変があり、局所進行癌の患者は 5.1%であった。切除不能な局所進行癌の主たる部位はリンパ節であった（患者の 75.8%）。主な転移部位は肝臓（65.9%）、リンパ節（61.3%）、呼吸器（56.2%）であった。両投与群の転移部位の分布に、試験の安全性結果に及ぼすような不均衡は認められなかった（試験 58 の治験総括報告書　表 11.1.9.2 参照）。

患者の 90.3%が試験参加前に甲状腺切除術を受けていた（試験 58 の治験総括報告書　表 11.1.8.2 参照）。無作為割付け時点で 77%が甲状腺ホルモン補充療法を受け、34%がカルシウム補充を受けており、その割合は両投与群で差がなかった（試験 58 の治験総括報告書　表 11.1.11.3 参照）。45.0%に下痢の既往が、15.4%に疲労の既往があった。腎結石症歴のある患者はバンデタニブ群（12 例、5.2%）でプラセボ群（2 例、2.0%）に比し多かった。プラセボ群の 1 例に心不全歴があり、バンデタニブ群の 1 例に胚細胞腫瘍歴があった（試験 58 の治験総括報告書表 11.1.8.1 参照）。

1.3.2　試験 98

試験 98 の患者の人口統計学的特性及び他の重要な基準値特性を表 6に示す。

表 6　試験 98 の患者の人口統計学的特性及び他の基準値特性（安全性解析対象集団）

基準値特性		バンデタニブ 300 mg
年齢（歳）	例数	14
	平均値	52.6
	SD	10.21
	中央値	52.5
	最小値	37
	最大値	71
年齢区分（%）	20～49 歳	6 (42.9)
例数（%）	50～64 歳	7 (50.0)
	65 歳以上	1 (7.1)
	合計	14 (100.0)
性別　例数（%）	男性	7 (50.0)
	女性	7 (50.0)
	合計	14 (100.0)
人種　例数（%）	東洋系（日本人）	14 (100.0)
体重（kg）	例数	14
	平均値	52.4
	SD	11.26
	中央値	50.5
	最小値	41
	最大値	84
身長（cm）	例数	14
	平均値	163.1
	SD	8.88
	中央値	162.0
	最小値	148
	最大値	178
腎機能障害[a]　例数（%）	あり	2 (14.3)
	軽度	1 (7.1)
	中等度	1 (7.1)
	重度	0
	なし	12 (85.7)
肝機能障害[b]　例数（%）	あり	0
	なし	14 (100.0)
心機能障害[c]　例数（%）	あり	0
	なし	14 (100.0)

試験 98 の治験総括報告書　表 11.1.4、　表 11.1.5.1 及び 9 項付録表 4 から引用。

a　腎機能障害はベースラインのクレアチニンクリアランス値に基づき、50～80 mL/min を軽度、30～49 mL/min を中等度、30 mL/min 未満を重度とした。

b　症例報告書の病歴欄に過去の肝胆道系異常が記録されている場合に肝機能障害ありとした。
c　症例報告書の病歴欄に過去の心血管系異常が記録されている場合に心機能障害ありとした。

試験 98 では、平均年齢 52.6 歳で 50 歳以上 65 歳未満が 50.0%と半数を占めていた。性別は男女同率で、患者全てが日本人であった。

ベースラインで患者の 14.3%に腎機能障害があり、軽度及び中等度が 7.1%であった。ベースラインで肝機能障害及び心機能障害があった患者はいなかった。

患者の 78.6%は試験参加時に転移病変のみがあり、局所進行癌及び転移病変を有している患者は 21.4%であった。主な転移部位は呼吸器（85.7%）及びリンパ節（71.4 %）[1]であった（試験 98 の治験総括報告書　表 11.1.5.2 及び表 11.1.5.3 参照）。

患者の 85.7%[**2]が試験参加前に甲状腺切除術を受けていた（試験 98 の治験総括報告書　表 11.1.7 参照）。7.1%が試験参加前に化学療法及び放射線療法を受けていた（試験 98 の治験総括報告書　表 11.1.8 参照）。21.4%に下痢の既往があった。頭痛、血尿、腎機能障害、高血圧（各 7.1%）の既往もあった。（試験 98 の治験総括報告書　表 11.1.6 参照）。

2　有害事象

バンデタニブの忍容性は非臨床試験の安全性結果と一致し、VEGFR 及び EGFR 阻害薬としての薬理作用に関係した。バンデタニブの臨床プログラム全体のデータを検討した結果、切除不能な局所進行又は転移性 MTC の治療におけるバンデタニブ 300 mg 単独療法に関連する副作用として、以下の事象が明らかになっている。

- *発疹、その他の皮膚反応（光線過敏性反応、手掌・足底発赤知覚不全症候群、スティーブンス・ジョンソン症候群、多形紅斑等）*
- *口内炎、口内乾燥、腹痛、味覚異常*
- *下痢*
- *脱水*
- *悪心・嘔吐*
- *高血圧*
- *QTc 延長、トルサード ド ポアント*
- *無力症及び疲労*
- *食欲減退及び食欲不振*
- *虚血性脳血管障害*
- *頭痛*
- *うつ病*

1　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）時点での解析では、リンパ節転移を有する患者は 64.3%から 71.4%に修正された。

2　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）時点での解析では、術式名について MedDRA PT へのコーディングを再実施した結果、甲状腺摘出術の手術歴を有する患者は 78.6%から 85.7%に変更された。

- *心不全*
- *不眠*
- *眼障害（霧視、角膜混濁、結膜炎、眼乾燥、視力障害）*
- *膵炎*
- *肝トランスアミナーゼ上昇*
- *蛋白尿*
- *血尿*
- *甲状腺機能低下症*
- *ヘモグロビン増加*
- *鼻出血*
- *腎結石症*

試験 58 では 330 例（バンデタニブ群 231 例、プラセボ群 99 例）が安全性解析対象集団となった（プラセボ群に無作為割付けされた 1 例は治験薬の投与を受けなかった）。CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現率（バンデタニブ群 55.4%、プラセボ群 24.2%）、重篤な有害事象の発現率（バンデタニブ群 30.7%、プラセボ群 13.1%）及び中止に至った有害事象の発現率（バンデタニブ群 12.1%、プラセボ群 3.0%）はいずれもバンデタニブ群でプラセボ群に比し高かった。死亡に至る有害事象の発現率は両投与群で同程度であった（バンデタニブ群 2.2%、プラセボ群 2.0%）。

試験 98 では、14 例を安全性解析対象集団とした。CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現率は 50.0%、重篤な有害事象の発現率は 14.3%（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〕時点での解析では 28.6%）、中止に至った有害事象の発現率は 7.1%であった。有害事象による死亡の報告はなかった。

バンデタニブ 300 mg 単独療法で治療した NSCLC 患者に可逆性後白質脳症症候群が発現しているが、MTC 患者を対象とした臨床プログラムでは報告がない。しかし、MTC 患者を対象とした海外の市販後では報告例がある。

VEGF 及び／又は EGF 経路を阻害すると虚血性心疾患、出血、創傷治癒障害及び腸閉塞／腸管穿孔がみられる。現在のところ、切除不能な局所進行又は転移性 MTC の治療でこれらがバンデタニブの副作用として生じるとは思われない。しかし、腸管穿孔は重要な潜在的リスクであると考えられる。

2.1 有害事象の解析

本項では評価資料となる試験 58 及び試験 98 の情報を提示し、切除不能な局所進行又は転移性 MTC 患者にバンデタニブ 300 mg 1 日 1 回投与時の安全性を評価する。試験 58 の盲検期に得られたデータ及び試験 98 のデータを安全性の主要解析の対象とする。さらに、MTC を対象とした試験（試験 08、試験 68、試験 88）のデータも、適宜本文中で提示する。比較対照試験のデータを提示する際は、最初にバンデタニブのデータを示し、その後に比較対照薬のデータを示す。

試験 58 では、330 例（バンデタニブ群 231 例、プラセボ群 99 例［プラセボ群に無作為割付けされた 1 例は治験薬の投与を受けなかった］）を安全性解析対象集団（試験 58 の解析計画書で定義）とした。CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現率（バンデタニブ群 55.4%、プラセボ群 24.2%）、重篤な有害事象の発現率（バンデタニブ群 30.7%、プラセボ群 13.1%）及び中止に

至った有害事象の発現率（バンデタニブ群 12.1%、プラセボ群 3.0%）はいずれもバンデタニブ群でプラセボ群に比し高かった。有害事象による死亡の発現率は両投与群で同程度であった（バンデタニブ群 2.2%、プラセボ群 2.0%）（表 7参照）。

表 7　　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 300mg 231 例 例数(%)[a]	イベント率 (/1000 人・年)	プラセボ 99 例 例数(%)[a]	イベント率 (/1000 人・年)	合計 330 例
有害事象発現例	230 (99.6)	21729.8	90 (90.9)	4374.3	320 (97.0)
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]	222 (96.1)	9569.9	59 (59.6)	1154.7	281 (85.2)
CTC グレード 3 以上の有害事象発現例	128 (55.4)	664.7	24 (24.2)	270.7	152 (46.1)
重篤な有害事象発現例 (死亡を含む)	71 (30.7)	258.5	13 (13.1)	133.9	84 (25.5)
死亡に至る重篤な有害事象発現例	5 (2.2)	15.1	2 (2.0)	19.6	7 (2.1)
有害事象によるバンデタニブ中止例	28 (12.1)	85.6	3 (3.0)	29.5	31 (9.4)
その他の重要な有害事象発現例[c]	0	0	0	0	0

D4200C00058 試験の治験総括報告書　表 43 から引用。

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　治験担当医師による判断
c　試験依頼者により重要と判断された有害事象
イベント率 =（有害事象発現例数 / 各投与群の全被験者における総追跡期間） x 1000

試験 98 では、14 例を安全性解析対象集団（試験 98 の解析計画書で定義）とした。データカットオフ（2013 年 12 月 10 日）時点では、CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現率は 50.0%、重篤な有害事象の発現率は 14.3%、中止に至った有害事象の発現率は 7.1%であった。有害事象による死亡の報告はなかった（表 8参照）。

表 8　　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 以上の有害事象発現例	7 (50.0)

表 8　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]
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)
その他の重要な有害事象発現例 [c]	0

D4200C00098 試験の治験総括報告書　表 21 から引用。

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
c　重篤あるいは投与中止に至った有害事象以外で、特に医学的に重要と考えられる有害事象

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、CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現率は 50.0%、重篤な有害事象の発現率は 28.6%、中止に至った有害事象の発現率は 7.1%であった。有害事象による死亡の報告はなかった（表 9参照）。

表 9　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 以上の有害事象発現例	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)
その他の重要な有害事象発現例 [c]	0

D4200C00098 試験の治験総括報告書（病勢進行又は投与 56 週までの追跡データ）　表 22 から引用。

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
c　重篤あるいは投与中止に至った有害事象以外で、特に医学的に重要と考えられる有害事象

2.1.1　比較的よくみられる有害事象（器官別大分類別及び基本語別）

本項ではいずれかの投与群で発現率が 10%以上の有害事象を比較的よくみられる有害事象とし、以下の各項で器官別大分類（SOC）別及び基本語（PT）別に示す。米国国立がん研究所の CTCAE グレード分類の試験開始時点におけるバージョンを使用して、治験担当医師が各有害事

象の重症度を評価した。治験担当医師がバンデタニブと関連ありと判断したか否かにかかわらず、すべての有害事象を提示する。

2.1.1.1　試験 58

1 件以上の有害事象が発現した患者を、SOC 別及び PT 別（発現率 10%以上）に表 10に示す（発現した全ての有害事象一覧は試験 58 の治験総括報告書　表 11.3.2.2.1 参照）。

表 10　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 300 mg (231 例)	プラセボ (99 例)	合計 (330 例)
有害事象発現例数（%）[a]	230 (99.6)	90 (90.9)	320 (97.0)
皮膚および皮下組織障害	209 (90.5)	30 (30.3)	239 (72.4)
発疹	104 (45.0)	11 (11.1)	115 (34.8)
ざ瘡	46 (19.9)	5 (5.1)	51 (15.5)
皮膚乾燥	35 (15.2)	5 (5.1)	40 (12.1)
ざ瘡様皮膚炎	35 (15.2)	2 (2.0)	37 (11.2)
光線過敏性反応	31 (13.4)	0	31 (9.4)
そう痒症	25 (10.8)	4 (4.0)	29 (8.8)
紅斑	23 (10.0)	3 (3.0)	26 (7.9)
胃腸障害	186 (80.5)	56 (56.6)	242 (73.3)
下痢	128 (55.4)	26 (26.3)	154 (46.7)
悪心	78 (33.8)	17 (17.2)	95 (28.8)
嘔吐	34 (14.7)	7 (7.1)	41 (12.4)
腹痛	33 (14.3)	5 (5.1)	38 (11.5)
消化不良	25 (10.8)	4 (4.0)	29 (8.8)
感染症および寄生虫症	115 (49.8)	36 (36.4)	151 (45.8)
鼻咽頭炎	26 (11.3)	9 (9.1)	35 (10.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	115 (49.8)	42 (42.4)	157 (47.6)
疲労	55 (23.8)	23 (23.2)	78 (23.6)
無力症	34 (14.7)	11 (11.1)	45 (13.6)
神経系障害	114 (49.4)	32 (32.3)	146 (44.2)
頭痛	60 (26.0)	9 (9.1)	69 (20.9)
筋骨格系および結合組織障害	95 (41.1)	47 (47.5)	142 (43.0)
背部痛	21 (9.1)	20 (20.2)	41 (12.4)
関節痛	18 (7.8)	11 (11.1)	29 (8.8)
四肢痛	16 (6.9)	13 (13.1)	29 (8.8)
臨床検査	95 (41.1)	16 (16.2)	111 (33.6)
心電図ＱＴ延長	33 (14.3)	1 (1.0)	34 (10.3)
体重減少	26 (11.3)	9 (9.1)	35 (10.6)
血管障害	90 (39.0)	11 (11.1)	101 (30.6)
高血圧	73 (31.6)	5 (5.1)	78 (23.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	89 (38.5)	34 (34.3)	123 (37.3)

表 10　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 300 mg (231 例)	プラセボ (99 例)	合計 (330 例)
咳嗽	26 (11.3)	10 (10.1)	36 (10.9)
呼吸困難	18 (7.8)	10 (10.1)	28 (8.5)
眼障害	86 (37.2)	13 (13.1)	99 (30.0)
代謝および栄養障害	82 (35.5)	20 (20.2)	102 (30.9)
食欲減退	49 (21.2)	12 (12.1)	61 (18.5)
低カルシウム血症	25 (10.8)	3 (3.0)	28 (8.5)
精神障害	70 (30.3)	21 (21.2)	91 (27.6)
不眠症	30 (13.0)	10 (10.1)	40 (12.1)
腎および尿路障害	57 (24.7)	10 (10.1)	67 (20.3)
蛋白尿	23 (10.0)	2 (2.0)	25 (7.6)
心臓障害	31 (13.4)	13 (13.1)	44 (13.3)
傷害、中毒および処置合併症	29 (12.6)	10 (10.1)	39 (11.8)

試験 58 の治験総括報告書　表 11.3.2.2.1 及び　表 11.3.2.3.1 から引用。

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。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。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。

MedDRA/J ver：13.1

試験 58 の盲検期にバンデタニブ群で発現率が高かった有害事象の SOC（上位 5 事象）は、皮膚および皮下組織障害、胃腸障害、感染症および寄生虫症、一般・全身障害および投与部位の状態及び神経系障害であった。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 5%超高かった。バンデタニブ群及びプラセボ群での発現率は、皮膚および皮下組織障害 90.5%及び 30.3%、胃腸障害が 80.5%及び 56.6%、感染症および寄生虫症が 49.8%及び 36.4%、一般・全身障害および投与部位の状態が 49.8%及び 42.4%、神経系障害が 49.4%及び 32.3%であった。

試験 58 の盲検期にバンデタニブ群で発現率が高かった上位 5 事象は、下痢、発疹、悪心、高血圧及び頭痛であった。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 5%超高かった。バンデタニブ群及びプラセボ群での発現率は、下痢が 55.4%及び 26.3%、発疹が 45.0%及び 11.1%、悪心が 33.8%及び 17.2%、高血圧が 31.6%及び 5.1%、頭痛が 26.0%及び 9.1%であった。

腹痛の発現率もバンデタニブ群（14.3%）でプラセボ群（5.1%）に比し高かった。注目すべきは、背部痛（バンデタニブ群 9.1%、プラセボ群 20.2%）、関節痛（バンデタニブ群 7.8%、プラセボ群 11.1%）及び四肢痛（バンデタニブ群 6.9%、プラセボ群 13.1%）の発現率がバンデタニブ群よりプラセボ群で高かった点である。

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。バンデタニブ群及びプラセボ群での発現率は、下痢が 10.8%及び 2.0%、心電図 QT 延長が 7.8%及び 1.0%、高血圧が 7.4%及び 0%、疲労が 5.6%及び 1.0%、食欲減退が 3.9%及び 0%であった。

2.1.1.2　試験 98

データカットオフ（2013 年 12 月 10 日）時点で、1 件以上の有害事象が発現した患者を、SOC 別及び PT 別（発現率 10%以上）に表 11に示す（発現した全ての有害事象一覧は試験 98 の治験総括報告書　表 11.3.2.2.1 参照）。

表 11　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)[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)
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)

表 11　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)[a]
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)
精神障害	2 (14.3)

試験 98 の治験総括報告書　表 11.3.2.2.1 から引用。
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：16.1

発現率が高かった有害事象の SOC（上位 5 事象）は、胃腸障害（92.9%）、皮膚および皮下組織障害（92.9%）、一般・全身障害および投与部位の状態（71.4%）、感染症および寄生虫症（64.3%）及び血管障害（64.3%）であった。

発現率が高かった上位 5 事象は、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%）であった。これらの有害事象はバンデタニブで知られている安全性プロファイル及び VEGFR や EGFR 阻害薬の作用機序と一致しており、いずれも標準対処療法、投与量減量、投与中断、投与中止により対処可能であった。

バンデタニブ群で発現率が高かった因果関係が否定できない有害事象（上位 5 つ）は、下痢（78.6%）、高血圧（64.3%）、発疹（35.7%）、斑状丘疹状皮疹（35.7%）及び悪心（35.7%）であった。

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、下痢（14.3%）、高血圧（14.3%）、発疹（14.3%）であり、それ以外の事象は各 1 例ずつの発現であった。

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、1 件以上の有害事象が発現した患者を、SOC 別及び PT 別（発現率 10%以上）に表 12に示す（発現した全ての有害事象一覧は試験 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）　表 11.3.2.2.1 参照）。

表 12　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)[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 12　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)[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)

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）　表 11.3.2.2.1 から引用。
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

発現率が高かった有害事象の SOC（上位 5 事象）は、胃腸障害（92.9%）、皮膚および皮下組織障害（92.9%）、感染症および寄生虫症（78.6%）、一般・全身障害および投与部位の状態（71.4%）及び眼障害（64.3%）であった。

発現率が高かった上位 5 事象は、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。これらの有害事象はバンデタニブで知られている安全性プロファイル及び VEGFR や EGFR 阻害薬の作用機序と一致しており、いずれも標準対処療法、投与量減量、投与中断、投与中止により対処可能であった。

バンデタニブ群で発現率が高かった因果関係が否定できない有害事象（上位 5 つ）は、下痢（71.4%）、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%）及び蛋白尿（35.7%）であった。

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、下痢（14.3%）、発疹（21.4%）及び高血圧（14.3%）であり、それ以外の事象は各 1 例ずつの発現であった。

2.1.2　特定有害事象の発現

試験 58 のデータを検討した結果、バンデタニブに関連のある有害事象として以下の事象が特定された。

- 発疹、その他の皮膚反応
- 口内炎、口内乾燥、腹痛、味覚異常
- 下痢及び脱水
- 悪心及び嘔吐
- 高血圧
- QTc 延長
- 無力症及び疲労
- 食欲減退及び食欲不振
- 虚血性脳血管障害
- 頭痛
- うつ病
- 心不全
- 不眠
- 眼障害
- 膵炎
- 肝トランスアミナーゼ上昇
- 蛋白尿及び血尿
- 甲状腺機能低下症
- ヘモグロビン増加
- 鼻出血
- 腎結石症

これらの事象について、以下の各項で試験 58 及び試験 98 について詳しく述べる。適宜、本文中で MTC を対象とした他の試験（試験 08、試験 68、試験 88）のデータも引用し、グループ化した事象について考察するとともに、臨床的に重要な PT についてはより詳しく論じる。各項で表を掲載する場合、個々の PT 又はグループ化事象での有害事象の全般的発現率を示す。これらの表では、死亡に至った重篤な有害事象、重篤な有害事象、中止に至った有害事象、CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現率も示す（以下の各項に示す事象の詳細に関しては試験 58 の治験総括報告書　表 11.3.2.2.1、表 11.3.2.5.1、表 11.3.3.1.3.1、表 11.3.4.1.1.1 及び表 11.3.5.1.1、試験 98 の治験総括報告書　表 11.3.2.2.1、表 11.3.2.3.2、表 11.3.3.1.1、表 11.3.4.1 及び表 11.3.5.1 参照）。

PT 又はグループ化事象の中で発現例数が少なかったものは、本文中の表に提示していない。その場合、重要とあれば文中でデータの要約を述べてある。

MedDRA の各グループ化事象に含まれる具体的な PT の一覧は試験 58 の治験総括報告書　表 11.3.2.8 を参照のこと。

2.1.2.1 発疹及び他の皮膚反応

2.1.2.1.1 試験 58

PT で発疹とされる有害事象の発現状況を表 13に示す。表 14には、より幅広い皮膚反応というグループ化事象（SOC の「皮膚及び皮下組織障害」に属する約 80 の PT を含む）に該当する有害事象の発現状況を示す。

表 13 試験 58 における PT「発疹」の発現状況（盲検期、安全性解析対象集団）

発疹		
	バンデタニブ 300 mg (231 例)	プラセボ (99 例)
当該有害事象発現例数（%）[a]	104 (45.0)	11 (11.1)
死亡に至った重篤な有害事象	0	0
重篤な有害事象	1 (0.4)	0
中止に至った有害事象	3 (1.3)	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	8 (3.5)	0

第 5 部 3.5.3.2 項 表 2.7.4.2.1.2.1 から引用。
a 1 例の患者が同一カテゴリー内で複数の有害事象を発現した場合も、そのカテゴリー内では 1 例として計上している。

表 14 試験 58 におけるグループ化事象「皮膚反応」の発現状況（盲検期、安全性解析対象集団）

皮膚反応		
	バンデタニブ 300 mg (231 例)	プラセボ (99 例)
当該有害事象発現例数（%）[a]	206 (89.2)	23 (23.2)
死亡に至った重篤な有害事象	0	0
重篤な有害事象	2 (0.9)	0
中止に至った有害事象	4 (1.7)	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象 [b]	17 (7.4)	0

第 5 部 3.5.3.2 項 表 2.7.4.2.1.2.17 から引用。
a 1 例の患者が同一カテゴリー内で複数の有害事象を発現した場合、そのカテゴリー内では 1 例として計上している。グループ化事象「皮膚反応」はアストラゼネカ社が事前に規定したもので、SOC の「皮膚及び皮下組織障害」に属する約 80 の PT を含む（MedDRA の各包括的グループに含まれる具体的な PT の一覧は試験 58 の治験総括報告書 表 11.3.2.8 を参照）。
b CTCAE グレード 3 以上の皮膚反応の発現例数は試験 58 の治験総括報告書においてグループ化事象「発疹」で報告されている値と異なるが、これは本表の「皮膚反応」が手掌・足底発赤知覚不全症候群を発現した 1 例を含んでいるためである。

グループ化事象の「皮膚反応」は、グループ化した事象としてバンデタニブ群で最も発現率が高い事象であった（バンデタニブ群 89.2%、プラセボ群 23.2%）。バンデタニブ群の 1 例が CTCAE グレード 4 の発疹により治験薬投与を中止した。この患者は経口メチルプレドニゾロン

で治療して発疹が消失したものの、併発した光線過敏性反応が持続していた。ほとんどの皮膚反応は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%）、プラセボ群で0例であった。

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　表 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かった（第 5 部 3.5.3.2 項　図 2.7.4.2.2.2.4 及び図 2.7.4.2.2.2.10 参照）。皮膚反応の持続期間中央値はバンデタニブ群で 486 日、プラセボ群で 44 日であった。持続期間の上位四分位数はバンデタニブ群で 644 日、プラセボ群で 216 日であった（第 5 部 3.5.3.2 項　表 2.7.4.2.2.4.4 参照）。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 58 では、光線過敏性反応がバンデタニブ群の 31 例（13.4%）で報告されたが、プラセボ群では報告がなかった。バンデタニブ群の 1 例（0.3%）が光線過敏性反応により中止した。CTCAEグレード3以上の光線過敏性反応はバンデタニブ群の4例（1.7%）で報告された。

併用薬について検討したところ、皮膚反応は外用剤（ステロイド剤、抗生物質）で治療されており、時として経口抗生物質及び抗ヒスタミン剤が使用されていた。CTCAE グレード 4 の事象を発現した患者は上記のとおりである。CTCAEグレード3の皮膚反応が発現した17例のうち7例は全身性ステロイド剤で治療した。11 例はデータカットオフ時点ですべての事象が消失していた。1 例がバンデタニブの投与を中止し、13 例はバンデタニブを減量した。バンデタニブ群でCTCAE グレード 2 の皮膚反応が発現した 78 例（33.8%）のうち、当該皮膚反応を全身性ステロイド剤で治療した患者は 6 例だけであったが、その他に 6 例が別の病態で全身性ステロイド剤を投与されていた。皮膚反応が原因でバンデタニブの投与を中止した患者は、CTCAE グレード 2 の事象が発現した 1 例及び CTCAE グレード 1 の事象を発現した 2 例だけであった。

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。なお、バンデタニブ 300 mg 単独療法併合データについては6.2項参照。

バンデタニブの粘膜に対する作用に関連する可能性がある有害事象として、口内乾燥、口内炎及び味覚異常（味覚変化）がある。これらの事象の発現はバンデタニブ群でプラセボ群に比し多かった。すべて CTCAE グレード 1 又は 2 であり（ただしグレード 2 の事象の発現はバンデタニブ群のみ）、重篤な事象はなく、治験薬の投与中止に至った例もなかった（試験 58 の治験総括報告書　表 11.3.2.3.1、表 11.3.2.6 及び表 11.3.5.1.1 参照）。

2.1.2.1.2　試験 98

データカットオフ（2013 年 12 月 10 日）時点、及び病勢進行又は投与 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、PT「発疹」の発現状況をそれぞれ表 15及び表 16に、グループ化事象「皮膚反応」の発現状況をそれぞれ表 17及び表 18に示す。

表 15　試験 98 における PT「発疹」の発現状況（データカットオフ日：2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団）

発疹	バンデタニブ 300 mg (14 例)
有害事象発現例数 (%)	5 (35.7)
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	2 (14.3)

9 項付録表 6 から引用。

表 16　試験 98 における PT「発疹」の発現状況（データカットオフ日：2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団）

発疹	バンデタニブ 300 mg (14 例)
有害事象発現例数 (%)	6 (42.9)
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	3 (21.4)

9 項付録表 6’から引用。

表 17　試験 98 におけるグループ化事象「皮膚反応」の発現状況（データカットオフ日：2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団）

皮膚反応	バンデタニブ 300 mg (14 例)
有害事象発現例数 (%)	12 (85.7)
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	2 (14.3)

9 項付録表 7 から引用。

表 18　試験 98 におけるグループ化事象「皮膚反応」の発現状況（データカットオフ日：2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団）

皮膚反応	バンデタニブ 300 mg (14 例)
有害事象発現例数 (%)	13 (92.9)
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0

表 18　試験 98 におけるグループ化事象「皮膚反応」の発現状況（データカットオフ日：2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団）

皮膚反応	バンデタニブ 300 mg (14 例)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	3 (21.4)

9 項付録表 7’から引用。

データカットオフ（2013 年 12 月 10 日）時点の解析では、グループ化事象の「皮膚反応」は、グループ化した事象としてバンデタニブ群で最も発現率が高い事象の一つであった（85.7%）。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%）であった。

原因は不明であるものの、過去の NSCLC を対象とした臨床試験において日本人で光線過敏性反応が発現しやすい傾向が認められたが、試験 98 では光線過敏性反応の報告はなかった。これは被験者の規制事項として日焼け防止方法を取ることを治験実施計画書に規定したためであると考えられる。

併用薬について検討したところ、皮膚反応は外用剤（ステロイド剤、抗生物質）で治療されており、時として経口抗生物質及び抗ヒスタミン剤が使用されていた。CTCAE グレード 3 の皮膚反応が発現した 2 例（いずれも PT「発疹」）は全身性ステロイド剤で治療されていた。データカットオフ時点ですべての事象は症状が継続していた。CTCAE グレード 3 の皮膚反応が発現した 2 例のうち、1 例がバンデタニブの投与を中断し、もう 1 例はバンデタニブを減量した。バンデタニブ群で CTCAE グレード 2 の皮膚反応が発現した 7 例（50.0%）のうち、当該皮膚反応を全身性ステロイド剤で治療した患者は 2 例であった。

皮膚反応が原因でバンデタニブの投与を中止した患者はいなかった。

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。

バンデタニブの粘膜に対する作用に関連する可能性がある有害事象として、口内乾燥、口内炎及び味覚異常がある。これらの事象はすべて CTCAE グレード 1 又は 2 であり、重篤な事象はなく、治験薬の投与中止に至った例もなかった（試験 98 の治験総括報告書　表 11.3.2.2.3 参照）。

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「皮膚障害」（CTCAE グレード 3）として報告されていた事象が PT「発疹」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。他には PT「感染性皮膚炎」（CTCAE グレード 1）が 1 例追加となったのみであった。CTCAE グレード 3 の皮膚反応が発現した 3 例（いずれも PT「発疹」）は全身性ステロイド剤で治療されていた。データカットオフ時点ですべての事象は症状が継続していた。CTCAE グレード 3 の皮膚反応が発現した 3 例全例がバンデタニブを減量した。バンデタニブ群で CTCAE グレード 2 の皮膚反応が発現した 7 例（50.0%）のうち、当該皮膚反応を全身性ステロイド剤で治療した患者は 2 例であった。口内乾燥、口内炎及び味覚異常の CTCAE グレードの最悪値も変わらず、すべてグレード 1 又は 2 であった。

2.1.2.2 下痢

2.1.2.2.1 試験 58

グループ化事象としての下痢の発現状況を表 19に示す。PT としての下痢の発現に関する情報は第 5 部 3.5.3.2 項　表 2.7.4.2.1.2.2 に掲載されている。

表 19　試験 58 におけるグループ化事象「下痢」の発現状況（盲検期、安全性解析対象集団）

下痢		
	バンデタニブ 300 mg (231 例)	プラセボ (99 例)
当該有害事象発現例数（%）[a]	129 (55.8)	27 (27.3)
死亡に至った重篤な有害事象	0	0
重篤な有害事象	5 (2.2)	0
中止に至った有害事象	2 (0.9)	1 (1.0)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	25 (10.8)	2 (2.0)

第 5 部 3.5.3.2 項　表 2.7.4.2.1.2.18 から引用。
a　1 例の患者が同一カテゴリー内で複数の有害事象を発現した場合も、そのカテゴリー内では 1 例として計上している。

試験 58 で下痢の発現率はバンデタニブ群でプラセボ群に比し高かった（グループ化事象の下痢はバンデタニブ群で 55.8%に対しプラセボ群で 27.3%、PT の下痢は 55.4%に対し 26.3%）。血性下痢及び排便回数増加がバンデタニブ群の各 1 例で発現した。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。

CTCAE グレード 3 以上のグループ化事象としての下痢がバンデタニブ群の 25 例（10.8%）で発現した。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　表 11.3.2.10 参照）。プラセボ群では 2 例で CTCAE グレード 3 以上の下痢（グループ化事象）が発現し、同事象の初発までの期間は 1 例が 23 日、もう 1 例が 330 日であった。バンデタニブ群の 2 例（0.9%）及びプラセボ群の 1 例（1.0%）が下痢により治験薬投与を中止した。

下痢は投与開始後 6 カ月以内に初発する傾向があった。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、その後は同レベルで推移した（第 5 部 3.5.3.2 項　図 2.7.4.2.2.1.5、図 2.7.4.2.2.2.5、図 2.7.4.2.2.2.11 及び図 2.7.4.2.2.3.5 参照）。下痢の持続期間中央値はバンデタニブ群で 266.5 日、プラセボ群で 49.5 日であった。持続期間の上位四分位数はバンデタニブ群で 600 日、プラセボ群で 163 日であった（第 5 部 3.5.3.2 項表 2.7.4.2.2.4.5 参照）。

さらに、PT の脱水がバンデタニブ群の 6 例（2.6%）で報告されたが、プラセボ群では報告されなかった。この 6 例のうち 2 例では脱水に先立って下痢が発現し、各 1 例で悪心、消化不良及び無力症が先行し、残る 1 例は新たな脳転移巣の手術後に脱水が発現していた。

腹痛の発現率はバンデタニブ群のほうが高かった。バンデタニブ群で腹痛を発現した患者は 4 例を除く全例で下痢又は他の胃腸事象も認められた。

2.1.2.2.2 試験 98

データカットオフ（2013 年 12 月 10 日）時点、及び病勢進行又は投与 56 週までのデータカットオフ時点（2014 年 7 月 22 日）における、グループ化事象としての下痢の発現状況をそれぞれ表 20及び表 21に示す。PT としての下痢の発現に関する情報は 9 項付録表 8 に掲載されている。

表 20 試験 98 におけるグループ化事象「下痢」の発現状況（データカットオフ日：2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団）

下痢	バンデタニブ 300 mg (14 例)
有害事象発現例数 (%)	12 (85.7)
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	2 (14.3)

9 項付録表 9 から引用。

表 21 試験 98 におけるグループ化事象「下痢」の発現状況（データカットオフ日：2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団）

下痢	バンデタニブ 300 mg (14 例)
有害事象発現例数 (%)	11 (78.6)
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	2 (14.3)

9 項付録表 9’から引用。

データカットオフ（2013 年 12 月 10 日）時点の解析では、報告された事象の全てが PT「下痢」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。

さらに、PT の脱水がバンデタニブ群の 2 例（14.3%）で報告された。このうち 1 例では脱水に先立って下痢及び悪心が先行し発現していた。

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、PT「下痢」が 1 例削除された。これはデータカットオフ（2013 年 12 月 10 日）時点で AE と判断されていたが、その後合併症の範囲内であると判定されたため削除されたものである。本症例以外の変更はない。

2.1.2.3 悪心及び嘔吐

2.1.2.3.1 試験 58

個別の PT としての悪心及び嘔吐の発現状況を、それぞれ表 22及び表 23に示す。グループ化事象としての悪心・嘔吐に関する情報は第 5 部 3.5.3.2 項　表 2.7.4.2.1.2.20 に掲載されている。

表 22　試験 58 における PT「悪心」の発現状況（盲検期、安全性解析対象集団）

悪心	バンデタニブ 300 mg (231 例)	プラセボ (99 例)
当該有害事象発現例数（%）[a]	78 (33.8)	17 (17.2)
死亡に至った重篤な有害事象	0	0
重篤な有害事象	0	0
中止に至った有害事象	1 (0.4)	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	2 (0.9)	0

第 5 部 3.5.3.2 項　表 2.7.4.2.1.2.12 から引用。
a　1 例の患者が同一カテゴリー内で複数の有害事象を発現した場合も、そのカテゴリー内では 1 例として計上している。

表 23　試験 58 における PT「嘔吐」の発現状況（盲検期、安全性解析対象集団）

嘔吐	バンデタニブ 300 mg (231 例)	プラセボ (99 例)
当該有害事象発現例数（%）[a]	34 (14.7)	7 (7.1)
死亡に至った重篤な有害事象	0	0
重篤な有害事象	2 (0.9)	0
中止に至った有害事象	1 (0.4)	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	2 (0.9)	0

第 5 部 3.5.3.2 項　表 2.7.4.2.1.2.13 から引用。
a　1 例の患者が同一カテゴリー内で複数の有害事象を発現した場合も、そのカテゴリー内では 1 例として計上している。

悪心の発現率はバンデタニブ群でプラセボ群に比し高く（それぞれ 33.8%［78 例］及び 17.2 %［17 例］）、嘔吐も同様であった（それぞれ 14.7%［34 例］及び 7.1%［7 例］）。ほとんどが CTCAE グレード 1 又は 2 の事象であった。

2.1.2.3.2 試験 98

データカットオフ（2013 年 12 月 10 日）時点、及び病勢進行又は投与 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、個別の PT としての悪心及び嘔吐の発現状況を、それぞれ表 24、表 25及び表 26、表 27に示す。グループ化事象としての悪心・嘔吐に関する情報は 9 項付録表 12 に掲載されている。

表 24 試験 98 における PT「悪心」の発現状況（データカットオフ日：2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団）

悪心	バンデタニブ 300 mg (14 例)
有害事象発現例数 (%)	5 (35.7)
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0

9 項付録表 10 から引用。

表 25 試験 98 における PT「悪心」の発現状況（データカットオフ日：2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団）

悪心	バンデタニブ 300 mg (14 例)
有害事象発現例数 (%)	5 (35.7)
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0

9 項付録表 10’から引用。

表 26 試験 98 における PT「嘔吐」の発現状況（データカットオフ日：2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団）

嘔吐	バンデタニブ 300 mg (14 例)
有害事象発現例数 (%)	1 (7.1)
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0

9 項付録表 11 から引用。

表 27 試験 98 における PT「嘔吐」の発現状況（データカットオフ日：2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団）

嘔吐	バンデタニブ 300 mg (14 例)
有害事象発現例数 (%)	2 (14.3)
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0

9 項付録表 11’から引用。

データカットオフ（2013 年 12 月 10 日）時点の解析では、悪心及び嘔吐の発現率は、それぞれ 35.7%（5 例）及び 7.1%（1 例）であり、すべてが 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、PT「嘔吐」（CTCAE グレード 1）が 1 例追加されたのみであった。

2.1.2.4 高血圧

2.1.2.4.1 試験 58

PT の高血圧、高血圧クリーゼ又は進行性高血圧に該当する有害事象の発現状況を表 28に示す。

表 28 試験 58 における PT「高血圧」、「高血圧クリーゼ」又は「進行性高血圧」の発現状況（盲検期、安全性解析対象集団）

高血圧		
	バンデタニブ 300 mg (231 例)	プラセボ (99 例)
当該有害事象発現例数（%）[a]	76 (32.9)	5 (5.1)
死亡に至った重篤な有害事象	0	0
重篤な有害事象	7 (3.0)	0
中止に至った有害事象	2 (0.9)	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	21 (9.1)	0

第 5 部 3.5.3.2 項 表 2.7.4.2.1.2.4 から引用。
a 1 例の患者が同一カテゴリー内で複数の有害事象を発現した場合も、そのカテゴリー内では 1 例として計上している。

試験 58 で、全高血圧事象の報告はバンデタニブ群（76 例、32.9%）でプラセボ群（5 例、5.1%）に比し多かった。高血圧クリーゼは 5 例（2.2%）、進行性高血圧は 1 例（0.4%）で報告され、いずれもバンデタニブ群であった。バンデタニブ群の 2 例（0.9%）が高血圧事象により投与を中止した。

CTCAE グレード 3 以上の高血圧事象はバンデタニブ群の 21 例（9.1%）で報告され、プラセボ群では報告がなかった。バンデタニブ群の 1 例（[redacted]）は CTCAE グレード 4 の進行性高血圧であり、バンデタニブの投与を開始して 250 日後に発現した。同事象はバンデタニブの減量に至り、患者は入院を要したが、その 2 日後には回復した。

CTCAE グレード 3 以上の事象が発現した残る 20 例のうち、9 例は降圧薬投与のみ（3 例）又は降圧薬投与とバンデタニブの投与中断／減量（6 例）で完全に回復し、1 例はバンデタニブの投与中止後に回復した。また、5 例は降圧薬投与のみで高血圧が CTCAE グレード 3 からグレード 1（1 例）又はグレード 2（4 例）に軽減した。5 例はデータカットオフ時点で CTCAE グレード 3 の高血圧が持続中とされ、5 例とも降圧薬を投与されていたが、高血圧によるバンデタニブの投与の変更は行われていなかった。バンデタニブ群の 2 例（0.9%）が高血圧（PT）が原因でバンデタニブの投与を中止した（1 例は CTCAE グレード 4、もう 1 例は CTCAE グレード 2 の高血圧）（試験 58 の治験総括報告書 表 11.3.5.1.1 及び Appendix 12.2.7.1.2.1）。ベースライン時に血圧が高値であった患者（降圧薬使用の有無で判断［試験 58 の治験総括報告書 Appendix 12.2.4.15 参照］）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はなかった（試験 58 の治験総括報告書 Appendix 12.2.7.1.1.1 参照）。

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 58 の期間中を通じ経時的にやや上昇する傾向がみられた（第 5 部 3.5.3.2 項 図 2.7.4.2.2.1.6、

図 2.7.4.2.2.2.6 及び図 2.7.4.2.2.3.6 参照）。高血圧、高血圧クリーゼ又は進行性高血圧の持続期間中央値はバンデタニブ群で 261.5 日、プラセボ群で 188 日であった。持続期間の上位四分位数はバンデタニブ群で 605 日、プラセボ群で 259 日であった（第 5 部 3.5.3.2 項　表 2.7.4.2.2.4.6 参照）。

2.1.2.4.2　試験 98

データカットオフ（2013 年 12 月 10 日）時点、及び病勢進行又は投与 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、PT の高血圧、高血圧クリーゼ又は進行性高血圧に該当する有害事象の発現状況をそれぞれ表 29及び表 30に示す。

表 29　試験 98 における PT「高血圧」、「高血圧クリーゼ」又は「進行性高血圧」の発現状況（データカットオフ日：2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団）

高血圧	バンデタニブ 300 mg (14 例)
有害事象発現例数 (%)	9 (64.3)
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	2 (14.3)

9 項付録表 13 から引用。

表 30　試験 98 における PT「高血圧」、「高血圧クリーゼ」又は「進行性高血圧」の発現状況（データカットオフ日：2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団）

高血圧	バンデタニブ 300 mg (14 例)
有害事象発現例数 (%)	9 (64.3)
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	2 (14.3)

9 項付録表 13’から引用。

データカットオフ（2013 年 12 月 10 日）時点の解析では、発現した有害事象はいずれも PT「高血圧」であった。

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 以上の高血圧事象は 2 例（14.3%）で報告された。

CTCAE グレード 3 以上の事象が発現した 2 例のうち 1 例はバンデタニブ投与開始時点で高血圧を合併していた。2 例とも治療薬として降圧薬を投与され、うち 1 例はバンデタニブの投与中断を行ったが、2 例ともデータカットオフ時点で症状は継続している。

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、PT「高血圧」、「高血圧クリーゼ」又は「進行性高血圧」を新たに発現した症例はなかった。なお、

CTCAE グレード 3 以上の高血圧事象 2 例は本データカットオフ時点においても症状は継続していた。

2.1.2.5 QTc 関連事象及び QTc 延長

有害事象として報告された QTc 関連事象及び PT の心電図 QT 延長について述べる。有害事象としての心電図間隔の報告は主観的でばらつきがあるため、心電図 QTc 間隔の変化例に関する詳細は4.2章で論じる。QTc 延長の初発までの期間及び回復までの期間は有害事象報告ではなく心電図所見に基づいて算出したため、これらの詳細は4.2章に記載する。バンデタニブ投与による QT 延長の発現頻度を最も正しく推定できるのは、実際の心電図データである。

注意すべき点は、1）QT 延長と報告された事象は治験実施計画書で事前に定義した、客観的な証拠がある QT 延長と同じではないこと、2）この PT グループに含まれる QT 延長以外の有害事象を発現した患者を検討したところ、治験実施計画書で定義した QT 延長が認められた患者はなかったこと、である。

2.1.2.5.1 試験 58

QTc 関連事象及び PT の心電図 QT 延長の発現状況を表 31及び表 32に示す。

表 31 試験 58 における PT「心電図 QT 延長」の発現状況（盲検期、安全性解析対象集団）

心電図 QT 延長		
	バンデタニブ 300 mg (231 例)	プラセボ (99 例)
有害事象発現例数（%）[a]	33 (14.3)	1 (1.0)
死亡に至った重篤な有害事象	0	0
重篤な有害事象	1 (0.4)	0
中止に至った有害事象	2 (0.9)	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	18 (7.8)	1 (1.0)

第 5 部 3.5.3.2 項 表 2.7.4.2.1.2.3 から引用。
a 1 例の患者が同一カテゴリー内で複数の有害事象を発現した場合も、そのカテゴリー内では 1 例として計上している。

表 32 試験 58 における QTc 関連事象の発現状況（盲検期、安全性解析対象集団）

QTc 関連事象		
	バンデタニブ 300 mg (231 例)	プラセボ (99 例)
有害事象発現例数（%）[a]	36 (15.6)	4 (4.0)
死亡に至った重篤な有害事象	0	0
重篤な有害事象	3 (1.3)	0
中止に至った有害事象	2 (0.9)	1 (1.0)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	20 (8.7)	3 (3.0)

第 5 部 3.5.3.2 項 表 2.7.4.2.1.2.19 から引用。
a 1 例の患者が同一カテゴリー内で複数の有害事象を発現した場合も、そのカテゴリー内では 1 例として計上している。

QTc 関連の有害事象として多く報告されたのは、心電図 QT 延長であった（バンデタニブ群：33 例［14.3%］、プラセボ群 1 例［1.0%］）。CTCAE グレード 3 以上の心電図 QT 延長はバンデタニブ群の 18 例（7.8%）及びプラセボ群の 1 例（1.0%）で報告された（補正後 QT 間隔が 500 ms を超えると CTCAE グレード 3 となる点に注意。）。バンデタニブ群の 1 例で試験 91 日に重篤でないグレード 2 の運動誘発性心室性頻脈が発現し、その後の試験 470 日に CTCAE グレード 4 の心電図 QT 延長が発現したが、その時点ではストレス検査後に浮動性めまい、手の筋痙攣及び霧視も認められ、低カルシウム血症であることが判明した。この患者は入院した。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。プラセボ群では 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%）（[redacted] 及び [redacted]）が心電図 QT 延長により投与を中止した。両例とも治験実施計画書に規定した QTc 延長の基準を満たしていた。

MedDRA の PT で死亡、突然死又はトルサード ド ポアントに該当する有害事象の報告はなかった。

2.1.2.5.2 試験 98

データカットオフ（2013 年 12 月 10 日）時点、及び病勢進行又は投与 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、QTc 関連事象及び PT の心電図 QT 延長の発現状況を表 33、表 34及び表 35、表 36に示す。

表 33 試験 98 における PT「心電図 QT 延長」の発現状況（データカットオフ日：2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団）

心電図 QT 延長	バンデタニブ 300 mg (14 例)
有害事象発現例数 (%)	1 (7.1)
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0

9 項付録表 14 から引用。

表 34 試験 98 における PT「心電図 QT 延長」の発現状況（データカットオフ日：2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団）

心電図 QT 延長	バンデタニブ 300 mg (14 例)
有害事象発現例数 (%)	3 (21.4)
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0

9 項付録表 14’から引用。

表 35 試験 98 における QTc 関連事象の発現状況（データカットオフ日：2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団）

QTc 関連事象	バンデタニブ 300 mg (14 例)
有害事象発現例数 (%)	2 (14.3)
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0

9 項付録表 15 から引用。

表 36 試験 98 における QTc 関連事象の発現状況（データカットオフ日：2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団）

QTc 関連事象	バンデタニブ 300 mg (14 例)
有害事象発現例数 (%)	4 (28.6)
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0

9 項付録表 15’から引用。

データカットオフ（2013 年 12 月 10 日）時点の解析では、QTc 関連事象として報告されたのは、心電図 QT 延長 1 例及び失神 1 例であった。いずれも CTCAE グレード 1 の事象であり、治験実施計画書に定義した QT 延長は認められなかった。

PT で死亡、突然死又はトルサード ド ポアントに該当する有害事象の報告はなかった。

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）時点において、PT「心電図 QT 延長」が 2 例追加報告されたが、いずれも CTCAE グレード 1 又は 2 の事象であった。

2.1.2.5.3 その他の試験

試験 88 では、トルサード ド ポアントの報告はなかったが、死亡（2 例）及び突然死（1 例）が報告されている。死亡（2 例）はいずれも目撃者のいない死亡例であったが、これらの症例を再検討したところ、バンデタニブの臨床プログラムで定義する QT 延長が確認されたものではまったくないことが明らかになった。突然死（1 例）は、死亡 3 日前に QT 延長が確認されたものの本情報が治療医に伝わらず、バンデタニブの投与を中断することなく継続していた。

2.1.2.6 無力症及び疲労

無力症及び疲労は進行癌患者でよくみられる影響である。

2.1.2.6.1 試験 58

PT の無力症又は疲労の発現状況を表 37に示す。

表 37　試験 58 における PT「無力症」又は「疲労」の発現状況（盲検期、安全性解析対象集団）

無力症・疲労		
	バンデタニブ 300 mg (231 例)	プラセボ (99 例)
当該有害事象発現例数（%）[a]	82 (35.5)	32 (32.3)
死亡に至った重篤な有害事象	0	0
重篤な有害事象	3 (1.3)	1 (1.0)
中止に至った有害事象	6 (2.6)	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	19 (8.2)	2 (2.0)

第 5 部 3.5.3.2 項　表 2.7.4.2.1.2.7 から引用。
a　1 例の患者が同一カテゴリー内で複数の有害事象を発現した場合も、そのカテゴリー内では 1 例として計上している。

試験 58 において、無力症又は疲労の発現率はバンデタニブ群（82 例、35.5%）とプラセボ群（32 例、32.3%）で同程度であった。無力症又は疲労の重症度はバンデタニブ群で高く、CTCAE グレード 3 以上の事象が 19 例（8.2%）で報告されたのに対し、プラセボ群での報告は 2 例（2.0%）であった。疲労及び無力症は進行癌でよくみられる症状であり、それがプラセボ群での同等の発現をもたらしたと考えられる。

試験 58 における無力症及び疲労の有症率を図 2に、CTCAE グレード 2 以上の無力症及び疲労の有症率を図 3に示す。無力症及び疲労は投与開始後 6 カ月以内に初発する傾向がみられた。投与開始後 12 カ月間の全般的な無力症及び疲労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%）。バンデタニブ群ではそれ以降も有症率は変化せず一定であったが、プラセボ群では徐々に低下した。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、試験期間中を通じて 10%未満であった。

無力症及び疲労の持続期間中央値はバンデタニブ群で 275.5 日、プラセボ群で 106.5 日であり、持続期間の上位四分位数はバンデタニブ群で 603 日、プラセボ群で 322.5 日であった。CTCAE グレード 2 以上無力症及び疲労の持続期間中央値はバンデタニブ群で 105 日、プラセボ群で 58.5 日であり、持続期間の上位四分位数はバンデタニブ群で 213.5 日、プラセボ群で 120 日であった（第 5 部 3.5.3.2 項　表 2.7.4.2.2.4.7 及び表 2.7.4.2.2.4.8 参照）。

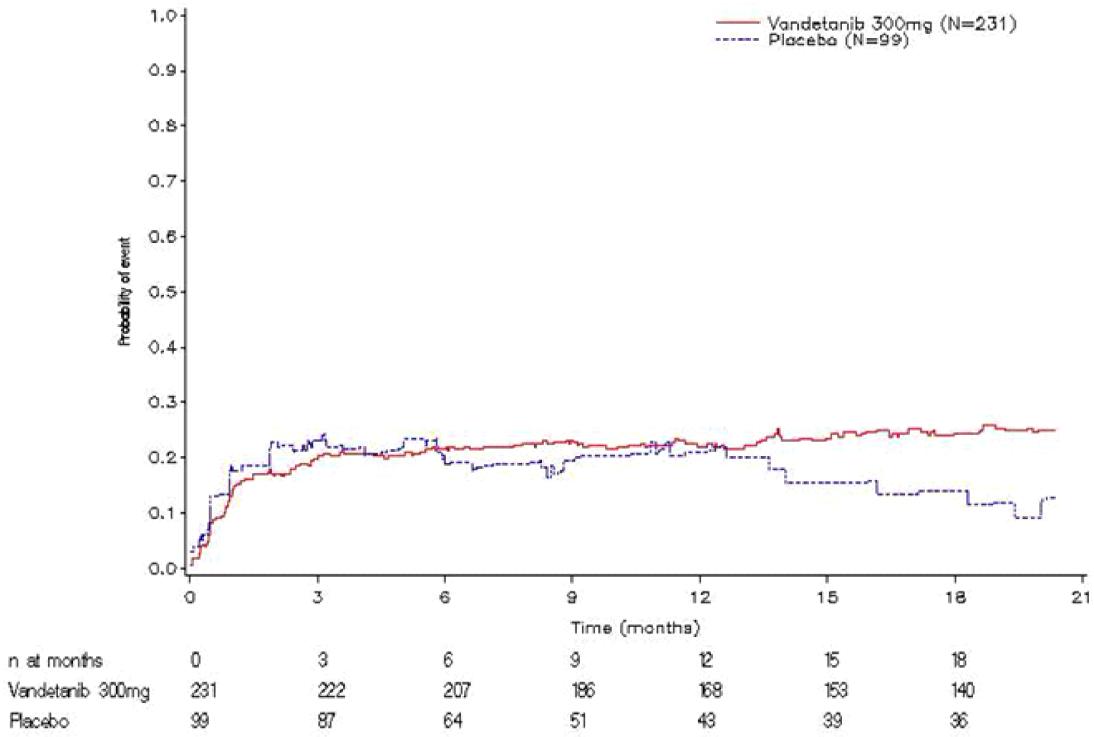


図 2　　試験 58 における PT「無力症」又は「疲労」の有症率（安全性解析対象集団）

第 5 部 3.5.3.2 項　図 2.7.4.2.2.2.7 から引用。

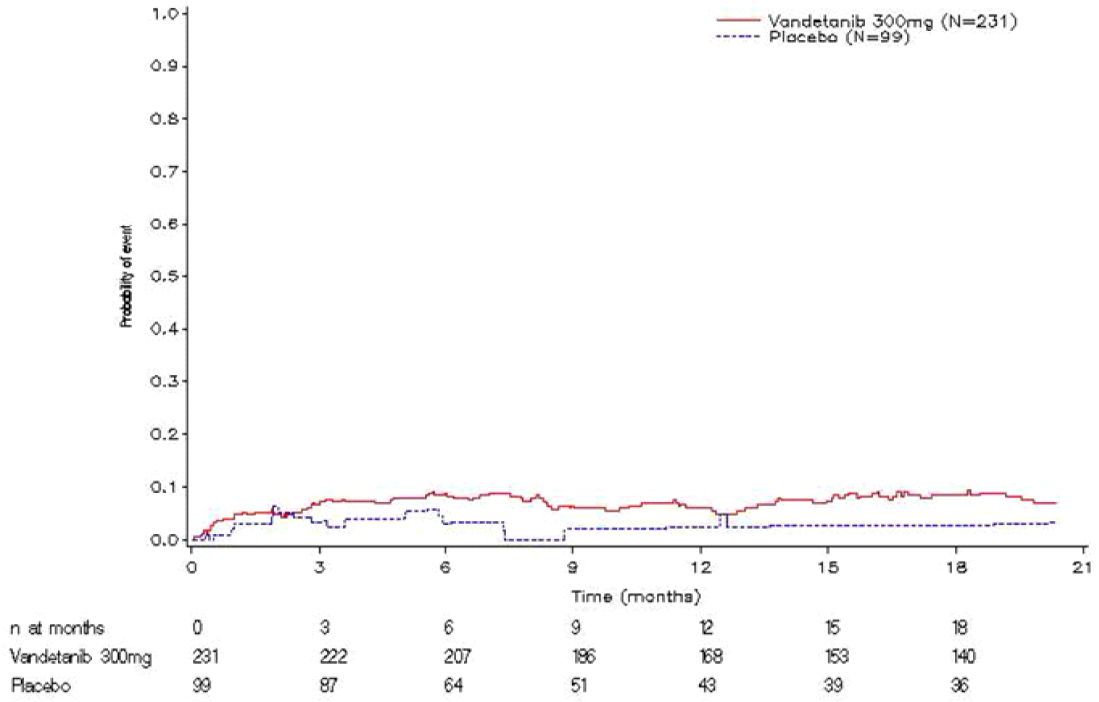


図 3　　試験 58 における CTCAE グレード 2 以上の PT「無力症」又は「疲労」の有症率（安全性解析対象集団）

第 5 部 3. 5. 3. 2 項　図 2. 7. 4. 2. 2. 2. 8 から引用。

無力症による治験薬投与中止率はバンデタニブ群で 1.7%、疲労による治験薬投与中止率はバンデタニブ群で 0.9%であった（試験 58 の治験総括報告書　表 11.3.5.1.1 参照）。

2.1.2.6.2　　試験 98

データカットオフ（2013 年 12 月 10 日）時点、及び病勢進行又は投与 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、PT の無力症又は疲労の発現状況を表 38及び表 39に示す。

表 38　　試験 98 における PT「無力症」又は「疲労」の発現状況（データカットオフ日：2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団）

無力症・疲労	バンデタニブ 300 mg (14 例)
有害事象発現例数 (%)	2 (14.3)
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0

9 項付録表 16 から引用。

表 39　試験 98 における PT「無力症」又は「疲労」の発現状況（データカットオフ日：2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団）

無力症・疲労	バンデタニブ 300 mg (14 例)
有害事象発現例数 (%)	4 (28.6)
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	1 (7.1)
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	1 (7.1)

9 項付録表 16’から引用。

データカットオフ（2013 年 12 月 10 日）時点の解析では、報告された事象は 2 例とも PT「疲労」であった。

無力症又は疲労の発現率は 2 例（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。

2.1.2.7　食欲減退及び食欲不振

2.1.2.7.1　試験 58

PT の食欲減退及び食欲不振の発現状況を表 40に示す。

表 40　試験 58 における PT「食欲減退」又は「食欲不振」の発現状況（盲検期、安全性解析対象集団）

食欲減退・食欲不振	バンデタニブ 300 mg (231 例)	プラセボ (99 例)
当該有害事象発現例数（%）[a]	49 (21.2)	12 (12.1)
死亡に至った重篤な有害事象	0	0
重篤な有害事象	4 (1.7)	0
中止に至った有害事象	0	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	9 (3.9)	0

第 5 部 3.5.3.2 項　表 2.7.4.2.1.2.16 から引用。
a　1 例の患者が同一カテゴリー内で複数の有害事象を発現した場合も、そのカテゴリー内では 1 例として計上している。

試験 58 において、PT の食欲減退又は食欲不振の発現はバンデタニブ群（49 例、21.2%）でプラセボ群（12 例、12.1%）に比し高頻度であった。CTCAE グレード 3 以上の事象はバンデタニブ群の 9 例（3.9%）で報告されたのに対し、プラセボ群では 0 例であった。

また、体重減少の報告はバンデタニブ群（26 例、11.3%）とプラセボ群（9 例、9.1%）で同程度であった。CTCAE グレード 3 以上の事象はバンデタニブ群の 2 例（0.9%）で報告されたのに対し、プラセボ群では 0 例であった（第 5 部 3.5.3.2 項　表 2.7.4.2.1.2.5）。

2.1.2.7.2　試験 98

データカットオフ（2013 年 12 月 10 日）時点、及び病勢進行又は投与 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、PT の食欲減退の発現状況をそれぞれ表 41及び表 42 に示す。

なお、MedDRA/J ver.16.1 では食欲不振は PT から下層語に格下げとなり PT「食欲減退」に含まれたため、本試験では PT「食欲減退」のみを対象とする。

表 41　試験 98 における PT「食欲減退」の発現状況（データカットオフ日：2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団）

食欲減退	バンデタニブ 300 mg (14 例)
有害事象発現例数 (%)	4(28.6)
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0

9 項付録表 18 から引用。

表 42　試験 98 における PT「食欲減退」の発現状況（データカットオフ日：2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団）

食欲減退	バンデタニブ 300 mg (14 例)
有害事象発現例数 (%)	5 (35.7)
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0

9 項付録表 18’から引用。

データカットオフ（2013 年 12 月 10 日）時点の解析において、食欲減退の発現率は 4 例（28.6%）で、いずれも CTCAE グレード 1 又は 2 の事象であった。

CTCAE グレード 2 の食欲減退が発現した 1 例には、CTCAE グレード 2 の体重減少も続発した。

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）時点において、CTCAE グレード 2 の食欲減退が 1 例追加発現したのみであった。

2.1.2.8 虚血性脳血管障害

2.1.2.8.1 試験 58

バンデタニブ群の 3 例（1.3%）で、虚血性脳血管障害にグループ化される事象が発現し、すべて CTCAE グレード 3 であった（第 5 部 3.5.3.2 項　表 2.7.4.2.1.2.23 参照）。プラセボ群で当該事象はなかった。バンデタニブ群の 2 例は一過性虚血発作、1 例は脳虚血であった。中止に至った事象はなかった。

2.1.2.8.2 試験 98

虚血性脳血管障害に関連する事象は発現しなかった。

2.1.2.9 頭痛

2.1.2.9.1 試験 58

頭痛の発現はバンデタニブ群（60 例、26.0%）でプラセボ群（9 例、9.1%）に比し高頻度であった（第 5 部 3.5.3.2 項　表 2.7.4.2.1.2.11 参照）。CTCAE グレード 3 以上の頭痛がバンデタニブ群の 2 例（0.9%）で報告されたのに対し、プラセボ群では 0 例であった。大多数の患者は、血圧上昇に引き続いて頭痛が発現していた（第 5 部 3.5.3.2 項　表 2.7.4.5.4）。

2.1.2.9.2 試験 98

データカットオフ（2013 年 12 月 10 日）時点では、CTCAE グレード 1 の頭痛が 1 例（7.1%）で発現したが、血圧上昇の併発はなかった。

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）時点では、CTCAE グレード 1 の頭痛が 1 例追加発現したのみであった。

2.1.2.10 うつ病

2.1.2.10.1 試験 58

うつ病の発現はバンデタニブ群（22 例、9.5%）でプラセボ群（3 例、3.0%）に比し高頻度であった（第 5 部 3.5.3.2 項　表 2.7.4.2.1.2.15 参照）。CTCAE グレード 3 以上のうつ病がバンデタニブ群の 4 例（1.7%）で報告されたのに対し、プラセボ群では 0 例であった。

2.1.2.10.2 試験 98

うつ病の発現はなかった。

2.1.2.11 心不全

2.1.2.11.1　　試験 58

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。CTCAE グレード 5 の心不全発現例の症例叙述は試験 58 の治験総括報告書　表 11.3.3.3.1 にある。簡単に述べると、これは 4[redacted] 歳の男性で、バンデタニブを 14 カ月投与後に左室駆出率が 7%及び 15%の時点で心不全を発症した。それまでに動悸のためプロプラノロールの投与を受けていた。同患者は心停止を 2 回きたしたのち死亡した。

2.1.2.11.2　　試験 98

心不全の報告はなかった。

2.1.2.11.3　　その他の試験

試験 88 では心不全（3 例、1.5%、いずれも CTCAE グレード 2）、試験 08 で心不全（1 例、3.3%、転帰死亡）の報告があった。

2.1.2.12 不眠症

2.1.2.12.1　　試験 58

不眠症の発現はバンデタニブ群（30 例、13.0%）でプラセボ群（10 例、10.1%）に比し高頻度であったが、バンデタニブ群とプラセボ群の不眠症の発現率の差は小さく（3%未満）、両投与群の曝露期間の差を考慮すると基本的に不眠症のリスクがあるとの証拠はなかった。不眠症はすべて CTCAE グレード 1 又は 2 であった（第 5 部 3.5.3.2 項　表 2.7.4.2.1.2.6 参照）。

2.1.2.12.2　　試験 98

データカットオフ（2013 年 12 月 10 日）時点で、CTCAE グレード 1 の不眠症が 1 例（7.1%）で発現した。

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）時点でも、不眠症の発現症例数の増加はなかった。

2.1.2.13 眼障害

2.1.2.13.1　　試験 58

眼障害（SOC）の発現率は、バンデタニブ群（37.2%）がプラセボ群（13.1%）に比し高かった。バンデタニブ群で発現率の高かった眼障害（上位 5 つ）は、霧視（バンデタニブ群及びプラセボ群［以下同様］：8.7%及び 1.0%）、角膜沈着物（4.8%及び 0%）、角膜混濁（5.2%及び 0%）、結膜炎（3.5%及び 1.0%）及び眼乾燥（3.5%及び 0%）であった。既に述べたように、試験 58 では安全性管理の一環として計画的な眼科検査を実施した。その結果については4.3項に記載する。

この検査を実施したことで、眼の事象の報告率が高くなった可能性もある。ほとんどの事象がCTCAE グレード 1 又は 2 であった。1 例で投与 16 日目に CTCAE グレード 4 の霧視が発現したと報告されたが、眼科検査では特に所見がなく、同患者は併発していた下痢のため投与を一時中断したのちバンデタニブ 300 mg の投与を継続していた。しかし、下痢及び霧視ともに症状継続するため、バンデタニブの投与を中止した。

試験 58 における眼障害に該当する有害事象の初発に関する累積発現率プロットを図 4に示す。盲検期の最初の 10 カ月間に眼障害の発現率は徐々に上昇したが、それ以降は明らかな上昇がみられなかった（第 5 部 3.5.3.2 項　図 2.7.4.2.2.1.9 参照）。投与期間が比較的短かく、計画的な眼科検査を実施しなかった他の悪性腫瘍を対象としたバンデタニブ 300 mg 単独療法試験では、この種の事象は発現していない。

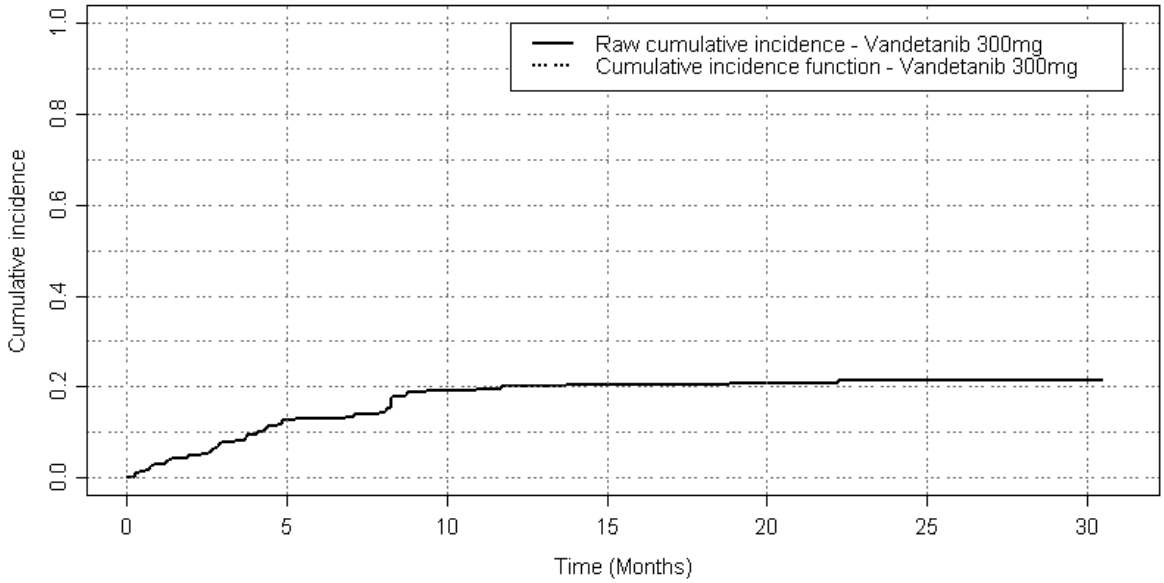


図 4　　試験 58 における眼障害初発の累積発現率（安全性解析対象集団）

第 5 部 3.5.3.2 項　図 2.7.4.2.2.3.9 から引用。

2.1.2.13.2　　試験 98

データカットオフ（2013 年 12 月 10 日）時点における、眼障害（SOC）の発現率は 42.9%（6 例）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（2 例、14.3%）、眼乾燥（2 例、14.3%）、麦粒腫（1 例、7.1%）、角膜炎（1 例、7.1%）、角膜症（1 例、7.1%）、点状角膜炎（1 例、7.1%）及び眼瞼機能障害（1 例、7.1%）であった。

試験 98 でも安全性管理の一環として計画的な眼科検査を実施した。その結果については4.3項に記載する。

眼障害の発現時期について、眼瞼機能障害の 1 例（[redacted]）は投与開始から 43 日目、眼乾燥の 1 例（[redacted]）は 131 日目に発現したが、それ以外の事象は投与開始から約 6 カ月以降の発現であった。

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、3 例の眼障害（SOC）が追加発現したのみであった。新規に発現した事象は、いずれも CTCAE グレード 1 の、角膜混濁 3 例、マイボーム腺機能不全 2 例、及び霧視 1 例であった。

2.1.2.14 膵炎

2.1.2.14.1　　試験 58

盲検期における膵炎の報告は、バンデタニブ群で 1 例、プラセボ群で 0 例であった。報告された 1 例では胆管結石もあった。非盲検期には膵炎が 1 件、出血性膵炎が 1 件報告された。

2.1.2.14.2　　試験 98

膵炎の報告はなかった。

2.1.2.14.3　　その他の試験

試験 88 では膵炎が 2 例（1.0%、1 例がグレード 3）、試験 08 では急性膵炎が 1 例（3.3%）に報告があった。

2.1.2.15 肝トランスアミナーゼ上昇

臨床検査値のアラニン・アミノトランスフェラーゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの上昇については3.2.1項で論じる。

2.1.2.15.1　　試験 58

肝酵素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（第 5 部 3.5.3.2 項　表 2.7.4.2.1.2.8 及び試験 58 の治験総括報告書　表 11.3.2.2.1 参照）。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］：9 例［3.9%］及び 1 例［1.0%］）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（10 例［4.3%］及び 1 例［1.0%］）、トランスアミナーゼ上昇（5 例［2.2%］及び 0 例）、肝機能検査異常（1 例［0.4%］及び 0 例）であった。

2.1.2.15.2　　試験 98

データカットオフ（2013 年 12 月 10 日）時点では、1 例（7.1%）に ALT 増加及び AST 増加が発現し、いずれも CTCAE グレード 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）時点でも、ALT 増加及び AST 増加の発現症例数の増加はなかった。

2.1.2.16 蛋白尿及び血尿

有害事象として報告された蛋白尿及び血尿について述べる。なお、尿検査の蛋白尿及び血尿所見に関する詳細は3.3項で述べる。

2.1.2.16.1 試験 58

蛋白尿及び血尿の発現率はバンデタニブ群（蛋白尿 10.0%、血尿 1.7%）でプラセボ群（蛋白尿 2.0%、血尿 1.0%）に比し高かった（第 5 部 3.5.3.2 項　表 2.7.4.2.1.2.9 及び　表 2.7.4.2.1.2.10 参照）。蛋白尿及び血尿の有害事象はすべて CTCAE グレード 1 又は 2 であった。尿検査データからも、バンデタニブ群はプラセボ群に比し蛋白尿の新規発現又は既存の蛋白尿の悪化が高頻度であること（バンデタニブ群 90.9%、プラセボ群 28.3%）、また血尿も高頻度であること（バンデタニブ群 34.2%、プラセボ群 22.2%）が明らかになった。しかし、蛋白尿及び血尿発現後に高血圧が発現した患者はいなかった。

2.1.2.16.2 試験 98

データカットオフ（2013 年 12 月 10 日）時点では、5 例（35.7%）に発現し、内訳は蛋白尿 4 例及び血尿 1 例であった。いずれも CTCAE グレード 1 又は 2 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、蛋白尿 1 例、血尿 1 例（いずれも CTCAE グレード 1）が追加発現したのみであった。

2.1.2.17 甲状腺機能低下症

有害事象として報告された甲状腺機能低下症について述べる。なお、血清 TSH 値及び T4 値については3.2.4項で詳しく論じる。

2.1.2.17.1 試験 58

患者はほぼ全例がすでに甲状腺切除術を施行しており、ベースラインで甲状腺ホルモン補充療法を受けているところであった。この試験ではバンデタニブ群の 15 例（6.5%）で甲状腺機能低下症が有害事象として報告されたが、プラセボ群で同事象の報告はなかった（第 5 部 3.5.3.2 項 表 2.7.4.2.1.2.14 参照）。報告された甲状腺機能低下症はすべて CTCAE グレード 1 又は 2 であった。甲状腺機能低下症の結果として生じることが多い嗄声（PT の発声障害）は、バンデタニブ群の 15 例、プラセボ群の 3 例で報告された。

2.1.2.17.2 試験 98

甲状腺機能低下症の報告はなかった。

2.1.2.17.3 その他の試験

試験 88 では 30 例（14.6%）で報告があったが、すべて CTCAE グレード 1 又は 2 であった。

試験 68 で 2 例（11.1%）に報告があった。

2.1.2.18 ヘモグロビン増加

有害事象として報告されたヘモグロビン増加について述べる。なお、検査値異常については3.1.1項で詳しく論じる。

2.1.2.18.1　　試験 58

重篤でない有害事象としてのヘモグロビン増加がバンデタニブ群の 3 例（1.3%）に報告されたが、プラセボ群では報告がなかった（試験 58 の治験総括報告書　表 11.3.2.2.1 参照）。

2.1.2.18.2　　試験 98

データカットオフ（2013 年 12 月 10 日）時点では、CTCAE グレード 1 のヘモグロビン増加が 1 例（7.1%）で報告があった。

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）時点でも、発現症例数の増加はなかった。

2.1.2.19 鼻出血

その他の出血については2.1.4.3項に記載する。

2.1.2.19.1　　試験 58

鼻出血の発現はバンデタニブ群（18 例、7.8%）でプラセボ群（5 例、5.1%）に比し多かったが、バンデタニブ群とプラセボ群の鼻出血の発現率の差は小さかった。鼻出血はすべて CTCAE グレード 1 又は 2 であった（試験 58 の治験総括報告書　表 11.3.2.2.1 参照）。

2.1.2.19.2　　試験 98

データカットオフ（2013 年 12 月 10 日）時点では、鼻出血の報告はなかったが、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）時点は、2 例報告された。いずれも CTCAE グレード 1 の事象であった。

2.1.2.20 腎結石症

有害事象としての腎結石症について述べる。なお、MTC におけるカルシウム代謝障害の機序については1.1.2項で、臨床検査値異常しての低カルシウム血症については3.2.3項で論じる。

2.1.2.20.1　　試験 58

盲検期に、バンデタニブ群の 10 例（4.3%）及びプラセボ群の 1 例（1.0%）で腎結石症が報告された。バンデタニブ群の 3 例（1.3%）に発現した事象は CTCAE グレード 3 以上であった。この他にバンデタニブ群の 2 例で尿路結石症（PT：尿路結石）が報告された。バンデタニブ群の 9 例中 2 例はベースラインですでに腎結石症があった。バンデタニブ群でプラセボ群に比し発現率が高いといっても、先に述べたベースライン時に腎結石症を有する患者の群間不均衡が考慮されていない。さらに、1 例が尿細管間質のカルシウム沈着を伴う間質性腎炎を発症した。

2.1.2.20.2　　試験 98

データカットオフ（2013 年 12 月 10 日）時点では、腎結石症の報告はなかったが、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）時点は、1 例（CTCAE グレード 2）報告された。

2.1.2.20.3　その他の試験

試験 88 では 2 例（1.0%）に腎結石症（1 例はグレード 3）が、1 例（0.5%）に膀胱結石の報告があった。試験 08 で 4 例（13.3%）、試験 68 で 1 例（5.6%）で報告があった。

2.1.2.21　間質性肺疾患（ILD）

2.1.2.21.1　試験 58

盲検期に ILD の報告はなかった。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。胸部 X 線像で間質浸潤が認められたが、非特異的所見の可能性があるため、両例とも治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された。非盲検期に 1 例（盲検期はプラセボを投与）が心臓カテーテル法施行時の造影剤投与後に ILD を発現したと報告されたが、この事象も治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された。

2.1.2.21.2　試験 98

データカットオフ（2013 年 12 月 10 日）時点では、1 例（7.1%）で ILD が認められた。この症例は、バンデタニブ投与開始 224 日後に肺炎と診断され、バンデタニブの投与を中止した。しかし、検査結果及び経過から約 10 日後に CTCAE グレード 3 の ILD であると診断された。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及び投与中止後 60 日間の追跡調査期間中も症状は未回復であったが、その後回復した。バンデタニブの再投与は行わなかった。本事象は治験担当医師により治験薬との関連ありと判断された。

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）時点でも、発現症例数の増加はなかった。

2.1.2.21.3　日本人における発現状況

NSCLC を対象とした試験の結果から、日本人において ILD がより高頻度に認められる傾向がみられた。詳細な検討結果は6.5項に示す。

2.1.3　バンデタニブ臨床プログラムの他の試験で認められた有害事象

本項では、EGF 又は VEGF 経路の他の阻害薬で認められた、又はバンデタニブ臨床プログラムの他の試験で認められたが、試験 58 及び試験 98 では認められなかった可逆性後白質脳症症候群を取り上げる。

2.1.3.1　可逆性後白質脳症症候群（PRES）

試験 58 及び試験 98 では PRES の発現例はなかった。他の癌腫を対象とした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が、いずれも 300 mg 単独療法を受けた患者での発現ではない。また海外の市販後において、重篤な PRES が報告されている。

PRES は核磁気共鳴画像（MRI）の特徴的所見に基づいて診断されたが、発作をはじめとする神経学的徴候のある患者の中には MRI 検査が実施されない例もありうるため、PRES が過少診断され、実際の発現率はやや高い可能性がある。バンデタニブ臨床プログラムで発作があった患者の個別データを検討した結果、ほとんどの患者は試験参加時点で原発脳腫瘍又は脳転移がすでに

あったか、又は投与期間中に脳転移をきたしていたことが明らかになった。試験 58 の盲検期にバンデタニブを投与された 1 例は、CTCAE グレード 1 の痙攣と報告された事象が発現しており、同時に CTCAE グレード 4 の低カルシウム血症も発現していた。非盲検期にバンデタニブを投与された 1 例でも発作が発現していたが、ブドウ球菌性敗血症及び播種性血管内凝固もあった。なお、試験 98 では発作又は痙攣の報告はなかった。

2.1.4 バンデタニブと似たクラスの薬剤で認められた有害事象

バンデタニブ以外の EGF 及び VEGF 経路を標的とする他の薬剤で認められた有害事象としては、虚血性心疾患、静脈血栓塞栓事象、出血、創傷治癒障害、腸閉塞及び腸管穿孔がある。ただし、バンデタニブでこれまでに得られたデータは、バンデタニブの投与によりこれらの事象が生じることを示唆するものではない。しかし、腸管穿孔は重要な潜在的リスクであると考えられる。

2.1.4.1 虚血性心疾患

2.1.4.1.1 試験 58

虚血性心事象の発現状況を表 43に示す。

表 43 試験 58 における虚血性心疾患の発現状況（盲検期、安全性解析対象集団）

虚血性心疾患	バンデタニブ 300 mg (231 例)	プラセボ (99 例)
当該有害事象発現例数（%）[a]	5 (2.2)	2 (2.0)
死亡に至った重篤な有害事象	0	0
重篤な有害事象	0	0
中止に至った有害事象	0	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	1 (0.4)	0

第 5 部 3.5.3.2 項 表 2.7.4.2.1.2.24 から引用。
a 1 例の患者が同一カテゴリー内で複数の有害事象を発現した場合も、そのカテゴリー内では 1 例として計上している。

試験 58 において、グループ化した虚血性心疾患事象の報告例は両投与群とも少数であった（バンデタニブ群 5 例［2.2%］、プラセボ群 2 例［2.0%］）。バンデタニブ群では、4 例（1.7%）が CTCAE グレード 1 の事象、1 例（0.4%）が CTCAE グレード 3 の事象であった。プラセボ群では 2 例とも CTCAE グレード 1 の事象であった。

2.1.4.1.2 試験 98

虚血性心疾患事象の報告はなかった。

2.1.4.2 静脈血栓塞栓性事象

2.1.4.2.1 試験 58

静脈血栓塞栓性事象の発現状況を表 44に示す。

表 44　試験 58 における静脈血栓塞栓性事象の発現状況（盲検期、安全性解析対象集団）

静脈血栓塞栓性事象		
	バンデタニブ 300 mg (231 例)	プラセボ (99 例)
当該有害事象発現例数（%）[a]	2 (0.9)	4 (4.0)
死亡に至った重篤な有害事象	0	0
重篤な有害事象	1 (0.4)	1 (1.0)
中止に至った有害事象	0	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	2 (0.9)	2 (2.0)

第 5 部 3.5.3.2 項　表 2.7.4.2.1.2.21 から引用。
a　1 例の患者が同一カテゴリー内で複数の有害事象を発現した場合も、そのカテゴリー内では 1 例として計上している。

静脈血栓塞栓性事象は他の VEGF 経路阻害薬でも報告されている。試験 58 における静脈塞栓性及び血栓性事象の発現率は、バンデタニブ群（0.9%）でプラセボ群（4.0%）に比し低かった。

試験 58 のバンデタニブ群で発現した事象は双方とも CTCAE グレード 3 であった。プラセボ群で発現した 4 件中 2 件が CTCAE グレード 3 以上であった。

2.1.4.2.2　試験 98

静脈血栓塞栓性事象の報告はなかった。

2.1.4.3　出血

2.1.4.3.1　試験 58

出血性事象の発現状況を表 45に示す。

表 45　試験 58 における出血性事象の発現状況（盲検期、安全性解析対象集団）

出血		
	バンデタニブ 300 mg (231 例)	プラセボ (99 例)
当該有害事象発現例数（%）[a]	36 (15.6)	11 (11.1)
死亡に至った重篤な有害事象	0	1 (1.0)
重篤な有害事象	3 (1.3)	3 (3.0)
中止に至った有害事象	0	1 (1.0)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	2 (0.9)	3 (3.0)

第 5 部 3.5.3.2 項　表 2.7.4.2.1.2.22 から引用。
a　1 例の患者が同一カテゴリー内で複数の有害事象を発現した場合も、そのカテゴリー内では 1 例として計上している。

試験 58 において、出血性事象の発現率はバンデタニブ群（15.6%）でプラセボ群（11.1%）に比し高かった。この差は CTCAE グレード 1 の事象の差によるもので、最もよくみられた事象は鼻出血（バンデタニブ群 7.8%、プラセボ群 5.1%）であった（鼻出血に関する情報は2.1.2.19項参

照）。CTCAE グレード 3 以上の出血性事象の報告はバンデタニブ群で 2 例（0.9%）、プラセボ群で 3 例（3.0%）であった。

出血性事象は他の VEGF 経路阻害薬でも報告されている。グループ化した出血性事象の主なものは、PT の喀血、鼻出血、血尿、消化管出血、膣出血、尿生殖器出血、及び脳出血である。

プラセボ群の 5[redacted] 歳男性患者（[redacted]）が消化管出血で死亡した。同事象の詳細については 2.1.6項を参照のこと。

2.1.4.3.2 試験 98

データカットオフ（2013 年 12 月 10 日）時点では、CTCAE グレード 1 の痔出血及び血尿が 1 例に報告された。

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、3 例が追加発現した。内訳はいずれも CTCAE グレード 1 の、血尿 1 例及び鼻出血 2 例であった（鼻出血については 2.1.2.19.2 項も参照）。

2.1.4.4 創傷治癒障害

非臨床試験データで、バンデタニブが創傷治癒を遅延させる可能性が示唆された（薬理試験の概要文 2.6.2.3.2.3 項参照）。しかし試験 58 及び試験 98 では、PT で創し開又は創離開の報告例はなかった。MTC の治療としてバンデタニブを投与される患者で、投与の中断又は合併症なしに侵襲的処置（軟部組織のブドウ球菌感染の外科的切除、腸区域切除、虫垂切除、感染した昆虫咬傷の外科的創開放、基底細胞癌病変切除等）を施行できている。

2.1.4.5 腸閉塞及び腸管穿孔

バンデタニブ群の腸閉塞及び腸管穿孔の報告例は少数であり、バンデタニブの臨床プログラム全体でプラセボ群又は実薬対照群の報告例数と同程度であった。試験 58 では、バンデタニブ群の 1 例で重篤な有害事象として CTCAE グレード 3 の小腸穿孔が報告され、同事象は外科的介入（腸区域切除）を要した。同患者は憩室炎も発現していた（詳細は試験 58 の治験総括報告書参照）。

試験 98 では報告例はなかった。

2.1.5 投与に関連する有害事象

試験 58 において、治験担当医師により投与に関連すると判断された有害事象は、バンデタニブ群の 222 例（96.1 %）に発現し、プラセボ群では 59 例（59.6 %）に発現した（9 項付録表 41 参照）。バンデタニブ群で比較的よく報告された投与に関連する有害事象（PT）の上位 6 事象は、下痢（108 例、46.8%）、発疹（98 例、42.4%）、高血圧（57 例、24.7%）、悪心（54 例、23.4%）、ざ瘡（43 例、18.6%）、疲労（43 例、18.6%）であった。プラセボ群で比較的よく報告された投与に関連する有害事象（PT）の上位 5 事象は、下痢（19 例、19.2%）、疲労（14 例、14.1%）、発疹（9 例、9.1%）、悪心（7 例、7.1%）、食欲減退（7 例、7.1%）であった。

試験 98 のデータカットオフ（2013 年 12 月 10 日）時点において、治験担当医師により投与に関連すると判断された有害事象は 14 例（100.0%）に発現した（9 項付録表 42 参照）。比較的よく報告された投与に関連する有害事象（上位 5 つ）は、下痢（11 例、78.6%）、高血圧（9 例、

64.3%）、発疹（5 例、35.7%）、斑状丘疹状皮疹（5 例、35.7%）及び悪心（5 例、35.7%）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）時点でも、治験担当医師により投与に関連すると判断された有害事象は 14 例（100.0%）に発現した（9 項付録表 42'参照）。比較的よく報告された投与に関連する有害事象（上位 5 つ）は、下痢（10 例、71.4%）、高血圧（9 例、64.3%）、発疹（6 例、42.9%）、斑状丘疹状皮疹（5 例、35.7%）、悪心（5 例、35.7%）、角膜混濁（5 例、35.7%）及び蛋白尿（5 例、35.7%）であった。

2.1.6 死亡

死亡に関する情報は、治験担当医師が報告した死因及び転帰死亡の重篤な有害事象の 2 種類のデータ源から得られる。

2.1.6.1 試験 58

表 46に、試験 58 における死亡例を死因が MTC であるもの（治験担当医師が一次死因又は二次死因として MTC を挙げた場合）とそうでないもの、また死亡が発生した投与期別（盲検期、非盲検期、安全性追跡調査期間中［盲検期又は非盲検期のいずれかで投与中止後 60 日以内］、安全性追跡調査期間終了後［盲検期又は非盲検期のいずれかで投与中止から 60 日以上経過後］、この分類は相互に排他的であり、いずれか同一患者を複数の分類で計上することはできない）に示す。

表 46 試験 58 における死亡の要約（盲検期及び非盲検期、安全性解析対象集団）

分類	バンデタニブ 300 mg (231 例)	プラセボ (99 例)	合計 (330 例)
死亡例数（%）	32 (13.9)	15 (15.2)	47 (14.2)
盲検期の死亡	5 (2.2)	3 (3.0)	8 (2.4)
MTC が一次死因又は二次死因である	2 (0.9)	3 (3.0)	5 (1.5)
MTC が一次死因でも二次死因でもない	3 (1.3)	0 (0.0)	3 (0.9)
非盲検期の死亡	1 (0.4)	1 (1.0)	2 (0.6)
MTC が一次死因又は二次死因である	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
MTC が一次死因でも二次死因でもない	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
安全性追跡調査期間中の死亡	10 (4.3)	6 (6.1)	16 (4.8)
MTC が一次死因又は二次死因である	8 (3.5)	6 (6.1)	14 (4.2)
MTC が一次死因でも二次死因でもない	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)
安全性追跡調査期間終了後の死亡	16 (6.9)	5 (5.1)	21 (6.4)
MTC が一次死因又は二次死因である	14 (6.1)	4 (4.0)	18 (5.5)
MTC が一次死因でも二次死因でもない	2 (0.9)	1 (1.0)	3 (0.9)

試験 58 の治験総括報告書 表 11.3.3.1.2 から引用。

a 死亡時点及び一次死因で分類した死亡例数（%）を示す。非盲検期には、ここでプラセボ群に入っている患者も含め全例がバンデタニブを投与された。安全性追跡調査期間中の死亡とは、盲検期又は非盲検期における最終投与後 60 日間の追跡調査期間中の死亡をいう。

試験 58 のデータカットオフ日（2009 年 7 月 31 日）までに 47 例（14.2%）が死亡し、死亡率はバンデタニブ群で 13.9%、プラセボ群で 15.2%であった。プラセボ群ではこの他に 1 例が投与開始前に死亡したが、同患者は安全性解析対象集団から除外した。盲検期の死亡は 8 例（2.4%）であり、そのうち 5 例（1.5%）は一次死因又は二次死因が MTC であった（非盲検期の死亡例については6.3項参照）。残りの患者は 60 日間の安全性追跡調査期間実施中の死亡（16 例、4.8%）又は終了後の死亡（21 例、6.4%）であった。追跡調査期間中の死亡のほとんどは MTC が一次死因又は二次死因であった。

治験担当医師により死因が MTC 以外と判断された患者の割合は、バンデタニブ群（3.5%）でプラセボ群（1.0%）に比し高かった。しかし、一次死因に関し投与群間で顕著な違いはなかった。

試験 58 で転帰死亡となった重篤な有害事象を表 47に一覧表示する。事象に関係なく明らかに病勢進行による死亡例は表 47に示していない点に注意されたい。完全を期すため、バンデタニブの最終投与から 78 日後に重篤な有害事象の播種性血管内凝固で死亡した患者 [redacted]もこの一覧表に入れてある。転帰死亡となった重篤な有害事象の発現例数及び頻度は試験 58 の治験総括報告書　表 11.3.3.1.3.1 を参照のこと。

表 47　試験 58 における転帰死亡の重篤な有害事象の一覧（盲検期、安全性解析対象集団）

症例番号	投与内容	人種	性別	年齢(歳)	投与日数(日)	有害事象 医師記載	PT	重症度	発現時期(投与 xx 日目)	治験薬の投与処置	因果関係[a]	転帰
[redacted]	バンデタニブ 300 mg	白人	男	8[redacted]	174	Respiratory Failure	呼吸不全	5	174	なし	なし	死亡
[redacted]	バンデタニブ 300 mg	白人	女	5[redacted]	107	Respiratory Arrest	呼吸停止	5	107	なし	なし	死亡
[redacted]	プラセボ	白人	男	5[redacted]	80	Gastrointestinal hemorrhage	胃腸出血	5	80	投与中止	なし	死亡
[redacted]	プラセボ	白人	男	3[redacted]	156	Hospitalisation for gastro-enteritis	胃腸炎	5	136	なし	なし	死亡
[redacted]	バンデタニブ 300 mg	白人	男	4[redacted]	438	Cardiac arrhythmia	不整脈	5	439	なし	あり	死亡
						acute heart failure	急性心不全	5	431	投与中断	あり	死亡
[redacted]	バンデタニブ 300 mg	白人	男	3[redacted]	609	disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固	2	677	なし	なし	死亡
						sepsis	敗血症	4	678	なし	なし	死亡
[redacted]	バンデタニブ 300 mg	東洋系	男	5[redacted]	339	pneumopathy inhalation	誤嚥性肺炎	5	372	なし	なし	死亡
[redacted]	バンデタニブ 300 mg	白人	男	6[redacted]	99	Sepsis (staphylococcus aureus)	ブドウ球菌性敗血症	5	99	なし	なし	死亡

第 5 部 3.7.3 項表 2 及び表 3 から引用。
a　治験担当医師の判断による
MedDRA/J ver13.1

盲検期又は追跡調査期間中にバンデタニブ群の 5 例（2.2%）及びプラセボ群の 2 例（2.0%）が重篤な有害事象で死亡した。バンデタニブ群の 1 例は、追跡調査期間終了後に敗血症及び播種性血管内凝固で死亡し、これも重篤な有害事象として報告された。バンデタニブ群における死亡例の死因は、治験担当医師により感染症、心臓あるいは呼吸器の原因と判断された。プラセボ群の死亡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 例は急性心不全及び不整脈という重篤な有害事象で死亡に至り、治験担当医師はこれを治験薬に関連ありと判断した。この患者の詳細情報は試験 58 の治験総括報告書に記載されている。

病勢進行により死亡した患者も含め、死亡例それぞれの症例叙述は試験 58 の治験総括報告書 11.3 項に記載されている。

2.1.6.2 試験 98

データカットオフ（2013 年 12 月 10 日）時点で死亡例は報告されなかった。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。

2.1.7 重篤な有害事象（死亡例を含む）

2.1.7.1 試験 58

重篤な有害事象発現例数を表 48に、重篤な有害事象を発現した症例一覧を表 49（バンデタニブ群）及び表 50（プラセボ群）に示した。

84 例（25.5%）に 1 件以上の重篤な有害事象が発現した。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%）である。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%）、及び高血圧クリーゼ（4 例、1.7%）であった。プラセボ群で報告された重篤な有害事象はいずれも 1 例ずつでの発現であった　　。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。

表 48　試験 58 における重篤な有害事象発現例数（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]	プラセボ （99 例） 例数（%）[a]	合計 （300 例） 例数（%）
重篤な有害事象発現例数	71 (30.7)	13 (13.1)	84 (25.5)
感染症および寄生虫症	23 (10.0)	2 (2.0)	25 (7.6)
肺炎	5 (2.2)	0 (0.0)	5 (1.5)
尿路感染	3 (1.3)	0 (0.0)	3 (0.9)
気管支炎	2 (0.9)	1 (1.0)	3 (0.9)
虫垂炎	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)
憩室炎	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)
敗血症	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)

表 48　試験 58 における重篤な有害事象発現例数（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]	プラセボ （99 例） 例数（%）[a]	合計 （300 例） 例数（%）
腹壁膿瘍	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
細菌性胃腸炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
咬傷感染	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
喉頭炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
腎盂腎炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
ブドウ球菌感染	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
ブドウ球菌性敗血症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
気管炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
胃腸障害	17 (7.4)	1 (1.0)	18 (5.5)
下痢	5 (2.2)	0 (0.0)	5 (1.5)
腹痛	3 (1.3)	0 (0.0)	3 (0.9)
嚥下障害	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)
嘔吐	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)
胃腸出血	1 (0.4)	1 (1.0)	2 (0.6)
大腸炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
胃炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
イレウス	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
膵炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
腹膜炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
腸壁気腫症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
小腸穿孔	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
代謝および栄養障害	13 (5.6)	1 (1.0)	14 (4.2)
食欲減退	4 (1.7)	0 (0.0)	4 (1.2)
高カルシウム血症	3 (1.3)	0 (0.0)	3 (0.9)
脱水	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)
低カルシウム血症	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)
低カリウム血症	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)
低血糖症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
低ナトリウム血症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
栄養障害	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
糖尿病	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (3.9)	3 (3.0)	12 (3.6)
肺臓炎	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)
喀血	1 (0.4)	1 (1.0)	2 (0.6)
気管支痙攣	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
乳び胸	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
呼吸困難	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)

表 48　　試験 58 における重篤な有害事象発現例数（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]	プラセボ （99 例） 例数（%）[a]	合計 （300 例） 例数（%）
誤嚥性肺炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
呼吸停止	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
呼吸不全	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
胸水	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
肺血栓症	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
神経系障害	8 (3.5)	2 (2.0)	10 (3.0)
意識消失	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)
一過性脳虚血発作	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)
脳浮腫	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
脳虚血	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
意識レベルの低下	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
末梢性感覚運動ニューロパチー	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
不全片麻痺	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
神経痛	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
血管障害	8 (3.5)	0 (0.0)	8 (2.4)
高血圧クリーゼ	4 (1.7)	0 (0.0)	4 (1.2)
高血圧	3 (1.3)	0 (0.0)	3 (0.9)
進行性高血圧	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
骨盤静脈血栓症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
大静脈血栓症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (3.0)	1 (1.0)	8 (2.4)
無力症	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)
疲労	1 (0.4)	1 (1.0)	2 (0.6)
全身健康状態低下	1 (0.4)	1 (1.0)	2 (0.6)
胸痛	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
医療機器閉塞	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
粘膜の炎症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
腎および尿路障害	5 (2.2)	0 (0.0)	5 (1.5)
腎結石症	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)
無尿	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
尿管結石	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
腎仙痛	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
腎不全	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
尿細管間質性腎炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
心臓障害	4 (1.7)	2 (2.0)	6 (1.8)
不整脈	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
心房細動	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
徐脈	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
急性心不全	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)

表 48　試験 58 における重篤な有害事象発現例数（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]	プラセボ （99 例） 例数（%）[a]	合計 （300 例） 例数（%）
心膜炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
心嚢液貯留	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
心嚢内出血	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
精神障害	4 (1.7)	0 (0.0)	4 (1.2)
うつ病	3 (1.3)	0 (0.0)	3 (0.9)
双極性障害	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
臨床検査	3 (1.3)	1 (1.0)	4 (1.2)
C-反応性蛋白増加	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
心電図 QT 延長	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
INR 増加	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
前立腺特異性抗原増加	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.9)	2 (2.0)	4 (1.2)
関節損傷	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
有毒性咬傷	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
顎の骨折	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
過量投与	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
眼障害	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)
緑内障	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
霧視	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
肝胆道系障害	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)
胆嚢炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
胆石症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)
光線過敏性反応	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)
そう痒症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
発疹	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
皮膚潰瘍	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.4)	2 (2.0)	3 (0.9)
骨転移	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
基底細胞癌	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
褐色細胞腫	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
免疫系障害	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
ヨウ素アレルギー	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)

試験 58 の治験総括報告書　表 11.3.4.1.1.1 から引用。
1 例の患者が同一カテゴリー内で複数の重篤な有害事象を発現した場合、そのカテゴリー内では 1 例として計上している。
a　重篤な有害事象発現例数（%）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
MedDRA/J ver 13.1

表 49　試験 58 における重篤な有害事象症例一覧（バンデタニブ 300mg 群、盲検期、安全性解析対象集団）

症例番号	人種	性別	年齢 (歳)	投与日数 (日)	有害事象 医師記載	PT	重症度	発現時期 (投与 xx 日目)	持続期間 (日)[a]	治験薬の投与処置	因果関係	転帰
[redacted]	白人	女	8[redacted]	149	Abdominal Pain	腹痛	3	123	4	投与中断	あり	回復
					pnuemonia	肺炎	3	143	11	なし	なし	回復
					pneumonia	肺炎	3	108	5	投与中断	なし	回復
[redacted]	白人	女	3[redacted]	639	left sided chest pain (no further info available)	胸痛	2	5	2	なし	なし	回復
[redacted]	白人	女	3[redacted]	571	colitis	大腸炎	3	249	4	なし	なし	回復
					Severe dehydration	脱水	3	124	8	なし	なし	回復
					Pneumatosis Intestinalis	腸壁気腫症	3	184	25	なし	なし	回復
[redacted]	白人	女	7[redacted]	686	Tranisent Ischemic Attack	一過性脳虚血発作	3	376	2	投与中断	なし	回復
					Venomous bite	有毒性咬傷	3	5	2	なし	なし	回復
[redacted]	白人	男	8[redacted]	174	Pneumonia	肺炎	2	57	5	なし	なし	回復
					Respiratory Failure	呼吸不全	5	174	NA	なし	なし	死亡
[redacted]	白人	女	5[redacted]	107	Anorexia	食欲減退	4	101	NA	なし	なし	未回復
					Malnutrition	栄養障害	4	101	NA	なし	なし	未回復
					Respiratory Arrest	呼吸停止	5	107	NA	なし	なし	死亡
[redacted]	白人	男	6[redacted]	119	worsening of Bi-Polar Disorder	双極性障害	3	79	42	投与中断	なし	回復
[redacted]	白人	男	6[redacted]	423	Staph Infection in soft tissue of buttocks	ブドウ球菌感染	3	441	7	なし	なし	回復
[redacted]	白人	女	5[redacted]	773	Gastroenteritis-Streptococcus	細菌性胃腸炎	3	563	5	投与中断	なし	回復
					Worsening hypertension	高血圧	3	166	4	投与中断	なし	回復
[redacted]	白人	女	6[redacted]	634	Diarrhea (increasing)	下痢	3	3	208	投与中断	あり	回復
[redacted]	白人	女	5[redacted]	280	diverticulitis	憩室炎	3	91	14	なし	あり	回復

表 49　試験 58 における重篤な有害事象症例一覧（バンデタニブ 300mg 群、盲検期、安全性解析対象集団）

症例番号	人種	性別	年齢 (歳)	投与日数 (日)	有害事象 医師記載	PT	重症度	発現時期 (投与 xx 日目)	持続期間 (日)[a]	治験薬の投与処置	因果関係	転帰
[redacted]	その他	男	7[redacted]	526	small bowel perforation	小腸穿孔	3	495	8	投与中止	あり	回復
[redacted]	白人	男	6[redacted]	772	dyspnea	呼吸困難	3	703	4	なし	なし	回復
					dyspnea	呼吸困難	3	674	6	なし	なし	回復
					cardiac general-other, stent occlusion	医療機器閉塞	3	105	3	なし	なし	回復
[redacted]	白人	女	6[redacted]	711	Increased INR	INR 増加	3	192	3	投与中断	なし	回復
					Rectal Bleeding	直腸出血	3	-3	4	なし	なし	回復
[redacted]	白人	男	5[redacted]	743	prolonged QTc	心電図ＱＴ延長	4	470	49	投与中断	あり	回復
					worsening of hypocalcaemia	低カルシウム血症	4	449	24	なし	あり	回復
[redacted]	その他	男	3[redacted]	379	Atrial Fibrillation	心房細動	3	331	4	なし	あり	回復
[redacted]	白人	男	7[redacted]	349	pneumonia	肺炎	3	108	14	なし	なし	回復
[redacted]	白人	女	5[redacted]	159	diverticulitis	憩室炎	4	126	13	投与中断	なし	回復
[redacted]	白人	男	7[redacted]	681	bronchitis	気管支炎	2	390	NA	なし	なし	未回復
[redacted]	白人	女	3[redacted]	756	bronchitis without neutropenia	気管支炎	2	434	14	なし	なし	回復
					DIARRHEA	下痢	3	58	202	投与中断	なし	回復
					increased cervical pain – metastases to bone.	骨転移	3	8	8	なし	なし	回復
					mucositis	粘膜の炎症	3	806	NA	なし	なし	未回復
					vomiting	嘔吐	3	229	4	投与中断	なし	回復
[redacted]	白人	男	4[redacted]	697	anorexia	食欲減退	2	80	14	投与中断	なし	回復
					depression	うつ病	3	613	NA	なし	なし	未回復
					depression	うつ病	3	109	504	なし	なし	回復

表 49　　試験 58 における重篤な有害事象症例一覧（バンデタニブ 300mg 群、盲検期、安全性解析対象集団）

症例番号	人種	性別	年齢 (歳)	投与日数 (日)	有害事象 医師記載	PT	重症度	発現時期 (投与 xx 日目)	持続期間 (日)[a]	治験薬の投与処置	因果関係	転帰
					Increasing diarrhea	下痢	3	80	NA	投与中断	なし	未回復
[redacted]	白人	男	7[redacted]	218	anorexia	食欲減退	3	143	26	なし	なし	回復
					worsening dysphagia	嚥下障害	3	143	26	なし	なし	回復
[redacted]	白人	女	2[redacted]	891	abdominal pain	腹痛	3	89	4	なし	なし	回復
[redacted]	白人	男	5[redacted]	646	Gastrointestional Bleed (Gastric)	胃腸出血	2	340	6	投与中断	なし	回復
[redacted]	白人	男	5[redacted]	521	HYPOCALCEMIA	低カルシウム血症	2	64	2	なし	なし	回復
					PNEUMONIA	肺炎	2	64	7	なし	なし	回復
[redacted]	白人	女	3[redacted]	633	Hypercalcemia	高カルシウム血症	4	119	3	なし	なし	回復
					Hyponatremia	低ナトリウム血症	3	297	2	なし	なし	回復
[redacted]	その他	男	3[redacted]	637	Accelerated Hypertension	進行性高血圧	4	250	2	投与中断	あり	回復
[redacted]	白人	女	5[redacted]	177	diarrhea	下痢	3	36	60	投与中断	あり	回復
[redacted]	白人	男	2[redacted]	155	abdominal wall abscess	腹壁膿瘍	1	10	75	なし	なし	回復
					Ileus	イレウス	4	133	3	投与中断	なし	回復
					Peritonitis	腹膜炎	2	134	115	投与中止	なし	回復
[redacted]	白人	女	4[redacted]	899	increase in fatigue	疲労	2	419	NA	なし	なし	未回復
					gastritis	胃炎	2	419	9	なし	なし	回復
					renal colic	腎仙痛	2	890	3	なし	なし	回復
					urinary tract infection	尿路感染	2	827	22	投与中断	なし	回復
[redacted]	白人	男	4[redacted]	893	scheduled surgery due to nephrolithiasis-percutaneos nephrolithotripsy	腎結石症	3	286	8	なし	なし	回復

表 49　試験 58 における重篤な有害事象症例一覧（バンデタニブ 300mg 群、盲検期、安全性解析対象集団）

症例番号	人種	性別	年齢 (歳)	投与日数 (日)	有害事象 医師記載	PT	重症度	発現時期 (投与 xx 日目)	持続期間 (日)[a]	治験薬の投与処置	因果関係	転帰
[redacted]	白人	女	1[redacted]	712	loss of consciousness duration about 4 minutes	意識消失	3	19	1	投与中断	あり	回復
[redacted]	白人	女	6[redacted]	640	bad physical condition	全身健康状態低下	2	169	8	なし	あり	回復
					loss of consciousness	意識消失	3	115	1	投与中断	あり	回復
[redacted]	白人	女	2[redacted]	633	laryngitis	喉頭炎	2	139	9	なし	なし	回復
					tracheitis	気管炎	2	139	9	なし	なし	回復
[redacted]	白人	女	4[redacted]	822	appendicitis	虫垂炎	3	464	6	投与中断	なし	回復
					aggravated hypertension	高血圧	3	276	3	投与中断	あり	回復
[redacted]	白人	男	4[redacted]	458	hypercalcemia	高カルシウム血症	2	242	13	投与中断	なし	回復
					renal insufficiency	腎不全	4	242	13	投与中断	なし	回復
					urinary tract infection	尿路感染	2	242	13	投与中断	なし	回復
[redacted]	白人	女	6[redacted]	817	hypertension crisis	高血圧クリーゼ	4	7	23	減量	あり	回復
[redacted]	白人	男	5[redacted]	595	Pneumonia	肺炎	2	573	8	なし	なし	回復
					pneumonia	肺炎	2	139	12	なし	なし	回復
[redacted]	白人	男	3[redacted]	179	worsening of depression	うつ病	2	70	NA	なし	あり	未回復
[redacted]	白人	男	6[redacted]	344	thrombosis iliac vein	骨盤静脈血栓症	3	1	544	なし	あり	回復
					Thrombosis: V. cava inferior	大静脈血栓症	3	1	544	なし	あり	回復
[redacted]	白人	男	3[redacted]	809	insect bite infection	咬傷感染	3	441	145	投与中断	なし	回復
[redacted]	白人	男	5[redacted]	691	glaucoma both eyes	緑内障	1	253	NA	なし	あり	未回復
[redacted]	白人	男	6[redacted]	752	traumatic swelling knee left	関節損傷	3	746	7	なし	なし	回復
[redacted]	白人	女	4[redacted]	385	depression	うつ病	3	391	85	なし	あり	回復
[redacted]	白人	男	8[redacted]	252	transitoric ischemic attack	一過性脳虚血発作	3	181	2	なし	あり	回復

表 49　試験 58 における重篤な有害事象症例一覧（バンデタニブ 300mg 群、盲検期、安全性解析対象集団）

症例番号	人種	性別	年齢 (歳)	投与日数 (日)	有害事象 医師記載	PT	重症度	発現時期 (投与 xx 日目)	持続期間 (日)[a]	治験薬の投与処置	因果関係	転帰
					TIA possibly secondary to the underlying polyglobulia and dehydration	一過性脳虚血発作	3	19	2	投与中断	なし	回復
[redacted]	白人	男	4[redacted]	438	Cardiac arrhythmia	不整脈	5	439	NA	なし	あり	死亡
					acute heart failure	急性心不全	5	431	NA	投与中断	あり	死亡
[redacted]	白人	女	3[redacted]	698	Diarrhea	下痢	3	19	424	なし	あり	回復
					Hypokalemia	低カリウム血症	3	257	2	なし	あり	回復
[redacted]	白人	女	4[redacted]	348	acute viral gastroenteritis	ウイルス性胃腸炎	1	6	1	なし	なし	回復
					hypertension	高血圧	4	346	3	投与中止	あり	回復
					Hypertension	高血圧	3	61	5	投与中断	あり	回復
					crisis of hypertension	高血圧クリーゼ	3	97	1	投与中断	あり	回復
[redacted]	白人	男	4[redacted]	267	acute pericarditis	心膜炎	4	113	8	投与中断	なし	回復
					sensory-motor neuropathy	末梢性感覚運動ニューロパチー	3	123	NA	投与中止	あり	未回復
					Infectious process that caused pulmonitis	肺臓炎	2	234	11	なし	なし	回復
					Infectious process that caused pulmonitis	肺臓炎	3	277	20	なし	なし	回復
[redacted]	白人	男	3[redacted]	793	photosensitive rash	光線過敏性反応	3	438	21	投与中断	あり	回復
[redacted]	白人	男	5[redacted]	546	cerebral ischemia	脳虚血	3	519	231	投与中断	あり	回復
					pulmonitis	肺臓炎	3	536	203	投与中止	なし	回復
[redacted]	白人	女	6[redacted]	138	blurred vision	霧視	4	18	NA	投与中止	あり	未回復
[redacted]	白人	男	3[redacted]	148	photosensitivity	光線過敏性反応	3	143	NA	投与中止	あり	未回復

表 49　試験 58 における重篤な有害事象症例一覧（バンデタニブ 300mg 群、盲検期、安全性解析対象集団）

症例番号	人種	性別	年齢 (歳)	投与日数 (日)	有害事象 医師記載	PT	重症度	発現時期 (投与 xx 日目)	持続期間 (日)[a]	治験薬の投与処置	因果関係	転帰
					pruritus	そう痒症	3	143	89	投与中止	あり	回復
					rash	発疹	4	143	89	投与中止	あり	回復
					skin ulceration	皮膚潰瘍	2	162	NA	なし	あり	未回復
[redacted]	白人	女	6[redacted]	470	hypertensive crisis	高血圧クリーゼ	3	402	2	なし	なし	回復
[redacted]	白人	男	5[redacted]	641	SUSPICION PULMONARY MICROEMBOLISM (asymptomatic, only radiologica suspicion)	肺塞栓症	1	-20	1	なし	なし	回復
[redacted]	白人	男	7[redacted]	575	depressed level of consciousness	意識レベルの低下	4	573	NA	なし	あり	未回復
					hypoglicemia	低血糖症	1	387	1	投与中断	なし	回復
[redacted]	白人	男	5[redacted]	178	Abdominal pain	腹痛	3	117	31	投与中断	あり	回復
					Anorexia	食欲減退	3	117	31	投与中断	あり	回復
[redacted]	白人	男	3[redacted]	609	Neurology-cerebral oedema	脳浮腫	4	662	5	なし	なし	回復
					Rise of C-reactive protein	Ｃ－反応性蛋白増加	2	669	NA	なし	なし	未回復
					seizures	痙攣	4	686	NA	なし	なし	未回復
					Dehydration	脱水	3	663	4	なし	なし	回復
					disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固	2	677	NA	なし	なし	死亡
					Hypokalaemia	低カリウム血症	4	658	12	なし	なし	回復
					sepsis	敗血症	4	678	NA	なし	なし	死亡

表 49　試験 58 における重篤な有害事象症例一覧（バンデタニブ 300mg 群、盲検期、安全性解析対象集団）

症例番号	人種	性別	年齢 (歳)	投与日数 (日)	有害事象 医師記載	PT	重症度	発現時期 (投与 xx 日目)	持続期間 (日)[a]	治験薬の投与処置	因果関係	転帰
					somnolence	傾眠	3	684	NA	なし	なし	未回復
					Trombocytopenia	血小板減少症	2	669	NA	なし	なし	未回復
[redacted]	白人	女	5[redacted]	467	Cholecystitis	胆嚢炎	2	136	17	なし	なし	回復
[redacted]	白人	男	7[redacted]	32	dysphagia	嚥下障害	3	27	45	投与中止	あり	回復
[redacted]	白人	男	3[redacted]	422	dorsal lumbar pain	背部痛	4	-2	4	なし	なし	回復
					septicemia	敗血症	3	54	5	なし	なし	回復
					vomiting	嘔吐	3	1	443	なし	なし	回復
[redacted]	白人	女	6[redacted]	840	acute appendicitis	虫垂炎	2	793	6	なし	なし	回復
					acute intersticial nephropathy	尿細管間質性腎炎	1	171	135	投与中断	あり	回復
[redacted]	東洋系	男	5[redacted]	339	asthenia	無力症	4	255	NA	投与中止	あり	未回復
					pneumopathy inhalation	誤嚥性肺炎	5	372	NA	なし	なし	死亡
[redacted]	白人	女	6[redacted]	788	septicemia of unknown origin	敗血症	2	671	26	投与中断	なし	回復
[redacted]	白人	女	5[redacted]	627	cardiac bradycardiac	徐脈	2	14	40	投与中断	あり	回復
[redacted]	白人	女	6[redacted]	704	asthenia	無力症	3	273	8	投与中断	なし	回復
					asthenia	無力症	2	459	18	なし	なし	回復
					hypercalcemia	高カルシウム血症	4	473	4	なし	なし	回復
[redacted]	白人	女	5[redacted]	722	hemoptysis	喀血	3	566	6	投与中断	なし	回復
[redacted]	白人	男	6[redacted]	99	sepsis (staphylococcus aureus)	ブドウ球菌性敗血症	5	99	NA	なし	なし	死亡
[redacted]	白人	男	6[redacted]	116	chylothorax (caused dyspnea and pleural effusion)	乳び胸	2	98	122	投与中止	あり	回復
[redacted]	白人	女	5[redacted]	418	pancreatitis	膵炎	3	418	85	投与中止	なし	回復

表 49　　試験 58 における重篤な有害事象症例一覧（バンデタニブ 300mg 群、盲検期、安全性解析対象集団）

症例番号	人種	性別	年齢 (歳)	投与日数 (日)	有害事象医師記載	PT	重症度	発現時期 (投与 xx 日目)	持続期間 (日)[a]	治験薬の投与処置	因果関係	転帰
[redacted]	白人	女	4[redacted]	590	anuria	無尿	3	580	15	投与中断	なし	回復
					Bronchiospam	気管支痙攣	3	108	15	投与中断	なし	回復
					bilateral ureteral litiasis	尿管結石	3	626	10	なし	なし	回復
					Cholelithiasis	胆石症	2	273	8	なし	なし	回復
					Cholelithiasis	胆石症	2	256	12	投与中断	なし	回復
					Bilateral Renal Lithiasis	腎結石症	3	294	12	投与中断	なし	回復
					bilateral renal litiasis	腎結石症	3	549	20	なし	なし	回復
					Pielonefritis	腎盂腎炎	2	137	8	なし	なし	回復
					Pielonefritis	腎盂腎炎	2	108	15	投与中断	なし	回復
					Pielonefritis	腎盂腎炎	2	168	18	投与中断	なし	回復
					Pielonefritis	腎盂腎炎	2	198	22	投与中断	なし	回復
					Urine tract infection	尿路感染	3	374	13	投与中断	なし	回復
					Urine tract infection	尿路感染	3	402	13	なし	なし	回復
					Urine tract infection	尿路感染	3	479	8	なし	なし	回復
[redacted]	白人	男	6[redacted]	58	sepsis	敗血症	3	410	101	なし	なし	回復
[redacted]	白人	男	5[redacted]	631	hypertensive crisis	高血圧クリーゼ	3	39	5	なし	なし	回復

第 5 部 3.7.3 項表 2　から引用。
a　　有害事象発現から回復するまでの期間
MedDRA/J ver 13.1

表 50　　試験 58 における重篤な有害事象症例一覧（プラセボ群、盲検期、安全性解析対象集団）

症例番号	人種	性別	年齢 (歳)	投与日数 (日)	有害事象 医師記載	PT	重症度	発現時期 (投与 xx 日目)	持続期間 (日)[a]	治験薬の投与処置	因果関係	転帰
[redacted]	白人	男	6[redacted]	63	Syncope	失神	3	-11	1	なし	なし	回復
[redacted]	白人	女	4[redacted]	644	Pulmonary Thrombus	肺血栓症	4	165	18	投与中断	なし	回復
[redacted]	白人	男	4[redacted]	190	fractured jaw - found via jaw pain	顎の骨折	3	155	NA	投与中止	あり	未回復
[redacted]	白人	男	5[redacted]	80	Gastrointestinal hemorrhage	胃腸出血	5	80	NA	投与中止	なし	死亡
[redacted]	白人	男	7[redacted]	383	fatigue	疲労	3	57	NA	なし	なし	未回復
					decreasing general condition	全身健康状態低下	3	379	6	なし	なし	回復
[redacted]	白人	男	6[redacted]	123	worsening pericard effusion	心嚢液貯留	3	113	15	なし	なし	回復
					pleural effusion	胸水	3	113	15	なし	なし	回復
[redacted]	白人	男	5[redacted]	852	increase in PSA value	前立腺特異性抗原増加	1	708	3	なし	なし	回復
[redacted]	白人	女	5[redacted]	337	termolesia – neuropatic pain	神経痛	4	332	10	なし	なし	回復
[redacted]	白人	男	4[redacted]	86	Thrombosis of V. jugularis interna dexter	頚静脈血栓症	3	-13	3	なし	なし	回復
[redacted]	白人	男	3[redacted]	156	diabetes	糖尿病	3	10	NA	なし	あり	未回復
					Hospitalisation for gastro-enteritis	胃腸炎	5	136	NA	なし	なし	死亡
[redacted]	白人	女	4[redacted]	701	Basal cellular carcinoma	基底細胞癌	3	176	454	なし	なし	回復
					Hemoptyses	喀血	3	687	1	なし	なし	回復
[redacted]	白人	女	5[redacted]	56	right hemiparesis	不全片麻痺	4	27	8	投与中断	あり	回復
					Morphin Overdose	過量投与	4	54	5	なし	なし	回復

表 50　　試験 58 における重篤な有害事象症例一覧（プラセボ群、盲検期、安全性解析対象集団）

症例番号	人種	性別	年齢 (歳)	投与日数 (日)	有害事象 医師記載	PT	重症度	発現時期 (投与 xx 日目)	持続期間 (日)[a]	治験薬の投与処置	因果関係	転帰
					pericardial hemorragia	心嚢内出血	4	27	8	投与中断	なし	回復
[redacted]	白人	女	7[redacted]	91	infectious bronchitis	気管支炎	3	46	24	なし	なし	回復
[redacted]	白人	男	8[redacted]	752	iodine allergy	ヨウ素アレルギー	3	581	NA	なし	なし	未回復
[redacted]	白人	女	3[redacted]	821	left pheochromocytoma aggravation	褐色細胞腫	2	363	150	投与中断	なし	回復

第 5 部 3.7.3 項表 3　から引用。
a　　有害事象発現から回復するまでの期間
MedDRA/J ver 13.1

重篤な有害事象の有症率推移プロットを図 5に示す。この図から、両群とも重篤な有害事象の負担は同程度で低いことがわかる。

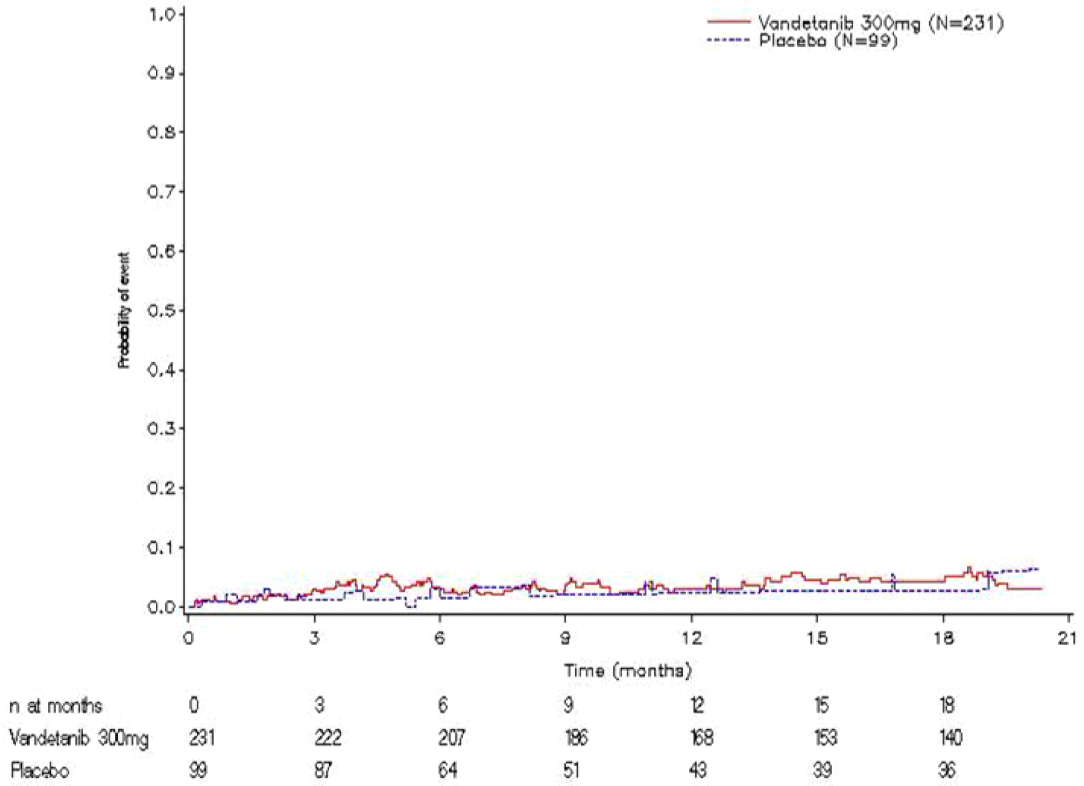


図 5　　試験 58 における重篤な有害事象の有症率の推移（安全性解析対象集団）

第 5 部 3.5.3.2 項　図 2.7.4.2.2.2.1 から引用。

発現率 10%以上の有害事象の重症度別集計を表 51に示した。なお、全有害事象の重症度別集計は 9 項付録表 45 を参照のこと。CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現率は、バンデタニブ群で 55.4%、プラセボ群で 24.2%であった。CTCAE グレード 3 以上の有害事象の有症率を図 6に、CTCAE グレード 2 以上の有害事象の有症率を図 7に示す。バンデタニブ群では試験 58 の期間全体を通じて CTCAE グレード 3 以上の事象の有症率が約 10%であり、CTCAE グレード 2 以上の有害事象の有症率は投与開始後 3 カ月以内に約 55%に達し、その後は同レベルで推移した。

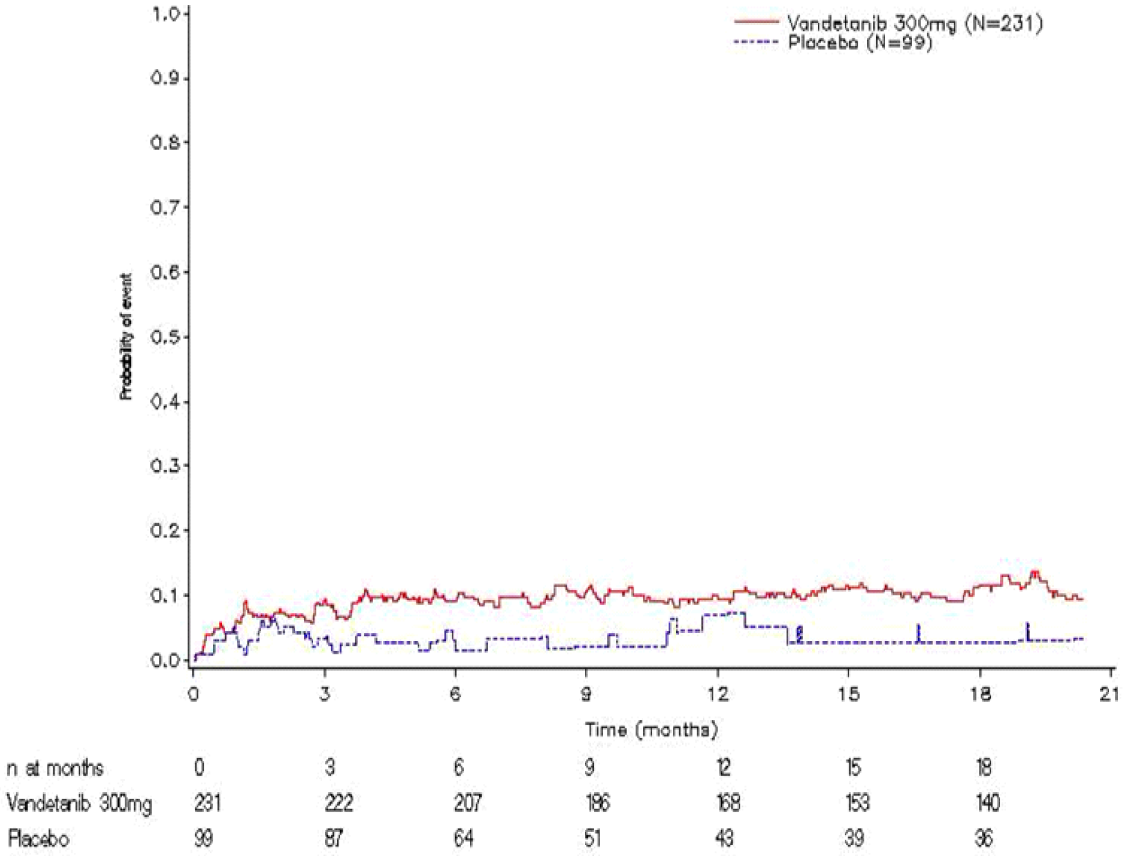
表 51　　試験 58 における発現率 10%以上の有害事象の重症度別集計（盲検期、安全性解析対象集団）

SOC / PT	バンデタニブ 300 mg 群 (231 例)		プラセボ群 (99 例)		バンデタニブ 300 mg 群 (231 例)		プラセボ群 (99 例)	
	有害事象				因果関係*が否定できない有害事象			
	全グレード	グレード 3 以上	全グレード	グレード 3 以上	全グレード	グレード 3 以上	全グレード	グレード 3 以上
	例数 (%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
全有害事象	230 (99.6)	128 (55.4)	90 (90.9)	24 (24.2)	222 (96.1)	92 (39.8)	59 (59.6)	4 (4.0)
心臓障害	31 (13.4)	5 (2.2)	13 (13.1)	2 (2.0)	16 (6.9)	2 (0.9)	3 (3.0)	0
眼障害	86 (37.2)	3 (1.3)	13 (13.1)	0	69 (29.9)	2 (0.9)	1 (1.0)	0
胃腸障害	186 (80.5)	41 (17.7)	56 (56.6)	3 (3.0)	147 (63.6)	29 (12.6)	32 (32.3)	1 (1.0)
下痢	128 (55.4)	25 (10.8)	26 (26.3)	2 (2.0)	108 (46.8)	21 (9.1)	19 (19.2)	1 (1.0)
悪心	78 (33.8)	2 (0.9)	17 (17.2)	0	54 (23.4)	1 (0.4)	7 (7.1)	0
嘔吐	34 (14.7)	2 (0.9)	7 (7.1)	0	17 (7.4)	0	2 (2.0)	0
腹痛	33 (14.3)	4 (1.7)	5 (5.1)	0	14 (6.1)	2 (0.9)	1 (1.0)	0
消化不良	25 (10.8)	0	4 (4.0)	0	15 (6.5)	0	2 (2.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	115 (49.8)	21 (9.1)	42 (42.4)	2 (2.0)	74 (32.0)	15 (6.5)	22 (22.2)	0
疲労	55 (23.8)	13 (5.6)	23 (23.2)	1 (1.0)	43 (18.6)	11 (4.8)	14 (14.1)	0
無力症	34 (14.7)	6 (2.6)	11 (11.1)	1 (1.0)	24 (10.4)	4 (1.7)	5 (5.1)	0
感染症および寄生虫症	115 (49.8)	19 (8.2)	36 (36.4)	5 (5.1)	23 (10.0)	2 (0.9)	1 (1.0)	0
鼻咽頭炎	26 (11.3)	0	9 (9.1)	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	29 (12.6)	2 (0.9)	10 (10.1)	4 (4.0)	12 (5.2)	0	2 (2.0)	1 (1.0)
臨床検査	95 (41.1)	29 (12.6)	16 (16.2)	1 (1.0)	74 (32.0)	25 (10.8)	5 (5.1)	0
心電図ＱＴ延長	33 (14.3)	18 (7.8)	1 (1.0)	1 (1.0)	31 (13.4)	18 (7.8)	0	0
体重減少	26 (11.3)	2 (0.9)	9 (9.1)	0	15 (6.5)	2 (0.9)	3 (3.0)	0
代謝および栄養障害	82 (35.5)	19 (8.2)	20 (20.2)	1 (1.0)	56 (24.2)	11 (4.8)	9 (9.1)	1 (1.0)
食欲減退	49 (21.2)	9 (3.9)	12 (12.1)	0	35 (15.2)	6 (2.6)	7 (7.1)	0
低カルシウム血症	25 (10.8)	4 (1.7)	3 (3.0)	0	13 (5.6)	2 (0.9)	2 (2.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	95 (41.1)	9 (3.9)	47 (47.5)	4 (4.0)	18 (7.8)	1 (0.4)	2 (2.0)	0
背部痛	21 (9.1)	1 (0.4)	20 (20.2)	3 (3.0)	1 (0.4)	0	0	0

表 51　試験 58 における発現率 10%以上の有害事象の重症度別集計（盲検期、安全性解析対象集団）

SOC / PT	バンデタニブ 300 mg 群 (231 例)		プラセボ群 (99 例)		バンデタニブ 300 mg 群 (231 例)		プラセボ群 (99 例)	
	有害事象				因果関係*が否定できない有害事象			
	全グレード	グレード 3 以上	全グレード	グレード 3 以上	全グレード	グレード 3 以上	全グレード	グレード 3 以上
	例数 (%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
関節痛	18 (7.8)	2 (0.9)	11 (11.1)	0	3 (1.3)	0	2 (2.0)	0
四肢痛	16 (6.9)	2 (0.9)	13 (13.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
神経系障害	114 (49.4)	12 (5.2)	32 (32.3)	4 (4.0)	55 (23.8)	8 (3.5)	11 (11.1)	1 (1.0)
頭痛	60 (26.0)	2 (0.9)	9 (9.1)	0	14 (6.1)	2 (0.9)	1 (1.0)	0
精神障害	70 (30.3)	5 (2.2)	21 (21.2)	0	31 (13.4)	2 (0.9)	3 (3.0)	0
不眠症	30 (13.0)	0	10 (10.1)	0	15 (6.5)	0	1 (1.0)	0
腎および尿路障害	57 (24.7)	7 (3.0)	10 (10.1)	1 (1.0)	26 (11.3)	1 (0.4)	1 (1.0)	0
蛋白尿	23 (10.0)	0	2 (2.0)	0	19 (8.2)	0	1 (1.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	89 (38.5)	12 (5.2)	34 (34.3)	5 (5.1)	27 (11.7)	2 (0.9)	2 (2.0)	0
咳嗽	26 (11.3)	0	10 (10.1)	0	5 (2.2)	0	0	0
呼吸困難	18 (7.8)	3 (1.3)	10 (10.1)	3 (3.0)	4 (1.7)	2 (0.9)	0	0
皮膚および皮下組織障害	209 (90.5)	18 (7.8)	30 (30.3)	0	198 (85.7)	18 (7.8)	20 (20.2)	0
発疹	104 (45.0)	8 (3.5)	11 (11.1)	0	98 (42.4)	8 (3.5)	9 (9.1)	0
ざ瘡	46 (19.9)	2 (0.9)	5 (5.1)	0	43 (18.6)	2 (0.9)	5 (5.1)	0
ざ瘡様皮膚炎	35 (15.2)	0	2 (2.0)	0	34 (14.7)	0	2 (2.0)	0
皮膚乾燥	35 (15.2)	0	5 (5.1)	0	29 (12.6)	0	4 (4.0)	0
光線過敏性反応	31 (13.4)	4 (1.7)	0	0	30 (13.0)	4 (1.7)	0	0
そう痒症	25 (10.8)	3 (1.3)	4 (4.0)	0	24 (10.4)	3 (1.3)	1 (1.0)	0
紅斑	23 (10.0)	2 (0.9)	3 (3.0)	0	18 (7.8)	2 (0.9)	2 (2.0)	0
血管障害	90 (39.0)	22 (9.5)	11 (11.1)	1 (1.0)	70 (30.3)	16 (6.9)	2 (2.0)	0
高血圧	73 (31.6)	17 (7.4)	5 (5.1)	0	57 (24.7)	13 (5.6)	2 (2.0)	0

9 項付録表 45 から引用。
＊治験担当医師による判断
MedDRA/J ver 13.1



n at months	0	3	6	9	12	15	18
Vandetanib 300mg	231	222	207	186	168	153	140
Placebo	99	87	64	51	43	39	36

図 6　　試験 58 における CTCAE グレード 3 以上の有害事象の有症率の推移（安全性解析対象集団）

第 5 部 3.5.3.2 項　図 2.7.4.2.2.2.2 から引用。

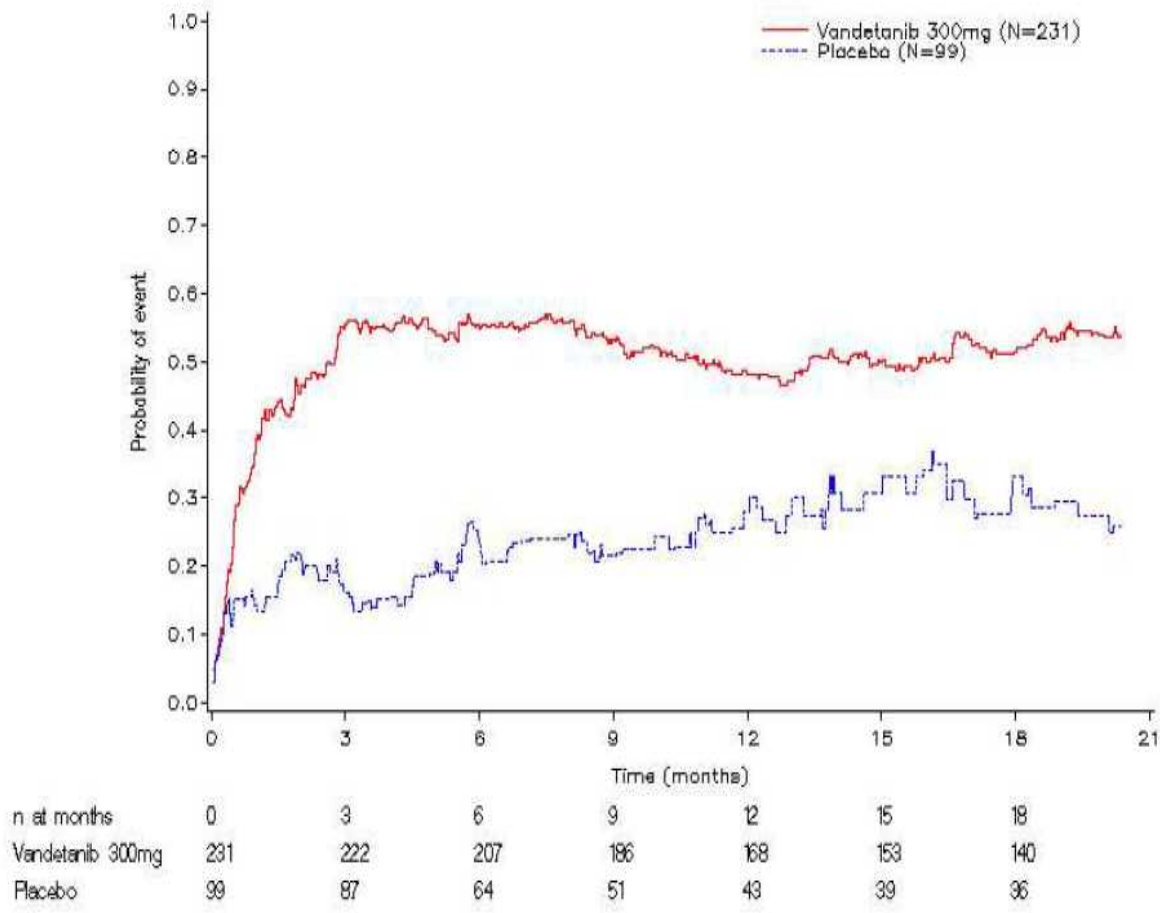


図 7　　試験 58 における CTCAE グレード 2 以上の有害事象の有症率の推移（安全性解析対象集団）

第 5 部 3.5.3.2 項　図 2.7.4.2.2.2.3 から引用。

重篤な有害事象（死亡以外）を発現した患者全例の症例叙述は、試験 58 の治験総括報告書に記載されている（試験 58 の治験総括報告書 11.3 項参照）。

2.1.7.2　試験 98

データカットオフ（2013 年 12 月 10 日）時点における、重篤な有害事象発現例数を表 52に、重篤な有害事象を発現した症例一覧を表 53に示した。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 ILD1 例（7.1%）であった。

腹水を発現した 1 例は、5[redacted] 歳女性患者で甲状腺亜全摘術の施行歴があった。バンデタニブ投与開始 117 日後に高血圧の増悪のためバンデタニブの投与を中断した。投与中断 25 日目に、CT にて比較的多量な腹水（CTCAE グレード 3）を確認したため入院。検査を実施したが、心・腎・肝機能に異常はなく、甲状腺癌の増悪や転移も認められなかった。腹水が軽度に改善したため、腹水発現から 12 日後にバンデタニブを 300mg から 200mg に減量して投与再開した。データカットオフ（2013 年 12 月 10 日）時点では未回復であったが、症状改善傾向のため患者は退院した。治

験担当医師は、バンデタニブの消失半減期は長いことから、投与中断後の発現ではあるが、腹水とバンデタニブの関連はありと判断した。なお、ILD を発現した症例の詳細は2.1.2.21.2項参照のこと。

表 52　重篤な有害事象の発現例数 (試験 98、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)
重篤な有害事象発現例数 (%)	2 (14.3)
胃腸障害	1 (7.1)
腹水	1 (7.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (7.1)
間質性肺疾患	1 (7.1)

試験 98 の治験総括報告書　表 11.3.4.1 から引用。
MedDRA/J ver 16.1

表 53　　重篤な有害事象一覧表 (試験 98、データカットオフ日：2013 年 12 月 10 日)

症例番号	人種	性別	年齢 (歳)	投与日数 (日)	有害事象 医師記載	PT	重症度	発現時期 (投与 xx 日目)	持続期間 (日)[a]	治験薬の投与処置	因果関係	転帰
[redacted]	アジア人	女	5[redacted]	244	Ascites	腹水	3	145	NA	減量	あり	未回復
[redacted]	アジア人	女	4[redacted]	224	Interstitial lung disease	間質性肺疾患	3	224	NA	投与中止	あり	未回復

第 5 部 3.7.3 項表 1 から引用。
a　　有害事象発現から回復するまでの期間
MedDRA/J ver 16.1

また、発現率 10%以上の有害事象の重症度別集計を表 54に示した。なお、全有害事象の重症度別集計は 9 項付録表 46 を参照のこと。

CTCAE グレード 3 以上の有害事象が 7 例（50.0%）で発現した。

表 54　発現率 10%以上の有害事象の重症度別集計 (試験 98、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)			
	有害事象		因果関係*が否定できない有害事象	
	全グレード	グレード 3 以上	全グレード	グレード 3 以上
	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
全有害事象	14 (100.0)	7 (50.0)	14 (100.0)	7 (50.0)
胃腸障害	13 (92.9)	3 (21.4)	13 (92.9)	3 (21.4)
下痢	12 (85.7)	2 (14.3)	11 (78.6)	2 (14.3)
悪心	5 (35.7)	0	5 (35.7)	0
口内炎	4 (28.6)	0	4 (28.6)	0
便秘	2 (14.3)	0	1 (7.1)	0
皮膚および皮下組織障害	13 (92.9)	3 (21.4)	13 (92.9)	3 (21.4)
発疹	5 (35.7)	2 (14.3)	5 (35.7)	2 (14.3)
斑状丘疹状皮疹	5 (35.7)	0	5 (35.7)	0
脱毛症	4 (28.6)	0	4 (28.6)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	4 (28.6)	0	4 (28.6)	0
ざ瘡様皮膚炎	2 (14.3)	0	2 (14.3)	0
嵌入爪	2 (14.3)	0	1 (7.1)	0
そう痒症	2 (14.3)	0	2 (14.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (71.4)	2 (14.3)	9 (64.3)	2 (14.3)
浮腫	3 (21.4)	0	3 (21.4)	0
発熱	3 (21.4)	0	3 (21.4)	0
疲労	2 (14.3)	0	2 (14.3)	0
倦怠感	2 (14.3)	1 (7.1)	2 (14.3)	1 (7.1)
感染症および寄生虫症	9 (64.3)	0	4 (28.6)	0
鼻咽頭炎	3 (21.4)	0	0	0
爪囲炎	2 (14.3)	0	2 (14.3)	0
血管障害	9 (64.3)	2 (14.3)	9 (64.3)	2 (14.3)
高血圧	9 (64.3)	2 (14.3)	9 (64.3)	2 (14.3)
代謝および栄養障害	8 (57.1)	0	7 (50.0)	0
食欲減退	4 (28.6)	0	4 (28.6)	0
脱水	2 (14.3)	0	1 (7.1)	0
低カルシウム血症	2 (14.3)	0	2 (14.3)	0
臨床検査	7 (50.0)	0	6 (42.9)	0
血中クレアチニン増加	2 (14.3)	0	2 (14.3)	0

表 54　発現率 10%以上の有害事象の重症度別集計 (試験 98、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)			
	有害事象		因果関係*が否定できない有害事象	
	全グレード	グレード 3 以上	全グレード	グレード 3 以上
	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
眼障害	6 (42.9)	0	4 (28.6)	0
角膜混濁	2 (14.3)	0	2 (14.3)	0
眼乾燥	2 (14.3)	0	1 (7.1)	0
腎および尿路障害	5 (35.7)	0	5 (35.7)	0
蛋白尿	4 (28.6)	0	4 (28.6)	0
腎機能障害	2 (14.3)	0	2 (14.3)	0
神経系障害	4 (28.6)	0	3 (21.4)	0
浮動性めまい	2 (14.3)	0	1 (7.1)	0
味覚異常	2 (14.3)	0	2 (14.3)	0
末梢性感覚ニューロパチー	2 (14.3)	0	2 (14.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (28.6)	1 (7.1)	4 (28.6)	1 (7.1)
咳嗽	2 (14.3)	0	2 (14.3)	0
発声障害	2 (14.3)	0	2 (14.3)	0
精神障害	2 (14.3)	0	0	0

9 項付録表 46 より引用。
MedDRA/J ver 16.1
* 治験担当医師による判断

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、重篤な有害事象発現例数を表 55に、重篤な有害事象を発現した症例一覧を表 56に示した。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 ILD1 例（7.1%）であった。腎盂腎炎以外の事象は全て、治験担当医師によりバンデタニブとの関連ありと判断された。

バンデタニブとの関連ありと判断された 2 例（腹水及び疲労、倦怠感）の詳細について以下に示す。なお、ILD を発現した症例の詳細は2.1.2.21.2項参照のこと。

腹水及び疲労を発現した 1 例は、5[redacted]歳女性患者で、甲状腺亜全摘術の施行歴があった。バンデタニブ投与 118 日目に疲労（CTCAE グレード 3）のためバンデタニブの投与を中断した。投与中断 25 日目に CT にて比較的多量な腹水（CTCAE グレード 3）を確認したため入院。検査を実施したが、心・腎・肝機能に異常はなく、甲状腺癌の増悪や転移も認められなかった。腹水が軽度に改善したため、バンデタニブを 300 mg から 200 mg に減量して投与再開した。腹水は未回復であったが、症状改善傾向のため入院 25 日後に患者は退院した。その後 100 mg に減量し投与継続していたが、疲労のため再び休薬し、その後 MTC 進行のため死亡した。治験担当医師は、腹水とバンデタニブの関連はありと判断した。疲労とバンデタニブの関連もありと判断した。

倦怠感を発現した 1 例は、4[redacted]歳女性患者で、バンデタニブを 300mg で投与開始したが、高血圧（CTCAE グレード 2）のため 200 mg に減量し投与していた。バンデタニブ投与 346 日目に倦怠感（CTCAE グレード 2）が発現した。倦怠感が継続するため念のために発現 4 日後に他院に入院したが、翌日、検査でも問題なく倦怠感も改善してきたため退院した。退院 3 日後でも倦怠感が継続していたため、治験担当医師は治験薬の中断を決定した。発現から 48 日後、倦怠感は回復したためバンデタニブの投与を再開した。治験担当医師は倦怠感とバンデタニブとの関連はありと判断した。

表 55　重篤な有害事象の発現例数 (試験 98、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)
重篤な有害事象発現例数 (%)	4 (28.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (14.3)
疲労	1 (7.1)
倦怠感	1 (7.1)
胃腸障害	1 (7.1)
腹水	1 (7.1)
感染症および寄生虫症	1 (7.1)
腎盂腎炎	1 (7.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (7.1)
間質性肺疾患	1 (7.1)

試験 98 の治験総括報告書　表 11.3.4.1 から引用。
MedDRA/J ver 17.0

表 56　　重篤な有害事象一覧表 (試験 98、 データカットオフ日：2014 年 7 月 22 日)

症例番号	人種	性別	年齢 (歳)	投与日数 (日)	有害事象 医師記載	PT	重症度	発現時期 (投与 xx 日目)	持続期間 (日)[a]	治験薬の投与処置	因果関係	転帰
[redacted]	アジア人	女	4[redacted]	428	Malaise	倦怠感	2	346	48	投与中断	あり	回復
[redacted]	アジア人	男	3[redacted]	587	Pyelonephritis	腎盂腎炎	3	557	NA	投与中断	なし	未回復
[redacted]	アジア人	女	5[redacted]	281	Fatigue	疲労	3	117	NA	減量	あり	未回復
					Ascites	腹水	3	145	NA	減量	あり	未回復
[redacted]	アジア人	女	4[redacted]	224	Interstitial lung disease	間質性肺疾患	3	224	NA	投与中止	あり	未回復

第 5 部 3.7.3 項表 1’から引用。
a　　有害事象発現から回復するまでの期間
MedDRA/J ver 17.0

また、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、発現率 10%以上の有害事象の重症度別集計を表 57に示した。なお、全有害事象の重症度別集計は 9 項付録表 46'を参照のこと。

CTCAE グレード 3 以上の有害事象が 7 例（50.0%）で発現した。

表 57　発現率 10%以上の有害事象の重症度別集計 (試験 98、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)			
	有害事象		因果関係*が否定できない有害事象	
	全グレード 例数(%)	グレード 3 以上 例数(%)	全グレード 例数(%)	グレード 3 以上 例数(%)
全有害事象	14 (100.0)	7 (50.0)	14 (100.0)	7 (50.0)
胃腸障害	13 (92.9)	3 (21.4)	13 (92.9)	3 (21.4)
下痢	11 (78.6)	2 (14.3)	10 (71.4)	2 (14.3)
悪心	5 (35.7)	0	5 (35.7)	0
口内炎	4 (28.6)	0	4 (28.6)	0
便秘	2 (14.3)	0	1 (7.1)	0
嘔吐	2 (14.3)	0	2 (14.3)	0
皮膚および皮下組織障害	13 (92.9)	3 (21.4)	13 (92.9)	3 (21.4)
発疹	6 (42.9)	3 (21.4)	6 (42.9)	3 (21.4)
斑状丘疹状皮疹	5 (35.7)	0	5 (35.7)	0
脱毛症	4 (28.6)	0	4 (28.6)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	4 (28.6)	0	4 (28.6)	0
ざ瘡様皮膚炎	2 (14.3)	0	2 (14.3)	0
嵌入爪	2 (14.3)	0	1 (7.1)	0
そう痒症	2 (14.3)	0	2 (14.3)	0
感染症および寄生虫症	11 (78.6)	1 (7.1)	5 (35.7)	0
鼻咽頭炎	3 (21.4)	0	0	0
爪囲炎	3 (21.4)	0	3 (21.4)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (71.4)	2 (14.3)	9 (64.3)	2 (14.3)
疲労	4 (28.6)	1 (7.1)	3 (21.4)	1 (7.1)
浮腫	4 (28.6)	0	4 (28.6)	0
発熱	4 (28.6)	0	4 (28.6)	0
倦怠感	3 (21.4)	0	3 (21.4)	0
眼障害	9 (64.3)	0	8 (57.1)	0
角膜混濁	5 (35.7)	0	5 (35.7)	0
眼乾燥	2 (14.3)	0	1 (7.1)	0
マイボーム腺機能不全	2 (14.3)	0	2 (14.3)	0
臨床検査	9 (64.3)	0	8 (57.1)	0
心電図ＱＴ延長	3 (21.4)	0	3 (21.4)	0

表 57　発現率 10%以上の有害事象の重症度別集計 (試験 98、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)			
	有害事象		因果関係*が否定できない有害事象	
	全グレード 例数(%)	グレード 3 以上 例数(%)	全グレード 例数(%)	グレード 3 以上 例数(%)
血中クレアチニン増加	2 (14.3)	0	2 (14.3)	0
体重減少	2 (14.3)	0	2 (14.3)	0
代謝および栄養障害	9 (64.3)	0	7 (50.0)	0
食欲減退	5 (35.7)	0	4 (28.6)	0
脱水	2 (14.3)	0	1 (7.1)	0
低カルシウム血症	2 (14.3)	0	2 (14.3)	0
血管障害	9 (64.3)	2 (14.3)	9 (64.3)	2 (14.3)
高血圧	9 (64.3)	2 (14.3)	9 (64.3)	2 (14.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (50.0)	1 (7.1)	7 (50.0)	1 (7.1)
発声障害	3 (21.4)	0	3 (21.4)	0
咳嗽	2 (14.3)	0	2 (14.3)	0
労作性呼吸困難	2 (14.3)	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (7.1)
鼻出血	2 (14.3)	0	2 (14.3)	0
神経系障害	6 (42.9)	0	3 (21.4)	0
浮動性めまい	4 (28.6)	0	2 (14.3)	0
味覚異常	2 (14.3)	0	2 (14.3)	0
頭痛	2 (14.3)	0	1 (7.1)	0
末梢性感覚ニューロパチー	2 (14.3)	0	2 (14.3)	0
腎および尿路障害	5 (35.7)	0	5 (35.7)	0
蛋白尿	5 (35.7)	0	5 (35.7)	0
血尿	2 (14.3)	0	1 (7.1)	0
腎機能障害	2 (14.3)	0	2 (14.3)	0
心臓障害	4 (28.6)	0	4 (28.6)	0
動悸	3 (21.4)	0	3 (21.4)	0
筋骨格系および結合組織障害	4 (28.6)	0	2 (14.3)	0
関節炎	2 (14.3)	0	2 (14.3)	0
精神障害	3 (21.4)	0	0	0
耳および迷路障害	2 (14.3)	0	0	0
回転性めまい	2 (14.3)	0	0	0

9 項付録表 46’より引用。
MedDRA/J ver 17.0
* 治験担当医師による判断

重篤な有害事象（死亡以外）を発現した患者全例の症例叙述は、試験 98 の治験総括報告書に記載されている（試験 98 の治験総括報告書 11.4 項参照）。

2.1.8 治験薬の減量

2.1.8.1 試験 58

試験 58 ではバンデタニブを開始用量 300 mg で投与し、試験中に減量してよいこととした。一部の患者では毒性に対処するため 200 mg 又は 100 mg まで減量したが、全例が 300 mg で投与を開始したため、本試験内で用量別に安全性プロファイルを比較することはできない。

投与中断（治験実施計画書で許可）の期間も含め、バンデタニブの平均総曝露期間は 74.9 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 73.5 週間であり、総曝露期間の 98 %に相当した。バンデタニブ群の 109 例（47.2%）及びプラセボ群の 15 例（15.2%）が投与を中断した。治験薬の減量及び投与中止について図 8に要約して示す。

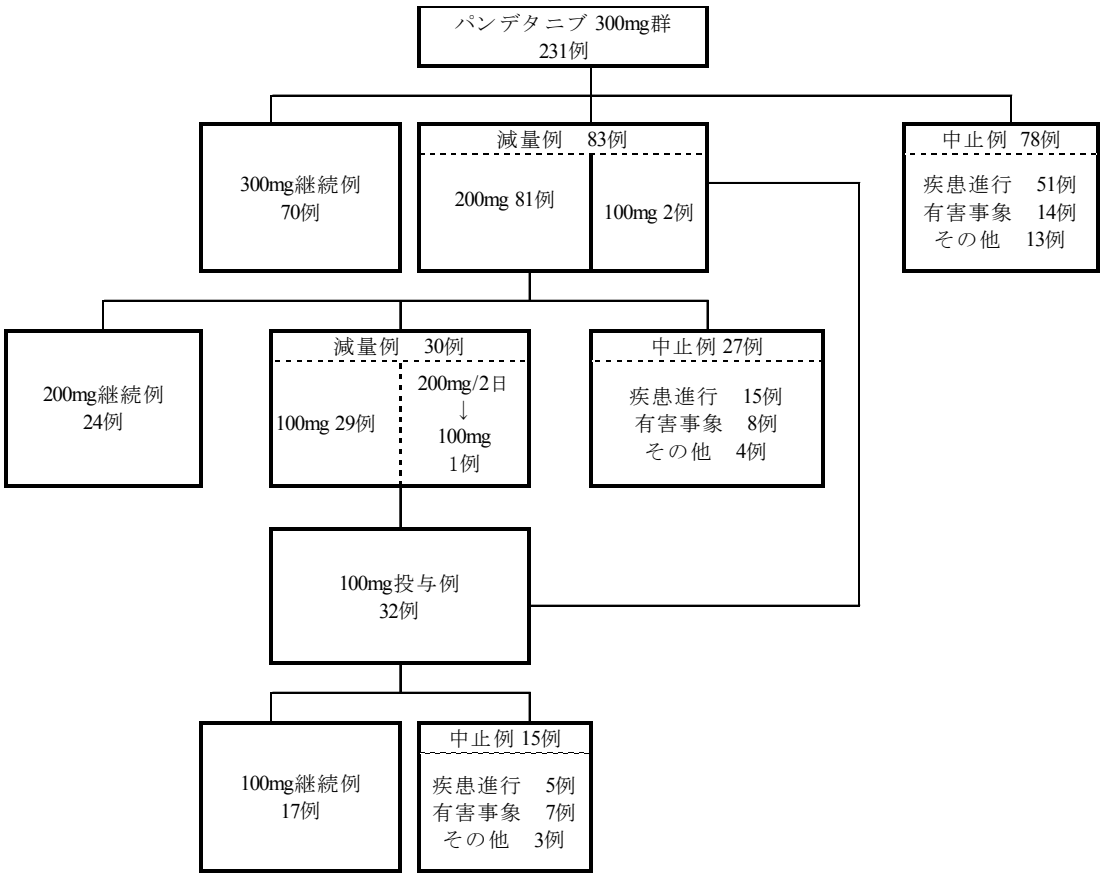


図 8 試験 58 における治験薬の減量及び投与中止

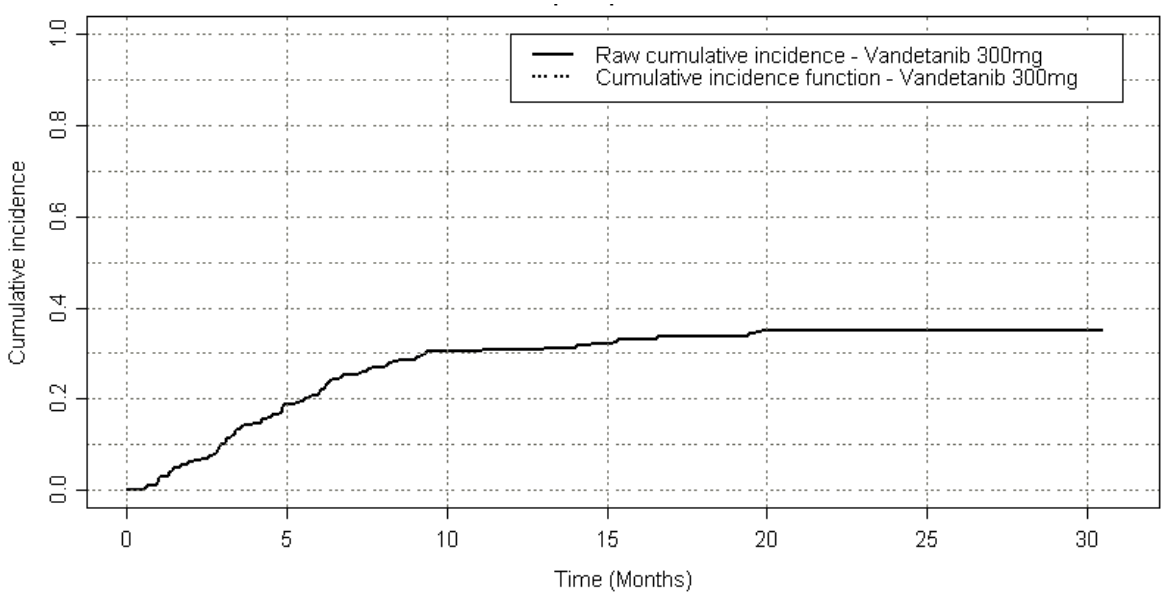
試験 58 の治験総括報告書 表 11.3.1.7、Appendix 12.2.1.1.2 及び Appendix 12.2.5.1.1 から引用。

バンデタニブの投与状況に関する情報を以下に要約する（試験 58 の治験総括報告書 表 11.3.1.7 参照）。なお、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（試験 58 の治験総括報告書 表 11.3.6.1.2.1 参照）。

- 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（22.1%）が病勢進行のため投与を中止した。中止例のうち 14 例（6.1%）は有害事象が原因で減量することなく投与を中止し、13 例（5.6%）は他の理由で中止した。残る 83 例は無作為割付けされたバンデタニブの投与を 300 mg で開始したが、のちに減量した。
- 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、8 例（3.5%）は有害事象により、また 4 例（1.7%）はその他の理由により投与を中止した。
- 200 mg/日に減量した患者のうち 30 例（13.0%）がさらなる減量を要した。このうち 29 例は直接 100 mg/日に減量し、1 例は 200 mg/日の隔日投与に減量後、100 mg/日に変更した（これは治験実施計画書に規定の減量法ではない）。

バンデタニブ群の 231 例中 29 例（12.6%）が有害事象により投与を中止した。その中には盲検期に有害事象が始まった患者が 1 例いたが、中止したのは非盲検期になってからであった。29 例中 14 例（48.2%）は減量することなく直接中止した。残る 15 例中 8 例は 200 mg/日で投与中に中止し、7 例は 100 mg/日で投与中に中止した。

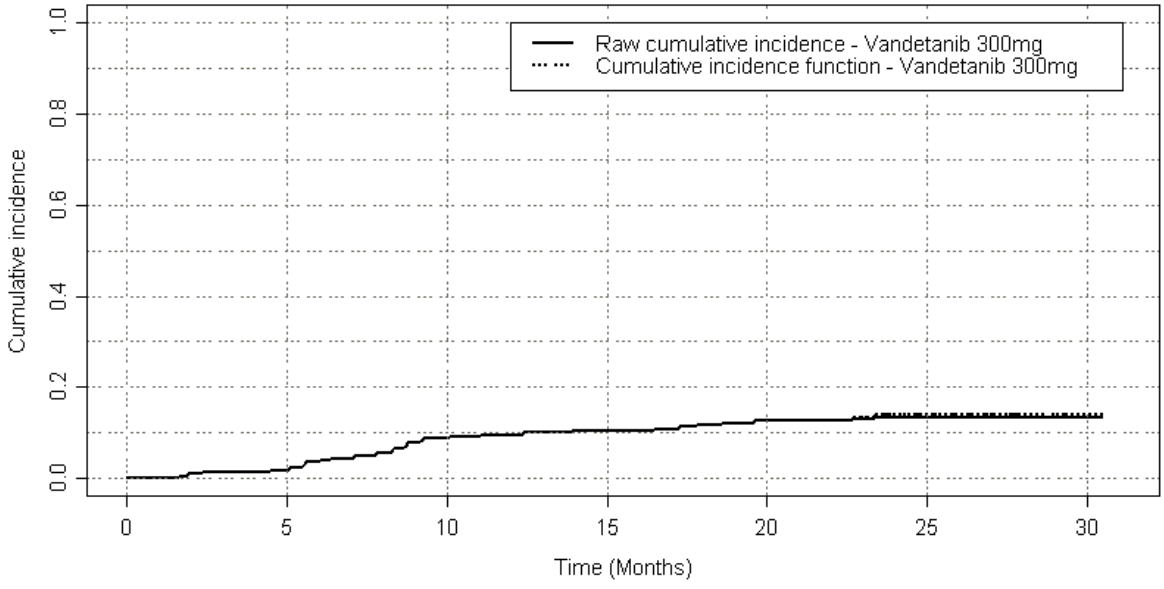
試験 58 における 200 mg 及び 100 mg への初回減量の累積発現率をそれぞれ図 9及び図 10に示す。200 mg への減量は投与開始後 10 カ月以内に行われることが多かった。200 mg に減量した患者の 200 mg での投与期間中央値は 23 週間（163 日、範囲 3～801 日）であり、減量が副作用に対処しつつバンデタニブ投与を継続させるための有効な手段であることが示唆された。100 mg まで減量した患者の同用量での投与期間中央値は 29 週間であった。



Raw cumulative incidence - the cumulative percentage of patients with the event over time.
Cumulative incidence function - estimate of the cumulative percentage of patients with the event over time if patients were not lost to follow-up and were not still in follow-up at data cut-off.

図 9　　試験 58 における 200 mg への初回減量の累積発現率（安全性解析対象集団）

第 5 部 3.5.3.2 項　図 2.7.4.2.2.3.11. から引用。



Raw cumulative incidence - the cumulative percentage of patients with the event over time.
Cumulative incidence function - estimate of the cumulative percentage of patients with the event over time if patients were not lost to follow-up and were not still in follow-up at data cut-off.

図 10　　試験 58 における 100 mg への初回減量の累積発現率（安全性解析対象集団）

第 5 部 3.5.3.2 項　図 2.7.4.2.2.3.12 から引用。

2.1.8.2　試験 98

試験 98 でもバンデタニブを開始用量 300 mg で投与し、試験中に減量してよいこととした。1 例が中等度腎機能障害のため 200 mg で投与開始した以外は、全例が 300 mg で投与を開始した。7 例（50.0%）で毒性に対処するため 200 mg 又は 100 mg まで減量した。

データカットオフ（2013 年 12 月 10 日）時点では、投与中断（治験実施計画書で許可）の期間も含め、バンデタニブの平均総曝露期間は 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。11 例（78.6%）でバンデタニブの投与を中断した（試験 98 の治験総括報告書　表 11.3.1.2 参照）。治験薬の減量及び投与中止について図 11に要約して示す。

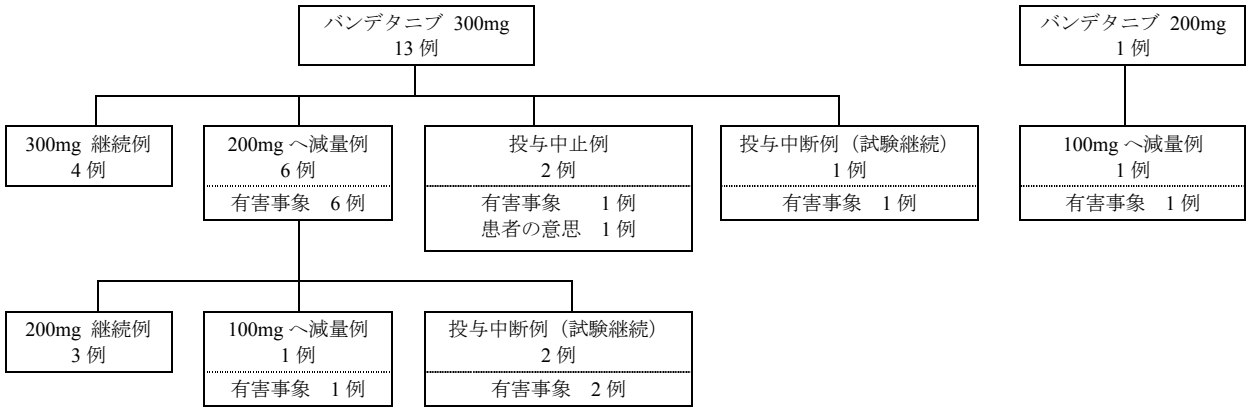


図 11　試験 98 における治験薬の減量及び投与中止（データカットオフ日：2013 年 12 月 10 日）

試験 98 の治験総括報告書　Appendix 12.2.5.2 から引用。

バンデタニブの投与状況に関する情報を以下に要約する（試験 98 の治験総括報告書 Appendix 12.2.5.2 参照）。

- 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ている。残る 2 例（14.3%）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 で投与開始した 1 例も有害事象により 100mg に減量した。

また、表 58に減量、中断及び中止に至った有害事象の詳細を示した。これらの有害事象のうち、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。

表 58　減量、中断及び中止に至った有害事象（データカットオフ日：2013 年 12 月 10 日）

症例番号	PT	有害事象発現時の用量	減量/中断後の用量	減量/中断/中止	減量/中断/中止日(投与xx日目)	CTCAEグレード	重篤(Y/N)	転帰
[redacted]	尿路感染	300 mg	0 mg	中断	13	2	N	回復
[redacted]	高血圧	300 mg	200 mg	減量	198	2	N	未回復
[redacted]	血中アルカリホスファターゼ増加	300 mg	0 mg	中断	23	2	N	回復
[redacted]	皮膚障害	300 mg	200 mg	減量	107	3	N	未回復
[redacted]	胃炎	200 mg	0 mg	中断	193	1	N	未回復
[redacted]	下痢	300 mg	0 mg	中断	364	2	N	未回復
[redacted]	食欲減退	300 mg	0 mg	中断	364	1	N	未回復
[redacted]	下痢	300 mg	200 mg	減量	71	3	N	未回復
[redacted]	倦怠感	200 mg	0 mg	中断	251	1	N	未回復
[redacted]	低マグネシウム血症	200 mg	0 mg	中断	251	1	N	未回復
[redacted]	腎機能障害	200 mg	0 mg	中断	251	1	N	未回復
[redacted]	腎機能障害	200 mg	0 mg	中断	17	2	N	未回復
[redacted]	発疹	200 mg	100 mg	減量	109	3	N	未回復
[redacted]	腎機能障害	200 mg	0 mg	中断	172	2	N	未回復
[redacted]	腎機能障害	200 mg	0 mg	中断	255	2	N	未回復
[redacted]	倦怠感	300 mg	200 mg	減量	154	3	N	未回復
[redacted]	腹水	0 mg[a]	200 mg	減量	154	3	Y	未回復
[redacted]	高血圧	300 mg	0 mg	中断	156	3	N	未回復
[redacted]	倦怠感	300 mg	100 mg	減量	210	3	N	未回復
[redacted]	粘膜びらん	300 mg	200 mg	減量	36	3	N	回復
[redacted]	粘膜浮腫	0 mg[b]	200 mg	減量	36	3	N	回復
[redacted]	回転性めまい	300 mg	0 mg	中断	86	1	N	未回復
[redacted]	間質性肺疾患	300 mg	0 mg	中止	225	3	Y	未回復
[redacted]	喉頭炎	300 mg	0 mg	中断	175	2	N	未回復
[redacted]	嘔吐	300 mg	0 mg	中断	73	2	N	回復
[redacted]	食欲減退	300 mg	0 mg	中断	73	2	N	回復
[redacted]	角膜炎	300 mg	0 mg	中断	165	2	N	未回復
[redacted]	下痢	300 mg	200 mg	減量	101	2	N	回復
[redacted]	発疹	300 mg	0 mg	中断	142	3	N	未回復
[redacted]	発疹	300 mg	0 mg	中断	170	3	N	未回復

9 項付録表 49 より引用。
a　倦怠感で投与中断中に発現
b　粘膜びらんで投与中断中に発現
MedDRA/J ver 16.1

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、投与中断（治験実施計画書で許可）の期間も含め、バンデタニブの平均総曝露期間は 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。11 例（78.6%）でバンデタニブの投与を中断した（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〕　表 11.3.1.2 参照）。治験薬の減量及び投与中止について図 12に要約して示す。

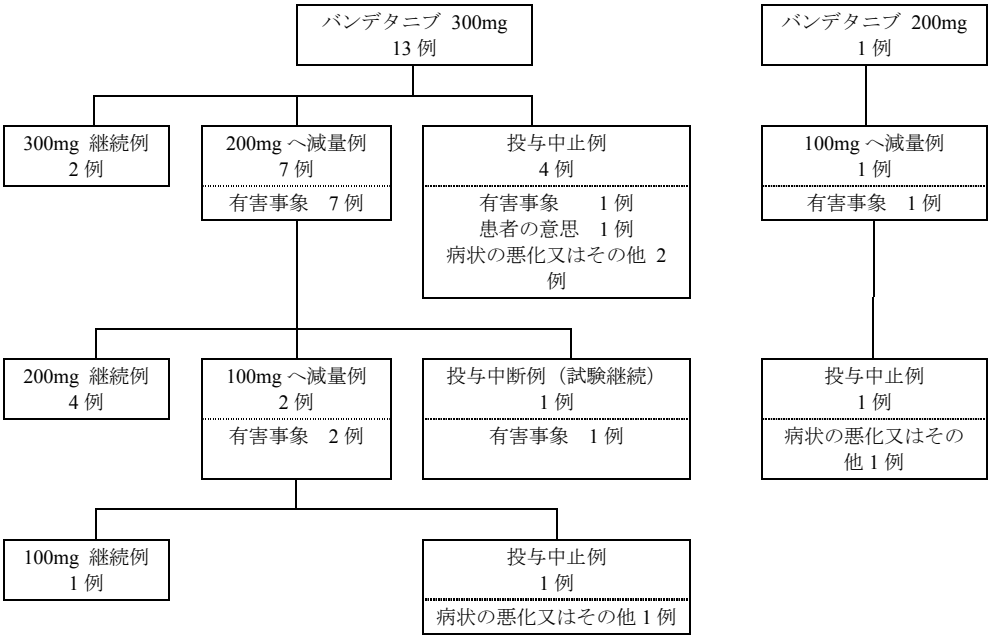


図 12　　試験 98 における治験薬の減量及び投与中止（データカットオフ日：2014 年 7 月 22 日）

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）　Appendix 12.2.5.2 から引用。

バンデタニブの投与状況に関する情報を以下に要約する（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］Appendix 12.2.5.2 参照）。

- 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 100 mg 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 100 mg 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。

また、表 59に減量、中断及び中止に至った有害事象の詳細を示した。これらの有害事象のうち、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。

表 59　減量、中断及び中止に至った有害事象（データカットオフ日：2014 年 7 月 22 日）

症例番号	PT	有害事象発現時の用量	減量/中断後の用量	減量/中断/中止	減量/中断/中止日(投与 xx 日目)	CTCAE グレード	重篤 (Y/N)	転帰
[redacted]	倦怠感	200 mg	0 mg	中断	355	2	Y	回復
[redacted]	尿路感染	300 mg	0 mg	中断	13	2	N	回復
[redacted]	高血圧	300 mg	200 mg	減量	198	2	N	未回復
[redacted]	下痢	300 mg	0 mg	中断	364	2	N	未回復
[redacted]	下痢	300 mg	0 mg	中断	534	2	N	未回復
[redacted]	胃炎	200 mg	0 mg	中断	193	1	N	未回復
[redacted]	血中アルカリホスファターゼ増加	300 mg	0 mg	中断	23	2	N	回復
[redacted]	食欲減退	300 mg	0 mg	中断	364	2	N	未回復
[redacted]	食欲減退	300 mg	0 mg	中断	450	2	N	未回復
[redacted]	発疹	300 mg	200 mg	減量	107	3	N	未回復
[redacted]	下痢	300 mg	200 mg	減量	71	3	N	未回復
[redacted]	倦怠感	200 mg	0 mg	中断	251	1	N	未回復
[redacted]	発熱	200 mg	0 mg	中断	500	1	N	回復
[redacted]	腎盂腎炎	200 mg	0 mg	中断	558	3	Y	未回復
[redacted]	低マグネシウム血症	200 mg	0 mg	中断	251	1	N	未回復
[redacted]	血尿	200 mg	0 mg	中断	456	1	N	回復
[redacted]	腎機能障害	200 mg	0 mg	中断	251	1	N	未回復
[redacted]	発声障害	200 mg	0 mg	中断	500	1	N	回復
[redacted]	腎機能障害	200 mg	0 mg	中断	17	2	N	未回復
[redacted]	腎機能障害	200 mg	0 mg	中断	172	2	N	未回復
[redacted]	腎機能障害	200 mg	0 mg	中断	255	2	N	未回復
[redacted]	腎機能障害	200 mg	0 mg	中断	333	2	N	未回復
[redacted]	発疹	200 mg	100 mg	減量	109	3	N	未回復
[redacted]	腹水	0 mg[a]	200 mg	減量	154	3	Y	未回復
[redacted]	疲労	300 mg	200 mg	減量	154	3	Y	未回復
[redacted]	疲労	300 mg	100 mg	減量	210	3	Y	未回復
[redacted]	高血圧	300 mg	0 mg	中断	156	3	N	未回復

表 59　減量、中断及び中止に至った有害事象（データカットオフ日：2014 年 7 月 22 日）

症例番号	PT	有害事象発現時の用量	減量/中断後の用量	減量/中断/中止	減量/中断/中止日(投与xx 日目)	CTCAE グレード	重篤 (Y/N)	転帰
[redacted]	粘膜びらん	300 mg	200 mg	減量	36	3	N	回復
[redacted]	粘膜浮腫	0 mg[b]	200 mg	減量	36	3	N	回復
[redacted]	回転性めまい	300 mg	0 mg	中断	86	1	N	未回復
[redacted]	間質性肺疾患	300 mg	0 mg	中止	225	3	Y	未回復
[redacted]	喉頭炎	300 mg	0 mg	中断	175	2	N	未回復
[redacted]	角膜炎	300 mg	200 mg	減量	281	2	N	未回復
[redacted]	嘔吐	300 mg	0 mg	中断	73	2	N	回復
[redacted]	食欲減退	300 mg	0 mg	中断	73	2	N	回復
[redacted]	下痢	300 mg	200 mg	減量	101	2	N	回復
[redacted]	発疹	300 mg	100 mg	減量	198	3	N	未回復

9 項付録表 49’より引用。
a　疲労で投与中断中に発現
b　粘膜びらんで投与中断中に発現
MedDRA/J ver 17.0

2.1.9　有害事象による投与中止

2.1.9.1　試験 58

表 60に、試験 58 で有害事象によりバンデタニブ 300 mg 又はプラセボの投与を中止した患者を要約して示す。複数の有害事象により中止した場合、すべての有害事象を列挙した。

表 60　試験 58 において投与中止に至った有害事象の発現例（盲検期、安全性解析対象集団）

SOC／PT	バンデタニブ 300 mg (231 例)	プラセボ (99 例)	合計例数（%） (330 例)
有害事象による中止例数（%）	28 (12.1)	3 (3.0)	31 (9.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (3.5)	0 (0.0)	8 (2.4)
無力症	4 (1.7)	0 (0.0)	4 (1.2)
疲労	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)
発熱	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)
全身健康状態低下	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
胃腸障害	7 (3.0)	2 (2.0)	9 (2.7)
下痢	2 (0.9)	1 (1.0)	3 (0.9)
嚥下障害	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
悪心	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
膵炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)

表 60　　試験 58 において投与中止に至った有害事象の発現例（盲検期、安全性解析対象集団）

SOC／PT	バンデタニブ 300 mg (231 例)	プラセボ (99 例)	合計例数（%） (330 例)
腹膜炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
小腸穿孔	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
嘔吐	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
胃腸出血	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
臨床検査	4 (1.7)	0 (0.0)	4 (1.2)
血中クレアチニン増加	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)
心電図ＱＴ延長	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)
心機能検査異常	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (1.7)	0 (0.0)	4 (1.2)
乳び胸	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
咳嗽	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
発声障害	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
呼吸困難	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
肺臓炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	4 (1.7)	0 (0.0)	4 (1.2)
発疹	3 (1.3)	0 (0.0)	3 (0.9)
湿疹	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
光線過敏性反応	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
そう痒症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
血管障害	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)
高血圧	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)
末梢性虚血	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
神経系障害	1 (0.4)	1 (1.0)	2 (0.6)
末梢性感覚運動ニューロパチー	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
失神	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
眼障害	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
霧視	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
関節痛	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
胚細胞癌	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
心臓障害	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
左脚ブロック	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
顎の骨折	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)

試験 58 の治験総括報告書　表 51 から引用。
複数の有害事象により中止した患者はそれぞれの PT で計上。
a　バンデタニブ群における頻度の高い順に器官大分類別を並べ、その中で頻度の高い順に PT を並べて該当する例数（%）を示してある。

有害事象により中止に至った患者の割合は、バンデタニブ群（12.1%）でプラセボ群（3.0%）に比し高かった。

バンデタニブ群でよくみられた中止に至った有害事象は、無力症（4 例、1.7%）及び発疹（3 例、1.3%）であった。2 例（0.9%）で報告された中止に至った有害事象は、疲労、発熱、下痢、血中クレアチニン増加、心電図 QT 延長、及び高血圧であった。プラセボ群で中止に至った有害事象は、すべて 1 例（1.0%）での発現であり、具体的には下痢、胃腸出血、失神、左脚ブロック、及び顎の骨折であった。

バンデタニブ群の有害事象による中止例 28 例のうち、中止後も重篤な有害事象が消失しなかったのは 5 例だけであった。そのうち 4 例の重篤な有害事象はバンデタニブの投与に関連すると考えられた。その内容は、1 例が CTCAE グレード 3 の末梢性感覚運動ニューロパチー、1 例が CTCAE グレード 4 の霧視、1 例が CTCAE グレード 3 の光線過敏性反応、残る 1 例は CTCAE グレード 4 の無力症で、その後に誤嚥性肺炎で死亡した。残り 1 例は胚細胞癌を発症したが、治験担当医師により治験薬に関連なしと判断された。

有害事象により投与中止に至った患者全例の症例叙述は、試験 58 の治験総括報告書 11.3 項にある。

2.1.9.2　試験 98

有害事象により中止に至った患者は 1 例（7.1%）のみであった。患者はバンデタニブ投与開始 224 日後に CTCAE グレード 3 の ILD によりバンデタニブの投与を中止した。データカットオフ時点では症状は未回復であったが、その後回復した（詳細は2.1.2.21.2項参照）。

2.1.10　その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象は特定されなかった。

2.1.11　器官別又は症候群別有害事象の解析

2.1.11.1 試験 58

試験 58 の盲検期に発現した有害事象を SOC 別に検討したところ、よくみられた有害事象の SOC は「皮膚及び皮下組織障害」並びに「胃腸障害」であった。バンデタニブ群ではほとんどの SOC で事象発現率がプラセボ群に比し高かったが、例外として「筋骨格系及び結合組織障害」及び「血液及びリンパ系障害」の発現率はプラセボ群のほうが高かった。心イベントの発現率は両投与群で同程度であった（試験 58 の治験総括報告書　表 11.3.2.2.1 参照）。

試験 58 においてバンデタニブ群でより高頻度に発現した有害事象、バンデタニブ臨床プログラムの他の試験で認められた有害事象、並びに EGFR/VEGFR 阻害薬一般に伴う有害事象については、それぞれ2.1.2項、2.1.3項、2.1.4項で論じている。これらの有害事象以外に、バンデタニブ群で全般的に発現率が高い SOC は以下のとおりである。

- 感染症及び寄生虫症（バンデタニブ群 49.8%、プラセボ群 36.4%）

試験 58 の盲検期に、バンデタニブ群の 8 例（3.5%）で肺炎が報告されたが、プラセボ群では報告がなかった。誤嚥性肺炎（SOC：呼吸器、胸郭および縦隔障害）が各群で 1 例報告された。報告された胸部 X 線像で胸水又は限局性浸潤が認められたが、間質性浸潤は認められなかった。

肺炎はバンデタニブ群でより高頻度であったものの、バンデタニブが肺炎の原因となったことを示す十分なデータはない。肺炎の発現例はすべて甲状腺切除術歴、頚部郭清術歴、又は頚部放射線照射歴があったため、嚥下困難があり、結果的に肺炎のリスクが高くなっていた。呼吸器感染（PT の上気道感染、インフルエンザ、気管支炎、肺炎、ウイルス性上気道感染、肺感染、気道感染、ウイルス性肺炎、誤嚥性肺炎）の有症率プロットによると、両投与群の呼吸器感染の有症率は同程度であった（第 5 部 3.5.3.2 項　表 2.7.4.2.1.2.25、　図 2.7.4.2.2.1.8、図 2.7.4.2.2.2.9 及び図 2.7.4.2.2.3.8 参照）。

- 腎及び尿路障害（バンデタニブ群 24.7%、プラセボ群 10.1%）

バンデタニブ群では 4 例に腎不全が、プラセボ群では 1 例に腎不全が発現した。しかしいずれの症例も治験薬以外の他の要因が関与しているか、又は他の事象から二次的に発現したものであった。プラセボ群の症例は嘔吐に続発し、バンデタニブ群の症例は高カルシウム血症、脱水、下痢又は既存の糖尿病を伴う中等度腎機能不全から派生したものであった。バンデタニブ群の 1 例が尿細管間質性腎炎を発症し、生検で診断が下された。この生検で、糸球体は正常であったが尿細管間質に多形核浸潤が認められた。好酸球は認められず、尿細管間質にカルシウムが沈着していた。以上の所見は薬剤に対するアレルギー反応ではなく、カルシウム沈着に対する物理的反応を示唆していると考えられる。同事象は消失して患者は低用量でバンデタニブの投与を再開し、腎臓関連の事象が再発することはなかった。

バンデタニブは血清クレアチニンを上昇させることがわかっており、これは有機カチオン輸送体 2（OCT2）トランスポーターの阻害による可能性がある。この点については3.2.2項で詳しく論じる（臨床薬理試験 2.7.2、非臨床試験の概括評価 2.4.3.5 項及び 2.4.5.7 項も参照）。

- 肝胆道系障害（バンデタニブ群 3.9%、プラセボ群 1.0%）

試験 58 の盲検期に、バンデタニブ群で胆石症が 4 例、胆嚢炎が 1 例及び胆管結石が 1 例に発現したが、プラセボ群では報告がなかった。この 6 例中 5 例に肝転移があった。非盲検期にはさらに 1 例で胆管炎が発現した。非臨床試験では、バンデタニブを高用量で投与したラットに胆管炎が認められているが、ヒトの胆嚢炎と同一の機序で発症するのかどうかはわかっていない（薬理試験の概要文 2.6.2 参照）。臨床試験において、肝転移又は胆嚢転移がない患者で胆管炎の報告はない。

2.1.11.2 試験 98

発現した有害事象を SOC 別に検討したところ、よくみられた有害事象の SOC は「皮膚及び皮下組織障害」並びに「胃腸障害」であった。（試験 98 の治験総括報告書　表 11.3.2.2.1 参照）。

試験 98 においてより高頻度に発現した有害事象、バンデタニブ臨床プログラムの他の試験で認められた有害事象、並びに EGFR/VEGFR 阻害薬一般に伴う有害事象については、それぞれ2.1.2項、2.1.3項、2.1.4項で論じている。データカットオフ（2013 年 12 月 10 日）時点において、これらの有害事象以外に、全般的に発現率が高い SOC は以下のとおりである。

- 一般・全身障害および投与部位の状態（71.4%）

浮腫及び発熱が各 3 例（21.4%）で報告されたが、いずれも CTCAE グレード 2 以下であった。

- 感染症及び寄生虫症（64.3%）

鼻咽頭炎が 3 例（21.4%）で報告されたが、いずれも CTCAE グレード 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）時点の解析においては、以下のとおりである。

- 一般・全身障害および投与部位の状態（71.4%）

疲労、浮腫及び発熱が各 4 例（28.6%）、倦怠感が 3 例（21.4%）で報告されたが、疲労の 1 例が CTCAE グレード 3 に該当したが、それ以外はいずれも CTCAE グレード 2 以下であった。

- 感染症及び寄生虫症（78.6%）

鼻咽頭炎及び爪囲炎が各 3 例（21.4%）で報告されたが、いずれも CTCAE グレード 1 であった。

2.2　個別有害事象の文章による説明

発現時期を問わず（すなわち、無作為割付け例の観察期間前及び観察期間中、盲検期中、非盲検期中、追跡調査期間中又は追跡調査終了直後に発現した事象を含め）、死因を問わない死亡例、重篤な有害事象の発現例、又は有害事象による投与中止例についての症例叙述は、第 5 部 3 項臨床試験報告書中の各試験の治験総括報告書に掲載されている。

3　臨床検査値の評価

試験 58 のデータから、バンデタニブ群で平均ヘモグロビン値が高く、CTCAE グレード 3 以上のヘモグロビン減少の発現率が低いことが明らかになったが、試験 98 では、特に重要と考えられる傾向は認められなかった。

試験 58 では、バンデタニブ群では肝トランスアミナーゼ上昇例が多かった。ALT 上昇のほとんどは CTCAE グレード 1 又は 2 であり、投与継続中又は投与中断後に回復した。バンデタニブ群の 4 例に CTCAE グレード 3 の ALT 上昇が認められた。ALT が基準値上限の 3 倍超かつ血清ビリルビンが基準値上限の 2 倍超となった例はなかった。ALT 上昇のみが原因でバンデタニブの投与を中止した例はなかった。クレアチニン増加はバンデタニブ群でプラセボ群に比し多かったが、その差をもたらしたのはほとんどが CTCAE グレード 1 の事象であり、バンデタニブ群で 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。これらの変動はクレアチニン輸送の変化によるもの、あるいは血液量減少、電解質失調、又は腎結石症等の事象から派生した可能性がある。試験 98 では、CTCAE グレード 3 以上の ALT は認められなかった。CTCAE グレード 2 の ALT 上昇が認められた 2 例は、バンデタニブの投与を変更することなく正常値又はグレード 1 の ALT 上昇に戻った。ALT 上昇が原因のバンデタニブ投与中止例はなかった。投与開始時点から腎機能障害を有していた 1 例で CTCAE グレード 3 のクレアチニン増加が認められた以外は、特に重要と考えられる傾向は認められなかった。

試験 58 では、CTCAE グレード 3 又は 4 のカルシウム低値の発現率は、バンデタニブ群（5.6%）でプラセボ群（3.0%）に比し高かった。TSH 上昇もバンデタニブ群でより多く認められ、T4 補充の増加を要した患者の割合はバンデタニブ群で 49.3%に対しプラセボ群では 17.0%であった。試験 98 では、CTCAE グレード 3 以上の電解質異常は認められなかった。

試験 58 では、尿試験紙で蛋白尿が明らかになった患者の割合は、バンデタニブ群の 90.9%に対しプラセボ群は 28.3%であった。なお、有害事象として報告された蛋白尿の発現率ははるかに低

い（バンデタニブ群 10.0%、プラセボ群 2.0%）。尿試験紙で血尿（1＋以上）が明らかになった患者の割合は、バンデタニブ群の 34.2%に対し、プラセボ群は 22.2%であった。有害事象として報告された血尿の発現率は両群で同程度であった（バンデタニブ群 1.7%、プラセボ群 1.0%）。試験 98 では、尿試験紙で蛋白尿が明らかになった患者の割合は 64.3%（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〕時点の解析では 71.4%）、尿試験紙で血尿が明らかになった患者の割合は 57.1%であった。なお、有害事象として報告された発現率（蛋白尿：28.6%〔データカットオフ 2014 年 7 月 22 日時点での解析では 35.7%〕、血尿：7.1%〔データカットオフ 2014 年 7 月 22 日時点での解析では 14.3%〕）ははるかに低かった。蛋白尿及び血尿のいずれも、血圧上昇や他の腎関連事象の発現リスクが高くなることは予測できず、それ以上の臨床的な意味はなかった。

以下の項では、臨床検査値を血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査の別に提示する。各検査に関する項では、平均値の推移、個人別の推移、個々の臨床的に重要な異常について検討する。

3.1 血液学的検査

血液学的検査結果を、ヘモグロビンとそれ以外の項目に分けて以下に提示する。表 61に、試験 58 の盲検期における CTCAE グレード 3 又は 4 の血液学的検査値の発現状況を示す。なお、試験 98 では CTCAE グレード 3 又は 4 となった血液学的検査値はなかった（試験 98 の治験総括報告書　表 11.3.7.1.3 参照）。

表 61　試験 58 における CTCAE グレード 3 又は 4 の血液学的検査値の発現状況（盲検期、安全性解析対象集団）

安全性臨床検査項目	バンデタニブ 300 mg (231 例)	プラセボ (99 例)	合計 (330 例)
APTT	16 (6.9)	5 (5.1)	21 (6.4)
リンパ球絶対数	38 (16.5)	17 (17.2)	55 (16.7)
好中球絶対数	1 (0.4)	2 (2.0)	3 (0.9)
Hb	1 (0.4)	2 (2.0)	3 (0.9)
INR	22 (9.5)	4 (4.0)	26 (7.9)
白血球数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)

試験 58 の治験総括報告書　表 11.3.7.1.4 から引用。

3.1.1 ヘモグロビン

試験 58 におけるヘモグロビンの平均増加量は男女で 6～15 g/dL であり、治験薬の投与期間によって異なった。バンデタニブ群の 1 例（0.4%）及びプラセボ群の 2 例（2.0%）で CTCAE グレード 3 のヘモグロビン値低下が認められた。バンデタニブ投与例におけるヘモグロビン値変動の機序は、肝臓のエリスロポエチン産生亢進による可能性が大きい（Tam et al 2006）。

バンデタニブ群では 28 例でヘモグロビン値が 180 g/L 以上となり、プラセボ群では 1 例が 180 g/L 超となった。プラセボ群でヘモグロビン値が 200 g/L 以上になった例はなかった。ヘモグロビン値が 180 g/L 超となった患者の 1 例は一過性脳虚血発作を発現していた。

試験 98 における平均増加量は、データカットオフ（2013 年 12 月 10 日）時点において、男女で 3～14 g/L、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 8～14 g/L であり、治験薬の投与期間によって異なった。CTCAE グレード 3 以上のヘモグロビン値低下又は増加は認められず、ヘモグロビン値が 180 g/L 以上となった患者は 1 例のみであった。特に重要と考えられる傾向も認められなかった。

3.1.2　その他の血液学的検査項目

試験 58 で、ヘモグロビン以外の血液学的検査項目の平均値の推移に重要な差は認められなかった。国際標準化比（INR）を除き、盲検期における CTCAE グレード 3 又は 4 の血液学的検査値の発現率は両投与群で似ていた。

INR については、グレード 3 又は 4 の値が認められた患者がバンデタニブ群で 22 例（9.5%）に対し、プラセボ群では 4 例（4.0%）であった。1 施設（[redacted]）では、8 例を無作為割付けし、そのうち 7 例（プラセボ群 2 例、バンデタニブ群 5 例、20 日以内の期間中に全例が初回投与を受けた）で 60 週又は 72 週の採血時にグレード 3 の PTT 及び／又は INR の上昇が単発的に認められた。この結果からは、当該施設で 60 週及び 72 週の時点で凝固指数に影響を及ぼす外因性要因（例えば血液検体の取扱い方）が存在した可能性が考えられる。バンデタニブ群で CTCAE グレード 3 の INR 上昇が認められた 22 例のうち、5 例はクマジン又はクマリン誘導体の投与を受けており、4 例が施設 [redacted] の患者であった。残る 13 例の CTCAE グレード 3 の INR 上昇は単発的な事象であり、上昇後の検査で複数回にわたり正常値が認められていた（1 例のみ、IRN 上昇が認められたのが最終検査時であった）。この INR 上昇の 13 例で、バンデタニブの投与に関する変更はなかった。したがって、単発的な CTCAE グレード 3 の INR 上昇の多くは外因性要因によるものと思われ、またバンデタニブ群で発現率が高くなったのは無作為割付けされた治療の投与期間がより長かったこと、また試験での INR 評価回数が多かったことによると考えられる。詳細については試験 58 の治験総括報告書 Appendix 12.2.8.2.3.1、Appendix 12.2.5.1.1 及び Appendix 12.2.7.1.2.1 を参照のこと。

バンデタニブ群で CTCAE グレード 3 の INR 上昇が認められた 2 例は、出血性の有害事象も発現していた。そのうち 1 例はクマジン投与中に鼻出血、舌血腫、及び血尿が発現し、もう 1 例は CTCAE グレード 1 の喀血が 1 日あったが、当該有害事象発現時点で凝固指数は正常であった。INR 上昇に加えて出血関連の有害事象が発現した患者の数は、バンデタニブ群とプラセボ群で同等（3 例）であった（試験 58 の治験総括報告書　Appendix 12.2.7.1.1.1、Appendix 12.2.7.1.2.1、Appendix 12.2.8.2.1.1 及び Appendix 12.2.8.2.2.1 参照）。

試験 98 では、ヘモグロビンを含め血液学的検査項目の平均値の推移に重要な傾向は認められなかった。CTCAE グレード 3 又は 4 となった血液学的検査値は認められなかった。なお、試験 98 では INR の測定は行っていなかった。

3.2　血液生化学的検査

本項では血液生化学的検査結果を、肝機能、腎機能、電解質及び TSH の項目に分けて提示する。表 62に試験 58 の盲検期における CTCAE グレード 3 又は 4 の血液生化学的検査値の発現状況を、表 63及び表 64に試験 98 における CTCAE グレード 3 又は 4 の血液生化学的検査値の発現状況を示す。

表 62　試験 58 における CTCAE グレード 3 又は 4 の血液生化学的検査値の発現状況（盲検期、安全性解析対象集団）

安全性臨床検査項目	バンデタニブ 300 mg (231 例)	プラセボ (99 例)	合計 (330 例)
ALP	1 (0.4)	1 (1.0)	2 (0.6)
ALT	4 (1.7)	0 (0.0)	4 (1.2)
AST	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アルブミン	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
CO2	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
カルシウム	15 (6.5)	3 (3.0)	18 (5.5)
-高値	2 (0.9)	1 (1.0)	3 (0.9)
-低値	13 (5.6)	3 (3.0)	16 (4.8)
クレアチニン	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
グルコース	4 (1.7)	2 (2.0)	6 (1.8)
-高値	4 (1.7)	1 (1.0)	5 (1.5)
-低値	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
無期リン	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
マグネシウム	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
-高値	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
-低値	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
カリウム	2 (0.9)	1 (1.0)	3 (0.9)
-高値	1 (0.4)	1 (1.0)	2 (0.6)
-低値	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
ナトリウム	4 (1.7)	1 (1.0)	5 (1.5)
-高値	4 (1.7)	0 (0.0)	4 (1.2)
-低値	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
総ビリルビン	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

試験 58 の治験総括報告書　表 11.3.7.1.6 から引用。

表 63　試験 98 における CTCAE グレード 3 又は 4 の血液生化学的検査値の発現状況（データカットオフ：2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団）

安全性臨床検査項目	バンデタニブ 300 mg (14 例)
ALP	0
ALT	0
AST	0
アルブミン	0
カルシウム	0
クレアチニン	1
マグネシウム	0
カリウム	0
ナトリウム	0
総ビリルビン	0

試験 98 の治験総括報告書　表 11.3.7.1.3 から引用。

表 64　試験 98 における CTCAE グレード 3 又は 4 の血液生化学的検査値の発現状況（データカットオフ：2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団）

安全性臨床検査項目	バンデタニブ 300 mg (14 例)
ALP	0
ALT	0
AST	0
アルブミン	0
カルシウム	0
クレアチニン	1
マグネシウム	1
カリウム	0
ナトリウム	0
総ビリルビン	0

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）　表 11.3.7.1.3 及び表 11.3.7.1.4 から引用。

3.2.1　肝機能検査項目

試験 58 において、盲検期のいずれかの時点でベースラインに比べ ALT の CTCAE グレードが高くなった患者の割合は、バンデタニブ群 46%（107 例）でプラセボ群 12%（12 例）に比し高かった（試験 58 の治験総括報告書　表 11.3.7.1.5.2 参照）。盲検期にバンデタニブ群の 4 例（1.7%）で CTCAE グレード 3 の ALT 上昇が認められたが、プラセボ群では認められなかった。バンデタニブ群で CTCAE グレード 2 以上の ALT 上昇が認められた 28 例のうち、21 例はバンデタニブの投与を変更することなく正常値（18 例）又はグレード 1 の ALT 上昇（3 例）に戻った。3 例は、バンデタニブの減量又は投与中断後に ALT が正常化（2 例）又は CTCAE グレード 1 に改善した（1 例）。4 例はデータカットオフ日（2009 年 7 月 31 日）の時点でいまだに ALT が CTCAE グレード 2 であった。試験 58 で、ALT 上昇が原因のバンデタニブ投与中止例はなかった。

試験 98 では、いずれかの時点でベースラインに比べ CTCAE グレードが高くなった患者の割合は ALT で 50%（7 例）、AST で 43%（6 例）であった（試験 98 の治験総括報告書　表 11.3.7.1.3 参照）。CTCAE グレード 3 以上の ALT/AST/ビリルビン増加は認められなかった。バンデタニブ投与中に CTCAE グレード 2 となったのは 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。

試験 58 及び試験 98 ともに、ALT/AST が基準値上限の 3 倍超かつビリルビン値が基準値上限の 2 倍超となった例はなく、Hy's law の基準に合致しなかった（第 5 部 3.5.3.2 項　表 2.7.4.3.1 参照、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）　表 11.3.7.1.8 参照）。

3.2.2　腎機能

試験 58 において、平均クレアチニン値はベースラインの 73.6 µmol/L から 1 週後に 91.6 µmol/L になり、108 週まで比較的安定した状態が続いた後、若干低下した。バンデタニブ群では平均クレアチニン値がプラセボ群に比し高いレベルで推移した（試験 58 の治験総括報告書　表 11.3.7.1.1 参照）。CTCAE グレード 2 の血清クレアチニン上昇がバンデタニブ群の 6 例で認められたが、プラセボ群では認められなかった（試験 58 の治験総括報告書　表 11.3.7.1.5.7 参照）。この 6 例のうち 4 例は投与中断、減量又は投与中止により正常化したが、正常化しなかった 2 例中、1 例は複数回の腎結石症再発及び腎盂腎炎があり、1 例はデータカットオフ日時点でクレアチニン値の高値が続いていた。CTCAE グレード 3 以上のクレアチニン値上昇は認められなかった。バンデタニブを投与すると腎臓の OCT2 が阻害されるので、これによりクレアチニン上昇の一部を説明できると思われる（臨床薬理試験 2.7.2 参照）。

血中クレアチニン増加が有害事象として報告された患者はバンデタニブ群で 9 例（3.9%）であり、プラセボ群ではいなかった。このうち 2 例（0.9%）は血中クレアチニン増加という有害事象が原因でバンデタニブの投与を中止した。

試験 98 の 2013 年 12 月 10 日のデータカットオフ時点での解析では、平均クレアチニン値はベースラインの 57.0 µmol/L から 1 週後に 72.5 µmol/L になり、24 週まで（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〕時点での解析では 32 週まで）比較的安定した状態が続いた後、若干上昇した（試験 98 の治験総括報告書　表 11.3.7.1.1 参照）。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。本症例は試験参加時より腎機能障害を有していたため、バンデタニブを 200 mg に減量して投与を開始しており、腎機能障害の悪化と報告されている。投与中断を行ったが、最初のデータカットオフ（2013 年 12 月 10 日）、ならびに病勢進行によって投与中止に至るまでクレアチニン値の上昇が続いていた。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。

血中クレアチニン増加が有害事象として報告された患者は 2 例（14.3%）であった。いずれも CTCAE グレード 1 でバンデタニブの投与中止を必要としなかった。

3.2.3　電解質

両投与群の少数の患者で血清電解質異常が認められたが、下痢及び嘔吐が発現したことを考えると予想の範囲内である。最も重要な異常が認められたのは血清カルシウムであった。試験 58 において、CTCAE グレード 3 又は 4 のカルシウム低値の発現率はバンデタニブ群（5.6%）でプラセボ群（3.0%）に比し高かった。試験 58 の盲検期における有害事象としての低カルシウム血症発現は、バンデタニブ群で 25 例（10.8%）、プラセボ群で 3 例（3.0%）であり、うち CTCAE グレード 3 以上の事象がバンデタニブ群 4 例（CTCAE グレード 3：2 例、CTCAE グレード 4：2 例）で報告された。平均血清カルシウム値は 0.1 mmol/L 低下したが、血清アルブミンの 0.15 g/L の低下ではこの一部しか説明できない。無作為割付け時点でカルシウム補充を受けていた患者は各群 36%であったが、バンデタニブ群の 48%及びプラセボ群の 43%の患者が試験中にカルシウム補充を受けた。

試験 98 の 2013 年 12 月 10 日のデータカットオフ時点での解析では、CTCAE グレード 3 又は 4 の血清電解質異常は認められなかった。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）時点での解析においても、病勢進行によるバンデタニブの投与中止時の検査で CTCAE グレード 3 のマグネシウム上昇を認めた 1 例のみであった。有害事象として報告された

のは、血中カルシウム増加及び血中マグネシウム減少の各 1 例であったが、いずれも CTCAE グレード 1 であった。

3.2.4　甲状腺刺激ホルモン

バンデタニブ療法による TSH 値上昇は、切除不能な局所進行性又は転移性の遺伝性 MTC 患者にバンデタニブ 100 mg を単独投与した非盲検第Ⅱ相試験である試験 68 ですでに認められていた。試験 58 における投与群別の盲検期の TSH 中央値の推移を図 13に示す。バンデタニブ群の中央値はほぼ全評価時点でプラセボ群に比して高く、12 週時に最高値となり、その後は 1 時点を除く全時点で低下した。

ベースラインで TSH 値が正常であれば、2 回以上の追跡評価時点で TSH が基準値上限の 3 倍を超えた場合に TSH 上昇と定義できる。ベースラインで TSH が異常であれば、2 回以上の追跡評価時点で TSH がベースライン値の 3 倍を超えた場合に TSH 上昇と定義できる。この定義は、2005 年の deGroot らによる試験の結果に基づいたものである（deGroot et al 2005）。この定義に従うと、投与期間中に TSH 値が上昇した患者はバンデタニブ群で 43 例（18.6%）に対しプラセボ群で 1 例（1.0%）であった。盲検期に T4 補充量の増加が必要になった患者はバンデタニブ群で 114 例（49.3%）に対し、プラセボ群で 17 例（17.0%）であった。バンデタニブ群における TSH 上昇までの期間の中央値は 57 日（範囲 14～502 日）であった。

これらの所見は、甲状腺機能低下症という有害事象がバンデタニブ群の 15 例（6.5%）で報告されたのに対し、プラセボ群では報告がなかった点と一致している。有害事象の甲状腺機能低下症は全例がグレード 1 又は 2 であった。嗄声（PT は発声障害）はバンデタニブ群の 15 例（6.5%）及びプラセボ群の 3 例（3.0%）で報告された。

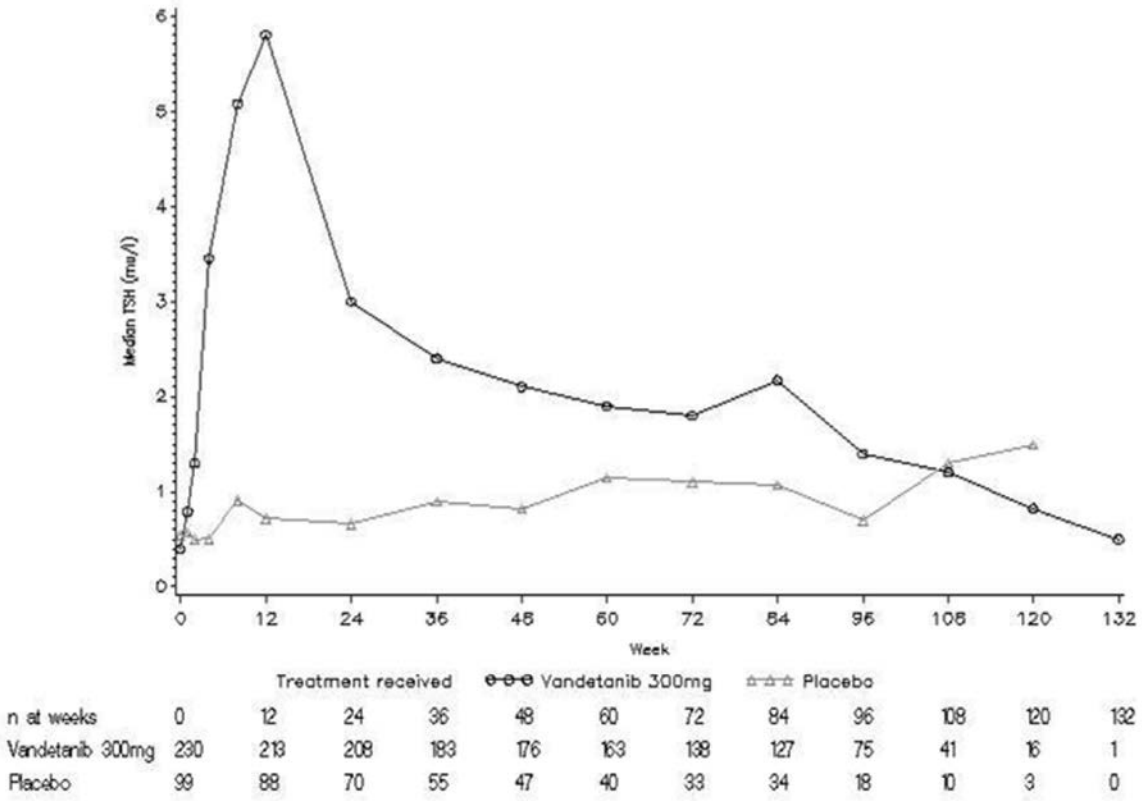


図 13　　試験 58 における血液生化学的検査—甲状腺刺激ホルモン（mu/L）の推移（盲検期、安全性解析対象集団）

試験 58 の治験総括報告書　図 11.3.7.1.3.13 から引用。

試験 98 での TSH 中央値は、投与開始後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（試験 98 の治験総括報告書　表 11.3.7.1.1 参照）。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（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）　表 11.3.7.1.1 参照）。

上記 deGroot らによる定義に従うと、投与期間中に TSH 値が上昇した患者は 3 例（21.4%）にであった。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。

甲状腺機能低下症の有害事象の報告はなかった。

3.3　　尿検査

VEGF を介したシグナル伝達阻害薬投与後は蛋白尿が頻繁に報告されている。一般に無症候性であり、投与を中止すると軽減し、重篤な腎機能障害に至ることはまれである（Kamba and McDonald 2007）。

試験 58 の盲検期に尿試験紙で蛋白尿の新規発現又は既存の蛋白尿の悪化が認められた患者はバンデタニブ群（210 例、90.9%）でプラセボ群（28 例、28.3%）に比し多く、血尿の新規発現又は既存の血尿の悪化が認められた患者もバンデタニブ群（79 例、34.2%）でプラセボ群（22 例、22.2%）に比し多かった。

有害事象としての蛋白尿の報告は、バンデタニブ群（23 例、10.0%）でプラセボ群（2 例、2.0%）に比し多かった。重篤な蛋白尿の報告はなかった。バンデタニブ群で盲検期に蛋白尿の新規発現又は既存の蛋白尿の悪化が認められた 210 例のうち、54 例（23.4%）は同時又はその後に有害事象として高血圧が発現しており、109 例（47.2%）は同時又はその後に血圧が上昇していた。

有害事象としての血尿の発現率はバンデタニブ群 4 例（1.7%）とプラセボ群 1 例（1.0%）で同程度であった。バンデタニブ投与中に血尿が発現又は既存の血尿が悪化した 79 例のうち、16 例（6.9%）が同時又はその後に有害事象として高血圧が発現しており、42 例（18.2%）は同時又はその後に血圧が上昇していた。

試験 98 の 2013 年 12 月 10 日のデータカットオフ時点では、尿試験紙で蛋白尿の新規発現が認められた患者は 9 例（64.3%）、血尿の新規発現が認められた患者は 8 例（57.1%）であった（試験 98 の治験総括報告書　表 11.3.7.1.6 参照）。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）時点では尿試験紙で蛋白尿の新規発現が認められた患者は 1 例増加し 10 例（71.4%）、血尿の新規発現が認められた患者は 8 例（57.1%）となった（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〕表 11.3.7.1.6 参照）。

2013 年 12 月 10 日のデータカットオフ時点において、有害事象としての蛋白尿が 4 例（28.6%）で報告された。重篤な蛋白尿の報告はなかった。蛋白尿の新規発現が認められた 9 例のうち、5 例（35.7%）は同時又はその後に有害事象として高血圧が発現していた。

2013 年 12 月 10 日のデータカットオフ時点において、有害事象としての血尿が 1 例（7.1%）で報告された。血尿が新規発現した 8 例のうち、3 例（21.4%）が同時又はその後に有害事象として高血圧が発現していた。

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）時点では有害事象としての蛋白尿及び血尿がそれぞれ 1 例ずつ増えて 5 例（35.7%）及び 2 例（14.3%）となった。重篤な蛋白尿の報告はなかった。蛋白尿の新規発現が認められた 10 例のうち、5 例（35.7%）は同時又はその後に有害事象として高血圧が発現していた。血尿が新規発現した 8 例のうち、3 例（21.4%）が同時又はその後に有害事象として高血圧が発現していた。

このデータから、蛋白尿又は血尿が発現した患者で高血圧のリスクが高まるとは示唆されない。

4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

試験 58 では、バンデタニブ投与群で収縮期血圧及び拡張期血圧の双方の上昇が認められ、その有意な変化の発現率もバンデタニブ群でプラセボ群に比し高かった。試験 98 でも、バンデタニブにより収縮期血圧及び拡張期血圧の双方の上昇が認められた。しかし、これらの変化が生じた患者で、バンデタニブ投与例全体と比較し虚血性心疾患、虚血性脳血管事象又は死因を問わない死亡のリスク増大につながるとは思われなかった。

治験実施計画書に定義した QT 延長は、試験 58 ではバンデタニブ群でのみ発現し、その発現率は 8.2%であった。試験 98 では発現しなかった。

バイタルサインと心電図の項、及び身体的所見の項に分けて結果を示す。バイタルサイン及び心電図の項では、傾向及び群別の推移、個々の健康被験者／患者での推移、及び個々の臨床的に重要な異常の 3 つの観点から結果を検討する。

4.1　バイタルサイン

試験 58 のベースライン時点で降圧薬を服用していなかった患者のうち、盲検期に血圧が上昇した患者は、バンデタニブ群で 223 例中 138 例（61.9%）に対しプラセボ群では 92 例中 11 例（12.0%）であった。ベースラインで降圧薬を服用していた患者のうち、盲検期に血圧が上昇した患者は、バンデタニブ群で 8 例中 5 例（62.5%）に対し、プラセボ群では 7 例中 1 例（14.3%）であった（試験 58 の治験総括報告書　表 11.3.8.1.3 参照）。

ベースライン時点で（収縮期及び／又は拡張期）血圧が高値であった患者数は両投与群で同程度であった。しかし盲検期に収縮期血圧及び／又は拡張期血圧が閾値（拡張期血圧>95 mmHg、収縮期血圧>160 mmHg）を超えて増加した患者は、バンデタニブ群でプラセボ群に比し多かった。拡張期血圧が 95 mmHg を超えた患者はバンデタニブ群で 97 例（42.0%）に対しプラセボ群で 8 例（8.1%）、収縮期血圧が 160 mmHg を超えた患者はバンデタニブ群で 44 例（19.0%）に対しプラセボ群で 3 例（3.0%）であった（試験 58 の治験総括報告書　表 11.3.8.1.4 参照）。バンデタニブ群において、拡張期血圧のベースラインからの平均増加量は 1 週時の 3.8 mmHg から 36 週時の 10.9 mmHg まで、収縮期血圧のベースラインからの平均増加量は 1 週時の 6.3 mmHg から 24 週時の 14.3 mmHg までとばらつきがあった（試験 58 の治験総括報告書　表 11.3.8.1.2 参照）。4～120 週の間は血圧が安定していた。

体重が 5%以上増加した患者及び体重が 5%以上減少した患者のいずれも、バンデタニブ群でプラセボ群に比し多かったが、バンデタニブ群の平均体重にベースラインから変化はなかった（試験 58 の治験総括報告書　図 11.3.8.1.2.1 参照）。バンデタニブ群では平均脈拍数がベースラインの 81 bpm から投与期間中には 73 bpm まで減少したが、これは臨床的に重要とはみなされなかった。体重に関して両投与群間で臨床的に重要と考えられる差はなかった。

試験 98 のベースライン時点で高血圧を合併し降圧薬を服用していた患者は 1 例のみであった。ベースライン時点で（収縮期及び／又は拡張期）血圧が高値であった患者はいなかった。2013 年 12 月 10 日のデータカットオフ時点での解析で、バンデタニブ投与中に収縮期血圧及び／又は拡張期血圧が閾値（拡張期血圧>95 mmHg、収縮期血圧>160 mmHg）を超えて増加した患者は、拡張期血圧が 10 例（71.4%）、収縮期血圧が 3 例（21.4%）であった（試験 98 の治験総括報告書　表 11.3.8.1.3 参照）。投与開始から 24 週時点において、拡張期血圧のベースラインからの平均増加量は 3 週時の 7.6 mmHg から 20 週時の 23.8 mmHg まで、収縮期血圧のベースラインからの平均増加量は 3 週時の 8.3 mmHg から 8 週時の 24.6 mmHg までとばらつきがあった（試験 98 の治験総括報告書　表 11.3.8.1.2 参照）。

試験 98 の病勢進行又は投与 56 週までのデータカットオフ（2014 年 7 月 22 日）時点での解析では、バンデタニブ投与中に収縮期血圧及び／又は拡張期血圧が閾値（拡張期血圧>95 mmHg、収縮期血圧>160 mmHg）を超えて増加した患者は、拡張期血圧が 11 例（78.6%）、収縮期血圧が 4 例（28.6%）であった（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〕　表 11.3.8.1.3 参照）。投与開始から 56 週時点において、拡張期血圧のベースラインからの平均増加量は 3 週時の 7.6 mmHg から 20 週時の 23.8 mmHg まで、収縮期血圧のベースラインからの平均増加量は 3 週時の 8.3 mmHg から 8 週時の 24.6 mmHg までとばらつきがあった（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〕　表 11.3.8.1.2 参照）。

4.2 QT 延長

バンデタニブは心電図 QT 間隔を延長させることがわかっているため、バンデタニブの臨床試験では心拍数について調整する Bazett の補正式を使った QT 間隔をモニタリングすることが規定されていた。バンデタニブ投与により平均脈拍数の変化は生じないため、Bazett 式が適切と考え、これを採用した（詳細は1.1.6.6項参照）。

表 65に、試験 58 の盲検期又は追跡調査期に QTc（Bazett 補正：QTcB）延長が認められた例について要約して示す。

表 65 試験 58 における QTc（Bazett 補正：QTcB）延長例（盲検期又は追跡調査期、安全性解析対象集団）

	安全性臨床検査項目	バンデタニブ 300 mg (231 例) 例数 (%)	プラセボ (99 例) 例数 (%)	合計 (330 例) 例数 (%)
QTc 延長	なし	212 (91.8)	99 (100.0)	311 (94.2)
	あり	19 (8.2)	0	19 (5.8)
「あり」の場合の根拠	1 回の測定値で QTcB 延長 [a]	4 (1.7)	0	4 (1.2)
	絶対値が 550 ms 以上	2 (0.9)	0	2 (0.6)
	ベースラインから 100 ms 以上増加	4 (1.7)	0	4 (1.2)
	双方	2 (0.9)	0	2 (0.6)
	連続 2 回の測定値で QTcB 延長 [b]	15 (6.5)	0	15 (4.5)
	絶対値 500 ms 以上を再確認	9 (3.9)	0	9 (2.7)
	ベースラインから 60 ms 以上増加を再確認（絶対値が 480 ms 以上）	11 (4.8)	0	11 (3.3)
	双方	5 (2.2)	0	5 (1.5)
「なし」の場合の根拠	1 回の測定値は該当したが [c]、その後の値は該当せず	26 (11.3)	1 (1.0)	27 (8.2)
	1 回の測定値は該当したが [c]、その後に測定なし	4 (1.7)	0	4 (1.2)
	延長の基準を満たした測定値なし	182 (78.8)	98 (99.0)	280 (84.8)

第 5 部 3.5.3.2 項 表 2.7.4.4.2 から引用。

a 1 回の測定値で QTcB 延長：QTcB が 550 ms 以上、又はベースラインから 100 ms 以上の延長（再確認の必要なし）

b 連続 2 回の測定値で QTcB 延長：QTcB が 500 ms 以上、550 ms 未満、又はベースラインから 60 ms 以上、100 ms 未満の延長で絶対値が 480 ms 以上

c 1 回の測定値で QTcB 延長：QTcB が 500 ms 以上、550 ms 未満、又はベースラインから 60 ms 以上、100 ms 未満の延長で絶対値が 480 ms 以上

注：QTc 延長の根拠は相互に排他的ではない。

試験 58 の盲検期又は追跡調査期に、バンデタニブ群の 19 例（8.2%）で治験実施計画書に定義する QTc 延長が認められたが、プラセボ群では認められなかった。

図 14に、盲検期における QTc（Bazett 補正）値の推移を示す。試験 58 における 4 週から 108 週までの QTc 増加量の中央値は 23～29 ms であった。

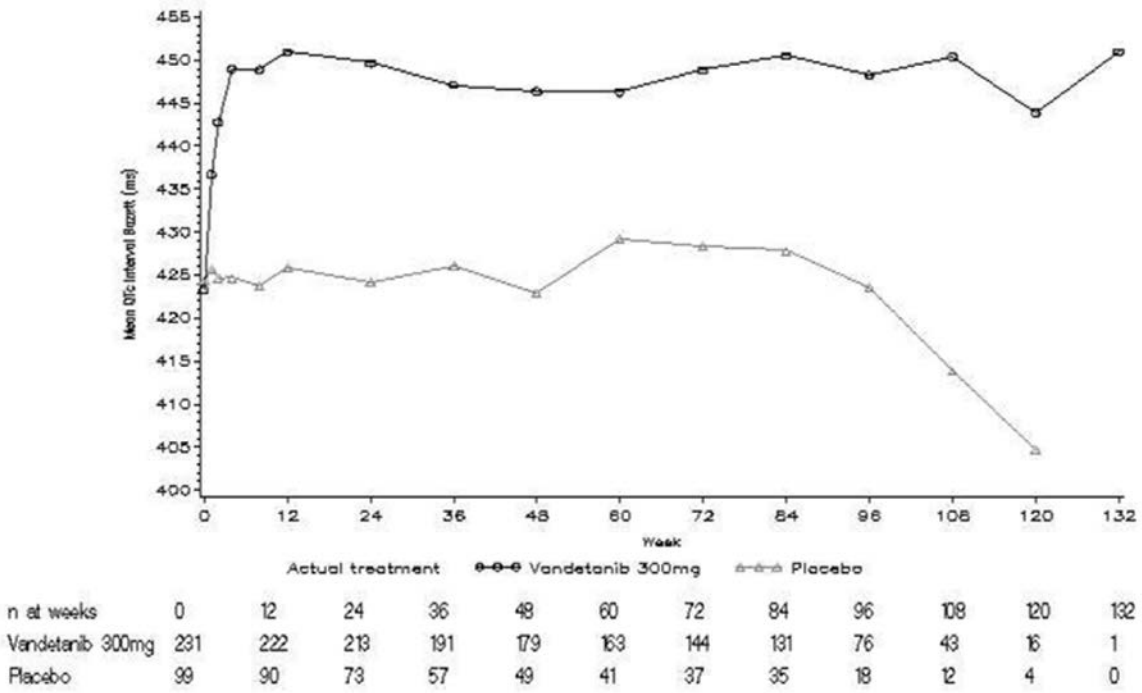


図 14　　試験 58 における QTc（Bazett 補正）値の推移（盲検期、安全性解析対象集団）

試験 58 の治験総括報告書　図 11.3.8.1.3.1 から引用。

試験 58 では、バンデタニブ群の 2 例（0.9%）で QTc が 550 ms 以上となり、4 例（1.7%）でベースラインから 100 ms 以上延長した（盲検期における 1 回測定値に基づく）（表 65参照）。バンデタニブ群の 2 例（0.9%）が心電図 QT 延長という有害事象のために投与を中止した。この 2 例はいずれも治験実施計画書に定義する QTc 延長の基準を満たしていた。さらに、バンデタニブ群の 1 例で CTCAE グレード 4 の有害事象 QTc 延長が認められたが、この患者は治験実施計画書に定義する QTc 延長の基準を満たしておらず、当該グレードの確証となる随伴有害事象もなかった（試験 58 の治験総括報告書 Appendix 12.2.7.1.1.1 及び Appendix 12.2.10.3.1 参照）。

心電図 QT 間隔の最初の延長は投与開始後 3 カ月以内に発現することが多かったが、それ以降に初発することもあった（第 5 部 3.5.3.2 項　図 2.7.4.2.2.1.13 参照）。薬物動態モデルを検討した結果、QTc 間隔の延長は、無作為割付けから 3～6 週後までに定常状態に達することが示唆され、投与開始後 3 カ月以内の QT 延長発現は、血清中バンデタニブ濃度の上昇を反映している。3 カ月経過後の QT 延長は電解質異常をはじめとする生理的変化の反映を意味していると考えられた。

QTc 延長発現例のほとんど（14 例）は、無作為割付けされたバンデタニブ 300 mg の投与を受けている間の発現であったが、低用量での投与中又は最終投与の直後に QTc 延長が発現した例もあった。

治験実施計画書に定義した QT 延長の発現例を、併用薬のグループ 1（トルサード ド ポワントを伴うもの）又はグループ 2（QT 延長を伴うもの）に分けて集計した（第 5 部 3.5.3.2 項　表 2.7.4.4.3 及び表 2.7.4.4.4 参照）。バンデタニブ群でグループ 1 の併用薬を使用していた 31 例中 3 例（9.7%）に治験実施計画書に定義した QT 延長が発現した。バンデタニブ群でグループ 2 の併用薬を使用していた 57 例では、6 例（10.5%）に治験実施計画書に定義した QT 延長が発現した。QT 延長の発現率が高かったのは、血清カルシウムが基準値下限を下回った患者（11/118 例、9.3%）、血清カリウムが 4 meq/L 未満の患者（11/108 例、10.2%）、及び血清マグネシウムが基準値下限を下回った患者（3/16 例、18.8%）であった（第 5 部 3.5.3.2 項　表 2.7.4.3.3 参照）。1 回測定の QTc（Bazett 補正）値が 500 ms を超えた患者は、バンデタニブ群で 231 例中 26 例（11.3%）に対し、プラセボ群では 99 例中 1 例（1.0%）であった（第 5 部 3.5.3.2 項　表 2.7.4.4.1.参照）。

試験 98 では、治験実施計画書に定義する QTc 延長及び CTCAE グレード 3 以上の QTc 延長は認められなかった。なお、2014 年 7 月 22 日のデータカットオフ時点では、治験実施計画書で定義された QT 間隔を延長する又はトルサード ド ポアントを誘発する薬剤として、1 例がグループ 1（トルサード ド ポアントを誘発するリスクが当局に一般的に受け入れられている）、6 例がグループ 2（トルサード ド ポアントと関連する可能性があるとの報告があるが、現在のところトルサード ド ポアント誘発の十分なエビデンスがない）に該当する薬剤を併用していた。グループ 1 の薬剤を使用した 1 例は、バンデタニブ休薬中に 7 日間のみ当該薬剤（ハロペリドール）が投与されたが、バンデタニブの投与再開はなく、そのまま病勢進行により投与を中止している。

4.3　眼科所見

眼障害に関連する有害事象の報告については2.1.2.13項で別途論じている。

霧視等の眼事象は、MTC の治療でバンデタニブを投与したときによくみられる。試験 58 では、無作為割付けした患者 331 例のうちスクリーニング時の眼科検査実施例は 211 例（63.7%）と限られていた。バンデタニブ群では両眼とも平均眼圧がベースラインから 36 週までに若干上昇したが、上昇しても基準値範囲内であった。プラセボ群では両眼とも平均眼圧に変化はなかった。

視覚検査異常はバンデタニブ群でプラセボ群に比しよくみられ、左右いずれかの眼で異常が認められた患者はバンデタニブ群の 133 例（83.6%）に対しプラセボ群は 32 例（61.5%）であった。多くの異常について、発現頻度は両投与群で同程度であった。投与群間で最も顕著な差が認められたのは上皮の異常であり、確認例はバンデタニブ群の 79 例（49.7%）に対しプラセボ群は 2 例（3.8%）であった。角膜実質の異常の発現率もバンデタニブ群（17.6%）でプラセボ群（3.8%）に比し高く、結膜の異常も同様であった（バンデタニブ群 7.5%、プラセボ群 3.8%）。プラセボ群に比しバンデタニブ群で発現率が低かった異常として、血管の異常（バンデタニブ群 6.9%、プラセボ群 11.5%）及び色覚の異常（バンデタニブ群 7.5%、プラセボ群 17.3%）がある（試験 58 の治験総括報告書　表 11.3.8.1.17 参照）。網膜の異常、視野異常、色覚異常の増加は認められなかった。

試験 98 では、全例で細隙灯顕微鏡検査を行った。2013 年 12 月 10 日のデータカットオフ時点の解析では、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 2 例であった。これらは

角膜症又は角膜混濁の有害事象（CTCAE グレード 1）として報告され、いずれもバンデタニブとの関連ありと報告された。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）時点での解析では、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 5 例であった。これらのうち、角膜症、角膜混濁、又は霧視の有害事象（CTCAE グレード 1）として報告されたものもあり、いずれもバンデタニブとの関連ありと報告された。

4.4　身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

身体的所見の記録はベースライン時にのみ収集した。スクリーニング以降に発現した臨床的に重要な新たな所見又は既存病態の悪化は、有害事象として記録することとした。

5　特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1　内因性要因

内因性要因には性別、年齢、体重、人種、腎機能障害、肝機能障害、及び心機能障害の影響が含まれる。

5.1.1　性別の影響

試験 58 では、バンデタニブ群の男性の 99.3%及び女性の 100 %、プラセボ群の男性の 92.7 %及び女性の 88.6%で有害事象が発現した（第 5 部 3.5.3.2 項　表 2.7.4.2.1.7.1 及び表 2.7.4.5.1.1 参照）。バンデタニブ群で女性での発現率が男性に比し高かった主な事象は発疹（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事象は無力症（17.2 %及び 11.3 %）であった。プラセボ群では男女の発現率に差はなかった。

試験 98 では、男女とも 100%で有害事象が発現した（9 項付録表 50 参照）。2013 年 12 月 10 日のデータカットオフ時点の解析で、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%）及び発熱（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（男性及び女性［以下同様］：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。

試験 58 及び試験 98 において、これらの性差は安全性プロファイルに重要な変更をもたらすものではない。

5.1.2　年齢の影響

試験 58 では、40 歳未満、40～64 歳、65～74 歳、75 歳以上の年齢区分別にバンデタニブの安全性プロファイルを検討した。なお、65 歳以上を高齢患者とした。

年齢が下の 3 区分では、40 歳未満で皮膚反応のざ瘡の発現が多かったのを除き安全性プロファイルは類似していた。75 歳以上の患者は例数が少なかったため、この年齢区分での安全性プロファイルを明らかにすることはできなかった（第 5 部 3.5.3.2 項　表 2.7.4.2.1.7.2 及び表 2.7.4.5.1.2 参照）。

試験 98 では、40 歳未満、40～64 歳、65 歳以上の年齢区分別にバンデタニブの安全性プロファイルを検討した。なお、65 歳以上を高齢患者とした。

40 歳未満及び 65 歳以上が各 1 例と、この年齢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（9 項付録表 51 参照）。

5.1.3　体重の影響

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。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、バンデタニブの有害事象発現率及び重症度を比較検討した。試験 58 における、体重別による有害事象の分類別発現例数を 9 項付録表 52（体重 60 kg 未満）及び 9 項付録表 53（体重 60 kg 以上）に、有害事象の体重別集計を 9 項付録表 54（体重 60 kg 未満）及び 9 項付録表 55（体重 60 kg 以上）に示す。

試験 58 において、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 における、体重別による有害事象の分類別発現例数を 9 項付録表 56 に、有害事象の体重別集計を 9 項付録表 57 に示す。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。

5.1.4　人種の影響

試験 58 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。組み入れた患者で他の人種があまりに少なく、人種別の安全性プロファイルを明らかにすることはできなかった。

しかし、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 AUCss 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（臨床薬理試験 2.7.2 参照）。安全性に関する体重の影響は5.1.3項を参照のこと。

5.1.5　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では、軽度の腎機能障害があっても開始用量を変更する必要はないが、重度腎機能障害があると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。バンデタニブのすべての第Ⅲ相試験及び国内の第Ⅰ/Ⅱ相試験で、重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満）を有する患者は対象から除外した。ベースラインのクレアチニンクリアランスが 50～80 mL/min の場合を軽度腎機能障害、30～49 mL/min の場合を中等度腎機能障害と定義した。詳細については臨床薬理試験 2.7.2 を参照のこと。

試験 58 ではベースラインで軽度の腎機能障害があった 1 例で尿細管間質性腎炎が発現した（2.1.11項参照）。軽度腎機能障害を有する患者でのバンデタニブの安全性プロファイルは試験の全体集団と同等であった（第 5 部 3.5.3.2 項　表 2.7.4.2.1.7.3 及び表 2.7.4.5.1.3 参照）。発疹、下痢、高血圧、疲労及び無力症の発現率は、バンデタニブ群において軽度腎機能障害を有する患者でそれぞれ 41.7%、53.3%、36.7%、36.7%及び 20.0%、中等度腎機能障害を有する患者でそれぞれ 100.0%、50.0%、16.7%、50.0%及び 33.3%であった。ただし、中等度腎機能障害患者の臨床データは限られていた。

試験 98 では、ベースラインで腎機能障害を有する患者は 2 例（中等度 1 例、軽度 1 例）のみであった（表 6参照）。症例数が少なく正確に評価することは困難であるものの、これらの症例で特に発現しやすい有害事象は認められていない。

中等度腎機能障害患者の臨床データは限られており、副作用の頻度及び重篤度が高くなる可能性があるため、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。

臨床試験において重度腎機能障害患者への投与経験はないため、安全性及び有効性は確立されていない。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、重度の腎機能障害を有する健康被験者ではバンデタニブの曝露量が最大 2 倍まで増加しうることが、薬物動態試験の結果から明らかになっている。

5.1.6　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では、軽度、中等度又は重度の肝機能障害を有する患者で開始用量を変更する必要はないことが示唆されている（臨床薬理試験 2.7.2 参照）。MTC の治療でバンデタニブを投与された肝機能障害患者の臨床データは限られており、試験 58 では該当する患者が 5 例、試験 98 ではいなかった（第 5 部 3.5.3.2 項　表 2.7.4.2.1.7.5 及び表 2.7.4.5.1.5、表 6参照）。

5.1.7　心機能障害

症例報告書の病歴欄にベースライン時に心血管系異常が記録されている場合を心機能障害ありと定義した。

試験 58 に組み入れた患者の 38 例（11.5%）が心機能障害を有していた（第 5 部 3.5.3.2 項　表 2.7.4.2.1.7.4 及び表 2.7.4.5.1.4 参照）。比較的よくみられる有害事象、すなわち下痢、発疹、疲労、高血圧及び無力症の発現率は、試験の全体集団での発現率と同程度であった。

治験実施計画書に定義する QT 延長の発現率は、バンデタニブ群のうちベースラインで心機能障害があった患者で 21.4%に対し、バンデタニブ群の患者全体では 14.3%であった。

試験 98 では、心機能障害を有していた患者はいなかった（表 6参照）。

5.2　外因性要因

試験 58 及び試験 98 において、バンデタニブの安全性プロファイルに影響を及ぼす外因性要因は特定されなかった。

5.3　薬物動態-薬力学の検討

試験 58 の母集団薬物動態解析の結果から、QTc 間隔（Bazett 式）の延長は予測血漿中濃度と非線形の関係であり、投与開始から約 1 カ月以内に QTc 間隔の延長は最大に達し、最大延長は 25～30 ms であることが明らかになった。ベースラインでの QTc 値は 423 ms で、残差変動は ± 16.5 ms と大きかった。6 週間投与以降に平均 QTc に明らかな増加は認められなかった。トルサード ド ポアントを引き起こすことがわかっている薬剤、又はトルサード ド ポアントに関連する可能性がある薬剤の影響は確認されなかった。予測 QTc 延長（血漿中バンデタニブ濃度：800 ng/mL）と患者の人口統計学的特性の間に明らかな関係は認められなかった。QTc（Fridericia 補正）も同様のパターンを示したが、ベースライン値は 404±15.4 ms であった。予測濃度と CTCAE グレード 3 以上の有害事象との間に関連性は認められなかった（試験 58 の治験総括報告書参照）。

試験 98 及び試験 58 を併合した母集団薬物動態解析の結果からも、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。

薬物動態と安全性の関係については、試験 32 及び試験 36（100 mg 投与）を併合した母集団薬物動態解析、並びに試験 57（300 mg 投与）の母集団薬物動態解析を実施した。バンデタニブを 100 mg 及び 300 mg の用量で投与した時、血漿中バンデタニブ濃度と有害事象の間に関連性は認められなかった（CTCAE グレード 3 以上の有害事象［発疹、下痢、高血圧］、QTc 関連有害事象、及び ILD について検討）。すなわち、上記有害事象の発現例及び非発現例で、それぞれバンデタニブを 100 mg 及び 300 mg の用量で投与した時の予測血漿中バンデタニブ濃度をプロットしたところ、発現例及び非発現例とで予測血漿中バンデタニブ濃度はほぼ重なっていた（臨床薬理 2.7.2 参照）。これは、解析対象集団における各事象の発現例数が限られていたためか、あるいはこれらの事象が複合的な要因に起因するものであり、血漿中バンデタニブ濃度は要因の 1 つにすぎないためと思われる。

5.4　薬物相互作用

健康被験者で、バンデタニブと強力な CYP3A4 阻害薬であるイトラコナゾールとの間で臨床上特に問題となるような相互作用は認められなかった。健康男性被験者では、強力な CYP3A4 誘導

剤であるリファンピシンとの併用投与により、バンデタニブの曝露量が 40%減少した（詳細は臨床薬理 2.7.2 参照）。

健康被験者ではオンダンセトロンを同時投与してもバンデタニブの薬物動態にはほとんど影響がなく、心電図 QT 間隔には相加効果が認められた（詳細は臨床薬理 2.7.2 参照）。試験 58 では、トルサード ド ポアントとの明らかな関連性の有無にかかわらず心電図 QT 間隔を延長することが分かっている薬剤を併用すると、併用しなかった場合に比べ心電図 QT 間隔延長の発現率が高くなったが、試験 98 ではその傾向は認められなかった。

5.5　妊娠及び授乳時の使用

バンデタニブの臨床プログラムにおいては、妊娠中又は授乳中の女性患者は対象から除外した。したがって、妊婦でのバンデタニブ使用に関する十分な臨床情報はない。バンデタニブは妊娠中又は授乳中の女性に投与すべきではない。非臨床データから、バンデタニブは胎児に害をもたらす可能性があり、乳汁中に移行することがわかっている（薬物動態試験の概要文 2.6.4.6.5 項参照）。

試験 08 で 1 例が試験期間中に妊娠した。この患者（症例番号：[redacted]）は 2[redacted] 歳の MTC 女性患者で、リンパ節、肝臓及び肺に転移があった。試験中に腫瘍が縮小し、1 回の RECIST 評価で部分奏効が認められたが、その後の RECIST 評価では奏効が確認されなかった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にバンデタニブ 300 mg の投与を開始し、まず 200 mg、次いで 100 mg に減量し、100 mg 投与中の 20[redacted] 年 [redacted] 月に妊娠が判明した。相談を受けた治験担当医師は、妊娠継続に関する意思決定に役立つ臨床データがないことを伝え、妊娠及び胎児に生じうるリスクについて知らせた。患者は最終的に妊娠を継続することに決め、その後、健康児を出産した。（この患者の症例叙述はあくまでも参考であり、妊娠している女性にバンデタニブを投与すべきでないとの警告に矛盾するものではない）。

5.6　がん原性

がん原性試験は実施していないが、バンデタニブに遺伝毒性はなく、慢性毒性試験（最長 9 カ月投与）でもがん原性の可能性を示す証拠はなかった。試験 58 でバンデタニブを投与された 1 例で二次腫瘍（胚細胞腫瘍）が発生した。試験 58 では、もう 1 例に胚細胞腫瘍の既往があった点も注記しておく。

試験 98 では、二次腫瘍の発生は認められなかった。

5.7　過量投与

バンデタニブ過量投与に対する特定の治療はない。第 I 相臨床試験では限られた例数の患者を 600 mg/日までの用量で投与し、また健康被験者に最高 1200 mg までを単回投与した。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/日までの用量を検討した第 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用量制限毒性（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。

QT 延長及びトルサード ド ポアントは、過量投与によっても生じることがあるが、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、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。

5.8　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認められない。

5.9　離脱症状及び反跳現象

バンデタニブの投与中止例で薬物離脱症状又はリバウンドの根拠は認められてない。

5.10　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

バンデタニブ投与中に疲労が報告されており、疲労を感じた患者は自動車の運転時又は機械操作時に注意を払う必要がある。

6　追加／裏付け試験の安全性データ

以下に、MTC を患者を対象としたその他の単独療法試験（試験 08、試験 68、試験 88）、バンデタニブ 300 mg 単独療法試験の併合データ、並びに試験 58 の非盲検期の安全性データ及びデータカットオフ日（2009 年 7 月 31 日）以降 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日までの追加データを提示する。

6.1　バンデタニブの MTC を対象とした他の試験からの安全性データ

試験 08 では 30 例にバンデタニブ 300 mg を投与し、試験 68 では 19 例にバンデタニブ 100 mg を投与し、試験 88 では 205 例にバンデタニブ 300 mg を投与した（表 1）。

6.1.1　試験 08

試験 08 には局所進行性又は転移性の遺伝性 MTC 患者 35 例を組み入れた。このうち、局所進行性又は転移性の遺伝性 MTC 患者 30 例に初回治療としてバンデタニブ 300 mg を投与した。女性（21 例）が男性（9 例）より多く、ほとんどが白人であった。平均年齢は 48.7 歳（範囲 20～77 歳）で、大多数が 65 歳未満であった。1 例を除き、試験参加時点で転移があった。多かった転移部位は肝臓であった。全例について RET 遺伝子変異の状態を確認した。バンデタニブ 300 mg の投与期間中央値は 525.9 日であった。

30 例全例が初回治療としてバンデタニブ 300 mg を投与され、安全性の解析対象集団に入れられた。24 例（80.0%）が試験中に治験薬を減量又は投与を中断した。21 例（70%）が有害事象により減量し、そのうち 10 例は投与中断することなく減量し、11 例は投与中断後に減量して再開した。最初の減量までの期間の中央値は 149 日（95%信頼区間 82.0～257.0）であった。

発現率が高かった有害事象（SOC 別）は、「全身障害および投与局所様態」、「胃腸障害」、「皮膚及び皮下組織障害」及び「神経系障害」であった。発現率が高かった有害事象（PT 別）は、下痢（73.3%）、発疹（66.7%）、疲労（66.7%）及び悪心（66.7%）であった。事前に注目すべき有害事象として設定した 5 つのグループ化事象の発現率は、発疹（86.7%）、下痢（73.3%）、悪心・嘔吐（70.0%）、浮動性めまい・発作（33.3%）、QTc 関連事象（26.7%）であった。

ほとんどの有害事象は CTCAE グレード 1 又は 2 であった。よくみられた CTCAE グレード 3 の有害事象は、心電図 QT 延長（20.0%）、高血圧（13.3%）、下痢（10.0%）及び悪心（10.0%）であった。CTCAE グレード 4 の有害事象が 3 件報告された（高カルシウム血症、高窒素血症及び筋力低下）。グループ化事象で CTCAE グレード 3 の事象としては、心電図 QT 延長（20.0%）、発疹（13.3%）、悪心／嘔吐（13.3%）、及び下痢（10.0%）が認められた。これらの事象はすべて、投与中断／減量により対処できた。

データカットオフ時点で 2 例が死亡し、いずれも甲状腺癌の進行以外の死因であった（結腸癌及び心不全）。心不全による死亡例は、試験 08 への参加前にアドリアマイシンを含む化学療法を受けていた。結腸癌及び心不全とも、治験担当医師によりバンデタニブとの関連なしと判断された。転帰が死亡以外の重篤な有害事象は 11 例（36.7%）で発現し、その内容は胃腸障害（血性下痢、出血性腸憩室炎、嚥下障害、胃腸管閉塞、悪心、急性膵炎、及び嘔吐）、感染症及び寄生虫症（蓄膿、胃腸炎、肺炎、及び副鼻腔炎）、臨床検査（心電図 QT 延長）、代謝および栄養障害（高カルシウム血症）、神経系障害（痙攣及び脳ニューロパチー）、並びに腎及び尿路障害（高窒素血症）であった。1 例で基底細胞癌が重篤な有害事象として報告されたが、発現状況などの情報が全く入手できなかったため、MedDRA のコーディングは行われなかった。本事象はバンデタニブとの関連なしと判断された。これらの有害事象は、高カルシウム血症及び高窒素血症の 2 件が CTCAE グレード 4 であった以外はすべて CTCAE グレード 2 又は 3 であった。死亡に至った重篤な有害事象の 2 例を除き、他の重篤な有害事象の発現例はすべてデータカットオフ時点で回復していた。複数の患者で発現した特定の重篤な有害事象はなく、重篤な有害事象の大多数（17 件中 11 件）は治験担当医師によりバンデタニブとの関連なしと判断された。病勢進行による死亡例はなかった。

バンデタニブの投与中止に至った有害事象は 7 例（23.3%）に発現した。その内容は、心不全、結腸癌、血性下痢、胃腸管閉塞、悪心、血中クレアチニン増加、血中尿素窒素（BUN）増加、QTc 延長、及びざ瘡であった。

本試験期間中に血液学的検査値及び血液生化学的検査値の異常を認めた患者はごく少数であった。1 例で CTCAE グレード 4 の有害事象として高窒素血症が報告されたが（医師記載用語は高カルシウム血症、尿毒症）、この患者の BUN 値及びクレアチニン値は試験期間を通じてすべて基準値範囲内であった。もう 1 例は 5[redacted] 歳女性患者で、重要な既往歴として 2 型糖尿病、副腎摘除後の副腎機能不全及び MTC 治療としての甲状腺摘除後の副甲状腺機能低下症を有しており、カルシウム恒常性維持が困難であった。試験参加時にはビタミン D 及びカルシウム補充療法も実施していた。患者は CTCAE グレード 4 の高カルシウム血症を発現し入院したが、2 日後には回復していた。

バンデタニブ投与例では収縮期／拡張期血圧が上昇する傾向があった。さらに、有害事象としての高血圧が 36.7%で発現したが、大多数の患者（13 例中 9 例）では CTCAE グレード 1 又は 2 の高血圧であった。体重増加／体重減少に特に傾向は認められなかった。

QTc 延長は 8 例（27%）で認められた。2 例は当初の QTc 延長の基準に基づく判定であった（治験実施計画書改訂 5 で、「ベースラインから 60 ms 以上の延長かつ絶対値 460 ms 以上」という基準を「ベースラインから 60 ms 以上の延長かつ絶対値 480 ms 以上」に改訂した）。QTc 延

長例はすべて臨床的に無症候性であり、データカットオフ時点で消失していた。QTc 延長例はいずれも、治験実施計画書で規定された対処方法で管理可能であった。

6.1.2　試験 68

試験 68 には、標準的な治療法がない局所進行又は転移性の遺伝性 MTC 患者 19 例を組み入れた。患者の大多数が男性、1 例以外が白人であり、平均年齢は 44.7 歳であった。1 例を除き試験参加時点で転移があり、多かった転移部位は肝臓、骨・運動器、リンパ節、及び呼吸器であった。RET 遺伝子変異は 17 例が陽性で、2 例が不明であった。

試験 68 におけるバンデタニブ 100 mg の全投与期間（平均）は 261.7 日であった。

4 例がバンデタニブの投与を中断し、そのうち 2 例は投与再開時に減量した。中断例の内訳は、2 例が処置のため、1 例が褐色細胞腫除去手術のため、1 例が骨転移の放射線療法のための中断であった。処置完了した 2 例は 100 mg で投与を再開したが、うち 1 例はバンデタニブ 100 mg を計 135 日間投与後に嚥下性肺炎で死亡した。

2 例が有害事象により投与を中断した。そのうち 1 例は QTc 延長による中断で、4 日後（投与中断中）に QTc 延長が消失した時点で、100 mg の隔日投与に減量してバンデタニブ投与を再開した。もう 1 例は尿崩症を発症したため、投与中断後に減量して投与再開したが、その後、有害事象により投与を中止した。

発現率が高かった有害事象（SOC 別）は、「皮膚及び皮下組織障害」（73.7%）、「胃腸障害」（68.4%）、及び「全身障害及び投与局所様態」（57.9%）であった。よくみられた有害事象（PT）は、下痢（47.4%）、疲労（42.1%）及び発疹（26.3%）であった。

CTCAE グレード 3 以上の有害事象は 6 例（31.6%）に発現した。これらには、重篤な有害事象である嚥下性肺炎（転帰死亡）、褐色細胞腫及び尿崩症、並びにバンデタニブ 100 mg 投与の中止に至った筋力低下が含まれていた。

試験中に 1 例が死亡した。これは 5[redacted] 歳のポリネシア系女性患者であり、バンデタニブ 100 mg を 135 日間投与後に嚥下性肺炎で死亡した。治験担当医師により治験薬との関連性はないと判断された。病勢進行による死亡例はなかった。

この他に試験中に 3 例の重篤な有害事象（褐色細胞腫 2 例、尿崩症 1 例）が報告された。

3 例が有害事象によりバンデタニブ 100 mg の投与中止に至った。その内容は、嚥下性肺炎、腎不全、及び筋力低下であった。

臨床検査値の変動は軽度であり、試験参加前に両側副腎摘出術をを受けていた 1 例で、データカットオフ前の最終評価時にグレード 3 の低ナトリウム血症が認められた以外は、全て CTCAE グレード 1 又は 2 であった。

バイタルサインでは、脈拍数高値が 5 例（26.3%）に認められ、ベースラインから 20 bpm を超える変化が 4 例（21.1%）に認められた。拡張期血圧高値（95 mmHg 超）は 7 例（36.8%）に認められ、ベースラインから 15 mmHg を超える変化が 12 例（63.2%）に認められた。収縮期血圧高値（160 mmHg 超）は 2 例（10.5%）に認められた。

バンデタニブ 100 mg 投与中に 1 例で QTc 延長が認められた。この QTc 延長は、バンデタニブの投与中断及び減量で適切に対処できた。

試験 68 において、バンデタニブ 100 mg はほとんどの患者で忍容性が良好であり、有害事象プロファイルはバンデタニブの他の試験と同様であった。

6.1.3 試験 88

試験 88 には切除不能の局所進行又は転移性の MTC 患者 205 例を組み入れ、103 例を患者支援プログラム群に、102 例を通常の安全性モニタリング群に割り付け、バンデタニブ 300 mg を投与した。205 例中、155 例（75.6%）が 12 カ月間の投与期間を完了したが、50 例（24.4%）が 12 カ月間の投与期間終了前に投与を中止した。中止理由は病勢進行 27 例（13.2%）、その他 10 例（4.9%）、有害事象 7 例（3.4%）、患者の決定 4 例（2.0%）、治験実施計画書の遵守不良/不順守 1 例（0.5%）、追跡調査不能 1 例（0.5%）であった。患者支援プログラム群に割り付けられた 103 例のうち、102 例が患者支援プログラム群に参加した。

人口統計学的特性は 2 群で均衡がとれていた。試験登録時点での患者の WHO/ECOG PS は 0～2 であった。

平均投与日数は患者支援プログラム群（全投与期間 14.84 カ月、実投与期間 14.13 カ月）は通常の安全性モニタリング群（全投与期間 14.36 カ月、実投与期間 13.87 カ月）より数値的に長かった。

CTCAE グレード 2 以上の有害事象発現までの時間の割合の平均（標準偏差）は、患者支援プログラム群で 51.65（35.548）で、通常の安全性モニタリング群 45.19（36.347）より高かった。しかし、統計学的に有意差は認められなかった（T 統計量：1.29; 95%信頼区間 -3.44% 16.37%、p=0.199）。これは患者支援プログラム群でより頻繁に患者と連絡を取ったことによる確認バイアスが影響しているものと考えられる。頻度の高かった CTCAE グレード 2 以上の有害事象は高血圧（患者支援プログラム群 33.3%、通常の安全性モニタリング群 23.3%）、下痢（同 26.5%、24.3%）、ざ瘡様皮膚炎（同 11.8%、9.7%）であった。

全体的に少なくとも 1 件以上の有害事象が発現した患者数は 194 例（94.6%）で、患者支援プログラム群（101 例［99.0%］）は通常の安全性モニタリング群（93 例［90.3%］）より多かった。194 例中、179 例（87.3%）で因果関係が否定できない有害事象が発現した。CTCAE グレード 3 以上の有害事象が発現した患者数は、患者支援プログラム群（54 例［52.9%］）で通常の安全性モニタリング群（47 例［45.6%］）より多かった。死亡に至った有害事象は 6 例（2.9%）で報告された。重篤な有害事象は 57 例（27.8%）で報告され、その内 21 例（10.2%）が因果関係が否定できなかった。11 例（5.4%）が有害事象のため投与を中止した。バンデタニブの減量及び投与中断に至った有害事象はそれぞれ 77 例（37.6%）及び 50 例（24.4%）であった。

よくみられた有害事象（上位 5 つ）は、下痢、高血圧、発疹、悪心及びざ瘡様皮膚炎であった。これらはバンデタニブで既知の安全性プロファイル及び VEGFR/EGFR 阻害薬の薬理作用と一致するものであった。

本試験で認められた臨床的に重要な臨床検査値、バイタルサイン及び心電図異常は、バンデタニブで既知の安全性プロファイルと一致するものであった。

6.2 バンデタニブ 300 mg 単独療法試験の安全性データの要約

バンデタニブ 300 mg 単独療法試験併合データにおいて、データカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点でバンデタニブの投与を受けた患者は 1839 例であった。単独療法併合データの患者のバンデタニブ投与期間は、38.1%が 1～3 カ月未満、18.4%が 3～6 カ月未満、11.8%が 6～12 カ月未満、10.3%が 12～24 カ月未満、4.6%が 24 カ月以上であった（第 5 部 3.5.3.2 項 表 2.7.4.1.2.2.参照）。

併合した単独療法試験全体で 1772 例（96.4%）に有害事象が発現した。よくみられた有害事象は下痢（50.5%）、発疹（36.2%）、悪心（26.3%）、高血圧（21.7%）及び疲労（22.8%）であった（第 5 部 3.5.3.2 項　表 2.7.4.2.1.1.1、表 2.7.4.2.1.1.2 及び表 2.7.4.2.1.6 参照）。有害事象の内容と発現頻度は試験 58 の場合と似ていたが、対象集団が異なるため（これらの試験の大多数は NSCLC 患者対象）、また曝露期間が異なるため、直接比較することはできない。

2.1.2項　特定の有害事象のうち、主な有害事象の発現状況を以下に示す（第 5 部 3.5.3.2 項　表 2.7.4.2.1.1.1 参照）。

「皮膚反応」は、中毒性表皮壊死融解症の報告例はないものの、多形紅斑が 8 例（0.4%）、スティーブンス・ジョンソン症候群が 6 例（0.3%）、中毒性皮疹が 2 例（0.1%）で報告されていた。

「QT c 関連事象」は、トルサード ド ポアント（心電図で確認）が 1 例（0.1%）、死亡 6 例（0.3%）及び突然死 1 例（0.1%）の報告があった。死亡及び突然死の症例を再検討したところ、目撃者のいない死亡例であり、バンデタニブの臨床プログラムで定義する QT 延長が確認されたものではまったくないことが明らかになった。なお、トルサード ド ポアントの症例はその後回復した。

「心不全」は、11 例（0.6%）で報告され、内訳は心不全（7 例、0.4%）、急性心不全（1 例、0.1%）、うっ血性心不全（1 例、0.1%）、右室不全（1 例、0.1%）、左室不全（1 例、0.1%）であった。このうち心不全の 4 例が死亡した。

6.3　試験 58 の非盲検期における安全性

試験 58 では、治験担当医師が進行と判断した患者において無作為割付けした治療を中止して開鍵し、非盲検下でバンデタニブの投与を受けるか、又は非盲検下でのバンデタニブ投与なしに治験を継続するかを選択できるようにした。バンデタニブ群では 67 例（29.0%）が非盲検下での投与の対象として適格となり、41 例が実際に投与を受けた。この他にバンデタニブ群の 3 例が、適格でないにもかかわらず非盲検下での投与を受けた（試験 58 の治験総括報告書　表 11.1.12 参照）。そのうち 2 例は病勢進行とみなされていたが、のちに進行していないことが明らかになった患者であり、1 例は有害事象のために無作為割付けされた治験薬の投与を中止していた。プラセボ群では 56 例（56%）が非盲検下での投与の対象として適格となり、そのうち 52 例が非盲検下での投与を受けることを選択し、残る 4 例は投与を受けず、その後死亡した。この他にプラセボ群の 6 例が、適格でないにもかかわらず非盲検下での投与を受けた。この 6 例は全例が病勢進行とみなされていたが、のちに進行していないことが明らかになった。

非盲検期のデータカットオフ日（2009 年 7 月 31 日）時点で、170 例がバンデタニブ投与を継続していた（111 例が盲検期、59 例が非盲検期）。カットオフ日時点で非盲検下でのバンデタニブ投与を継続していた 59 例のうち、17 例は当初バンデタニブ群に無作為割付けされた患者であり、42 例がプラセボ群に無作為割付けされた患者であった。

盲検期のデータカットオフ日（2009 年 7 月 31 日）時点で、102 例が非盲検下でバンデタニブの投与を受けた。バンデタニブの平均曝露期間は総曝露期間が 77.0 週間（盲検期の総曝露期間 74.9 週間から 2.1 週間延長）、実際の曝露期間が 75.1 週間であった（盲検期の実際の曝露期間 73.5 週間から 1.6 週間延長）（試験 58 の治験総括報告書　表 11.3.1.4.2 参照）。

非盲検期におけるバンデタニブの安全性プロファイルは、盲検期の安全性プロファイルと類似していた。94 例（92.2%）に 1 件以上の有害事象が発現し、51 例（50.0%）に CTCAE グレード 3 以上の有害事象が発現した。重篤な有害事象は 28 例（27.5%）に発現し、そのうち 1 例は重篤な

有害事象により死亡に至った。複数の患者で報告された重篤な有害事象は、下痢、嘔吐、急性腎不全、背部痛、誤嚥性肺炎及び脱水であり、各 2 例（2.0%）での発現であった（試験 58 の治験総括報告書　表 11.3.2.1.2、表 11.3.2.5.2、表 11.3.4.1.1.2 及び表 11.3.4.2.1.2 参照）。

非盲検期には 1 例が誤嚥性肺炎という重篤な有害事象で死亡した。この他に 1 例が、非盲検期のバンデタニブ最終投与から 103 日後に自殺により死亡した。同事象は治験薬投与に関連なしと治験担当医師により判断された（試験 58 の治験総括報告書　表 11.3.4.2.1.2 参照）。

1 例が心筋梗塞という重篤な有害事象のためバンデタニブの投与中止が必要になった。この患者は、急性腎不全、ILD、及び喀血という重篤な有害事象もあり、すべて心筋梗塞から 5 日後に発現した。これらはすべて、特に措置を講じることなく回復した。この他に 1 例で口内乾燥、脱水、及び急性腎不全という重篤な有害事象が発現し、投与中断後にすべて回復していた。重篤な有害事象の大多数は、用量調節又は投与中断を必要とした。

霧視の 1 例を含め 7 例（6.9%）が有害事象により非盲検下での投与を中止した（試験 58 の治験総括報告書　表 11.3.5.1.2 参照）。

6.4　試験 58 のデータカットオフ日以降の安全性フォローアップデータ

安全性データベースの継続的サーベイランスを実施しているが、この臨床的安全性の概要に変更はない。試験 58 のデータカットオフ日（2009 年 7 月 31 日）後の 2009 年 8 月 1 日から 20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日までの間に試験 58 から報告された重篤な有害事象の患者データ一覧表を 9 項付録表 58 に掲載する。これらの重篤な有害事象の発現時期は、盲検期のこともあれば非盲検期のこともある。11 例の死亡例が報告されたが、治験担当医師によりいずれも治験薬との関連なしと判断された。

6.5　日本人患者を対象とした試験における ILD 関連事象の発現状況

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相試験である試験 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。なお、死亡例の詳細は後述する。

一方、海外 NSCLC 患者を対象とした他の第Ⅲ相バンデタニブ単独療法試験におけるバンデタニブ群での ILD 関連事象の発現率は 1%未満であった。

また、日本人患者 143 例を含む NSCLC 患者 1391 例を対象にバンデタニブ 100 mg とドセタキセルを併用した国際共同第Ⅲ相試験である試験 32（第 5 部 3.5.1.4 項 Japan-specific supplemental CSR 参照）において、ILD の発現率が全集団と比較して日本人集団で高かった（日本人集団：バンデタニブ＋ドセタキセル併用群 16.7% vs ドセタキセル単独群 7.4%、全集団：バンデタニブ＋ドセタキセル併用群 2.5% vs ドセタキセル単独群 0.9%）。肺臓炎など追加用語を含むグループ化事象「ILD 関連事象」を用いると、発現率はいずれの投与群でもさらに上昇したものの（日本人集団：18.1% vs 8.8%、全集団：3.8% vs. 2.9%）、投与群間差は単一の PT「間質性肺疾患」を用いた場合より小さくなった。ILD による死亡例は 3 例（日本人集団 2 例、日本人以外：1 例）であった（日本人集団における死亡例の詳細は後述参照）。日本人集団における「ILD 関連事象」

発現症例のうち、バンデタニブ併用群 13 例中 9 例及びドセタキセル単独群 6 例中 3 例の CTCAE グレードは、グレード 1 又は 2 であった。このうち、バンデタニブ併用群の 7 例は、早期診断後、バンデタニブの投与を中止後回復した。この中には薬剤による治療なく回復している症例もあった。試験 32 の対象疾患及び用法・用量のいずれも本申請とは異なるが、日本人患者と非日本人患者を比較した当該試験の結果からは、日本人患者で ILD が発現しやすい傾向は否定できないと考える。

MTC 患者を対象とした試験においては、NSCLC 試験と同様に、外国人を対象とした試験では ILD の発現率は低かった。バンデタニブを単独投与した海外第Ⅲ相試験である試験 58 の盲検期には、PT「間質性肺疾患」の報告例はなく、CTCAE グレード 3 の肺臓炎が 2 例（0.9%）に報告された。非盲検期に PT「間質性肺疾患」が 1 例報告された（詳細は2.1.2.21.1項参照）。なお、海外で実施されたその他の MTC 試験（試験 08、試験 68、試験 88）では ILD 関連事象の報告はなかった。

MTC 患者を対象にバンデタニブを単独投与した国内第Ⅰ/Ⅱ相試験である試験 98 では、上述した NSCLC 患者を対象とした試験の結果を踏まえ、治験実施計画書において「間質性肺疾患、薬剤誘発性の間質性疾患、ステロイド治療を要した放射線肺臓炎の既往のある患者、又は臨床的に活動性の間質性肺疾患が併存している徴候のある患者」を除外基準として規定していたが、バンデタニブ投与開始 224 日後に ILD が 1 例（7.1%）で報告された（詳細は2.1.2.21.2項参照）。また、試験 98 の治験実施計画書において、呼吸困難、咳嗽及び発熱等の呼吸器症状の急速な悪化や新たな発現が見られた場合、バンデタニブの投与を一時中断し、速やかに ILD の有無を確認すること、ILD が確認された場合は、バンデタニブを中止し、適切な処置を行うことと規定していた。実臨床においても同様な対応が必要であると考えられる。

以上のことから、ILD を重要な特定されたリスクとして特定し、製造販売後も臨床試験時と同様に適切な注意喚起を行う予定である。

NSCLC 試験における死亡に至った ILD 発現例の詳細

試験 39：症例 [redacted]（バンデタニブ 300 mg）

6[redacted] 歳男性。患者は病勢進行のためバンデタニブ投与を中止し、中止後 8 日目に CTCAE グレード 4 の ILD が発現した。ステロイドパルス療法を行ったが反応せず、発現 34 日後に死亡した。治験担当医師は、バンデタニブ投与中止後 8 日目の発現であり、その間他の治療薬が投与されていなかったことから、バンデタニブ投与と関連ありと判定した。

試験 32：症例 [redacted]（バンデタニブ 100 mg+ドセタキセル群）

6[redacted] 歳女性。治験薬投与開始から 32 日後に病勢進行により投与を中止し、最終投与日から 26 日後、後治療として行われたゲフィチニブ投与中に ILD が発現し、その後急速に呼吸状態が悪化し発症 2 日後に死亡した。治験担当医師は、バンデタニブ投与と関連ありと判定した。

試験 32：症例 [redacted]（バンデタニブ 100 mg+ドセタキセル群）

6[redacted] 歳男性。治験薬投与 5 日目に ILD 発現し、バンデタニブの投与を中止した。ステロイド及び抗生剤投与を行ったにもかかわらず症状は悪化し、投与中止後 20 日目に死亡した。本症例について事後に精査したところ、投与前の CT 画像において両側肺に軽度のスリガラス陰影が認められていたことがわかり、治験薬投与開始前に既に ILD を合併していた可能性が示唆された。治験担当医師は、バンデタニブ投与と関連ありと判定した。

7　　市販後データ

市販後の承認状況

カプレルサは 2011 年 4 月 6 日に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。カプレルサは局所進行又は転移性 MTC 成人患者の治療薬として承認されている。市販後剤型は経口製剤の 300mg 錠及び 100mg 錠である。

市販後使用経験による累計患者曝露状況

手順：カプレルサの市販後使用における曝露状況はアストラゼネカ社の Enterprise Performance Visibility (EPV)データベースより抽出したデータを元に推定される。EPV データベースはカプレルサを販売している各国からの月間販売実績を記録している。データベースは月初めから月末までのデータのみを抽出することができ、販売データのみに限られる。結果として、適応症、性別、年齢に関連する特定の市販後曝露情報は入手できない。EPV データに基づく推定市販後曝露状況は、以下の 2 つの前提が成り立つ概算である。

1. 患者の 1 日投与量は 1 錠（錠剤の含量は考慮しない。）である。
2. 現在のデータから、平均治療期間は 6 カ月（180 日）と推定される。

この手順は、平均して患者は毎日 1 錠を 6 カ月間（180 日間）服用していることを示唆する現在知られているデータに基づく推定である。最初に上市された際の曝露状況の初回概算は 3 カ月（90 日）というより短い治療期間が推定されていた。この短い治療期間は、初回の安全性定期報告（期間： 2012 年 1 月 7 日～2012 年 4 月 6 日）において推定市販後曝露を算出するのに使用された。現在のデータでは、平均治療期間 6 カ月（180 日）と、治療期間の延長を示している。この治療期間 6 カ月（180 日）の中間値を使用する手順は、将来の市販後曝露を算出する際にも一貫して使用される。

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 3277 人([redacted]/180)、1615 患者・年 ([redacted]/365)と推定される。

用量毎及び販売国毎の推定累積市販後曝露を表 66及び表 67に示す。

表 66　　市販後における推定累積曝露量

用量	患者数（人）	曝露量(患者・年)
100 mg	2246	1108
300 mg	1031	508

表 67　　市販後における国別推定累積曝露量

国名	患者数（人）	曝露量（患者・年）
アルゼンチン	19	9
オーストラリア	3	1.2
オーストリア	31	15
ベルギー	16	8
ブラジル	49	24

表 67　　市販後における国別推定累積曝露量

国名	患者数（人）	曝露量（患者・年）
カナダ	50	25
デンマーク	43	21
フィンランド	23	11
フランス	649	320
ドイツ	341	168
香港	1	0.7
アイスランド	1	0.5
イスラエル	31	15
イタリア	51	25
韓国	2	0.8
ルクセンブルグ	8	4
オランダ	22	11
ノルウェー	20	10
ロシア	3	1.2
スペイン	303	149
スエーデン	30	15
スイス	41	20
イギリス	249	123
アメリカ	1293	638

市販後使用実績データに基づく副作用の累積要約表

2011年4月6日から2014年4月6日までのバンデタニブの市販後経験から報告された副作用の累積要約表（SOC別）は第5部3.6.1項 Appendix2に記載されている。非介入製造販売後試験の列に記載されたデータは依頼に基づく非自発的な情報源からの全ての症例を含んでいる。表 68に累積の有害事象発現例数、死亡例数、重篤な有害事象発現例数、有害事象発現件数を示す。

表 68　　市販後データからの有害事象要約表

有害事象発現例数	死亡例数	重篤な有害事象発現例数	有害事象発現件数
566	34	241	1962

全体的なリスクベネフィット評価

カプレルサは MTC 治療薬として 2011 年 4 月にアメリカで初めて発売された。従って安全性データの大部分は無作為化臨床試験から報告されたものである。従って、データベースは比較的小さいサイズのため、稀にしか発現しない有害事象は確認し難く、重要性も未確定である。データベースは小さく、更に MTC は進行性疾患としてはとても稀な疾患であることを留意すべきである。試験 58 は MTC 患者を対象とした最大の臨床試験である。

市販後経験から得られた証拠は限られており、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も限界がある。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。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、大きな変更はない。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。

8　バンデタニブの安全性の概要

8.1　総論

バンデタニブの臨床プログラムでは、臨床プログラムにつきものの症例数の限界はあるものの、その範囲内で明確な安全性プロファイルが得られている。主要な評価資料となる試験 58 及び試験 98 は、標的集団である MTC 患者の代表とみなせる集団を組み入れた。MTC の治療における 300 mg 1 日 1 回という用量でのバンデタニブの毒性は、非臨床試験における安全性所見に概ね一致し、VEGFR 及び EGFR 阻害薬としての薬理作用に関連するものである。これらの毒性は治験担当医師により適切に管理され、概ね患者が良好に忍容できるものであった。試験 58 及び試験 98 では 300 mg の用量でバンデタニブの投与を開始した。一部の患者では毒性に対処するため 200 mg 又は 100 mg に減量したが、開始用量は試験 58 では全例で 300 mg、試験 98 では 1 例を除く全例で 300 mg であったため、本試験内で用量別に安全性プロファイルを比較することはできない。したがって、300 mg 以外の用量での安全性プロファイルとの比較は、他の試験のデータを利用しなければならない。用量漸増反復投与試験の試験 01 では、300 mg を超える用量で投与した場合に発疹及び下痢の発現が増え、600 mg で DLT となった。300 mg より低用量での投与データはほとんどが NSCLC 患者にバンデタニブ 100 mg を化学療法と併用した試験のものであるため、低用量との比較も難しい。しかし、血圧増加及び心電図 QT 間隔延長等の作用は化学療法の影響は考えにくく、これらの作用は明らかに 300 mg 投与で 100 mg 投与に比し多く認められた。同様に、心不全も試験 58 でバンデタニブ 100 mg 投与時には認められなかったが、300 mg 投与時に有害事象として報告された。

投与中断、減量及び投与中止の程度を検討することで、バンデタニブの全般的な忍容性及び有害事象管理の有効性を評価することができる。試験 58 では、投与中断期間も含めたバンデタニブの平均総曝露期間は 74.9 週間であった。患者の 47%が投与を中断しており、投与中断期間を除いた実際の曝露期間は平均 73.5 週間となり、総曝露期間の 98%に相当した。したがって、投与中断期間は全曝露期間に比べわずかといえる。試験 98 では、投与中断期間も含めたバンデタニブの平均総曝露期間は 34.16 週間（2014 年 7 月 22 日のデータカットオフ時点では 54.14 週間）であった。患者の 79%が投与を中断しており、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（2014 年 7 月 22 日のデータカットオフ時点では 46.76 週間）であり、総曝露期間の 88%（2014 年 7 月 22 日のデータカットオフ時点では 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。

試験 58 でバンデタニブ投与を開始した 231 例中 121 例（53%）が、病勢進行時又はデータカットオフ時点まで開始用量 300 mg での投与を継続した（14 例が有害事象により、13 例がその他の理由により用量 300 mg で投与を中止した）。したがって、患者の大多数は長期にわたり 300 mg の投与を順守できるといえる。減量した 83 例（36%）のうち、51 例は 200 mg の投与を継続し、32 例は最終的に 100 mg/日まで減量した。200 mg に減量した患者の投与継続期間中央値は 163 日（範囲 3～801 日）であり、減量が副作用を管理しながらバンデタニブの投与を継続できるようにする有効な手段であることがわかる。バンデタニブ群の 231 例中 28 例（12.1%）が有害事象で投与を中止した。

試験 98 では、300 mg でバンデタニブ投与を開始した 13 例中 4 例（31%）が、2013 年 12 月 10 日のデータカットオフ時点まで開始用量 300 mg での投与を継続した（1 例が有害事象により、1 例が患者の意思により用量 300 mg で投与を中止した。また、1 例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）。減量した 6 例（46%）のうち、3 例は 200 mg の投与を継続し、1 例は最終的に 100 mg/日まで減量した。200 mg でバンデタニブ投与を開始した 1 例も 100 mg/日まで減量した。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）時点においては、300 mg でバンデタニブ投与を開始した 13 例中 2 例（14.3%）が当該データカットオフ時点まで開始用量 300 mg での投与を継続していた（1 例は有害事象、1 例は患者の意思、及び 2 例が病状の悪化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）。200 mg に減量した 7 例（50.0%）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、試験は継続していた。200 mg でバンデタニブ投与を開始した 1 例も 100 mg/日まで減量し、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。ほとんどの患者が減量しながらもバンデタニブの投与を継続していることから、減量が副作用を管理しながら投与を継続できるようにする有効な手段であることがわかる。バンデタニブ群の 14 例中 1 例（7.1%）が有害事象で投与を中止した。

中止率が低く、投与中断期間も投与期間全体に比し短いことから、バンデタニブの副作用は管理可能であり、患者の忍容性は概ね良好であるといえた。

試験 58 では、両投与群のほとんどの患者で 1 件以上の有害事象が発現した。死亡に至った有害事象の発現率は両投与群とも低かった（バンデタニブ群 2.2%、プラセボ群 2.0%）。死亡に至った事象の 1 例（急性心不全、不整脈）が治験担当医師によりバンデタニブに関連ありと判断された。重篤な有害事象の発現率はバンデタニブ群（30.7%）でプラセボ群（13.1%）に比し高く、CTCAE グレード 3 以上の事象も同様であったが（バンデタニブ群 55.4%、プラセボ群 24.2%）、バンデタニブ群では治験薬の平均曝露期間が長かった（バンデタニブ群 74.9 週間、プラセボ群 53.9 週間）。重篤な有害事象の有症率プロットから、重篤な有害事象の有症率は試験期間を通じ両投与群で同程度かつ低いことがわかる。重篤な有害事象発現例のうち、治験薬の投与中止後も回復しなかったのは 6 例にすぎず、また治験担当医師が治験薬と関連ありと判断したのも 4 例のみであった。

試験 98 では、14 例全例で 1 件以上の有害事象が発現した。死亡に至った有害事象は報告されなかった。2013 年 12 月 10 日のデータカットオフ時点では 2 例（14.3%）で重篤な有害事象が、7 例（50.0%）で CTCAE グレード 3 以上の事象が報告された。バンデタニブの投与中止に至ったのは 1 例のみで、本症例はその後回復した。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）時点においては、重篤な有害事象が 2 例増え、4 例（28.6%）となったが、投与中止に至った有害事象、及び CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現率は変わらなかった。

よくみられる特定の事象、すなわち皮膚反応、下痢、疲労・無力症、高血圧及び QT 延長について検討した結果、これらの有害事象は治験実施計画書に規定する措置を講じることで管理可能なことは明らかである。前記のように、ほとんどの重篤な有害事象は可逆的であった。一般に蓄積毒性を示す証拠はなかった。

皮膚反応は、試験 58 においてバンデタニブ投与例の約 90%で発現し、投与開始後 3 カ月以内に初発しやすかったが、必ずそうというわけではない。これらの反応の有症率は投与開始後 3 カ月で約 70%に達し、その後はこのレベルで推移した。試験 98 でも約 86%（2014 年 7 月 22 日のデータカットオフ時点では 93%）で発現した。これらの事象は外用剤で治療され、時には経口抗

生物質及び抗ヒスタミン剤が使用された。皮膚反応事象により減量又は投与中止が必要になった患者はきわめて少数であった。バンデタニブは光線過敏性反応も誘発するので、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。

試験 58 で両投与群を通じ最も多かった個別の有害事象は下痢であり、CTCAE グレード 3 又は 4 の事象でも下痢が最も多かった。試験 98 でも高頻度（85.7%）（2014 年 7 月 22 日のデータカットオフ時点では 78.6%）で発現した。下痢は MTC で高頻度にみられる症状の 1 つであるため、MTC 患者における下痢の評価は難しい。下痢はロペラミドをはじめとする標準的治療法で管理でき、下痢のためにバンデタニブ投与を中止した患者は、試験 58 で 2 例にすぎず、試験 98 ではいなかった。下痢を発現した患者は適切に治療して脱水を防ぐこと、また電解質モニタリングを実施して QTc 延長のリスク増大につながる異常を回避することが重要である。

疲労及び無力症の発現頻度は、試験 58 において両投与群で同等であったが、バンデタニブ群では重症度が比較的高いようであった。無力症及び疲労の有症率はバンデタニブ群で 20～25%に達したが、長期投与しても有症率が上昇することはなかった。試験 98 では 2 例（14.3%）で発現し、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）時点では 2 例増加し 4 例（28.6%）となったが、CTCAE グレード 3 以上であったものは 1 例（CTCAE グレード 3 で報告されていた「倦怠感」の事象が「疲労」の事象名に変更されたことによる）のみであった。

高血圧及び QTc 延長の有症率はバンデタニブの曝露期間が長くなるとやや上昇するようであったが、これらの事象の有症率は絶対値として低い。バンデタニブで治療中は血圧を監視し続けるべきであり、高血圧は降圧薬で容易に管理できる。投与開始後初期に最初の QTc 延長が発現する傾向がみられたが、一部の患者では初発時期が投与期間全体にわたっていた。薬物動態モデルを検討したところ、バンデタニブ濃度は無作為割付けから 3～6 週後までに最高濃度に達することが示唆された。投与開始後 3 カ月以内の QT 延長発現は、血清中バンデタニブ濃度の上昇を反映している。3 カ月経過後の QT 延長は電解質異常をはじめとする生理的変化の反映と考えられた。バンデタニブ投与患者では、心電図検査、TSH 測定、並びに血中電解質（カリウム、カルシウム、マグネシウム）の測定を、投与開始前、投与開始後 1 カ月以内、投与開始後 3 カ月、その後少なくとも 1 年間は 3 カ月毎に実施し、またバンデタニブ投与中に臨床的に必要とみなされればいつでも実施すべきである。QT 間隔を延長する、又はトルサード ド ポワントを誘発することが知られている他の薬剤を併用している患者で QT 延長の発現率が有意に高くなることはなかったが、この種の薬剤を併用する場合は注意して投与する必要がある。試験 58 及び試験 98 では QT 延長による不整脈の発現例はなかった。

軽度の腎機能障害患者では開始用量を変更する必要はない。中等度腎機能障害患者では、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、開始用量を 200 mg に減量する必要がある。重度腎機能障害患者への投与経験はなく安全性及び有効性は確立されていないため、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。

肝機能障害を有する患者については、何らかの勧告を行うに十分な臨床データがない。健康被験者の薬物動態データからは、軽度、中等度又は重度の肝機能障害がある者で開始用量を変更する必要性はうかがえない。

バンデタニブ群でより高頻度に認められた事象のほとんどは、EGF 及び VEGF 経路の阻害による既知の作用であるが、甲状腺機能低下症及び低カルシウム血症の 2 事象は薬物相互作用の例とも考えられ、甲状腺癌に固有のものかもしれない。試験 58 の対象患者はほぼ全例がすでに甲状腺切除術を受けており、ベースライン時点で甲状腺ホルモン補充療法を受けていた。さらに、対

象患者の 3 分の 1 以上がカルシウム補充を受けており、甲状腺手術の合併症として副甲状腺機能不全を併発していることが示唆された。試験 98 でも約 80%が甲状腺切除術を受けていた。バンデタニブは T4 の代謝を亢進させるので、試験 58 のバンデタニブ群で認められた平均 TSH 値の上昇、報告された有害事象の甲状腺機能低下症及び嗄声、並びに甲状腺ホルモン補充療法の必要増大はこれにより説明できるかもしれない。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 58 のバンデタニブ群では平均血清カルシウム値がプラセボ群に比し大きく低下した。さらに、試験中にカルシウム補充を必要とした患者の割合及び尿路結石の発現率もバンデタニブ群でプラセボ群に比し高かった。これらの作用は、甲状腺及び副甲状腺に問題がなく、カルシトニン値も上昇しない他の悪性腫瘍の患者では認められない。なお、試験 98 では問題となるような血清カルシウム値の変動はなかった。

バンデタニブ投与例の一部で、数カ月間投与後に角膜の微小混濁（渦巻状角膜症と呼ぶ）が認められている。渦巻状角膜症は細隙灯顕微鏡検査でなければみつけられないが、少数の患者で光輪視又は霧視等の症状が出ることがある。視覚に影響が出ることはまれであり、用法・用量の調節が必要になることもまれである。

試験 58 で開鍵して非盲検下でバンデタニブ投与を受ける、又は非盲検下でのバンデタニブ投与を受けずに試験を継続することを選択できるようにしたところ、非盲検下での投与を実際に選択した患者は、バンデタニブ群で非盲検下での投与の対象として適格となった 67 例中 41 例（61.2%）、プラセボ群で非盲検下での投与の対象として適格となった 56 例中 52 例（93%）であった。これも、MTC 患者でバンデタニブ 300 mg が忍容性良好であることの証拠となった。試験 58 のデータカットオフ時点で 170 例がバンデタニブ投与を継続していた（111 例が盲検期、59 例が非盲検期）。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類似していた。

NSCLC でバンデタニブを投与された患者に ILD が発現しており、特に日本人患者でよくみられている。NSCLC 患者は肺組織が破壊されているため、MTC 患者に比べ ILD を発現しやすいと思われる。これまでのデータでは、非日本人の MTC 患者に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 は重要な特定されたリスクであると考える。

MTC 患者で PRES は発現していないが、他のバンデタニブ臨床プログラムでは PRES の発現が報告されている。

8.2　安全性プロファイルの概略

MTC 患者を対照にした今までの臨床試験で明らかになったバンデタニブの副作用を表 69に示す。

表 69　　副作用

MedDRASOC	MedDRA 用語	CIOMS 記述語／発現頻度
心臓障害	心電図ＱＴ延長	高頻度
	心不全、急性心不全	低頻度
胃腸障害	下痢	極めて高頻度
	悪心	極めて高頻度
	嘔吐	極めて高頻度
	腹痛	極めて高頻度
	口内炎	高頻度
	口内乾燥	高頻度
	膵炎	低頻度
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	極めて高頻度
	無力症	極めて高頻度
臨床検査	体重減少	高頻度
	血清 ALT 及び AST 増加	高頻度
	ヘモグロビン増加	低頻度
代謝および栄養障害	食欲減退	極めて高頻度
	低カルシウム血症	極めて高頻度
	脱水	高頻度
内分泌障害	甲状腺機能低下症	高頻度
精神障害	不眠症	極めて高頻度
	うつ病	高頻度
腎および尿路障害	蛋白尿	高頻度
	腎結石症	高頻度
	血尿	高頻度
呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻出血	高頻度
皮膚および皮下組織障害	発疹及びその他の皮膚反応（ざ瘡、皮膚乾燥、皮膚炎、そう痒症を含む）	極めて高頻度
	光線過敏性反応	極めて高頻度
	手掌・足底発赤知覚不全症候群	高頻度
	脱毛症	高頻度
	爪の障害	高頻度
眼障害	霧視	高頻度
	角膜混濁	高頻度
	結膜炎	高頻度
	眼乾燥	高頻度
	視力障害	高頻度
神経系障害	頭痛	極めて高頻度
	味覚異常	高頻度

表 69　　副作用

MedDRASOC	MedDRA 用語	CIOMS 記述語／発現頻度
血管障害	高血圧	極めて高頻度
	脳血管虚血	高頻度
	高血圧クリーゼ	高頻度

さらに、バンデタニブ投与例で極めて高頻度にみられる臨床検査値異常として、尿試験紙による尿潜血、尿試験紙による尿蛋白、血清 TSH 増加、血清アミラーゼ増加、血清リパーゼ増加、ヘモグロビン増加、血清クレアチニン増加がある。

トルサード ド ポアント、スティーブンス・ジョンソン症候群、多形紅斑、及び PRES といった事象は、バンデタニブ 300 mg 単独療法例で発現しているものの、MTC を対象とした試験プログラムでは報告がない。これらの事象は MTC の治療でバンデタニブを投与される患者で発現する可能性もありうるが、300 mg 単独療法試験プログラムでの発現率が 1%未満であることを考えると低頻度の事象と予想される。

以上のように、MTC 及び他の悪性腫瘍を対象としたバンデタニブの臨床開発プログラムで、MTC 患者に対しバンデタニブ 300 mg/日を投与したときの安全プロファイルが明らかになっている。有害事象は、必要に応じて投与中断、減量及び投与中止することで管理可能であった。これは、このような対処法が確実なリスク最小化策であることを立証している。患者の大多数は病勢が進行するまで、又はデータカットオフ日まで 300 mg で投与を継続していた。試験 58 では、病勢進行後は両投与群の多数の患者が非盲検下でバンデタニブの投与を受けることを選択している。有害事象により無作為割付けされた治療を中止した患者は非盲検下での投与を受けられないことになっていたが、バンデタニブ群では非盲検下での投与の対象として適格な患者の 60%超が、プラセボ群では 90%が実際に非盲検下での投与を受けた。このことも、MTC 治療におけるバンデタニブ 300 mg 投与の良好な忍容性をさらに裏付けるものとなっている。

2.7.4.9　臨床的安全性　付録

カプレルサ®錠 100 mg

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

目次　　頁

	目次	2
1	有害事象の発現時期別集計	8
2	曝露期間	14
3	人口統計学的特性及び他の基準値特性	15
4	有害事象の発現例数 (発現率 10%以上)	16
5	特定有害事象の発現状況	20
6	有害事象の因果関係別集計	46
7	有害事象の重症度別集計	81
8	減量/中断/中止に至った有害事象の詳細	127
9	内因性要因	134
10	データロック日以降の重篤な有害事象の一覧（試験 58）	181

表目次

表 1	有害事象(CTC AE グレード 3 以上)の発現例数 (SOC, PT, 発現時期別) (試験 58：安全性解析対象集団)	8
表 2	有害事象(CTC AE グレード 3 以上)の発現例数 (SOC, PT, 発現時期別) (試験 98：安全性解析対象集団)	13
表 3	バンデタニブ 300 mg の曝露期間 (試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)	14
表 3’	バンデタニブ 300 mg の曝露期間 (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)	14
表 4	人口統計学的特性及び他の基準値特性 (試験 98：安全性解析対象集団)	15
表 5	有害事象の発現例数 (発現率 10%以上、SOC、PT 別) (試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)	16
表 5’	有害事象の発現例数 (発現率 10%以上、SOC、PT 別) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)	18
表 6	有害事象の発現状況 (PT「発疹」) (試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)	20
表 6’	有害事象の発現状況 (PT「発疹」) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)	21
表 7	有害事象の発現状況 (グループ化事象「皮膚反応」) (試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)	21

表 7’　有害事象の発現状況 (グループ化事象「皮膚反応」) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)....22
表 8　有害事象の発現状況 (PT「下痢」) (試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)....22
表 8’　有害事象の発現状況 (PT「下痢」) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)....22
表 9　有害事象の発現状況 (グループ化事象「下痢」) (試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)....23
表 9’　有害事象の発現状況 (グループ化事象「下痢」) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)....23
表 10　有害事象の発現状況 (PT「悪心」) (試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)....23
表 10’　有害事象の発現状況 (PT「悪心」) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)....24
表 11　有害事象の発現状況 (PT「嘔吐」) (試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)....24
表 11’　有害事象の発現状況 (PT「嘔吐」) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)....24
表 12　有害事象の発現状況 (グループ化事象「悪心及び嘔吐」) (試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)....25
表 12’　有害事象の発現状況 (グループ化事象「悪心及び嘔吐」) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)....25
表 13　有害事象の発現状況 (PT「高血圧、高血圧クリ―ゼ、進行性高血圧」) (試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)....26
表 13’　有害事象の発現状況 (PT「高血圧、高血圧クリ―ゼ、進行性高血圧」) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)....26
表 14　有害事象の発現状況 (PT「心電図 QT 延長」) (試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)....26
表 14’　有害事象の発現状況 (PT「心電図 QT 延長」) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)....27
表 15　有害事象の発現状況 (グループ化事象「QTc 関連事象」) (試験 98：：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)....27
表 15’　有害事象の発現状況 (グループ化事象「QTc 関連事象」) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)....27
表 16　有害事象の発現状況 (PT「無力症、疲労」) (試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)....28
表 16’　有害事象の発現状況 (PT「無力症、疲労」) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)....28
表 17　有害事象の発現状況 (PT「疲労」) (試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)....28
表 17’　有害事象の発現状況 (PT「疲労」) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)....29

表 18　有害事象の発現状況 (PT「食欲減退」) (試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団) 29
表 18'　有害事象の発現状況 (PT「食欲減退」) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)..... 29
表 19　有害事象の発現状況 (グループ化事象「虚血性脳血管障害」) (試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)..... 30
表 19'　有害事象の発現状況 (グループ化事象「虚血性脳血管障害」) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)..... 30
表 20　有害事象の発現状況 (PT「頭痛」) (試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)..... 31
表 20'　有害事象の発現状況 (PT「頭痛」) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)..... 31
表 21　有害事象の発現状況 (PT「うつ病」) (試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)..... 31
表 21'　有害事象の発現状況 (PT「うつ病」) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)..... 32
表 22　有害事象の発現状況 (グループ化事象「心不全」) (試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団) 32
表 22'　有害事象の発現状況 (グループ化事象「心不全」) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団) 32
表 23　有害事象の発現状況 (PT「不眠症」) (試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)..... 33
表 23'　有害事象の発現状況 (PT「不眠症」) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)..... 33
表 24　有害事象の発現状況 (SOC「眼障害」) (試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団) 33
表 24'　有害事象の発現状況 (SOC「眼障害」) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)..... 34
表 25　有害事象の発現状況 (グループ化事象「膵炎」) (試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)..... 34
表 25'　有害事象の発現状況 (グループ化事象「膵炎」) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)..... 34
表 26　有害事象の発現状況 (グループ化事象「肝トランスアミナーゼ上昇」) (試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)..... 35
表 26'　有害事象の発現状況 (グループ化事象「肝トランスアミナーゼ上昇」) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)..... 35
表 27　有害事象の発現状況 (PT「蛋白尿、血尿」) (試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団) 36
表 27'　有害事象の発現状況 (PT「蛋白尿、血尿」) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団) 36
表 28　有害事象の発現状況 (PT「甲状腺機能低下症」) (試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)..... 36

表 28’　有害事象の発現状況 (PT「甲状腺機能低下症」) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)....37
表 29　有害事象の発現状況 (PT「ヘモグロビン増加」) (試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)....37
表 29’　有害事象の発現状況 (PT「ヘモグロビン増加」) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)....37
表 30　有害事象の発現状況 (PT「鼻出血」) (試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)....38
表 30’　有害事象の発現状況 (PT「鼻出血」) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)....38
表 31　有害事象の発現状況 (グループ化事象「腎結石症」) (試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)....38
表 31’　有害事象の発現状況 (グループ化事象「腎結石症」) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)....39
表 32　有害事象の発現状況 (グループ化事象「間質性肺疾患」) (試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団) 39
表 32’　有害事象の発現状況 (グループ化事象「間質性肺疾患」) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団) 39
表 33　有害事象の発現状況 (PT「可逆性後白質脳症症候群」) (試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)....40
表 33’　有害事象の発現状況 (PT「可逆性後白質脳症症候群」) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)....40
表 34　有害事象の発現状況 (グループ化事象「虚血性心疾患」) (試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団) 41
表 34’　有害事象の発現状況 (グループ化事象「虚血性心疾患」) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団) 41
表 35　有害事象の発現状況 (グループ化事象「静脈血栓性事象」) (試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)....41
表 35’　有害事象の発現状況 (グループ化事象「静脈血栓性事象」) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)....42
表 36　有害事象の発現状況 (グループ化事象「出血」) (試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)....42
表 36’　有害事象の発現状況 (グループ化事象「出血」) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)....42
表 37　有害事象の発現状況 (PT「創し開」) (試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)....43
表 37’　有害事象の発現状況 (PT「創し開」) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)....43
表 38　有害事象の発現状況 (グループ化事象「創傷治癒障害」) (試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団) 43
表 38’　有害事象の発現状況 (グループ化事象「創傷治癒障害」) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団) 44
表 39　有害事象の発現状況 (PT「腸閉塞、腸管穿孔」) (試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)....44

表 39’　有害事象の発現状況 (PT「腸閉塞、腸管穿孔」) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)....44
表 40　有害事象の発現状況 (グループ化事象「腎関連所見」) (試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)....45
表 40’　有害事象の発現状況 (グループ化事象「腎関連所見」) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)....45
表 41　有害事象の因果関係別集計 (SOC、PT 別) (試験 58、盲検期：安全性解析対象集団)....46
表 42　有害事象の因果関係別集計 (SOC、PT 別) (試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)....65
表 42’　有害事象の因果関係別集計 (SOC、PT 別) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)....68
表 43　有害事象の因果関係別集計 (SOC、PT 別)　(試験 8：安全性解析対象集団)....71
表 44　有害事象の因果関係別集計 (SOC、PT 別)　(試験 68：安全性解析対象集団)....78
表 45　有害事象の重症度別集計 (SOC、PT 別) (試験 58、盲検期：安全性解析対象集団)....81
表 46　有害事象の重症度別集計 (SOC、PT 別) (試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)....110
表 46’　有害事象の重症度別集計 (SOC、PT 別) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)....113
表 47　有害事象の重症度別集計　(SOC、PT 別)　(試験 8：安全性解析対象集団)....117
表 48　有害事象の重症度別集計　(SOC、PT 別)　(試験 68：安全性解析対象集団)....124
表 49　減量/中断/中止に至った有害事象の詳細(試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)....127
表 49’　減量/中断/中止に至った有害事象の詳細(試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)....130
表 50　有害事象の性別集計(試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)....134
表 50’　有害事象の性別集計(試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)....137
表 51　有害事象の年齢別集計(試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)....141
表 51’　有害事象の年齢別集計(試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)....144
表 52　体重別による有害事象の分類別発現例数 (体重 60kg 未満、試験 58：安全性解析対象集団)....148
表 53　体重別による有害事象の分類別発現例数 (体重 60kg 以上、試験 58：安全性解析対象集団)....148
表 54　有害事象の体重別集計 (体重 60kg 未満、試験 58：安全性解析対象集団)....149

表 55　有害事象の体重別集計 (体重 60kg 以上、試験 58：安全性解析対象集団)....158
表 56　体重別による有害事象の分類別発現例数 (試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)....172
表 56'　体重別による有害事象の分類別発現例数 (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)....173
表 57　有害事象の体重別集計 (試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)....173
表 57'　有害事象の体重別集計 (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)....176
表 58　20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の期間に報告された重篤な有害事象の一覧（試験 58）....181

1 有害事象の発現時期別集計

表 1 有害事象(CTC AE グレード 3 以上)の発現例数 (SOC, PT, 発現時期別) (試験 58：安全性解析対象集団)

SOC PT	バンデタニブ 300 mg <= 24 週 (N=231)	 > 24 週 (N=200)
有害事象発現例数 (%) [a]	102 (44.2)	60 (30.0)
血液およびリンパ系障害	3 (1.3)	2 (1.0)
貧血	1 (0.4)	0
白血球減少症	1 (0.4)	0
血小板減少症	1 (0.4)	0
リンパ球減少症	0	2 (1.0)
心臓障害	2 (0.9)	3 (1.5)
心膜炎	1 (0.4)	0
頻脈	1 (0.4)	0
不整脈	0	1 (0.5)
心房細動	0	1 (0.5)
急性心不全	0	1 (0.5)
冠動脈閉塞	0	1 (0.5)
眼障害	2 (0.9)	1 (0.5)
霧視	1 (0.4)	0
視力低下	1 (0.4)	0
網膜剥離	0	1 (0.5)
胃腸障害	33 (14.3)	12 (6.0)
下痢	22 (9.5)	4 (2.0)
腹痛	4 (1.7)	0
嚥下障害	2 (0.9)	1 (0.5)
悪心	2 (0.9)	0
唾液欠乏	1 (0.4)	0
イレウス	1 (0.4)	0
嘔吐	1 (0.4)	1 (0.5)
腹部不快感	0	1 (0.5)
上腹部痛	0	1 (0.5)
大腸炎	0	1 (0.5)

表 1　有害事象(CTC AE グレード 3 以上)の発現例数 (SOC, PT, 発現時期別) (試験 58：安全性解析対象集団)

SOC	バンデタニブ 300 mg	
PT	<= 24 週 (N=231)	> 24 週 (N=200)
便失禁	0	1 (0.5)
膵炎	0	1 (0.5)
腸壁気腫症	0	1 (0.5)
唾液腺結石	0	1 (0.5)
小腸穿孔	0	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (6.1)	8 (4.0)
疲労	9 (3.9)	4 (2.0)
無力症	3 (1.3)	3 (1.5)
医療機器閉塞	1 (0.4)	0
顔面浮腫	1 (0.4)	0
全身健康状態低下	1 (0.4)	0
粘膜の炎症	0	1 (0.5)
肝胆道系障害	0	1 (0.5)
胆管結石	0	1 (0.5)
免疫系障害	1 (0.4)	0
造影剤アレルギー	1 (0.4)	0
感染症および寄生虫症	10 (4.3)	9 (4.5)
憩室炎	2 (0.9)	0
肺炎	2 (0.9)	0
膀胱炎	1 (0.4)	0
真菌感染	1 (0.4)	1 (0.5)
腎感染	1 (0.4)	0
敗血症	1 (0.4)	0
皮膚カンジダ	1 (0.4)	0
ブドウ球菌性敗血症	1 (0.4)	0
虫垂炎	0	1 (0.5)
丹毒	0	1 (0.5)
細菌性胃腸炎	0	1 (0.5)
咬傷感染	0	1 (0.5)
唾液腺炎	0	1 (0.5)
ブドウ球菌感染	0	1 (0.5)

表 1 有害事象(CTC AE グレード 3 以上)の発現例数 (SOC, PT, 発現時期別) (試験 58：安全性解析対象集団)

SOC	バンデタニブ 300 mg	
PT	<= 24 週 (N=231)	> 24 週 (N=200)
尿路感染	0	1 (0.5)
ウイルス性下痢	0	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.4)	1 (0.5)
有毒性咬傷	1 (0.4)	0
関節損傷	0	1 (0.5)
臨床検査	14 (6.1)	16 (8.0)
心電図ＱＴ延長	9 (3.9)	10 (5.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	0
ヘモグロビン増加	1 (0.4)	0
リンパ球数減少	1 (0.4)	0
体重減少	1 (0.4)	1 (0.5)
体重増加	1 (0.4)	1 (0.5)
血中クレアチニン増加	0	1 (0.5)
心機能検査異常	0	1 (0.5)
ＩＮＲ増加	0	1 (0.5)
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (0.5)
代謝および栄養障害	12 (5.2)	10 (5.0)
食欲減退	6 (2.6)	3 (1.5)
脱水	2 (0.9)	1 (0.5)
低カルシウム血症	2 (0.9)	2 (1.0)
高カルシウム血症	1 (0.4)	1 (0.5)
低カリウム血症	1 (0.4)	2 (1.0)
栄養障害	1 (0.4)	0
高血糖	0	1 (0.5)
低ナトリウム血症	0	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	5 (2.2)	4 (2.0)
四肢痛	2 (0.9)	0
関節痛	1 (0.4)	1 (0.5)
背部痛	1 (0.4)	0
筋骨格系胸痛	1 (0.4)	0

表 1 有害事象(CTC AE グレード 3 以上)の発現例数 (SOC, PT, 発現時期別) (試験 58：安全性解析対象集団)

SOC	バンデタニブ 300 mg	
PT	<= 24 週 (N=231)	> 24 週 (N=200)
頚部痛	1 (0.4)	0
骨痛	0	1 (0.5)
筋力低下	0	1 (0.5)
変形性関節症	0	1 (0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (0.9)	2 (1.0)
骨転移	1 (0.4)	0
扁平上皮癌	1 (0.4)	1 (0.5)
胚細胞癌	0	1 (0.5)
神経系障害	7 (3.0)	6 (3.0)
頭痛	2 (0.9)	0
意識消失	2 (0.9)	0
注意力障害	1 (0.4)	0
浮動性めまい	1 (0.4)	0
知覚過敏	1 (0.4)	0
末梢性感覚運動ニューロパチー	1 (0.4)	0
一過性脳虚血発作	1 (0.4)	2 (1.0)
振戦	1 (0.4)	0
脳浮腫	0	1 (0.5)
脳虚血	0	1 (0.5)
意識レベルの低下	0	1 (0.5)
運動機能障害	0	1 (0.5)
精神障害	4 (1.7)	2 (1.0)
うつ病	3 (1.3)	2 (1.0)
双極性障害	1 (0.4)	0
腎および尿路障害	2 (0.9)	5 (2.5)
膀胱痛	1 (0.4)	0
腎不全	1 (0.4)	2 (1.0)
無尿	0	1 (0.5)
尿管結石	0	1 (0.5)
腎結石症	0	3 (1.5)

表 1 有害事象(CTC AE グレード 3 以上)の発現例数 (SOC, PT, 発現時期別) (試験 58：安全性解析対象集団)

SOC PT	バンデタニブ 300 mg <= 24 週 (N=231)	 > 24 週 (N=200)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (2.2)	7 (3.5)
呼吸困難	2 (0.9)	1 (0.5)
気管支痙攣	1 (0.4)	0
肺塞栓症	1 (0.4)	0
逆流性喉頭炎	1 (0.4)	0
呼吸停止	1 (0.4)	0
呼吸不全	1 (0.4)	1 (0.5)
喀血	0	1 (0.5)
口腔咽頭痛	0	1 (0.5)
誤嚥性肺炎	0	1 (0.5)
肺臓炎	0	2 (1.0)
皮膚および皮下組織障害	17 (7.4)	3 (1.5)
発疹	8 (3.5)	1 (0.5)
光線過敏性反応	3 (1.3)	1 (0.5)
そう痒症	3 (1.3)	0
ざ瘡	2 (0.9)	0
紅斑	2 (0.9)	0
水疱性皮膚炎	1 (0.4)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.4)	0
紅斑性皮疹	1 (0.4)	0
皮膚剥脱	1 (0.4)	0
全身紅斑	0	1 (0.5)
血管障害	18 (7.8)	5 (2.5)
高血圧	15 (6.5)	3 (1.5)
高血圧クリーゼ	3 (1.3)	1 (0.5)
骨盤静脈血栓症	1 (0.4)	0
大静脈血栓症	1 (0.4)	0
進行性高血圧	0	1 (0.5)

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。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。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。

MedDRA version13.1

表 2 有害事象(CTC AE グレード 3 以上)の発現例数 (SOC, PT, 発現時期別) (試験 98：安全性解析対象集団)

SOC	バンデタニブ 300 mg	
PT	<= 24 週 (N=14)	> 24 週 (N=12)
有害事象発現例数 (%) [a]	7 (50.0)	1 (8.3)
皮膚および皮下組織障害	3 (21.4)	0
発疹	2 (14.3)	0
皮膚障害	1 (7.1)	0
胃腸障害	2 (14.3)	1 (8.3)
腹水	1 (7.1)	0
下痢	1 (7.1)	1 (8.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (14.3)	0
倦怠感	1 (7.1)	0
粘膜浮腫	1 (7.1)	0
粘膜びらん	1 (7.1)	0
血管障害	2 (14.3)	0
高血圧	2 (14.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (8.3)
労作性呼吸困難	0	1 (8.3)
間質性肺疾患	0	1 (8.3)

最後に登録された患者が投与 24 週を経過した時点のデータ（データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日）
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。
MedDRA version16.1

2　　曝露期間

表 3　バンデタニブ 300 mg の曝露期間 (試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)

曝露期間	バンデタニブ 300 mg (n=14)
曝露期間 (月)	
1 ヶ月未満	1 (7.1)
3 ヶ月以上 6 カ月未満	2 (14.3)
6 ヶ月以上 12 カ月未満	9 (64.3)
12 ヶ月以上 24 カ月未満	2 (14.3)
曝露期間合計 (年)	9.17

最後に登録された患者が投与 24 週を経過した時点のデータ（データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日）

表 3’　バンデタニブ 300 mg の曝露期間 (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)

曝露期間	バンデタニブ 300 mg (n=14)
曝露期間 (月)	
1 ヶ月未満	1 (7.1)
6 ヶ月以上 12 カ月未満	3 (21.4)
12 ヶ月以上 24 カ月未満	10 (71.4)
曝露期間合計 (年)	14.53

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（データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日）

3　人口統計学的特性及び他の基準値特性

表 4　人口統計学的特性及び他の基準値特性 (試験 98：安全性解析対象集団)

人口統計学的特性		バンデタニブ 300 mg (n=14)
年齢 (歳)	N	14
	Mean	52.6
	SD	10.21
	Median	52.5
	Min	37
	Max	71
年齢 (歳) n (%)	20 以上 50 未満	6 (42.9)
	50 以上 65 未満	7 (50.0)
	65 以上	1 (7.1)
	合計	14 (100.0)
性別 n (%)	男性	7 (50.0)
	女性	7 (50.0)
	合計	14 (100.0)
人種 n (%)	アジア人	14 (100.0)
民族 n (%)	日本人	14 (100.0)
身長 (cm)	N	14
	Mean	163.1
	SD	8.88
	Median	162.0
	Min	148
	Max	178
体重 (kg)	N	14
	Mean	52.4
	SD	11.26
	Median	50.5
	Min	41
	Max	84
BMI (kg/m^2)	N	14

表 4 人口統計学的特性及び他の基準値特性 (試験 98：安全性解析対象集団)

人口統計学的特性		バンデタニブ 300 mg (n=14)
	Mean	19.67
	SD	3.49
	Median	18.76
	Min	14.2
	Max	28.4
腎機能障害 [a]	あり	2 (14.3)
	軽度	1 (7.1)
	中等度	1 (7.1)
	なし	12 (85.7)
肝機能障害 [b]	なし	14 (100.0)
心機能障害 [c]	なし	14 (100.0)

a 腎機能障害はベースラインのクレアチニンクリアランス値に基づき、50～80 mL/min を軽度、30～49 mL/min を中等度、30 mL/min 未満を重度とした。
b 症例報告書の病歴欄に過去の肝胆道系異常が記録されている場合に肝機能障害ありとした。
c 症例報告書の病歴欄に過去の心血管系異常が記録されている場合に心機能障害ありとした。

4 有害事象の発現例数 (発現率 10%以上)

表 5 有害事象の発現例数 (発現率 10%以上、SOC、PT 別) (試験 98：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 (n=14)[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)

表 5　有害事象の発現例数 (発現率 10%以上、SOC、PT 別) (試験 98：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 (n=14)[a]
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)
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)

表 5 有害事象の発現例数 (発現率 10%以上、SOC、PT 別) (試験 98：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 (n=14)[a]
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)

最後に登録された患者が投与 24 週を経過した時点のデータ（データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日）
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/J ver 16.1

表 5' 有害事象の発現例数 (発現率 10%以上、SOC、PT 別) (試験 98：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 (n=14)[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)

表 5’　有害事象の発現例数 (発現率 10%以上、SOC、PT 別) (試験 98：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 (n=14)[a]
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)
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)

表 5’ 有害事象の発現例数 (発現率 10%以上、SOC、PT 別) (試験 98：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 (n=14)[a]
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)
耳および迷路障害	2 (14.3)
回転性めまい	2 (14.3)
回転性めまい	2 (14.3)

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（データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日）
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/J ver 17.0

5 特定有害事象の発現状況

表 6 有害事象の発現状況 (PT「発疹」) (試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)

発疹	バンデタニブ 300 mg (n=14)
有害事象発現例数 (%)	5 (35.7)

表 6　有害事象の発現状況 (PT「発疹」) (試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)

発疹	バンデタニブ 300 mg (n=14)
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	2 (14.3)

最後に登録された患者が投与 24 週を経過した時点のデータ（データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日）

表 6'　有害事象の発現状況 (PT「発疹」) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)

発疹	バンデタニブ 300 mg (n=14)
有害事象発現例数 (%)	6 (42.9)
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	3 (21.4)

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（データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日）

表 7　有害事象の発現状況 (グループ化事象「皮膚反応」) (試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)

皮膚反応	バンデタニブ 300 mg (n=14)
有害事象発現例数 (%)	12 (85.7)
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	2 (14.3)

最後に登録された患者が投与 24 週を経過した時点のデータ（データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日）

表 7'　有害事象の発現状況 (グループ化事象「皮膚反応」) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)

皮膚反応	バンデタニブ 300 mg (n=14)
有害事象発現例数 (%)	13 (92.9)
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	3 (21.4)

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（データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日）

表 8　有害事象の発現状況 (PT「下痢」) (試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)

下痢	バンデタニブ 300 mg (n=14)
有害事象発現例数 (%)	12 (85.7)
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	2 (14.3)

最後に登録された患者が投与 24 週を経過した時点のデータ（データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日）

表 8'　有害事象の発現状況 (PT「下痢」) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)

下痢	バンデタニブ 300 mg (n=14)
有害事象発現例数 (%)	11 (78.6)
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	2 (14.3)

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（データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日）

表 9　有害事象の発現状況 (グループ化事象「下痢」) (試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)

下痢	バンデタニブ 300 mg (n=14)
有害事象発現例数 (%)	12 (85.7)
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	2 (14.3)

最後に登録された患者が投与 24 週を経過した時点のデータ（データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日）

表 9'　有害事象の発現状況 (グループ化事象「下痢」) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)

下痢	バンデタニブ 300 mg (n=14)
有害事象発現例数 (%)	11 (78.6)
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	2 (14.3)

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（データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日）

表 10　有害事象の発現状況 (PT「悪心」) (試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)

悪心	バンデタニブ 300 mg (n=14)
有害事象発現例数 (%)	5 (35.7)
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0

最後に登録された患者が投与 24 週を経過した時点のデータ（データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日）

表 10’ 有害事象の発現状況 (PT「悪心」) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)

悪心	バンデタニブ 300 mg (n=14)
有害事象発現例数 (%)	5 (35.7)
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0

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（データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日）

表 11　有害事象の発現状況 (PT「嘔吐」) (試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)

嘔吐	バンデタニブ 300 mg (n=14)
有害事象発現例数 (%)	1 (7.1)
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0

最後に登録された患者が投与 24 週を経過した時点のデータ（データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日）

表 11’　有害事象の発現状況 (PT「嘔吐」) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)

嘔吐	バンデタニブ 300 mg (n=14)
有害事象発現例数 (%)	2 (14.3)
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0

表 11’　有害事象の発現状況 (PT「嘔吐」) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)

嘔吐	バンデタニブ 300 mg (n=14)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0

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（データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日）

表 12　有害事象の発現状況 (グループ化事象「悪心及び嘔吐」) (試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)

悪心及び嘔吐	バンデタニブ 300 mg (n=14)
有害事象発現例数 (%)	5 (35.7)
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0

最後に登録された患者が投与 24 週を経過した時点のデータ（データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日）

表 12’　有害事象の発現状況 (グループ化事象「悪心及び嘔吐」) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)

悪心及び嘔吐	バンデタニブ 300 mg (n=14)
有害事象発現例数 (%)	5 (35.7)
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0

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（データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日）

表 13　有害事象の発現状況 (PT「高血圧、高血圧クリ―ゼ、進行性高血圧」) (試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)

高血圧、高血圧クリ―ゼ、進行性高血圧	バンデタニブ 300 mg (n=14)
有害事象発現例数 (%)	9 (64.3)
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	2 (14.3)

最後に登録された患者が投与 24 週を経過した時点のデータ（データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日）

表 13'　有害事象の発現状況 (PT「高血圧、高血圧クリ―ゼ、進行性高血圧」) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)

高血圧、高血圧クリ―ゼ、進行性高血圧	バンデタニブ 300 mg (n=14)
有害事象発現例数 (%)	9 (64.3)
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	2 (14.3)

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（データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日）

表 14　有害事象の発現状況 (PT「心電図 QT 延長」) (試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)

心電図 QT 延長	バンデタニブ 300 mg (n=14)
有害事象発現例数 (%)	1 (7.1)
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0

最後に登録された患者が投与 24 週を経過した時点のデータ（データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日）

表 14’　有害事象の発現状況 (PT「心電図 QT 延長」) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)

心電図 QT 延長	バンデタニブ 300 mg (n=14)
有害事象発現例数 (%)	3 (21.4)
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0

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（データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日）

表 15　有害事象の発現状況 (グループ化事象「QTc 関連事象」) (試験 98：：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)

QTc 関連事象	バンデタニブ 300 mg (n=14)
有害事象発現例数 (%)	2 (14.3)
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0

最後に登録された患者が投与 24 週を経過した時点のデータ（データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日）

表 15’　有害事象の発現状況 (グループ化事象「QTc 関連事象」) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)

QTc 関連事象	バンデタニブ 300 mg (n=14)
有害事象発現例数 (%)	4 (28.6)
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0

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（データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日）

表 16　有害事象の発現状況 (PT「無力症、疲労」) (試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)

無力症、疲労	バンデタニブ 300 mg (n=14)
有害事象発現例数 (%)	2 (14.3)
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0

最後に登録された患者が投与 24 週を経過した時点のデータ（データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日）

表 16'　有害事象の発現状況 (PT「無力症、疲労」) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)

無力症、疲労	バンデタニブ 300 mg (n=14)
有害事象発現例数 (%)	4 (28.6)
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	1 (7.1)
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	1 (7.1)

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（データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日）

表 17　有害事象の発現状況 (PT「疲労」) (試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)

疲労	バンデタニブ 300 mg (n=14)
有害事象発現例数 (%)	2 (14.3)
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0

最後に登録された患者が投与 24 週を経過した時点のデータ（データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日）

表 17’ 有害事象の発現状況 (PT「疲労」) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)

疲労	バンデタニブ 300 mg (n=14)
有害事象発現例数 (%)	4 (28.6)
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	1 (7.1)
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	1 (7.1)

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（データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日）

表 18 有害事象の発現状況 (PT「食欲減退」) (試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)

食欲減退	バンデタニブ 300 mg (n=14)
有害事象発現例数 (%)	4 (28.6)
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0

最後に登録された患者が投与 24 週を経過した時点のデータ（データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日）

表 18’ 有害事象の発現状況 (PT「食欲減退」) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)

食欲減退	バンデタニブ 300 mg (n=14)
有害事象発現例数 (%)	5 (35.7)
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0

表 18’　有害事象の発現状況 (PT「食欲減退」) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)

食欲減退	バンデタニブ 300 mg (n=14)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0

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（データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日）

表 19　有害事象の発現状況 (グループ化事象「虚血性脳血管障害」) (試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)

虚血性脳血管障害	バンデタニブ 300 mg (n=14)
有害事象発現例数 (%)	0
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0

最後に登録された患者が投与 24 週を経過した時点のデータ（データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日）

表 19’　有害事象の発現状況 (グループ化事象「虚血性脳血管障害」) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)

虚血性脳血管障害	バンデタニブ 300 mg (n=14)
有害事象発現例数 (%)	0
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0

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（データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日）

表 20 有害事象の発現状況 (PT「頭痛」) (試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)

頭痛	バンデタニブ 300 mg (n=14)
有害事象発現例数 (%)	1 (7.1)
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0

最後に登録された患者が投与 24 週を経過した時点のデータ（データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日）

表 20' 有害事象の発現状況 (PT「頭痛」) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)

頭痛	バンデタニブ 300 mg (n=14)
有害事象発現例数 (%)	2 (14.3)
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0

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（データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日）

表 21 有害事象の発現状況 (PT「うつ病」) (試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)

うつ病	バンデタニブ 300 mg (n=14)
有害事象発現例数 (%)	0
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0

最後に登録された患者が投与 24 週を経過した時点のデータ（データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日）

表 21’ 有害事象の発現状況 (PT「うつ病」) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)

うつ病	バンデタニブ 300 mg (n=14)
有害事象発現例数 (%)	0
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0

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（データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日）

表 22 有害事象の発現状況 (グループ化事象「心不全」) (試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)

心不全	バンデタニブ 300 mg (n=14)
有害事象発現例数 (%)	0
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0

最後に登録された患者が投与 24 週を経過した時点のデータ（データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日）

表 22’ 有害事象の発現状況 (グループ化事象「心不全」) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)

心不全	バンデタニブ 300 mg (n=14)
有害事象発現例数 (%)	0
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0

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（データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日）

表 23　有害事象の発現状況 (PT「不眠症」) (試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)

不眠症	バンデタニブ 300 mg (n=14)
有害事象発現例数 (%)	1 (7.1)
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0

最後に登録された患者が投与 24 週を経過した時点のデータ（データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日）

表 23'　有害事象の発現状況 (PT「不眠症」) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)

不眠症	バンデタニブ 300 mg (n=14)
有害事象発現例数 (%)	1 (7.1)
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0

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（データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日）

表 24　有害事象の発現状況 (SOC「眼障害」) (試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)

眼障害	バンデタニブ 300 mg (n=14)
有害事象発現例数 (%)	6 (42.9)
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0

最後に登録された患者が投与 24 週を経過した時点のデータ（データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日）

表 24’　有害事象の発現状況 (SOC「眼障害」) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)

眼障害	バンデタニブ 300 mg (n=14)
有害事象発現例数 (%)	9 (64.3)
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0

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（データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日）

表 25　有害事象の発現状況 (グループ化事象「膵炎」) (試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)

膵炎	バンデタニブ 300 mg (n=14)
有害事象発現例数 (%)	0
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0

最後に登録された患者が投与 24 週を経過した時点のデータ（データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日）

表 25’　有害事象の発現状況 (グループ化事象「膵炎」) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)

膵炎	バンデタニブ 300 mg (n=14)
有害事象発現例数 (%)	0
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0

表 25’　有害事象の発現状況 (グループ化事象「膵炎」) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)

膵炎	バンデタニブ 300 mg (n=14)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0

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（データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日）

表 26　有害事象の発現状況 (グループ化事象「肝トランスアミナーゼ上昇」) (試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)

肝トランスアミナーゼ上昇	バンデタニブ 300 mg (n=14)
有害事象発現例数 (%)	1 (7.1)
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0

最後に登録された患者が投与 24 週を経過した時点のデータ（データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日）

表 26’　有害事象の発現状況 (グループ化事象「肝トランスアミナーゼ上昇」) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)

肝トランスアミナーゼ上昇	バンデタニブ 300 mg (n=14)
有害事象発現例数 (%)	1 (7.1)
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0

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（データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日）

表 27 有害事象の発現状況 (PT「蛋白尿、血尿」) (試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)

蛋白尿、血尿	バンデタニブ 300 mg (n=14)
有害事象発現例数 (%)	5 (35.7)
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0

最後に登録された患者が投与 24 週を経過した時点のデータ（データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日）

表 27' 有害事象の発現状況 (PT「蛋白尿、血尿」) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)

蛋白尿、血尿	バンデタニブ 300 mg (n=14)
有害事象発現例数 (%)	5 (35.7)
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0

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（データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日）

表 28 有害事象の発現状況 (PT「甲状腺機能低下症」) (試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)

甲状腺機能低下症	バンデタニブ 300 mg (n=14)
有害事象発現例数 (%)	0
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0

最後に登録された患者が投与 24 週を経過した時点のデータ（データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日）

表 28’ 有害事象の発現状況 (PT「甲状腺機能低下症」) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)

甲状腺機能低下症	バンデタニブ 300 mg (n=14)
有害事象発現例数 (%)	0
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0

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（データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日）

表 29 有害事象の発現状況 (PT「ヘモグロビン増加」) (試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)

ヘモグロビン増加	バンデタニブ 300 mg (n=14)
有害事象発現例数 (%)	1 (7.1)
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0

最後に登録された患者が投与 24 週を経過した時点のデータ（データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日）

表 29’ 有害事象の発現状況 (PT「ヘモグロビン増加」) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)

ヘモグロビン増加	バンデタニブ 300 mg (n=14)
有害事象発現例数 (%)	1 (7.1)
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0

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（データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日）

表 30　有害事象の発現状況 (PT「鼻出血」) (試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)

鼻出血	バンデタニブ 300 mg (n=14)
有害事象発現例数 (%)	0
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0

最後に登録された患者が投与 24 週を経過した時点のデータ（データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日）

表 30'　有害事象の発現状況 (PT「鼻出血」) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)

鼻出血	バンデタニブ 300 mg (n=14)
有害事象発現例数 (%)	2 (14.3)
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0

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（データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日）

表 31　有害事象の発現状況 (グループ化事象「腎結石症」) (試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)

腎結石症	バンデタニブ 300 mg (n=14)
有害事象発現例数 (%)	0
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0

最後に登録された患者が投与 24 週を経過した時点のデータ（データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日）

表 31’ 有害事象の発現状況 (グループ化事象「腎結石症」) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)

腎結石症	バンデタニブ 300 mg (n=14)
有害事象発現例数 (%)	1 (7.1)
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0

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（データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日）

表 32 有害事象の発現状況 (グループ化事象「間質性肺疾患」) (試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)

間質性肺疾患	バンデタニブ 300 mg (n=14)
有害事象発現例数 (%)	1 (7.1)
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	1 (7.1)
治験薬投与中止に至った有害事象	1 (7.1)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	1 (7.1)

最後に登録された患者が投与 24 週を経過した時点のデータ（データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日）

表 32’ 有害事象の発現状況 (グループ化事象「間質性肺疾患」) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)

間質性肺疾患	バンデタニブ 300 mg (n=14)
有害事象発現例数 (%)	1 (7.1)
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	1 (7.1)
治験薬投与中止に至った有害事象	1 (7.1)

表 32’　有害事象の発現状況 (グループ化事象「間質性肺疾患」) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)

間質性肺疾患	バンデタニブ 300 mg (n=14)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	1 (7.1)

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（データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日）

表 33　有害事象の発現状況 (PT「可逆性後白質脳症症候群」) (試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)

可逆性後白質脳症症候群	バンデタニブ 300 mg (n=14)
有害事象発現例数 (%)	0
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0

最後に登録された患者が投与 24 週を経過した時点のデータ（データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日）

表 33’　有害事象の発現状況 (PT「可逆性後白質脳症症候群」) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)

可逆性後白質脳症症候群	バンデタニブ 300 mg (n=14)
有害事象発現例数 (%)	0
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0

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（データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日）

表 34 有害事象の発現状況 (グループ化事象「虚血性心疾患」) (試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)

虚血性心疾患	バンデタニブ 300 mg (n=14)
有害事象発現例数 (%)	0
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0

最後に登録された患者が投与 24 週を経過した時点のデータ（データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日）

表 34' 有害事象の発現状況 (グループ化事象「虚血性心疾患」) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)

虚血性心疾患	バンデタニブ 300 mg (n=14)
有害事象発現例数 (%)	0
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0

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（データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日）

表 35 有害事象の発現状況 (グループ化事象「静脈血栓性事象」) (試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)

静脈血栓性事象	バンデタニブ 300 mg (n=14)
有害事象発現例数 (%)	0
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0

最後に登録された患者が投与 24 週を経過した時点のデータ（データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日）

表 35’ 有害事象の発現状況 (グループ化事象「静脈血栓性事象」) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)

静脈血栓性事象	バンデタニブ 300 mg (n=14)
有害事象発現例数 (%)	0
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0

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（データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日）

表 36 有害事象の発現状況 (グループ化事象「出血」) (試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)

出血	バンデタニブ 300 mg (n=14)
有害事象発現例数 (%)	1 (7.1)
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0

最後に登録された患者が投与 24 週を経過した時点のデータ（データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日）

表 36’ 有害事象の発現状況 (グループ化事象「出血」) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)

出血	バンデタニブ 300 mg (n=14)
有害事象発現例数 (%)	4 (28.6)
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0

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（データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日）

表 37　有害事象の発現状況 (PT「創し開」) (試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)

創し開	バンデタニブ 300 mg (n=14)
有害事象発現例数 (%)	0
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0

最後に登録された患者が投与 24 週を経過した時点のデータ（データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日）

表 37'　有害事象の発現状況 (PT「創し開」) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)

創し開	バンデタニブ 300 mg (n=14)
有害事象発現例数 (%)	0
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0

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（データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日）

表 38　有害事象の発現状況 (グループ化事象「創傷治癒障害」) (試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)

創傷治癒障害	バンデタニブ 300 mg (n=14)
有害事象発現例数 (%)	0
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0

最後に登録された患者が投与 24 週を経過した時点のデータ（データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日）

表 38’ 有害事象の発現状況 (グループ化事象「創傷治癒障害」) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)

創傷治癒障害	バンデタニブ 300 mg (n=14)
有害事象発現例数 (%)	0
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0

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（データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日）

表 39 有害事象の発現状況 (PT「腸閉塞、腸管穿孔」) (試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)

腸閉塞、腸管穿孔	バンデタニブ 300 mg (n=14)
有害事象発現例数 (%)	0
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0

最後に登録された患者が投与 24 週を経過した時点のデータ（データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日）

表 39’ 有害事象の発現状況 (PT「腸閉塞、腸管穿孔」) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)

腸閉塞、腸管穿孔	バンデタニブ 300 mg (n=14)
有害事象発現例数 (%)	0
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0

表 39’ 有害事象の発現状況 (PT「腸閉塞、腸管穿孔」) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)

腸閉塞、腸管穿孔	バンデタニブ 300 mg (n=14)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0

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（データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日）

表 40 有害事象の発現状況 (グループ化事象「腎関連所見」) (試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)

腎関連所見	バンデタニブ 300 mg (n=14)
有害事象発現例数 (%)	5 (35.7)
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0

最後に登録された患者が投与 24 週を経過した時点のデータ（データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日）

表 40’ 有害事象の発現状況 (グループ化事象「腎関連所見」) (試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)

腎関連所見	バンデタニブ 300 mg (n=14)
有害事象発現例数 (%)	5 (35.7)
死亡に至った重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0

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（データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日）

6 有害事象の因果関係別集計

表 41 有害事象の因果関係別集計 (SOC、PT 別) (試験 58、盲検期：安全性解析対象集団)

SOC / PT	全有害事象 バンデタニブ 300mg (231 例) N (%)	プラセボ (99 例) N (%)	因果関係が否定できない有害事象 [b] バンデタニブ 300mg (231 例) N (%)	プラセボ (99 例) N (%)
全有害事象 [a]	230 (99.6)	90 (90.9)	222 (96.1)	59 (59.6)
血液およびリンパ系障害	16 (6.9)	7 (7.1)	6 (2.6)	2 (2.0)
貧血	7 (3.0)	2 (2.0)	2 (0.9)	0
リンパ球減少症	4 (1.7)	2 (2.0)	3 (1.3)	2 (2.0)
白血球減少症	2 (0.9)	2 (2.0)	0	0
血小板減少症	2 (0.9)	0	1 (0.4)	0
好酸球増加症	1 (0.4)	0	0	0
リンパ節痛	1 (0.4)	0	0	0
小赤血球症	1 (0.4)	0	0	0
出血性素因	0	1 (1.0)	0	0
心臓障害	31 (13.4)	13 (13.1)	16 (6.9)	3 (3.0)
動悸	6 (2.6)	2 (2.0)	3 (1.3)	1 (1.0)
狭心症	4 (1.7)	1 (1.0)	2 (0.9)	0
徐脈	4 (1.7)	0	3 (1.3)	0
洞性徐脈	4 (1.7)	0	4 (1.7)	0
心房細動	2 (0.9)	0	1 (0.4)	0
左脚ブロック	2 (0.9)	1 (1.0)	1 (0.4)	0
頻脈	2 (0.9)	2 (2.0)	0	0
不整脈	1 (0.4)	1 (1.0)	1 (0.4)	0
心不全	1 (0.4)	0	0	0
急性心不全	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
冠動脈閉塞	1 (0.4)	0	0	0
チアノーゼ	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
期外収縮	1 (0.4)	0	0	0
肥大型心筋症	1 (0.4)	0	0	0
結節性不整脈	1 (0.4)	0	0	0
心膜炎	1 (0.4)	0	0	0
上室性期外収縮	1 (0.4)	0	0	0
心室性頻脈	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
上室性不整脈	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)
心嚢液貯留	0	1 (1.0)	0	0
心嚢内出血	0	1 (1.0)	0	0
洞性頻脈	0	1 (1.0)	0	0
上室性頻脈	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)

表 41　　有害事象の因果関係別集計 (SOC、PT 別) (試験 58、盲検期：安全性解析対象集団)

SOC / PT	全有害事象 バンデタニブ 300mg (231 例) N (%)	 プラセボ (99 例) N (%)	因果関係が 否定できない有害事象[b] バンデタニブ 300mg (231 例) N (%)	 プラセボ (99 例) N (%)
ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	0	1 (1.0)	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	6 (2.6)	0	4 (1.7)	0
長睫毛症	2 (0.9)	0	2 (0.9)	0
角膜ジストロフィー	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
先天性角膜混濁	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
汗孔角化症	1 (0.4)	0	0	0
多発性内分泌腺腫症	1 (0.4)	0	0	0
耳および迷路障害	19 (8.2)	3 (3.0)	12 (5.2)	0
回転性めまい	9 (3.9)	2 (2.0)	7 (3.0)	0
耳鳴	4 (1.7)	0	1 (0.4)	0
聴力低下	3 (1.3)	0	3 (1.3)	0
耳痛	2 (0.9)	1 (1.0)	1 (0.4)	0
難聴	1 (0.4)	0	0	0
聴覚障害	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
乗物酔い	1 (0.4)	0	0	0
内分泌障害	17 (7.4)	2 (2.0)	16 (6.9)	0
甲状腺機能低下症	15 (6.5)	0	15 (6.5)	0
甲状腺機能亢進症	3 (1.3)	1 (1.0)	1 (0.4)	0
急性副腎皮質機能不全	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
異所性ＡＣＴＨ症候群	0	1 (1.0)	0	0
眼障害	86 (37.2)	13 (13.1)	69 (29.9)	1 (1.0)
霧視	20 (8.7)	1 (1.0)	16 (6.9)	0
角膜混濁	12(5.2)	0	12(5.2)	0
角膜沈着物	11 (4.8)	0	11 (4.8)	0
結膜炎	8 (3.5)	1 (1.0)	4 (1.7)	0
眼乾燥	8 (3.5)	0	4 (1.7)	0
視力低下	6 (2.6)	2 (2.0)	4 (1.7)	0
視力障害	6 (2.6)	1 (1.0)	5 (2.2)	0
光輪視	5 (2.2)	0	4 (1.7)	0
角膜症	4 (1.7)	0	4 (1.7)	0
緑内障	3 (1.3)	0	2 (0.9)	0
白内障	2 (0.9)	2 (2.0)	0	0
眼の障害	2 (0.9)	0	2 (0.9)	0
眼瞼浮腫	2 (0.9)	0	2 (0.9)	0
羞明	2 (0.9)	0	2 (0.9)	0

表 41 有害事象の因果関係別集計 (SOC、PT 別) (試験 58、盲検期：安全性解析対象集団)

SOC / PT	全有害事象 バンデタニブ 300mg (231 例) N (%)	全有害事象 プラセボ (99 例) N (%)	因果関係が否定できない有害事象[b] バンデタニブ 300mg (231 例) N (%)	因果関係が否定できない有害事象[b] プラセボ (99 例) N (%)
光視症	2 (0.9)	0	2 (0.9)	0
眼そう痒症	2 (0.9)	0	1 (0.4)	0
眼の異常感	1 (0.4)	0	0	0
調節障害	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
眼瞼炎	1 (0.4)	0	0	0
核性白内障	1 (0.4)	1 (1.0)	1 (0.4)	0
角膜浮腫	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
角膜色素沈着	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
眼瞼湿疹	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
眼刺激	1 (0.4)	0	0	0
眼痛	1 (0.4)	1 (1.0)	0	0
乾性角結膜炎	1 (0.4)	0	0	0
流涙増加	1 (0.4)	0	0	0
縮瞳	1 (0.4)	0	0	0
眼充血	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
高眼圧症	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
網膜剥離	1 (0.4)	0	0	0
網膜蒼白	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
眼瞼刺激	1 (0.4)	0	0	0
角膜リポイド環	1 (0.4)	1 (1.0)	1 (0.4)	0
結膜障害	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
変視症	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
後天性角膜ジストロフィー	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
オキュラーサーフェス疾患	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
水晶体混濁	0	1 (1.0)	0	0
老視	0	1 (1.0)	0	0
翼状片	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)
網膜出血	0	1 (1.0)	0	0
暗点	0	1 (1.0)	0	0
胃腸障害	186 (80.5)	56 (56.6)	147 (63.6)	32 (32.3)
下痢	128 (55.4)	26 (26.3)	108 (46.8)	19 (19.2)
悪心	78 (33.8)	17 (17.2)	54 (23.4)	7 (7.1)
嘔吐	34 (14.7)	7 (7.1)	17 (7.4)	2 (2.0)
腹痛	33 (14.3)	5 (5.1)	14 (6.1)	1 (1.0)
消化不良	25 (10.8)	4 (4.0)	15 (6.5)	2 (2.0)
上腹部痛	20 (8.7)	5 (5.1)	6 (2.6)	1 (1.0)

表 41 有害事象の因果関係別集計 (SOC、PT 別) (試験 58、盲検期：安全性解析対象集団)

SOC / PT	全有害事象 バンデタニブ 300mg (231 例) N (%)	プラセボ (99 例) N (%)	因果関係が否定できない有害事象[b] バンデタニブ 300mg (231 例) N (%)	プラセボ (99 例) N (%)
口内乾燥	20 (8.7)	3 (3.0)	12 (5.2)	2 (2.0)
便秘	13 (5.6)	5 (5.1)	4 (1.7)	2 (2.0)
口内炎	12 (5.2)	1 (1.0)	6 (2.6)	0
嚥下障害	9 (3.9)	3 (3.0)	4 (1.7)	0
歯痛	7 (3.0)	5 (5.1)	0	0
腹部膨満	5 (2.2)	1 (1.0)	2 (0.9)	1 (1.0)
腹部不快感	4 (1.7)	2 (2.0)	0	1 (1.0)
鼓腸	4 (1.7)	2 (2.0)	2 (0.9)	0
大腸炎	3 (1.3)	1 (1.0)	0	0
齲歯	3 (1.3)	0	1 (0.4)	0
胃炎	3 (1.3)	1 (1.0)	0	0
歯肉炎	3 (1.3)	0	1 (0.4)	0
舌痛	3 (1.3)	0	2 (0.9)	0
口唇痛	3 (1.3)	0	3 (1.3)	0
胃腸音異常	3 (1.3)	0	2 (0.9)	0
唾液欠乏	2 (0.9)	0	2 (0.9)	0
結腸ポリープ	2 (0.9)	0	0	0
おくび	2 (0.9)	0	1 (0.4)	0
便失禁	2 (0.9)	0	1 (0.4)	0
胃食道逆流性疾患	2 (0.9)	1 (1.0)	0	0
血便排泄	2 (0.9)	0	0	0
痔核	2 (0.9)	1 (1.0)	0	0
食道炎	2 (0.9)	1 (1.0)	1 (0.4)	1 (1.0)
心窩部不快感	2 (0.9)	0	1 (0.4)	0
痔出血	2 (0.9)	0	2 (0.9)	0
口の感覚鈍麻	2 (0.9)	0	2 (0.9)	0
口の錯感覚	2 (0.9)	0	0	0
腹部硬直	1 (0.4)	0	0	0
肛門直腸障害	1 (0.4)	0	0	0
血性下痢	1 (0.4)	0	0	0
変色便	1 (0.4)	0	0	0
大腿ヘルニア	1 (0.4)	0	0	0
排便回数増加	1 (0.4)	1 (1.0)	1 (0.4)	0
胃腸出血	1 (0.4)	1 (1.0)	0	0
歯肉出血	1 (0.4)	0	0	0
イレウス	1 (0.4)	0	0	0

表 41 有害事象の因果関係別集計 (SOC、PT 別) (試験 58、盲検期：安全性解析対象集団)

SOC / PT	全有害事象 バンデタニブ 300mg (231 例) N (%)	全有害事象 プラセボ (99 例) N (%)	因果関係が否定できない有害事象[b] バンデタニブ 300mg (231 例) N (%)	因果関係が否定できない有害事象[b] プラセボ (99 例) N (%)
単径ヘルニア	1 (0.4)	2 (2.0)	0	0
腰ヘルニア	1 (0.4)	0	0	0
吸収不良	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
口腔内出血	1 (0.4)	0	0	0
嚥下痛	1 (0.4)	1 (1.0)	1 (0.4)	0
口腔内不快感	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
口腔内痛	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
膵炎	1 (0.4)	0	0	0
腹膜炎	1 (0.4)	0	0	0
肛門周囲痛	1 (0.4)	0	0	0
直腸出血	1 (0.4)	0	0	0
唾液腺結石	1 (0.4)	0	0	0
小腸穿孔	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
舌水疱形成	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
舌苔	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
舌血腫	1 (0.4)	0	0	0
舌浮腫	1 (0.4)	0	0	0
変色歯	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
歯の障害	1 (0.4)	0	0	0
口唇裂傷	1 (0.4)	0	0	0
口唇水疱	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
嚥下不能	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
亜イレウス	1 (0.4)	0	0	0
Ｓ状結腸炎	1 (0.4)	0	0	0
排便痛	1 (0.4)	0	0	0
腸壁気腫症	1 (0.4)	0	0	0
口腔粘膜剥脱	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
下腹部痛	0	1 (1.0)	0	0
口唇炎	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)
裂孔ヘルニア	0	1 (1.0)	0	0
直腸しぶり	0	1 (1.0)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	115 (49.8)	42 (42.4)	74 (32.0)	22 (22.2)
疲労	55 (23.8)	23 (23.2)	43 (18.6)	14 (14.1)
無力症	34 (14.7)	11 (11.1)	24 (10.4)	5 (5.1)
発熱	17 (7.4)	4 (4.0)	3 (1.3)	1 (1.0)
末梢性浮腫	9 (3.9)	3 (3.0)	4 (1.7)	1 (1.0)

表 41 有害事象の因果関係別集計 (SOC、PT 別) (試験 58、盲検期：安全性解析対象集団)

SOC / PT	全有害事象 バンデタニブ 300mg (231 例) N (%)	全有害事象 プラセボ (99 例) N (%)	因果関係が否定できない有害事象[b] バンデタニブ 300mg (231 例) N (%)	因果関係が否定できない有害事象[b] プラセボ (99 例) N (%)
顔面浮腫	6 (2.6)	0	3 (1.3)	0
悪寒	5 (2.2)	1 (1.0)	0	0
疼痛	5 (2.2)	1 (1.0)	3 (1.3)	1 (1.0)
粘膜の炎症	4 (1.7)	1 (1.0)	2 (0.9)	1 (1.0)
温度変化不耐症	4 (1.7)	0	1 (0.4)	0
インフルエンザ様疾患	3 (1.3)	0	0	0
浮腫	3 (1.3)	1 (1.0)	1 (0.4)	0
全身健康状態低下	3 (1.3)	1 (1.0)	3 (1.3)	0
胸痛	2 (0.9)	3 (3.0)	0	0
冷感	2 (0.9)	0	1 (0.4)	0
治癒不良	2 (0.9)	0	2 (0.9)	0
局所腫脹	2 (0.9)	0	0	0
熱感	1 (0.4)	0	0	0
低体温	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
注射部位血腫	1 (0.4)	0	0	0
易刺激性	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
粘膜乾燥	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
口渇	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
乾燥症	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
活動状態低下	1 (0.4)	0	0	0
運動耐性低下	1 (0.4)	0	0	0
炎症	1 (0.4)	0	0	0
粘膜出血	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
異物感	1 (0.4)	0	0	0
非心臓性胸痛	1 (0.4)	0	0	0
医療機器閉塞	1 (0.4)	0	0	0
血管穿刺部位血腫	1 (0.4)	0	0	0
胸部不快感	0	1 (1.0)	0	0
薬剤離脱症候群	0	1 (1.0)	0	0
重力性浮腫	0	1 (1.0)	0	0
ヘルニア	0	1 (1.0)	0	0
肝胆道系障害	9 (3.9)	1 (1.0)	2 (0.9)	0
胆石症	4 (1.7)	0	1 (0.4)	0
肝細胞融解性肝炎	2 (0.9)	0	0	0
胆管結石	1 (0.4)	0	0	0
胆嚢炎	1 (0.4)	0	0	0

表 41 有害事象の因果関係別集計 (SOC、PT 別) (試験 58、盲検期：安全性解析対象集団)

SOC / PT	全有害事象 バンデタニブ 300mg (231 例) N (%)	全有害事象 プラセボ (99 例) N (%)	因果関係が否定できない有害事象[b] バンデタニブ 300mg (231 例) N (%)	因果関係が否定できない有害事象[b] プラセボ (99 例) N (%)
肝機能異常	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
肝腫大	1 (0.4)	0	0	0
門脈血栓症	0	1 (1.0)	0	0
免疫系障害	7 (3.0)	2 (2.0)	0	0
季節性アレルギー	3 (1.3)	0	0	0
造影剤アレルギー	2 (0.9)	1 (1.0)	0	0
薬物過敏症	1 (0.4)	0	0	0
節足動物刺傷アレルギー	1 (0.4)	0	0	0
アナフィラキシー反応	0	1 (1.0)	0	0
ヨウ素アレルギー	0	1 (1.0)	0	0
感染症および寄生虫症	115 (49.8)	36 (36.4)	23 (10.0)	1 (1.0)
鼻咽頭炎	26 (11.3)	9 (9.1)	0	0
上気道感染	19 (8.2)	4 (4.0)	0	0
尿路感染	18 (7.8)	6 (6.1)	1 (0.4)	0
インフルエンザ	16 (6.9)	3 (3.0)	0	0
気管支炎	12 (5.2)	7 (7.1)	0	0
肺炎	8 (3.5)	0	0	0
毛包炎	7 (3.0)	1 (1.0)	5 (2.2)	0
膀胱炎	6 (2.6)	0	0	0
副鼻腔炎	6 (2.6)	2 (2.0)	1 (0.4)	0
咽頭炎	5 (2.2)	3 (3.0)	0	0
膿疱性皮疹	5 (2.2)	0	5 (2.2)	0
爪真菌症	4 (1.7)	0	0	0
真菌感染	3 (1.3)	0	1 (0.4)	0
帯状疱疹	3 (1.3)	0	1 (0.4)	0
喉頭炎	3 (1.3)	1 (1.0)	0	0
爪囲炎	3 (1.3)	0	3 (1.3)	0
ウイルス性上気道感染	3 (1.3)	1 (1.0)	0	1 (1.0)
歯感染	3 (1.3)	0	1 (0.4)	0
気道感染	3 (1.3)	2 (2.0)	0	0
急性副鼻腔炎	2 (0.9)	0	0	0
虫垂炎	2 (0.9)	0	0	0
蜂巣炎	2 (0.9)	0	0	0
憩室炎	2 (0.9)	0	1 (0.4)	0
眼感染	2 (0.9)	0	1 (0.4)	0
せつ	2 (0.9)	0	1 (0.4)	0

表 41 有害事象の因果関係別集計 (SOC、PT 別) (試験 58、盲検期：安全性解析対象集団)

SOC / PT	全有害事象		因果関係が否定できない有害事象[b]	
	バンデタニブ 300mg (231 例) N (%)	プラセボ (99 例) N (%)	バンデタニブ 300mg (231 例) N (%)	プラセボ (99 例) N (%)
胃腸炎	2 (0.9)	3 (3.0)	0	0
ウイルス性胃腸炎	2 (0.9)	1 (1.0)	0	0
咬傷感染	2 (0.9)	0	0	0
限局性感染	2 (0.9)	0	0	0
敗血症	2 (0.9)	0	0	0
皮膚カンジダ	2 (0.9)	0	1 (0.4)	0
細菌感染	2 (0.9)	0	0	0
肺感染	2 (0.9)	1 (1.0)	0	0
爪床感染	2 (0.9)	0	1 (0.4)	0
爪感染	2 (0.9)	0	1 (0.4)	0
外陰腟真菌感染	2 (0.9)	0	0	0
腹壁膿瘍	1 (0.4)	0	0	0
膿疱性ざ瘡	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
気管支肺アスペルギルス症	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
丹毒	1 (0.4)	0	0	0
眼瞼感染	1 (0.4)	0	0	0
麦粒腫	1 (0.4)	0	0	0
腎感染	1 (0.4)	0	0	0
口腔カンジダ症	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
外耳炎	1 (0.4)	0	0	0
腎盂腎炎	1 (0.4)	0	0	0
鼻炎	1 (0.4)	0	0	0
唾液腺炎	1 (0.4)	0	0	0
皮下組織膿瘍	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
歯膿瘍	1 (0.4)	1 (1.0)	0	0
気管炎	1 (0.4)	0	0	0
ウイルス感染	1 (0.4)	0	0	0
四肢膿瘍	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
ウイルス性下痢	1 (0.4)	0	0	0
頚部膿瘍	1 (0.4)	0	0	0
ブドウ球菌性敗血症	1 (0.4)	0	0	0
ブドウ球菌感染	1 (0.4)	0	0	0
クロストリジウム感染	1 (0.4)	0	0	0
細菌性胃腸炎	1 (0.4)	0	0	0
真菌性性器感染	1 (0.4)	0	0	0
ウイルス性気道感染	1 (0.4)	0	0	0

表 41 有害事象の因果関係別集計 (SOC、PT 別) (試験 58、盲検期：安全性解析対象集団)

SOC / PT	全有害事象 バンデタニブ 300mg (231 例) N (%)	全有害事象 プラセボ (99 例) N (%)	因果関係が否定できない有害事象[b] バンデタニブ 300mg (231 例) N (%)	因果関係が否定できない有害事象[b] プラセボ (99 例) N (%)
遊走性紅斑	1 (0.4)	0	0	0
口腔ヘルペス	1 (0.4)	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	1 (1.0)	0	0
耳感染	0	1 (1.0)	0	0
ヘリコバクター感染	0	1 (1.0)	0	0
処置後蜂巣炎	0	1 (1.0)	0	0
外陰部腟カンジダ症	0	1 (1.0)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	29 (12.6)	10 (10.1)	12 (5.2)	2 (2.0)
サンバーン	9 (3.9)	0	7 (3.0)	0
転倒	3 (1.3)	2 (2.0)	0	0
眼窩周囲血腫	2 (0.9)	0	0	0
擦過傷	2 (0.9)	2 (2.0)	2 (0.9)	0
熱傷	2 (0.9)	0	0	0
背部の圧挫損傷	1 (0.4)	0	0	0
角膜瘢痕	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
上顆炎	1 (0.4)	0	0	0
手骨折	1 (0.4)	0	0	0
頭部損傷	1 (0.4)	0	0	0
熱射病	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
爪裂離	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
処置後局所反応	1 (0.4)	0	0	0
肋骨骨折	1 (0.4)	2 (2.0)	0	0
縫合断裂	1 (0.4)	0	0	0
外傷性骨折	1 (0.4)	0	0	0
焼痂	1 (0.4)	0	0	0
有毒性咬傷	1 (0.4)	0	0	0
栄養補給管合併症	1 (0.4)	0	0	0
皮膚裂傷	1 (0.4)	0	0	0
関節損傷	1 (0.4)	0	0	0
歯牙破折	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
爪損傷	1 (0.4)	0	0	0
挫傷	0	1 (1.0)	0	0
歯肉損傷	0	1 (1.0)	0	0
顎の骨折	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)
腰椎骨折	0	1 (1.0)	0	0
口腔内損傷	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)

表 41 有害事象の因果関係別集計 (SOC、PT 別) (試験 58、盲検期：安全性解析対象集団)

SOC / PT	全有害事象 バンデタニブ 300mg (231 例) N (%)	プラセボ (99 例) N (%)	因果関係が否定できない有害事象[b] バンデタニブ 300mg (231 例) N (%)	プラセボ (99 例) N (%)
肉離れ	0	1 (1.0)	0	0
過量投与	0	1 (1.0)	0	0
胸椎骨折	0	1 (1.0)	0	0
臨床検査	95 (41.1)	16 (16.2)	74 (32.1)	5 (5.1)
心電図ＱＴ延長	33 (14.3)	1 (1.0)	31 (13.4)	0
体重減少	26 (11.3)	9 (9.1)	15 (6.5)	3 (3.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10 (4.3)	1 (1.0)	8 (3.5)	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	9 (3.9)	1 (1.0)	7 (3.0)	0
血中クレアチニン増加	9 (3.9)	0	5 (2.2)	0
体重増加	6 (2.6)	0	2 (0.9)	0
血圧上昇	5 (2.2)	0	3 (1.3)	0
トランスアミナーゼ上昇	5 (2.2)	0	5 (2.2)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	4 (1.7)	1 (1.0)	4 (1.7)	1 (1.0)
ヘモグロビン増加	3 (1.3)	0	3 (1.3)	0
サイロキシン減少	3 (1.3)	0	3 (1.3)	0
心電図Ｔ波逆転	2 (0.9)	0	1 (0.4)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (0.9)	1 (1.0)	0	0
血中アルカリホスファターゼ	1 (0.4)	0	0	0
血中アミラーゼ増加	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
血中ビリルビン増加	1 (0.4)	1 (1.0)	0	0
血中コレステロール増加	1 (0.4)	0	0	0
血中葉酸減少	1 (0.4)	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.4)	0	0	0
血中カリウム減少	1 (0.4)	0	0	0
血中ナトリウム増加	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.4)	0	0	0
心電図Ｔ波振幅減少	1 (0.4)	0	0	0
糸球体濾過率減少	1 (0.4)	0	0	0
ヘモグロビン減少	1 (0.4)	0	0	0
心拍数増加	1 (0.4)	0	0	0
ＩＮＲ増加	1 (0.4)	0	0	0
眼圧上昇	1 (0.4)	0	0	0
肝機能検査異常	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
リンパ球数減少	1 (0.4)	1 (1.0)	1 (0.4)	1 (1.0)

表 41　　有害事象の因果関係別集計 (SOC、PT 別) (試験 58、盲検期：安全性解析対象集団)

SOC / PT	全有害事象 バンデタニブ 300mg (231 例) N (%)	プラセボ (99 例) N (%)	因果関係が否定できない有害事象[b] バンデタニブ 300mg (231 例) N (%)	プラセボ (99 例) N (%)
血小板数減少	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
サイロキシン増加	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
血中リン増加	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
心電図異常Ｔ波	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
心機能検査異常	1 (0.4)	0	0	0
血中副甲状腺ホルモン増加	0	1 (1.0)	0	0
心電図ＳＴ部分上昇	0	1 (1.0)	0	0
心電図Ｔ波振幅増加	0	1 (1.0)	0	0
リンパ球数増加	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)
好中球数増加	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)
前立腺特異性抗原増加	0	1 (1.0)	0	0
ビタミンＤ減少	0	1 (1.0)	0	0
代謝および栄養障害	82 (35.5)	20 (20.2)	56 (24.2)	9 (9.1)
食欲減退	49 (21.2)	12 (12.1)	35 (15.2)	7 (7.1)
低カルシウム血症	25 (10.8)	3 (3.0)	13 (5.6)	2 (2.0)
低カリウム血症	9 (3.9)	2 (2.0)	6 (2.6)	0
脱水	6 (2.6)	0	2 (0.9)	0
高カルシウム血症	4 (1.7)	2 (2.0)	0	0
低ナトリウム血症	3 (1.3)	0	2 (0.9)	0
高カリウム血症	2 (0.9)	0	1 (0.4)	0
低血糖症	2 (0.9)	0	0	0
低マグネシウム血症	2 (0.9)	0	2 (0.9)	0
栄養障害	2 (0.9)	0	1 (0.4)	0
糖尿病	1 (0.4)	1 (1.0)	0	1 (1.0)
高コレステロール血症	1 (0.4)	0	0	0
高血糖	1 (0.4)	2 (2.0)	0	0
低アルブミン血症	1 (0.4)	1 (1.0)	0	0
低蛋白血症	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
ビタミンＤ欠乏	1 (0.4)	0	0	0
高脂血症	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
１型糖尿病	1 (0.4)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	95 (41.1)	47 (47.5)	18 (7.8)	2 (2.0)
背部痛	21 (9.1)	20 (20.2)	1 (0.4)	0
関節痛	18 (7.8)	11 (11.1)	3 (1.3)	2 (2.0)
四肢痛	16 (6.9)	13 (13.1)	1 (0.4)	0
筋骨格系胸痛	16 (6.9)	5 (5.1)	3 (1.3)	0

表 41 有害事象の因果関係別集計 (SOC、PT 別) (試験 58、盲検期：安全性解析対象集団)

SOC / PT	全有害事象 バンデタニブ 300mg (231 例) N (%)	プラセボ (99 例) N (%)	因果関係が否定できない有害事象[b] バンデタニブ 300mg (231 例) N (%)	プラセボ (99 例) N (%)
筋痙縮	15 (6.5)	1 (1.0)	3 (1.3)	0
頚部痛	14 (6.1)	8 (8.1)	1 (0.4)	0
筋骨格痛	12 (5.2)	9 (9.1)	1 (0.4)	0
骨痛	9 (3.9)	4 (4.0)	0	0
筋肉痛	8 (3.5)	2 (2.0)	1 (0.4)	0
筋力低下	4 (1.7)	1 (1.0)	2 (0.9)	0
関節炎	3 (1.3)	0	1 (0.4)	0
滑液包炎	2 (0.9)	0	1 (0.4)	0
関節腫脹	2 (0.9)	1 (1.0)	1 (0.4)	0
変形性関節症	2 (0.9)	0	0	0
腱炎	2 (0.9)	0	0	0
筋骨格不快感	2 (0.9)	0	1 (0.4)	0
ミオパチー	1 (0.4)	0	0	0
骨粗鬆症	1 (0.4)	0	0	0
足底筋膜炎	1 (0.4)	0	0	0
重感	1 (0.4)	0	0	0
全身性エリテマトーデス	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
筋肉疲労	1 (0.4)	0	0	0
筋緊張	1 (0.4)	0	0	0
側腹部痛	0	1 (1.0)	0	0
鼡径部痛	0	1 (1.0)	0	0
四肢不快感	0	1 (1.0)	0	0
筋骨格硬直	0	2 (2.0)	0	0
顎痛	0	2 (2.0)	0	0
関節周囲炎	0	1 (1.0)	0	0
多発性関節炎	0	1 (1.0)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む)	11 (4.8)	4 (4.0)	4 (1.7)	0
メラノサイト性母斑	5 (2.2)	0	2 (0.9)	0
聴神経腫	1 (0.4)	0	0	0
基底細胞癌	1 (0.4)	1 (1.0)	0	0
悪性黒色腫	1 (0.4)	0	0	0
骨転移	1 (0.4)	0	0	0
脂漏性角化症	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
扁平上皮癌	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
胚細胞癌	1 (0.4)	0	0	0

表 41　　有害事象の因果関係別集計 (SOC、PT 別) (試験 58、盲検期：安全性解析対象集団)

SOC / PT	全有害事象 バンデタニブ 300mg (231 例) N (%)	プラセボ (99 例) N (%)	因果関係が否定できない有害事象[b] バンデタニブ 300mg (231 例) N (%)	プラセボ (99 例) N (%)
癌疼痛	0	2 (2.0)	0	0
褐色細胞腫	0	1 (1.0)	0	0
神経系障害	114 (49.4)	32 (32.3)	55 (23.8)	11 (11.1)
頭痛	60 (26.0)	9 (9.1)	14 (6.1)	1 (1.0)
浮動性めまい	20 (8.7)	6 (6.1)	8 (3.5)	4 (4.0)
味覚異常	20 (8.7)	3 (3.0)	16 (6.9)	2 (2.0)
錯感覚	12 (5.2)	3 (3.0)	6 (2.6)	1 (1.0)
末梢性感覚ニューロパチー	9 (3.9)	2 (2.0)	3 (1.3)	1 (1.0)
振戦	7 (3.0)	0	3 (1.3)	0
感覚鈍麻	4 (1.7)	1 (1.0)	2 (0.9)	0
注意力障害	3 (1.3)	0	3 (1.3)	0
嗜眠	3 (1.3)	1 (1.0)	3 (1.3)	0
記憶障害	3 (1.3)	0	1 (0.4)	0
神経痛	3 (1.3)	3 (3.0)	1 (0.4)	0
末梢性ニューロパチー	3 (1.3)	1 (1.0)	3 (1.3)	0
平衡障害	3 (1.3)	0	2 (0.9)	0
意識レベルの低下	2 (0.9)	0	1 (0.4)	0
知覚過敏	2 (0.9)	0	2 (0.9)	0
意識消失	2 (0.9)	1 (1.0)	2 (0.9)	0
片頭痛	2 (0.9)	2 (2.0)	0	0
坐骨神経痛	2 (0.9)	1 (1.0)	0	0
傾眠	2 (0.9)	1 (1.0)	1 (0.4)	0
一過性脳虚血発作	2 (0.9)	0	1 (0.4)	0
肋間神経痛	2 (0.9)	0	0	0
失語症	1 (0.4)	0	0	0
運動失調	1 (0.4)	0	0	0
前兆	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
脳出血	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
脳虚血	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
間代	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
痙攣	1 (0.4)	0	0	0
筋緊張低下	1 (0.4)	0	0	0
末梢性運動ニューロパチー	1 (0.4)	0	0	0
失神寸前の状態	1 (0.4)	0	0	0
神経根障害	1 (0.4)	0	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.4)	0	0	0

表 41 有害事象の因果関係別集計 (SOC、PT 別) (試験 58、盲検期：安全性解析対象集団)

SOC / PT	全有害事象 バンデタニブ 300mg (231 例) N (%)	プラセボ (99 例) N (%)	因果関係が否定できない有害事象[b] バンデタニブ 300mg (231 例) N (%)	プラセボ (99 例) N (%)
脊髄圧迫	1 (0.4)	0	0	0
失神	1 (0.4)	2 (2.0)	0	0
視野欠損	1 (0.4)	0	0	0
声帯麻痺	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
脳浮腫	1 (0.4)	0	0	0
嗅覚減退	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
末梢性感覚運動ニューロパチー	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
運動機能障害	1 (0.4)	0	0	0
睡眠の質低下	1 (0.4)	0	0	0
不全片麻痺	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)
睡眠期リズム障害	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)
トンネル状視野	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)
精神障害	70 (30.3)	21 (21.2)	31 (13.4)	3 (3.0)
不眠症	30 (13.0)	10 (10.1)	15 (6.5)	1 (1.0)
うつ病	22 (9.5)	3 (3.0)	6 (2.6)	0
不安	13 (5.6)	5 (5.1)	4 (1.7)	1 (1.0)
睡眠障害	9 (3.9)	1 (1.0)	6 (2.6)	0
リビドー減退	7 (3.0)	0	4 (1.7)	0
神経過敏	6 (2.6)	1 (1.0)	4 (1.7)	0
落ち着きのなさ	2 (0.9)	0	1 (0.4)	0
激越	1 (0.4)	0	0	0
幻覚	1 (0.4)	0	0	0
気分変化	1 (0.4)	2 (2.0)	0	0
神経症	1 (0.4)	0	0	0
パニック発作	1 (0.4)	0	0	0
ストレス	1 (0.4)	1 (1.0)	0	1 (1.0)
双極性障害	1 (0.4)	0	0	0
感情障害	0	1 (1.0)	0	0
錯乱状態	0	1 (1.0)	0	0
白日夢	0	1 (1.0)	0	0
恐怖症	0	1 (1.0)	0	0
腎および尿路障害	57 (24.7)	10 (10.1)	26 (11.3)	1 (1.0)
蛋白尿	23 (10.0)	2 (2.0)	19 (8.2)	1 (1.0)
腎結石症	10 (4.3)	1 (1.0)	1 (0.4)	0
排尿困難	9 (3.9)	1 (1.0)	0	0
頻尿	7 (3.0)	0	2 (0.9)	0

表 41 有害事象の因果関係別集計 (SOC、PT 別) (試験 58、盲検期：安全性解析対象集団)

SOC / PT	全有害事象 バンデタニブ 300mg (231 例) N (%)	プラセボ (99 例) N (%)	因果関係が否定できない有害事象[b] バンデタニブ 300mg (231 例) N (%)	プラセボ (99 例) N (%)
尿意切迫	5 (2.2)	1 (1.0)	3 (1.3)	0
血尿	4 (1.7)	1 (1.0)	0	0
腎仙痛	4 (1.7)	0	0	0
腎不全	4 (1.7)	1 (1.0)	1 (0.4)	0
尿路結石	2 (0.9)	0	0	0
無尿	1 (0.4)	0	0	0
膀胱拡大	1 (0.4)	0	0	0
膀胱痛	1 (0.4)	1 (1.0)	0	0
膀胱結石	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
尿管結石	1 (0.4)	0	0	0
着色尿	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
ヘモグロビン尿	1 (0.4)	1 (1.0)	1 (0.4)	0
失禁	1 (0.4)	0	0	0
夜間頻尿	1 (0.4)	0	0	0
多尿	1 (0.4)	0	0	0
尿失禁	1 (0.4)	1 (1.0)	0	0
尿閉	1 (0.4)	0	0	0
尿細管間質性腎炎	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
腎機能障害	1 (0.4)	0	0	0
腎臓痛	0	1 (1.0)	0	0
生殖系および乳房障害	21 (9.1)	5 (5.1)	3 (1.3)	0
外陰腟乾燥	3 (1.3)	1 (1.0)	1 (0.4)	0
勃起不全	3 (1.3)	1 (1.0)	0	0
良性前立腺肥大症	2 (0.9)	0	0	0
乳房痛	2 (0.9)	1 (1.0)	0	0
無月経	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
萎縮性外陰腟炎	1 (0.4)	0	0	0
乳房腫脹	1 (0.4)	0	0	0
月経困難症	1 (0.4)	1 (1.0)	0	0
子宮内膜増殖症	1 (0.4)	0	0	0
月経過多	1 (0.4)	1 (1.0)	1 (0.4)	0
不正子宮出血	1 (0.4)	0	0	0
前立腺炎	1 (0.4)	0	0	0
精巣腫脹	1 (0.4)	0	0	0
腟出血	1 (0.4)	1 (1.0)	0	0
腟の炎症	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0

表 41 有害事象の因果関係別集計 (SOC、PT 別) (試験 58、盲検期：安全性解析対象集団)

SOC / PT	全有害事象 バンデタニブ 300mg (231 例) N (%)	プラセボ (99 例) N (%)	因果関係が否定できない有害事象[b] バンデタニブ 300mg (231 例) N (%)	プラセボ (99 例) N (%)
腟裂傷	1 (0.4)	0	0	0
月経不快感	1 (0.4)	0	0	0
乳房分泌	0	1 (1.0)	0	0
性器分泌物	0	1 (1.0)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	89 (38.5)	34 (34.3)	27 (11.7)	2 (2.0)
咳嗽	25 (10.8)	10 (10.1)	5 (2.2)	0
口腔咽頭痛	19 (8.2)	6 (6.1)	1 (0.4)	0
呼吸困難	18 (7.8)	10 (10.1)	4 (1.7)	0
鼻出血	18 (7.8)	5 (5.1)	10 (4.3)	1 (1.0)
発声障害	15 (6.5)	3 (3.0)	3 (1.3)	0
喀血	7 (3.0)	2 (2.0)	1 (0.4)	0
労作性呼吸困難	3 (1.3)	5 (5.1)	2 (0.9)	1 (1.0)
アレルギー性鼻炎	3 (1.3)	0	0	0
喘鳴	3 (1.3)	1 (1.0)	1 (0.4)	0
気管支痙攣	2 (0.9)	0	0	0
鼻閉	2 (0.9)	1 (1.0)	0	0
鼻乾燥	2 (0.9)	0	2 (0.9)	0
呼吸時疼痛	2 (0.9)	0	0	0
肺臓炎	2 (0.9)	0	0	0
呼吸不全	2 (0.9)	0	1 (0.4)	0
鼻漏	2 (0.9)	0	0	0
上気道分泌増加	2 (0.9)	0	1 (0.4)	0
咽喉乾燥	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
胸水	1 (0.4)	1 (1.0)	0	0
胸膜痛	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
誤嚥性肺炎	1 (0.4)	1 (1.0)	0	0
湿性咳嗽	1 (0.4)	2 (2.0)	0	0
肺塞栓症	1 (0.4)	0	0	0
肺水腫	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
呼吸停止	1 (0.4)	0	0	0
気縦隔症	1 (0.4)	0	0	0
乳び胸	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
鼻痛	1 (0.4)	0	0	0
上気道うっ血	1 (0.4)	0	0	0
鼻部不快感	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
副鼻腔分泌過多	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0

表 41　　有害事象の因果関係別集計 (SOC、PT 別) (試験 58、盲検期：安全性解析対象集団)

SOC / PT	全有害事象 バンデタニブ 300mg (231 例) N (%)	全有害事象 プラセボ (99 例) N (%)	因果関係が否定できない有害事象[b] バンデタニブ 300mg (231 例) N (%)	因果関係が否定できない有害事象[b] プラセボ (99 例) N (%)
上気道閉塞	1 (0.4)	0	0	0
逆流性喉頭炎	1 (0.4)	0	0	0
上気道咳症候群	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
慢性閉塞性肺疾患	0	1 (1.0)	0	0
胸水症	0	1 (1.0)	0	0
低酸素症	0	1 (1.0)	0	0
喉頭浮腫	0	1 (1.0)	0	0
気胸	0	1 (1.0)	0	0
肺うっ血	0	2 (2.0)	0	0
肺血栓症	0	1 (1.0)	0	0
副鼻腔うっ血	0	1 (1.0)	0	0
変色痰	0	1 (1.0)	0	0
皮膚および皮下組織障害	209 (90.5)	30 (30.3)	198 (85.7)	20 (20.2)
発疹	104 (45.0)	11 (11.1)	98 (42.4)	9 (9.1)
ざ瘡	46 (19.9)	5 (5.1)	43 (18.6)	5 (5.1)
ざ瘡様皮膚炎	35 (15.2)	2 (2.0)	34 (14.7)	2 (2.0)
皮膚乾燥	35 (15.2)	5 (5.1)	29 (12.6)	4 (4.0)
光線過敏性反応	31 (13.4)	0	30 (13.0)	0
そう痒症	25 (10.8)	4 (4.0)	24 (10.4)	1 (1.0)
紅斑	23 (10.0)	3 (3.0)	18 (7.8)	2 (2.0)
脱毛症	18 (7.8)	0	13 (5.6)	0
多汗症	10 (4.3)	3 (3.0)	2 (0.9)	1 (1.0)
爪の障害	9 (3.9)	0	7 (3.0)	0
色素沈着障害	9 (3.9)	0	9 (3.9)	0
皮膚色素過剰	8 (3.5)	0	7 (3.0)	0
そう痒性皮疹	6 (2.6)	1 (1.0)	6 (2.6)	1 (1.0)
皮膚剥脱	6 (2.6)	0	6 (2.6)	0
皮膚炎	5 (2.2)	0	2 (0.9)	0
丘疹性皮疹	5 (2.2)	2 (2.0)	5 (2.2)	1 (1.0)
皮膚変色	5 (2.2)	0	5 (2.2)	0
皮膚病変	5 (2.2)	1 (1.0)	5 (2.2)	0
蕁麻疹	5 (2.2)	0	4 (1.7)	0
寝汗	4 (1.7)	1 (1.0)	2 (0.9)	0
紅斑性皮疹	4 (1.7)	0	4 (1.7)	0
全身性皮疹	4 (1.7)	2 (2.0)	2 (0.9)	2 (2.0)
爪破損	4 (1.7)	0	3 (1.3)	0

表 41 有害事象の因果関係別集計 (SOC、PT 別) (試験 58、盲検期：安全性解析対象集団)

SOC / PT	全有害事象 バンデタニブ 300mg (231 例) N (%)	全有害事象 プラセボ (99 例) N (%)	因果関係が否定できない有害事象[b] バンデタニブ 300mg (231 例) N (%)	因果関係が否定できない有害事象[b] プラセボ (99 例) N (%)
毛髪成長異常	3 (1.3)	0	2 (0.9)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	3 (1.3)	0	3 (1.3)	0
皮膚障害	3 (1.3)	0	2 (0.9)	0
皮膚潰瘍	3 (1.3)	0	2 (0.9)	0
爪床の炎症	3 (1.3)	0	3 (1.3)	0
剥脱性発疹	3 (1.3)	0	3 (1.3)	0
アレルギー性皮膚炎	2 (0.9)	0	1 (0.4)	0
水疱性皮膚炎	2 (0.9)	0	2 (0.9)	0
接触性皮膚炎	2 (0.9)	0	0	0
湿疹	2 (0.9)	0	1 (0.4)	0
毛質異常	2 (0.9)	0	2 (0.9)	0
斑状皮疹	2 (0.9)	0	2 (0.9)	0
斑状丘疹状皮疹	2 (0.9)	0	2 (0.9)	0
皮膚亀裂	2 (0.9)	0	1 (0.4)	0
皮膚刺激	2 (0.9)	0	0	0
顔面腫脹	2 (0.9)	0	1 (0.4)	0
全身紅斑	2 (0.9)	0	2 (0.9)	0
日光性角化症	1 (0.4)	0	0	0
皮膚弛緩症	1 (0.4)	0	0	0
多毛症	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
嵌入爪	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
ケロイド瘢痕	1 (0.4)	0	0	0
メラノーシス	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
皮膚疼痛	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
手掌紅斑	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
皮膚萎縮	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
ひび・あかぎれ	1 (0.4)	0	0	0
皮膚反応	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
裂毛	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
黄色爪症候群	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
爪床圧痛	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
過剰肉芽組織	1 (0.4)	0	0	0
皮膚出血	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
皮膚局面	1 (0.4)	0	0	0
蝶形皮疹	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
酒さ	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)

表 41 有害事象の因果関係別集計 (SOC、PT 別) (試験 58、盲検期：安全性解析対象集団)

SOC / PT	全有害事象 バンデタニブ 300mg (231 例) N (%)	プラセボ (99 例) N (%)	因果関係が否定できない有害事象[b] バンデタニブ 300mg (231 例) N (%)	プラセボ (99 例) N (%)
皮膚色素脱失	0	1 (1.0)	0	0
血管障害	90 (39.0)	11 (11.1)	70 (30.3)	2 (2.0)
高血圧	73 (31.6)	5 (5.1)	57 (24.7)	2 (2.0)
ほてり	7 (3.0)	1 (1.0)	4 (1.7)	0
潮紅	6 (2.6)	1 (1.0)	3 (1.3)	0
高血圧クリーゼ	5 (2.2)	0	3 (1.3)	0
末梢冷感	4 (1.7)	0	2 (0.9)	0
低血圧	2 (0.9)	3 (3.0)	0	0
進行性高血圧	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
毛細血管脆弱	1 (0.4)	0	0	0
骨盤静脈血栓症	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
末梢性虚血	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
末梢循環不良	1 (0.4)	1 (1.0)	1 (0.4)	0
大静脈血栓症	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
静脈不全	1 (0.4)	0	0	0
深部静脈血栓症	0	1 (1.0)	0	0
起立性低血圧	0	1 (1.0)	0	0
上大静脈閉塞	0	1 (1.0)	0	0

a 各有害事象発現例数（%）は、各 SOC の中で発現率の高い PT 順に記載。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。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。

b 治験担当医師による判断

MedDRA/J ver13.1

表 42 有害事象の因果関係別集計 (SOC、PT 別) (試験 98：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 (n=14)	
	有害事象 N (%)	因果関係[b]が否定できない有害事象 N (%)
全有害事象[a]	14 (100.0)	14 (100.0)
胃腸障害	13 (92.9)	13 (92.9)
下痢	12 (85.7)	11 (78.6)
悪心	5 (35.7)	5 (35.7)
口内炎	4 (28.6)	4 (28.6)
便秘	2 (14.3)	1 (7.1)
上腹部痛	1 (7.1)	0
腹水	1 (7.1)	1 (7.1)
口唇炎	1 (7.1)	1 (7.1)
口内乾燥	1 (7.1)	1 (7.1)
胃炎	1 (7.1)	1 (7.1)
舌炎	1 (7.1)	1 (7.1)
嘔吐	1 (7.1)	1 (7.1)
痔出血	1 (7.1)	1 (7.1)
皮膚および皮下組織障害	13 (92.9)	13 (92.9)
発疹	5 (35.7)	5 (35.7)
斑状丘疹状皮疹	5 (35.7)	5 (35.7)
脱毛症	4 (28.6)	4 (28.6)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	4 (28.6)	4 (28.6)
ざ瘡様皮膚炎	2 (14.3)	2 (14.3)
嵌入爪	2 (14.3)	1 (7.1)
そう痒症	2 (14.3)	2 (14.3)
皮膚乾燥	1 (7.1)	1 (7.1)
皮膚障害	1 (7.1)	1 (7.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (71.4)	9 (64.3)
浮腫	3 (21.4)	3 (21.4)
発熱	3 (21.4)	3 (21.4)
疲労	2 (14.3)	2 (14.3)
倦怠感	2 (14.3)	2 (14.3)
粘膜浮腫	1 (7.1)	1 (7.1)
疼痛	1 (7.1)	0
粘膜びらん	1 (7.1)	1 (7.1)
非心臓性胸痛	1 (7.1)	0
感染症および寄生虫症	9 (64.3)	4 (28.6)
鼻咽頭炎	3 (21.4)	0
爪囲炎	2 (14.3)	2 (14.3)
気管支炎	1 (7.1)	0
胃腸炎	1 (7.1)	0

表 42 有害事象の因果関係別集計 (SOC、PT 別) (試験 98：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 (n=14)	
	有害事象 N (%)	因果関係[b]が否定できない有害事象 N (%)
喉頭炎	1 (7.1)	1 (7.1)
膿疱性皮疹	1 (7.1)	0
上気道感染	1 (7.1)	0
尿路感染	1 (7.1)	0
外陰部腟カンジダ症	1 (7.1)	1 (7.1)
創傷感染	1 (7.1)	1 (7.1)
細菌性腟炎	1 (7.1)	1 (7.1)
血管障害	9 (64.3)	9 (64.3)
高血圧	9 (64.3)	9 (64.3)
代謝および栄養障害	8 (57.1)	7 (50.0)
食欲減退	4 (28.6)	4 (28.6)
脱水	2 (14.3)	1 (7.1)
低カルシウム血症	2 (14.3)	2 (14.3)
低カリウム血症	1 (7.1)	1 (7.1)
低マグネシウム血症	1 (7.1)	1 (7.1)
臨床検査	7 (50.0)	6 (42.9)
血中クレアチニン増加	2 (14.3)	2 (14.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (7.1)	1 (7.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (7.1)	1 (7.1)
血中カルシウム増加	1 (7.1)	0
血中マグネシウム減少	1 (7.1)	1 (7.1)
心電図ＱＴ延長	1 (7.1)	1 (7.1)
ヘモグロビン増加	1 (7.1)	0
赤血球数増加	1 (7.1)	0
体重減少	1 (7.1)	1 (7.1)
体重増加	1 (7.1)	1 (7.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (7.1)	1 (7.1)
眼障害	6 (42.9)	4 (28.6)
角膜混濁	2 (14.3)	2 (14.3)
眼乾燥	2 (14.3)	1 (7.1)
霰粒腫	1 (7.1)	0
角膜炎	1 (7.1)	1 (7.1)
角膜症	1 (7.1)	1 (7.1)
点状角膜炎	1 (7.1)	0
眼瞼機能障害	1 (7.1)	0
腎および尿路障害	5 (35.7)	5 (35.7)
蛋白尿	4 (28.6)	4 (28.6)

表 42　有害事象の因果関係別集計 (SOC、PT 別) (試験 98：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 (n=14)	
	有害事象	因果関係[b]が否定できない有害事象
	N (%)	N (%)
腎機能障害	2 (14.3)	2 (14.3)
血尿	1 (7.1)	1 (7.1)
神経系障害	4 (28.6)	3 (21.4)
浮動性めまい	2 (14.3)	1 (7.1)
味覚異常	2 (14.3)	2 (14.3)
末梢性感覚ニューロパチー	2 (14.3)	2 (14.3)
頭痛	1 (7.1)	1 (7.1)
傾眠	1 (7.1)	0
失神	1 (7.1)	1 (7.1)
振戦	1 (7.1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (28.6)	4 (28.6)
咳嗽	2 (14.3)	2 (14.3)
発声障害	2 (14.3)	2 (14.3)
労作性呼吸困難	1 (7.1)	1 (7.1)
間質性肺疾患	1 (7.1)	1 (7.1)
精神障害	2 (14.3)	0
不安	1 (7.1)	0
不眠症	1 (7.1)	0
血液およびリンパ系障害	1 (7.1)	1 (7.1)
好酸球増加症	1 (7.1)	1 (7.1)
心臓障害	1 (7.1)	1 (7.1)
動悸	1 (7.1)	1 (7.1)
耳および迷路障害	1 (7.1)	0
回転性めまい	1 (7.1)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (7.1)	1 (7.1)
関節炎	1 (7.1)	1 (7.1)

最後に登録された患者が投与 24 週を経過した時点のデータ（データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日）
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。
b　治験担当医師による判断
MedDRA/J ver 16.1

表 42’ 有害事象の因果関係別集計 (SOC、PT 別) (試験 98：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 (n=14)	
	有害事象	因果関係[b]が否定できない有害事象
	N (%)	N (%)
全有害事象[a]	14 (100.0)	14 (100.0)
胃腸障害	13 (92.9)	13 (92.9)
下痢	11 (78.6)	10 (71.4)
悪心	5 (35.7)	5 (35.7)
口内炎	4 (28.6)	4 (28.6)
便秘	2 (14.3)	1 (7.1)
嘔吐	2 (14.3)	2 (14.3)
上腹部痛	1 (7.1)	0
腹水	1 (7.1)	1 (7.1)
口唇炎	1 (7.1)	1 (7.1)
口内乾燥	1 (7.1)	1 (7.1)
消化不良	1 (7.1)	0
胃炎	1 (7.1)	1 (7.1)
舌炎	1 (7.1)	1 (7.1)
痔出血	1 (7.1)	1 (7.1)
皮膚および皮下組織障害	13 (92.9)	13 (92.9)
発疹	6 (42.9)	6 (42.9)
斑状丘疹状皮疹	5 (35.7)	5 (35.7)
脱毛症	4 (28.6)	4 (28.6)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	4 (28.6)	4 (28.6)
ざ瘡様皮膚炎	2 (14.3)	2 (14.3)
嵌入爪	2 (14.3)	1 (7.1)
そう痒症	2 (14.3)	2 (14.3)
皮膚乾燥	1 (7.1)	1 (7.1)
爪甲脱落症	1 (7.1)	1 (7.1)
感染症および寄生虫症	11 (78.6)	5 (35.7)
鼻咽頭炎	3 (21.4)	0
爪囲炎	3 (21.4)	3 (21.4)
アニサキス症	1 (7.1)	0
気管支炎	1 (7.1)	0
膀胱炎	1 (7.1)	1 (7.1)
感染性皮膚炎	1 (7.1)	1 (7.1)
胃腸炎	1 (7.1)	0
帯状疱疹	1 (7.1)	0
喉頭炎	1 (7.1)	1 (7.1)
腎盂腎炎	1 (7.1)	0
膿疱性皮疹	1 (7.1)	0
足部白癬	1 (7.1)	0

表 42’ 有害事象の因果関係別集計 (SOC、PT 別) (試験 98：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 (n=14)	
	有害事象 N (%)	因果関係[b]が否定できない有害事象 N (%)
上気道感染	1 (7.1)	0
尿路感染	1 (7.1)	0
外陰部腟カンジダ症	1 (7.1)	1 (7.1)
創傷感染	1 (7.1)	1 (7.1)
細菌性腟炎	1 (7.1)	1 (7.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (71.4)	9 (64.3)
疲労	4 (28.6)	3 (21.4)
浮腫	4 (28.6)	4 (28.6)
発熱	4 (28.6)	4 (28.6)
倦怠感	3 (21.4)	3 (21.4)
粘膜浮腫	1 (7.1)	1 (7.1)
疼痛	1 (7.1)	0
粘膜びらん	1 (7.1)	1 (7.1)
非心臓性胸痛	1 (7.1)	0
眼障害	9 (64.3)	8 (57.1)
角膜混濁	5 (35.7)	5 (35.7)
眼乾燥	2 (14.3)	1 (7.1)
マイボーム腺機能不全	2 (14.3)	2 (14.3)
霰粒腫	1 (7.1)	0
角膜炎	1 (7.1)	1 (7.1)
角膜症	1 (7.1)	1 (7.1)
点状角膜炎	1 (7.1)	0
霧視	1 (7.1)	1 (7.1)
眼瞼機能障害	1 (7.1)	0
臨床検査	9 (64.3)	8 (57.1)
心電図ＱＴ延長	3 (21.4)	3 (21.4)
血中クレアチニン増加	2 (14.3)	2 (14.3)
体重減少	2 (14.3)	2 (14.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (7.1)	1 (7.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (7.1)	1 (7.1)
血中カルシウム増加	1 (7.1)	0
血中マグネシウム減少	1 (7.1)	1 (7.1)
ヘモグロビン増加	1 (7.1)	0
赤血球数増加	1 (7.1)	0
体重増加	1 (7.1)	1 (7.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (7.1)	1 (7.1)
代謝および栄養障害	9 (64.3)	7 (50.0)

表 42’ 有害事象の因果関係別集計 (SOC、PT 別) (試験 98：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 (n=14)	
	有害事象	因果関係[b]が否定できない有害事象
	N (%)	N (%)
食欲減退	5 (35.7)	4 (28.6)
脱水	2 (14.3)	1 (7.1)
低カルシウム血症	2 (14.3)	2 (14.3)
低カリウム血症	1 (7.1)	1 (7.1)
低マグネシウム血症	1 (7.1)	1 (7.1)
血管障害	9 (64.3)	9 (64.3)
高血圧	9 (64.3)	9 (64.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (50.0)	7 (50.0)
発声障害	3 (21.4)	3 (21.4)
咳嗽	2 (14.3)	2 (14.3)
労作性呼吸困難	2 (14.3)	1 (7.1)
鼻出血	2 (14.3)	2 (14.3)
呼吸困難	1 (7.1)	1 (7.1)
しゃっくり	1 (7.1)	1 (7.1)
間質性肺疾患	1 (7.1)	1 (7.1)
神経系障害	6 (42.9)	3 (21.4)
浮動性めまい	4 (28.6)	2 (14.3)
味覚異常	2 (14.3)	2 (14.3)
頭痛	2 (14.3)	1 (7.1)
末梢性感覚ニューロパチー	2 (14.3)	2 (14.3)
傾眠	1 (7.1)	0
失神	1 (7.1)	1 (7.1)
振戦	1 (7.1)	0
腎および尿路障害	5 (35.7)	5 (35.7)
蛋白尿	5 (35.7)	5 (35.7)
血尿	2 (14.3)	1 (7.1)
腎機能障害	2 (14.3)	2 (14.3)
腎結石症	1 (7.1)	0
心臓障害	4 (28.6)	4 (28.6)
動悸	3 (21.4)	3 (21.4)
上室性期外収縮	1 (7.1)	1 (7.1)
筋骨格系および結合組織障害	4 (28.6)	2 (14.3)
関節炎	2 (14.3)	2 (14.3)
関節痛	1 (7.1)	1 (7.1)
筋痙縮	1 (7.1)	1 (7.1)
頚部痛	1 (7.1)	0
筋骨格系胸痛	1 (7.1)	0
精神障害	3 (21.4)	0

表 42’ 有害事象の因果関係別集計 (SOC、PT 別) (試験 98：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 (n=14)	
	有害事象 N (%)	因果関係[b]が否定できない有害事象 N (%)
不安	1 (7.1)	0
不眠症	1 (7.1)	0
落ち着きのなさ	1 (7.1)	0
耳および迷路障害	2 (14.3)	0
回転性めまい	2 (14.3)	0
血液およびリンパ系障害	1 (7.1)	1 (7.1)
好酸球増加症	1 (7.1)	1 (7.1)
傷害、中毒および処置合併症	1 (7.1)	0
熱傷	1 (7.1)	0

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（データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日）

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。

b 治験担当医師による判断

MedDRA/J ver 17.0

表 43 有害事象の因果関係別集計 (SOC、PT 別) (試験 8：安全性解析対象集団)

SOC / PT	バンデタニブ 300 mg (n=30)	
	有害事象 N (%)	因果関係*が否定できない有害事象 N (%)
全有害事象	30 (100.0)	30 (100.0)
全身障害および投与局所様態	29 (96.7)	23 (76.7)
疲労	20 (66.7)	16 (53.3)
末梢性浮腫	8 (26.7)	5 (16.7)
無力症	6 (20.0)	3 (10.0)
温度変化不耐症	6 (20.0)	1 (3.3)
悪寒	5 (16.7)	0
発熱	4 (13.3)	1 (3.3)
粘膜の炎症	3 (10.0)	1 (3.3)
胸部不快感	2 (6.7)	0
顔面浮腫	2 (6.7)	0
インフルエンザ様疾患	2 (6.7)	0
浮腫	2 (6.7)	1 (3.3)
疼痛	2 (6.7)	0
限局性浮腫	2 (6.7)	0
全身性浮腫	1 (3.3)	1 (3.3)

表 43 有害事象の因果関係別集計 (SOC、PT 別) (試験 8：安全性解析対象集団)

SOC / PT	バンデタニブ 300 mg (n=30)	
	有害事象 N (%)	因果関係*が否定できない有害事象 N (%)
胃腸障害	28 (93.3)	27 (90.0)
下痢	22 (73.3)	20 (66.7)
悪心	20 (66.7)	18 (60.0)
嘔吐	13 (43.3)	11 (36.7)
便秘	11 (36.7)	3 (10.0)
腹痛	7 (23.3)	4 (13.3)
口内乾燥	6 (20.0)	3 (10.0)
消化不良	6 (20.0)	3 (10.0)
食道炎	6 (20.0)	1 (3.3)
胃食道逆流性疾患	3 (10.0)	0
腹部膨満	2 (6.7)	2 (6.7)
痔核	2 (6.7)	0
腹部不快感	1 (3.3)	0
下腹部痛	1 (3.3)	0
潰瘍性大腸炎	1 (3.3)	0
血性下痢	1 (3.3)	1 (3.3)
出血性腸憩室炎	1 (3.3)	0
嚥下障害	1 (3.3)	1 (3.3)
鼓腸	1 (3.3)	1 (3.3)
胃潰瘍	1 (3.3)	0
口唇腫脹	1 (3.3)	1 (3.3)
急性膵炎	1 (3.3)	0
口内炎	1 (3.3)	0
変色歯	1 (3.3)	0
歯痛	1 (3.3)	0
口の錯感覚	1 (3.3)	1 (3.3)
腹壁障害	1 (3.3)	0
胃腸管閉塞	1 (3.3)	0
歯肉紅斑	1 (3.3)	1 (3.3)
皮膚および皮下組織障害	28 (93.3)	27 (90.0)
発疹	20 (66.7)	20 (66.7)
皮膚乾燥	9 (30.0)	7 (23.3)
ざ瘡	6 (20.0)	6 (20.0)
脱毛症	5 (16.7)	3 (10.0)
ざ瘡様皮膚炎	5 (16.7)	4 (13.3)
光線過敏性反応	5 (16.7)	4 (13.3)
そう痒症	5 (16.7)	4 (13.3)
皮膚炎	4 (13.3)	3 (10.0)

表 43 有害事象の因果関係別集計 (SOC、PT 別) (試験 8：安全性解析対象集団)

SOC / PT	バンデタニブ 300 mg (n=30)	
	有害事象 N (%)	因果関係*が否定できない有害事象 N (%)
紅斑	3 (10.0)	3 (10.0)
紅斑性皮疹	3 (10.0)	3 (10.0)
眼窩周囲浮腫	2 (6.7)	0
皮膚嚢腫	1 (3.3)	0
接触性皮膚炎	1 (3.3)	0
多汗症	1 (3.3)	0
嵌入爪	1 (3.3)	0
寝汗	1 (3.3)	0
皮膚疼痛	1 (3.3)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (3.3)	1 (3.3)
点状出血	1 (3.3)	0
全身性皮疹	1 (3.3)	1 (3.3)
斑状丘疹状皮疹	1 (3.3)	1 (3.3)
丘疹	1 (3.3)	1 (3.3)
皮膚障害	1 (3.3)	0
皮膚剥脱	1 (3.3)	0
皮膚病変	1 (3.3)	1 (3.3)
蕁麻疹	1 (3.3)	1 (3.3)
剥脱性発疹	1 (3.3)	1 (3.3)
神経系障害	26 (86.7)	16 (53.3)
頭痛	14 (46.7)	2 (6.7)
浮動性めまい	10 (33.3)	2 (6.7)
味覚異常	10 (33.3)	8 (26.7)
ジスキネジー	5 (16.7)	3 (10.0)
錯感覚	4 (13.3)	1 (3.3)
振戦	3 (10.0)	1 (3.3)
感覚鈍麻	2 (6.7)	1 (3.3)
健忘	1 (3.3)	1 (3.3)
痙攣	1 (3.3)	1 (3.3)
片頭痛	1 (3.3)	0
末梢性ニューロパチー	1 (3.3)	0
眼振	1 (3.3)	0
失神寸前の状態	1 (3.3)	1 (3.3)
精神運動亢進	1 (3.3)	0
坐骨神経痛	1 (3.3)	0
視野欠損	1 (3.3)	1 (3.3)
脳ニューロパチー	1 (3.3)	1 (3.3)
代謝および栄養障害	21 (70.0)	15 (50.0)

表 43 有害事象の因果関係別集計 (SOC、PT 別) (試験 8：安全性解析対象集団)

SOC / PT	バンデタニブ 300 mg (n=30)	
	有害事象 N (%)	因果関係*が否定できない有害事象 N (%)
食欲減退	15 (50.0)	13 (43.3)
低カルシウム血症	7 (23.3)	4 (13.3)
脱水	4 (13.3)	0
高カルシウム血症	3 (10.0)	0
高血糖	3 (10.0)	0
低カリウム血症	3 (10.0)	1 (3.3)
高コレステロール血症	2 (6.7)	0
低マグネシウム血症	2 (6.7)	2 (6.7)
カルシウム欠乏	1 (3.3)	1 (3.3)
高カリウム血症	1 (3.3)	0
低血糖症	1 (3.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	19 (63.3)	5 (16.7)
咳嗽	8 (26.7)	2 (6.7)
副鼻腔うっ血	7 (23.3)	0
呼吸困難	6 (20.0)	1 (3.3)
労作性呼吸困難	4 (13.3)	1 (3.3)
鼻出血	3 (10.0)	0
湿性咳嗽	3 (10.0)	1 (3.3)
気管支痙攣	2 (6.7)	1 (3.3)
気道うっ血	2 (6.7)	0
副鼻腔分泌過多	2 (6.7)	0
口腔咽頭痛	2 (6.7)	0
鼻閉	1 (3.3)	0
鼻乾燥	1 (3.3)	0
起坐呼吸	1 (3.3)	1 (3.3)
後鼻漏	1 (3.3)	0
肺うっ血	1 (3.3)	0
ラ音	1 (3.3)	0
鼻漏	1 (3.3)	0
変色痰	1 (3.3)	0
上気道うっ血	1 (3.3)	0
感染症および寄生虫症	18 (60.0)	2 (6.7)
尿路感染	7 (23.3)	0
副鼻腔炎	4 (13.3)	0
上気道感染	4 (13.3)	0
爪囲炎	3 (10.0)	2 (6.7)
気管支炎	2 (6.7)	0
喉頭炎	2 (6.7)	0

表 43　　有害事象の因果関係別集計 (SOC、PT 別)　(試験 8：安全性解析対象集団)

SOC / PT	バンデタニブ 300 mg (n=30)	
	有害事象 N (%)	因果関係*が否定できない有害事象 N (%)
蓄膿	1 (3.3)	1 (3.3)
せつ	1 (3.3)	0
胃腸炎	1 (3.3)	0
陰部ヘルペス	1 (3.3)	0
鼻咽頭炎	1 (3.3)	0
肺炎	1 (3.3)	1 (3.3)
鼻炎	1 (3.3)	0
足部白癬	1 (3.3)	0
膣感染	1 (3.3)	0
細菌性上気道感染	1 (3.3)	0
細菌感染	1 (3.3)	0
クロストリジウム感染	1 (3.3)	0
口腔ヘルペス	1 (3.3)	0
臨床検査	16 (53.3)	12 (40.0)
心電図ＱＴ延長	8 (26.7)	8 (26.7)
体重減少	4 (13.3)	3 (10.0)
血中クレアチニン増加	3 (10.0)	2 (6.7)
血中尿素増加	2 (6.7)	1 (3.3)
体重増加	2 (6.7)	0
血小板数増加	2 (6.7)	1 (3.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (6.7)	1 (3.3)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (3.3)	1 (3.3)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (3.3)	1 (3.3)
心雑音	1 (3.3)	0
サイロキシン増加	1 (3.3)	0
尿量減少	1 (3.3)	0
筋骨格系および結合組織障害	16 (53.3)	4 (13.3)
背部痛	4 (13.3)	0
筋肉痛	4 (13.3)	1 (3.3)
関節痛	3 (10.0)	0
筋痙縮	3 (10.0)	1 (3.3)
筋力低下	3 (10.0)	1 (3.3)
筋骨格痛	3 (10.0)	0
筋骨格系胸痛	3 (10.0)	1 (3.3)
骨痛	1 (3.3)	0
側腹部痛	1 (3.3)	0
頚部痛	1 (3.3)	0
四肢痛	1 (3.3)	0

表 43　　有害事象の因果関係別集計 (SOC、PT 別)　(試験 8：安全性解析対象集団)

SOC / PT	バンデタニブ 300 mg (n=30)	
	有害事象 N (%)	因果関係*が否定できない有害事象 N (%)
血管障害	16 (53.3)	9 (30.0)
高血圧	11 (36.7)	8 (26.7)
ほてり	4 (13.3)	0
潮紅	3 (10.0)	1 (3.3)
リンパ浮腫	1 (3.3)	0
眼障害	13 (43.3)	7 (23.3)
霧視	7 (23.3)	2 (6.7)
視力障害	3 (10.0)	3 (10.0)
結膜炎	2 (6.7)	0
眼乾燥	2 (6.7)	2 (6.7)
霰粒腫	1 (3.3)	0
角膜症	1 (3.3)	0
精神障害	12 (40.0)	2 (6.7)
不安	6 (20.0)	0
不眠症	6 (20.0)	2 (6.7)
うつ病	3 (10.0)	0
抑うつ気分	1 (3.3)	0
幻視	1 (3.3)	0
気分動揺	1 (3.3)	0
腎および尿路障害	11 (36.7)	1 (3.3)
腎結石症	4 (13.3)	0
尿閉	3 (10.0)	0
血尿	2 (6.7)	0
蛋白尿	2 (6.7)	1 (3.3)
高窒素血症	1 (3.3)	0
排尿困難	1 (3.3)	0
残尿	1 (3.3)	0
心臓障害	9 (30.0)	5 (16.7)
動悸	4 (13.3)	2 (6.7)
徐脈	2 (6.7)	2 (6.7)
狭心症	1 (3.3)	0
心不全	1 (3.3)	0
心筋症	1 (3.3)	0
チアノーゼ	1 (3.3)	1 (3.3)
僧帽弁閉鎖不全症	1 (3.3)	0
頻脈	1 (3.3)	0
傷害、中毒および処置合併症	6 (20.0)	1 (3.3)
造影剤反応	2 (6.7)	0

表 43 有害事象の因果関係別集計 (SOC、PT 別) (試験 8：安全性解析対象集団)

SOC / PT	バンデタニブ 300 mg (n=30)	
	有害事象 N (%)	因果関係*が否定できない有害事象 N (%)
節足動物咬傷	1 (3.3)	0
歯牙損傷	1 (3.3)	0
筋挫傷	1 (3.3)	1 (3.3)
挫傷	1 (3.3)	0
熱傷	1 (3.3)	0
四肢損傷	1 (3.3)	0
耳および迷路障害	5 (16.7)	0
耳鳴	2 (6.7)	0
難聴	1 (3.3)	0
聴覚障害	1 (3.3)	0
耳硬化症	1 (3.3)	0
生殖系および乳房障害	4 (13.3)	0
不規則月経	2 (6.7)	0
無月経	1 (3.3)	0
乳房痛	1 (3.3)	0
子宮頚部上皮異形成	1 (3.3)	0
月経障害	1 (3.3)	0
血液およびリンパ系障害	2 (6.7)	1 (3.3)
貧血	2 (6.7)	1 (3.3)
肝胆道系障害	1 (3.3)	0
肝腫大	1 (3.3)	0
免疫系障害	1 (3.3)	0
アミロイドーシス	1 (3.3)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (3.3)	0
結腸癌	1 (3.3)	0
未コーディング**	1 (3.3)	0
未コーディング**	1 (3.3)	0

* 治験担当医師による判断
** [redacted] に発現した 1 事象（basal cell carcinoma［基底細胞癌］）は MedDRA コーディングしなかった。
MedDRA/J ver 12.1

表 44 有害事象の因果関係別集計 (SOC、PT 別) (試験 68：安全性解析対象集団)

SOC / PT	バンデタニブ 100 mg (n=19)	
	有害事象 N (%)	因果関係*が否定できない有害事象 N (%)
全有害事象	18 (94.7)	17 (89.5)
皮膚および皮下組織障害	14 (73.7)	12 (63.2)
発疹	5 (26.3)	4 (21.1)
光線過敏性反応	3 (15.8)	3 (15.8)
ざ瘡様皮膚炎	2 (10.5)	2 (10.5)
皮膚乾燥	2 (10.5)	1 (5.3)
ざ瘡	1 (5.3)	1 (5.3)
紅斑	1 (5.3)	1 (5.3)
皮膚および皮下組織障害	1 (5.3)	1 (5.3)
発疹	1 (5.3)	1 (5.3)
光線過敏性反応	1 (5.3)	1 (5.3)
ざ瘡様皮膚炎	1 (5.3)	1 (5.3)
胃腸障害	13 (68.4)	11 (57.9)
下痢	9 (47.4)	8 (42.1)
便秘	4 (21.1)	1 (5.3)
悪心	3 (15.8)	2 (10.5)
腹痛	2 (10.5)	1 (5.3)
消化不良	2 (10.5)	1 (5.3)
鼓腸	2 (10.5)	1 (5.3)
口内乾燥	1 (5.3)	0
口腔内不快感	1 (5.3)	1 (5.3)
嘔吐	1 (5.3)	0
痔出血	1 (5.3)	0
全身障害および投与局所様態	12 (63.2)	8 (42.1)
疲労	8 (42.1)	5 (26.3)
無力症	2 (10.5)	2 (10.5)
インフルエンザ様疾患	1 (5.3)	0
倦怠感	1 (5.3)	1 (5.3)
粘膜障害	1 (5.3)	0
口渇	1 (5.3)	0
感染症および寄生虫症	7 (36.8)	3 (15.8)
毛包炎	2 (10.5)	2 (10.5)
鼻咽頭炎	2 (10.5)	0
気管支炎	1 (5.3)	0
せつ	1 (5.3)	1 (5.3)
爪囲炎	1 (5.3)	1 (5.3)
咽頭炎	1 (5.3)	0

表 44 有害事象の因果関係別集計 (SOC、PT 別) (試験 68：安全性解析対象集団)

SOC / PT	バンデタニブ 100 mg (n=19)	
	有害事象 N (%)	因果関係*が否定できない有害事象 N (%)
足部白癬	1 (5.3)	0
上気道感染	1 (5.3)	0
筋骨格系および結合組織障害	7 (36.8)	2 (10.5)
背部痛	3 (15.8)	1 (5.3)
関節痛	2 (10.5)	0
筋痙縮	1 (5.3)	1 (5.3)
筋力低下	1 (5.3)	1 (5.3)
筋痛	1 (5.3)	0
頚部痛	1 (5.3)	0
運動性低下	1 (5.3)	0
代謝および栄養障害	5 (26.3)	5 (26.3)
食欲不振	4 (21.1)	4 (21.1)
低カルシウム血症	1 (5.3)	1 (5.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (26.3)	1 (5.3)
咳嗽	1 (5.3)	0
発声障害	1 (5.3)	0
労作性呼吸困難	1 (5.3)	1 (5.3)
喀血	1 (5.3)	0
咽喉頭疼痛	1 (5.3)	0
嚥下性肺炎	1 (5.3)	0
上気道うっ血	1 (5.3)	0
臨床検査	4 (21.1)	2 (10.5)
体重減少	2 (10.5)	1 (5.3)
心電図 QT 延長	1 (5.3)	1 (5.3)
体重増加	1 (5.3)	0
神経系障害	4 (21.1)	2 (10.5)
頭痛	2 (10.5)	1 (5.3)
浮動性めまい	1 (5.3)	0
構語障害	1 (5.3)	0
錯感覚	1 (5.3)	1 (5.3)
精神障害	4 (21.1)	2 (10.5)
不安	2 (10.5)	0
不眠症	2 (10.5)	2 (10.5)
血管障害	4 (21.1)	3 (15.8)
高血圧	3 (15.8)	2 (10.5)
潮紅	1 (5.3)	1 (5.3)
腎および尿路障害	3 (15.8)	2 (10.5)

表 44　　有害事象の因果関係別集計 (SOC、PT 別)　(試験 68：安全性解析対象集団)

SOC / PT	バンデタニブ 100 mg (n=19)	
	有害事象 N (%)	因果関係*が否定できない有害事象 N (%)
腎結石症	1 (5.3)	0
蛋白尿	1 (5.3)	1 (5.3)
腎不全	1 (5.3)	1 (5.3)
内分泌障害	2 (10.5)	2 (10.5)
甲状腺機能低下症	2 (10.5)	1 (5.3)
尿崩症	1 (5.3)	1 (5.3)
眼障害	2 (10.5)	1 (5.3)
結膜炎	1 (5.3)	0
複視	1 (5.3)	1 (5.3)
視覚障害	1 (5.3)	1 (5.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (10.5)	0
褐色細胞腫	2 (10.5)	0
生殖系および乳房障害	2 (10.5)	0
月経過多	1 (5.3)	0
勃起不全	1 (5.3)	0
耳および迷路障害	1 (5.3)	1 (5.3)
片耳難聴	1 (5.3)	1 (5.3)

*　治験担当医師による判断
MedDRA/J ver 10.1

7　有害事象の重症度別集計

表 45　有害事象の重症度別集計 (SOC、PT 別) (試験 58、盲検期：安全性解析対象集団)

SOC / PT	バンデタニブ 300 mg (n=231)		プラセボ (n=99)		バンデタニブ 300 mg (n=231)		プラセボ (n=99)	
	有害事象				因果関係*が否定できない有害事象			
	全グレード	グレード 3 以上	全グレード	グレード 3 以上	全グレード	グレード 3 以上	全グレード	グレード 3 以上
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
全有害事象	230 (99.6)	128 (55.4)	90 (90.9)	24 (24.2)	222 (96.1)	92 (39.8)	59 (59.6)	4 (4.0)
血液およびリンパ系障害	16 (6.9)	5 (2.2)	7 (7.1)	0	6 (2.6)	3 (1.3)	2 (2.0)	0
貧血	7 (3.0)	1 (0.4)	2 (2.0)	0	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0
リンパ球減少症	4 (1.7)	2 (0.9)	2 (2.0)	0	3 (1.3)	1 (0.4)	2 (2.0)	0
白血球減少症	2 (0.9)	1 (0.4)	2 (2.0)	0	0	0	0	0
血小板減少症	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
好酸球増加症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
リンパ節痛	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
小赤血球症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
出血性素因	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
心臓障害	31 (13.4)	5 (2.2)	13 (13.1)	2 (2.0)	16 (6.9)	2 (0.9)	3 (3.0)	0
動悸	6 (2.6)	0	2 (2.0)	0	3 (1.3)	0	1 (1.0)	0
狭心症	4 (1.7)	0	1 (1.0)	0	2 (0.9)	0	0	0
徐脈	4 (1.7)	0	0	0	3 (1.3)	0	0	0
洞性徐脈	4 (1.7)	0	0	0	4 (1.7)	0	0	0
心房細動	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
左脚ブロック	2 (0.9)	0	1 (1.0)	0	1 (0.4)	0	0	0
頻脈	2 (0.9)	1 (0.4)	2 (2.0)	0	0	0	0	0
不整脈	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.0)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
心不全	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

表 45　　有害事象の重症度別集計 (SOC、PT 別) (試験 58、盲検期：安全性解析対象集団)

SOC / PT	バンデタニブ 300 mg (n=231)		プラセボ (n=99)		バンデタニブ 300 mg (n=231)		プラセボ (n=99)	
	有害事象				因果関係*が否定できない有害事象			
	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)
急性心不全	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
冠動脈閉塞	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
チアノーゼ	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
期外収縮	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
肥大型心筋症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
結節性不整脈	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
心膜炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
上室性期外収縮	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
心室性頻脈	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
上室性不整脈	0	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
心嚢液貯留	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0
心嚢内出血	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0
洞性頻脈	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
上室性頻脈	0	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	6 (2.6)	0	0	0	4 (1.7)	0	0	0
長睫毛症	2 (0.9)	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
角膜ジストロフィー	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
先天性角膜混濁	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
汗孔角化症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
多発性内分泌腺腫症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	19 (8.2)	0	3 (3.0)	0	12 (5.2)	0	0	0

表 45　　有害事象の重症度別集計 (SOC、PT 別) (試験 58、盲検期：安全性解析対象集団)

SOC / PT	バンデタニブ 300 mg (n=231)		プラセボ (n=99)		バンデタニブ 300 mg (n=231)		プラセボ (n=99)	
	有害事象				因果関係*が否定できない有害事象			
	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)
回転性めまい	9 (3.9)	0	2 (2.0)	0	7 (3.0)	0	0	0
耳鳴	4 (1.7)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
聴力低下	3 (1.3)	0	0	0	3 (1.3)	0	0	0
耳痛	2 (0.9)	0	1 (1.0)	0	1 (0.4)	0	0	0
難聴	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
聴覚障害	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
乗物酔い	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
内分泌障害	17 (7.4)	0	2 (2.0)	1 (1.0)	16 (6.9)	0	0	0
甲状腺機能低下症	15 (6.5)	0	0	0	15 (6.5)	0	0	0
甲状腺機能亢進症	3 (1.3)	0	1 (1.0)	0	1 (0.4)	0	0	0
急性副腎皮質機能不全	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
異所性ＡＣＴＨ症候群	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0
眼障害	86 (37.2)	3 (1.3)	13 (13.1)	0	69 (29.9)	2 (0.9)	1 (1.0)	0
霧視	20 (8.7)	1 (0.4)	1 (1.0)	0	16 (6.9)	1 (0.4)	0	0
角膜混濁	12 (5.2)	0	0	0	12 (5.2)	0	0	0
角膜沈着物	11 (4.8)	0	0	0	11 (4.8)	0	0	0
結膜炎	8 (3.5)	0	1 (1.0)	0	4 (1.7)	0	0	0
眼乾燥	8 (3.5)	0	0	0	4 (1.7)	0	0	0
視力低下	6 (2.6)	1 (0.4)	2 (2.0)	0	4 (1.7)	1 (0.4)	0	0
視力障害	6 (2.6)	0	1 (1.0)	0	5 (2.2)	0	0	0
光輪視	5 (2.2)	0	0	0	4 (1.7)	0	0	0
角膜症	4 (1.7)	0	0	0	4 (1.7)	0	0	0
緑内障	3 (1.3)	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
白内障	2 (0.9)	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0

表 45　　有害事象の重症度別集計 (SOC、PT 別) (試験 58、盲検期：安全性解析対象集団)

SOC / PT	バンデタニブ 300 mg (n=231)		プラセボ (n=99)		バンデタニブ 300 mg (n=231)		プラセボ (n=99)	
	有害事象				因果関係*が否定できない有害事象			
	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)
眼の障害	2 (0.9)	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
眼瞼浮腫	2 (0.9)	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
眼窩周囲浮腫	2 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
羞明	2 (0.9)	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
光視症	2 (0.9)	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
眼そう痒症	2 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
眼の異常感	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
調節障害	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
眼瞼炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
核性白内障	1 (0.4)	0	1 (1.0)	0	1 (0.4)	0	0	0
角膜浮腫	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
角膜色素沈着	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
眼瞼湿疹	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
眼刺激	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
眼痛	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
乾性角結膜炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
流涙増加	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
縮瞳	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
眼充血	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
高眼圧症	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
網膜剥離	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
網膜蒼白	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
眼瞼刺激	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
角膜リポイド環	1 (0.4)	0	1 (1.0)	0	1 (0.4)	0	0	0

表 45　　有害事象の重症度別集計 (SOC、PT 別) (試験 58、盲検期：安全性解析対象集団)

SOC / PT	バンデタニブ 300 mg (n=231)		プラセボ (n=99)		バンデタニブ 300 mg (n=231)		プラセボ (n=99)	
	有害事象				因果関係*が否定できない有害事象			
	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)
結膜障害	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
変視症	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
後天性角膜ジストロフィー	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
オキュラーサーフェス疾患	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
老視	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
翼状片	0	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
網膜出血	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
暗点	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
胃腸障害	186 (80.5)	41 (17.7)	56 (56.6)	3 (3.0)	147 (63.6)	29 (12.6)	32 (32.3)	1 (1.0)
下痢	128 (55.4)	25 (10.8)	26 (26.3)	2 (2.0)	108 (46.8)	21 (9.1)	19 (19.2)	1 (1.0)
悪心	78 (33.8)	2 (0.9)	17 (17.2)	0	54 (23.4)	1 (0.4)	7 (7.1)	0
嘔吐	34 (14.7)	2 (0.9)	7 (7.1)	0	17 (7.4)	0	2 (2.0)	0
腹痛	33 (14.3)	4 (1.7)	5 (5.1)	0	14 (6.1)	2 (0.9)	1 (1.0)	0
消化不良	25 (10.8)	0	4 (4.0)	0	15 (6.5)	0	2 (2.0)	0
上腹部痛	20 (8.7)	1 (0.4)	5 (5.1)	0	6 (2.6)	1 (0.4)	1 (1.0)	0
口内乾燥	20 (8.7)	0	3 (3.0)	0	12 (5.2)	0	2 (2.0)	0
便秘	13 (5.6)	0	5 (5.1)	0	4 (1.7)	0	2 (2.0)	0
口内炎	12 (5.2)	0	1 (1.0)	0	6 (2.6)	0	0	0
嚥下障害	9 (3.9)	3 (1.3)	3 (3.0)	0	4 (1.7)	1 (0.4)	0	0
歯痛	7 (3.0)	0	5 (5.1)	0	0	0	0	0
腹部膨満	5 (2.2)	0	1 (1.0)	0	2 (0.9)	0	1 (1.0)	0
腹部不快感	4 (1.7)	1 (0.4)	2 (2.0)	0	0	0	1 (1.0)	0

表 45　　有害事象の重症度別集計 (SOC、PT 別) (試験 58、盲検期：安全性解析対象集団)

SOC / PT	バンデタニブ 300 mg (n=231)		プラセボ (n=99)		バンデタニブ 300 mg (n=231)		プラセボ (n=99)	
	有害事象				因果関係*が否定できない有害事象			
	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)
鼓腸	4 (1.7)	0	2 (2.0)	0	2 (0.9)	0	0	0
大腸炎	3 (1.3)	1 (0.4)	1 (1.0)	0	0	0	0	0
齲歯	3 (1.3)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
胃炎	3 (1.3)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
歯肉炎	3 (1.3)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
舌痛	3 (1.3)	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
口唇痛	3 (1.3)	0	0	0	3 (1.3)	0	0	0
胃腸音異常	3 (1.3)	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
唾液欠乏	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0
結腸ポリープ	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
おくび	2 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
便失禁	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
胃食道逆流性疾患	2 (0.9)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
血便排泄	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
痔核	2 (0.9)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
食道炎	2 (0.9)	0	1 (1.0)	0	1 (0.4)	0	1 (1.0)	0
心窩部不快感	2 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
痔出血	2 (0.9)	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
口の感覚鈍麻	2 (0.9)	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
口の錯感覚	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
腹部硬直	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
肛門直腸障害	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
血性下痢	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
変色便	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

表 45　　有害事象の重症度別集計 (SOC、PT 別) (試験 58、盲検期：安全性解析対象集団)

SOC / PT	バンデタニブ 300 mg (n=231)		プラセボ (n=99)		バンデタニブ 300 mg (n=231)		プラセボ (n=99)	
	有害事象				因果関係*が否定できない有害事象			
	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)
大腿ヘルニア	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
排便回数増加	1 (0.4)	0	1 (1.0)	0	1 (0.4)	0	0	0
胃腸出血	1 (0.4)	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0
歯肉出血	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
イレウス	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
鼠径ヘルニア	1 (0.4)	0	2 (2.0)	0	0	0	0	0
腰ヘルニア	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
吸収不良	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
口腔内出血	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
嚥下痛	1 (0.4)	0	1 (1.0)	0	1 (0.4)	0	0	0
口腔内不快感	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
口腔内痛	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
膵炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
腹膜炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
肛門周囲痛	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
直腸出血	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
唾液腺結石	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
小腸穿孔	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
舌水疱形成	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
舌苔	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
舌血腫	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
舌浮腫	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
変色歯	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
歯の障害	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

表 45　　有害事象の重症度別集計 (SOC、PT 別) (試験 58、盲検期：安全性解析対象集団)

SOC / PT	バンデタニブ 300 mg (n=231)		プラセボ (n=99)		バンデタニブ 300 mg (n=231)		プラセボ (n=99)	
	有害事象				因果関係*が否定できない有害事象			
	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)
口唇裂傷	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
口唇水疱	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
嚥下不能	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
亜イレウス	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Ｓ状結腸炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
排便痛	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
腸壁気腫症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
口腔粘膜剥脱	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
下腹部痛	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
口唇炎	0	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
裂孔ヘルニア	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
直腸しぶり	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	115 (49.8)	21 (9.1)	42 (42.4)	2 (2.0)	74 (32.0)	15 (6.5)	22 (22.2)	0
疲労	55 (23.8)	13 (5.6)	23 (23.2)	1 (1.0)	43 (18.6)	11 (4.8)	14 (14.1)	0
無力症	34 (14.7)	6 (2.6)	11 (11.1)	1 (1.0)	24 (10.4)	4 (1.7)	5 (5.1)	0
発熱	17 (7.4)	0	4 (3.0)4	0	3 (1.3)	0	1 (1.0)	0
末梢性浮腫	9 (3.9)	0	3 (3.0)	0	4 (1.7)	0	1 (1.0)	0
顔面浮腫	6 (2.6)	1 (0.4)	0	0	3 (1.3)	1 (0.4)	0	0
悪寒	5 (2.2)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
疼痛	5 (2.2)	0	1 (1.0)	0	3 (1.3)	0	1 (1.0)	0
粘膜の炎症	4 (1.7)	1 (0.4)	1 (1.0)	0	2 (0.9)	0	1 (1.0)	0
温度変化不耐症	4 (1.7)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
インフルエンザ様疾患	3 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0

表 45　　有害事象の重症度別集計 (SOC、PT 別) (試験 58、盲検期：安全性解析対象集団)

SOC / PT	バンデタニブ 300 mg (n=231)		プラセボ (n=99)		バンデタニブ 300 mg (n=231)		プラセボ (n=99)	
	有害事象				因果関係*が否定できない有害事象			
	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)
浮腫	3 (1.3)	0	1 (1.0)	0	1 (0.4)	0	0	0
全身健康状態低下	3 (1.3)	1 (0.4)	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (1.3)	1 (0.4)	0	0
胸痛	2 (0.9)	0	3 (3.0)	0	0	0	0	0
冷感	2 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
治癒不良	2 (0.9)	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
局所腫脹	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
熱感	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
低体温	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
注射部位血腫	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
易刺激性	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
粘膜乾燥	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
口渇	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
乾燥症	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
活動状態低下	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
運動耐性低下	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
炎症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
粘膜出血	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
異物感	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
非心臓性胸痛	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
医療機器閉塞	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
血管穿刺部位血腫	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
胸部不快感	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
薬剤離脱症候群	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
重力性浮腫	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0

表 45　　有害事象の重症度別集計 (SOC、PT 別) (試験 58、盲検期：安全性解析対象集団)

SOC / PT	バンデタニブ 300 mg (n=231)		プラセボ (n=99)		バンデタニブ 300 mg (n=231)		プラセボ (n=99)	
	有害事象				因果関係*が否定できない有害事象			
	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)
ヘルニア	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
肝胆道系障	9 (3.9)	1 (0.4)	1 (1.0)	0	2 (0.9)	0	0	0
胆石症	4 (1.7)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
肝細胞融解性肝炎	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
胆管結石	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
胆嚢炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
肝機能異常	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
肝腫大	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
門脈血栓症	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
免疫系障害	7 (3.0)	1 (0.4)	2 (2.0)	2 (2.0)	0	0	0	0
季節性アレルギー	3 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0
造影剤アレルギー	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0
薬物過敏症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
節足動物刺傷アレルギー	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
アナフィラキシー反応	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0
ヨウ素アレルギー	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	115 (49.8)	19 (8.2)	36 (36.4)	5 (5.1)	23 (10.0)	2 (0.9)	1 (1.0)	0
鼻咽頭炎	26 (11.3)	0	9 (9.1)	0	0	0	0	0
上気道感染	19 (8.2)	0	4 (4.0)	0	0	0	0	0
尿路感染	18 (7.8)	1 (0.4)	6 (6.1)	1 (1.0)	1 (0.4)	0	0	0
インフルエンザ	16 (6.9)	0	3 (3.0)	1 (1.0)	0	0	0	0
気管支炎	12 (5.2)	0	7 (7.1)	1 (1.0)	0	0	0	0
肺炎	8 (3.5)	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0

表 45　　有害事象の重症度別集計 (SOC、PT 別) (試験 58、盲検期：安全性解析対象集団)

SOC / PT	バンデタニブ 300 mg (n=231)		プラセボ (n=99)		バンデタニブ 300 mg (n=231)		プラセボ (n=99)	
	有害事象				因果関係*が否定できない有害事象			
	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)
毛包炎	7 (3.0)	0	1 (1.0)	0	5 (2.2)	0	0	0
膀胱炎	6 (2.6)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	6 (2.6)	0	2 (2.0)	0	1 (0.4)	0	0	0
咽頭炎	5 (2.2)	0	3 (3.0)	0	0	0	0	0
膿疱性皮疹	5 (2.2)	0	0	0	5 (2.2)	0	0	0
爪真菌症	4 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0
真菌感染	3 (1.3)	2 (0.9)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
帯状疱疹	3 (1.3)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
喉頭炎	3 (1.3)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
爪囲炎	3 (1.3)	0	0	0	3 (1.3)	0	0	0
ウイルス性上気道感染	3 (1.3)	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
歯感染	3 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0
気道感染	3 (1.3)	0	2 (2.0)	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	0
急性副鼻腔炎	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
虫垂炎	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
蜂巣炎	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
憩室炎	2 (0.9)	2 (0.9)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
眼感染	2 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
せつ	2 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
胃腸炎	2 (0.9)	0	3 (3.0)	1 (1.0)	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	2 (0.9)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
咬傷感染	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
限局性感染	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
敗血症	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0

表 45　　有害事象の重症度別集計 (SOC、PT 別) (試験 58、盲検期：安全性解析対象集団)

SOC / PT	バンデタニブ 300 mg (n=231)		プラセボ (n=99)		バンデタニブ 300 mg (n=231)		プラセボ (n=99)	
	有害事象				因果関係*が否定できない有害事象			
	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)
皮膚カンジダ	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
細菌感染	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
肺感染	2 (0.9)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
爪床感染	2 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
爪感染	2 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
外陰腟真菌感染	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
腹壁膿瘍	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
膿疱性ざ瘡	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
気管支肺アスペルギルス症	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
丹毒	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
眼瞼感染	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
麦粒腫	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
腎感染	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
口腔カンジダ症	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
外耳炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
腎盂腎炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
鼻炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
唾液腺炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
皮下組織膿瘍	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
歯膿瘍	1 (0.4)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
気管炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス感染	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
四肢膿瘍	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

表 45　　有害事象の重症度別集計 (SOC、PT 別) (試験 58、盲検期：安全性解析対象集団)

SOC / PT	バンデタニブ 300 mg (n=231)		プラセボ (n=99)		バンデタニブ 300 mg (n=231)		プラセボ (n=99)	
	有害事象				因果関係*が否定できない有害事象			
	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)
ウイルス性下痢	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
頚部膿瘍	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
ブドウ球菌性敗血症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
ブドウ球菌感染	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
クロストリジウム感染	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
細菌性胃腸炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
真菌性性器感染	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性気道感染	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
遊走性紅斑	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
耳感染	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
ヘリコバクター感染	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
処置後蜂巣炎	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
外陰部腟カンジダ症	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	29 (12.6)	2 (0.9)	10 (10.1)	4 (4.0)	12 (5.2)	0	2 (2.0)	1 (1.0)
サンバーン	9 (3.9)	0	0	0	7 (3.0)	0	0	0
転倒	3 (1.3)	0	2 (2.0)	0	0	0	0	0
眼窩周囲血腫	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
擦過傷	2 (0.9)	0	2 (2.0)	0	2 (0.9)	0	0	0
熱傷	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
背部の圧挫損傷	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

表 45　　有害事象の重症度別集計 (SOC、PT 別) (試験 58、盲検期：安全性解析対象集団)

SOC / PT	バンデタニブ 300 mg (n=231)		プラセボ (n=99)		バンデタニブ 300 mg (n=231)		プラセボ (n=99)	
	有害事象				因果関係*が否定できない有害事象			
	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)
角膜瘢痕	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
上顆炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
手骨折	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
頭部損傷	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
熱射病	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
爪裂離	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
処置後局所反応	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
肋骨骨折	1 (0.4)	0	2 (2.0)	0	0	0	0	0
縫合断裂	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
外傷性骨折	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
焼痂	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
有毒性咬傷	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
栄養補給管合併症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚裂傷	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
関節損傷	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
歯牙破折	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
爪損傷	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
挫傷	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
歯肉損傷	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
顎の骨折	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
腰椎骨折	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0
口腔内損傷	0	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
肉離れ	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0
過量投与	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0

表 45　　有害事象の重症度別集計 (SOC、PT 別) (試験 58、盲検期：安全性解析対象集団)

SOC / PT	バンデタニブ 300 mg (n=231)		プラセボ (n=99)		バンデタニブ 300 mg (n=231)		プラセボ (n=99)	
	有害事象				因果関係*が否定できない有害事象			
	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)
胸椎骨折	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0
臨床検査	95 (41.1)	29 (12.6)	16 (16.2)	1 (1.0)	74 (32.0)	25 (10.8)	5 (5.1)	0
心電図ＱＴ延長	33 (14.3)	18 (7.8)	1 (1.0)	1 (1.0)	31 (13.4)	18 (7.8)	0	0
体重減少	26 (11.3)	2 (0.9)	9 (9.1)	0	15 (6.5)	2 (0.9)	3 (3.0)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10 (4.3)	1 (0.4)	1 (1.0)	0	8 (3.5)	1 (0.4)	0	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	9 (3.9)	1 (0.4)	1 (1.0)	0	7 (3.0)	1 (0.4)	0	0
血中クレアチニン増加	9 (3.9)	1 (0.4)	0	0	5 (2.2)	1 (0.4)	0	0
体重増加	6 (2.6)	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0
血圧上昇	5 (2.2)	0	0	0	3 (1.3)	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	5 (2.2)	1 (0.4)	0	0	5 (2.2)	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	4 (1.7)	0	1 (1.0)	0	4 (1.7)	0	1 (1.0)	0
ヘモグロビン増加	3 (1.3)	1 (0.4)	0	0	3 (1.3)	1 (0.4)	0	0
サイロキシン減少	3 (1.3)	0	0	0	3 (1.3)	0	0	0
心電図Ｔ波逆転	2 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (0.9)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
血中アミラーゼ増加	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

表 45　　有害事象の重症度別集計 (SOC、PT 別) (試験 58、盲検期：安全性解析対象集団)

SOC / PT	バンデタニブ 300 mg (n=231)		プラセボ (n=99)		バンデタニブ 300 mg (n=231)		プラセボ (n=99)	
	有害事象				因果関係*が否定できない有害事象			
	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)
血中ビリルビン増加	1 (0.4)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
血中コレステロール増加	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
血中葉酸減少	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
血中カリウム減少	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
血中ナトリウム増加	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
心電図Ｔ波振幅減少	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
糸球体濾過率減少	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
心拍数増加	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
ＩＮＲ増加	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
眼圧上昇	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
肝機能検査異常	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
リンパ球数減少	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.0)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.0)	0
血小板数減少	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
サイロキシン増加	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
血中リン増加	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
心電図異常Ｔ波	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
心機能検査異常	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
血中副甲状腺ホルモン増加	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0

表 45　　有害事象の重症度別集計 (SOC、PT 別) (試験 58、盲検期：安全性解析対象集団)

SOC / PT	バンデタニブ 300 mg (n=231)		プラセボ (n=99)		バンデタニブ 300 mg (n=231)		プラセボ (n=99)	
	有害事象				因果関係*が否定できない有害事象			
	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)
心電図ＳＴ部分上昇	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
心電図Ｔ波振幅増加	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
リンパ球数増加	0	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
好中球数増加	0	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
前立腺特異性抗原増加	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
ビタミンＤ減少	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	82 (35.5)	19 (8.2)	20 (20.2)	1 (1.0)	56 (24.2)	11 (4.8)	9 (9.1)	1 (1.0)
食欲減退	49 (21.2)	9 (3.9)	12 (12.1)	0	35 (15.2)	6 (2.6)	7 (7.1)	0
低カルシウム血症	25 (10.8)	4 (1.7)	3 (3.0)	0	13 (5.6)	2 (0.9)	2 (2.0)	0
低カリウム血症	9 (3.9)	3 (1.3)	2 (2.0)	0	6 (2.6)	2 (0.9)	0	0
脱水	6 (2.6)	3 (1.3)	0	0	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0
高カルシウム血症	4 (1.7)	2 (0.9)	2 (2.0)	0	0	0	0	0
低ナトリウム血症	3 (1.3)	1 (0.4)	0	0	2 (0.9)	0	0	0
高カリウム血症	2 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
低血糖症	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
低マグネシウム血症	2 (0.9)	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
栄養障害	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
糖尿病	1 (0.4)	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
高コレステロール血症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
高血糖	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (2.0)	0	0	0	0	0
低アルブミン血症	1 (0.4)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
低蛋白血症	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
ビタミンＤ欠乏	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
高脂血症	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

表 45　　有害事象の重症度別集計 (SOC、PT 別) (試験 58、盲検期：安全性解析対象集団)

SOC / PT	バンデタニブ 300 mg (n=231)		プラセボ (n=99)		バンデタニブ 300 mg (n=231)		プラセボ (n=99)	
	有害事象				因果関係*が否定できない有害事象			
	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)
1 型糖尿病	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	95 (41.1)	9 (3.9)	47 (47.5)	4 (4.0)	18 (7.8)	1 (0.4)	2 (2.0)	0
背部痛	21 (9.1)	1 (0.4)	20 (20.2)	3 (3.0)	1 (0.4)	0	0	0
関節痛	18 (7.8)	2 (0.9)	11 (11.1)	0	3 (1.3)	0	2 (2.0)	0
四肢痛	16 (6.9)	2 (0.9)	13 (13.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
筋骨格系胸痛	16 (6.9)	1 (0.4)	5 (5.1)	0	3 (1.3)	0	0	0
筋痙縮	15 (6.5)	0	1 (1.0)	0	3 (1.3)	0	0	0
頚部痛	14 (6.1)	1 (0.4)	8 (8.1)	1 (1.0)	1 (0.4)	0	0	0
筋骨格痛	12 (5.2)	0	9 (9.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
骨痛	9 (3.9)	1 (0.4)	4 (4.0)	0	0	0	0	0
筋肉痛	8 (3.5)	0	2 (2.0)	0	1 (0.4)	0	0	0
筋力低下	4 (1.7)	1 (0.4)	1 (1.0)	0	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0
関節炎	3 (1.3)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
滑液包炎	2 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
関節腫脹	2 (0.9)	0	1 (1.0)	0	1 (0.4)	0	0	0
変形性関節症	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
腱炎	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格不快感	2 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
ミオパチー	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
骨粗鬆症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
足底筋膜炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
重感	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

表 45　　有害事象の重症度別集計 (SOC、PT 別) (試験 58、盲検期：安全性解析対象集団)

SOC / PT	バンデタニブ 300 mg (n=231)		プラセボ (n=99)		バンデタニブ 300 mg (n=231)		プラセボ (n=99)	
	有害事象				因果関係*が否定できない有害事象			
	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)
全身性エリテマトーデス	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
筋肉疲労	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
筋緊張	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
側腹部痛	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
鼡径部痛	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
四肢不快感	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
筋骨格硬直	0	0	2 (2.0)	0	0	0	0	0
顎痛	0	0	2 (2.0)	0	0	0	0	0
関節周囲炎	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
多発性関節炎	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む)	11 (4.8)	3 (1.3)	4 (4.0)	1 (1.0)	4 (1.7)	1 (0.4)	0	0
メラノサイト性母斑	5 (2.2)	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
聴神経腫	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
基底細胞癌	1 (0.4)	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0
悪性黒色腫	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
骨転移	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
脂漏性角化症	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
扁平上皮癌	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
胚細胞癌	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
癌疼痛	0	0	2 (2.0)	0	0	0	0	0
褐色細胞腫	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0

表 45　　有害事象の重症度別集計 (SOC、PT 別) (試験 58、盲検期：安全性解析対象集団)

SOC / PT	バンデタニブ 300 mg (n=231)		プラセボ (n=99)		バンデタニブ 300 mg (n=231)		プラセボ (n=99)	
	有害事象				因果関係*が否定できない有害事象			
	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)
神経系障害	114 (49.4)	12 (5.2)	32 (32.3)	4 (4.0)	55 (23.8)	8 (3.5)	11 (11.1)	1 (1.0)
頭痛	60 (26.0)	2 (0.9)	9 (9.1)	0	14 (6.1)	2 (0.9)	1 (1.0)	0
浮動性めまい	20 (8.7)	1 (0.4)	6 (6.1)	0	8 (3.5)	0	4 (4.0)	0
味覚異常	20 (8.7)	0	3 (3.0)	0	16 (6.9)	0	2 (2.0)	0
錯感覚	12 (5.2)	0	3 (3.0)	0	6 (2.6)	0	1 (1.0)	0
末梢性感覚ニューロパチー	9 (3.9)	0	2 (2.0)	0	3 (1.3)	0	1 (1.0)	0
振戦	7 (3.0)	1 (0.4)	0	0	3 (1.3)	1 (0.4)	0	0
感覚鈍麻	4 (1.7)	0	1 (1.0)	0	2 (0.9)	0	0	0
注意力障害	3 (1.3)	1 (0.4)	0	0	3 (1.3)	1 (0.4)	0	0
嗜眠	3 (1.3)	0	1 (1.0)	0	3 (1.3)	0	0	0
記憶障害	3 (1.3)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
神経痛	3 (1.3)	0	3 (3.0)	1 (1.0)	1 (0.4)	0	0	0
末梢性ニューロパチー	3 (1.3)	0	1 (1.0)	0	3 (1.3)	0	0	0
平衡障害	3 (1.3)	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
意識レベルの低下	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
知覚過敏	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0
意識消失	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (1.0)	0	2 (0.9)	2 (0.9)	0	0
片頭痛	2 (0.9)	0	2 (2.0)	0	0	0	0	0
坐骨神経痛	2 (0.9)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
傾眠	2 (0.9)	0	1 (1.0)	0	1 (0.4)	0	0	0
一過性脳虚血発作	2 (0.9)	2 (0.9)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
肋間神経痛	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
失語症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

表 45　　有害事象の重症度別集計 (SOC、PT 別) (試験 58、盲検期：安全性解析対象集団)

SOC / PT	バンデタニブ 300 mg (n=231)		プラセボ (n=99)		バンデタニブ 300 mg (n=231)		プラセボ (n=99)	
	有害事象				因果関係*が否定できない有害事象			
	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)
運動失調	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
前兆	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
脳出血	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
脳虚血	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
間代	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
痙攣	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
筋緊張低下	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
末梢性運動ニューロパチー	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
失神寸前の状態	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
神経根障害	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
脊髄圧迫	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
失神	1 (0.4)	0	2 (2.0)	2 (2.0)	0	0	0	0
視野欠損	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
声帯麻痺	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
脳浮腫	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
嗅覚減退	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
末梢性感覚運動ニューロパチー	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
運動機能障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
睡眠の質低下	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
不全片麻痺	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
睡眠期リズム障害	0	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0

表 45　　有害事象の重症度別集計 (SOC、PT 別) (試験 58、盲検期：安全性解析対象集団)

SOC / PT	バンデタニブ 300 mg (n=231)		プラセボ (n=99)		バンデタニブ 300 mg (n=231)		プラセボ (n=99)	
	有害事象				因果関係*が否定できない有害事象			
	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)
トンネル状視野	0	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
精神障害	70 (30.3)	5 (2.2)	21 (21.2)	0	31 (13.4)	2 (0.9)	3 (3.0)	0
不眠症	30 (13.0)	0	10 (10.1)	0	15 (6.5)	0	1 (1.0)	0
うつ病	22 (9.5)	4 (1.7)	3 (3.0)	0	6 (2.6)	2 (0.9)	0	0
不安	13 (5.6)	0	5 (5.1)	0	4 (1.7)	0	1 (1.0)	0
睡眠障害	9 (3.9)	0	1 (1.0)	0	6 (2.6)	0	0	0
リビドー減退	7 (3.0)	0	0	0	4 (1.7)	0	0	0
神経過敏	6 (2.6)	0	1 (1.0)	0	4 (1.7)	0	0	0
落ち着きのなさ	2 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
激越	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
幻覚	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
気分変化	1 (0.4)	0	2 (2.0)	0	0	0	0	0
神経症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
パニック発作	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
ストレス	1 (0.4)	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
双極性障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
感情障害	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
錯乱状態	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
白日夢	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
恐怖	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	57 (24.7)	7 (3.0)	10 (10.1)	1 (1.0)	26 (11.3)	1 (0.4)	1 (1.0)	0
蛋白尿	23 (10.0)	0	2 (2.0)	0	19 (8.2)	0	1 (1.0)	0
腎結石症	10 (4.3)	3 (1.3)	1 (1.0)	0	1 (0.4)	0	0	0
排尿困難	9 (3.9)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0

表 45　　有害事象の重症度別集計 (SOC、PT 別) (試験 58、盲検期：安全性解析対象集団)

SOC / PT	バンデタニブ 300 mg (n=231)		プラセボ (n=99)		バンデタニブ 300 mg (n=231)		プラセボ (n=99)	
	有害事象				因果関係*が否定できない有害事象			
	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)
頻尿	7 (3.0)	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
尿意切迫	5 (2.2)	0	1 (1.0)	0	3 (1.3)	0	0	0
血尿	4 (1.7)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
腎仙痛	4 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0
腎不全	4 (1.7)	3 (1.3)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
尿路結石	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
無尿	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
膀胱拡大	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
膀胱痛	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.0)	0	0	0	0	0
膀胱結石	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
尿管結石	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
着色尿	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
ヘモグロビン尿	1 (0.4)	0	1 (1.0)	0	1 (0.4)	0	0	0
失禁	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
夜間頻尿	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
多尿	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
尿失禁	1 (0.4)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
尿閉	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
尿細管間質性腎炎	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
腎機能障害	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
腎臓痛	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	21 (9.1)	0	5 (5.1)	0	3 (1.3)	0	0	0
外陰腟乾燥	3 (1.3)	0	1 (1.0)	0	1 (0.4)	0	0	0
勃起不全	3 (1.3)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0

表 45　　有害事象の重症度別集計 (SOC、PT 別) (試験 58、盲検期：安全性解析対象集団)

SOC / PT	バンデタニブ 300 mg (n=231)		プラセボ (n=99)		バンデタニブ 300 mg (n=231)		プラセボ (n=99)	
	有害事象				因果関係*が否定できない有害事象			
	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)
良性前立腺肥大症	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
乳房痛	2 (0.9)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
無月経	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
萎縮性外陰腟炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
乳房腫脹	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
月経困難症	1 (0.4)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
子宮内膜増殖症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
月経過多	1 (0.4)	0	1 (1.0)	0	1 (0.4)	0	0	0
不正子宮出血	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
前立腺炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
精巣腫脹	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
腟出血	1 (0.4)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
腟の炎症	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
腟裂傷	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
月経不快感	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
乳房分泌	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
性器分泌物	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	89 (38.5)	12 (5.2)	34 (34.3)	5 (5.1)	27 (11.7)	2 (0.9)	2 (2.0)	0
咳嗽	26 (11.3)	0	10 (10.1)	0	5 (2.2)	0	0	0
口腔咽頭痛	19 (8.2)	1 (0.4)	6 (6.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
呼吸困難	18 (7.8)	3 (1.3)	10 (10.1)	3 (3.0)	4 (1.7)	2 (0.9)	0	0
鼻出血	18 (7.8)	0	5 (5.1)	0	10 (4.3)	0	1 (1.0)	0
発声障害	15 (6.5)	0	3 (3.0)	0	3 (1.3)	0	0	0

表 45　　有害事象の重症度別集計 (SOC、PT 別) (試験 58、盲検期：安全性解析対象集団)

SOC / PT	バンデタニブ 300 mg (n=231)		プラセボ (n=99)		バンデタニブ 300 mg (n=231)		プラセボ (n=99)	
	有害事象				因果関係*が否定できない有害事象			
	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)
喀血	7 (3.0)	1 (0.4)	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (0.4)	0	0	0
労作性呼吸困難	3 (1.3)	0	5 (5.1)	0	2 (0.9)	0	1 (1.0)	0
アレルギー性鼻炎	3 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0
喘鳴	3 (1.3)	0	1 (1.0)	0	1 (0.4)	0	0	0
気管支痙攣	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
鼻閉	2 (0.9)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
鼻乾燥	2 (0.9)	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
呼吸時疼痛	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
肺臓炎	2 (0.9)	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0
呼吸不全	2 (0.9)	2 (0.9)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
鼻漏	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
上気道分泌増加	2 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
咽喉乾燥	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
胸水	1 (0.4)	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0
胸膜痛	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
誤嚥性肺炎	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.0)	0	0	0	0	0
湿性咳嗽	1 (0.4)	0	2 (2.0)	0	0	0	0	0
肺塞栓症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
肺水腫	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
呼吸停止	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
気縦隔症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
乳び胸	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
鼻痛	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
上気道うっ血	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

表 45　　有害事象の重症度別集計 (SOC、PT 別) (試験 58、盲検期：安全性解析対象集団)

SOC / PT	バンデタニブ 300 mg (n=231)		プラセボ (n=99)		バンデタニブ 300 mg (n=231)		プラセボ (n=99)	
	有害事象				因果関係*が否定できない有害事象			
	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)
鼻部不快感	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
副鼻腔分泌過多	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
上気道閉塞	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
逆流性喉頭炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
上気道咳症候群	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
胸水症	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
低酸素症	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0
喉頭浮腫	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
気胸	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
肺うっ血	0	0	2 (2.0)	0	0	0	0	0
肺血栓症	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0
副鼻腔うっ血	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
変色痰	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	209 (90.5)	18 (7.8)	30 (30.3)	0	198 (85.7)	18 (7.8)	20 (20.2)	0
発疹	104 (45.0)	8 (3.5)	11 (11.1)	0	98 (42.4)	8 (3.5)	9 (9.1)	0
ざ瘡	46 (19.9)	2 (0.9)	5 (5.1)	0	43 (18.6)	2 (0.9)	5 (5.1)	0
ざ瘡様皮膚炎	35 (15.2)	0	2 (2.0)	0	34 (14.7)	0	2 (2.0)	0
皮膚乾燥	35 (15.2)	0	5 (5.1)	0	29 (12.6)	0	4 (4.0)	0
光線過敏性反応	31 (13.4)	4 (1.7)	0	0	30 (13.0)	4 (1.7)	0	0
そう痒症	25 (10.8)	3 (1.3)	4 (4.0)	0	24 (10.4)	3 (1.3)	1 (1.0)	0
紅斑	23 (10.0)	2 (0.9)	3 (3.0)	0	18 (7.8)	2 (0.9)	2 (2.0)	0
脱毛症	18 (7.8)	0	0	0	13 (5.6)	0	0	0
多汗症	10 (4.3)	0	3 (3.0)	0	2 (0.9)	0	1 (1.0)	0

表 45　　有害事象の重症度別集計 (SOC、PT 別) (試験 58、盲検期：安全性解析対象集団)

SOC / PT	バンデタニブ 300 mg (n=231)		プラセボ (n=99)		バンデタニブ 300 mg (n=231)		プラセボ (n=99)	
	有害事象				因果関係*が否定できない有害事象			
	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)
爪の障害	9 (3.9)	0	0	0	7 (3.0)	0	0	0
色素沈着障害	9 (3.9)	0	0	0	9 (3.9)	0	0	0
皮膚色素過剰	8 (3.5)	0	0	0	7 (3.0)	0	0	0
そう痒性皮疹	6 (2.6)	0	1 (1.0)	0	6 (2.6)	0	1 (1.0)	0
皮膚剥脱	6 (2.6)	1 (0.4)	0	0	6 (2.6)	1 (0.4)	0	0
皮膚炎	5 (2.2)	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
丘疹性皮疹	5 (2.2)	0	2 (2.0)	0	5 (2.2)	0	1 (1.0)	0
皮膚変色	5 (2.2)	0	0	0	5 (2.2)	0	0	0
皮膚病変	5 (2.2)	0	1 (1.0)	0	5 (2.2)	0	0	0
蕁麻疹	5 (2.2)	0	0	0	4 (1.7)	0	0	0
寝汗	4 (1.7)	0	1 (1.0)	0	2 (0.9)	0	0	0
紅斑性皮疹	4 (1.7)	1 (0.4)	0	0	4 (1.7)	1 (0.4)	0	0
全身性皮疹	4 (1.7)	0	2 (2.0)	0	2 (0.9)	0	2 (2.0)	0
爪破損	4 (1.7)	0	0	0	3 (1.3)	0	0	0
毛髪成長異常	3 (1.3)	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	3 (1.3)	1 (0.4)	0	0	3 (1.3)	1 (0.4)	0	0
皮膚障害	3 (1.3)	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
皮膚潰瘍	3 (1.3)	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
爪床の炎症	3 (1.3)	0	0	0	3 (1.3)	0	0	0
剥脱性発疹	3 (1.3)	0	0	0	3 (1.3)	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	2 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
水疱性皮膚炎	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0
接触性皮膚炎	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0

表 45　　有害事象の重症度別集計 (SOC、PT 別) (試験 58、盲検期：安全性解析対象集団)

SOC / PT	バンデタニブ 300 mg (n=231)		プラセボ (n=99)		バンデタニブ 300 mg (n=231)		プラセボ (n=99)	
	有害事象				因果関係*が否定できない有害事象			
	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)
湿疹	2 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
毛質異常	2 (0.9)	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
斑状皮疹	2 (0.9)	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	2 (0.9)	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
皮膚亀裂	2 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
皮膚刺激	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
顔面腫脹	2 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
全身紅斑	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0
日光性角化症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚弛緩症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
多毛症	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
嵌入爪	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
ケロイド瘢痕	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
メラノーシス	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
皮膚疼痛	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
手掌紅斑	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
皮膚萎縮	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
ひび・あかぎれ	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚反応	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
裂毛	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
黄色爪症候群	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
爪床圧痛	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
過剰肉芽組織	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚出血	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

表 45　　有害事象の重症度別集計 (SOC、PT 別) (試験 58、盲検期：安全性解析対象集団)

SOC / PT	バンデタニブ 300 mg (n=231)		プラセボ (n=99)		バンデタニブ 300 mg (n=231)		プラセボ (n=99)	
	有害事象				因果関係*が否定できない有害事象			
	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)
皮膚局面	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
蝶形皮疹	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
酒さ	0	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
皮膚色素脱失	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
血管障害	90 (39.0)	22 (9.5)	11 (11.1)	1 (1.0)	70 (30.3)	16 (6.9)	2 (2.0)	0
高血圧	73 (31.6)	17 (7.4)	5 (5.1)	0	57 (24.7)	13 (5.6)	2 (2.0)	0
ほてり	7 (3.0)	0	1 (1.0)	0	4 (1.7)	0	0	0
潮紅	6 (2.6)	0	1 (1.0)	0	3 (1.3)	0	0	0
高血圧クリーゼ	5 (2.2)	4 (1.7)	0	0	3 (1.3)	2 (0.9)	0	0
末梢冷感	4 (1.7)	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
低血圧	2 (0.9)	0	3 (3.0)	0	0	0	0	0
進行性高血圧	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
毛細血管脆弱	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
骨盤静脈血栓症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
末梢性虚血	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
末梢循環不良	1 (0.4)	0	1 (1.0)	0	1 (0.4)	0	0	0
大静脈血栓症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
静脈不全	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
深部静脈血栓症	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0
起立性低血圧	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
上大静脈閉塞	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0

*　治験担当医師による判断
MedDRA/J ver 13.1

表 46 有害事象の重症度別集計 (SOC、PT 別) (試験 98：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 (n=14)			
	有害事象		因果関係*が否定できない有害事象	
	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)
全有害事象	14 (100.0)	7 (50.0)	14 (100.0)	7 (50.0)
胃腸障害	13 (92.9)	3 (21.4)	13 (92.9)	3 (21.4)
下痢	12 (85.7)	2 (14.3)	11 (78.6)	2 (14.3)
悪心	5 (35.7)	0	5 (35.7)	0
口内炎	4 (28.6)	0	4 (28.6)	0
便秘	2 (14.3)	0	1 (7.1)	0
上腹部痛	1 (7.1)	0	0	0
腹水	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (7.1)
口唇炎	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0
口内乾燥	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0
胃炎	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0
舌炎	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0
嘔吐	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0
痔出血	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0
皮膚および皮下組織障害	13 (92.9)	3 (21.4)	13 (92.9)	3 (21.4)
発疹	5 (35.7)	2 (14.3)	5 (35.7)	2 (14.3)
斑状丘疹状皮疹	5 (35.7)	0	5 (35.7)	0
脱毛症	4 (28.6)	0	4 (28.6)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	4 (28.6)	0	4 (28.6)	0
ざ瘡様皮膚炎	2 (14.3)	0	2 (14.3)	0
嵌入爪	2 (14.3)	0	1 (7.1)	0
そう痒症	2 (14.3)	0	2 (14.3)	0
皮膚乾燥	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0
皮膚障害	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (7.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (71.4)	2 (14.3)	9 (64.3)	2 (14.3)
浮腫	3 (21.4)	0	3 (21.4)	0
発熱	3 (21.4)	0	3 (21.4)	0
疲労	2 (14.3)	0	2 (14.3)	0
倦怠感	2 (14.3)	1 (7.1)	2 (14.3)	1 (7.1)
粘膜浮腫	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (7.1)
疼痛	1 (7.1)	0	0	0
粘膜びらん	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (7.1)
非心臓性胸痛	1 (7.1)	0	0	0
感染症および寄生虫症	9 (64.3)	0	4 (28.6)	0
鼻咽頭炎	3 (21.4)	0	0	0

表 46　有害事象の重症度別集計 (SOC、PT 別) (試験 98：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 (n=14)			
	有害事象		因果関係*が否定できない有害事象	
	全グレード	グレード 3 以上	全グレード	グレード 3 以上
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
爪囲炎	2 (14.3)	0	2 (14.3)	0
気管支炎	1 (7.1)	0	0	0
胃腸炎	1 (7.1)	0	0	0
喉頭炎	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0
膿疱性皮疹	1 (7.1)	0	0	0
上気道感染	1 (7.1)	0	0	0
尿路感染	1 (7.1)	0	0	0
外陰部腟カンジダ症	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0
創傷感染	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0
細菌性腟炎	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0
血管障害	9 (64.3)	2 (14.3)	9 (64.3)	2 (14.3)
高血圧	9 (64.3)	2 (14.3)	9 (64.3)	2 (14.3)
代謝および栄養障害	8 (57.1)	0	7 (50.0)	0
食欲減退	4 (28.6)	0	4 (28.6)	0
脱水	2 (14.3)	0	1 (7.1)	0
低カルシウム血症	2 (14.3)	0	2 (14.3)	0
低カリウム血症	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0
低マグネシウム血症	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0
臨床検査	7 (50.0)	0	6 (42.9)	0
血中クレアチニン増加	2 (14.3)	0	2 (14.3)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0
血中カルシウム増加	1 (7.1)	0	0	0
血中マグネシウム減少	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0
心電図ＱＴ延長	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0
ヘモグロビン増加	1 (7.1)	0	0	0
赤血球数増加	1 (7.1)	0	0	0
体重減少	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0
体重増加	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0
眼障害	6 (42.9)	0	4 (28.6)	0
角膜混濁	2 (14.3)	0	2 (14.3)	0
眼乾燥	2 (14.3)	0	1 (7.1)	0

表 46 有害事象の重症度別集計 (SOC、PT 別) (試験 98：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 (n=14)			
	有害事象		因果関係*が否定できない有害事象	
	全グレード	グレード 3 以上	全グレード	グレード 3 以上
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
霰粒腫	1 (7.1)	0	0	0
角膜炎	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0
角膜症	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0
点状角膜炎	1 (7.1)	0	0	0
眼瞼機能障害	1 (7.1)	0	0	0
腎および尿路障害	5 (35.7)	0	5 (35.7)	0
蛋白尿	4 (28.6)	0	4 (28.6)	0
腎機能障害	2 (14.3)	0	2 (14.3)	0
血尿	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0
神経系障害	4 (28.6)	0	3 (21.4)	0
浮動性めまい	2 (14.3)	0	1 (7.1)	0
味覚異常	2 (14.3)	0	2 (14.3)	0
末梢性感覚ニューロパチー	2 (14.3)	0	2 (14.3)	0
頭痛	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0
傾眠	1 (7.1)	0	0	0
失神	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0
振戦	1 (7.1)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (28.6)	1 (7.1)	4 (28.6)	1 (7.1)
咳嗽	2 (14.3)	0	2 (14.3)	0
発声障害	2 (14.3)	0	2 (14.3)	0
労作性呼吸困難	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (7.1)
間質性肺疾患	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (7.1)
精神障害	2 (14.3)	0	0	0
不安	1 (7.1)	0	0	0
不眠症	1 (7.1)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0
好酸球増加症	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0
心臓障害	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0
動悸	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0
耳および迷路障害	1 (7.1)	0	0	0
回転性めまい	1 (7.1)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0
関節炎	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0

最後に登録された患者が投与 24 週を経過した時点のデータ（データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日）
* 治験担当医師による判断
MedDRA/J ver 16.1

表 46’ 有害事象の重症度別集計 (SOC、PT 別) (試験 98：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 (n=14)			
	有害事象		因果関係*が否定できない有害事象	
	全グレード	グレード 3 以上	全グレード	グレード 3 以上
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
全有害事象	14 (100.0)	7 (50.0)	14 (100.0)	7 (50.0)
胃腸障害	13 (92.9)	3 (21.4)	13 (92.9)	3 (21.4)
下痢	11 (78.6)	2 (14.3)	10 (71.4)	2 (14.3)
悪心	5 (35.7)	0	5 (35.7)	0
口内炎	4 (28.6)	0	4 (28.6)	0
便秘	2 (14.3)	0	1 (7.1)	0
嘔吐	2 (14.3)	0	2 (14.3)	0
上腹部痛	1 (7.1)	0	0	0
腹水	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (7.1)
口唇炎	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0
口内乾燥	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0
消化不良	1 (7.1)	0	0	0
胃炎	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0
舌炎	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0
痔出血	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0
皮膚および皮下組織障害	13 (92.9)	3 (21.4)	13 (92.9)	3 (21.4)
発疹	6 (42.9)	3 (21.4)	6 (42.9)	3 (21.4)
斑状丘疹状皮疹	5 (35.7)	0	5 (35.7)	0
脱毛症	4 (28.6)	0	4 (28.6)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	4 (28.6)	0	4 (28.6)	0
ざ瘡様皮膚炎	2 (14.3)	0	2 (14.3)	0
嵌入爪	2 (14.3)	0	1 (7.1)	0
そう痒症	2 (14.3)	0	2 (14.3)	0
皮膚乾燥	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0
爪甲脱落症	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0
感染症および寄生虫症	11 (78.6)	1 (7.1)	5 (35.7)	0
鼻咽頭炎	3 (21.4)	0	0	0
爪囲炎	3 (21.4)	0	3 (21.4)	0
アニサキス症	1 (7.1)	0	0	0
気管支炎	1 (7.1)	0	0	0
膀胱炎	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0
感染性皮膚炎	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0
胃腸炎	1 (7.1)	0	0	0
帯状疱疹	1 (7.1)	0	0	0

表 46’ 有害事象の重症度別集計 (SOC、PT 別) (試験 98：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 (n=14)			
	有害事象		因果関係*が否定できない有害事象	
	全グレード	グレード 3 以上	全グレード	グレード 3 以上
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
喉頭炎	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0
腎盂腎炎	1 (7.1)	1 (7.1)	0	0
膿疱性皮疹	1 (7.1)	0	0	0
足部白癬	1 (7.1)	0	0	0
上気道感染	1 (7.1)	0	0	0
尿路感染	1 (7.1)	0	0	0
外陰部腟カンジダ症	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0
創傷感染	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0
細菌性腟炎	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (71.4)	2 (14.3)	9 (64.3)	2 (14.3)
疲労	4 (28.6)	1 (7.1)	3 (21.4)	1 (7.1)
浮腫	4 (28.6)	0	4 (28.6)	0
発熱	4 (28.6)	0	4 (28.6)	0
倦怠感	3 (21.4)	0	3 (21.4)	0
粘膜浮腫	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (7.1)
疼痛	1 (7.1)	0	0	0
粘膜びらん	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (7.1)
非心臓性胸痛	1 (7.1)	0	0	0
眼障害	9 (64.3)	0	8 (57.1)	0
角膜混濁	5 (35.7)	0	5 (35.7)	0
眼乾燥	2 (14.3)	0	1 (7.1)	0
マイボーム腺機能不全	2 (14.3)	0	2 (14.3)	0
霰粒腫	1 (7.1)	0	0	0
角膜炎	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0
角膜症	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0
点状角膜炎	1 (7.1)	0	0	0
霧視	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0
眼瞼機能障害	1 (7.1)	0	0	0
臨床検査	9 (64.3)	0	8 (57.1)	0
心電図ＱＴ延長	3 (21.4)	0	3 (21.4)	0
血中クレアチニン増加	2 (14.3)	0	2 (14.3)	0
体重減少	2 (14.3)	0	2 (14.3)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0

表 46’ 有害事象の重症度別集計 (SOC、PT 別) (試験 98：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 (n=14)			
	有害事象		因果関係*が否定できない有害事象	
	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0
血中カルシウム増加	1 (7.1)	0	0	0
血中マグネシウム減少	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0
ヘモグロビン増加	1 (7.1)	0	0	0
赤血球数増加	1 (7.1)	0	0	0
体重増加	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0
代謝および栄養障害	9 (64.3)	0	7 (50.0)	0
食欲減退	5 (35.7)	0	4 (28.6)	0
脱水	2 (14.3)	0	1 (7.1)	0
低カルシウム血症	2 (14.3)	0	2 (14.3)	0
低カリウム血症	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0
低マグネシウム血症	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0
血管障害	9 (64.3)	2 (14.3)	9 (64.3)	2 (14.3)
高血圧	9 (64.3)	2 (14.3)	9 (64.3)	2 (14.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (50.0)	1 (7.1)	7 (50.0)	1 (7.1)
発声障害	3 (21.4)	0	3 (21.4)	0
咳嗽	2 (14.3)	0	2 (14.3)	0
労作性呼吸困難	2 (14.3)	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (7.1)
鼻出血	2 (14.3)	0	2 (14.3)	0
呼吸困難	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0
しゃっくり	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0
間質性肺疾患	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (7.1)
神経系障害	6 (42.9)	0	3 (21.4)	0
浮動性めまい	4 (28.6)	0	2 (14.3)	0
味覚異常	2 (14.3)	0	2 (14.3)	0
頭痛	2 (14.3)	0	1 (7.1)	0
末梢性感覚ニューロパチー	2 (14.3)	0	2 (14.3)	0
傾眠	1 (7.1)	0	0	0
失神	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0
振戦	1 (7.1)	0	0	0
腎および尿路障害	5 (35.7)	0	5 (35.7)	0
蛋白尿	5 (35.7)	0	5 (35.7)	0
血尿	2 (14.3)	0	1 (7.1)	0

表 46’　有害事象の重症度別集計 (SOC、PT 別) (試験 98：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 (n=14)			
	有害事象		因果関係*が否定できない有害事象	
	全グレード	グレード 3 以上	全グレード	グレード 3 以上
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
腎機能障害	2 (14.3)	0	2 (14.3)	0
腎結石症	1 (7.1)	0	0	0
心臓障害	4 (28.6)	0	4 (28.6)	0
動悸	3 (21.4)	0	3 (21.4)	0
上室性期外収縮	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0
筋骨格系および結合組織障害	4 (28.6)	0	2 (14.3)	0
関節炎	2 (14.3)	0	2 (14.3)	0
関節痛	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0
筋痙縮	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0
頚部痛	1 (7.1)	0	0	0
筋骨格系胸痛	1 (7.1)	0	0	0
精神障害	3 (21.4)	0	0	0
不安	1 (7.1)	0	0	0
不眠症	1 (7.1)	0	0	0
落ち着きのなさ	1 (7.1)	0	0	0
耳および迷路障害	2 (14.3)	0	0	0
回転性めまい	2 (14.3)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0
好酸球増加症	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (7.1)	0	0	0
熱傷	1 (7.1)	0	0	0

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（データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日）

*　治験担当医師による判断

MedDRA/J ver 17.0

表 47 有害事象の重症度別集計 (SOC、PT 別) (試験 8：安全性解析対象集団)

SOC / PT	バンデタニブ 300 mg (n=30)			
	全有害事象		因果関係*が否定できない有害事象	
	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)
全有害事象	30 (100.0)	24 (80.0)	30 (100.0)	20 (66.7)
全身障害および投与局所様態	29 (96.7)	2 (6.7)	23 (76.7)	2 (6.7)
疲労	20 (66.7)	2 (6.7)	16 (53.3)	2 (6.7)
末梢性浮腫	8 (26.7)	0	5 (16.7)	0
無力症	6 (20.0)	0	3 (10.0)	0
温度変化不耐症	6 (20.0)	0	1 (3.3)	0
悪寒	5 (16.7)	0	0	0
発熱	4 (13.3)	0	1 (3.3)	0
粘膜の炎症	3 (10.0)	1 (3.3)	1 (3.3)	0
胸部不快感	2 (6.7)	0	0	0
顔面浮腫	2 (6.7)	0	0	0
インフルエンザ様疾患	2 (6.7)	0	0	0
浮腫	2 (6.7)	0	1 (3.3)	0
疼痛	2 (6.7)	0	0	0
限局性浮腫	2 (6.7)	0	0	0
全身性浮腫	1 (3.3)	0	1 (3.3)	0
胃腸障害	28 (93.3)	9 (30.0)	27 (90.0)	7 (23.3)
下痢	22 (73.3)	3 (10.0)	20 (66.7)	3 (10.0)
悪心	20 (66.7)	3 (10.0)	18 (60.0)	1 (3.3)
嘔吐	13 (43.3)	2 (6.7)	11 (36.7)	1 (3.3)
便秘	11 (36.7)	1 (3.3)	3 (10.0)	1 (3.3)
腹痛	7 (23.3)	0	4 (13.3)	0
口内乾燥	6 (20.0)	1 (3.3)	3 (10.0)	1 (3.3)
消化不良	6 (20.0)	0	3 (10.0)	0
食道炎	6 (20.0)	0	1 (3.3)	0
胃食道逆流性疾患	3 (10.0)	0	0	0
腹部膨満	2 (6.7)	0	2 (6.7)	0
痔核	2 (6.7)	0	0	0
腹部不快感	1 (3.3)	0	0	0
下腹部痛	1 (3.3)	0	0	0
潰瘍性大腸炎	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0
血性下痢	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.3)
出血性腸憩室炎	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0
嚥下障害	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.3)
鼓腸	1 (3.3)	0	1 (3.3)	0

表 47 有害事象の重症度別集計 (SOC、PT 別) (試験 8：安全性解析対象集団)

SOC / PT	バンデタニブ 300 mg (n=30)			
	全有害事象		因果関係*が否定できない有害事象	
	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)
胃潰瘍	1 (3.3)	0	0	0
口唇腫脹	1 (3.3)	0	1 (3.3)	0
急性膵炎	1 (3.3)	0	0	0
口内炎	1 (3.3)	0	0	0
変色歯	1 (3.3)	0	0	0
歯痛	1 (3.3)	0	0	0
口の錯感覚	1 (3.3)	0	1 (3.3)	0
腹壁障害	1 (3.3)	0	0	0
胃腸管閉塞	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0
歯肉紅斑	1 (3.3)	0	1 (3.3)	0
皮膚および皮下組織障害	28 (93.3)	6 (20.0)	27 (90.0)	4 (13.3)
発疹	20 (66.7)	1 (3.3)	20 (66.7)	1 (3.3)
皮膚乾燥	9 (30.0)	0	7 (23.3)	0
ざ瘡	6 (20.0)	1 (3.3)	6 (20.0)	1 (3.3)
脱毛症	5 (16.7)	0	3 (10.0)	0
ざ瘡様皮膚炎	5 (16.7)	0	4 (13.3)	0
光線過敏性反応	5 (16.7)	2 (6.7)	4 (13.3)	1 (3.3)
そう痒症	5 (16.7)	0	4 (13.3)	0
皮膚炎	4 (13.3)	0	3 (10.0)	0
紅斑	3 (10.0)	1 (3.3)	3 (10.0)	1 (3.3)
紅斑性皮疹	3 (10.0)	0	3 (10.0)	0
眼窩周囲浮腫	2 (6.7)	0	0	0
皮膚嚢腫	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0
接触性皮膚炎	1 (3.3)	0	0	0
多汗症	1 (3.3)	0	0	0
嵌入爪	1 (3.3)	0	0	0
寝汗	1 (3.3)	0	0	0
皮膚疼痛	1 (3.3)	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (3.3)	0	1 (3.3)	0
点状出血	1 (3.3)	0	0	0
全身性皮疹	1 (3.3)	0	1 (3.3)	0
斑状丘疹状皮疹	1 (3.3)	0	1 (3.3)	0
丘疹	1 (3.3)	0	1 (3.3)	0
皮膚障害	1 (3.3)	0	0	0
皮膚剥脱	1 (3.3)	0	0	0

表 47 有害事象の重症度別集計 (SOC、PT 別) (試験 8：安全性解析対象集団)

SOC / PT	バンデタニブ 300 mg (n=30)			
	全有害事象		因果関係*が否定できない有害事象	
	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)
皮膚病変	1 (3.3)	0	1 (3.3)	0
蕁麻疹	1 (3.3)	0	1 (3.3)	0
剥脱性発疹	1 (3.3)	0	1 (3.3)	0
神経系障害	26 (86.7)	2 (6.7)	16 (53.3)	1 (3.3)
頭痛	14 (46.7)	1 (3.3)	2 (6.7)	0
浮動性めまい	10 (33.3)	0	2 (6.7)	0
味覚異常	10 (33.3)	0	8 (26.7)	0
ジスキネジー	5 (16.7)	0	3 (10.0)	0
錯感覚	4 (13.3)	0	1 (3.3)	0
振戦	3 (10.0)	0	1 (3.3)	0
感覚鈍麻	2 (6.7)	0	1 (3.3)	0
健忘	1 (3.3)	0	1 (3.3)	0
痙攣	1 (3.3)	0	1 (3.3)	0
片頭痛	1 (3.3)	0	0	0
末梢性ニューロパチー	1 (3.3)	0	0	0
眼振	1 (3.3)	0	0	0
失神寸前の状態	1 (3.3)	0	1 (3.3)	0
精神運動亢進	1 (3.3)	0	0	0
坐骨神経痛	1 (3.3)	0	0	0
視野欠損	1 (3.3)	0	1 (3.3)	0
脳ニューロパチー	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.3)
代謝および栄養障害	21 (70.0)	7 (23.3)	15 (50.0)	4 (13.3)
食欲減退	15 (50.0)	1 (3.3)	13 (43.3)	1 (3.3)
低カルシウム血症	7 (23.3)	2 (6.7)	4 (13.3)	2 (6.7)
脱水	4 (13.3)	1 (3.3)	0	0
高カルシウム血症	3 (10.0)	1 (3.3)	0	0
高血糖	3 (10.0)	0	0	0
低カリウム血症	3 (10.0)	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.3)
高コレステロール血症	2 (6.7)	0	0	0
低マグネシウム血症	2 (6.7)	0	2 (6.7)	0
カルシウム欠乏	1 (3.3)	0	1 (3.3)	0
高カリウム血症	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0
低血糖症	1 (3.3)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	19 (63.3)	1 (3.3)	5 (16.7)	1 (3.3)
咳嗽	8 (26.7)	0	2 (6.7)	0

表 47 有害事象の重症度別集計 (SOC、PT 別) (試験 8：安全性解析対象集団)

SOC / PT	バンデタニブ 300 mg (n=30)			
	全有害事象		因果関係*が否定できない有害事象	
	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)
副鼻腔うっ血	7 (23.3)	0	0	0
呼吸困難	6 (20.0)	0	1 (3.3)	0
労作性呼吸困難	4 (13.3)	0	1 (3.3)	0
鼻出血	3 (10.0)	0	0	0
湿性咳嗽	3 (10.0)	0	1 (3.3)	0
気管支痙攣	2 (6.7)	0	1 (3.3)	0
気道うっ血	2 (6.7)	0	0	0
副鼻腔分泌過多	2 (6.7)	0	0	0
口腔咽頭痛	2 (6.7)	0	0	0
鼻閉	1 (3.3)	0	0	0
鼻乾燥	1 (3.3)	0	0	0
起坐呼吸	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.3)
後鼻漏	1 (3.3)	0	0	0
肺うっ血	1 (3.3)	0	0	0
ラ音	1 (3.3)	0	0	0
鼻漏	1 (3.3)	0	0	0
変色痰	1 (3.3)	0	0	0
上気道うっ血	1 (3.3)	0	0	0
感染症および寄生虫症	18 (60.0)	4 (13.3)	2 (6.7)	1 (3.3)
尿路感染	7 (23.3)	0	0	0
副鼻腔炎	4 (13.3)	1 (3.3)	0	0
上気道感染	4 (13.3)	0	0	0
爪囲炎	3 (10.0)	0	2 (6.7)	0
気管支炎	2 (6.7)	0	0	0
喉頭炎	2 (6.7)	0	0	0
蓄膿	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.3)
せつ	1 (3.3)	0	0	0
胃腸炎	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0
陰部ヘルペス	1 (3.3)	0	0	0
鼻咽頭炎	1 (3.3)	0	0	0
肺炎	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.3)
鼻炎	1 (3.3)	0	0	0
足部白癬	1 (3.3)	0	0	0
膣感染	1 (3.3)	0	0	0
細菌性上気道感染	1 (3.3)	0	0	0

表 47 有害事象の重症度別集計 (SOC、PT 別) (試験 8：安全性解析対象集団)

SOC / PT	バンデタニブ 300 mg (n=30)			
	全有害事象		因果関係*が否定できない有害事象	
	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)
細菌感染	1 (3.3)	0	0	0
クロストリジウム感染	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0
口腔ヘルペス	1 (3.3)	0	0	0
臨床検査	16 (53.3)	7 (23.3)	12 (40.0)	7 (23.3)
心電図ＱＴ延長	8 (26.7)	6 (20.0)	8 (26.7)	6 (20.0)
体重減少	4 (13.3)	0	3 (10.0)	0
血中クレアチニン増加	3 (10.0)	1 (3.3)	2 (6.7)	1 (3.3)
血中尿素増加	2 (6.7)	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.3)
体重増加	2 (6.7)	0	0	0
血小板数増加	2 (6.7)	0	1 (3.3)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (6.7)	0	1 (3.3)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (3.3)	0	1 (3.3)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (3.3)	0	1 (3.3)	0
心雑音	1 (3.3)	0	0	0
サイロキシン増加	1 (3.3)	0	0	0
尿量減少	1 (3.3)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	16 (53.3)	4 (13.3)	4 (13.3)	0
背部痛	4 (13.3)	2 (6.7)	0	0
筋肉痛	4 (13.3)	0	1 (3.3)	0
関節痛	3 (10.0)	1 (3.3)	0	0
筋痙縮	3 (10.0)	0	1 (3.3)	0
筋力低下	3 (10.0)	1 (3.3)	1 (3.3)	0
筋骨格痛	3 (10.0)	1 (3.3)	0	0
筋骨格系胸痛	3 (10.0)	1 (3.3)	1 (3.3)	0
骨痛	1 (3.3)	0	0	0
側腹部痛	1 (3.3)	0	0	0
頚部痛	1 (3.3)	0	0	0
四肢痛	1 (3.3)	0	0	0
血管障害	16 (53.3)	4 (13.3)	9 (30.0)	3 (10.0)
高血圧	11 (36.7)	4 (13.3)	8 (26.7)	3 (10.0)
ほてり	4 (13.3)	0	0	0
潮紅	3 (10.0)	0	1 (3.3)	0
リンパ浮腫	1 (3.3)	0	0	0
眼障害	13 (43.3)	0	7 (23.3)	0
霧視	7 (23.3)	0	2 (6.7)	0

表 47 有害事象の重症度別集計 (SOC、PT 別) (試験 8：安全性解析対象集団)

SOC / PT	バンデタニブ 300 mg (n=30)			
	全有害事象		因果関係*が否定できない有害事象	
	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)
視力障害	3 (10.0)	0	3 (10.0)	0
結膜炎	2 (6.7)	0	0	0
眼乾燥	2 (6.7)	0	2 (6.7)	0
霰粒腫	1 (3.3)	0	0	0
角膜症	1 (3.3)	0	0	0
精神障害	12 (40.0)	1 (3.3)	2 (6.7)	0
不安	6 (20.0)	1 (3.3)	0	0
不眠症	6 (20.0)	0	2 (6.7)	0
うつ病	3 (10.0)	0	0	0
抑うつ気分	1 (3.3)	0	0	0
幻視	1 (3.3)	0	0	0
気分動揺	1 (3.3)	0	0	0
腎および尿路障害	11 (36.7)	2 (6.7)	1 (3.3)	0
腎結石症	4 (13.3)	1 (3.3)	0	0
尿閉	3 (10.0)	0	0	0
血尿	2 (6.7)	0	0	0
蛋白尿	2 (6.7)	0	1 (3.3)	0
高窒素血症	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0
排尿困難	1 (3.3)	0	0	0
残尿	1 (3.3)	0	0	0
心臓障害	9 (30.0)	1 (3.3)	5 (16.7)	0
動悸	4 (13.3)	0	2 (6.7)	0
徐脈	2 (6.7)	0	2 (6.7)	0
狭心症	1 (3.3)	0	0	0
心不全	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0
心筋症	1 (3.3)	0	0	0
チアノーゼ	1 (3.3)	0	1 (3.3)	0
僧帽弁閉鎖不全症	1 (3.3)	0	0	0
頻脈	1 (3.3)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	6 (20.0)	0	1 (3.3)	0
造影剤反応	2 (6.7)	0	0	0
節足動物咬傷	1 (3.3)	0	0	0
歯牙損傷	1 (3.3)	0	0	0
筋挫傷	1 (3.3)	0	1 (3.3)	0
挫傷	1 (3.3)	0	0	0

表 47 有害事象の重症度別集計 (SOC、PT 別) (試験 8：安全性解析対象集団)

SOC / PT	バンデタニブ 300 mg (n=30)			
	全有害事象		因果関係*が否定できない有害事象	
	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)
熱傷	1 (3.3)	0	0	0
四肢損傷	1 (3.3)	0	0	0
耳および迷路障害	5 (16.7)	0	0	0
耳鳴	2 (6.7)	0	0	0
難聴	1 (3.3)	0	0	0
聴覚障害	1 (3.3)	0	0	0
耳硬化症	1 (3.3)	0	0	0
生殖系および乳房障害	4 (13.3)	0	0	0
不規則月経	2 (6.7)	0	0	0
無月経	1 (3.3)	0	0	0
乳房痛	1 (3.3)	0	0	0
子宮頚部上皮異形成	1 (3.3)	0	0	0
月経障害	1 (3.3)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	2 (6.7)	0	1 (3.3)	0
貧血	2 (6.7)	0	1 (3.3)	0
肝胆道系障害	1 (3.3)	0	0	0
肝腫大	1 (3.3)	0	0	0
免疫系障害	1 (3.3)	0	0	0
アミロイドーシス	1 (3.3)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0
結腸癌	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0
未コーディング**	1 (3.3)	0	0	0
未コーディング**	1 (3.3)	0	0	0

* 治験担当医師による判断

** [redacted] に発現した 1 事象（basal cell carcinoma［基底細胞癌］）は MedDRA コーディングしなかった。

MedDRA/J ver 12.1

表 48 有害事象の重症度別集計 (SOC、PT 別) (試験 68：安全性解析対象集団)

SOC / PT	バンデタニブ 100 mg (n=19)			
	全有害事象		因果関係*が否定できない有害事象	
	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)
全有害事象	18 (94.7)	6 (31.6)	17 (89.5)	4 (21.1)
皮膚および皮下組織障害	14 (73.7)	0	12 (63.2)	0
発疹	5 (26.3)	0	4 (21.1)	0
光線過敏性反応	3 (15.8)	0	3 (15.8)	0
ざ瘡様皮膚炎	2 (10.5)	0	2 (10.5)	0
皮膚乾燥	2 (10.5)	0	1 (5.3)	0
ざ瘡	1 (5.3)	0	1 (5.3)	0
紅斑	1 (5.3)	0	1 (5.3)	0
そう痒症	1 (5.3)	0	1 (5.3)	0
紅斑性皮疹	1 (5.3)	0	1 (5.3)	0
斑状丘疹状皮疹	1 (5.3)	0	1 (5.3)	0
皮膚剥脱	1 (5.3)	0	1 (5.3)	0
胃腸障害	13 (68.4)	0	11 (57.9)	0
下痢	9 (47.4)	0	8 (42.1)	0
便秘	4 (21.1)	0	1 (5.3)	0
悪心	3 (15.8)	0	2 (10.5)	0
腹痛	2 (10.5)	0	1 (5.3)	0
消化不良	2 (10.5)	0	1 (5.3)	0
鼓腸	2 (10.5)	0	1 (5.3)	0
口内乾燥	1 (5.3)	0	0	0
口腔内不快感	1 (5.3)	0	1 (5.3)	0
嘔吐	1 (5.3)	0	0	0
痔出血	1 (5.3)	0	0	0
全身障害および投与局所様態	12 (63.2)	1 (5.3)	8 (42.1)	1 (5.3)
疲労	8 (42.1)	0	5 (26.3)	0
無力症	2 (10.5)	1 (5.3)	2 (10.5)	1 (5.3)
インフルエンザ様疾患	1 (5.3)	0	0	0
倦怠感	1 (5.3)	0	1 (5.3)	0
粘膜障害	1 (5.3)	0	0	0
口渇	1 (5.3)	0	0	0
感染症および寄生虫症	7 (36.8)	0	3 (15.8)	0
毛包炎	2 (10.5)	0	2 (10.5)	0
鼻咽頭炎	2 (10.5)	0	0	0
気管支炎	1 (5.3)	0	0	0
せつ	1 (5.3)	0	1 (5.3)	0

表 48 有害事象の重症度別集計 (SOC、PT 別) (試験 68：安全性解析対象集団)

SOC / PT	バンデタニブ 100 mg (n=19)			
	全有害事象		因果関係*が否定できない有害事象	
	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)
爪囲炎	1 (5.3)	0	1 (5.3)	0
咽頭炎	1 (5.3)	0	0	0
足部白癬	1 (5.3)	0	0	0
上気道感染	1 (5.3)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	7 (36.8)	2 (10.5)	2 (10.5)	1 (5.3)
背部痛	3 (15.8)	0	1 (5.3)	0
関節痛	2 (10.5)	0	0	0
筋痙縮	1 (5.3)	0	1 (5.3)	0
筋力低下	1 (5.3)	1 (5.3)	1 (5.3)	1 (5.3)
筋痛	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0
頚部痛	1 (5.3)	0	0	0
運動性低下	1 (5.3)	0	0	0
代謝および栄養障害	5 (26.3)	1 (5.3)	5 (26.3)	1 (5.3)
食欲不振	4 (21.1)	1 (5.3)	4 (21.1)	1 (5.3)
低カルシウム血症	1 (5.3)	0	1 (5.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (26.3)	1 (5.3)	1 (5.3)	0
咳嗽	1 (5.3)	0	0	0
発声障害	1 (5.3)	0	0	0
労作性呼吸困難	1 (5.3)	0	1 (5.3)	0
喀血	1 (5.3)	0	0	0
咽喉頭疼痛	1 (5.3)	0	0	0
嚥下性肺炎	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0
上気道うっ血	1 (5.3)	0	0	0
臨床検査	4 (21.1)	1 (5.3)	2 (10.5)	1 (5.3)
体重減少	2 (10.5)	0	1 (5.3)	0
心電図 QT 延長	1 (5.3)	1 (5.3)	1 (5.3)	1 (5.3)
体重増加	1 (5.3)	0	0	0
神経系障害	4 (21.1)	0	2 (10.5)	0
頭痛	2 (10.5)	0	1 (5.3)	0
浮動性めまい	1 (5.3)	0	0	0
構語障害	1 (5.3)	0	0	0
錯感覚	1 (5.3)	0	1 (5.3)	0
精神障害	4 (21.1)	0	2 (10.5)	0
不安	2 (10.5)	0	0	0
不眠症	2 (10.5)	0	2 (10.5)	0

表 48 有害事象の重症度別集計 (SOC、PT 別) (試験 68：安全性解析対象集団)

SOC / PT	バンデタニブ 100 mg (n=19)			
	全有害事象		因果関係*が否定できない有害事象	
	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)	全グレード N (%)	グレード 3 以上 N (%)
血管障害	4 (21.1)	1 (5.3)	3 (15.8)	1 (5.3)
高血圧	3 (15.8)	1 (5.3)	2 (10.5)	1 (5.3)
潮紅	1 (5.3)	0	1 (5.3)	0
腎および尿路障害	3 (15.8)	0	2 (10.5)	0
腎結石症	1 (5.3)	0	0	0
蛋白尿	1 (5.3)	0	1 (5.3)	0
腎不全	1 (5.3)	0	1 (5.3)	0
内分泌障害	2 (10.5)	1 (5.3)	2 (10.5)	1 (5.3)
甲状腺機能低下症	2 (10.5)	0	1 (5.3)	0
尿崩症	1 (5.3)	1 (5.3)	1 (5.3)	1 (5.3)
眼障害	2 (10.5)	1 (5.3)	1 (5.3)	1 (5.3)
結膜炎	1 (5.3)	0	0	0
複視	1 (5.3)	1 (5.3)	1 (5.3)	1 (5.3)
視覚障害	1 (5.3)	1 (5.3)	1 (5.3)	1 (5.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (10.5)	1 (5.3)	0	0
褐色細胞腫	2 (10.5)	1 (5.3)	0	0
生殖系および乳房障害	2 (10.5)	0	0	0
月経過多	1 (5.3)	0	0	0
勃起不全	1 (5.3)	0	0	0
耳および迷路障害	1 (5.3)	0	1 (5.3)	0
片耳難聴	1 (5.3)	0	1 (5.3)	0

* 治験担当医師による判断
MedDRA/J ver 10.1

8　減量/中断/中止に至った有害事象の詳細

表 49　減量/中断/中止に至った有害事象の詳細(試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)

症例番号	SOC	PT	有害事象発現時の用量	減量/中断後の用量	減量/中断/中止	減量/中断/中止日(投与xx日目)	CTCAE グレード	重篤(Y/N)	転帰
[redacted]	感染症および寄生虫症	尿路感染	300 mg	0 mg	中断	13	2	N	回復
[redacted]	血管障害	高血圧	300 mg	200 mg	減量	198	2	N	未回復
[redacted]	臨床検査	血中アルカリホスファターゼ増加	300 mg	0 mg	中断	23	2	N	回復
[redacted]	皮膚および皮下組織障害	皮膚障害	300 mg	200 mg	減量	107	3	N	未回復
[redacted]	胃腸障害	胃炎	200 mg	0 mg	中断	193	1	N	未回復
[redacted]	胃腸障害	下痢	300 mg	0 mg	中断	364	2	N	未回復
[redacted]	代謝および栄養障害	食欲減退	300 mg	0 mg	中断	364	1	N	未回復
[redacted]	胃腸障害	下痢	300 mg	200 mg	減量	71	3	N	未回復
[redacted]	一般・全身障害および投与部位の状態	倦怠感	200 mg	0 mg	中断	251	1	N	未回復
[redacted]	代謝および栄養障害	低マグネシウム血症	200 mg	0 mg	中断	251	1	N	未回復
[redacted]	腎および尿路障害	腎機能障害	200 mg	0 mg	中断	251	1	N	未回復
[redacted]	腎および尿路障害	腎機能障害	200 mg	0 mg	中断	17	2	N	未回復

表 49 減量/中断/中止に至った有害事象の詳細(試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)

症例番号	SOC	PT	有害事象発現時の用量	減量/中断後の用量	減量/中断/中止	減量/中断/中止日(投与xx日目)	CTCAE グレード	重篤(Y/N)	転帰
[redacted]	皮膚および皮下組織障害	発疹	200 mg	100 mg	減量	109	3	N	未回復
[redacted]	腎および尿路障害	腎機能障害	200 mg	0 mg	中断	172	2	N	未回復
[redacted]	腎および尿路障害	腎機能障害	200 mg	0 mg	中断	255	2	N	未回復
[redacted]	一般・全身障害および投与部位の状態	倦怠感	300 mg	200 mg	減量	154	3	N	未回復
[redacted]	胃腸障害	腹水	0 mg[1)]	200 mg	減量	154	3	Y	未回復
[redacted]	血管障害	高血圧	300 mg	0 mg	中断	156	3	N	未回復
[redacted]	一般・全身障害および投与部位の状態	倦怠感	300 mg	100 mg	減量	210	3	N	未回復
[redacted]	一般・全身障害および投与部位の状態	粘膜びらん	300 mg	200 mg	減量	36	3	N	回復
[redacted]	一般・全身障害および投与部位の状態	粘膜浮腫	0 mg[2)]	200 mg	減量	36	3	N	回復
[redacted]	耳および迷路障害	回転性めまい	300 mg	0 mg	中断	86	1	N	未回復

表 49　減量/中断/中止に至った有害事象の詳細(試験 98：データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日、安全性解析対象集団)

症例番号	SOC	PT	有害事象発現時の用量	減量/中断後の用量	減量/中断/中止	減量/中断/中止日(投与xx日目)	CTCAE グレード	重篤 (Y/N)	転帰
[redacted]	呼吸器、胸郭および縦隔障害	間質性肺疾患	300 mg	0 mg	中止	225	3	Y	未回復
[redacted]	感染症および寄生虫症	喉頭炎	300 mg	0 mg	中断	175	2	N	未回復
[redacted]	胃腸障害	嘔吐	300 mg	0 mg	中断	73	2	N	回復
[redacted]	代謝および栄養障害	食欲減退	300 mg	0 mg	中断	73	2	N	回復
[redacted]	眼障害	角膜炎	300 mg	0 mg	中断	165	2	N	未回復
[redacted]	胃腸障害	下痢	300 mg	200 mg	減量	101	2	N	回復
[redacted]	皮膚および皮下組織障害	発疹	300 mg	0 mg	中断	142	3	N	未回復
[redacted]	皮膚および皮下組織障害	発疹	300 mg	0 mg	中断	170	3	N	未回復

最後に登録された患者が投与 24 週を経過した時点のデータ（データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日）
1)　倦怠感で投与中断中に発現
2)　粘膜びらんで投与中断中に発現
MedDRA/J ver 16.1

表 49’ 減量/中断/中止に至った有害事象の詳細(試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)

症例番号	SOC	PT	有害事象発現時の用量	減量/中断後の用量	減量/中断/中止	減量/中断/中止日(投与 xx 日目)	CTCAE グレード	重篤 (Y/N)	転帰
[redacted]	一般・全身障害および投与部位の状態	倦怠感	200 mg	0 mg	中断	355	2	Y	回復
[redacted]	感染症および寄生虫症	尿路感染	300 mg	0 mg	中断	13	2	N	回復
[redacted]	血管障害	高血圧	300 mg	200 mg	減量	198	2	N	未回復
[redacted]	胃腸障害	下痢	300 mg	0 mg	中断	364	2	N	未回復
[redacted]	胃腸障害	下痢	300 mg	0 mg	中断	534	2	N	未回復
[redacted]	胃腸障害	胃炎	200 mg	0 mg	中断	193	1	N	未回復
[redacted]	臨床検査	血中アルカリホスファターゼ増加	300 mg	0 mg	中断	23	2	N	回復
[redacted]	代謝および栄養障害	食欲減退	300 mg	0 mg	中断	364	2	N	未回復
[redacted]	代謝および栄養障害	食欲減退	300 mg	0 mg	中断	450	2	N	未回復
[redacted]	皮膚および皮下組織障害	発疹	300 mg	200 mg	減量	107	3	N	未回復
[redacted]	胃腸障害	下痢	300 mg	200 mg	減量	71	3	N	未回復
[redacted]	一般・全身障害および投与部位の状態	倦怠感	200 mg	0 mg	中断	251	1	N	未回復

表 49’ 減量/中断/中止に至った有害事象の詳細(試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)

症例番号	SOC	PT	有害事象発現時の用量	減量/中断後の用量	減量/中断/中止	減量/中断/中止日(投与xx日目)	CTCAE グレード	重篤(Y/N)	転帰
[redacted]	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	200 mg	0 mg	中断	500	1	N	回復
[redacted]	感染症および寄生虫症	腎盂腎炎	200 mg	0 mg	中断	558	3	Y	未回復
[redacted]	代謝および栄養障害	低マグネシウム血症	200 mg	0 mg	中断	251	1	N	未回復
[redacted]	腎および尿路障害	血尿	200 mg	0 mg	中断	456	1	N	回復
[redacted]	腎および尿路障害	腎機能障害	200 mg	0 mg	中断	251	1	N	未回復
[redacted]	呼吸器、胸郭および縦隔障害	発声障害	200 mg	0 mg	中断	500	1	N	回復
[redacted]	腎および尿路障害	腎機能障害	200 mg	0 mg	中断	17	2	N	未回復
[redacted]	腎および尿路障害	腎機能障害	200 mg	0 mg	中断	172	2	N	未回復
[redacted]	腎および尿路障害	腎機能障害	200 mg	0 mg	中断	255	2	N	未回復
[redacted]	腎および尿路障害	腎機能障害	200 mg	0 mg	中断	333	2	N	未回復
[redacted]	皮膚および皮下組織障害	発疹	200 mg	100 mg	減量	109	3	N	未回復
[redacted]	胃腸障害	腹水	0 mg[1)]	200 mg	減量	154	3	Y	未回復

表 49’ 減量/中断/中止に至った有害事象の詳細(試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)

症例番号	SOC	PT	有害事象発現時の用量	減量/中断後の用量	減量/中断/中止	減量/中断/中止日(投与 xx 日目)	CTCAE グレード	重篤 (Y/N)	転帰
[redacted]	一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	300 mg	200 mg	減量	154	3	Y	未回復
[redacted]	一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	300 mg	100 mg	減量	210	3	Y	未回復
[redacted]	血管障害	高血圧	300 mg	0 mg	中断	156	3	N	未回復
[redacted]	一般・全身障害および投与部位の状態	粘膜びらん	300 mg	200 mg	減量	36	3	N	回復
[redacted]	一般・全身障害および投与部位の状態	粘膜浮腫	0 mg[2)]	200 mg	減量	36	3	N	回復
[redacted]	耳および迷路障害	回転性めまい	300 mg	0 mg	中断	86	1	N	未回復
[redacted]	感染症および寄生虫症	喉頭炎	300 mg	0 mg	中断	175	2	N	未回復
[redacted]	眼障害	角膜炎	300 mg	200 mg	減量	281	2	N	未回復
[redacted]	胃腸障害	嘔吐	300 mg	0 mg	中断	73	2	N	回復
[redacted]	代謝および栄養障害	食欲減退	300 mg	0 mg	中断	73	2	N	回復
[redacted]	胃腸障害	下痢	300 mg	200 mg	減量	101	2	N	回復

表 49’ 減量/中断/中止に至った有害事象の詳細(試験 98：データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日、安全性解析対象集団)

症例番号	SOC	PT	有害事象発現時の用量	減量/中断後の用量	減量/中断/中止	減量/中断/中止日(投与 xx 日目)	CTCAE グレード	重篤 (Y/N)	転帰
[redacted]	皮膚および皮下組織障害	発疹	300 mg	100 mg	減量	198	3	N	未回復

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（データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日）
1) 疲労で投与中断中に発現
2) 粘膜びらんで投与中断中に発現
MedDRA/J ver 17.0

9 内因性要因

表 50 有害事象の性別集計(試験 98：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 男性 (n=7) N (%)	 女性 (n=7) N (%)
全有害事象	7 (100.0)	7 (100.0)
胃腸障害	7 (100.0)	6 (85.7)
下痢	6 (85.7)	6 (85.7)
悪心	4 (57.1)	1 (14.3)
口内炎	3 (42.9)	1 (14.3)
便秘	1 (14.3)	1 (14.3)
上腹部痛	0	1 (14.3)
腹水	0	1 (14.3)
口唇炎	0	1 (14.3)
口内乾燥	0	1 (14.3)
胃炎	1 (14.3)	0
舌炎	0	1 (14.3)
嘔吐	1 (14.3)	0
痔出血	1 (14.3)	0
皮膚および皮下組織障害	6 (85.7)	7 (100.0)
発疹	2 (28.6)	3 (42.9)
斑状丘疹状皮疹	3 (42.9)	2 (28.6)
脱毛症	1 (14.3)	3 (42.9)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (28.6)	2 (28.6)
ざ瘡様皮膚炎	0	2 (28.6)
嵌入爪	0	2 (28.6)
そう痒症	2 (28.6)	0
皮膚乾燥	0	1 (14.3)
皮膚障害	1 (14.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (57.1)	6 (85.7)
浮腫	0	3 (42.9)
発熱	0	3 (42.9)
疲労	2 (28.6)	0
倦怠感	1 (14.3)	1 (14.3)
粘膜浮腫	0	1 (14.3)
疼痛	1 (14.3)	0
粘膜びらん	0	1 (14.3)
非心臓性胸痛	0	1 (14.3)
感染症および寄生虫症	4 (57.1)	5 (71.4)

表 50 有害事象の性別集計(試験 98：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	
	男性 (n=7)	女性 (n=7)
	N (%)	N (%)
鼻咽頭炎	1 (14.3)	2 (28.6)
爪囲炎	1 (14.3)	1 (14.3)
気管支炎	0	1 (14.3)
胃腸炎	1 (14.3)	0
喉頭炎	1 (14.3)	0
膿疱性皮疹	0	1 (14.3)
上気道感染	0	1 (14.3)
尿路感染	0	1 (14.3)
外陰部腟カンジダ症	0	1 (14.3)
創傷感染	1 (14.3)	0
細菌性腟炎	0	1 (14.3)
血管障害	4 (57.1)	5 (71.4)
高血圧	4 (57.1)	5 (71.4)
代謝および栄養障害	3 (42.9)	5 (71.4)
食欲減退	2 (28.6)	2 (28.6)
脱水	1 (14.3)	1 (14.3)
低カルシウム血症	0	2 (28.6)
低カリウム血症	0	1 (14.3)
低マグネシウム血症	1 (14.3)	0
臨床検査	5 (71.4)	2 (28.6)
血中クレアチニン増加	2 (28.6)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (14.3)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (14.3)	0
血中カルシウム増加	1 (14.3)	0
血中マグネシウム減少	1 (14.3)	0
心電図ＱＴ延長	0	1 (14.3)
ヘモグロビン増加	1 (14.3)	0
赤血球数増加	0	1 (14.3)
体重減少	1 (14.3)	0
体重増加	0	1 (14.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (14.3)	0
眼障害	3 (42.9)	3 (42.9)
角膜混濁	1 (14.3)	1 (14.3)
眼乾燥	1 (14.3)	1 (14.3)
霰粒腫	0	1 (14.3)
角膜炎	1 (14.3)	0
角膜症	0	1 (14.3)
点状角膜炎	0	1 (14.3)

表 50 有害事象の性別集計(試験 98：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	
	男性 (n=7)	女性 (n=7)
	N (%)	N (%)
眼瞼機能障害	1 (14.3)	0
腎および尿路障害	3 (42.9)	2 (28.6)
蛋白尿	2 (28.6)	2 (28.6)
腎機能障害	1 (14.3)	1 (14.3)
血尿	1 (14.3)	0
神経系障害	1 (14.3)	3 (42.9)
浮動性めまい	1 (14.3)	1 (14.3)
味覚異常	1 (14.3)	1 (14.3)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (14.3)	1 (14.3)
頭痛	0	1 (14.3)
傾眠	1 (14.3)	0
失神	1 (14.3)	0
振戦	0	1 (14.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (28.6)	2 (28.6)
咳嗽	0	2 (28.6)
発声障害	2 (28.6)	0
労作性呼吸困難	0	1 (14.3)
間質性肺疾患	0	1 (14.3)
精神障害	0	2 (28.6)
不安	0	1 (14.3)
不眠症	0	1 (14.3)
血液およびリンパ系障害	1 (14.3)	0
好酸球増加症	1 (14.3)	0
心臓障害	1 (14.3)	0
動悸	1 (14.3)	0
耳および迷路障害	0	1 (14.3)
回転性めまい	0	1 (14.3)
筋骨格系および結合組織障害	1 (14.3)	0
関節炎	1 (14.3)	0

最後に登録された患者が投与 24 週を経過した時点のデータ（データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日）
MedDRA/J ver 16.1

表 50’ 有害事象の性別集計(試験 98：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	
	男性 (n=7)	女性 (n=7)
	N (%)	N (%)
全有害事象	7 (100.0)	7 (100.0)
胃腸障害	7 (100.0)	6 (85.7)
下痢	6 (85.7)	5 (71.4)
悪心	4 (57.1)	1 (14.3)
口内炎	3 (42.9)	1 (14.3)
便秘	1 (14.3)	1 (14.3)
嘔吐	2 (28.6)	0
上腹部痛	0	1 (14.3)
腹水	0	1 (14.3)
口唇炎	0	1 (14.3)
口内乾燥	0	1 (14.3)
消化不良	0	1 (14.3)
胃炎	1 (14.3)	0
舌炎	0	1 (14.3)
痔出血	1 (14.3)	0
皮膚および皮下組織障害	6 (85.7)	7 (100.0)
発疹	3 (42.9)	3 (42.9)
斑状丘疹状皮疹	3 (42.9)	2 (28.6)
脱毛症	1 (14.3)	3 (42.9)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (28.6)	2 (28.6)
ざ瘡様皮膚炎	0	2 (28.6)
嵌入爪	0	2 (28.6)
そう痒症	2 (28.6)	0
皮膚乾燥	0	1 (14.3)
爪甲脱落症	0	1 (14.3)
感染症および寄生虫症	5 (71.4)	6 (85.7)
鼻咽頭炎	1 (14.3)	2 (28.6)
爪囲炎	2 (28.6)	1 (14.3)
アニサキス症	0	1 (14.3)
気管支炎	0	1 (14.3)
膀胱炎	0	1 (14.3)
感染性皮膚炎	0	1 (14.3)
胃腸炎	1 (14.3)	0
帯状疱疹	0	1 (14.3)
喉頭炎	1 (14.3)	0
腎盂腎炎	1 (14.3)	0
膿疱性皮疹	0	1 (14.3)
足部白癬	0	1 (14.3)

表 50’ 有害事象の性別集計(試験 98：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	
	男性 (n=7)	女性 (n=7)
	N (%)	N (%)
上気道感染	0	1 (14.3)
尿路感染	0	1 (14.3)
外陰部腟カンジダ症	0	1 (14.3)
創傷感染	1 (14.3)	0
細菌性腟炎	0	1 (14.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (57.1)	6 (85.7)
疲労	3 (42.9)	1 (14.3)
浮腫	0	4 (57.1)
発熱	1 (14.3)	3 (42.9)
倦怠感	1 (14.3)	2 (28.6)
粘膜浮腫	0	1 (14.3)
疼痛	1 (14.3)	0
粘膜びらん	0	1 (14.3)
非心臓性胸痛	0	1 (14.3)
眼障害	4 (57.1)	5 (71.4)
角膜混濁	3 (42.9)	2 (28.6)
眼乾燥	1 (14.3)	1 (14.3)
マイボーム腺機能不全	1 (14.3)	1 (14.3)
霰粒腫	0	1 (14.3)
角膜炎	1 (14.3)	0
角膜症	0	1 (14.3)
点状角膜炎	0	1 (14.3)
霧視	0	1 (14.3)
眼瞼機能障害	1 (14.3)	0
臨床検査	5 (71.4)	4 (57.1)
心電図ＱＴ延長	0	3 (42.9)
血中クレアチニン増加	2 (28.6)	0
体重減少	1 (14.3)	1 (14.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (14.3)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (14.3)	0
血中カルシウム増加	1 (14.3)	0
血中マグネシウム減少	1 (14.3)	0
ヘモグロビン増加	1 (14.3)	0
赤血球数増加	0	1 (14.3)
体重増加	0	1 (14.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (14.3)	0
代謝および栄養障害	4 (57.1)	5 (71.4)
食欲減退	3 (42.9)	2 (28.6)

表 50’ 有害事象の性別集計(試験 98：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	
	男性 (n=7)	女性 (n=7)
	N (%)	N (%)
脱水	1 (14.3)	1 (14.3)
低カルシウム血症	0	2 (28.6)
低カリウム血症	0	1 (14.3)
低マグネシウム血症	1 (14.3)	0
血管障害	4 (57.1)	5 (71.4)
高血圧	4 (57.1)	5 (71.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (57.1)	3 (42.9)
発声障害	3 (42.9)	0
咳嗽	0	2 (28.6)
労作性呼吸困難	1 (14.3)	1 (14.3)
鼻出血	2 (28.6)	0
呼吸困難	0	1 (14.3)
しゃっくり	1 (14.3)	0
間質性肺疾患	0	1 (14.3)
神経系障害	2 (28.6)	4 (57.1)
浮動性めまい	1 (14.3)	3 (42.9)
味覚異常	1 (14.3)	1 (14.3)
頭痛	1 (14.3)	1 (14.3)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (14.3)	1 (14.3)
傾眠	1 (14.3)	0
失神	1 (14.3)	0
振戦	0	1 (14.3)
腎および尿路障害	3 (42.9)	2 (28.6)
蛋白尿	3 (42.9)	2 (28.6)
血尿	2 (28.6)	0
腎機能障害	1 (14.3)	1 (14.3)
腎結石症	1 (14.3)	0
心臓障害	2 (28.6)	2 (28.6)
動悸	2 (28.6)	1 (14.3)
上室性期外収縮	0	1 (14.3)
筋骨格系および結合組織障害	3 (42.9)	1 (14.3)
関節炎	1 (14.3)	1 (14.3)
関節痛	0	1 (14.3)
筋痙縮	1 (14.3)	0
頚部痛	1 (14.3)	0
筋骨格系胸痛	1 (14.3)	0
精神障害	1 (14.3)	2 (28.6)
不安	0	1 (14.3)

表 50’　有害事象の性別集計(試験 98：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	
	男性 (n=7)	女性 (n=7)
	N (%)	N (%)
不眠症	0	1 (14.3)
落ち着きのなさ	1 (14.3)	0
耳および迷路障害	0	2 (28.6)
回転性めまい	0	2 (28.6)
血液およびリンパ系障害	1 (14.3)	0
好酸球増加症	1 (14.3)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (14.3)
熱傷	0	1 (14.3)

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（データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日）
MedDRA/J ver 17.0

表 51 有害事象の年齢別集計(試験 98：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		
	40 歳未満 (n=1) N (%)	40 歳以上 65 歳未満 (n=12) N (%)	65 歳以上 (n=1) N (%)
全有害事象	1 (100.0)	12 (100.0)	1 (100.0)
胃腸障害	1 (100.0)	12 (100.0)	0
下痢	1 (100.0)	11 (91.7)	0
悪心	0	5 (41.7)	0
口内炎	0	4 (33.3)	0
便秘	0	2 (16.7)	0
上腹部痛	0	1 (8.3)	0
腹水	0	1 (8.3)	0
口唇炎	0	1 (8.3)	0
口内乾燥	0	1 (8.3)	0
胃炎	0	1 (8.3)	0
舌炎	0	1 (8.3)	0
嘔吐	0	1 (8.3)	0
痔出血	0	1 (8.3)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (100.0)	11 (91.7)	1 (100.0)
発疹	1 (100.0)	3 (25.0)	1 (100.0)
斑状丘疹状皮疹	0	5 (41.7)	0
脱毛症	0	4 (33.3)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	4 (33.3)	0
ざ瘡様皮膚炎	0	2 (16.7)	0
嵌入爪	0	1 (8.3)	1 (100.0)
そう痒症	0	2 (16.7)	0
皮膚乾燥	0	1 (8.3)	0
皮膚障害	0	1 (8.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (100.0)	8 (66.7)	1 (100.0)
浮腫	0	2 (16.7)	1 (100.0)
発熱	0	3 (25.0)	0
疲労	0	2 (16.7)	0
倦怠感	1 (100.0)	1 (8.3)	0
粘膜浮腫	0	1 (8.3)	0
疼痛	0	1 (8.3)	0
粘膜びらん	0	1 (8.3)	0
非心臓性胸痛	0	1 (8.3)	0
感染症および寄生虫症	0	8 (66.7)	1 (100.0)
鼻咽頭炎	0	3 (25.0)	0
爪囲炎	0	2 (16.7)	0
気管支炎	0	0	1 (100.0)

表 51 有害事象の年齢別集計(試験 98：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		
	40 歳未満 (n=1) N (%)	40 歳以上 65 歳未満 (n=12) N (%)	65 歳以上 (n=1) N (%)
胃腸炎	0	1 (8.3)	0
喉頭炎	0	1 (8.3)	0
膿疱性皮疹	0	1 (8.3)	0
上気道感染	0	1 (8.3)	0
尿路感染	0	1 (8.3)	0
外陰部腟カンジダ症	0	1 (8.3)	0
創傷感染	0	1 (8.3)	0
細菌性腟炎	0	1 (8.3)	0
血管障害	1 (100.0)	7 (58.3)	1 (100.0)
高血圧	1 (100.0)	7 (58.3)	1 (100.0)
代謝および栄養障害	1 (100.0)	6 (50.0)	1 (100.0)
食欲減退	0	4 (33.3)	0
脱水	0	1 (8.3)	1 (100.0)
低カルシウム血症	0	2 (16.7)	0
低カリウム血症	0	1 (8.3)	0
低マグネシウム血症	1 (100.0)	0	0
臨床検査	1 (100.0)	6 (50.0)	0
血中クレアチニン増加	0	2 (16.7)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (100.0)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (100.0)	0	0
血中カルシウム増加	0	1 (8.3)	0
血中マグネシウム減少	0	1 (8.3)	0
心電図ＱＴ延長	0	1 (8.3)	0
ヘモグロビン増加	0	1 (8.3)	0
赤血球数増加	0	1 (8.3)	0
体重減少	0	1 (8.3)	0
体重増加	0	1 (8.3)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (8.3)	0
眼障害	0	6 (50.0)	0
角膜混濁	0	2 (16.7)	0
眼乾燥	0	2 (16.7)	0
霰粒腫	0	1 (8.3)	0
角膜炎	0	1 (8.3)	0
角膜症	0	1 (8.3)	0
点状角膜炎	0	1 (8.3)	0
眼瞼機能障害	0	1 (8.3)	0
腎および尿路障害	1 (100.0)	3 (25.0)	1 (100.0)

表 51 有害事象の年齢別集計(試験 98：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		
	40 歳未満 (n=1) N (%)	40 歳以上 65 歳未満 (n=12) N (%)	65 歳以上 (n=1) N (%)
蛋白尿	1 (100.0)	2 (16.7)	1 (100.0)
腎機能障害	1 (100.0)	0	1 (100.0)
血尿	0	1 (8.3)	0
神経系障害	0	4 (33.3)	0
浮動性めまい	0	2 (16.7)	0
味覚異常	0	2 (16.7)	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	2 (16.7)	0
頭痛	0	1 (8.3)	0
傾眠	0	1 (8.3)	0
失神	0	1 (8.3)	0
振戦	0	1 (8.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	4 (33.3)	0
咳嗽	0	2 (16.7)	0
発声障害	0	2 (16.7)	0
労作性呼吸困難	0	1 (8.3)	0
間質性肺疾患	0	1 (8.3)	0
精神障害	0	1 (8.3)	1 (100.0)
不安	0	0	1 (100.0)
不眠症	0	1 (8.3)	0
血液およびリンパ系障害	0	1 (8.3)	0
好酸球増加症	0	1 (8.3)	0
心臓障害	0	1 (8.3)	0
動悸	0	1 (8.3)	0
耳および迷路障害	0	1 (8.3)	0
回転性めまい	0	1 (8.3)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (8.3)	0
関節炎	0	1 (8.3)	0

最後に登録された患者が投与 24 週を経過した時点のデータ（データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日）
MedDRA/J ver 16.1

表 51’ 有害事象の年齢別集計(試験 98：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		
	40 歳未満 (n=1) N (%)	40 歳以上 65 歳未満 (n=12) N (%)	65 歳以上 (n=1) N (%)
全有害事象	1 (100.0)	12 (100.0)	1 (100.0)
胃腸障害	1 (100.0)	12 (100.0)	0
下痢	1 (100.0)	10 (83.3)	0
悪心	0	5 (41.7)	0
口内炎	0	4 (33.3)	0
便秘	0	2 (16.7)	0
嘔吐	0	2 (16.7)	0
上腹部痛	0	1 (8.3)	0
腹水	0	1 (8.3)	0
口唇炎	0	1 (8.3)	0
口内乾燥	0	1 (8.3)	0
消化不良	0	1 (8.3)	0
胃炎	0	1 (8.3)	0
舌炎	0	1 (8.3)	0
痔出血	0	1 (8.3)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (100.0)	11 (91.7)	1 (100.0)
発疹	1 (100.0)	4 (33.3)	1 (100.0)
斑状丘疹状皮疹	0	5 (41.7)	0
脱毛症	0	4 (33.3)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	4 (33.3)	0
ざ瘡様皮膚炎	0	2 (16.7)	0
嵌入爪	0	1 (8.3)	1 (100.0)
そう痒症	0	2 (16.7)	0
皮膚乾燥	0	1 (8.3)	0
爪甲脱落症	0	1 (8.3)	0
感染症および寄生虫症	1 (100.0)	9 (75.0)	1 (100.0)
鼻咽頭炎	0	3 (25.0)	0
爪囲炎	0	3 (25.0)	0
アニサキス症	0	1 (8.3)	0
気管支炎	0	0	1 (100.0)
膀胱炎	0	1 (8.3)	0
感染性皮膚炎	0	1 (8.3)	0
胃腸炎	0	1 (8.3)	0
帯状疱疹	0	1 (8.3)	0
喉頭炎	0	1 (8.3)	0
腎盂腎炎	1 (100.0)	0	0
膿疱性皮疹	0	1 (8.3)	0

表 51’ 有害事象の年齢別集計(試験 98：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		
	40 歳未満 (n=1) N (%)	40 歳以上 65 歳未満 (n=12) N (%)	65 歳以上 (n=1) N (%)
足部白癬	0	1 (8.3)	0
上気道感染	0	1 (8.3)	0
尿路感染	0	1 (8.3)	0
外陰部腟カンジダ症	0	1 (8.3)	0
創傷感染	0	1 (8.3)	0
細菌性腟炎	0	1 (8.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (100.0)	8 (66.7)	1 (100.0)
疲労	0	4 (33.3)	0
浮腫	0	3 (25.0)	1 (100.0)
発熱	1 (100.0)	3 (25.0)	0
倦怠感	1 (100.0)	2 (16.7)	0
粘膜浮腫	0	1 (8.3)	0
疼痛	0	1 (8.3)	0
粘膜びらん	0	1 (8.3)	0
非心臓性胸痛	0	1 (8.3)	0
眼障害	0	9 (75.0)	0
角膜混濁	0	5 (41.7)	0
眼乾燥	0	2 (16.7)	0
マイボーム腺機能不全	0	2 (16.7)	0
霰粒腫	0	1 (8.3)	0
角膜炎	0	1 (8.3)	0
角膜症	0	1 (8.3)	0
点状角膜炎	0	1 (8.3)	0
霧視	0	1 (8.3)	0
眼瞼機能障害	0	1 (8.3)	0
臨床検査	1 (100.0)	8 (66.7)	0
心電図ＱＴ延長	0	3 (25.0)	0
血中クレアチニン増加	0	2 (16.7)	0
体重減少	0	2 (16.7)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (100.0)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (100.0)	0	0
血中カルシウム増加	0	1 (8.3)	0
血中マグネシウム減少	0	1 (8.3)	0
ヘモグロビン増加	0	1 (8.3)	0
赤血球数増加	0	1 (8.3)	0
体重増加	0	1 (8.3)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (8.3)	0

表 51’ 有害事象の年齢別集計(試験 98：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		
	40 歳未満 (n=1) N (%)	40 歳以上 65 歳未満 (n=12) N (%)	65 歳以上 (n=1) N (%)
代謝および栄養障害	1 (100.0)	7 (58.3)	1 (100.0)
食欲減退	0	5 (41.7)	0
脱水	0	1 (8.3)	1 (100.0)
低カルシウム血症	0	2 (16.7)	0
低カリウム血症	0	1 (8.3)	0
低マグネシウム血症	1 (100.0)	0	0
血管障害	1 (100.0)	7 (58.3)	1 (100.0)
高血圧	1 (100.0)	7 (58.3)	1 (100.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (100.0)	6 (50.0)	0
発声障害	1 (100.0)	2 (16.7)	0
咳嗽	0	2 (16.7)	0
労作性呼吸困難	0	2 (16.7)	0
鼻出血	0	2 (16.7)	0
呼吸困難	0	1 (8.3)	0
しゃっくり	0	1 (8.3)	0
間質性肺疾患	0	1 (8.3)	0
神経系障害	0	6 (50.0)	0
浮動性めまい	0	4 (33.3)	0
味覚異常	0	2 (16.7)	0
頭痛	0	2 (16.7)	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	2 (16.7)	0
傾眠	0	1 (8.3)	0
失神	0	1 (8.3)	0
振戦	0	1 (8.3)	0
腎および尿路障害	1 (100.0)	3 (25.0)	1 (100.0)
蛋白尿	1 (100.0)	3 (25.0)	1 (100.0)
血尿	1 (100.0)	1 (8.3)	0
腎機能障害	1 (100.0)	0	1 (100.0)
腎結石症	1 (100.0)	0	0
心臓障害	0	4 (33.3)	0
動悸	0	3 (25.0)	0
上室性期外収縮	0	1 (8.3)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (100.0)	3 (25.0)	0
関節炎	0	2 (16.7)	0
関節痛	0	1 (8.3)	0
筋痙縮	0	1 (8.3)	0
頚部痛	1 (100.0)	0	0

表 51’　有害事象の年齢別集計(試験 98：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		
	40 歳未満 (n=1) N (%)	40 歳以上 65 歳未満 (n=12) N (%)	65 歳以上 (n=1) N (%)
筋骨格系胸痛	0	1 (8.3)	0
精神障害	0	2 (16.7)	1 (100.0)
不安	0	0	1 (100.0)
不眠症	0	1 (8.3)	0
落ち着きのなさ	0	1 (8.3)	0
耳および迷路障害	0	2 (16.7)	0
回転性めまい	0	2 (16.7)	0
血液およびリンパ系障害	0	1 (8.3)	0
好酸球増加症	0	1 (8.3)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (8.3)	0
熱傷	0	1 (8.3)	0

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（データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日）
MedDRA/J ver 17.0

表 52 体重別による有害事象の分類別発現例数 (体重 60kg 未満、試験 58：安全性解析対象集団)

有害事象	バンデタニブ 300 mg[a] (n=64) N (%)	プラセボ[a] (n=25) N (%)	合計 (n=89) N (%)
有害事象	63 (98.4)	24 (96.0)	87 (97.8)
バンデタニブと関連ありと考えられる有害事象[b]	62 (96.9)	14 (56.0)	76 (85.4)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	38 (59.4)	9 (36.0)	47 (52.8)
死亡を含む重篤な有害事象	23 (35.9)	6 (24.0)	29 (32.6)
死亡に至った重篤な有害事象	1 (1.6)	1 (4.0)	2 (2.2)
治験薬投与中止に至った有害事象	10 (15.6)	2 (8.0)	12 (13.5)
その他重要な有害事象[c]	0	0	0

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 治験担当医師による判断
c 依頼者により重要と判断された有害事象

表 53 体重別による有害事象の分類別発現例数 (体重 60kg 以上、試験 58：安全性解析対象集団)

有害事象	バンデタニブ 300 mg[a] (n=167) N (%)	プラセボ[a] (n=74) N (%)	合計 (n=241) N (%)
有害事象	167 (100.0)	66 (89.2)	233 (96.7)
バンデタニブと関連ありと考えられる有害事象[b]	160 (95.8)	45 (60.8)	205 (85.1)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	90 (53.9)	15 (20.3)	105 (43.6)
死亡を含む重篤な有害事象	48 (28.7)	7 (9.5)	55 (22.8)
死亡に至った重篤な有害事象	4 (2.4)	1 (1.4)	5 (2.1)
治験薬投与中止に至った有害事象	18 (10.8)	1 (1.4)	19 (7.9)
その他重要な有害事象[c]	0	0	0

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 治験担当医師による判断
c 依頼者により重要と判断された有害事象

表 54 有害事象の体重別集計 (体重 60kg 未満、試験 58：安全性解析対象集団)

SOC / PT	バンデタニブ 300mg (n=64) N (%)	プラセボ (n=25) N (%)	合計 (n=89) N (%)
全有害事象	63 (98.4)	24 (96.0)	87 (97.8)
血液およびリンパ系障害	5 (7.8)	3 (12.0)	8 (9.0)
貧血	4 (6.3)	2 (8.0)	6 (6.7)
好酸球増加症	1 (1.6)	0	1 (1.1)
血小板減少症	1 (1.6)	0	1 (1.1)
出血性素因	0	1 (4.0)	1 (1.1)
心臓障害	13 (20.3)	5 (20.0)	18 (20.2)
動悸	6 (9.4)	0	6 (6.7)
狭心症	2 (3.1)	0	2 (2.2)
徐脈	2 (3.1)	0	2 (2.2)
頻脈	2 (3.1)	0	2 (2.2)
心房細動	1 (1.6)	0	1 (1.1)
左脚ブロック	1 (1.6)	1 (4.0)	2 (2.2)
チアノーゼ	1 (1.6)	0	1 (1.1)
上室性不整脈	0	1 (4.0)	1 (1.1)
心嚢液貯留	0	1 (4.0)	1 (1.1)
心嚢内出血	0	1 (4.0)	1 (1.1)
上室性頻脈	0	1 (4.0)	1 (1.1)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (1.6)	0	1 (1.1)
多発性内分泌腺腫症	1 (1.6)	0	1 (1.1)
耳および迷路障害	6 (9.4)	1 (4.0)	7 (7.9)
回転性めまい	2 (3.1)	1 (4.0)	3 (3.4)
難聴	1 (1.6)	0	1 (1.1)
耳痛	1 (1.6)	0	1 (1.1)
乗物酔い	1 (1.6)	0	1 (1.1)
耳鳴	1 (1.6)	0	1 (1.1)
聴力低下	1 (1.6)	0	1 (1.1)
内分泌障害	4 (6.3)	0	4 (4.5)
甲状腺機能低下症	3 (4.7)	0	3 (3.4)
甲状腺機能亢進症	2 (3.1)	0	2 (2.2)
眼障害	31 (48.4)	3 (12.0)	34 (38.2)
霧視	10 (15.6)	0	10 (11.2)
角膜混濁	6 (9.4)	0	6 (6.7)
角膜沈着物	5 (7.8)	0	5 (5.6)
眼乾燥	3 (4.7)	0	3 (3.4)
視力障害	3 (4.7)	1 (4.0)	4 (4.5)
白内障	2 (3.1)	0	2 (2.2)
光視症	2 (3.1)	0	2 (2.2)
視力低下	2 (3.1)	0	2 (2.2)

表 54 有害事象の体重別集計 (体重 60kg 未満、試験 58：安全性解析対象集団)

SOC / PT	バンデタニブ 300mg (n=64) N (%)	プラセボ (n=25) N (%)	合計 (n=89) N (%)
眼の異常感	1 (1.6)	0	1 (1.1)
核性白内障	1 (1.6)	0	1 (1.1)
結膜炎	1 (1.6)	0	1 (1.1)
角膜浮腫	1 (1.6)	0	1 (1.1)
眼の障害	1 (1.6)	0	1 (1.1)
眼痛	1 (1.6)	0	1 (1.1)
緑内障	1 (1.6)	0	1 (1.1)
光輪視	1 (1.6)	0	1 (1.1)
乾性角結膜炎	1 (1.6)	0	1 (1.1)
網膜蒼白	1 (1.6)	0	1 (1.1)
眼瞼刺激	1 (1.6)	0	1 (1.1)
角膜リポイド環	1 (1.6)	0	1 (1.1)
結膜障害	1 (1.6)	0	1 (1.1)
変視症	1 (1.6)	0	1 (1.1)
後天性角膜ジストロフィー	1 (1.6)	0	1 (1.1)
網膜出血	0	1 (4.0)	1 (1.1)
暗点	0	1 (4.0)	1 (1.1)
胃腸障害	52 (81.3)	13 (52.0)	65 (73.0)
下痢	34 (53.1)	6 (24.0)	40 (44.9)
悪心	27 (42.2)	4 (16.0)	31 (34.8)
嘔吐	15 (23.4)	3 (12.0)	18 (20.2)
腹痛	12 (18.8)	0	12 (13.5)
口内乾燥	9 (14.1)	0	9 (10.1)
上腹部痛	6 (9.4)	2 (8.0)	8 (9.0)
消化不良	6 (9.4)	1 (4.0)	7 (7.9)
便秘	4 (6.3)	1 (4.0)	5 (5.6)
口内炎	4 (6.3)	0	4 (4.5)
嚥下障害	3 (4.7)	1 (4.0)	4 (4.5)
便失禁	2 (3.1)	0	2 (2.2)
痔核	2 (3.1)	1 (4.0)	3 (3.4)
食道炎	2 (3.1)	0	2 (2.2)
歯痛	2 (3.1)	2 (8.0)	4 (4.5)
腹部不快感	1 (1.6)	1 (4.0)	2 (2.2)
唾液欠乏	1 (1.6)	0	1 (1.1)
大腸炎	1 (1.6)	0	1 (1.1)
変色便	1 (1.6)	0	1 (1.1)
大腿ヘルニア	1 (1.6)	0	1 (1.1)
鼓腸	1 (1.6)	1 (4.0)	2 (2.2)
舌痛	1 (1.6)	0	1 (1.1)

表 54 有害事象の体重別集計 (体重 60kg 未満、試験 58：安全性解析対象集団)

SOC / PT	バンデタニブ 300mg (n=64) N (%)	プラセボ (n=25) N (%)	合計 (n=89) N (%)
鼡径ヘルニア	1 (1.6)	0	1 (1.1)
口唇痛	1 (1.6)	0	1 (1.1)
吸収不良	1 (1.6)	0	1 (1.1)
口腔内出血	1 (1.6)	0	1 (1.1)
嚥下痛	1 (1.6)	0	1 (1.1)
膵炎	1 (1.6)	0	1 (1.1)
肛門周囲痛	1 (1.6)	0	1 (1.1)
直腸出血	1 (1.6)	0	1 (1.1)
舌苔	1 (1.6)	0	1 (1.1)
舌血腫	1 (1.6)	0	1 (1.1)
舌浮腫	1 (1.6)	0	1 (1.1)
口唇のひび割れ	1 (1.6)	0	1 (1.1)
嚥下不能	1 (1.6)	0	1 (1.1)
心窩部不快感	1 (1.6)	0	1 (1.1)
腸壁気腫症	1 (1.6)	0	1 (1.1)
口の錯感覚	1 (1.6)	0	1 (1.1)
胃腸音異常	1 (1.6)	0	1 (1.1)
腹部膨満	0	1 (4.0)	1 (1.1)
口唇炎	0	1 (4.0)	1 (1.1)
排便回数増加	0	1 (4.0)	1 (1.1)
胃腸出血	0	1 (4.0)	1 (1.1)
胃食道逆流性疾患	0	1 (4.0)	1 (1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	39 (60.9)	11 (44.0)	50 (56.2)
疲労	21 (32.8)	8 (32.0)	29 (32.6)
無力症	12 (18.8)	4 (16.0)	16 (18.0)
発熱	7 (10.9)	2 (8.0)	9 (10.1)
末梢性浮腫	3 (4.7)	1 (4.0)	4 (4.5)
悪寒	2 (3.1)	0	2 (2.2)
インフルエンザ様疾患	2 (3.1)	0	2 (2.2)
粘膜の炎症	2 (3.1)	0	2 (2.2)
浮腫	2 (3.1)	0	2 (2.2)
全身健康状態低下	2 (3.1)	0	2 (2.2)
胸痛	1 (1.6)	0	1 (1.1)
顔面浮腫	1 (1.6)	0	1 (1.1)
注射部位血腫	1 (1.6)	0	1 (1.1)
粘膜乾燥	1 (1.6)	0	1 (1.1)
疼痛	1 (1.6)	0	1 (1.1)
口渇	1 (1.6)	0	1 (1.1)
温度変化不耐症	1 (1.6)	0	1 (1.1)

表 54 有害事象の体重別集計 (体重 60kg 未満、試験 58：安全性解析対象集団)

SOC / PT	バンデタニブ 300mg (n=64) N (%)	プラセボ (n=25) N (%)	合計 (n=89) N (%)
炎症	1 (1.6)	0	1 (1.1)
異物感	1 (1.6)	0	1 (1.1)
非心臓性胸痛	1 (1.6)	0	1 (1.1)
肝胆道系障害	4 (6.3)	1 (4.0)	5 (5.6)
胆石症	2 (3.1)	0	2 (2.2)
胆管結石	1 (1.6)	0	1 (1.1)
胆嚢炎	1 (1.6)	0	1 (1.1)
門脈血栓症	0	1 (4.0)	1 (1.1)
免疫系障害	1 (1.6)	0	1 (1.1)
季節性アレルギー	1 (1.6)	0	1 (1.1)
感染症および寄生虫症	31 (48.4)	10 (40.0)	41 (46.1)
鼻咽頭炎	10 (15.6)	1 (4.0)	11 (12.4)
気管支炎	4 (6.3)	2 (8.0)	6 (6.7)
膀胱炎	4 (6.3)	0	4 (4.5)
毛包炎	4 (6.3)	0	4 (4.5)
上気道感染	4 (6.3)	0	4 (4.5)
尿路感染	4 (6.3)	1 (4.0)	5 (5.6)
インフルエンザ	3 (4.7)	2 (8.0)	5 (5.6)
肺炎	3 (4.7)	0	3 (3.4)
副鼻腔炎	3 (4.7)	0	3 (3.4)
真菌感染	2 (3.1)	0	2 (2.2)
帯状疱疹	2 (3.1)	0	2 (2.2)
膿疱性皮疹	2 (3.1)	0	2 (2.2)
ウイルス性上気道感染	2 (3.1)	0	2 (2.2)
歯感染	2 (3.1)	0	2 (2.2)
細菌感染	2 (3.1)	0	2 (2.2)
肺感染	2 (3.1)	0	2 (2.2)
気道感染	2 (3.1)	2 (8.0)	4 (4.5)
膿疱性ざ瘡	1 (1.6)	0	1 (1.1)
虫垂炎	1 (1.6)	0	1 (1.1)
憩室炎	1 (1.6)	0	1 (1.1)
眼感染	1 (1.6)	0	1 (1.1)
胃腸炎	1 (1.6)	0	1 (1.1)
咬傷感染	1 (1.6)	0	1 (1.1)
限局性感染	1 (1.6)	0	1 (1.1)
口腔カンジダ症	1 (1.6)	0	1 (1.1)
外耳炎	1 (1.6)	0	1 (1.1)
咽頭炎	1 (1.6)	0	1 (1.1)
敗血症	1 (1.6)	0	1 (1.1)

表 54　　有害事象の体重別集計 (体重 60kg 未満、試験 58：安全性解析対象集団)

SOC / PT	バンデタニブ 300mg (n=64) N (%)	プラセボ (n=25) N (%)	合計 (n=89) N (%)
歯膿瘍	1 (1.6)	1 (4.0)	2 (2.2)
ウイルス感染	1 (1.6)	0	1 (1.1)
ウイルス性下痢	1 (1.6)	0	1 (1.1)
真菌性性器感染	1 (1.6)	0	1 (1.1)
爪感染	1 (1.6)	0	1 (1.1)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	1 (4.0)	1 (1.1)
ヘリコバクター感染	0	1 (4.0)	1 (1.1)
傷害、中毒および処置合併症	7 (10.9)	5 (20.0)	12 (13.5)
頭部損傷	1 (1.6)	0	1 (1.1)
眼窩周囲血腫	1 (1.6)	0	1 (1.1)
サンバーン	1 (1.6)	0	1 (1.1)
外傷性骨折	1 (1.6)	0	1 (1.1)
擦過傷	1 (1.6)	2 (8.0)	3 (3.4)
焼痂	1 (1.6)	0	1 (1.1)
栄養補給管合併症	1 (1.6)	0	1 (1.1)
歯牙破折	1 (1.6)	0	1 (1.1)
爪損傷	1 (1.6)	0	1 (1.1)
挫傷	0	1 (4.0)	1 (1.1)
転倒	0	2 (8.0)	2 (2.2)
過量投与	0	1 (4.0)	1 (1.1)
臨床検査	38 (59.4)	7 (28.0)	45 (50.6)
心電図ＱＴ延長	12 (18.8)	1 (4.0)	13 (14.6)
体重減少	12 (18.8)	4 (16.0)	16 (18.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (9.4)	1 (4.0)	7 (7.9)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	5 (7.8)	1 (4.0)	6 (6.7)
血圧上昇	3 (4.7)	0	3 (3.4)
トランスアミナーゼ上昇	3 (4.7)	0	3 (3.4)
血中クレアチニン増加	2 (3.1)	0	2 (2.2)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2 (3.1)	0	2 (2.2)
心電図Ｔ波逆転	2 (3.1)	0	2 (2.2)
サイロキシン減少	2 (3.1)	0	2 (2.2)
体重増加	2 (3.1)	0	2 (2.2)
血中アルカリホスファターゼ	1 (1.6)	0	1 (1.1)
血中葉酸減少	1 (1.6)	0	1 (1.1)
血中カリウム減少	1 (1.6)	0	1 (1.1)
ヘモグロビン減少	1 (1.6)	0	1 (1.1)
ＩＮＲ増加	1 (1.6)	0	1 (1.1)
眼圧上昇	1 (1.6)	0	1 (1.1)
血小板数減少	1 (1.6)	0	1 (1.1)

表 54 有害事象の体重別集計 (体重 60kg 未満、試験 58：安全性解析対象集団)

SOC / PT	バンデタニブ 300mg (n=64) N (%)	プラセボ (n=25) N (%)	合計 (n=89) N (%)
サイロキシン増加	1 (1.6)	0	1 (1.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (4.0)	1 (1.1)
血中ビリルビン増加	0	1 (4.0)	1 (1.1)
リンパ球数減少	0	1 (4.0)	1 (1.1)
リンパ球数増加	0	1 (4.0)	1 (1.1)
好中球数増加	0	1 (4.0)	1 (1.1)
代謝および栄養障害	32 (50.0)	4 (16.0)	36 (40.4)
食欲減退	18 (28.1)	3 (12.0)	21 (23.6)
低カルシウム血症	12 (18.8)	0	12 (13.5)
脱水	4 (6.3)	0	4 (4.5)
高カルシウム血症	3 (4.7)	0	3 (3.4)
高カリウム血症	2 (3.1)	0	2 (2.2)
低カリウム血症	2 (3.1)	1 (4.0)	3 (3.4)
低ナトリウム血症	2 (3.1)	0	2 (2.2)
低血糖症	1 (1.6)	0	1 (1.1)
低マグネシウム血症	1 (1.6)	0	1 (1.1)
低蛋白血症	1 (1.6)	0	1 (1.1)
１型糖尿病	1 (1.6)	0	1 (1.1)
低アルブミン血症	0	1 (4.0)	1 (1.1)
筋骨格系および結合組織障害	31 (48.4)	12 (48.0)	43 (48.3)
四肢痛	8 (12.5)	4 (16.0)	12 (13.5)
背部痛	7 (10.9)	5 (20.0)	12 (13.5)
筋骨格系胸痛	7 (10.9)	2 (8.0)	9 (10.1)
関節痛	6 (9.4)	3 (12.0)	9 (10.1)
筋痙縮	5 (7.8)	0	5 (5.6)
頚部痛	4 (6.3)	1 (4.0)	5 (5.6)
筋骨格痛	3 (4.7)	1 (4.0)	4 (4.5)
筋力低下	2 (3.1)	1 (4.0)	3 (3.4)
腱炎	2 (3.1)	0	2 (2.2)
骨痛	1 (1.6)	1 (4.0)	2 (2.2)
ミオパチー	1 (1.6)	0	1 (1.1)
変形性関節症	1 (1.6)	0	1 (1.1)
骨粗鬆症	1 (1.6)	0	1 (1.1)
足底筋膜炎	1 (1.6)	0	1 (1.1)
重感	1 (1.6)	0	1 (1.1)
筋骨格不快感	1 (1.6)	0	1 (1.1)
関節腫脹	0	1 (4.0)	1 (1.1)
筋肉痛	0	1 (4.0)	1 (1.1)
顎痛	0	1 (4.0)	1 (1.1)

表 54 有害事象の体重別集計 (体重 60kg 未満、試験 58：安全性解析対象集団)

SOC / PT	バンデタニブ 300mg (n=64) N (%)	プラセボ (n=25) N (%)	合計 (n=89) N (%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む)	4 (6.3)	2 (8.0)	6 (6.7)
メラノサイト性母斑	2 (3.1)	0	2 (2.2)
聴神経腫	1 (1.6)	0	1 (1.1)
骨転移	1 (1.6)	0	1 (1.1)
癌疼痛	0	1 (4.0)	1 (1.1)
褐色細胞腫	0	1 (4.0)	1 (1.1)
神経系障害	34 (53.1)	7 (28.0)	41 (46.1)
頭痛	20 (31.3)	1 (4.0)	21 (23.6)
浮動性めまい	7 (10.9)	1 (4.0)	8 (9.0)
味覚異常	7 (10.9)	1 (4.0)	8 (9.0)
錯感覚	5 (7.8)	0	5 (5.6)
末梢性感覚ニューロパチー	3 (4.7)	1 (4.0)	4 (4.5)
振戦	3 (4.7)	0	3 (3.4)
感覚鈍麻	2 (3.1)	0	2 (2.2)
記憶障害	2 (3.1)	0	2 (2.2)
片頭痛	2 (3.1)	1 (4.0)	3 (3.4)
失語症	1 (1.6)	0	1 (1.1)
運動失調	1 (1.6)	0	1 (1.1)
脳出血	1 (1.6)	0	1 (1.1)
間代	1 (1.6)	0	1 (1.1)
痙攣	1 (1.6)	0	1 (1.1)
注意力障害	1 (1.6)	0	1 (1.1)
筋緊張低下	1 (1.6)	0	1 (1.1)
意識消失	1 (1.6)	1 (4.0)	2 (2.2)
末梢性ニューロパチー	1 (1.6)	0	1 (1.1)
末梢性運動ニューロパチー	1 (1.6)	0	1 (1.1)
失神寸前の状態	1 (1.6)	0	1 (1.1)
傾眠	1 (1.6)	0	1 (1.1)
失神	1 (1.6)	2 (8.0)	3 (3.4)
視野欠損	1 (1.6)	0	1 (1.1)
声帯麻痺	1 (1.6)	0	1 (1.1)
平衡障害	1 (1.6)	0	1 (1.1)
肋間神経痛	1 (1.6)	0	1 (1.1)
不全片麻痺	0	1 (4.0)	1 (1.1)
神経痛	0	1 (4.0)	1 (1.1)
精神障害	19 (29.7)	4 (16.0)	23 (25.8)
不安	8 (12.5)	1 (4.0)	9 (10.1)
うつ病	8 (12.5)	1 (4.0)	9 (10.1)

表 54 有害事象の体重別集計 (体重 60kg 未満、試験 58：安全性解析対象集団)

SOC / PT	バンデタニブ 300mg (n=64) N (%)	プラセボ (n=25) N (%)	合計 (n=89) N (%)
不眠症	7 (10.9)	1 (4.0)	8 (9.0)
神経過敏	2 (3.1)	0	2 (2.2)
睡眠障害	2 (3.1)	0	2 (2.2)
神経症	1 (1.6)	0	1 (1.1)
パニック発作	1 (1.6)	0	1 (1.1)
白日夢	0	1 (4.0)	1 (1.1)
恐怖症	0	1 (4.0)	1 (1.1)
腎および尿路障害	23 (35.9)	3 (12.0)	26 (29.2)
蛋白尿	9 (14.1)	1 (4.0)	10 (11.2)
排尿困難	4 (6.3)	0	4 (4.5)
血尿	3 (4.7)	0	3 (3.4)
腎結石症	3 (4.7)	0	3 (3.4)
尿意切迫	2 (3.1)	0	2 (2.2)
腎不全	2 (3.1)	1 (4.0)	3 (3.4)
膀胱拡大	1 (1.6)	0	1 (1.1)
膀胱痛	1 (1.6)	0	1 (1.1)
膀胱結石	1 (1.6)	0	1 (1.1)
着色尿	1 (1.6)	0	1 (1.1)
失禁	1 (1.6)	0	1 (1.1)
多尿	1 (1.6)	0	1 (1.1)
尿細管間質性腎炎	1 (1.6)	0	1 (1.1)
腎機能障害	1 (1.6)	0	1 (1.1)
尿失禁	0	1 (4.0)	1 (1.1)
生殖系および乳房障害	8 (12.5)	1 (4.0)	9 (10.1)
外陰腟乾燥	2 (3.1)	0	2 (2.2)
無月経	1 (1.6)	0	1 (1.1)
良性前立腺肥大症	1 (1.6)	0	1 (1.1)
乳房痛	1 (1.6)	0	1 (1.1)
乳房腫脹	1 (1.6)	0	1 (1.1)
月経困難症	1 (1.6)	0	1 (1.1)
子宮内膜増殖症	1 (1.6)	0	1 (1.1)
月経過多	1 (1.6)	0	1 (1.1)
月経不快感	1 (1.6)	0	1 (1.1)
乳房分泌	0	1 (4.0)	1 (1.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	25 (39.1)	11 (44.0)	36 (40.4)
咳嗽	8 (12.5)	3 (12.0)	11 (12.4)
口腔咽頭痛	8 (12.5)	2 (8.0)	10 (11.2)
鼻出血	6 (9.4)	3 (12.0)	9 (10.1)
呼吸困難	5 (7.8)	5 (20.0)	10 (11.2)

表 54 有害事象の体重別集計 (体重 60kg 未満、試験 58：安全性解析対象集団)

SOC / PT	バンデタニブ 300mg (n=64) N (%)	プラセボ (n=25) N (%)	合計 (n=89) N (%)
発声障害	4 (6.3)	2 (8.0)	6 (6.7)
気管支痙攣	1 (1.6)	0	1 (1.1)
労作性呼吸困難	1 (1.6)	0	1 (1.1)
喀血	1 (1.6)	0	1 (1.1)
鼻閉	1 (1.6)	0	1 (1.1)
誤嚥性肺炎	1 (1.6)	1 (4.0)	2 (2.2)
肺水腫	1 (1.6)	0	1 (1.1)
呼吸不全	1 (1.6)	0	1 (1.1)
アレルギー性鼻炎	1 (1.6)	0	1 (1.1)
気縦隔症	1 (1.6)	0	1 (1.1)
慢性閉塞性肺疾患	0	1 (4.0)	1 (1.1)
胸水症	0	1 (4.0)	1 (1.1)
胸水	0	1 (4.0)	1 (1.1)
気胸	0	1 (4.0)	1 (1.1)
湿性咳嗽	0	2 (8.0)	2 (2.2)
肺うっ血	0	1 (4.0)	1 (1.1)
皮膚および皮下組織障害	57 (89.1)	8 (32.0)	65 (73.0)
発疹	29 (45.3)	4 (16.0)	33 (37.1)
皮膚乾燥	21 (32.8)	2 (8.0)	23 (25.8)
ざ瘡	14 (21.9)	1 (4.0)	15 (16.9)
脱毛症	9 (14.1)	0	9 (10.1)
ざ瘡様皮膚炎	9 (14.1)	1 (4.0)	10 (11.2)
そう痒症	8 (12.5)	1 (4.0)	9 (10.1)
爪の障害	6 (9.4)	0	6 (6.7)
光線過敏性反応	5 (7.8)	0	5 (5.6)
紅斑	3 (4.7)	0	3 (3.4)
多汗症	3 (4.7)	1 (4.0)	4 (4.5)
紅斑性皮疹	2 (3.1)	0	2 (2.2)
全身性皮疹	2 (3.1)	0	2 (2.2)
皮膚変色	2 (3.1)	0	2 (2.2)
皮膚障害	2 (3.1)	0	2 (2.2)
皮膚病変	2 (3.1)	0	2 (2.2)
爪破損	2 (3.1)	0	2 (2.2)
色素沈着障害	2 (3.1)	0	2 (2.2)
皮膚炎	1 (1.6)	0	1 (1.1)
毛質異常	1 (1.6)	0	1 (1.1)
多毛症	1 (1.6)	0	1 (1.1)
ケロイド瘢痕	1 (1.6)	0	1 (1.1)
メラノーシス	1 (1.6)	0	1 (1.1)

表 54 有害事象の体重別集計 (体重 60kg 未満、試験 58：安全性解析対象集団)

SOC / PT	バンデタニブ 300mg (n=64) N (%)	プラセボ (n=25) N (%)	合計 (n=89) N (%)
寝汗	1 (1.6)	0	1 (1.1)
皮膚疼痛	1 (1.6)	0	1 (1.1)
斑状皮疹	1 (1.6)	0	1 (1.1)
丘疹性皮疹	1 (1.6)	0	1 (1.1)
そう痒性皮疹	1 (1.6)	0	1 (1.1)
皮膚萎縮	1 (1.6)	0	1 (1.1)
ひび・あかぎれ	1 (1.6)	0	1 (1.1)
皮膚色素過剰	1 (1.6)	0	1 (1.1)
皮膚刺激	1 (1.6)	0	1 (1.1)
顔面腫脹	1 (1.6)	0	1 (1.1)
蕁麻疹	1 (1.6)	0	1 (1.1)
黄色爪症候群	1 (1.6)	0	1 (1.1)
過剰肉芽組織	1 (1.6)	0	1 (1.1)
皮膚局面	1 (1.6)	0	1 (1.1)
蝶形皮疹	1 (1.6)	0	1 (1.1)
血管障害	22 (34.3)	2 (8.0)	24 (27.0)
高血圧	20 (31.3)	0	20 (22.5)
潮紅	3 (4.7)	0	3 (3.4)
高血圧クリーゼ	1 (1.6)	0	1 (1.1)
低血圧	1 (1.6)	1 (4.0)	2 (2.2)
末梢性虚血	1 (1.6)	0	1 (1.1)
静脈不全	1 (1.6)	0	1 (1.1)
ほてり	1 (1.6)	0	1 (1.1)
上大静脈閉塞	0	1 (4.0)	1 (1.1)

MedDRA/J ver 13.1

表 55 有害事象の体重別集計 (体重 60kg 以上、試験 58：安全性解析対象集団)

SOC / PT	バンデタニブ 300mg (n=167) N (%)	プラセボ (n=74) N (%)	合計 (n=241) N (%)
全有害事象	167 (100.0)	66 (89.2)	233 (96.7)
血液およびリンパ系障害	11 (6.7)	4 (5.4)	15 (6.2)
リンパ球減少症	4 (2.4)	2 (2.7)	6 (2.5)
貧血	3 (1.8)	0	3 (1.2)
白血球減少症	2 (1.2)	2 (2.7)	4 (1.7)
リンパ節痛	1 (0.6)	0	1 (0.4)
小赤血球症	1 (0.6)	0	1 (0.4)
血小板減少症	1 (0.6)	0	1 (0.4)

表 55　　有害事象の体重別集計 (体重 60kg 以上、試験 58：安全性解析対象集団)

SOC / PT	バンデタニブ 300mg (n=167) N (%)	プラセボ (n=74) N (%)	合計 (n=241) N (%)
心臓障害	18 (10.8)	8 (10.8)	26 (10.8)
洞性徐脈	4 (2.4)	0	4 (1.7)
狭心症	2 (1.2)	1 (1.4)	3 (1.2)
徐脈	2 (1.2)	0	2 (0.8)
不整脈	1 (0.6)	1 (1.4)	2 (0.8)
心房細動	1 (0.6)	0	1 (0.4)
左脚ブロック	1 (0.6)	0	1 (0.4)
心不全	1 (0.6)	0	1 (0.4)
急性心不全	1 (0.6)	0	1 (0.4)
冠動脈閉塞	1 (0.6)	0	1 (0.4)
期外収縮	1 (0.6)	0	1 (0.4)
肥大型心筋症	1 (0.6)	0	1 (0.4)
結節性不整脈	1 (0.6)	0	1 (0.4)
心膜炎	1 (0.6)	0	1 (0.4)
上室性期外収縮	1 (0.6)	0	1 (0.4)
心室性頻脈	1 (0.6)	0	1 (0.4)
動悸	0	2 (2.7)	2 (0.8)
洞性頻脈	0	1 (1.4)	1 (0.4)
頻脈	0	2 (2.7)	2 (0.8)
ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	0	1 (1.4)	1 (0.4)
先天性、家族性および遺伝性障害	5 (3.0)	0	5 (2.1)
長睫毛症	2 (1.2)	0	2 (0.8)
角膜ジストロフィー	1 (0.6)	0	1 (0.4)
先天性角膜混濁	1 (0.6)	0	1 (0.4)
汗孔角化症	1 (0.6)	0	1 (0.4)
耳および迷路障害	13 (7.8)	2 (2.7)	15 (6.2)
回転性めまい	7 (4.2)	1 (1.4)	8 (3.3)
耳鳴	3 (1.8)	0	3 (1.2)
聴力低下	2 (1.2)	0	2 (0.8)
耳痛	1 (0.6)	1 (1.4)	2 (0.8)
聴覚障害	1 (0.6)	0	1 (0.4)
内分泌障害	13 (7.8)	2 (2.7)	15 (6.2)
甲状腺機能低下症	12 (7.2)	0	12 (5.0)
急性副腎皮質機能不全	1 (0.6)	0	1 (0.4)
甲状腺機能亢進症	1 (0.6)	1 (1.4)	2 (0.8)
異所性ＡＣＴＨ症候群	0	1 (1.4)	1 (0.4)
眼障害	55 (32.9)	10 (13.5)	65 (27.0)
霧視	10 (6.0)	1 (1.4)	11 (4.6)

表 55 有害事象の体重別集計 (体重 60kg 以上、試験 58：安全性解析対象集団)

SOC / PT	バンデタニブ 300mg (n=167) N (%)	プラセボ (n=74) N (%)	合計 (n=241) N (%)
結膜炎	7 (4.2)	1 (1.4)	8 (3.3)
角膜沈着物	6 (3.6)	0	6 (2.5)
角膜混濁	6 (3.6)	0	6 (2.5)
眼乾燥	5 (3.0)	0	5 (2.1)
光輪視	4 (2.4)	0	4 (1.7)
角膜症	4 (2.4)	0	4 (1.7)
視力低下	4 (2.4)	2 (2.7)	6 (2.5)
視力障害	3 (1.8)	0	3 (1.2)
眼瞼浮腫	2 (1.2)	0	2 (0.8)
緑内障	2 (1.2)	0	2 (0.8)
眼窩周囲浮腫	2 (1.2)	0	2 (0.8)
羞明	2 (1.2)	0	2 (0.8)
眼そう痒症	2 (1.2)	0	2 (0.8)
調節障害	1 (0.6)	0	1 (0.4)
眼瞼炎	1 (0.6)	0	1 (0.4)
角膜色素沈着	1 (0.6)	0	1 (0.4)
眼瞼湿疹	1 (0.6)	0	1 (0.4)
眼の障害	1 (0.6)	0	1 (0.4)
眼刺激	1 (0.6)	0	1 (0.4)
流涙増加	1 (0.6)	0	1 (0.4)
縮瞳	1 (0.6)	0	1 (0.4)
眼充血	1 (0.6)	0	1 (0.4)
高眼圧症	1 (0.6)	0	1 (0.4)
網膜剥離	1 (0.6)	0	1 (0.4)
オキュラーサーフェス疾患	1 (0.6)	0	1 (0.4)
角膜リポイド環	0	1 (1.4)	1 (0.4)
白内障	0	2 (2.7)	2 (0.8)
核性白内障	0	1 (1.4)	1 (0.4)
眼痛	0	1 (1.4)	1 (0.4)
水晶体混濁	0	1 (1.4)	1 (0.4)
老視	0	1 (1.4)	1 (0.4)
翼状片	0	1 (1.4)	1 (0.4)
胃腸障害	134 (80.2)	43 (58.1)	177 (73.4)
下痢	94 (56.3)	20 (27.0)	114 (47.3)
悪心	51 (30.5)	13 (17.6)	64 (26.6)
腹痛	21 (12.6)	5 (6.8)	26 (10.8)
消化不良	19 (11.4)	3 (4.1)	22 (9.1)
嘔吐	19 (11.4)	4 (5.4)	23 (9.5)
上腹部痛	14 (8.4)	3 (4.1)	17 (7.1)

表 55 有害事象の体重別集計 (体重 60kg 以上、試験 58：安全性解析対象集団)

SOC / PT	バンデタニブ 300mg (n=167) N (%)	プラセボ (n=74) N (%)	合計 (n=241) N (%)
口内乾燥	11 (6.6)	3 (4.1)	14 (5.8)
便秘	9 (5.4)	4 (5.4)	13 (5.4)
口内炎	8 (4.8)	1 (1.4)	9 (3.7)
嚥下障害	6 (3.6)	2 (2.7)	8 (3.3)
腹部膨満	5 (3.0)	0	5 (2.1)
歯痛	5 (3.0)	3 (4.1)	8 (3.3)
腹部不快感	3 (1.8)	1 (1.4)	4 (1.7)
齲歯	3 (1.8)	0	3 (1.2)
鼓腸	3 (1.8)	1 (1.4)	4 (1.7)
胃炎	3 (1.8)	1 (1.4)	4 (1.7)
歯肉炎	3 (1.8)	0	3 (1.2)
大腸炎	2 (1.2)	1 (1.4)	3 (1.2)
結腸ポリープ	2 (1.2)	0	2 (0.8)
おくび	2 (1.2)	0	2 (0.8)
胃食道逆流性疾患	2 (1.2)	0	2 (0.8)
舌痛	2 (1.2)	0	2 (0.8)
血便排泄	2 (1.2)	0	2 (0.8)
口唇痛	2 (1.2)	0	2 (0.8)
痔出血	2 (1.2)	0	2 (0.8)
口の感覚鈍麻	2 (1.2)	0	2 (0.8)
胃腸音異常	2 (1.2)	0	2 (0.8)
腹部硬直	1 (0.6)	0	1 (0.4)
肛門直腸障害	1 (0.6)	0	1 (0.4)
唾液欠乏	1 (0.6)	0	1 (0.4)
血性下痢	1 (0.6)	0	1 (0.4)
排便回数増加	1 (0.6)	0	1 (0.4)
胃腸出血	1 (0.6)	0	1 (0.4)
歯肉出血	1 (0.6)	0	1 (0.4)
イレウス	1 (0.6)	0	1 (0.4)
腰ヘルニア	1 (0.6)	0	1 (0.4)
口腔内不快感	1 (0.6)	0	1 (0.4)
口腔内痛	1 (0.6)	0	1 (0.4)
腹膜炎	1 (0.6)	0	1 (0.4)
唾液腺結石	1 (0.6)	0	1 (0.4)
小腸穿孔	1 (0.6)	0	1 (0.4)
舌水疱形成	1 (0.6)	0	1 (0.4)
変色歯	1 (0.6)	0	1 (0.4)
歯の障害	1 (0.6)	0	1 (0.4)
口唇水疱	1 (0.6)	0	1 (0.4)

表 55　　有害事象の体重別集計 (体重 60kg 以上、試験 58：安全性解析対象集団)

SOC / PT	バンデタニブ 300mg (n=167) N (%)	プラセボ (n=74) N (%)	合計 (n=241) N (%)
亜イレウス	1 (0.6)	0	1 (0.4)
Ｓ状結腸炎	1 (0.6)	0	1 (0.4)
心窩部不快感	1 (0.6)	0	1 (0.4)
排便痛	1 (0.6)	0	1 (0.4)
口の錯感覚	1 (0.6)	0	1 (0.4)
口腔粘膜剥脱	1 (0.6)	0	1 (0.4)
下腹部痛	0	1 (1.4)	1 (0.4)
裂孔ヘルニア	0	1 (1.4)	1 (0.4)
鼡径ヘルニア	0	2 (2.7)	2 (0.8)
嚥下痛	0	1 (1.4)	1 (0.4)
食道炎	0	1 (1.4)	1 (0.4)
直腸しぶり	0	1 (1.4)	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	76 (45.5)	31 (41.9)	107 (44.4)
疲労	34 (20.4)	15 (20.3)	49 (20.3)
無力症	22 (13.2)	7 (9.5)	29 (12.0)
発熱	10 (6.0)	2 (2.7)	12 (5.0)
末梢性浮腫	6 (3.6)	2 (2.7)	8 (3.3)
顔面浮腫	5 (3.0)	0	5 (2.1)
疼痛	4 (2.4)	1 (1.4)	5 (2.1)
悪寒	3 (1.8)	1 (1.4)	4 (1.7)
温度変化不耐症	3 (1.8)	0	3 (1.2)
冷感	2 (1.2)	0	2 (0.8)
治癒不良	2 (1.2)	0	2 (0.8)
局所腫脹	2 (1.2)	0	2 (0.8)
粘膜の炎症	2 (1.2)	1 (1.4)	3 (1.2)
胸痛	1 (0.6)	3 (4.1)	4 (1.7)
熱感	1 (0.6)	0	1 (0.4)
低体温	1 (0.6)	0	1 (0.4)
インフルエンザ様疾患	1 (0.6)	0	1 (0.4)
易刺激性	1 (0.6)	0	1 (0.4)
浮腫	1 (0.6)	1 (1.4)	2 (0.8)
乾燥症	1 (0.6)	0	1 (0.4)
活動状態低下	1 (0.6)	0	1 (0.4)
全身健康状態低下	1 (0.6)	1 (1.4)	2 (0.8)
運動耐性低下	1 (0.6)	0	1 (0.4)
粘膜出血	1 (0.6)	0	1 (0.4)
医療機器閉塞	1 (0.6)	0	1 (0.4)
血管穿刺部位血腫	1 (0.6)	0	1 (0.4)
胸部不快感	0	1 (1.4)	1 (0.4)

表 55 有害事象の体重別集計 (体重 60kg 以上、試験 58：安全性解析対象集団)

SOC / PT	バンデタニブ 300mg (n=167) N (%)	プラセボ (n=74) N (%)	合計 (n=241) N (%)
薬剤離脱症候群	0	1 (1.4)	1 (0.4)
重力性浮腫	0	1 (1.4)	1 (0.4)
ヘルニア	0	1 (1.4)	1 (0.4)
肝胆道系障害	5 (3.0)	0	5 (2.1)
胆石症	2 (1.2)	0	2 (0.8)
肝細胞融解性肝炎	2 (1.2)	0	2 (0.8)
肝機能異常	1 (0.6)	0	1 (0.4)
肝腫大	1 (0.6)	0	1 (0.4)
免疫系障害	6 (3.6)	2 (2.7)	8 (3.3)
季節性アレルギー	2 (1.2)	0	2 (0.8)
造影剤アレルギー	2 (1.2)	1 (1.4)	3 (1.2)
薬物過敏症	1 (0.6)	0	1 (0.4)
節足動物刺傷アレルギー	1 (0.6)	0	1 (0.4)
アナフィラキシー反応	0	1 (1.4)	1 (0.4)
ヨウ素アレルギー	0	1 (1.4)	1 (0.4)
感染症および寄生虫症	84 (50.3)	26 (35.1)	110 (45.6)
鼻咽頭炎	16 (9.6)	8 (10.8)	24 (10.0)
上気道感染	15 (9.0)	4 (5.4)	19 (7.9)
尿路感染	14 (8.4)	5 (6.8)	19 (7.9)
インフルエンザ	13 (7.8)	1 (1.4)	14 (5.8)
気管支炎	8 (4.8)	5 (6.8)	13 (5.4)
肺炎	5 (3.0)	0	5 (2.1)
爪真菌症	4 (2.4)	0	4 (1.7)
咽頭炎	4 (2.4)	3 (4.1)	7 (2.9)
毛包炎	3 (1.8)	1 (1.4)	4 (1.7)
喉頭炎	3 (1.8)	1 (1.4)	4 (1.7)
爪囲炎	3 (1.8)	0	3 (1.2)
膿疱性皮疹	3 (1.8)	0	3 (1.2)
副鼻腔炎	3 (1.8)	2 (2.7)	5 (2.1)
急性副鼻腔炎	2 (1.2)	0	2 (0.8)
蜂巣炎	2 (1.2)	0	2 (0.8)
膀胱炎	2 (1.2)	0	2 (0.8)
せつ	2 (1.2)	0	2 (0.8)
ウイルス性胃腸炎	2 (1.2)	1 (1.4)	3 (1.2)
皮膚カンジダ	2 (1.2)	0	2 (0.8)
爪床感染	2 (1.2)	0	2 (0.8)
外陰腟真菌感染	2 (1.2)	0	2 (0.8)
腹壁膿瘍	1 (0.6)	0	1 (0.4)
虫垂炎	1 (0.6)	0	1 (0.4)

表 55 有害事象の体重別集計 (体重 60kg 以上、試験 58：安全性解析対象集団)

SOC / PT	バンデタニブ 300mg (n=167) N (%)	プラセボ (n=74) N (%)	合計 (n=241) N (%)
気管支肺アスペルギルス症	1 (0.6)	0	1 (0.4)
憩室炎	1 (0.6)	0	1 (0.4)
丹毒	1 (0.6)	0	1 (0.4)
眼感染	1 (0.6)	0	1 (0.4)
眼瞼感染	1 (0.6)	0	1 (0.4)
真菌感染	1 (0.6)	0	1 (0.4)
胃腸炎	1 (0.6)	3 (4.1)	4 (1.7)
帯状疱疹	1 (0.6)	0	1 (0.4)
麦粒腫	1 (0.6)	0	1 (0.4)
咬傷感染	1 (0.6)	0	1 (0.4)
腎感染	1 (0.6)	0	1 (0.4)
限局性感染	1 (0.6)	0	1 (0.4)
腎盂腎炎	1 (0.6)	0	1 (0.4)
鼻炎	1 (0.6)	0	1 (0.4)
敗血症	1 (0.6)	0	1 (0.4)
唾液腺炎	1 (0.6)	0	1 (0.4)
皮下組織膿瘍	1 (0.6)	0	1 (0.4)
気管炎	1 (0.6)	0	1 (0.4)
ウイルス性上気道感染	1 (0.6)	1 (1.4)	2 (0.8)
歯感染	1 (0.6)	0	1 (0.4)
四肢膿瘍	1 (0.6)	0	1 (0.4)
頚部膿瘍	1 (0.6)	0	1 (0.4)
ブドウ球菌性敗血症	1 (0.6)	0	1 (0.4)
ブドウ球菌感染	1 (0.6)	0	1 (0.4)
クロストリジウム感染	1 (0.6)	0	1 (0.4)
細菌性胃腸炎	1 (0.6)	0	1 (0.4)
爪感染	1 (0.6)	0	1 (0.4)
ウイルス性気道感染	1 (0.6)	0	1 (0.4)
気道感染	1 (0.6)	0	1 (0.4)
遊走性紅斑	1 (0.6)	0	1 (0.4)
口腔ヘルペス	1 (0.6)	0	1 (0.4)
耳感染	0	1 (1.4)	1 (0.4)
肺感染	0	1 (1.4)	1 (0.4)
処置後蜂巣炎	0	1 (1.4)	1 (0.4)
外陰部腟カンジダ症	0	1 (1.4)	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	22 (13.2)	5 (6.8)	27 (11.2)
サンバーン	8 (4.8)	0	8 (3.3)
転倒	3 (1.8)	0	3 (1.2)
熱傷	2 (1.2)	0	2 (0.8)

表 55 有害事象の体重別集計 (体重 60kg 以上、試験 58：安全性解析対象集団)

SOC / PT	バンデタニブ 300mg (n=167) N (%)	プラセボ (n=74) N (%)	合計 (n=241) N (%)
背部の圧挫損傷	1 (0.6)	0	1 (0.4)
角膜瘢痕	1 (0.6)	0	1 (0.4)
上顆炎	1 (0.6)	0	1 (0.4)
手骨折	1 (0.6)	0	1 (0.4)
熱射病	1 (0.6)	0	1 (0.4)
爪裂離	1 (0.6)	0	1 (0.4)
眼窩周囲血腫	1 (0.6)	0	1 (0.4)
処置後局所反応	1 (0.6)	0	1 (0.4)
肋骨骨折	1 (0.6)	2 (2.7)	3 (1.2)
縫合断裂	1 (0.6)	0	1 (0.4)
擦過傷	1 (0.6)	0	1 (0.4)
有毒性咬傷	1 (0.6)	0	1 (0.4)
皮膚裂傷	1 (0.6)	0	1 (0.4)
関節損傷	1 (0.6)	0	1 (0.4)
歯肉損傷	0	1 (0.4)	1 (0.4)
顎の骨折	0	1 (0.4)	1 (0.4)
腰椎骨折	0	1 (0.4)	1 (0.4)
口腔内損傷	0	1 (0.4)	1 (0.4)
肉離れ	0	1 (0.4)	1 (0.4)
胸椎骨折	0	1 (0.4)	1 (0.4)
臨床検査	57 (34.1)	9 (12.2)	66 (27.4)
心電図ＱＴ延長	21 (12.6)	0	21 (8.7)
体重減少	14 (8.4)	5 (6.8)	19 (7.9)
血中クレアチニン増加	7 (4.2)	0	7 (2.9)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4 (2.4)	0	4 (1.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (2.4)	0	4 (1.7)
体重増加	4 (2.4)	0	4 (1.7)
ヘモグロビン増加	3 (1.8)	0	3 (1.2)
血圧上昇	2 (1.2)	0	2 (0.8)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2 (1.2)	1 (1.4)	3 (1.2)
トランスアミナーゼ上昇	2 (1.2)	0	2 (0.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (1.2)	0	2 (0.8)
血中アミラーゼ増加	1 (0.6)	0	1 (0.4)
血中ビリルビン増加	1 (0.6)	0	1 (0.4)
血中コレステロール増加	1 (0.6)	0	1 (0.4)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.6)	0	1 (0.4)
血中ナトリウム増加	1 (0.6)	0	1 (0.4)

表 55　　有害事象の体重別集計 (体重 60kg 以上、試験 58：安全性解析対象集団)

SOC / PT	バンデタニブ 300mg (n=167) N (%)	プラセボ (n=74) N (%)	合計 (n=241) N (%)
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.6)	0	1 (0.4)
心電図Ｔ波振幅減少	1 (0.6)	0	1 (0.4)
糸球体濾過率減少	1 (0.6)	0	1 (0.4)
心拍数増加	1 (0.6)	0	1 (0.4)
肝機能検査異常	1 (0.6)	0	1 (0.4)
リンパ球数減少	1 (0.6)	0	1 (0.4)
サイロキシン減少	1 (0.6)	0	1 (0.4)
血中リン増加	1 (0.6)	0	1 (0.4)
心電図異常Ｔ波	1 (0.6)	0	1 (0.4)
心機能検査異常	1 (0.6)	0	1 (0.4)
血中副甲状腺ホルモン増加	0	1 (1.4)	1 (0.4)
心電図ＳＴ部分上昇	0	1 (1.4)	1 (0.4)
心電図Ｔ波振幅増加	0	1 (1.4)	1 (0.4)
前立腺特異性抗原増加	0	1 (1.4)	1 (0.4)
ビタミンＤ減少	0	1 (1.4)	1 (0.4)
代謝および栄養障害	50 (29.9)	16 (21.6)	66 (27.4)
食欲減退	31 (18.6)	9 (12.2)	40 (16.6)
低カルシウム血症	13 (7.8)	3 (4.1)	16 (6.6)
低カリウム血症	7 (4.2)	1 (1.4)	8 (3.3)
脱水	2 (1.2)	0	2 (0.8)
栄養障害	2 (1.2)	0	2 (0.8)
糖尿病	1 (0.6)	1 (1.4)	2 (0.8)
高カルシウム血症	1 (0.6)	2 (2.7)	3 (1.2)
高コレステロール血症	1 (0.6)	0	1 (0.4)
高血糖	1 (0.6)	2 (2.7)	3 (1.2)
低アルブミン血症	1 (0.6)	0	1 (0.4)
低血糖症	1 (0.6)	0	1 (0.4)
低マグネシウム血症	1 (0.6)	0	1 (0.4)
低ナトリウム血症	1 (0.6)	0	1 (0.4)
ビタミンＤ欠乏	1 (0.6)	0	1 (0.4)
高脂血症	1 (0.6)	0	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	64 (38.3)	35 (47.3)	99 (41.1)
背部痛	14 (8.4)	15 (20.3)	29 (12.0)
関節痛	12 (7.2)	8 (10.8)	20 (8.3)
筋痙縮	10 (6.0)	1 (1.4)	11 (4.6)
頚部痛	10 (6.0)	7 (9.5)	17 (7.1)
筋骨格痛	9 (5.4)	8 (10.8)	17 (7.1)
筋骨格系胸痛	9 (5.4)	3 (4.1)	12 (5.0)
骨痛	8 (4.8)	3 (4.1)	11 (4.6)

表 55 有害事象の体重別集計 (体重 60kg 以上、試験 58：安全性解析対象集団)

SOC / PT	バンデタニブ 300mg (n=167) N (%)	プラセボ (n=74) N (%)	合計 (n=241) N (%)
筋肉痛	8 (4.8)	1 (1.4)	9 (3.7)
四肢痛	8 (4.8)	9 (12.2)	17 (7.1)
関節炎	3 (1.8)	0	3 (1.2)
滑液包炎	2 (1.2)	0	2 (0.8)
関節腫脹	2 (1.2)	0	2 (0.8)
筋力低下	2 (1.2)	0	2 (0.8)
変形性関節症	1 (0.6)	0	1 (0.4)
全身性エリテマトーデス	1 (0.6)	0	1 (0.4)
筋肉疲労	1 (0.6)	0	1 (0.4)
筋緊張	1 (0.6)	0	1 (0.4)
筋骨格不快感	1 (0.6)	0	1 (0.4)
側腹部痛	0	1 (1.4)	1 (0.4)
鼡径部痛	0	1 (1.4)	1 (0.4)
四肢不快感	0	1 (1.4)	1 (0.4)
筋骨格硬直	0	2 (2.7)	2 (0.8)
顎痛	0	1 (1.4)	1 (0.4)
関節周囲炎	0	1 (1.4)	1 (0.4)
多発性関節炎	0	1 (1.4)	1 (0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む)	7 (4.2)	2 (2.7)	9 (3.7)
メラノサイト性母斑	3 (1.8)	0	3 (1.2)
基底細胞癌	1 (0.6)	1 (1.4)	2 (0.8)
悪性黒色腫	1 (0.6)	0	1 (0.4)
脂漏性角化症	1 (0.6)	0	1 (0.4)
扁平上皮癌	1 (0.6)	0	1 (0.4)
胚細胞癌	1 (0.6)	0	1 (0.4)
癌疼痛	0	1 (1.4)	1 (0.4)
神経系障害	80 (47.9)	25 (33.8)	105 (43.6)
頭痛	40 (24.0)	8 (10.8)	48 (19.9)
浮動性めまい	13 (7.8)	5 (6.8)	18 (7.5)
味覚異常	13 (7.8)	2 (2.7)	15 (6.2)
錯感覚	7 (4.2)	3 (4.1)	10 (4.1)
末梢性感覚ニューロパチー	6 (3.6)	1 (1.4)	7 (2.9)
振戦	4 (2.4)	0	4 (1.7)
嗜眠	3 (1.8)	1 (1.4)	4 (1.7)
神経痛	3 (1.8)	2 (2.7)	5 (2.1)
意識レベルの低下	2 (1.2)	0	2 (0.8)
注意力障害	2 (1.2)	0	2 (0.8)
知覚過敏	2 (1.2)	0	2 (0.8)

表 55 有害事象の体重別集計 (体重 60kg 以上、試験 58：安全性解析対象集団)

SOC / PT	バンデタニブ 300mg (n=167) N (%)	プラセボ (n=74) N (%)	合計 (n=241) N (%)
感覚鈍麻	2 (1.2)	1 (1.4)	3 (1.2)
末梢性ニューロパチー	2 (1.2)	1 (1.4)	3 (1.2)
坐骨神経痛	2 (1.2)	1 (1.4)	3 (1.2)
一過性脳虚血発作	2 (1.2)	0	2 (0.8)
平衡障害	2 (1.2)	0	2 (0.8)
前兆	1 (0.6)	0	1 (0.4)
脳虚血	1 (0.6)	0	1 (0.4)
意識消失	1 (0.6)	0	1 (0.4)
記憶障害	1 (0.6)	0	1 (0.4)
神経根障害	1 (0.6)	0	1 (0.4)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.6)	0	1 (0.4)
傾眠	1 (0.6)	1 (1.4)	2 (0.8)
脊髄圧迫	1 (0.6)	0	1 (0.4)
脳浮腫	1 (0.6)	0	1 (0.4)
肋間神経痛	1 (0.6)	0	1 (0.4)
嗅覚減退	1 (0.6)	0	1 (0.4)
末梢性感覚運動ニューロパチー	1 (0.6)	0	1 (0.4)
運動機能障害	1 (0.6)	0	1 (0.4)
睡眠の質低下	1 (0.6)	0	1 (0.4)
片頭痛	0	1 (1.4)	1 (0.4)
睡眠期リズム障害	0	1 (1.4)	1 (0.4)
トンネル状視野	0	1 (1.4)	1 (0.4)
精神障害	51 (30.5)	17 (23.0)	68 (28.2)
不眠症	23 (13.8)	9 (12.2)	32 (13.3)
うつ病	14 (8.4)	2 (2.7)	16 (6.6)
リビドー減退	7 (4.2)	0	7 (2.9)
睡眠障害	7 (4.2)	1 (1.4)	8 (3.3)
不安	5 (3.0)	4 (5.4)	9 (3.7)
神経過敏	4 (2.4)	1 (1.4)	5 (2.1)
落ち着きのなさ	2 (1.2)	0	2 (0.8)
激越	1 (0.6)	0	1 (0.4)
幻覚	1 (0.6)	0	1 (0.4)
気分変化	1 (0.6)	2 (2.7)	3 (1.2)
ストレス	1 (0.6)	1 (1.4)	2 (0.8)
双極性障害	1 (0.6)	0	1 (0.4)
感情障害	0	1 (1.4)	1 (0.4)
錯乱状態	0	1 (1.4)	1 (0.4)
腎および尿路障害	34 (20.4)	7 (9.5)	41 (17.0)
蛋白尿	14 (8.4)	1 (1.4)	15 (6.2)

表 55 有害事象の体重別集計 (体重 60kg 以上、試験 58：安全性解析対象集団)

SOC / PT	バンデタニブ 300mg (n=167) N (%)	プラセボ (n=74) N (%)	合計 (n=241) N (%)
腎結石症	7 (4.2)	1 (1.4)	8 (3.3)
頻尿	7 (4.2)	0	7 (2.9)
排尿困難	5 (3.0)	1 (1.4)	6 (2.5)
腎仙痛	4 (2.4)	0	4 (1.7)
尿意切迫	3 (1.8)	1 (1.4)	4 (1.7)
尿路結石	2 (1.2)	0	2 (0.8)
腎不全	2 (1.2)	0	2 (0.8)
無尿	1 (0.6)	0	1 (0.4)
尿管結石	1 (0.6)	0	1 (0.4)
血尿	1 (0.6)	1 (1.4)	2 (0.8)
ヘモグロビン尿	1 (0.6)	1 (1.4)	2 (0.8)
夜間頻尿	1 (0.6)	0	1 (0.4)
尿失禁	1 (0.6)	0	1 (0.4)
尿閉	1 (0.6)	0	1 (0.4)
膀胱痛	0	1 (1.4)	1 (0.4)
腎臓痛	0	1 (1.4)	1 (0.4)
生殖系および乳房障害	13 (7.8)	4 (5.4)	17 (7.1)
勃起不全	3 (1.8)	1 (1.4)	4 (1.7)
萎縮性外陰腟炎	1 (0.6)	0	1 (0.4)
良性前立腺肥大症	1 (0.6)	0	1 (0.4)
乳房痛	1 (0.6)	1 (1.4)	2 (0.8)
不正子宮出血	1 (0.6)	0	1 (0.4)
前立腺炎	1 (0.6)	0	1 (0.4)
精巣腫脹	1 (0.6)	0	1 (0.4)
腟出血	1 (0.6)	1 (1.4)	2 (0.8)
腟の炎症	1 (0.6)	0	1 (0.4)
腟裂傷	1 (0.6)	0	1 (0.4)
外陰腟乾燥	1 (0.6)	1 (1.4)	2 (0.8)
月経困難症	0	1 (1.4)	1 (0.4)
性器分泌物	0	1 (1.4)	1 (0.4)
月経過多	0	1 (1.4)	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	64 (38.3)	23 (31.1)	87 (36.1)
咳嗽	18 (10.8)	7 (9.5)	25 (10.4)
呼吸困難	13 (7.8)	5 (6.8)	18 (7.5)
鼻出血	12 (7.2)	2 (2.7)	14 (5.8)
発声障害	11 (6.6)	1 (1.4)	12 (5.0)
口腔咽頭痛	11 (6.6)	4 (5.4)	15 (6.2)
喀血	6 (3.6)	2 (2.7)	8 (3.3)
喘鳴	3 (1.8)	1 (1.4)	4 (1.7)

表 55 有害事象の体重別集計 (体重 60kg 以上、試験 58：安全性解析対象集団)

SOC / PT	バンデタニブ 300mg (n=167) N (%)	プラセボ (n=74) N (%)	合計 (n=241) N (%)
労作性呼吸困難	2 (1.2)	5 (6.8)	7 (2.9)
鼻乾燥	2 (1.2)	0	2 (0.8)
呼吸時疼痛	2 (1.2)	0	2 (0.8)
肺臓炎	2 (1.2)	0	2 (0.8)
アレルギー性鼻炎	2 (1.2)	0	2 (0.8)
鼻漏	2 (1.2)	0	2 (0.8)
上気道分泌増加	2 (1.2)	0	2 (0.8)
気管支痙攣	1 (0.6)	0	1 (0.4)
咽喉乾燥	1 (0.6)	0	1 (0.4)
鼻閉	1 (0.6)	1 (1.4)	2 (0.8)
胸水	1 (0.6)	0	1 (0.4)
胸膜痛	1 (0.6)	0	1 (0.4)
湿性咳嗽	1 (0.6)	0	1 (0.4)
肺塞栓症	1 (0.6)	0	1 (0.4)
呼吸停止	1 (0.6)	0	1 (0.4)
呼吸不全	1 (0.6)	0	1 (0.4)
乳び胸	1 (0.6)	0	1 (0.4)
鼻痛	1 (0.6)	0	1 (0.4)
上気道うっ血	1 (0.6)	0	1 (0.4)
鼻部不快感	1 (0.6)	0	1 (0.4)
副鼻腔分泌過多	1 (0.6)	0	1 (0.4)
上気道閉塞	1 (0.6)	0	1 (0.4)
逆流性喉頭炎	1 (0.6)	0	1 (0.4)
上気道咳症候群	1 (0.6)	0	1 (0.4)
低酸素症	0	1 (1.4)	1 (0.4)
喉頭浮腫	0	1 (1.4)	1 (0.4)
肺うっ血	0	1 (1.4)	1 (0.4)
肺血栓症	0	1 (1.4)	1 (0.4)
副鼻腔うっ血	0	1 (1.4)	1 (0.4)
変色痰	0	1 (1.4)	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	152 (91.0)	22 (29.7)	174 (72.2)
発疹	75 (44.9)	7 (9.5)	82 (34.0)
ざ瘡	32 (19.2)	4 (5.4)	36 (14.9)
ざ瘡様皮膚炎	26 (15.6)	1 (1.4)	27 (11.2)
光線過敏性反応	26 (15.6)	0	26 (10.8)
紅斑	20 (12.0)	3 (4.1)	23 (9.5)
そう痒症	17 (10.2)	3 (4.1)	20 (8.3)
皮膚乾燥	14 (8.4)	3 (4.1)	17 (7.1)
脱毛症	9 (5.4)	0	9 (3.7)

表 55　　有害事象の体重別集計 (体重 60kg 以上、試験 58：安全性解析対象集団)

SOC / PT	バンデタニブ 300mg (n=167) N (%)	プラセボ (n=74) N (%)	合計 (n=241) N (%)
多汗症	7 (4.2)	2 (2.7)	9 (3.7)
皮膚色素過剰	7 (4.2)	0	7 (2.9)
色素沈着障害	7 (4.2)	0	7 (2.9)
皮膚剥脱	6 (3.6)	0	6 (2.5)
そう痒性皮疹	5 (3.0)	1 (1.4)	6 (2.5)
皮膚炎	4 (2.4)	0	4 (1.7)
丘疹性皮疹	4 (2.4)	2 (2.7)	6 (2.5)
蕁麻疹	4 (2.4)	0	4 (1.7)
毛髪成長異常	3 (1.8)	0	3 (1.2)
爪の障害	3 (1.8)	0	3 (1.2)
寝汗	3 (1.8)	1 (1.4)	4 (1.7)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	3 (1.8)	0	3 (1.2)
皮膚変色	3 (1.8)	0	3 (1.2)
皮膚病変	3 (1.8)	1 (1.4)	4 (1.7)
皮膚潰瘍	3 (1.8)	0	3 (1.2)
爪床の炎症	3 (1.8)	0	3 (1.2)
剥脱性発疹	3 (1.8)	0	3 (1.2)
アレルギー性皮膚炎	2 (1.2)	0	2 (0.8)
水疱性皮膚炎	2 (1.2)	0	2 (0.8)
接触性皮膚炎	2 (1.2)	0	2 (0.8)
湿疹	2 (1.2)	0	2 (0.8)
紅斑性皮疹	2 (1.2)	0	2 (0.8)
全身性皮疹	2 (1.2)	2 (2.7)	4 (1.7)
斑状丘疹状皮疹	2 (1.2)	0	2 (0.8)
皮膚亀裂	2 (1.2)	0	2 (0.8)
爪破損	2 (1.2)	0	2 (0.8)
全身紅斑	2 (1.2)	0	2 (0.8)
日光性角化症	1 (0.6)	0	1 (0.4)
皮膚弛緩症	1 (0.6)	0	1 (0.4)
毛質異常	1 (0.6)	0	1 (0.4)
嵌入爪	1 (0.6)	0	1 (0.4)
手掌紅斑	1 (0.6)	0	1 (0.4)
斑状皮疹	1 (0.6)	0	1 (0.4)
皮膚障害	1 (0.6)	0	1 (0.4)
皮膚刺激	1 (0.6)	0	1 (0.4)
皮膚反応	1 (0.6)	0	1 (0.4)
顔面腫脹	1 (0.6)	0	1 (0.4)
裂毛	1 (0.6)	0	1 (0.4)
爪床圧痛	1 (0.6)	0	1 (0.4)

表 55 有害事象の体重別集計 (体重 60kg 以上、試験 58：安全性解析対象集団)

SOC / PT	バンデタニブ 300mg (n=167) N (%)	プラセボ (n=74) N (%)	合計 (n=241) N (%)
皮膚出血	1 (0.6)	0	1 (0.4)
酒さ	0	1 (1.4)	1 (0.4)
皮膚色素脱失	0	1 (1.4)	1 (0.4)
血管障害	68 (40.7)	9 (12.2)	77 (32.0)
高血圧	53 (31.7)	5 (6.8)	58 (24.1)
ほてり	6 (3.6)	1 (1.4)	7 (2.9)
高血圧クリーゼ	4 (2.4)	0	4 (1.7)
末梢冷感	4 (2.4)	0	4 (1.7)
潮紅	3 (1.8)	1 (1.4)	4 (1.7)
進行性高血圧	1 (0.6)	0	1 (0.4)
毛細血管脆弱	1 (0.6)	0	1 (0.4)
低血圧	1 (0.6)	2 (2.7)	3 (1.2)
骨盤静脈血栓症	1 (0.6)	0	1 (0.4)
末梢循環不良	1 (0.6)	1 (1.4)	2 (0.8)
大静脈血栓症	1 (0.6)	0	1 (0.4)
深部静脈血栓症	0	1 (1.4)	1 (0.4)
起立性低血圧	0	1 (1.4)	1 (0.4)

MedDRA/J ver 13.1

表 56 体重別による有害事象の分類別発現例数 (試験 98：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	バンデタニブ 300 mg	
	体重< 60kg (n=12)	体重>=60kg (n=2)
	N (%)[a]	N (%)[a]
有害事象	12 (100.0)	2 (100.0)
バンデタニブと関連ありと考えられる有害事象[b]	12 (100.0)	2 (100.0)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	6 (50.0)	1 (50.0)
死亡を含む重篤な有害事象	2 (16.7)	0
死亡に至った有害事象	0	0
治験薬投与中止に至った有害事象	1 (8.3)	0
その他重要な有害事象[c]	0	0

最後に登録された患者が投与 24 週を経過した時点のデータ（データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日）

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
c 重篤あるいは投与中止に至った有害事象以外で、特に医学的に重要と考えられる有害事象
初回投与から最終投与後 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。

表 56' 体重別による有害事象の分類別発現例数 (試験 98：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	バンデタニブ 300 mg	
	体重< 60kg (n=12)	体重>=60kg (n=2)
	N (%)[a]	N (%)[a]
有害事象	12 (100.0)	2 (100.0)
バンデタニブと関連ありと考えられる有害事象[b]	12 (100.0)	2 (100.0)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	6 (50.0)	1 (50.0)
死亡を含む重篤な有害事象	3 (25.0)	1 (50.0)
死亡に至った有害事象	0	0
治験薬投与中止に至った有害事象	1 (8.3)	0
その他重要な有害事象[c]	0	0

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（データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日）
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
c 重篤あるいは投与中止に至った有害事象以外で、特に医学的に重要と考えられる有害事象
初回投与から最終投与後 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。

表 57 有害事象の体重別集計 (試験 98：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	
	体重< 60kg (n=12)[a]	体重>=60kg (n=2)[a]
	N (%)	N (%)
全有害事象	12 (100.0)	2 (100.0)
胃腸障害	11 (91.7)	2 (100.0)
下痢	10 (83.3)	2 (100.0)
悪心	4 (33.3)	1 (50.0)
口内炎	3 (25.0)	1 (50.0)
便秘	2 (16.7)	0
上腹部痛	1 (8.3)	0
腹水	1 (8.3)	0

表 57 有害事象の体重別集計 (試験 98：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	
	体重 < 60kg (n=12)[a] N (%)	体重 >=60kg (n=2)[a] N (%)
口唇炎	1 (8.3)	0
口内乾燥	1 (8.3)	0
胃炎	1 (8.3)	0
舌炎	1 (8.3)	0
嘔吐	1 (8.3)	0
痔出血	1 (8.3)	0
皮膚および皮下組織障害	11 (91.7)	2 (100.0)
発疹	3 (25.0)	2 (100.0)
斑状丘疹状皮疹	5 (41.7)	0
脱毛症	4 (33.3)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	4 (33.3)	0
ざ瘡様皮膚炎	2 (16.7)	0
嵌入爪	2 (16.7)	0
そう痒症	1 (8.3)	1 (50.0)
皮膚乾燥	1 (8.3)	0
皮膚障害	1 (8.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (66.7)	2 (100.0)
浮腫	3 (25.0)	0
発熱	3 (25.0)	0
疲労	1 (8.3)	1 (50.0)
倦怠感	1 (8.3)	1 (50.0)
粘膜浮腫	1 (8.3)	0
疼痛	1 (8.3)	0
粘膜びらん	1 (8.3)	0
非心臓性胸痛	1 (8.3)	0
感染症および寄生虫症	8 (66.7)	1 (50.0)
鼻咽頭炎	3 (25.0)	0
爪囲炎	2 (16.7)	0
気管支炎	1 (8.3)	0
胃腸炎	1 (8.3)	0
喉頭炎	0	1 (50.0)
膿疱性皮疹	1 (8.3)	0
上気道感染	1 (8.3)	0
尿路感染	1 (8.3)	0
外陰部腟カンジダ症	1 (8.3)	0
創傷感染	0	1 (50.0)
細菌性腟炎	1 (8.3)	0

表 57 有害事象の体重別集計 (試験 98：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	
	体重 < 60kg (n=12)[a] N (%)	体重 >=60kg (n=2)[a] N (%)
血管障害	7 (58.3)	2 (100.0)
高血圧	7 (58.3)	2 (100.0)
代謝および栄養障害	7 (58.3)	1 (50.0)
食欲減退	4 (33.3)	0
脱水	2 (16.7)	0
低カルシウム血症	2 (16.7)	0
低カリウム血症	1 (8.3)	0
低マグネシウム血症	0	1 (50.0)
臨床検査	5 (41.7)	2 (100.0)
血中クレアチニン増加	2 (16.7)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (50.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (50.0)
血中カルシウム増加	1 (8.3)	0
血中マグネシウム減少	1 (8.3)	0
心電図ＱＴ延長	1 (8.3)	0
ヘモグロビン増加	0	1 (50.0)
赤血球数増加	1 (8.3)	0
体重減少	1 (8.3)	0
体重増加	1 (8.3)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (8.3)	0
眼障害	6 (50.0)	0
角膜混濁	2 (16.7)	0
眼乾燥	2 (16.7)	0
霰粒腫	1 (8.3)	0
角膜炎	1 (8.3)	0
角膜症	1 (8.3)	0
点状角膜炎	1 (8.3)	0
眼瞼機能障害	1 (8.3)	0
腎および尿路障害	4 (33.3)	1 (50.0)
蛋白尿	3 (25.0)	1 (50.0)
腎機能障害	1 (8.3)	1 (50.0)
血尿	1 (8.3)	0
神経系障害	4 (33.3)	0
浮動性めまい	2 (16.7)	0
味覚異常	2 (16.7)	0
末梢性感覚ニューロパチー	2 (16.7)	0
頭痛	1 (8.3)	0

表 57 有害事象の体重別集計 (試験 98：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 体 重 < 60kg (n=12)[a] N (%)	 体 重 >=60kg (n=2) [a] N (%)
傾眠	1 (8.3)	0
失神	1 (8.3)	0
振戦	1 (8.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (33.3)	0
咳嗽	2 (16.7)	0
発声障害	2 (16.7)	0
労作性呼吸困難	1 (8.3)	0
間質性肺疾患	1 (8.3)	0
精神障害	2 (16.7)	0
不安	1 (8.3)	0
不眠症	1 (8.3)	0
血液およびリンパ系障害	1 (8.3)	0
好酸球増加症	1 (8.3)	0
心臓障害	1 (8.3)	0
動悸	1 (8.3)	0
耳および迷路障害	1 (8.3)	0
回転性めまい	1 (8.3)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (8.3)	0
関節炎	1 (8.3)	0

最後に登録された患者が投与 24 週を経過した時点のデータ（データカットオフ日 2013 年 12 月 10 日）
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/J ver 16.1

表 57' 有害事象の体重別集計 (試験 98：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 体 重 < 60kg (n=12)[a] N (%)	 体 重 >=60kg (n=2) [a] N (%)
全有害事象	12 (100.0)	2 (100.0)
胃腸障害	11 (91.7)	2 (100.0)
下痢	9 (75.0)	2 (100.0)
悪心	4 (33.3)	1 (50.0)
口内炎	3 (25.0)	1 (50.0)

表 57’ 有害事象の体重別集計 (試験 98：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	
	体重 < 60kg (n=12)[a] N (%)	体重 >=60kg (n=2)[a] N (%)
便秘	2 (16.7)	0
嘔吐	2 (16.7)	0
上腹部痛	1 (8.3)	0
腹水	1 (8.3)	0
口唇炎	1 (8.3)	0
口内乾燥	1 (8.3)	0
消化不良	1 (8.3)	0
胃炎	1 (8.3)	0
舌炎	1 (8.3)	0
痔出血	1 (8.3)	0
皮膚および皮下組織障害	11 (91.7)	2 (100.0)
発疹	4 (33.3)	2 (100.0)
斑状丘疹状皮疹	5 (41.7)	0
脱毛症	4 (33.3)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	4 (33.3)	0
ざ瘡様皮膚炎	2 (16.7)	0
嵌入爪	2 (16.7)	0
そう痒症	1 (8.3)	1 (50.0)
皮膚乾燥	1 (8.3)	0
爪甲脱落症	1 (8.3)	0
感染症および寄生虫症	9 (75.0)	2 (100.0)
鼻咽頭炎	3 (25.0)	0
爪囲炎	2 (16.7)	1 (50.0)
アニサキス症	1 (8.3)	0
気管支炎	1 (8.3)	0
膀胱炎	1 (8.3)	0
感染性皮膚炎	1 (8.3)	0
胃腸炎	1 (8.3)	0
帯状疱疹	1 (8.3)	0
喉頭炎	0	1 (50.0)
腎盂腎炎	0	1 (50.0)
膿疱性皮疹	1 (8.3)	0
足部白癬	1 (8.3)	0
上気道感染	1 (8.3)	0
尿路感染	1 (8.3)	0
外陰部腟カンジダ症	1 (8.3)	0
創傷感染	0	1 (50.0)

表 57’ 有害事象の体重別集計 (試験 98：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	
	体重 < 60kg (n=12)[a] N (%)	体重 >=60kg (n=2)[a] N (%)
細菌性膣炎	1 (8.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (66.7)	2 (100.0)
疲労	3 (25.0)	1 (50.0)
浮腫	4 (33.3)	0
発熱	3 (25.0)	1 (50.0)
倦怠感	2 (16.7)	1 (50.0)
粘膜浮腫	1 (8.3)	0
疼痛	1 (8.3)	0
粘膜びらん	1 (8.3)	0
非心臓性胸痛	1 (8.3)	0
眼障害	8 (66.7)	1 (50.0)
角膜混濁	4 (33.3)	1 (50.0)
眼乾燥	2 (16.7)	0
マイボーム腺機能不全	2 (16.7)	0
霰粒腫	1 (8.3)	0
角膜炎	1 (8.3)	0
角膜症	1 (8.3)	0
点状角膜炎	1 (8.3)	0
霧視	1 (8.3)	0
眼瞼機能障害	1 (8.3)	0
臨床検査	7 (58.3)	2 (100.0)
心電図ＱＴ延長	3 (25.0)	0
血中クレアチニン増加	2 (16.7)	0
体重減少	2 (16.7)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (50.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (50.0)
血中カルシウム増加	1 (8.3)	0
血中マグネシウム減少	1 (8.3)	0
ヘモグロビン増加	0	1 (50.0)
赤血球数増加	1 (8.3)	0
体重増加	1 (8.3)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (8.3)	0
代謝および栄養障害	8 (66.7)	1 (50.0)
食欲減退	5 (41.7)	0
脱水	2 (16.7)	0
低カルシウム血症	2 (16.7)	0
低カリウム血症	1 (8.3)	0

表 57’ 有害事象の体重別集計 (試験 98：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 体重 < 60kg (n=12)[a] N (%)	体重 >=60kg (n=2)[a] N (%)
低マグネシウム血症	0	1 (50.0)
血管障害	7 (58.3)	2 (100.0)
高血圧	7 (58.3)	2 (100.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (41.7)	2 (100.0)
発声障害	2 (16.7)	1 (50.0)
咳嗽	2 (16.7)	0
労作性呼吸困難	2 (16.7)	0
鼻出血	1 (8.3)	1 (50.0)
呼吸困難	1 (8.3)	0
しゃっくり	0	1 (50.0)
間質性肺疾患	1 (8.3)	0
神経系障害	6 (50.0)	0
浮動性めまい	4 (33.3)	0
味覚異常	2 (16.7)	0
頭痛	2 (16.7)	0
末梢性感覚ニューロパチー	2 (16.7)	0
傾眠	1 (8.3)	0
失神	1 (8.3)	0
振戦	1 (8.3)	0
腎および尿路障害	4 (33.3)	1 (50.0)
蛋白尿	4 (33.3)	1 (50.0)
血尿	1 (8.3)	1 (50.0)
腎機能障害	1 (8.3)	1 (50.0)
腎結石症	0	1 (50.0)
心臓障害	4 (33.3)	0
動悸	3 (25.0)	0
上室性期外収縮	1 (8.3)	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (25.0)	1 (50.0)
関節炎	2 (16.7)	0
関節痛	1 (8.3)	0
筋痙縮	1 (8.3)	0
頚部痛	0	1 (50.0)
筋骨格系胸痛	1 (8.3)	0
精神障害	3 (25.0)	0
不安	1 (8.3)	0
不眠症	1 (8.3)	0
落ち着きのなさ	1 (8.3)	0

表 57’ 有害事象の体重別集計 (試験 98：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	
	体重 < 60kg (n=12)[a] N (%)	体重 >=60kg (n=2)[a] N (%)
耳および迷路障害	2 (16.7)	0
回転性めまい	2 (16.7)	0
血液およびリンパ系障害	1 (8.3)	0
好酸球増加症	1 (8.3)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (8.3)	0
熱傷	1 (8.3)	0

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（データカットオフ日 2014 年 7 月 22 日）

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/J ver 17.0

10　データロック日以降の重篤な有害事象の一覧（試験 58）

表 58　20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の期間に報告された重篤な有害事象の一覧（試験 58）

症例番号	投与内容	国	性別	年齢（歳）	有害事象（PT）	転帰	治験担当医師による因果関係判定
[redacted]	バンデタニブ	カナダ	男	5[redacted]	腎結石症	回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	アメリカ	女	5[redacted]	心肺停止	死亡	なし
[redacted]	プラセボ	フランス	女	8[redacted]	倦怠感	回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	オーストラリア	女	4[redacted]	術後創感染	回復	あり
[redacted]	バンデタニブ	オーストラリア	女	4[redacted]	漿液腫	回復	あり
[redacted]	バンデタニブ	ドイツ	男	7[redacted]	細菌性髄膜炎	回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	ドイツ	男	5[redacted]	意識消失	回復	あり
[redacted]	プラセボ	ベルギー	男	6[redacted]	下痢	回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	ドイツ	女	4[redacted]	胆道性敗血症	死亡	なし
[redacted]	バンデタニブ	イタリア	男	6[redacted]	急性腎不全	回復	あり
[redacted]	バンデタニブ	イタリア	女	5[redacted]	網膜動脈閉塞	未回復	あり
[redacted]	バンデタニブ	アメリカ	男	4[redacted]	肺炎	回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	ロシア	男	5[redacted]	背部痛	回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	イタリア	男	3[redacted]	消化管感染	回復	あり
[redacted]	バンデタニブ	ベルギー	男	7[redacted]	肺感染	回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	カナダ	女	3[redacted]	急性胆嚢炎	回復	なし
[redacted]	プラセボ	スイス	男	4[redacted]	虫垂炎	回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	ベルギー	男	6[redacted]	食欲減退	未回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	ベルギー	男	6[redacted]	全身健康状態低下	未回復	なし
[redacted]	プラセボ	スイス	男	4[redacted]	処置後合併症	回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	ポーランド	女	4[redacted]	感染性皮膚炎	回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	ドイツ	男	7[redacted]	肺炎	回復	あり
[redacted]	バンデタニブ	フランス	男	6[redacted]	腎仙痛	回復	なし

表 58　　20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の期間に報告された重篤な有害事象の一覧（試験 58）

症例番号	投与内容	国	性別	年齢（歳）	有害事象（PT）	転帰	治験担当医師による因果関係判定
[redacted]	バンデタニブ	フランス	男	5[redacted]	気胸	回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	フランス	男	5[redacted]	処置後合併症	回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	ドイツ	男	4[redacted]	糞塊	回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	ベルギー	男	7[redacted]	突然死	死亡	なし
[redacted]	バンデタニブ	ドイツ	男	5[redacted]	胃腸炎	回復	あり
[redacted]	バンデタニブ	アメリカ	女	8[redacted]	尿路感染	回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	ポーランド	女	6[redacted]	心房細動	回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	ポーランド	女	2[redacted]	腫脹	回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	オーストラリア	男	7[redacted]	肺炎	回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	セルビア・モンテネグロ	男	3[redacted]	閉塞性尿路疾患	回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	アメリカ	男	5[redacted]	貧血	未回復	あり
[redacted]	バンデタニブ	ポーランド	女	4[redacted]	慢性膵炎	未回復	あり
[redacted]	バンデタニブ	ポーランド	女	5[redacted]	無力症	回復	あり
[redacted]	バンデタニブ	イタリア	男	4[redacted]	胆道仙痛	回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	フランス	女	5[redacted]	喘息クリーゼ	回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	フランス	女	5[redacted]	うつ病	未回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	スイス	女	4[redacted]	卵巣嚢胞破裂	回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	韓国	女	5[redacted]	圧迫骨折	回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	アメリカ	女	7[redacted]	脱水	回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	イタリア	男	4[redacted]	膵炎	回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	ポーランド	女	4[redacted]	尿路感染	未回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	アメリカ	女	7[redacted]	下痢	回復	あり
[redacted]	バンデタニブ	イタリア	男	4[redacted]	鼻出血	回復	あり
[redacted]	バンデタニブ	ポーランド	女	4[redacted]	肺浸潤	未回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	ポーランド	女	4[redacted]	気胸	回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	アメリカ	女	7[redacted]	悪心	回復	なし

表 58　　20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の期間に報告された重篤な有害事象の一覧（試験 58）

症例番号	投与内容	国	性別	年齢（歳）	有害事象（PT）	転帰	治験担当医師による因果関係判定
[redacted]	バンデタニブ	オーストラリア	男	7[redacted]	下気道感染	回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	ポルトガル	女	5[redacted]	アシドーシス	死亡	なし
[redacted]	バンデタニブ	ポルトガル	女	5[redacted]	呼吸困難	死亡	なし
[redacted]	バンデタニブ	スイス	女	4[redacted]	腹痛	回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	ポーランド	男	4[redacted]	腎結石症	未回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	アメリカ	男	4[redacted]	心筋梗塞	死亡	なし
[redacted]	バンデタニブ	カナダ	男	4[redacted]	虫垂炎	回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	ドイツ	男	5[redacted]	胆嚢炎	回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	ポーランド	女	4[redacted]	骨痛	未回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	ドイツ	男	4[redacted]	糖尿病	未回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	ポーランド	女	5[redacted]	水腎症	回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	フランス	男	6[redacted]	皮膚有棘細胞癌	回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	オーストラリア	女	3[redacted]	筋骨格系胸痛	回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	アメリカ	女	8[redacted]	一過性脳虚血発作	回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	ポーランド	女	2[redacted]	ざ瘡様皮膚炎	回復	あり
[redacted]	バンデタニブ	アメリカ	女	8[redacted]	胸痛	回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	フランス	男	6[redacted]	てんかん	回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	ドイツ	男	3[redacted]	脊椎骨折	回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	フランス	女	5[redacted]	虫垂炎	回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	韓国	女	5[redacted]	脊椎圧迫骨折	回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	カナダ	女	4[redacted]	胃腸炎	回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	アメリカ	女	5[redacted]	浮動性めまい	回復	あり
[redacted]	バンデタニブ	アメリカ	女	5[redacted]	悪心	回復	あり
[redacted]	バンデタニブ	ポーランド	女	6[redacted]	網膜剥離	回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	オーストラリア	男	7[redacted]	急性心筋梗塞	死亡	なし
[redacted]	バンデタニブ	オーストラリア	男	7[redacted]	大葉性肺炎	死亡	なし
[redacted]	バンデタニブ	オーストラリア	男	7[redacted]	心肺停止	死亡	なし

表 58　　20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の期間に報告された重篤な有害事象の一覧（試験 58）

症例番号	投与内容	国	性別	年齢（歳）	有害事象（PT）	転帰	治験担当医師による因果関係判定
[redacted]	バンデタニブ	アメリカ	女	7[redacted]	肺炎	死亡	なし
[redacted]	バンデタニブ	アメリカ	女	7[redacted]	低血圧	未回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	アメリカ	女	7[redacted]	低血糖症	未回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	フランス	男	4[redacted]	てんかん	回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	ブラジル	女	5[redacted]	気道感染	回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	ポーランド	女	6[redacted]	白内障	回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	ポーランド	女	6[redacted]	網膜剥離	回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	ポーランド	女	5[redacted]	虫垂炎	回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	アメリカ	女	7[redacted]	深部静脈血栓症	回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	カナダ	男	6[redacted]	胆石症	回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	カナダ	男	4[redacted]	穿孔性虫垂炎	回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	ハンガリー	女	2[redacted]	腎盂腎炎	未回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	オーストラリア	女	3[redacted]	腎結石症	回復	あり
[redacted]	バンデタニブ	ドイツ	男	7[redacted]	直腸腺腫	回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	ポーランド	男	4[redacted]	低カリウム血症	未回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	ポーランド	女	4[redacted]	脳血管発作	死亡	なし
[redacted]	バンデタニブ	ポーランド	女	4[redacted]	頚部痛	未回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	フランス	女	4[redacted]	変形性関節症	未回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	アメリカ	女	5[redacted]	虫垂炎	回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	スイス	女	4[redacted]	膵癌	回復	なし
[redacted]	プラセボ	オランダ	男	6[redacted]	腎細胞癌	未回復	あり
[redacted]	バンデタニブ	フランス	男	5[redacted]	脛骨骨折	回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	ブラジル	女	5[redacted]	基底細胞癌	回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	ブラジル	女	5[redacted]	基底細胞癌	回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	ポルトガル	男	5[redacted]	交通事故	未回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	ブラジル	女	5[redacted]	呼吸不全	回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	フランス	男	6[redacted]	小脳症候群	回復	あり

表 58　　20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の期間に報告された重篤な有害事象の一覧（試験 58）

症例番号	投与内容	国	性別	年齢（歳）	有害事象（PT）	転帰	治験担当医師による因果関係判定
[redacted]	バンデタニブ	ポーランド	男	7[redacted]	急性心筋梗塞	未回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	ポーランド	男	6[redacted]	胆嚢炎	未回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	アメリカ	男	4[redacted]	急性心筋梗塞	回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	アメリカ	男	4[redacted]	急性心筋梗塞	回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	フランス	男	5[redacted]	前立腺癌	未回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	ポーランド	女	5[redacted]	疲労	未回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	アメリカ	男	4[redacted]	肺水腫	回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	ドイツ	女	3[redacted]	虫垂炎	回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	カナダ	男	6[redacted]	肺の悪性新生物	未回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	フランス	男	5[redacted]	うつ病	回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	アメリカ	女	6[redacted]	ストレス心筋症	回復	あり
[redacted]	バンデタニブ	ポーランド	女	4[redacted]	不正子宮出血	回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	ポーランド	男	4[redacted]	クッシング症候群	不明	あり
[redacted]	バンデタニブ	ポーランド	女	5[redacted]	脳血管発作	未回復	あり
[redacted]	バンデタニブ	フランス	女	6[redacted]	自殺企図	回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	ポーランド	男	4[redacted]	咳嗽	回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	イタリア	男	5[redacted]	肺塞栓症	回復	あり
[redacted]	バンデタニブ	ポーランド	女	6[redacted]	胃腸の炎症	回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	フランス	男	5[redacted]	慢性骨髄性白血病	未回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	フランス	男	5[redacted]	処置後血尿	回復	なし
[redacted]	プラセボ	イタリア	男	5[redacted]	肺臓炎	回復	なし
[redacted]	プラセボ	イタリア	男	5[redacted]	胸水	未回復	なし
[redacted]	バンデタニブ	ポーランド	男	4[redacted]	血中クレアチニン増加	未回復	あり

MedDRA/J ver. 16.1

2.7.5　参考文献

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
2.7.5.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法（2.7.1） 3
2.7.5.2　臨床薬理試験（2.7.2） 3
2.7.5.3　臨床的有効性（2.7.3） 3
2.7.5.4　臨床的安全性（2.7.4） 5

2.7.5.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法（2.7.1）

該当なし

2.7.5.2 臨床薬理試験（2.7.2）

該当なし

2.7.5.3 臨床的有効性（2.7.3）

Castellone and Santoro 2008

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

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.

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 (7):851-6.

Eng 1999

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

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.

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.

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.

Jimenez et al 2008

Jimenez C, Hu MI-N, Gagel RF. Management of medullary thyroid carcinoma.　Endocrinol Metab Clin N Am 2008;37:481-496.

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.

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.

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.

Pacini et al 2006

Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit Johannes WA, Wiersinga W, et al.　European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. European Journal of Endocrinology 2006; 154 787–803.

Rodrıguez-Antona C et al 2010

Rodrıguez-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.

Rougier et al 1983

Rougier P, Calmettes C, La Planche A, et al. The values of calcitonin and carcinoembryonic antigen in the treatment and management of nonfamilial medullary thyroid carcinoma. Cancer 1983;51:855-862.

Saad et al 1984

Saad MF, Fritsche HA Jr., Samaan NA. Diagnostic and prognostic values of carcinoembryonic antigen in medullary carcinoma of the thyroid. J Clin Endocrinol Metab 1984;58:889-894.

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.

Smallridge et al 2012

Smallridge RC, Ain KB, Asa SL, Bible KC, Brierley JD, Burman KD, et al. American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer. Thyroid 2012; 22 (11):1104-39.

Vitagliano et al 2011

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

Wells and Santoro 2009

Wells SA Jr. and Santoro M. Targeting the RET pathway in thyroid cancer. Clin Cancer Res 2009;15(23):7119-23.

2.7.5.4 臨床的安全性（2.7.4）

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.

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.

Collett 1999

Collett D. Modelling Survival Data In Medical Research.　London: Chapman & Hall 1999.

deGroot et al 2005

de Groot JWB, Zonnenberg BA, Plukker JTM, et al. Imatinib induces hypothyroidism in patients receiving levothyroxine.　Clin Pharmacol Ther 2005;78:433-8.

Elisei et al 2008

Elisei R, Cosci B, Romei C, Bottici V, Renzini G, Molinaro E, 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):682-7.

Gooley et al 1999

Gooley TA, Leisenring W, Crowley J, Storer BE. Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: New representations of old estimators. Stat Med 1999;18:695-706.

JSCO 2010

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

Kamba and McDonald 2007

Kamba T, McDonald DM.　Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer.　Br J Cancer 2007;96:1788-95.

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.

Oudoux et al 2007

Oudoux A, Salaun PY, Bournaud C, Campion L, Ansquer C, Rousseau C, et al.　Sensitivity and prognostic value of positron emission tomography with F-18-Fluorodeoxyglucose and sensitivity of immunoscintigraphy in patients with medullary thyroid carcinoma treated with anticarcinoembryonic antigen-targeted radioimmunotherapy. J Clin Endocrin Metab 2007; 92(12):4590-4597.

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.

Tam et al 2006

Tam BY, Wei K, Rudge JS, Hoffman J, Holash J, Park S, et al.　VEGF modulates erythropoiesis through regulation of adult hepatic erythropoietin synthesis. Nature Medicine 2006;12(7):793-800.

2.7.6　個々の試験のまとめ

カプレルサ®錠 100 mg

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

目次　　頁

	目次	2
	略語及び専門用語一覧表	18
1	臨床試験一覧表	21
1.1	有効性・安全性の評価資料として提出する臨床試験一覧	21
1.2	バンデタニブの臨床薬理試験プログラム、及び安全性の参考資料として提出する臨床試験一覧	23
2	個々の試験の概要	29
2.1	MTC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（D4200C00058 試験）	29
2.1.1	試験方法	29
2.1.2	試験成績	37
2.1.2.1	症例の内訳	37
2.1.2.2	人口統計学的及びその他の基準値の特性	39
2.1.2.3	有効性の結果	41
2.1.2.4	母集団薬物動態及び薬物動態／薬力学解析の結果	57
2.1.2.4.1	母集団薬物動態解析	58
2.1.2.4.2	母集団薬物動態／薬力学解析	59
2.1.2.5	薬力学の結果	61
2.1.2.5.1	副次評価項目：RET 癌源遺伝子の変異状態	61
2.1.2.6	安全性の結果	61
2.1.2.6.1	曝露状況	61
2.1.2.6.2	有害事象	62
2.1.2.6.2.1	有害事象の分類	62
2.1.2.6.2.2	グループ化事象	65
2.1.2.6.2.3	有害事象の重症度	68
2.1.2.6.2.4	治療に関連する有害事象	69
2.1.2.6.2.5	死亡	69
2.1.2.6.2.6	重篤な有害事象（死亡例を含む）	75
2.1.2.6.2.7	治験薬の投与中止に至った有害事象	94
2.1.2.6.2.8	その他の重要な有害事象	96
2.1.2.6.3	臨床検査値	96
2.1.2.6.3.1	血液学的検査	96
2.1.2.6.3.2	血液生化学的検査	97
2.1.2.6.3.3	尿検査	98
2.1.2.6.4	バイタルサイン、心電図、身体的所見及び安全性に関する他の観察項目	99
2.1.2.6.4.1	バイタルサイン	99
2.1.2.6.4.2	心電図	99
2.1.2.6.4.3	眼科所見	101
2.1.2.6.5	非盲検期における安全性の結果	101

2.1.2.7　結論 102

2.2　MTC 患者を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相試験（D4200C00098 試験） 103
2.2.1　試験方法 103
2.2.2　試験成績 110
2.2.2.1　患者の内訳 110
2.2.2.2　人口統計学的特性及びその他の基準値の特性 110
2.2.2.3　有効性の結果 111
2.2.2.4　薬物動態の結果 112
2.2.2.5　母集団薬物動態及び薬物動態／薬力学解析の結果 114
2.2.2.5.1　母集団薬物動態解析 114
2.2.2.5.2　母集団薬物動態／薬力学解析 115
2.2.2.6　安全性 117
2.2.2.6.1　曝露状況 117
2.2.2.6.2　有害事象 117
2.2.2.6.3　死亡、重篤な有害事象 121
2.2.2.6.4　治験薬の投与中止に至った有害事象及びその他の重要な有害事象 123
2.2.2.6.5　臨床検査値 123
2.2.2.6.6　バイタルサイン・心電図 123
2.2.2.7　結論 123

2.3　MTC 患者を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相試験（D4200C00098 試験：病勢進行又は投与 56 週までの追跡データ） 124
2.3.1　試験方法 124
2.3.2　試験成績 131
2.3.2.1　患者の内訳 131
2.3.2.2　人口統計学的特性及びその他の基準値の特性 131
2.3.2.3　有効性の結果 132
2.3.2.4　薬物動態の結果 135
2.3.2.5　母集団薬物動態及び薬物動態／薬力学解析の結果 136
2.3.2.5.1　母集団薬物動態解析 136
2.3.2.5.2　母集団薬物動態／薬力学解析 137
2.3.2.6　安全性 139
2.3.2.6.1　曝露状況 139
2.3.2.6.2　有害事象 140
2.3.2.6.3　死亡、重篤な有害事象 144
2.3.2.6.4　治験薬の投与中止に至った有害事象及びその他の重要な有害事象 147
2.3.2.6.5　臨床検査値 147
2.3.2.6.6　バイタルサイン・心電図 147
2.3.2.7　結論 147

2.4　MTC 患者を対象とした第Ⅱ相試験（D4200C00008 試験） 149
2.4.1　試験方法 149
2.4.2　試験成績 156
2.4.2.1　症例の内訳 156
2.4.2.2　人口統計学的特性及びその他の基準値の特性 157
2.4.2.3　有効性の結果 158
2.4.2.4　薬物動態-薬力学の検討 162

2.4.2.5　安全性 164
2.4.2.6　曝露状況 164
2.4.2.6.1　有害事象 165
2.4.2.6.2　死亡、重篤な有害事象 169
2.4.2.6.3　治験薬の投与中止に至った有害事象及びその他の重要な有害事象 177
2.4.2.6.4　臨床検査値 179
2.4.2.6.5　バイタルサイン・心電図 179
2.4.2.7　結論 179

2.5　MTC 患者を対象とした第Ⅱ相試験（D4200C00068 試験） 180
2.5.1　試験方法 180
2.5.2　試験成績 189
2.5.2.1　患者の内訳 189
2.5.2.2　人口統計学的特性及びその他の基準値の特性 189
2.5.2.3　有効性の結果 191
2.5.2.4　薬物動態の結果 194
2.5.2.5　薬物動態-薬力学の関連性の検討 195
2.5.2.6　安全性 196
2.5.2.6.1　曝露状況 196
2.5.2.6.2　有害事象 196
2.5.2.6.3　死亡、重篤な有害事象 200
2.5.2.6.4　治験薬の投与中止に至った有害事象及びその他の重要な有害事象 204
2.5.2.6.5　臨床検査値 205
2.5.2.6.6　バイタルサイン・心電図 205
2.5.2.7　結論 206

2.6　MTC 患者を対象とした第Ⅲ相試験（D4200C00088 試験） 207
2.6.1　試験方法 207
2.6.2　試験成績 208
2.6.2.1　患者の内訳 208
2.6.2.2　人口統計学的及びその他の基準値の特性 209
2.6.2.3　安全性の結果 210
2.6.2.3.1　曝露状況 210
2.6.2.3.2　有害事象 211
2.6.2.3.3　死亡 214
2.6.2.3.4　重篤な有害事象 214
2.6.2.3.5　有害事象による中止 214
2.6.2.3.6　臨床検査値、バイタルサイン・心電図 214
2.6.2.4　結論 214

2.7　悪性腫瘍患者を対象とした海外第Ⅰ相臨床試験（D4200C00001 試験） 216
2.7.1　試験方法 216
2.7.2　試験成績 217
2.7.2.1　症例の内訳 217
2.7.2.2　有効性の結果 218
2.7.2.3　薬物動態の結果 219
2.7.2.4　安全性の結果 219

2.7.2.5 結論 221

2.8 固形癌患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験（D4200C00043 試験） 223
2.8.1 試験方法 223
2.8.2 試験成績 224
2.8.2.1 症例の内訳 224
2.8.2.2 有効性の結果 226
2.8.2.3 薬物動態の結果 226
2.8.2.4 安全性の結果 230
2.8.2.5 結論 238

2.9 NSCLC 患者を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験（ゲフィチニブとの比較）（D4200C00003 試験） 239
2.9.1 試験方法 239
2.9.2 試験成績 242
2.9.2.1 症例の内訳 242
2.9.2.2 有効性の結果 243
2.9.2.3 母集団薬物動態解析及び母集団薬物動態／薬力学解析の結果 244
2.9.2.4 安全性の結果 245
2.9.2.5 結論 247

2.10 NSCLC 患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（D4200C00039 試験） 248
2.10.1 試験方法 248
2.10.2 試験成績 249
2.10.2.1 症例の内訳 249
2.10.2.2 有効性の結果 250
2.10.2.3 母集団薬物動態解析及び薬物動態／薬力学解析の結果 251
2.10.2.3.1 本試験における母集団薬物動態解析及び薬物動態／薬力学解析 251
2.10.2.3.2 併合解析における母集団薬物動態解析及び薬物動態／薬力学解析 252
2.10.2.4 安全性の結果 255
2.10.2.5 結論 265

2.11 NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（ドセタキセル併用との比較）（D4200C00032 試験） 266
2.11.1 試験方法 266
2.11.2 試験成績 267
2.11.2.1 症例の内訳 267
2.11.2.2 有効性の結果 271
2.11.2.3 母集団薬物動態解析及び母集団薬物動態／薬力学解析の結果 272
2.11.2.3.1 本試験における母集団薬物動態解析及び薬物動態／薬力学解析 272
2.11.2.3.2 併合解析における母集団薬物動態解析及び薬物動態／薬力学解析 275
2.11.2.4 安全性の結果 280
2.11.2.5 結論 300

2.12 中国人固形悪性腫瘍患者を対象とした海外第Ⅰ相臨床試験（D4200L00004 試験） 301
2.12.1 試験方法 301
2.12.2 試験成績 302

2.12.2.1 症例の内訳 302
2.12.2.2 有効性の結果 303
2.12.2.3 薬物動態の結果 303
2.12.2.4 安全性の結果 304
2.12.2.5 結論 307

2.13 健康男性被験者を対象とした海外第Ⅰ相臨床試験（用量漸増単回投与試験）（D4200C00012 試験） 308
2.13.1 試験方法 308
2.13.2 試験成績 309
2.13.2.1 症例の内訳 309
2.13.2.2 薬物動態の結果 309
2.13.2.3 安全性の結果 311
2.13.2.4 結論 312

2.14 薬物相互作用試験［海外試験］（D4200C00015 試験） 313
2.14.1 試験方法 313
2.14.2 試験成績 316
2.14.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性 316
2.14.2.2 薬物動態 316
2.14.2.3 安全性 318
2.14.2.4 結論 319

2.15 特殊集団を対象とした試験［海外試験］（D4200C00016 試験） 321
2.15.1 試験方法 321
2.15.2 試験成績 322
2.15.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性 322
2.15.2.2 薬物動態 323
2.15.2.3 安全性 324
2.15.2.4 結論 325

2.16 健康被験者を対象とした試験［海外試験］（D4200C00021 試験） 326
2.16.1 試験方法 326
2.16.2 試験成績 328
2.16.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性 328
2.16.2.2 薬力学的評価 329
2.16.2.3 薬物動態 331
2.16.2.4 安全性 331
2.16.2.5 結論 331

2.17 特殊集団を対象とした試験［海外試験］（D4200C00022 試験） 333
2.17.1 試験方法 333
2.17.2 試験成績 334
2.17.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性 334
2.17.2.2 薬物動態 335
2.17.2.3 安全性 337
2.17.2.4 結論 338

2.18 食事の影響試験［海外試験］（D4200C00024 試験） 339

2.18.1 試験方法 339
2.18.2 試験成績 340
2.18.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性 340
2.18.2.2 薬物動態 341
2.18.2.3 安全性 342
2.18.2.4 結論 343
2.19 [^{14}C]-バンデタニブを用いた薬物動態の検討［海外試験］（D4200C00025 試験） 344
2.19.1 試験方法 344
2.19.2 試験成績 344
2.19.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性 344
2.19.2.2 薬物動態 345
2.19.2.3 安全性 347
2.19.2.4 結論 347
2.20 リファンピシン（CYP3A4 誘導薬）との薬物相互作用試験［海外試験］（D4200C00026 試験） 349
2.20.1 試験方法 349
2.20.2 試験成績 350
2.20.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性 350
2.20.2.2 薬物動態 351
2.20.2.3 安全性 352
2.20.2.4 結論 353
2.21 異なる製剤での薬物動態試験［海外試験］（D4200C00030 試験） 354
2.21.1 試験方法 354
2.21.2 試験成績 356
2.21.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性 356
2.21.2.2 薬物動態 357
2.21.2.3 安全性 358
2.21.2.4 結論 358
2.22 薬物相互作用試験［海外試験］（D4200C00100 試験） 359
2.22.1 試験方法 359
2.22.2 試験成績 361
2.22.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性 361
2.22.2.2 薬物動態 361
2.22.2.3 安全性 362
2.22.2.4 結論 362
2.23 オメプラゾール又はラニチジンとの薬物相互作用試験［海外試験］（D4200C00101 試験） 364
2.23.1 試験方法 364
2.23.2 試験成績 365
2.23.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性 365
2.23.2.2 薬物動態 366
2.23.2.3 安全性 367
2.23.2.4 結論 367

2.24 メトホルミンとの薬物相互作用試験［海外試験］（D4200C00102 試験）....368
2.24.1 試験方法....368
2.24.2 試験成績....369
2.24.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性....369
2.24.2.2 薬物動態....369
2.24.2.3 安全性....370
2.24.2.4 結論....371
2.25 ミダゾラムとの薬物相互作用試験［海外試験］（D4200C00103 試験）....372
2.25.1 試験方法....372
2.25.2 試験成績....373
2.25.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性....373
2.25.2.2 薬物動態....374
2.25.2.3 安全性....374
2.25.2.4 結論....375
2.26 NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（ペメトレキセド併用との比較）（D4200C00036 試験）....376
2.26.1 試験方法....376
2.26.2 試験成績....377
2.26.2.1 症例の内訳....377
2.26.2.2 有効性の結果....379
2.26.2.3 母集団薬物動態解析及び母集団薬物動態／薬力学解析の結果....380
2.26.2.4 安全性の結果....380
2.26.2.5 結論....386
2.27 NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（エルロチニブとの比較）（D4200C00057 試験）....387
2.27.1 試験方法....387
2.27.2 試験成績....388
2.27.2.1 症例の内訳....388
2.27.2.2 有効性の結果....390
2.27.2.3 母集団薬物動態解析及び母集団薬物動態／薬力学解析の結果....390
2.27.2.4 安全性の結果....393
2.27.2.5 結論....398

表目次

表 1 有効性・安全性の評価資料として提出する臨床試験一覧....21
表 2 バンデタニブの臨床薬理試験プログラム、及び安全性の参考資料として提出する臨床試験一覧....23
表 3 試験方法の概要（D4200C00058 試験）....29
表 4 主な検査・観察項目と試験スケジュール（盲検期）....34

表 5　主な検査・観察項目と試験スケジュール（疾患進行後の非盲検期）……36
表 6　人口統計学的及びその他の基準値の特性（FAS）……39
表 7　無増悪生存期間（PFS）（FAS）……42
表 8　各時点（6 ヵ月、1 年、2 年）における PFS (FAS)……42
表 9　PFS の感度分析の結果―解析法……44
表 10　PFS の感度分析の結果―PFS の算出条件（FAS）……45
表 11　客観的奏効率（ORR）（FAS）……47
表 12　客観的腫瘍縮小効果（FAS）……48
表 13　ORR の感度分析（FAS）……49
表 14　病勢コントロール率（DCR）（FAS）……49
表 15　DCR の感度分析（FAS）……50
表 16　全生存期間（OS）……52
表 17　OS の感度分析の結果―解析法……53
表 18　生化学的反応（カルシトニン〔CTN〕）（FAS）……54
表 19　CTN の生化学的最良総合効果（FAS）……54
表 20　生化学的反応（CEA）（FAS）……54
表 21　CEA の生化学的最良総合効果（FAS）……55
表 22　疼痛が悪化するまでの期間（FAS）……55
表 23　疼痛が悪化するまでの期間の感度分析の結果（FAS）……56
表 24　血漿中バンデタニブ濃度の 1 次吸収 2-コンパートメントモデルにおけるパラメータ推定値……58
表 25　QTc 間隔（Bazett 法による補正値）の E_{max} モデルにおけるパラメータ推定値……60
表 26　盲検期間中における有害事象の分類別発現例数（安全性解析対象集団）……63
表 27　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）……64
表 28　盲検期間中のグループ化事象発現例数（安全性解析対象集団）……65
表 29　死亡の要約（安全性解析対象集団）……69
表 30　盲検期間中の死亡に至った重篤な有害事象（安全性解析対象集団）……70
表 31　死亡例の詳細……71
表 32　重篤な有害事象（死亡例を含む）（盲検期、安全性解析対象集団）……75
表 33　治験担当医師により因果関係ありと判断された重篤な有害事象（死亡例以外）の詳細（盲検期、安全性解析対象集団）……79
表 34　治験薬の投与中止に至った有害事象（盲検期、安全性解析対象集団）……95
表 35　盲検期及び盲検期後における QTc 延長発現数（安全性解析対象集団）……100
表 36　試験方法の概略（D4200C00098 試験）……103
表 37　主な検査・観察項目と試験スケジュール……108
表 38　患者の内訳……110
表 39　人口統計学的特性（安全性解析対象集団）……110
表 40　客観的奏効率（ORR）（有効性解析対象集団）……111
表 41　最良総合効果（有効性解析対象集団）……112
表 42　57 日目におけるバンデタニブ血漿中濃度（ng/mL）（薬物動態解析集団）……112

表 43 57 日目におけるバンデタニブの血漿薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団）.....113
表 44 血漿中バンデタニブ濃度の 1 次吸収 2-コンパートメントモデルにおけるパラメータ推定値（データカットオフ日：2013 年 12 月 10 日）.....115
表 45 QTc 間隔（Bazett 法による補正値）の E_{max} モデル（ベースモデル）におけるパラメータ推定値（データカットオフ日：2013 年 12 月 10 日）.....116
表 46 バンデタニブの曝露状況（安全性解析対象集団）.....117
表 47 有害事象の分類別発現例数（安全性解析対象集団）.....118
表 48 SOC 別及び PT 別のすべての有害事象（安全性解析対象集団）.....118
表 49 SOC 別及び PT 別の重篤な有害事象（安全性解析対象集団）.....121
表 50 重篤な有害事象の詳細.....122
表 51 試験方法の概略（D4200C00098 試験）.....124
表 52 主な検査・観察項目と試験スケジュール.....129
表 53 患者の内訳.....131
表 54 人口統計学的特性（安全性解析対象集団）.....132
表 55 客観的奏効率（ORR）（有効性解析対象集団）.....133
表 56 最良総合効果（有効性解析対象集団）.....133
表 57 病勢進行の要約（有効性解析対象集団）.....134
表 58 57 日目におけるバンデタニブ血漿中濃度（ng/mL）（薬物動態解析集団）.....135
表 59 57 日目におけるバンデタニブの血漿薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団）.....135
表 60 血漿中バンデタニブ濃度の 1 次吸収 2-コンパートメントモデルにおけるパラメータ推定値（データカットオフ日：2014 年 7 月 22 日）.....137
表 61 QTc 間隔（Bazett 法による補正値）の E_{max} モデル（ベースモデル）におけるパラメータ推定値（データカットオフ日：2014 年 7 月 22 日）.....138
表 62 バンデタニブの曝露状況（安全性解析対象集団）.....139
表 63 有害事象の分類別発現例数（安全性解析対象集団）.....140
表 64 SOC 別及び PT 別のすべての有害事象（安全性解析対象集団）.....141
表 65 SOC 別及び PT 別の重篤な有害事象（安全性解析対象集団）.....144
表 66 重篤な有害事象の詳細.....145
表 67 試験方法の概略（D4200C00008 試験）.....149
表 68 検査・観察項目と試験スケジュール.....153
表 69 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性（全患者）.....157
表 70 客観的奏効率（ORR）（ITT）.....159
表 71 病勢進行の割合（ITT）.....159
表 72 奏効期間と病勢コントロール期間（ITT）.....160
表 73 カルシトニンレベルによる生化学的奏効（ITT）.....160
表 74 病勢コントロール率（ITT）.....161
表 75 WHO PS のベースラインから 24 週後の変化（ITT）.....161
表 76 血漿中バンデタニブ濃度の 1 次吸収 2-コンパートメントモデルにおけるパラメータ推定値.....162
表 77 QTc 間隔のシグモイド E_{max} モデルにおけるパラメータ推定値.....163

表 78 全般的な曝露状況（安全性解析対象集団）.....164
表 79 有害事象の分類別発現例数（安全性解析対象集団）.....165
表 80 10%以上の患者で発現した SOC 別及び PT 別の有害事象発現例数（安全性解析対象集団）.....166
表 81 疾患進行以外の原因による死亡例一覧.....170
表 82 死亡以外の重篤な有害事象（安全性解析対象集団）.....170
表 83 死亡例の詳細.....172
表 84 重篤な有害事象の詳細.....173
表 85 有害事象による治験薬投与中止例一覧（安全性解析対象集団）.....178
表 86 試験方法の概略（D4200C00068 試験）.....180
表 87 主な検査・観察項目と試験スケジュール.....184
表 88 病勢進行後バンデタニブ 300 mg 投与期間の評価観察スケジュール.....187
表 89 患者の内訳（FAS）.....189
表 90 人口統計学的及びその他の基準値の特性（FAS）.....190
表 91 バンデタニブ 100 mg による客観的奏効率（FAS）.....191
表 92 データカットオフ（2008 年 1 月 31 日）時点における病勢進行の要約（FAS）.....192
表 93 バンデタニブ 100 mg 投与例における奏効期間と病勢コントロール期間の要約（FAS）.....193
表 94 バンデタニブ 100 mg 投与例における客観的奏効と CTN 生化学的反応（FAS）.....193
表 95 バンデタニブ 100 mg 投与例における客観的奏効と CEA 生化学的反応（FAS）.....194
表 96 血漿中バンデタニブ濃度の 1 次吸収 1-コンパートメントモデルにおけるパラメータ推定値.....194
表 97 QTc 間隔の E_{max} モデルにおけるパラメータ推定値.....195
表 98 バンデタニブの全般的な曝露状況（安全性解析対象集団）.....196
表 99 有害事象の分類別発現例数（安全性解析対象集団）.....197
表 100 SOC 別及び PT 別の有害事象発現例数（安全性解析対象集団）.....197
表 101 CTCAE グレード 3 以上の SOC 別及び PT 別有害事象（安全性解析対象集団）.....200
表 102 死亡に至った重篤な有害事象.....202
表 103 死亡以外の重篤な有害事象.....202
表 104 死亡例の詳細.....203
表 105 重篤な有害事象の詳細.....203
表 106 バイタルサインの臨床的に意味のある可能性がある変化を示した患者の割合（安全性解析対象集団）.....205
表 107 QTc のベースラインからの変化（安全性解析対象集団）.....206
表 108 試験方法の概略（D4200C00088 試験）.....207
表 109 患者の内訳（全患者）.....208
表 110 人口統計学的及びその他の基準値の特性（FAS）.....209
表 111 曝露期間（安全性解析対象集団）.....211
表 112 CTCAE グレード 2 以上の有害事象が発現するまでの時間の割合（安全性解析対象集団）.....212
表 113 有害事象の要約（安全性解析対象集団）.....212

表 114　いずれかの投与群で 10%を越える患者で発現した有害事象発現例数（%）（安全性解析対象集団）....213
表 115　試験方法の概略（D4200C00001 試験）....216
表 116　症例の内訳及び人口統計学的特性....217
表 117　有害事象の分類別発現例数（安全性解析対象集団）....220
表 118　治験薬との関連性ありと判断された有害事象の要約（安全性解析対象集団）....220
表 119　試験方法の概略（D4200C00043 試験）....223
表 120　人口統計学的及び他の基準値の特性....225
表 121　総合効果（NSCLC 患者全例）....226
表 122　バンデタニブを 100～400 mg の用量で単回経口投与したときの薬物動態パラメータ（平均±標準偏差）....227
表 123　バンデタニブを 100～400 mg の用量で 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータ（平均±標準偏差）....230
表 124　有害事象の分類別発現例数（安全性解析対象集団）....231
表 125　有害事象の要約（発現率≥10%）（安全性解析対象集団）....232
表 126　死亡以外の重篤な有害事象....234
表 127　有害事象による中止例....236
表 128　試験方法の概略（D4200C00003 試験）....239
表 129　人口統計学的及び他の基準値の特性....242
表 130　血漿中バンデタニブ濃度の 1 次吸収 1-コンパートメントモデルにおけるパラメータ推定値....244
表 131　QTc 間隔の E_{max} モデルにおけるパラメータ推定値....245
表 132　有害事象の分類別発現例数（安全性解析対象集団）....246
表 133　有害事象の要約（発現率≥20%）（安全性解析対象集団）....247
表 134　試験方法の概略（D4200C00039 試験）....248
表 135　人口統計学的及び他の基準値の特性....249
表 136　客観的奏効率（ORR）....250
表 137　QTc 間隔の E_{max} モデルにおけるパラメータ推定値....252
表 138　血漿中バンデタニブ濃度の 1 次吸収 1-コンパートメントモデルにおけるパラメータ推定値....253
表 139　QTc 間隔の E_{max} モデルにおけるパラメータ推定値....254
表 140　有害事象の分類別発現例数（安全性解析対象集団）....255
表 141　有害事象の要約（発現率≥10%）（安全性解析対象集団）....256
表 142　死亡に至る重篤な有害事象....257
表 143　死亡以外の重篤な有害事象....258
表 144　有害事象による中止例....260
表 145　呼吸器に関連した有害事象....262
表 146　試験方法の概略（D4200C00032 試験）....266
表 147　人口統計学的及び他の基準値の特性（全集団、FAS）....268
表 148　人口統計学的及び他の基準値の特性（日本人集団、FAS）....270
表 149　無増悪生存期間（PFS）（全集団、FAS）....271
表 150　血漿中バンデタニブ濃度の 1 次吸収 2-コンパートメントモデルにおけるパラメータ推定値....272
表 151　QTc 間隔の E_{max} モデルにおけるパラメータ推定値....274

表 152 血漿中バンデタニブ濃度の 1 次吸収 2-コンパートメントモデルにおけるパラメータ推定値 275
表 153 QTc 間隔（Bazett 法による補正値）の E_{max} モデルにおけるパラメータ推定値 277
表 154 バンデタニブを単独投与したとき及びドセタキセルと併用投与したときの薬物動態パラメータ（日本人集団、薬物動態サブグループ） 279
表 155 有害事象の分類別発現例数（全集団、安全性解析対象集団） 280
表 156 有害事象の分類別発現例数（日本人集団、安全性解析対象集団） 281
表 157 有害事象の要約（発現率>10%）（全集団、安全性解析対象集団） 281
表 158 有害事象の要約（発現率≥10%）（日本人集団、安全性解析対象集団） 282
表 159 死亡に至る重篤な有害事象の要約（全集団、安全性解析対象集団） 284
表 160 死亡に至る重篤な有害事象の要約（日本人集団、安全性解析対象集団） 286
表 161 重篤な有害事象の要約（発現率>2%）（全集団、安全性解析対象集団） 287
表 162 重篤な有害事象の要約（日本人集団、安全性解析対象集団） 287
表 163 有害事象によるバンデタニブ/プラセボ中止例の要約（発現率>1%）（全集団、安全性解析対象集団） 289
表 164 有害事象によるバンデタニブ/プラセボ中止例の要約（日本人集団、安全性解析対象集団） 290
表 165 CTCAE グレード 3 以上の有害事象の要約（発現率>2%）（全集団、安全性解析対象集団） 291
表 166 CTCAE グレード 3 以上の有害事象の要約（日本人集団、安全性解析対象集団） 292
表 167 試験方法の概略（D4200L00004 試験） 301
表 168 人口統計学的及び他の基準値の特性 302
表 169 バンデタニブ 100～300 mg の用量で単回投与（投与 1 日目）及び定常状態（投与 43 日目）まで投与したときのバンデタニブの薬物動態パラメータ 303
表 170 有害事象の分類別発現例数（安全性解析対象集団） 305
表 171 有害事象の要約（安全性解析対象集団） 305
表 172 試験方法の概略（D4200C00012 試験） 308
表 173 バンデタニブを投与したときの用量別の血漿中薬物動態パラメータのまとめ 310
表 174 バンデタニブを投与したときの用量別の尿中薬物動態パラメータのまとめ 310
表 175 有害事象の分類別発現例数 311
表 176 有害事象の要約（発現件数≥2） 311
表 177 試験方法の概略（D4200C00015 試験） 313
表 178 検査・観察項目と試験スケジュール 315
表 179 人口統計学的特性 316
表 180 バンデタニブの体内動態に対するイトラコナゾールの影響 317
表 181 バンデタニブを単独投与又はイトラコナゾールと併用投与したときのバンデタニブの薬物動態パラメータ 317

表 182 イトラコナゾール及びヒドロキシ・イトラコナゾールの薬物動態パラメータ 318
表 183 有害事象の要約 318
表 184 器官別大分類別及び基本語別の有害事象発現例数及び発現件数 319
表 185 試験方法の概略（D4200C00016 試験） 321
表 186 被験者の内訳及び人口統計学的特性 322
表 187 健康被験者及び肝機能障害者のバンデタニブの AUC 及び C_{max} の比較（薬物動態解析集団） 323
表 188 試験方法の概略（D4200C00021 試験） 326
表 189 人口統計学的特性 329
表 190 QTc（Bazett 補正）及び QTc のベースラインからの変化量[a]（Phase B） 330
表 191 フェーズ B における 6 時間 15 分、6 時間 30 分と 7 時間の QTc（Bazett 補正） 330
表 192 試験方法の概略（D4200C00022 試験） 333
表 193 人口統計学的特性 334
表 194 非結合型バンデタニブの AUC、C_{max} 及び CL/F の幾何最小二乗平均の比（90%信頼区間） 335
表 195 腎機能が正常な健康被験者及び重症度が異なる（軽度、中等度及び重度）腎機能障害者におけるバンデタニブの薬物動態パラメータの幾何最小二乗平均（CV%） 336
表 196 試験方法の概略（D4200C00024 試験） 339
表 197 人口統計学的特性 341
表 198 食後投与及び空腹時投与したときのバンデタニブの AUC 及び C_{max} 341
表 199 バンデタニブの AUC 及び C_{max} の個体内変動 342
表 200 有害事象の要約 342
表 201 有害事象の発現例数及び発現件数 343
表 202 試験方法の概略（D4200C00025 試験） 344
表 203 人口統計学的特性 345
表 204 バンデタニブの薬物動態パラメータ 345
表 205 [^{14}C]-バンデタニブを単回経口投与後の尿及び糞中放射能排泄率 347
表 206 試験方法の概略（D4200C00026 試験） 349
表 207 被験者の内訳及び人口統計学的特性 350
表 208 バンデタニブの $AUC_{(0\text{-}504)}$ 及び C_{max} に対するリファンピシンの影響（薬物動態解析集団） 352
表 209 試験方法の概略（D4200C00030 試験） 354
表 210 人口統計学的特性 357
表 211 製剤別バンデタニブの AUC、C_{max} 及び $t_{½}$ の要約 357
表 212 試験方法の概略（D4200C00100 試験） 359
表 213 人口統計学的特性 361
表 214 ジゴキシンの薬物動態パラメータの解析結果（主要評価項目） 362
表 215 試験方法の概略（D4200C00101 試験） 364
表 216 被験者の内訳 365
表 217 人口統計学的特性 366

表 218 グループ 1（バンデタニブ単独投与及びオメプラゾール併用投与）におけるバンデタニブの薬物動態パラメータの解析結果 366
表 219 グループ 2（バンデタニブ単独投与及びラニチジン併用投与）におけるバンデタニブの薬物動態パラメータの解析結果 367
表 220 試験方法の概略（D4200C00102 試験） 368
表 221 人口統計学的特性 369
表 222 主要なメトホルミンの薬物動態パラメータの解析結果 370
表 223 試験方法の概略（D4200C00103 試験） 372
表 224 人口統計学的特性 373
表 225 ミダゾラムの薬物動態パラメータの統計解析結果 374
表 226 試験方法の概略（D4200C00036 試験） 376
表 227 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS） 377
表 228 有効性の結果（FAS） 379
表 229 有害事象の分類別発現例数（安全性解析対象集団） 380
表 230 有害事象の要約（発現率>10%）（安全性解析対象集団） 381
表 231 死亡に至る重篤な有害事象の要約（安全性解析対象集団） 382
表 232 重篤な有害事象の要約（発現率>2%）（安全性解析対象集団） 384
表 233 有害事象によるバンデタニブ/プラセボ中止例の要約（発現率>1%）（安全性解析対象集団） 384
表 234 試験方法の概略（D4200C00057 試験） 387
表 235 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS） 388
表 236 有効性の結果 (FAS) 390
表 237 血漿中バンデタニブ濃度の 1 次吸収 2-コンパートメントモデルにおけるパラメータ推定値 391
表 238 QTc 間隔（Bazett 法による補正値）の E_{max} モデルにおけるパラメータ推定値 392
表 239 有害事象の分類別発現例数（安全性解析対象集団） 393
表 240 有害事象の要約（発現率>10%）（安全性解析対象集団） 394
表 241 死亡に至る重篤な有害事象の要約（安全性解析対象集団） 395
表 242 重篤な有害事象の要約（発現率>1%）（安全性解析対象集団） 396
表 243 有害事象によるバンデタニブ/エルロチニブ中止例の要約（発現率>1%）（安全性解析対象集団） 397

図目次

図 1 試験のフローチャート 33
図 2 症例の内訳 38
図 3 PFS の Kaplan-Meier プロット（FAS） 43
図 4 PFS のサブグループ解析のフォレストプロット—基準値特性及び病状（FAS） 46
図 5 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（FAS） 46
図 6 奏効期間（DOR）の Kaplan-Meier プロット（FAS） 51

図 7　全生存期間（OS）の Kaplan-Meier プロット（FAS）.....52
図 8　疼痛が悪化するまでの期間の Kaplan-Meier プロット（FAS）.....56
図 9　血漿中バンデタニブ濃度（予測値）に対する QTc 間隔（Bazett 法による補正値、観測値）との関係.....60
図 10　バンデタニブ群における減量及び投与中止理由.....62
図 11　試験のフローチャート.....107
図 12　血漿中バンデタニブ濃度（予測値）に対する QTc 間隔（Bazett 法による補正値、観測値）との関係（データカットオフ日：2013 年 12 月 10 日）.....116
図 13　試験のフローチャート.....128
図 14　PFS の Kaplan-Meier プロット（有効性解析対象集団）.....134
図 15　血漿中バンデタニブ濃度（予測値）に対する QTc 間隔（Bazett 法による補正値、観測値）との関係（データカットオフ日：2014 年 7 月 22 日）.....138
図 16　症例の内訳.....156
図 17　血漿中バンデタニブ濃度（予測値）に対する QTc 間隔（観測値）との関係.....163
図 18　試験デザインのフローチャート.....183
図 19　血漿中バンデタニブ濃度（予測値）に対する QTc 間隔（観測値）との関係.....195
図 20　症例の内訳.....225
図 21　バンデタニブを 100～400 mg の用量で単回経口投与したときの血漿中バンデタニブ濃度推移（平均±標準偏差）.....227
図 22　バンデタニブを 100～400 mg の用量で単回経口投与したときのバンデタニブの曝露量（C_{max} 及び AUC）と用量との関係.....228
図 23　バンデタニブを 100～400 mg の用量で 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したときのトラフ血漿中バンデタニブ濃度（正規表示、平均±標準偏差）.....229
図 24　バンデタニブを 100～400 mg の用量で 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したときの第 28 日における血漿中バンデタニブ濃度推移（正規表示、平均±標準偏差）.....230
図 25　血漿中バンデタニブ濃度（予測値）に対する QTc 間隔（観測値）との関係.....245
図 26　予測血漿中バンデタニブ濃度に対する QTc の観測値及び予測値.....251
図 27　血漿中バンデタニブ濃度（予測値）に対する QTc 間隔（観測値）との関係.....254
図 28　血漿中バンデタニブ濃度（予測値）に対する QTc 間隔（Bazett 法による補正、観測値）との関係.....274
図 29　血漿中バンデタニブ濃度（予測値）に対する QTc 間隔（Bazett 法による補正，観測値）との関係.....277
図 30　試験のフローチャート.....314
図 31　健康被験者並びに Child-Pugh 分類に基づき判定した軽度、中等度及び重度肝機能障害者におけるバンデタニブの AUC（薬物動態解析集団）.....324
図 32　試験のフローチャート.....328

図 33　クレアチニンクリアランスに対する非結合型バンデタニブの対数変換したAUCのプロット 336
図 34　試験のフローチャート 340
図 35　血漿中バンデタニブ濃度、血漿中総放射能濃度及び全血中総放射能濃度の推移（幾何平均値±標準偏差） 346
図 36　被験者毎の $AUC_{(0\text{-}504)}$及び C_{max}の比（リファンピシン併用／バンデタニブ単独）（薬物動態解析集団） 351
図 37　試験のフローチャート 356
図 38　試験のフローチャート 360
図 39　血漿中バンデタニブ濃度（予測値）に対するQTc間隔（Bazett法による補正、観測値）との関係 392

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
A_e	尿中排泄率
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニン・アミノトランスフェラーゼ
ANOVA	分散分析
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC / $AUC_{0-\infty}$	投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-t}	投与後 0 時間から定量限界以上の最終濃度測定可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-24}	投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
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
BMI	body mass index
BSA	体表面積
BUN	血中尿素
CEA	癌胎児性抗原
C_{inf}	静脈内持続投与終了時点の血漿中濃度
CL	全身クリアランス
CL/F	見かけの経口クリアランズ
CL_R	腎クリアランス
CL_{ss}/F	定常状態における経口クリアランス
C_{max}	最高血漿中濃度
C_{min}	最低血漿中濃度
CR	完全奏効（RECIST）
CRCL	クレアチニンクリアランス
$C_{ss,av}$	定常状態における平均血漿中濃度
$C_{ss, max}$	定常状態における最高血漿中濃度
$C_{ss, min}$	定常状態における最低血漿中濃度
CT	コンピュータ断層撮影
CTC	共通毒性基準
CTCAE	有害事象共通用語規準 3.0 版（米国立衛生研究所・米国国立がん研究所）
CTN	カルシトニン
CV	変動係数
CYP3A4	チトクロム P450 3A4
DCE-MRI	ダイナミック造影磁気共鳴撮影
DCR	病勢コントロール率
DLT	用量制限毒性
DOR	奏効期間

略語及び専門用語	用語の説明
EC_{50}	50%効果濃度
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group のパフォーマンスステータス
EGFR	上皮増殖因子受容体
E_{max}	最大効果
e.o.d	隔日投与
FACIT-D	慢性疾患療法の機能的評価（下痢）
FACT-G	癌治療の機能的評価
FACT-L	肺癌治療の機能的評価
FAS	最大解析対象集団
F_e	尿中排泄率
FMTC	家族性甲状腺髄様癌
ICH	国際ハーモナイゼーション会議
ILD	間質性肺疾患
INR	国際標準化比
ITT	Intent-to-treat
K_a	吸収速度定数
LBBB	左脚ブロック
LCS	肺癌サブスケール
LCSS	疾患関連症状
MedDRA	ICH 国際医薬品用語集
MEN2a	多発性内分泌腺腫症 2a 型
MEN2b	多発性内分泌腺腫症 2b 型
MRI	磁気共鳴画像
MTC	甲状腺髄様癌
MTD	最大耐量
NA	該当せず
NE	評価せず
NSCLC	非小細胞肺癌
NYHA	ニューヨーク心臓協会
OCT2	有機カチオン輸送体 2
od	1 日 1 回投与
ORR	客観的奏効率
OS	全生存期間
PD	病勢進行（RECIST）
PET	ポジトロン放射断層撮影
PFS	無増悪生存期間
PR	部分奏効（RECIST）
PRO	被験者の自己評価による医療効果
PT	基本語
Q/F	コンパートメント間クリアランス
QoL	生活の質
QTc	補正 QT 間隔

略語及び専門用語	用語の説明
R_{ac}	累積係数
RECIST	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
SD	安定（RECIST）
SOC	器官別大分類
$t_{½}$	消失半減期
TDPS	WHO perfprmance status 悪化までの期間
TDS	疾患関連症状が悪化するまでの期間
t_{max}	薬物投与後の最高濃度又は最大反応到達時間
TSH	甲状腺刺激ホルモン
$t_{ss\ max}$	定常状態における最高血漿中濃度到達時間
TTP	無増悪期間
TWP	疼痛が悪化するまでの期間
V_1/F	中央コンパートメントにおける分布容積
V_2/F	末梢コンパートメントにおける分布容積
V_{ss}/F	経口投与後の定常状態における分布容積
VEGF	血管内皮増殖因子
VEGFR	血管内皮増殖因子受容体
V_{ss}	定常状態分布容積
WHO PS	世界保健機関のパフォーマンスステータス
ZD6474	バンデタニブ
λ_z	終末相における消失速度定数

1　臨床試験一覧表

1.1　有効性・安全性の評価資料として提出する臨床試験一覧

表 1　有効性・安全性の評価資料として提出する臨床試験一覧

試験の相	試験番号 実施国	試験報告書を添付した場所	試験の主要目的	試験デザイン及び 対照の種類	治験薬用法・用量	割付例数又は組入れ例数	健康被験者又は診断疾患名	投与期間	試験の進行状況・報告書の種類
国際共同 第Ⅲ相	D4200C00058 米国他 計 23 カ国	5.3.5.1.1	有効性 安全性	プラセボ対照 無作為化 二重盲検	バンデタニブ 300 mg 1 日 1 回経口投与	331 例 （バンデタニブ投与 231 例）	MTC（遺伝性及び散発性）	病勢進行又はその他の中止基準に該当するまで	完了 完全な報告書
国内 第Ⅰ/Ⅱ相	D4200C00098 日本	5.3.5.2.1* 5.3.5.2.5**	有効性 安全性	非対照 単群 非盲検 非無作為化	バンデタニブ 300 mg 1 日 1 回経口投与	14 例	MTC（遺伝性及び散発性）	病勢進行又はその他の中止基準に該当するまで	完了 完全な報告書
国際共同 第Ⅱ相	D4200C00008 米国及びフランス	5.3.5.2.2	有効性 安全性	非対照 単群 非盲検 2 期	バンデタニブ 300 mg 1 日 1 回経口投与	30 例	遺伝性 MTC	病勢進行又はその他の中止基準に該当するまで	完了 完全な報告書

表 1　　有効性・安全性の評価資料として提出する臨床試験一覧

試験の相	試験番号 実施国	試験報告書を添付した場所	試験の主要目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬用法・用量	割付例数又は組入れ例数	健康被験者又は診断疾患名	投与期間	試験の進行状況・報告書の種類
国際共同 第Ⅱ相	D4200C00068 オーストラリア他 計 8 カ国	5.3.5.2.3	有効性 安全性	非対照 単群 非盲検	バンデタニブ 100 mg 1 日 1 回経口投与	19 例	遺伝性 MTC	病勢進行又はその他の中止基準に該当するまで	完了 完全な報告書

MTC：甲状腺髄様癌

*　主要目的である安全性評価のためのデータカットオフ（最後に登録された患者が治験薬の少なくとも投与開始日から 24 週を経過した時点）におけるデータに基づいて作成された試験報告書

**　副次的目的である有効性について、PFS 等のさらなる知見を得るため、投与継続症例のすべてが病勢進行又は投与 56 週に達するまで（いずれか早い方）追跡したデータに基づいて作成された試験報告書

1.2　バンデタニブの臨床薬理試験プログラム、及び安全性の参考資料として提出する臨床試験一覧

表 2　バンデタニブの臨床薬理試験プログラム、及び安全性の参考資料として提出する臨床試験一覧

試験の相	試験番号 実施国	試験報告書を添付した場所	試験の主要目的	試験デザイン及び 対照の種類	治験薬用法・用量	割付例数又は組入れ例数	健康被験者又は診断疾患名	投与期間	試験の進行状況・報告書の種類
国際共同 第Ⅲ相	D4200C00088 イタリア他 計 20 カ国	5.3.5.2.4	安全性	非盲検 無作為化	バンデタニブ 300 mg 1 日 1 回経口投与	205 例	MTC（遺伝性及び散発性）	52 週間	完了 完全な報告書
海外 第 I 相	D4200C00001 米国及びオーストラリア	5.3.3.2.1	忍容性 薬物動態 有効性	非対照 単独療法試験 非盲検 用量漸増	バンデタニブ 50 mg,　100 mg, 200 mg,　300 mg, 500 mg, 600 mg 1 日 1 回経口投与	77 例 （300 mg 群 25 例）	悪性腫瘍患者	病勢進行又はその他の中止基準に該当するまで	完了 完全な報告書
国内 第 I 相	D4200C00043 日本	5.3.3.2.2	忍容性 薬物動態 有効性	非対照 単独療法試験 非盲検 非無作為化 用量漸増	バンデタニブ 100 mg,　200 mg, 300 mg, 400 mg 1 日 1 回経口投与	18 例 （300 mg 群 6 例）	固形癌、悪性腫瘍患者	病勢進行又はその他の中止基準に該当するまで	完了 完全な報告書

表 2　　バンデタニブの臨床薬理試験プログラム、及び安全性の参考資料として提出する臨床試験一覧

試験の相	試験番号 実施国	試験報告書を添付した場所	試験の主要目的	試験デザイン及び 対照の種類	治験薬用法・用量	割付例数又は組入れ例数	健康被験者又は診断疾患名	投与期間	試験の進行状況・報告書の種類
海外 第Ⅱ相	D4200C00003 米国他 計 6 カ国	5.3.5.1.3	薬物動態 薬力学	二重盲検 無作為化	バンデタニブ 300 mg 1 日 1 回投与 ゲフィチニブ 250 mg 1 日 1 回投与	168 例 （300 mg 群 83 例）	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	病勢進行又はその他の中止基準に該当するまで	完了 完全な報告書
国内 第Ⅱ相	D4200C00039 日本	5.3.5.1.2	有効性 安全性	無作為化 非対照 単独療法試験 二重盲検 並行群間	バンデタニブ 100 mg, 200 mg, 300 mg 1 日 1 回経口投与	53 例 （300 mg 群 18 例）	局所進行又は転移性 NSCLC 患者	病勢進行又はその他の中止基準に該当するまで	完了 完全な報告書
国際共同 第Ⅲ相	D4200C00032 中国他 計 25 カ国 (日本を含む)	5.3.5.1.4	有効性 安全性	無作為化 プラセボ対照 併用療法試験 二重盲検 並行群間	バンデタニブ 100 mg 1 日 1 回経口投与 ドセタキセル 75 mg/m^2 (日本は 60 mg/m^2) 21 日ごとに 1 回静脈内投与	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	局所進行又は転移性 NSCLC 患者	病勢進行又はその他の中止基準に該当するまで	完了 完全な報告書

表 2　　バンデタニブの臨床薬理試験プログラム、及び安全性の参考資料として提出する臨床試験一覧

試験の相	試験番号 実施国	試験報告書を添付した場所	試験の主要目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬用法・用量	割付例数又は組入れ例数	健康被験者又は診断疾患名	投与期間	試験の進行状況・報告書の種類
海外 第Ⅰ相	D4200L00004 中国	5.3.3.2.3	薬物動態 薬力学 安全性	非盲検 用量漸増	バンデタニブ 100 mg e.o.d 隔日投与 バンデタニブ 100 mg, 300 mg od 1 日 1 回投与	36 例 （300 mg od 群 12 例）	中国人固形悪性腫瘍患者	病勢進行又はその他の中止基準に該当するまで	完了 完全な報告書
海外 第Ⅰ相	D4200C00012 英国	5.3.3.1.1	薬物動態 安全性	二重盲検 無作為化 プラセボ対照 用量漸増	バンデタニブ 300 mg, 400 mg, 800 mg, 1200 mg 経口投与	23 例 （300 mg 群 6 例）	男性健康被験者	1 日	完了 完全な報告書
海外 第Ⅰ相	D4200C00015 フランス	5.3.3.4.1	薬物動態 安全性	無作為化 非盲検 2 期 クロスオーバー	バンデタニブ 300 mg 経口投与 イトラコナゾール 200 mg 1 日 1 回経口投与	16 例	男性健康被験者	1 日	完了 完全な報告書
海外 第Ⅰ相	D4200C00016 ドイツ	5.3.3.3.1	薬物動態 安全性	非盲検 並行群間比較	バンデタニブ 800 mg 経口投与	30 例 健康被験者 8 例、肝機能障害患者 22 例（軽度 8 例、中等度 8 例、重度 6 例）	健康被験者及び肝機能障害患者	1 日	完了 完全な報告書

表 2　　バンデタニブの臨床薬理試験プログラム、及び安全性の参考資料として提出する臨床試験一覧

試験の相	試験番号 実施国	試験報告書を添付した場所	試験の主要目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬用法・用量	割付例数又は組入れ例数	健康被験者又は診断疾患名	投与期間	試験の進行状況・報告書の種類
海外 第 I 相	D4200C00021 フランス	5.3.3.4.2	薬物動態 薬力学 安全性	二重盲検 無作為化 プラセボ対照 4 期 クロスオーバー	バンデタニブ 700 mg 経口投与 オンダンセトロン 32 mg 経口投与	28 例	男性健康被験者	1 日	完了 完全な報告書
海外 第 I 相	D4200C00022 ドイツ	5.3.3.3.2	薬物動態 安全性	非盲検 並行群間比較	バンデタニブ 800 mg 経口投与	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）	健康被験者及び腎機能障害者	1 日	完了 完全な報告書
海外 第 I 相	D4200C00024 英国	5.3.1.1.1	薬物動態 安全性	非盲検 無作為化 3 期 クロスオーバー	バンデタニブ 300 mg 経口投与	16 例	健康被験者	1 日	完了 完全な報告書
海外 第 I 相	D4200C00025 英国	5.3.1.1.2	薬物動態 安全性	非盲検 非無作為化	[^{14}C]-バンデタニブ 800 mg 水溶液を経口投与	4 例	男性健康被験者	1 日	完了 完全な報告書
海外 第 I 相	D4200C00026 フランス	5.3.3.4.3	薬物動態 安全性	非盲検 無作為化 2 期 クロスオーバー	バンデタニブ 300 mg 経口投与 リファンピシン 600 mg 経口投与	18 例	男性健康被験者	1 日	完了 完全な報告書

表 2　　バンデタニブの臨床薬理試験プログラム、及び安全性の参考資料として提出する臨床試験一覧

試験の相	試験番号 実施国	試験報告書を添付した場所	試験の主要目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬用法・用量	割付例数又は組入れ例数	健康被験者又は診断疾患名	投与期間	試験の進行状況・報告書の種類
海外 第 I 相	D4200C00030 米国	5.3.1.3.1	薬物動態 安全性	非盲検 2 期	バンデタニブ 300 mg 液剤又は錠剤を経口投与	23 例	健康被験者	1 日	完了 完全な報告書
海外 第 I 相	D4200C00100 米国	5.3.3.4.4	薬物動態 安全性	非盲検 非無作為化 2 期	バンデタニブ 300 mg 経口投与 ジゴキシン 0.25 mg 経口投与	14 例	男性健康被験者	1 日	完了 完全な報告書
海外 第 I 相	D4200C00101 米国	5.3.3.4.5	薬物動態 安全性	非盲検 無作為化 2 期 2 グループクロスオーバー	バンデタニブ 300 mg 経口投与 オメプラゾール 40 mg 経口投与 ラニチジン 150 mg 経口投与	34 例	男性健康被験者	1 日	完了 完全な報告書
海外 第 I 相	D4200C00102 米国	5.3.3.4.6	薬物動態 安全性	非盲検 非無作為化 2 期	バンデタニブ 800 mg 経口投与 メトホルミン 1000 mg 経口投与	14 例	男性健康被験者	1 日	完了 完全な報告書
海外 第 I 相	D4200C00103 米国	5.3.3.4.7	薬物動態 安全性	非盲検 非無作為化 2 期	バンデタニブ 800 mg 経口投与 ミダゾラム 7.5 mg 経口投与	17 例	男性健康被験者	1 日	完了 完全な報告書

表 2　　バンデタニブの臨床薬理試験プログラム、及び安全性の参考資料として提出する臨床試験一覧

試験の相	試験番号 実施国	試験報告書を添付した場所	試験の主要目的	試験デザイン及び 対照の種類	治験薬用法・用量	割付例数又は組入れ例数	健康被験者又は診断疾患名	投与期間	試験の進行状況・報告書の種類
国際共同 第Ⅲ相	D4200C00036 米国他 計 21 カ国	5.3.5.1.5	有効性 安全性	二重盲検 無作為化 プラセボ対照 2 群並行群間	バンデタニブ 100 mg 1 日 1 回経口投与 ペメトレキセド 500 mg/m^2 21 日ごとに 1 回 静脈内投与	534 例 （ 100 mg 群 256 例）	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	病勢進行又はその他の中止基準に該当するまで	完了 完全な報告書
国際共同 第Ⅲ相	D4200C00057 米国他 計 22 カ国	5.3.5.1.6	有効性 安全性	二重盲検 無作為化 ダブルダミー 並行群間	バンデタニブ 300 mg 1 日 1 回投与 エルロチニブ 150 mg 1 日 1 回投与	1240 例 （ 300 mg 群 623 例）	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	病勢進行又はその他の中止基準に該当するまで	完了 完全な報告書

MTC：甲状腺髄様癌、NSCLC：非小細胞肺癌、e.o.d：隔日投与、od：1 日 1 回投与

2 個々の試験の概要

2.1 MTC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（D4200C00058 試験）

2.1.1 試験方法

試験方法の概要を表 3に示す。なお、データカットオフ時点（2009 年 7 月 31 日）での試験結果を記載した。

表 3 試験方法の概要（D4200C00058 試験）

項目	内容
治験の課題	切除不能な局所進行又は転移性甲状腺髄様癌患者を対象にバンデタニブの有効性をプラセボと比較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
治験の目的	【主要目的】 切除不能な局所進行又は転移性 MTC 患者を対象に、バンデタニブによる無増悪生存期間（PFS）の改善をプラセボと比較検討する。 【副次的目的】 以下をバンデタニブとプラセボで比較検討する。 ・客観的奏効率（ORR）、病勢コントロール率（DCR）、奏効期間（DOR）の改善 ・全生存期間（OS）の改善 ・生化学的反応（カルシトニン〔CTN〕又は癌胎児性抗原〔CEA〕）の改善 ・疼痛が悪化するまでの期間（time to worsening of pain：TWP）の遅延 バンデタニブの薬物動態と人口統計学及び病態生理学への影響を確認 薬物動態と QTc 間隔、安全性、有効性及びバイオマーカーとの関連性の評価 腫瘍サンプルから抽出した DNA における、RET 癌遺伝子の変異状態の確認
治験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験 試験のフローチャートを図 1に示す。
選択基準	1) 試験参加への文書による同意が得られている患者 2) 年齢 18 歳以上の患者 3) 組織学的に切除不能な局所進行又は転移性の遺伝性又は散発性甲状腺髄様癌と確認された患者 4) 12 週間以上の生存が見込める患者 5) WHO performance status（WHO PS）が 0 から 2 である患者 6) 治験薬の経口投与が可能である患者 7) 測定可能病変（孤在性病巣が 2 cm 以上）がある、あるいは多発性病変の場合は以下の基準に合致する患者 ・5 mm 以下のスライス幅で画像評価をする場合：病変の直径の和が 2 cm 以上（1 cm 未満の標的病変がなく 1.5 cm 未満のリンパ節がない） あるいは ・5 mm 超のスライス幅で画像評価をする場合：病変の直径の和が 4 cm 以上（2 cm 未満の標的病変がない） 8) カルシトニン（CTN）が 500 pg/mL 以上（従来の単位）あるいは 146.3 pmol/L 以上（国際標準単位） 9) RET 遺伝子変異が確認されている遺伝性 MTC 患者以外の全ての患者は適切に保存された腫瘍検体を提出しなければいけない。もし治験薬無作為割付前 2 週間以内に採取した検体が提出できない場合、新たに腫瘍生検を実施する。腫瘍検体は

表 3　　試験方法の概要（D4200C00058 試験）

項目	内容
	治験実施施設が入手し治験薬無作為割付前に検査施設に発送する。 10) 妊娠検査陰性である患者（妊娠可能な女性患者のみ）
除外基準	1) 脳転移や脊髄圧迫を有する患者。但し、少なくとも治験薬の初回投与 4 週間前までに治療が行われ、10 日間のステロイド投与を行わずとも症状が安定している患者は組入れ可。 2) QTc 間隔に影響を及ぼす可能性のある併用薬、又は CYP3A4 誘導剤（ソマトスタチン、あるいはソマトスタチンアナログは含まない）投与を受けている、及び/又は別途規定したトルサード ド ポアントを引き起こす可能性のある薬剤投与を受けている患者 3) 治験薬無作為割付前 4 週間以内に大きな手術を施行された患者 4) 化学療法を治験薬無作為割付前 4 週間以内に施行された患者 5) 放射線療法を治験薬無作為割付前 4 週間以内に施行された患者 6) 血清ビリルビン値が基準値上限の 1.5 倍超の患者 7) クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満（Cockcroft-Gault 計算式による）の患者 8) カリウム補給を行ったにも関わらずカリウム濃度が 4.0 mmol/L 未満、あるいは CTCAE グレード 2 以上の患者。マグネシウム補給を行ったにも関わらずマグネシウム濃度が基準値外、あるいは CTCAE グレード 2 以上の患者。血清カルシウム濃度が CTCAE グレード 2 以上の患者。血清カルシウム濃度が基準値以下となった場合、アルブミン濃度で補正したカルシウム濃度が得られた場合、カルシウム測定値として代用でき、アルブミン補正カルシウム濃度が基準値以下となった場合、除外基準対象となる。 9) ALT/AST/ALP が基準値上限の 2.5 倍超、あるいは検査値の上昇が肝転移によるものであると判断された場合は 5.0 倍超の患者 10) 治験薬無作為割付前 12 週間以内に重大な心イベント（心筋梗塞等）、上大静脈症候群、NYHA 心機能分類が 2 度以上の事象を発現した患者、あるいは、心室性不整脈のリスクを増大させると治験担当医師等が判断する心疾患を有する患者 11) 症候性あるいは治療を要する（CTCAE グレード 3）不整脈（多源性心室性期外収縮、二段脈、三段脈、心室性頻脈）、症候性あるいは治療してもコントロール不良な心房細動、無症候性持続性心室性頻脈の既往歴がある患者。治療によりコントロールができている心房細動を有する患者は除く。 12) 先天性 QT 延長症候群を有する、あるいは 40 歳未満で説明不能な突然死を起こした一親等内の親族がいる患者 13) 他剤を服用中に QT 延長を発現し、その薬剤の投与を中止した患者 14) 左脚ブロック（LBBB）を有する患者 15) スクリーニング期間の心電図で QT が測定不能、又は Bazett's 補正後の QTc が 480 ms 以上の患者。（もしスクリーニング期間の心電図で QTc が 480 ms 以上だった場合、更に 2 回（少なくとも 24 時間あけて行う）の心電図検査を行い、計 3 回の検査を行う。3 回の検査の平均 QTc が 480 ms 未満であった場合、試験への参加は可能である。）もし試験登録前に患者がトルサード ド ポアントを引き起こす可能性のある併用薬治療を受けており、それを投与開始日前日までに中止できない場合は、スクリーニング期間の心電図で QTc が 460 ms 未満の患者 16) 薬物療法でコントロールできない高血圧（収縮期血圧>160 mmHg、又は拡張期血圧>100 mmHg）を有する患者 17) 過去 5 年以内に他組織の悪性腫瘍を発現していた、あるいは現在も有している患者。MEN2a と MEN2b に関連する腫瘍、子宮頚部上皮内癌、あるいは適切に治療されている皮膚の基底細胞癌あるいは扁平上皮癌は除く。 18) 過去の抗癌治療による CTCAE グレード 2 以上の慢性毒性が消失していない患者 19) 治験薬の投与前 30 日以内に他の臨床試験へ参加、及び/又は他の治験薬の投与を

表 3　　試験方法の概要（D4200C00058 試験）

項目	内容
	受けた患者。（生存追跡調査期間への参加は除く） 20) 以前にバンデタニブを投与された患者 21) 現在妊婦、授乳婦である患者 22) 本試験の計画や実施に関わった患者（アストラゼネカあるいは試験実施施設のスタッフ） 23) 本試験で以前無作為割付を受けた、あるいは治験薬の投与を受けた患者
症例数	計画時：232 例（バンデタニブ群：プラセボ群=2：1） 割付例数：計 331 例（バンデタニブ群：231 例、プラセボ群：100 例）
予定症例数の設定根拠	本試験の主要エンドポイントは PFS である。 PFS が倍となる（ハザード比 0.5）事を有意水準両側 5%、検出率 80%で検出するためには、バンデタニブとプラセボを 2：1 に無作為割付するとした場合、少なくとも 90 例の PFS イベントが必要である。コントロール群の PFS（中央値）を 12 カ月、非線形な登録期間を 22 カ月、追跡調査期間を最低 6.7 カ月と仮定すると、約 232 例を本試験に登録する必要がある。すなわち、90 例の病勢進行例を得るために、本試験の試験期間は 28.7 か月と推定される。
治験薬	被験薬：バンデタニブ 300 mg 錠、100 mg 錠 被験薬のマッチングプラセボ
用法・用量及び投与期間	盲検期：バンデタニブ 300 mg 又はプラセボを 1 日 1 回毎朝ほぼ同時刻に経口投与する。病勢が進行したと判断された場合、あるいは中止基準に抵触した場合、投与を中止し、開鍵する。 開鍵後、非盲検下でのバンデタニブ投与期に入るか、非盲検バンデタニブの投与は継続せず生存状況の追跡調査のみ継続するかを任意で選択する。 非盲検期（任意）：非盲検下でバンデタニブ 300 mg（必要に応じ減量も可）を 1 日 1 回毎朝ほぼ同時刻に経口投与する。中止基準に抵触した場合、投与を中止する。 試験のフローチャート（図 1）参照。
用法・用量の設定根拠	以下の結果より、300 mg を開始用量に設定した。 非臨床試験データでは、バンデタニブを最大耐量（MTD）で使用した際、主な標的分子に関して最大効果が認められた。また、MTC 患者を対象にバンデタニブ 300 mg を投与する第Ⅱ相試験（遺伝性 MTC 患者を対象にバンデタニブ 300 mg を経口投与する単群非盲検第Ⅱ相試験：D4200C00008 試験）においてバンデタニブ 300 mg の忍容性は良好であった。この結果は、第 I 相試験（用量漸増第 I 相試験：D4200C00001 試験及び日本人悪性腫瘍患者を対象とした用量漸増第 I 相試験：D4200C00043 試験）及び再発 NSCLC 患者を対象としたバンデタニブ単独療法試験との結果とも一致していた。
併用禁止薬・併用禁止療法	・細胞毒性剤、放射線療法、免疫療法剤（biological response modifier；サイトカインなど）、ホルモン療法、又はその他の治験薬の投与を含む、全ての抗癌療法 ・トルサード ド ポアントを誘発する薬剤 ・CYP3A4 誘導剤（例えば、リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピン、バルビツール酸系製剤、及び St. John’s Wort）
検査・観察項目	表 4及び表 5参照

表 3　　試験方法の概要（D4200C00058 試験）

項目	内容
評価項目	1. 有効性の評価項目 1）主要評価項目 無増悪生存期間（PFS） 2）副次的評価項目 客観的奏効率（ORR） 病勢コントロール率（DCR） 奏効期間（DOR） 全生存期間（OS） 生化学的反応（カルシトニン〔CTN〕又は CEA） 疼痛が悪化するまでの期間（time to worsening of pain：TWP） 2. 安全性及び忍容性 有害事象、臨床検査値異常、心電図、眼科所見、バイタルサイン 3. 薬物動態 AUC_{ss}、$C_{ss\,max}$、CL/F、V_{ss}/F 4. 薬物動態及び薬力学 薬物動態、QTc、安全性、有効性及びバイオマーカー 5. RET 癌遺伝子の変異状態
解析方法	主要目的はバンデタニブ 300 mg とプラセボで PFS を比較することである。全ての解析で名目両側有意水準を 5%とした。OS に関しては名目有意水準を調整し、2 回の解析を行えるようにした（初回：PFS 解析時点、最終：無作為割付例の 50%超が死亡した時点）。PFS、OS 及び TWP はログランク検定を用いて解析した。ORR、DCR 及び生化学的反応はロジスティック回帰を用いて解析した。DOR は Kaplan-Meier プロットを用いて評価した。画像中央判定から得られた PFS、ORR、DCR 及び DOR を主要評価とした。ある被験者において画像中央判定により病勢が進行していないと判断され、非盲検下でのバンデタニブ投与を開始した場合には、その被験者に対して非盲検期に得られた評価をこれらの評価項目の算出に含めた。施設読影からの RECIST 評価は補足的なものとした。生化学的反応及び TWP は盲検期に得られたデータを用いて算出した。有効性の主要解析対象集団は無作為割付された被験者を対象とした最大解析対象集団（Full Analysis Set：FAS）とした。 安全性及び忍容性は有害事象、臨床検査データ、心電図データ、バイタルサイン及び体重に基づいて評価を行った。安全性解析対象集団は治験薬の投与を 1 回以上受けた患者を対象とし、実際に投与された治療に基づき要約した。 なお、明らかに病勢進行に起因する事象及び死亡は有害事象とはしなかった。
治験実施施設	63 施設（23 カ国：欧州、北米、ラテンアメリカ、インド、韓国、オーストラリア）
治験期間	2006 年 11 月 23 日～2009 年 7 月 31 日（データカットオフ日）

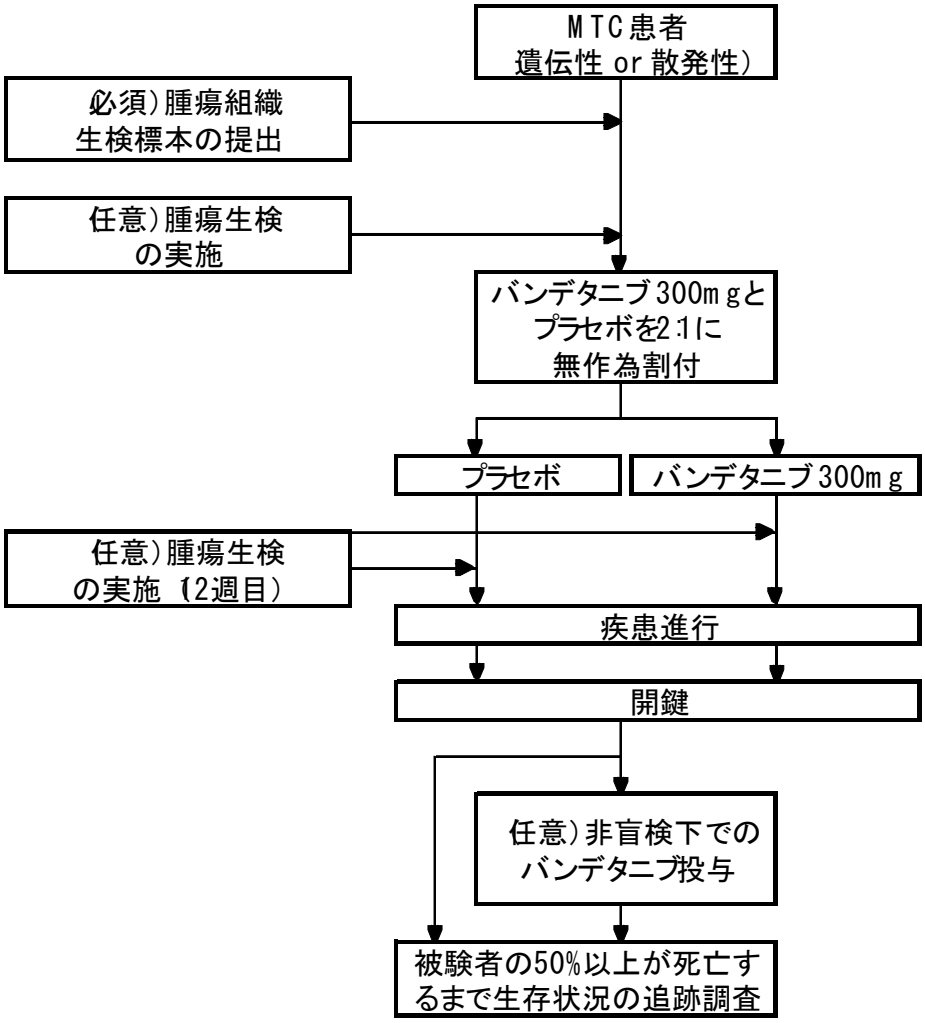


図 1　　試験のフローチャート

D4200C00058 試験の治験総括報告書　図 1 から引用

表 4　　主な検査・観察項目と試験スケジュール（盲検期）

Visit	1 (スクリーニング)	2	3	4	5	6	7 以降	75 (投与中止時)	400 (投与中止 60 日後の追跡調査）	生存確認の追跡調査
週		0	1	2	4	8	12 以降 12 週毎に来院			
日	-21 to 0	1	7	14	28	56	84 以降			
同意取得	X									
身体所見 [a]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
患者背景	X									
既往歴、手術歴	X									
選択・除外基準	X									
他臓器への転移の確認	X									
RECIST 評価 [b, c]	X						X	X		
WHO PS	X	X					X	X	X	
12 誘導心電図 [d]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
有害事象の評価	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
体重	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
採血（臨床検査値）	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
24 時間畜尿検査 [e]	X						X	X		
尿検査	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
採血（CTN/CEA）	X	X			X	X	X	X	X	
採血（バイオマーカー）		X			X	X	X	X	X	
採血（薬物動態）			X	X	X	X	X	X		
妊娠検査（妊娠可能な女性のみ)	X									
腫瘍検体の提出（必須）	X									
腫瘍生検の実施（任意）	X						X			
治験薬の無作為割付		X								
治験薬の交付・回収		X					X	X		
治験薬の初回投与		X								
FACT-G QOL 質問票	X						X	X		
痛みに関する質問票	X		X	X	X	X	X			
排便回数確認	X		X	X	X	X	X			
鎮痛薬使用の確認	X		X	X	X	X	X			
生存確認の追跡調査										X
眼科検査 [f]	X	追加検査は Visit 9 及び/または治験薬投与中止時に実施								

D4200C00058 試験の治験総括報告書　表 1 から引用

a　　スクリーニング時の評価が 8 日以上前であった場合のみ、Visit 2（1 日目）の評価を行う。

b 客観的奏効（CR 又は PR）が認められた被験者に対して、初回の奏効確認日の 4 週間後以降に、確認のための再スキャンを実施することとした。

c 予定された 1～2 回目の RECIST 追加評価の際に、肝臓に低濃度又は低強調の新規病変が認められた場合、ベースライン時の CT/MRI を再度検討することとし、同域に RECIST 追加評価時と等濃度、等強調の病変の存在が確認された場合、この病変をベースライン時の非標的病変として記録し、明らかな腫瘍径の増加と定義されるその後の病勢進行について追跡調査を行うこととした。ベースライン時の画像に RECIST 追加評価時と等濃度又は等強調の病変が認められなかった場合は、この病変を新規病変として記録しなければならなかった。

d 1 日目（Visit 2）に実施した、連続する最低 3 回の心電図検査（5～10 分間隔）の平均値を、ベースライン時の QTc とした。スクリーニング時の QTc 値が、1 日目（Visit 2）前の 3 日以内に連続して 3 回行った心電図検査結果である場合は、スクリーニング時の QTc をベースライン時の値と判断して、1 日目には、複数回の心電図検査は不要とした。心電図検査は、測定日の治験薬服用後に、治験期間を通じて同じ時刻に行うこととした。1 日目（Visit 2）の投与後の心電図検査は不要とした。QTc 延長が認められた場合は延長後の期間に追加の 12 誘導心電図検査を実施することとした。

e 遺伝性 MEN2a/MEN2b 患者のみ、カテコールアミン、メタネフリン、及びノルメタネフリン測定のための 24 時間蓄尿/尿検査が必要であった。数値の上昇が認められる被験者のみ、盲検下での治験薬投与中止日まで、12 週間毎に追跡調査を行った。

f Visit 1（スクリーニング）及び Visit 9 に眼科検査を完了することとした。Visit 9 以前に治験を中止した場合、又は眼科検査が必要となる前に Visit 9 が完了していた場合は例外であった。この場合は、中止時の visit（Visit 75）時に眼科検査を実施しなければならなかった。眼科検査として、少なくとも細隙灯試験、色覚検査、視野検査を実施した。眼科検査の結果は治験依頼者に送付することとした。

表 5　　主な検査・観察項目と試験スケジュール（疾患進行後の非盲検期）

Visit（疾患進行後）	75 (投与中止時[a])	301[a]	302	303	304	305	306 以降	350 (非盲検薬の投与中止)	400 (投与中止 60 日後の追跡調査)	生存確認
週（疾患進行後）	0	0	1	2	4	8	12 以降 12 週毎に来院			
日（疾患進行後）	0	1	7	14	28	56	84 以降			
治験薬の返却	X									
非盲検下でのバンデタニブ交付・回収	X	X					X	X		
身体所見	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
RECIST 評価	X	X					X	X		
12 誘導心電図	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
有害事象の評価	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
体重	X	X					X	X	X	
採血（臨床検査）	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
尿検査	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
採血（CTN/CEA）	X	X					X	X	X	
腫瘍生検の実施（任意）							X			
FACT-G QOL 質問票	X									
採血（バイオマーカー）	X									
採血（薬物動態）	X									
生存確認の追跡調査										X
眼科検査[b]		X	追加検査は Visit 308 及び/または治験薬投与中止時に実施							

D4200C00058 試験の治験総括報告書　表 2 から引用

a　Visit 301 は、中止時の visit 後 4 週間以内に行うこととした。Visit 75 後、4 週間以内に Visit 301 を実施できなかった場合は、治験依頼者の study physician と連絡をとって、個別に対応した。Visit 301 の RECIST 評価以外の予定された評価は、前回の盲検下の治験薬投与中止時の visit （Visit 75）時の評価が Visit 301 の 8 日以上前に終了していた場合のみに実施が必要であった。

b　Visit 301 及び Visit 308 に眼科検査を行うこととした。中止時の visit（Visit 75）に検査が完了した場合は、Visit 301 時の検査は不要であった。Visit 308 以前に治験を中止した場合、又は眼科検査が必要となる前に Visit 308 が完了していた場合は、中止時の visit（Visit 350）時に眼科検査を実施しなければならなかった。眼科検査として、少なくとも細隙灯試験、色覚検査、視野検査を実施した。眼科検査の結果は治験依頼者に送付することとした。

2.1.2　試験成績

2.1.2.1　症例の内訳

被験者の内訳を図 2に示す。登録例は 437 例で、うち 331 例が無作為割付され（バンデタニブ 300 mg 群 231 例、プラセボ群 100 例）、330 例（バンデタニブ 300 mg 群 231 例、プラセボ群 99 例）に治験薬が投与された。治験薬が投与されなかったプラセボ群の 1 例は治験薬の投与開始前に原疾患（MTC）の進行により死亡した。

無作為割付された 331 例（最大解析対象集団、FAS）を有効性解析対象集団、治験薬の投与を 1 回以上受けた 330 例を安全性解析対象集団とした。

データカットオフ時点（2009 年 7 月 31 日）でバンデタニブ群 111 例（48.1%）及びプラセボ群 28 例（28.0%）が治験薬の投与を継続し、バンデタニブ群 120 例（51.9%）及びプラセボ群 71 例（71.0%）が治験薬の投与を中止した。主な投与中止理由は病勢進行（バンデタニブ群 71 例［30.7%］及びプラセボ群 55 例［55.0%］）であった。

治験薬の投与を中止した被験者のうち、バンデタニブ群 44 例（19.0%）及びプラセボ群 58 例（58.0%）が非盲検下でバンデタニブの投与を受け、うちバンデタニブ群 17 例（7.4%）及びプラセボ群 42 例（42.0%）がデータカットオフ時点で非盲検下バンデタニブの投与継続し、バンデタニブ群 27 例（11.7%）及びプラセボ群 16 例（16.0%）が投与を中止した。主な投与中止理由は病勢進行であった。

データカットオフ時点（2009 年 7 月 31 日）で 170 例（盲検下 111 例、非盲検下 59 例）がバンデタニブの投与を継続していた。

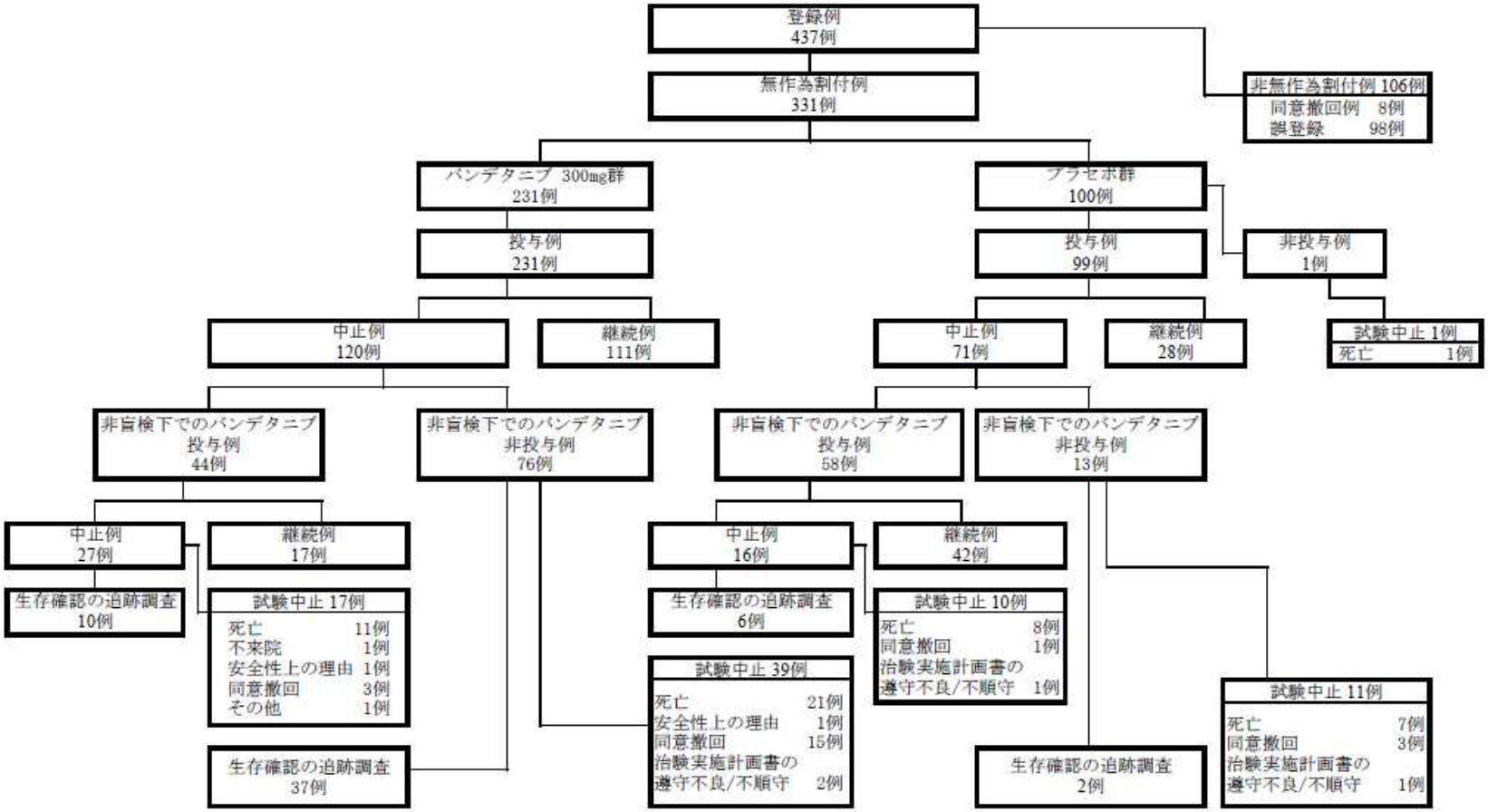


図 2　　症例の内訳

D4200C00058 試験の治験総括報告書　図 2 及び表 6 から引用

2.1.2.2 人口統計学的及びその他の基準値の特性

人口統計学的及びその他の基準値の特性を表 6に示す。

年齢の分布において、バンデタニブ群はプラセボ群に比較し、18 歳以上 40 歳未満の患者の割合が高く（バンデタニブ群 21.6%、プラセボ群 10.0%）、40 歳以上 65 歳未満の割合が低かった（バンデタニブ群 57.1%、プラセボ群 70.0%）が、それ以外は、両投与群の人口統計学的及びその他の基準値の特性は概ね類似しており、本試験の被験者集団は、切除不能な局所進行又は転移性甲状腺髄様癌患者を代表するものであった。なお、患者全体の 95%以上は白人であった。

MTC に対する治療歴では、81%が放射線療法を、20.5%が化学療法を施行され、ホルモン療法、免疫調節剤、免疫抑制剤、インターフェロン、放射線免疫療法を行っていた被験者はわずかであった。

患者の 94.9%は試験参加時に転移病変を有しており、主な転移部位は肝臓（65.9%）、リンパ節（61.3%）、呼吸器（56.2%）であった。両投与群の転移部位の分布に不均衡は認められなかった（D4200C00058 試験の治験総括報告書　表 11.1.9.2 参照）。

MTC の種類は、散発性 287 例（86.7%）、遺伝性 33 例（10.0%）及び不明 11 例（3.3%）であり、病期分類では 94.6%がステージⅣC であった。

RET 遺伝子変異については、陽性 187 例（56.5%）、陰性 8 例（2.4%）及び不明 136 例（41.1%）と、不明が多かった。これは、2 例を除く全被験者で保存されていた腫瘍検体を用いて RET 遺伝子解析を行っており、検体の保存状態が不適切で解析できなかった可能性が考えられる。

また、患者の 90.3%が試験参加前に甲状腺切除術を受けていた（D4200C00058 試験の治験総括報告書　表 11.1.8.2 参照）。45.0%に下痢の既往があり、15.4%に疲労の既往があった（D4200C00058 試験の治験総括報告書　表 11.1.8.1 参照）。

表 6　　人口統計学的及びその他の基準値の特性（FAS）

ベースライン時の特性		バンデタニブ 300 mg 231 例	プラセボ 100 例	合計 331 例
性別	男性	134 (58.0)	56 (56.0)	190 (57.4)
	女性	97 (42.0)	44 (44.0)	141 (42.6)
年齢 (歳)	平均	50.7	53.4	51.5
	標準偏差	14.1	12.0	13.6
	中央値	50.0	52.5	51.0
	最小	18	26	18
	最大	83	84	84
年齢 区分	18 歳以上 40 歳未満	50 (21.6)	10 (10.0)	60 (18.1)
	40 歳以上 65 歳未満	132 (57.1)	70 (70.0)	202 (61.0)
	65 歳以上 75 歳未満	42 (18.2)	17 (17.0)	59 (17.8)
	75 歳以上	7 (3.0)	3 (3.0)	10 (3.0)
人種	黒人	1 (0.4)	1 (1.0)	2 (0.6)
	白人	218 (94.4)	97 (97.0)	315 (95.2)
	東洋人	8 (3.5)	1 (1.0)	9 (2.7)
	その他	4 (1.7)	1 (1.0)	5 (1.5)

表 6　人口統計学的及びその他の基準値の特性（FAS）

ベースライン時の特性		バンデタニブ 300 mg 231 例	プラセボ 100 例	合計 331 例
身長	例数	227	98	325
(cm)	平均	170.8	168.8	170.2
	標準偏差	10.1	11.1	10.4
	中央値	170.0	168.0	169.0
	最小	147	146	146
	最大	194	195	195
体重	例数	231	99	330
(kg)	平均	70.4	70.2	70.3
	標準偏差	17.3	16.8	17.2
	中央値	68.0	69.0	68.0
	最小	38	36	36
	最大	125	115	125
MTC	放射線療法	184 (79.7)	84 (84.0)	268 (81.0)
治療歴	化学療法	50 (21.6)	18 (18.0)	68 (20.5)
	ホルモン療法	4 (1.7)	2 (2.0)	6 (1.8)
	免疫調節剤	2 (0.9)	0	2 (0.6)
	免疫抑制剤	3 (1.3)	1 (1.0)	4 (1.2)
	インターフェロン	2 (0.9)	3 (3.0)	5 (1.5)
	放射線免疫療法	10 (4.3)	4 (4.0)	14 (4.2)
	その他の治療	46 (19.9)	26 (26.0)	72 (21.8)
TNM	原発単			
分類	T1	5 (2.2)	1 (1.0)	6 (1.8)
	T2	3 (1.3)	0	3 (0.9)
	T3	2 (0.9)	5 (5.0)	7 (2.1)
	T4a	8 (3.5)	5 (5.0)	13 (3.9)
	T4b	6 (2.6)	1 (1.0)	7 (2.1)
	TX	207 (89.6)	88 (88.0)	295 (89.1)
	所属リンパ節			
	N0	29 (12.6)	13 (13.0)	42 (12.7)
	N1a	26 (11.3)	10 (10.0)	36 (10.9)
	N1b	132 (57.1)	59 (59.0)	191 (57.7)
	N2	4 (1.7)	3 (3.0)	7 (2.1)
	N3	0	1 (1.0)	1 (0.3)
	NX	40 (17.3)	14 (14.0)	54 (16.3)
	遠隔転移			
	M0	14 (6.1)	3 (3.0)	17 (5.1)
	M1	216 (93.5)	97 (97.0)	313 (94.6)
	MX	1 (0.4)	0	1 (0.3)
病期	III	1 (0.4)	2 (2.0)	3 (0.9)
分類	IVA	8 (3.5)	0	8 (2.4)

表 6　　人口統計学的及びその他の基準値の特性（FAS）

ベースライン時の特性		バンデタニブ 300 mg 231 例	プラセボ 100 例	合計 331 例
	IVB	6 (2.6)	1 (1.0)	7 (2.1)
	IVC	216 (93.5)	97 (97.0)	313 (94.6)
MTC の種類	散発性	195(84.4)	92 (92.0)	287 (86.7)
	遺伝性	28 (12.1)	5 (5.0)	33 (10.0)
	不明	8 (3.5)	3 (3.0)	11 (3.3)
RET 遺伝子変異	陽性	137 (59.3)	50 (50.0)	187 (56.5)
	散発性	104 (45.0)	43 (43.0)	147 (44.4)
	遺伝性	27 (11.7)	5 (5.0)	32 (9.7)
	不明	6 (2.6)	2 (2.0)	8 (2.4)
	陰性	2 (0.9)	6 (6.0)	8 (2.4)
	散発性	2 (0.9)	6 (6.0)	8 (2.4)
	不明	92 (39.8)	44 (44.0)	136 (41.1)
	散発性	89 (38.5)	43 (43.0)	132 (39.9)
	遺伝性 [a]	1 (0.4)	0	1 (0.3)
	不明	2 (0.9)	1 (1.0)	3 (0.9)
WHO PS	0	154 (67.0)	58 (58.0)	212 (64.0)
	1	67 (29.0)	38 (38.0)	105 (32.0)
	2	10 (4.0)	4 (4.0)	14 (4.0)
	3	0	0	0
	4	0	0	0

a　RET 遺伝子変異状態が不明の場合、遺伝性 MTC の診断は家族歴に基づき判断した。
D4200C00058 試験の治験総括報告書　表 9、10、12、14、15、及び表 11.1.7.1 から引用

2.1.2.3　有効性の結果

データカットオフ（2009 年 7 月 31 日）時点での追跡期間中央値は 103 週間であった。

統計解析計画書（D4200C00058 試験の治験総括報告書 Appendix 12.1.9 参照）では、FAS において病勢進行のイベントが 90 例以上みられた時点で PFS の解析を行うこととなっていた。PFS の主要解析は、画像中央判定による RECIST に従った病勢進行のイベント数に基づいていた。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、画像中央判定で少なくとも 90 例以上の客観的な進行が発生したと評価された時点を、実施医療機関で認めた進行に基づいて推定する必要があった。この状況が発生したと推定された時点（データカットオフ日の 2009 年 7 月 31 日）で、画像中央判定ではすでに 124 例の病勢進行のイベントが評価されていた。これは、試験の目的に従って PFS 解析を実施するに十分なデータとみなされた。

(a) 主要評価項目：無増悪生存期間（PFS）

主要解析

PFS の解析にはログランク検定（治療効果のみを説明変数に含めた）を使用した。当該解析は画像中央判定によるすべての RECIST 評価に基づいて行われたが、これには画像中央判定による進行の確認を待たずに非盲検下でのバンデタニブ投与を受けた患者における、非盲検バンデタニブ投与中に実施した評価も含まれていた。本試験の 51 例（バンデタニブ群 23 例、プラセボ群 28 例）の患者が画像中央判定での進行確認前に非盲検下バンデタニブの投与を受けており、そのうち 47 例（バンデタニブ群 21 例、プラセボ群 26 例）は患者が非盲検バンデタニブの投与期間中に画像の画像中央判定を行っていた。

PFS の主要解析結果の要約を表 7に示す。

表 7 無増悪生存期間（PFS）（FAS）

無作為割付した治療	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	73/231 (31.6%)	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 (51.0%)	19.3 カ月			

D4200C00058 試験の治験総括報告書 表 16、表 11.2.1.4、及び表 11.2.1.12 から引用
・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。
・解析には治療を唯一の因子とするログランク検定を用いた。
・PFS は、画像中央判定による RECIST 評価に基づいて求めた。

バンデタニブ群では統計学的に有意な PFS の改善が認められ（ハザード比 0.46、95%信頼区間 0.31～0.69、p=0.0001）、このハザード比はバンデタニブ群での増悪率 54%減少に相当した。

プラセボ群の PFS 中央値は 19.3 カ月であったが、バンデタニブ群では十分なイベント数が得られず PFS 中央値を算出することができなかった。バンデタニブ群の PFS 中央値を算出できなかったことから、Weibull モデルを当てはめ、このモデルを使って両投与群の PFS 中央値を推定した（D4200C00058 試験の治験総括報告書 図 11.2.1.12 参照）。モデルでは様々な形状パラメータを用いて最良の当てはめができるようにした。バンデタニブ群の予測 PFS 中央値は 30.5 カ月となり（D4200C00058 試験の治験総括報告書表 11.2.1.12 参照）、プラセボ群の PFS 中央値 19.3 カ月と比較しバンデタニブ群で約 11 カ月遅いことになる（D4200C00058 試験の治験総括報告書表 11.2.1.4 参照）。

無増悪生存率はいずれの時点においてもプラセボ群に比較しバンデタニブ群で高かった（表 8 参照）。

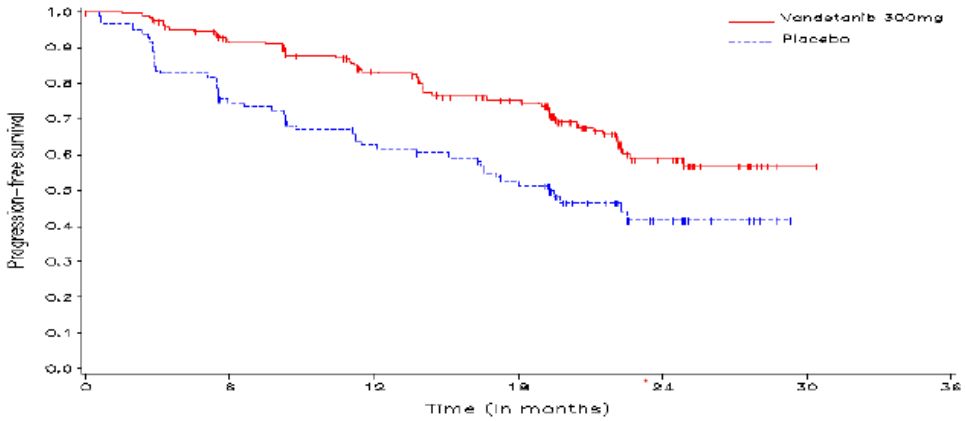
表 8 各時点（6 ヵ月、1 年、2 年）における PFS (FAS)

	患者の割合（%）[a]	
	バンデタニブ 300mg (231 例)	プラセボ (100 例)
6 ヵ月 PFS (%)	91.4	74.5
1 年 PFS (%)	83.3	62.7
2 年 PFS (%)	58.8	41.7

D4200C00058 試験の治験総括報告書 表 11.2.1.5.から引用

a　　Kaplan-Meier 法を用いて算出した。
・PFS は、画像中央判定による RECIST 評価に基づいて求めた。

PFS の推移を比較するため、Kaplan-Meier 曲線（入手できた画像中央判定 RECIST 評価すべてから求めた）を図 3に示した。図 3に示されているように、試験期間を通じて 2 つの曲線が収束することなく解離し続けていることから、バンデタニブの治療効果は長期に持続することが示唆された。



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

Derived from Figure 11.2.1.1
PFS was derived from all available central read RECIST assessments.
"+" denotes a censored observation.

図 3　　PFS の Kaplan-Meier プロット（FAS）

D4200C00058 試験の治験総括報告書　図 3 から引用

感度分析

主要解析にはログランク検定を用い、無作為割付した患者全例を対象とし、改変 RECIST を用いた画像中央判定による RECIST 評価を入手できたデータすべてから PFS を求めた。用いた方法又は PFS の算出が結果に影響を及ぼしたか否かを検討するため、感度分析を実施した。

PFS に関する感度分析の結果を表 9に示す（検討した解析のタイプは、Per-Protocol［PP］集団に基づくログランク検定、RET 変異の状態、前治療の数、前治療に対する反応、MTC の状態、CTN 倍加時間及び CEA 倍加時間を説明変数とした FAS に基づく Cox 比例ハザードモデル、並びに投与群による評価頻度の違いの影響を評価する Whitehead 法）。

表 9　　PFS の感度分析の結果—解析法

解析対象集団	解析のタイプ	無作為割付した治療	例数	イベント数（%）	治療効果（バンデタニブ：プラセボ）		
					ハザード比	95% 信頼区間	両側 P 値
Per-protocol	ログランク検定 [a]	バンデタニブ 300 mg	215	71 (33.0)	0.45	(0.30, 0.68)	0.0002
		プラセボ	91	48 (52.7)			
FAS	Cox 比例ハザードモデル [b]	バンデタニブ 300 mg	231	73 (31.6)	0.46	(0.32, 0.68)	0.0001
		プラセボ	100	51 (51.0)			
FAS	Whitehead 法 [c]	バンデタニブ 300 mg	231	73 (31.6)	0.51	(0.35, 0.72)	0.0002
		プラセボ	100	51 (51.0)			

D4200C00058 試験の治験総括報告書　表 11.2.1.6.1 から引用
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。
PFS は入手できた画像中央判定の RECIST 評価すべてから求めた。
a　Per-Protocol 集団における治療を唯一の因子としたログランク検定。
b　Cox 比例ハザード回帰モデルは治療及びベースラインの共変量について調整。
c　Whitehead 法は投与群による評価頻度の違いの影響を評価するのに使用。

これらの感度分析の結果は、PFS の主要解析の結果を支持するものであった。

Cox 比例ハザードモデルについては、包括的相互作用検定を行って、治療と共変量の有意な相互作用があるか検討した。包括的検定は 1%水準で有意でなかったため（p=0.177）、それ以上の詳しい相互作用検定は実施しなかった（D4200C00058 試験の治験総括報告書　表 11.2.1.7 参照）。非比例ハザードに関する検定を行ったところ、5%水準で統計学的に有意となり（p=0.0132）、比例ハザードという仮定が成り立たない可能性が示唆された（D4200C00058 試験の治験総括報告書表 11.2.1.11 参照）。しかし、それでもなおハザード比は検討した期間にわたる平均的効果の推定値として妥当である。

群別生存（Whitehead）法の結果を裏付けるため、2 投与群で RECIST 評価の平均間隔のバランスをとった。画像検査（初回画像検査は無作為割付時点で実施）の平均間隔平均値はバンデタニブ群が 12.04 週間、プラセボ群が 11.55 週間であり、同中央値は両群とも 12.0 週間であった（D4200C00058 試験の治験総括報告書　表 11.2.1.9.1 参照）。

投与群間での打切りパターンの相違により PFS の解析に偏りが生じた可能性がある。この潜在的問題に対処するため、打切りをイベントとみなし、「真の」イベントを打切りとみなす形で PFS の解析を行ってみた。この変更した解析でハザード比が 1.00 からかけ離れていれば、投与群間で打切りのパターンが異なることを示す。変更した解析で得られた PFS のハザード比は 1.13（0.82～1.55）であった（D4200C00058 試験の治験総括報告書　表 11.2.1.10 参照）。したがって、投与群間で打切りのパターンが異なるという証拠はなく、関連した PFS のバイアスも示唆されなかった。

用いた解析法に注目した感度分析に加え、PFS の算出条件の違いが解析結果に及ぼしうる影響を検討する感度分析も実施した。その結果を表 10に示す。

表 10　PFS の感度分析の結果—PFS の算出条件（FAS）

算出条件	無作為割付した治療	例数	イベント数（%）	治療効果（バンデタニブ：プラセボ）		
				ハザード比	95%信頼区間	両側 P 値
非盲検下での投与を除外[a]	バンデタニブ 300 mg	231	64 (27.7)	0.27	(0.18, 0.41)	<0.0001
	プラセボ	100	59 (59.0)			
実施医療機関での読影[b]	バンデタニブ 300 mg	231	101 (43.7)	0.40	(0.27, 0.58)	<0.0001
	プラセボ	100	62 (62.0)			
低強度病変[c]	バンデタニブ 300 mg	231	78 (33.8)	0.49	(0.33, 0.72)	0.0003
	プラセボ	100	52 (52.0)			
石灰化病変[d]	バンデタニブ 300 mg	231	74 (32.0)	0.47	(0.31, 0.70)	0.0002
	プラセボ	100	51 (51.0)			

D4200C00058 試験の治験総括報告書　表 11.2.1.6.2 から引用
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。解析には治療を唯一の因子とするログランク検定を用いた。
上記の相違点以外の算出条件は主要解析の場合と同一。
主要解析では、入手できた画像中央判定の RECIST 評価を用い、評価には改変 RECIST ガイドラインを使用。
a　病勢進行が認められずに非盲検下での投与を受けた患者の PFS については、盲検期での標的病変のサイズの変化に基づき推定した。
b　非盲検下での投与期間中に行った画像の評価は除き、実施医療機関の読影による RECIST 評価を使って PFS を算出した。
c　最初の 2 回の追跡調査画像で低強度又は低吸収病変が出現した場合は、当該画像検査日を PD と扱って PFS を算出。
d　石灰化病変に関する補正をせずに PFS を算出。

PFS の算出条件に関する感度分析の結果も主要解析の結果を支持するものであった。

51 例（バンデタニブ群 23 例、プラセボ群 28 例）が画像中央判定での病勢進行確認前に非盲検下でバンデタニブの投与を受けた。プラセボ投与を終えてから病勢進行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、非盲検下での治療開始後に中央判定により客観的奏効例と判定された。詳細については D4200C00058 試験の治験総括報告書 Appendix 12.2.6.2.1.1、Appendix 12.2.6.4.1.1、Appendix 12.2.6.3.1.1 及び Appendix 12.2.5.1.2 を参照のこと。

プラセボ群に無作為割付された患者におけるこのバンデタニブの効果が ITT 解析での PFS の結果に影響を及ぼしたことが考えられ、非盲検期のデータを除いた場合にハザード比（0.27）が低くなったこと（表 10）をこれで説明できるかもしれない。

サブグループ解析

試験データの開鍵前に、事前に規定した PFS のサブグループ解析を実施した。基準値特性（図 4）及びバイオマーカー（図 5）のフォレストプロットを示す。これらのフォレストプロットの補足として、サブグループ解析結果の表を D4200C00058 試験の治験総括報告書の表 11.2.1.8.1（基準値特性）、表 11.2.1.8.2（バイオマーカー）、表 11.2.1.8.3（病状）、表 11.2.1.8.4（血漿バイオマーカー）に示した。

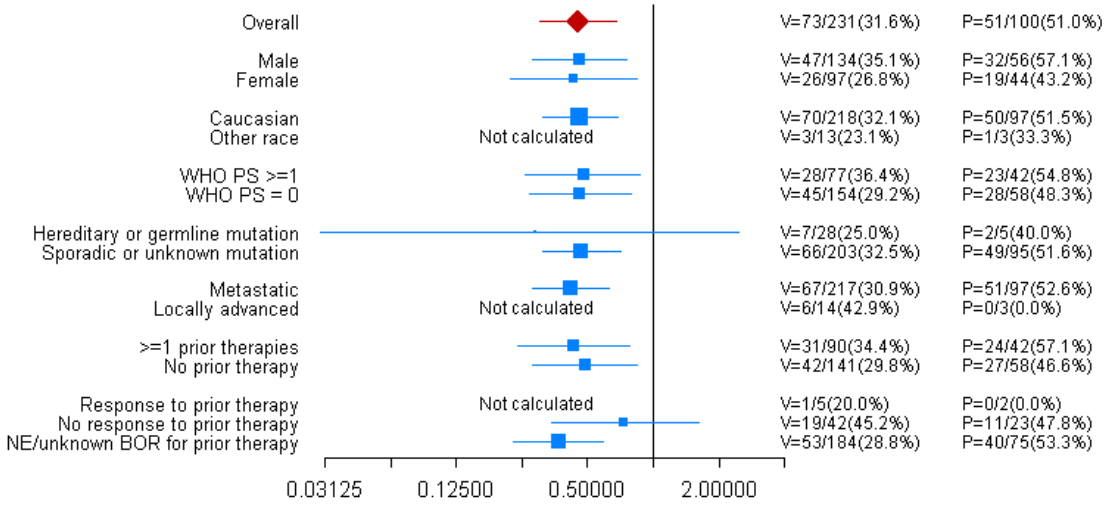


図 4　　PFS のサブグループ解析のフォレストプロット—基準値特性及び病状（FAS）

D4200C00058 試験の治験総括報告書　図 11.2.1.2.1 から引用
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。
解析には治療を唯一の因子とする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。

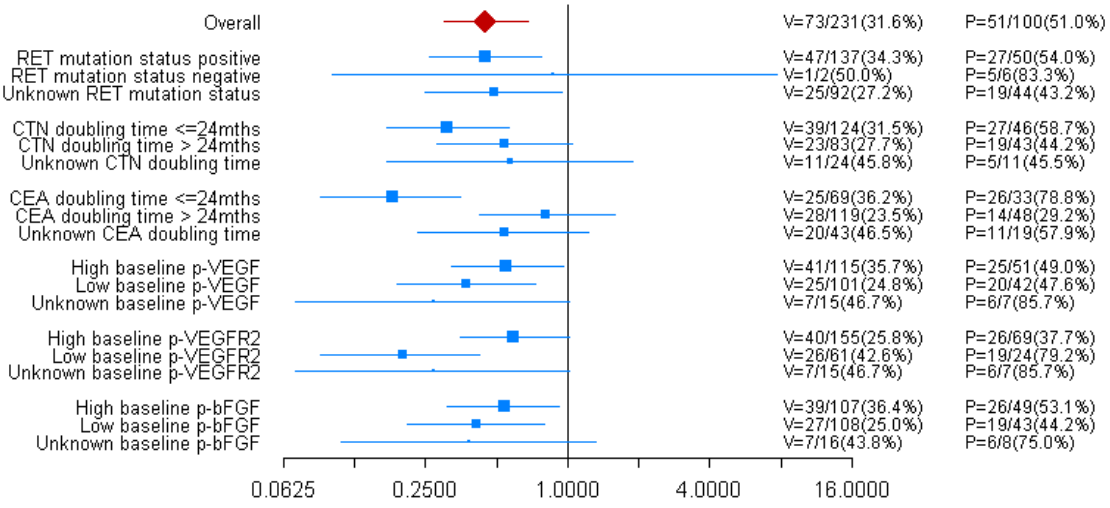


図 5　　PFS のサブグループ解析のフォレストプロット—バイオマーカー（FAS）

D4200C00058 試験の治験総括報告書　図 11.2.1.2.2 から引用
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。
解析には治療を唯一の因子とする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-VEGFR2 高値：ベースラインで 9.88165 pg/mL 超、p-VEGFR2 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。

フォレストプロットを目視確認した結果から、また包括的相互作用検定で統計学的な有意性が認められなかったこと（p=0.177）から（D4200C00058 試験の治験総括報告書　表 11.2.1.7 参照）、PFS の効果は全てのサブグループで概ね一致していることが示唆された。ベースラインで CEA 倍加時間が 24 カ月以下及び血漿 VEGFR2 が低値の場合は効果が大きい可能性があったが、対応するサブグループ（すなわち CEA 倍加時間が 24 カ月超のサブグループ及び VEGFR2 高値のサブグループ）のハザード比からは、効果欠如を示唆する結果は得られなかった。

年齢区分による探索的なサブグループ解析

事前に定められていなかった PFS の年齢区分別の探索的なサブグループ解析を、試験データの開鍵後に実施した。バンデタニブ群における PFS の統計学的に有意な改善は、65 歳未満集団（ハザード比 0.50、95%信頼区間 0.32～0.80、p=0.0036）及び 65 歳以上集団（ハザード比 0.32、95%信頼区間 0.14～0.74、p=0.0071）の双方で認められた（D4200C00058 試験の治験総括報告書表 11.2.1.8.5 参照）。

(b)　副次的評価項目

(i)　客観的奏効率（ORR）

主要解析

ORR は、画像中央判定により RECIST ガイドラインに基づいて判定された客観的進行が最初に認められるまでに得られた最良総合効果から算出した。したがって、無作為割付された治験薬の最終投与日までに画像中央判定で進行と判定されなかった患者については、最終投与日以降データカットオフ日までに収集できた評価データも算出に入れた。これには、非盲検バンデタニブ投与を受けている間の画像評価データも含まれ、47 例（バンデタニブ群 21 例、プラセボ群 26 例）でそのような画像評価データがあった（D4200C00058 試験の治験総括報告書 Appendix 12.2.5.1.2 及び Appendix 12.2.6.3.1.1 参照）。ORR のこのような算出を主要解析とみなし、それ以外の条件での算出は参考とみなした。

客観的奏効については、4 週間超経過後に確認することとした。

表 11に ORR の主要解析結果を示した。

表 11　客観的奏効率（ORR）（FAS）

無作為割付した治療	例数	客観的奏効率	オッズ比	95%信頼区間	両側 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%			

D4200C00058 試験の治験総括報告書　表 21 から引用
・オッズ比が 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。
・最良総合効果は、画像中央判定により最初に進行が認められるまでに入手できたすべての画像中央判定による RECIST 評価から算出した。
・ORR は最良総合効果が CR 又は PR の患者の割合。

プラセボ群に比してバンデタニブ群において、統計学的に有意な ORR（CR+PR）の改善が認められた（オッズ比 5.48、95%信頼区間 2.99～10.79、p<0.0001）。ORR はバンデタニブ群で 45.0%、プラセボ群で 13.0%であった（表 12）。プラセボ群で腫瘍縮小効果が認められた 13 例のうち、プラセボ投与中に効果が認められ始めたのは 1 例のみであり、残る 12 例は、病勢進行によるプラセボの投与中止後、非盲検下でのバンデタニブの投与中に奏功が認められた（D4200C00058 試験の治験総括報告書 Appendix 12.2.6.4.1.1 及び Appendix 12.2.5.1.2 参照）。

表 12　客観的腫瘍縮小効果（FAS）

奏効状態	最良総合効果	例数（%）		
		バンデタニブ 300 mg (231 例)	プラセボ (100 例)	合計 (331 例)
奏効例	合計	104 (45.0)	13 (13.0)[a]	117 (35.3)
	完全奏効	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	部分奏効	104 (45.0)	13 (13.0)[a]	117 (35.3)
非奏効例	合計	127 (55.0)	87 (87.0)	214 (64.7)
	8 週間以上安定	114 (49.4)	70 (70.0)	184 (55.6)
	進行	9 (3.9)	13 (13.0)	22 (6.6)
	評価不能	4 (1.7)	4 (4.0)	8 (2.4)
	腫瘍なし	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

D4200C00058 試験の治験総括報告書　表 11.2.2.2 から引用
a　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。
最良総合効果は画像中央判定による評価で最初に進行と判定される前に収集できた画像中央判定 RECIST 評価データすべてから求めた。

いずれの群でも、奏効例とされた患者全例について画像中央判定での総合最良効果は部分奏効と判定された。

実施医療機関の読影評価による ORR

進行日までの期間中に実施医療機関で治験担当医師が行った評価に基づく最良総合評価からも ORR を算出した。この算出にあたっては、非盲検下で投与を受けている間に実施した評価のデータは含めなかった。無作為割付された治験薬投与中における、実施医療機関の読影評価による ORR は、バンデタニブ群（39.0%）でプラセボ群（2.0%）に比し数値的に高かった（D4200C00058 試験の治験総括報告書　表 11.2.2.9 参照）。

非盲検下でのバンデタニブ投与開始日から最初に進行が認められるまでの期間中の非盲検下での投与中の実施医療機関の読影の RECIST 評価に基づく ORR も求めた。非盲検下でバンデタニブを投与されている間の実施医療機関の読影データに基づく客観的奏効例は 20 例であった。この 20 例は全例がプラセボ群に無作為割付されていた患者で、ORR は 34.5%（20/58 例）となった（D4200C00058 試験の治験総括報告書　表 11.2.2.9 参照）。

感度分析

治療効果を考慮に入れ、RET 変異の状態、CTN 倍加時間、CEA 倍加時間、前治療の数、直近の前治療に対する反応及び MTC の状態に関する項目を説明変数として含めたロジスティック回帰を用いて ORR の感度分析を行った（表 13）。

表 13　ORR の感度分析（FAS）

無作為割付した治療	例数	奏効例数（%）	治療効果（バンデタニブ：プラセボ）		
			オッズ比	95%信頼区間	両側 P 値
バンデタニブ 300 mg	231	104 (45.0)	5.64	(3.00, 11.33)	<0.0001
プラセボ	100	13 (13.0)			

D4200C00058 試験の治験総括報告書　表 11.2.2.4 から引用
オッズ比が 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。
この分析には治療及びベースラインの共変量について調整したロジスティック回帰モデルを用いた。
最良総合効果は画像中央判定による評価で最初に進行と判定される前に収集できた画像中央判定 RECIST 評価データすべてから求めた。
ORR は最良総合効果が CR 又は PR である患者の割合。

感度分析の結果は主要解析の結果を支持するものであった。

非盲検下での評価を除外した ORR の探索的解析については、統計解析計画書で事前に規定されていなかったが、プラセボ群の 13 例中 12 例が非盲検下でのバンデタニブ投与開始後に効果が認められ始めたことから、非盲検下での評価を解析に入れたことによる影響を検討するために実施した。その結果、非盲検下での評価を除外した場合も、バンデタニブ群ではプラセボ群に比し統計学的に有意な ORR（CR+PR）の改善が認められた（オッズ比 76.91、95%信頼区間 16.68～1366、p<0.0001）。非盲検下での評価を除外した ORR はバンデタニブ群で 43.7%、プラセボ群で 1.0%であった。

(ii)　病勢コントロール率（DCR）

主要解析

病勢コントロール率は、検査画像の画像中央判定による RECIST 評価に基づいて求めた。なお、病勢コントロール率は最良総合効果が CR 又は PR 又は SD（24 週間以上）の患者の割合と定義した。試験の非盲検期に進んだ時点で画像中央判定により進行と判定されていなかった患者の非盲検下での評価も入れて病勢コントロール率を求めた。

病勢コントロール率の主要解析結果を表 14に示す。

表 14　病勢コントロール率（DCR）（FAS）

無作為割付した治療	例数	率	オッズ比	95%信頼区間	両側 P 値
バンデタニブ 300 mg	200/231	86.6%	2.64	1.48, 4.69	0.0010
プラセボ	71/100	71.0%			

D4200C00058 試験の治験総括報告書　表 24 から引用
・オッズ比が 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回帰モデルを用いた。
・最良総合効果は、画像中央判定により最初に進行が認められるまでに入手できたすべての画像中央判定による RECIST 評価から算出した。

・DCR は、最良総合効果が CR 又は PR 又は SD（24 週間以上）の患者の割合。

プラセボ群に比してバンデタニブ群において、病勢コントロール率に統計学的に有意な改善が認めらた（オッズ比 2.64、95%信頼区間 1.48～4.69、p=0.0010）。病勢コントロール率はプラセボ群の 71.0%に比してバンデタニブ群において 86.6%であった。PFS の Kaplan-Meier 曲線（図 3）より、評価期間を通じて曲線が解離し続けており、交差する可能性がないことから、バンデタニブの治療効果が長期間に渡り持続することが示唆される。

感度分析

治療効果を考慮に入れ、RET 変異の状態、CTN 倍加時間、CEA 倍加時間、前治療の数、直近の前治療に対する反応及び MTC の状態に関する項目を説明変数として含めたロジスティック回帰を用いて DCR の感度分析を行った（表 15）。

表 15　DCR の感度分析（FAS）

無作為割付した治療	例数	奏効例数（%）	治療効果（バンデタニブ：プラセボ）		
			オッズ比	95%信頼区間	両側 P 値
バンデタニブ 300 mg	231	200 (86.6)	2.93	(1.57, 5.49)	0.0007
プラセボ	100	71 (71.0)			

D4200C00058 試験の治験総括報告書　表 11.2.2.7 から引用
オッズ比が 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。
この分析には治療及びベースラインの共変量について調整したロジスティック回帰モデルを用いた。
最良総合効果は画像中央判定による評価で最初に進行と判定される前に収集できた画像中央判定 RECIST 評価データすべてから求めた。
DCR は最良総合効果が CR 又は PR である患者の割合。

感度分析の結果は主要解析の結果を支持するものであった。

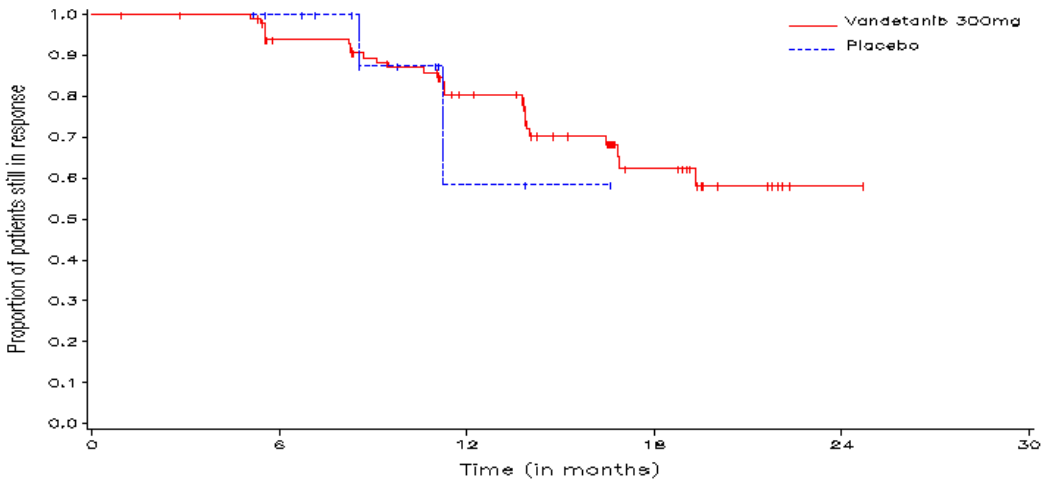
非盲検下での評価を除外した 24 週時の病勢コントロール率の探索的解析結果は D4200C00058 試験の治験総括報告書　表 11.2.2.11 に示してある。この解析は統計解析計画書で事前に規定されていなかったが、プラセボ群の 13 例中 12 例が非盲検下でバンデタニブ投与を開始後に効果が認められ始めたことから、非盲検下での評価を解析に入れたことによる影響を検討するために実施した。その結果、非盲検下での評価を除外した場合も、バンデタニブ群でプラセボ群に比し 24 週時の病勢コントロール率に統計学的に有意な改善が認められた（オッズ比 3.58、95%信頼区間 2.09～6.17、p<0.0001）。非盲検下での評価を除外した病勢コントロール率はバンデタニブ群で 84.8%、プラセボ群で 61.0%であった。

(iii)　奏効期間（DOR）

DOR の Kaplan-Meier プロットを図 6に示した。バンデタニブ群及びプラセボ群の双方で奏効が持続しており、プラセボ群では 13 例中 12 例が非盲検下でバンデタニブの投与開始後に効果が認められはじめていた。奏効が持続したため、無作為割付からの奏効期間の中央値はいずれの群でも算出できなかったが、奏効期間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 カ月となった（D4200C00058 試験の治験総括報告書　表 11.2.2.12 参照）。

画像中央判定データによる無作為割付から奏効までの期間の中央値はバンデタニブ群で 5.8 カ月間、プラセボ群で 13.7 カ月間であったが（D4200C00058 試験の治験総括報告書　表 11.2.2.8

参照）、注意すべきは画像中央判定で PR と判定された 13 例中 12 例が非盲検下でバンデタニブの投与を受けている期間中に PR となった点である。奏効となったが非盲検バンデタニブの投与を受けなかったプラセボ群の 1 例では、無作為割付から奏効までの期間が 12.2 カ月であった。非盲検下でバンデタニブの投与を受けている間に奏効となった残る 12 例では、非盲検下での初回投与から奏効までの期間の中央値が 6.9 カ月であった（D4200C00058 試験の治験総括報告書 Appendix 12.2.5.1.2 及び Appendix 12.2.6.4.1.1 参照）。



n at months	0	6	12	18	24	30
Vandetanib 300mg	104	87	57	19	1	0
Placebo	13	11	2	0	0	0

図 6　　奏効期間（DOR）の Kaplan-Meier プロット（FAS）

D4200C00058 試験の治験総括報告書　図 6 から引用
・最良総合効果は、画像中央判定により最初に進行が認められるまでに入手できたすべての画像中央判定による RECIST 評価から算出した。
・奏効した患者とは、最良総合効果が CR 又は PR であった患者とした。
・奏効した患者のみを本プロットに含めた。
・+：打ち切り例を示す。

(iv)　　全生存期間（OS）

主要解析

OS の初回解析は、他の有効性評価項目の解析時点で実施した。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。初回解析時点では 48 例が死亡しており、最終解析時点では 166 例以上が死亡していると予想される。したがって、2009 年 7 月 31 日のデータカットオフ時点で行った初回解析では、最終的な予測死亡数の 28.9%が発生していたことになる。その結果、初回解析の有意水準は 0.02%となったため、それに対応する 99.98%信頼区間を提示した。最終解析では有意水準が 4.98%となる見込みであるため、それに応じて 95.02%信頼区間を提示する予定である。

OS 解析結果の要約を表 16に示した。

表 16　　全生存期間（OS）

無作為割付した治療	例数	ハザード比	99.98%信頼区間	両側 P 値
バンデタニブ 300 mg	32/231 (13.9%)	0.89	0.28, 2.85	0.7121
プラセボ	16/100 (16.0%)			

D4200C00058 試験の治験総括報告書　表 26、表 11.2.3.2 から引用
・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。
・解析には治療を唯一の因子とするログランク検定を用いた。

バンデタニブ群とプラセボ群で OS については統計学的に有意な差は認められなかった（ハザード比 0.89、99.98%信頼区間 0.28～2.85、p=0.7121）。Kaplan-Meier 法により算出した治療開始 6 カ月後、1 年後、及び 2 年後に生存している患者の割合は、プラセボ群に比してバンデタニブ群の方がわずかに高かった（D4200C00058 試験の治験総括報告書　表 11.2.3.4 参照）。データカットオフ時点では死亡例が少数であったため（バンデタニブ群 32 例［13.9%］、プラセボ群 16 例［16.0%］）、OS の中央値を算出することが出来なかった（D4200C00058 試験の治験総括報告書　表 11.2.3.3 参照）。OS の Kaplan-Meier プロットを図 7に示す。

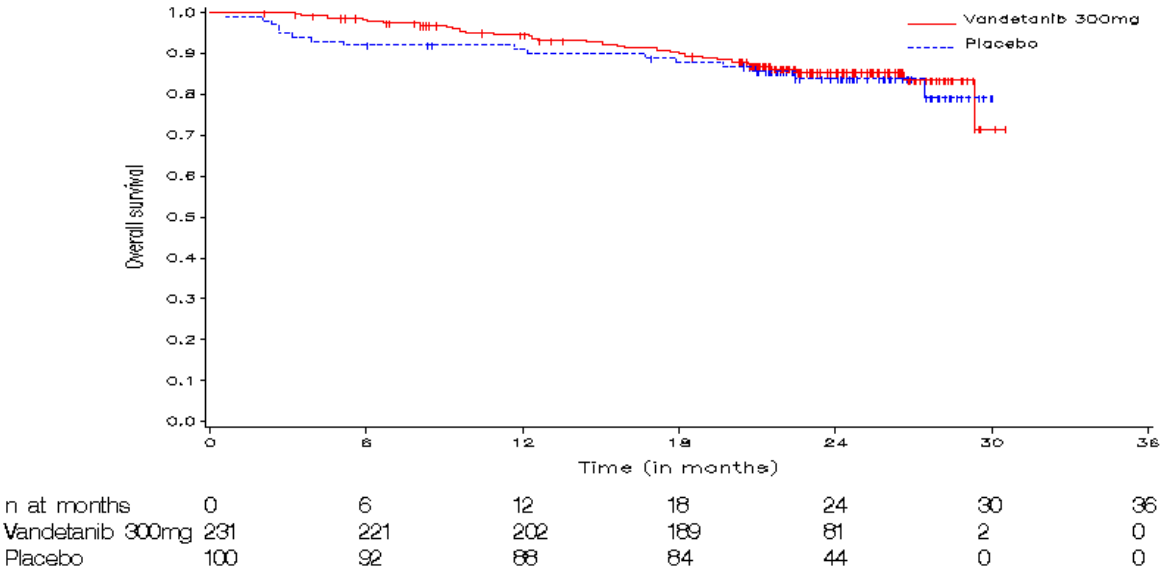


図 7　　全生存期間（OS）の Kaplan-Meier プロット（FAS）

D4200C00058 試験の治験総括報告書　図 7 から引用

感度分析

OS の感度分析結果を表 17に示す（検討した解析のタイプは、Per-Protocol［PP］集団に基づくログランク検定及び RET 変異の状態、CTN 倍加時間、CEA 倍加時間、前治療の数、直近の前治療に対する反応、MTC の状態を説明変数とした FAS に基づく Cox 比例ハザードモデル）。

表 17　OS の感度分析の結果—解析法

解析対象集団	解析のタイプ	無作為割付した治療	例数	イベント数（%）	治療効果（バンデタニブ：プラセボ）		
					ハザード比	99.98% 信頼区間	両側 P 値
Per-protocol	ログランク検定[a]	バンデタニブ 300 mg	215	29 (13.5)	0.84	(0.25, 2.83)	0.5839
		プラセボ	91	15 (16.5)			
FAS	Cox 比例ハザードモデル[b]	バンデタニブ 300 mg	231	32 (13.9)	0.91	(0.28, 2.93)	0.7689
		プラセボ	100	16 (16.0)			

D4200C00058 試験の治験総括報告書　表 11.2.3.5 から引用
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。
PFS は入手できた画像中央判定の RECIST 評価すべてから求めた。
a　Per-Protocol 集団における治療を唯一の因子としたログランク検定。
b　Cox 比例ハザード回帰モデルは治療及びベースラインの共変量について調整。

感度分析の結果は主要解析の結果を支持するものであった。

Cox 比例ハザードモデルについては、包括的相互作用検定を行って、治療と共変量の有意な相互作用があるか検討した。包括的検定は 1%水準で有意でなかったため（p=0.016）、それ以上の詳しい相互作用検定は実施しなかった（D4200C00058 試験の治験総括報告書　表 11.2.3.6 参照）。

初回解析時点での死亡例数が少なかったため、OS のサブグループ解析は実施しなかった。

治験薬投与中止後に最初に行われた MTC に対する抗癌療法

治験薬の投与中止後に受けた抗癌療法が OS に影響を及ぼす可能性があるため、治験薬の投与中止後に行った治療すべてを記録した。データカットオフ日（2009 年 7 月 31 日）までにバンデタニブ群の 120 例（51.9%）及びプラセボ群の 71 例（71.0%）が無作為割付された治験薬の投与を中止していた。そのうちバンデタニブ群の 60 例（50%）及びプラセボ群の 60 例（85%）が無作為割付された治験薬の投与中止後に MTC に対する抗癌療法を受けていた。無作為割付された治験薬の投与中止後最初に受けた治療が非盲検下でのバンデタニブ投与であった患者の割合は、バンデタニブ群で 71.7%（43/60 例）に対しプラセボ群では 95.0%（57/60 例）であった（D4200C00058 試験の治験総括報告書　表 29 参照）。

(v)　生化学的反応（CTN 及び CEA）

生化学的反応は、無作為割付された治験薬を投与中に収集したデータから求めた。

CTN の主要解析結果を表 18に示した。プラセボ群に比較して、バンデタニブ群において CTN の生化学的反応（CR+PR）に統計学的に有意な改善が認められた（オッズ比 72.86、95%信頼区間 26.22～303.2、p<0.0001）。

表 18　生化学的反応（カルシトニン〔CTN〕）（FAS）

	無作為割付した治療	例数	率	オッズ比	95%信頼区間	両側 P 値
CTN 反応	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%			

D4200C00058 試験の治験総括報告書　表 30 から引用
・オッズ比が 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回帰モデルを用いた。

表 19に CTN の生化学的最良総合効果の要約を示す。CTN の生化学的反応率はバンデタニブ群で 69.3%、プラセボ群で 3.0%であった。

表 19　CTN の生化学的最良総合効果（FAS）

奏効状態	生化学的反応	例数（%）		
		バンデタニブ 300 mg (231 例)	プラセボ (100 例)	合計(331 例)
奏効あり	合計	160 (69.3)	3 (3.0)	163 (49.2)
	完全奏効	3 (1.3)	0 (0.0)	3 (0.9)
	部分奏効	157 (68.0)	3 (3.0)	160 (48.3)
奏効なし	合計	71 (30.7)	97 (97.0)	168 (50.8)
	安定	58 (25.1)	76 (76.0)	134 (40.5)
	進行	4 (1.7)	8 (8.0)	12 (3.6)
	評価不能	9 (3.9)	13 (13.0)	22 (6.6)

D4200C00058 試験の治験総括報告書　表 11.2.10.3.1 から引用
完全奏効（CR）：CTN が完全に正常化し、4 週間超経過後の検査で再度確認。
部分奏効（PR）：CTN がベースライン値に比し 50%超低下し、4 週間超経過後の検査で再度確認。
進行：CTN がベースライン値に比し 50%超増加。
安定（SD）：CTN のベースライン値からの変化が CR、PR 又は進行のいずれの基準にも該当しない。
ベースライン値は、無作為割付前の同日に採取した 4 回までの血液検体で測定した値の平均値と定義。

CEA の主要解析結果を表 20に示した。プラセボ群に比較して、バンデタニブ群において CEA の生化学的反応（CR+PR）に統計学的に有意な改善が認められた（オッズ比 52.03、95%信頼区間 15.95～320.3、p<0.0001）。

表 20　生化学的反応（CEA）（FAS）

	無作為割付した治療	例数	率	オッズ比	95%信頼区間	両側 P 値
CEA 反応	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%			

D4200C00058 試験の治験総括報告書　表 32 から引用
・オッズ比が 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回帰モデルを用いた。

表 21に CEA の生化学的最良総合効果の要約を示す。CEA の生化学的反応率はバンデタニブ群で 51.5%、プラセボ群で 2.0%であった。

表 21　CEA の生化学的最良総合効果（FAS）

奏効状態	生化学的反応	例数（%）		
		バンデタニブ 300 mg (231 例)	プラセボ (100 例)	合計 (331 例)
奏効あり	合計	119 (51.5)	2 (2.0)	121 (36.6)
	完全奏効	7 (3.0)	2 (2.0)	9 (2.7)
	部分奏効	112 (48.5)	0 (0.0)	112 (33.8)
奏効なし	合計	112 (48.5)	98 (98.0)	210 (63.4)
	安定	82 (35.5)	77 (77.0)	159 (48.0)
	進行	20 (8.7)	8 (8.0)	28 (8.5)
	評価不能	10 (4.3)	13 (13.0)	23 (6.9)

D4200C00058 試験の治験総括報告書　表 11.2.10.3.2 から引用
完全奏効（CR）：CEA が完全に正常化し、4 週間超経過後の検査で再度確認。
部分奏効（PR）：CEA がベースライン値に比し 50%超低下し、4 週間超経過後の検査で再度確認。
進行：CEA がベースライン値に比し 50%超増加。
安定（SD）：CEA のベースライン値からの変化が CR、PR 又は進行のいずれの基準にも該当しない。
ベースライン値は、無作為割付前の同日に採取した 4 回までの血液検体で測定した値の平均値と定義。

(vi)　疼痛が悪化するまでの期間（time to worsening of pain：TWP）

TWP は、無作為割付された治験薬の投与を受けている間に収集したデータから求めた。

TWP は、簡易疼痛調査票の疼痛に関する項目と患者の自己申告によるオピオイド鎮痛薬使用状況から求めた。TWP の結果を表 22に示す。

疼痛が悪化するまでの期間という複合評価項目に関する評価の全般的遵守率はバンデタニブ群で 78.8%、プラセボ群で 75.0%であった（D4200C00058 試験の治験総括報告書　表 11.2.5.10 参照）。

表 22　疼痛が悪化するまでの期間（FAS）

無作為割付した治療	例数	中央値	ハザード比	95%信頼区間	両側 P 値
バンデタニブ 300 mg	114/231 (49.4%)	7.85 カ月	0.61	0.43, 0.87	0.0062
プラセボ	57/100 (57.0%)	3.25 カ月			

D4200C00058 試験の治験総括報告書　表 36、11.2.5.12 から引用
・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。
・解析には治療を唯一の因子とするログランク検定を用いた。
・疼痛の悪化は発現後 14 日間改善しなかった場合を示す。
・疼痛の悪化はオピオイド鎮痛薬の使用と簡易疼痛調査票の最悪の疼痛に関する項目から求めた。

プラセボ群に比してバンデタニブ群において、疼痛が悪化するまでの期間に統計学的に有意な改善が認められた（ハザード比 0.61、95%信頼区間 0.43～0.87、p=0.0062）。疼痛が悪化するまでの期間の中央値は、バンデタニブ群で 7.85 カ月、プラセボ群で 3.25 カ月であった（D4200C00058 試験の治験総括報告書　表 11.2.5.12 参照）。

疼痛が悪化するまでの期間の Kaplan-Meier プロットを図 8に示す。

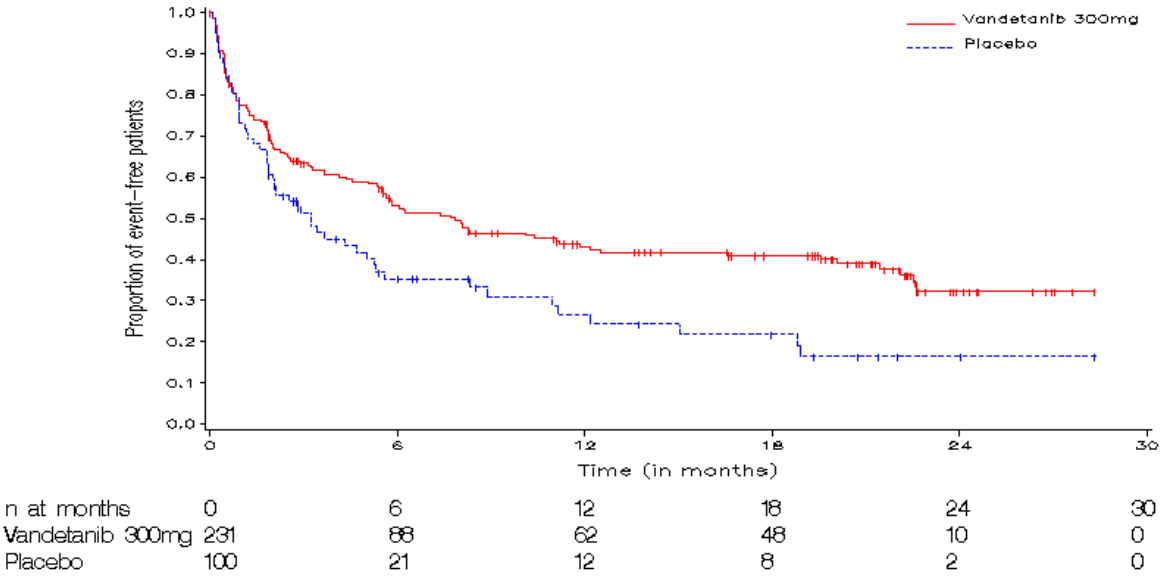


図 8　　疼痛が悪化するまでの期間の Kaplan-Meier プロット（FAS）

D4200C00058 試験の治験総括報告書図 11.2.5.3 から引用
疼痛の悪化があり、引き続く 14 日間に悪化の改善が見られない場合に、疼痛が悪化とみなした。
疼痛の悪化は簡易疼痛調査票の最悪疼痛スコア及び患者の自己申告によるオピオイド鎮痛薬の使用から明らかにした。

疼痛が悪化するまでの期間について感度分析を行った（RET 変異の状態、前治療の数、前治療に対する反応、MTC の状態、CTN 倍加時間及び CEA 倍加時間を説明変数とした FAS に基づく Cox 比例ハザードモデル、オピオイド鎮痛薬の使用を考慮に入れず簡易疼痛調査票の疼痛スコア（最悪値）のみで求めた場合、及び実施医療機関の評価で RECIST に基づく進行と判定された時点付近で打ち切りとなった患者について補完したうえでオピオイド鎮痛薬の使用を考慮に入れず簡易疼痛調査票の疼痛スコア（最悪値）のみで求めた場合の 3 種類について解析）。

感度分析の結果を表 23に示す。

表 23　　疼痛が悪化するまでの期間の感度分析の結果（FAS）

解析のタイプ	無作為割付した治療	例数	イベント数（%）	治療効果（バンデタニブ：プラセボ）		
				ハザード比	99.98% 信頼区間	両側 P 値
Cox ハザードモデル [a]	バンデタニブ 300 mg	231	114 (49.4)	0.64	(0.46, 0.89)	0.0103
	プラセボ	100	57 (57.0)			
簡易疼痛調査票のみ [b]	バンデタニブ 300 mg	231	105 (45.5)	0.76	(0.53, 1.09)	0.1399
	プラセボ	100	48 (48.0)			
簡易疼痛調査票のみで補完あり [c]	バンデタニブ 300 mg	231	109 (47.2)	0.73	(0.51, 1.03)	0.0760
	プラセボ	100	53 (53.0)			

D4200C00058 試験の治験総括報告書　表 11.2.5.13 から引用
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。
疼痛の悪化があり、引き続く 14 日間に悪化の改善が見られない場合に疼痛が悪化とみなした。
a　治療及びベースラインの共変量について調整した Cox 比例ハザード回帰モデルを用い、主要解析の場合と同様に最悪疼痛スコア（簡易疼痛調査表）及び患者の自己申告によるオピオイド鎮痛薬使用に基づいて求めた疼痛が悪化するまでの期間にあてはめて解析を実施。
b　オピオイド鎮痛薬の使用を考慮に入れず最悪疼痛のみに基づいて求めた疼痛が悪化するまでの期間を使ったログランク検定。
c　オピオイド鎮痛薬の使用を考慮に入れず最悪疼痛のみに基づいて求めた疼痛が悪化するまでの期間を使ったログランク検定。ただし実施医療機関の評価で RECIST に基づく進行と判定された時点付近で打ち切りとなった最悪疼痛スコアについては外挿をしたうえでさらに悪くなりうるかを検討し、悪くなっていれば補完した疼痛が悪化するまでの期間を解析で使用。

Cox 比例ハザードモデルを使った感度分析の結果は、主要解析の結果を支持するものであった。ただし簡易疼痛調査票のみを使用してオピオイド鎮痛薬の使用を考慮に入れずに求めた TWP に関する 2 種類の感度解析では、統計学的有意性が示されなかった。オピオイド鎮痛薬の使用を増やすことで疼痛スコアの悪化を防いだ患者が解析の交絡因子となった可能性が少なくともある。感度分析の結果と主要解析の結果が一致しなかったことから、簡易疼痛調査票による疼痛評価と患者の自己申告によるオピオイド鎮痛薬の使用との間に相互作用があることが示唆され、これらを別々に評価すべきではないと思われた。

簡易疼痛調査票による評価の平均間隔は 2 投与群で差がなく、バンデタニブ群で 2.54 週間、プラセボ群で 2.62 週間であった（D4200C00058 試験の治験総括報告書　表 11.2.5.17.1 参照）。オピオイド鎮痛薬の使用状況評価の平均間隔は、バンデタニブ群で 3.76 週間、プラセボ群で 3.37 週間であった（D4200C00058 試験の治験総括報告書　表 11.2.5.17.2 参照）。

投与群間での打切りパターンの相違により TWP の解析に偏りが生じた可能性がある。この潜在的問題に対処するため、打切りをイベントとみなし、「真の」イベントを打切りとみなす形で TWP の解析を行った。この変更した解析でハザード比が 1.00 から離れていれば、投与群間で打切りのパターンが異なることを示す。変更した解析で得られた TWP のハザード比は 0.71（95% 信頼区間 0.48～1.06）であった（D4200C00058 試験の治験総括報告書　表 11.2.5.18 参照）。この結果では 1 と統計学的に有意な差があったわけではないが、2 投与群間で打切りのパターンが異なった可能性がある程度示唆され、バンデタニブ群で打切り期間が若干長いようであった。打切りに関するこの相違は、ベースラインの評価なし、簡易疼痛調査票の追跡調査なし、オピオイド鎮痛薬使用の追跡調査なしのいずれか又は複数に相当する患者の割合がプラセボ群で高かったことが原因と推察される。TWP の解析で、このような患者は 0 時点で打ち切られただろう。さらに、プラセボ群の患者はバンデタニブ群の患者に比べ実施医療機関の読影による進行判定の時期が概して早かった。実施医療機関の読影により進行と判定されると、無作為割付された治療を中止し、簡易疼痛調査票及びオピオイド鎮痛薬使用の追跡調査を中止することになる。その結果、プラセボ群のこれらの患者は簡易疼痛調査票に関してより早期に中止することになる。

2.1.2.4　母集団薬物動態及び薬物動態／薬力学解析の結果

本治験から得られたデータを用いて、母集団薬物動態解析及び薬物動態／薬力学解析を実施した。本治験から得られたデータを解析することにより、薬物動態、QTc、有害事象、バイオマーカーおよび有効性に関する情報を総合的に解釈することが可能となり、本患者集団に本薬を 300 mg の用量で投与したときの本薬の体内動態の変動の寄与する共変量の検討を実施した。

本治験における母集団薬物動態解析及び母集団薬物動態／薬力学解析の結果に関する詳細な報告については、D4200C00058 試験の治験総括報告書 Appendix 12.1.13 母集団薬物動態／薬力学解析報告書を参照のこと。

2.1.2.4.1 母集団薬物動態解析

薬物動態解析用の採血は、1、2、4、8 および 12 週時、以降は投与中止時まで 12 週間毎に投与 4～8 時間後に実施した。経時的に血漿中濃度を評価したところ、28 日目以降に比較的一定の血漿中濃度を示すようになり、56 日目（1368 時間）までに採取されたサンプルの 53%、200 日目までに採取されたサンプルの 84%で一定の血漿中濃度が見られた。外国人 MTC 患者 231 例（白人 218 例、アジア人 8 例、黒人 1 例、その他 4 例）にバンデタニブ 300 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中バンデタニブ濃度 1624 点を用いて母集団薬物動態解析を実施した。予備解析において、このうち白人 1 例（症例番号 [redacted]）の血漿中濃度が他の被験者と比べて明らかに低かったことから、この被験者の全ての血漿中濃度（7 点）を解析対象から除外した。解析の結果、バンデタニブの血漿中濃度は 1 次吸収過程及び中央コンパートメントからの 1 次消失過程を含む 2-コンパートメントモデル（吸収速度定数（K_a）は頻回採血を行い、血漿中濃度推移を詳細に検討した過去の試験で推定された値に固定した）に良くあてはまった。バンデタニブの体内動態に及ぼす人種、性別、年齢、体重、体表面積（BSA）、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）、アルカリホスファターゼ（ALP）、血清アルブミン、総ビリルビン及び投与期間の影響を検討した。最終モデルでは体重がバンデタニブの経口クリアランス（CL/F）及びみかけの中央コンパートメントの分布容積（V_1/F）の有意な共変量として見出された。なお、本治験では患者の大部分が白人（95%）であったため、人種間差を評価することはできなかった。パラメータ推定値を表 24に示す。体重と CL/F の関係及び体重と V_1/F の関係はそれぞれ以下の通りであった。

$$CL/F\ [L/h] = 13.2 \times (\textit{Body weight}\ [kg] / 68)^{0.428}$$

$$V_1/F\ [L] = 2100 \times (\textit{Body weight}\ [kg] / 68)$$

最終モデルから消失半減期は約 19 日と見積もられた。

表 24 血漿中バンデタニブ濃度の 1 次吸収 2-コンパートメントモデルにおけるパラメータ推定値

パラメータ	推定値	推定誤差
母集団平均		
CL/F（L/h）	13.2	0.306
V_1/F（L）	2100	104
Q/F（L/h）	10.7	0.778
V_2/F（L）	5350	536
K_a（h^{-1}）	0.300（固定値）	-
CL/F に対する体重の影響	0.428	0.0796
個体間変動		

表 24　血漿中バンデタニブ濃度の 1 次吸収 2-コンパートメントモデルにおけるパラメータ推定値

パラメータ	推定値	推定誤差
ω^2(CL/F)	0.0956	0.0129
ω^2(V_1/F)	0.270	0.0450
ω^2(V_2/F)	1.02	0.189
残差変動		
σ^2（指数誤差モデル）	0.0321	0.00304

D4200C00058 試験の母集団薬物動態／薬力学解析報告書　表 20 から引用（一部改変）

2.1.2.4.2　母集団薬物動態／薬力学解析

母集団薬物動態モデルによる血漿中バンデタニブ濃度の予測値を用いて、QTc 間隔との薬物動態／薬力学解析を行った。また、薬物動態（血漿中濃度および曝露量の予測値）と薬力学の関連性を探索的に検討した。主要な薬力学の評価項目は、QTc、有効性（PFS、PS、最良総合効果［BOR］）、有害事象（発疹、高血圧、下痢、間質性肺疾患、QTc 関連事象）およびバイオマーカー（CTN 及び CEA）とした。

QTc 間隔（Bazett 法による補正値）と血漿中バンデタニブ濃度予測値の関係は非線形であり、QTc 間隔は投与後約 1 ヶ月以内に最大変化幅 25～30 ms に到達した。ベースラインの QTc 間隔は 423 ms と記録され、残差変動は±16.5 ms と高かった。投与開始から 6 週間後目には平均 QTc 間隔に顕著な増加は認められなかった。トルサード ド ポアントを誘発する、又はその可能性がある薬剤による最大延長の予測値への影響は特定されなかった。QTc 間隔と血漿中バンデタニブ濃度予測値の関係は E_{max} モデルによく当てはまった（図 9）。薬物動態／薬力学モデルのパラメータを表 25に示す。血漿中バンデタニブ濃度が 800 ng/mL であるときに予測される QTc 間隔の延長と患者の人種、性別、年齢、体重、体表面積の間に明確な関連性は認められなかった。

QTc 間隔（Fridericia 法による補正値）は、ベースライン値が 404 ±15.4 ms であったものの、QTc 間隔（Bazett 法による補正値）と類似するパターンを示した。

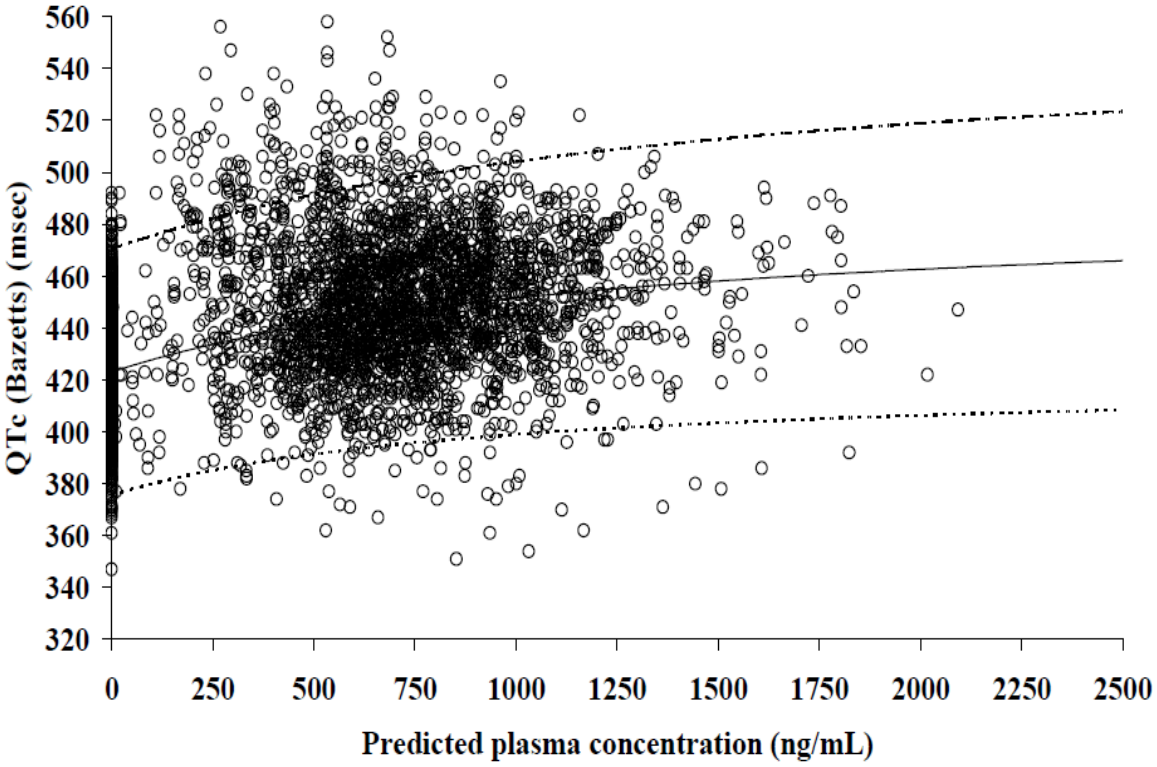


図 9　　血漿中バンデタニブ濃度（予測値）に対する QTc 間隔（Bazett 法による補正値、観測値）との関係

D4200C00058 試験の母集団薬物動態／薬力学解析報告書　図 81 から引用
○は QTc 間隔（観測値）を示し、図中の曲線は E_{max} モデルによる理論曲線（平均値及び 95%信頼区間）

表 25　　QTc 間隔（Bazett 法による補正値）の E_{max} モデルにおけるパラメータ推定値

パラメータ	推定値	推定誤差
母集団平均		
Baseline（ms）	423	1.34
E_{max}（ms）	64.5	15.5
EC_{50}（ng/mL）	1260	495
個体間変動		
ω^2(Baseline)	0.00176	0.000186
$\omega^2(E_{max})$	0.119	0.0253
残差変動		
σ^2（比例誤差モデル）	0.00151	0.000119

D4200C00058 試験の母集団薬物動態／薬力学解析報告書　表 27 から引用（一部改変）

血清カルシトニン（CTN）濃度はバンデタニブ投与開始後低下する傾向を示した。また血漿中バンデタニブ濃度予測値の増加に伴い血清 CTN 濃度は低下する傾向を示した。血漿中バンデタニブ濃度予測値と血清 CTN 濃度の関係は非線形であった。CTN 濃度と血漿中バンデタニブ濃度予測値の関係はシグモイド E_{max} モデルで記述できた。

血漿中バンデタニブ濃度予測値の増加に伴い血清 CEA 濃度が低下する傾向は認められたものの、明確な関連性を確立することはできなかった。

本治験では、薬物動態と有害事象の間に明確な関連性は認められなかった。

本解析では、薬物動態と PFS または OS の間に明確な関連性は認められなかった。

ロジスティック回帰モデルを用いて、最良総合効果と曝露量（定常状態（56 日目）における個別の予測曝露量（AUC））の関係について評価した。

解析の結果、病勢安定率を 50%またはそれ以上とするには定常状態での AUC が 7.4 μg·h/mL でなければならないことが示唆された。一方で、部分奏効率を 50%またはそれ以上とするには定常状態での AUC が 19 μg·h/mL を上回っていなければならないことが示唆された。

2.1.2.5　薬力学の結果

2.1.2.5.1　副次評価項目：RET 癌源遺伝子の変異状態

腫瘍検体から抽出した DNA における RET 癌源遺伝子の変異状態について解析を行った。その結果、全患者の 56.5%が陽性であった。比較的多数の患者（41.1%）で遺伝子変異状態が不明であったが、これは年齢、不適切な検体保存状態、測定方法の限界によるものであると考えられる（表 6参照）。

2.1.2.6　安全性の結果

2.1.2.6.1　曝露状況

本試験では、平均投与日数はプラセボ群（全投与期間 53.9 週、実投与期間 53.7 週）に比較し、バンデタニブ群（全投与期間 74.9 週、実投与期間 73.5 週）の方が長かった（D4200C00058 試験の治験総括報告書　表 40 参照、全投与期間：最終投与日-投与開始日+1、実投与期間：全投与期間から治験薬の中断日数を除いた期間）。

治験薬の投与を中断した患者は、バンデタニブ群 109 例（47.2%）、プラセボ群 15 例（15.2%）であり、大多数の中断理由は有害事象であった（D4200C00058 試験の治験総括報告書表 41 参照）。

治験薬初回投与時の投与期間中央値はバンデタニブ群で 339 日、プラセボ群で 265 日であった。投与を中断した期間の平均値はバンデタニブ群で 21.3 日、プラセボ群で 11.5 日であった。投与量を 200 mg に減量した患者において、その後試験を継続した日数の中央値は 163 日であったが、100 mg に減量した患者では 206.5 日であった（D4200C00058 試験の治験総括報告書　表 42 参照）。

バンデタニブ群における減量及び投与中止理由について図 10に示す。

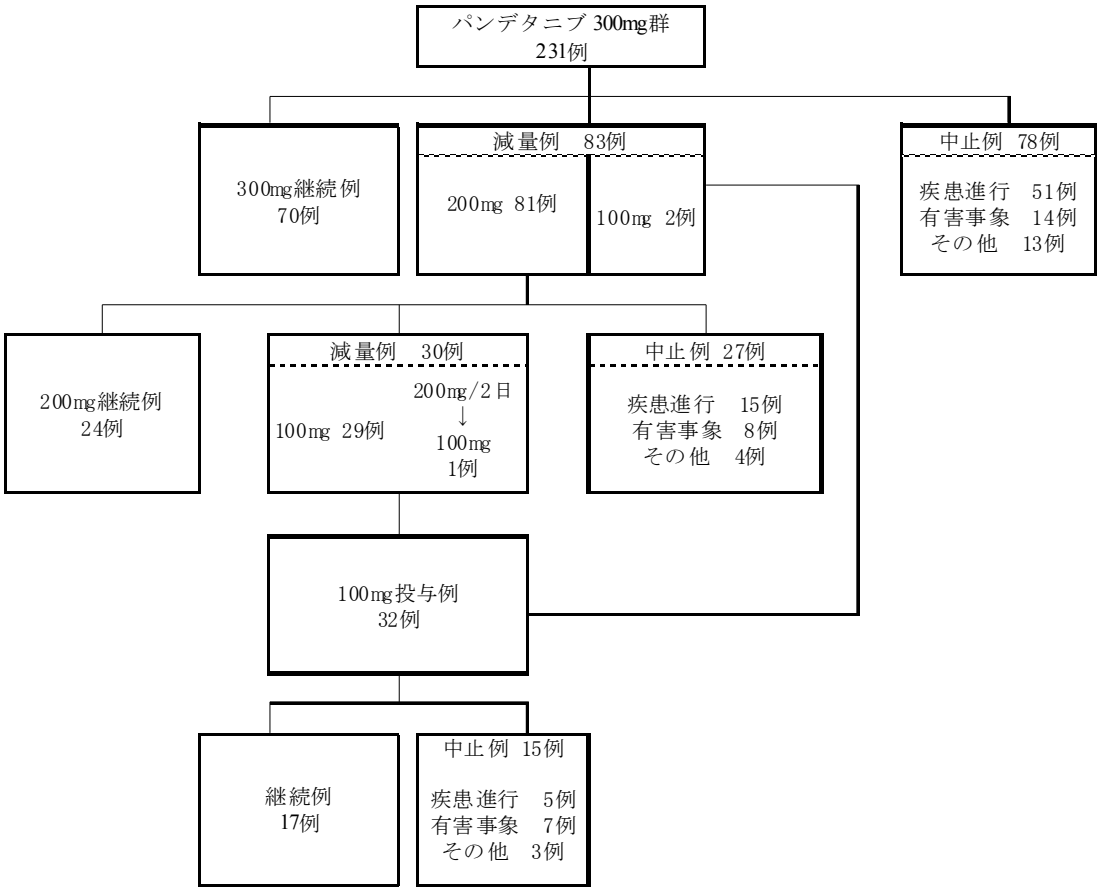


図 10　　バンデタニブ群における減量及び投与中止理由

D4200C00058 試験の治験総括報告書　表 11.3.1.7 から引用

2.1.2.6.2　　有害事象

両投与群の投与期間の差を考慮に入れ、いくつかの安全性データは両投与群についてイベント率（1000 人・年当たり）も示す。

2.1.2.6.2.1　　有害事象の分類

盲検期間中の有害事象の分類別発現例数を表 26に示した。バンデタニブ群の 99.6%、プラセボ群の 90.9%で、有害事象を発現した。有害事象の発現率は、CTCAE グレード 3 以上の有害事象（バンデタニブ群 55.4%、プラセボ群 24.2%）、重篤な有害事象（同 30.7%、13.1%）及び治験薬の投与中止に至った有害事象（同 12.1%、3.0%）であり、プラセボ群に比較しバンデタニブ群で高かったが、死亡に至る重篤な有害事象の発現率はバンデタニブ群とプラセボ群で同程度であった（同 2.2%、2.0%）。本試験ではその他の重要な有害事象は特定されなかった。

表 26　盲検期間中における有害事象の分類別発現例数（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		プラセボ 99 例		合計 330 例
	例数(%)[a]	イベント率 (/1000 人･年)	例数(%)[a]	イベント率 (/1000 人･年)	
有害事象発現例	230 (99.6)	21729.8	90 (90.9)	4374.3	320 (97.0)
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]	222 (96.1)	9569.9	59 (59.6)	1154.7	281 (85.2)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象発現例	128 (55.4)	664.7	24 (24.2)	270.7	152 (46.1)
重篤な有害事象発現例 (死亡を含む)	71 (30.7)	258.5	13 (13.1)	133.9	84 (25.5)
死亡に至る重篤な有害事象発現例	5 (2.2)	15.1	2 (2.0)	19.6	7 (2.1)
有害事象によるバンデタニブ中止例	28 (12.1)	85.6	3 (3.0)	29.5	31 (9.4)
その他の重要な有害事象発現例[c]	0	0	0	0	0

D4200C00058 試験の治験総括報告書　表 43 から引用
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　治験担当医師による判断
c　試験依頼者により重要と判断された有害事象

盲検期間中における有害事象発現例数を表 27に示す。

バンデタニブ群で発現率が高かった有害事象（上位 5 つ）は、基本語別では下痢（バンデタニブ群 55.4%［128 例］、プラセボ群 26.3%［26 例］）、発疹（同 45.0%［104 例］、11.1%［11 例］）、悪心（同 33.8%［78 例］、17.2%［17 例］）、高血圧（同 31.6%［73 例］、5.1%［5 例］）及び頭痛（同 26.0%［60 例］、9.1%［9 例］）であり、いずれもプラセボ群に比較してバンデタニブ群で 5%以上発現率が高かった。これらの有害事象はバンデタニブで知られている安全性プロファイル及び VEGFR や EGFR 阻害剤の作用機序と一致していた。

背部痛（同 9.1%［21 例］、20.2%［20 例］）、関節痛（同 7.8%［18 例］、11.1%［11 例］）及び四肢痛（同 6.9%［16 例］、13.1%［13 例］）の発現率はプラセボ群に比較してバンデタニブ群が低かった。

既に VEGF 仲介シグナル経路阻害剤との関連が知られている有害事象には、高血圧、発疹、静脈血栓塞栓症、虚血性心/虚血性脳血管障害、出血及び蛋白尿があり、これらのうちほとんどの事象については2.1.2.6.2.2項に記載する。しかし、高血圧はグループ化事象に分類されなかったため、2.1.2.6.2.3項に記載する。

既に EGF 仲介シグナル経路阻害剤との関連が知られている有害事象には、下痢、発疹及び間質性肺疾患（ILD）があり、これらの事象も2.1.2.6.2.2項に記載する。

QTc 間隔延長は以前バンデタニブとの関連が疑われた事象であり、2.1.2.6.2.2項及び心電図所見の項にも記載する。

表 27　　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 300 mg (231 例)	プラセボ (99 例)	合計 (330 例)
有害事象発現例数（%）[a]	230 (99.6)	90 (90.9)	320 (97.0)
皮膚および皮下組織障害	209 (90.5)	30 (30.3)	239 (72.4)
発疹	104 (45.0)	11 (11.1)	115 (34.8)
ざ瘡	46 (19.9)	5 (5.1)	51 (15.5)
皮膚乾燥	35 (15.2)	5 (5.1)	40 (12.1)
ざ瘡様皮膚炎	35 (15.2)	2 (2.0)	37 (11.2)
光線過敏性反応	31 (13.4)	0 (0.0)	31 (9.4)
そう痒症	25 (10.8)	4 (4.0)	29 (8.8)
紅斑	23 (10.0)	3 (3.0)	26 (7.9)
胃腸障害	186 (80.5)	56 (56.6)	242 (73.3)
下痢	128 (55.4)	26 (26.3)	154 (46.7)
悪心	78 (33.8)	17 (17.2)	95 (28.8)
嘔吐	34 (14.7)	7 (7.1)	41 (12.4)
腹痛	33 (14.3)	5 (5.1)	38 (11.5)
消化不良	25 (10.8)	4 (4.0)	29 (8.8)
感染症および寄生虫症	115 (49.8)	36 (36.4)	151 (45.8)
鼻咽頭炎	26 (11.3)	9 (9.1)	35 (10.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	115 (49.8)	42 (42.4)	157 (47.6)
疲労	55 (23.8)	23 (23.2)	78 (23.6)
無力症	34 (14.7)	11 (11.1)	45 (13.6)
神経系障害	114 (49.4)	32 (32.3)	146 (44.2)
頭痛	60 (26.0)	9 (9.1)	69 (20.9)
筋骨格系および結合組織障害	95 (41.1)	47 (47.5)	142 (43.0)
背部痛	21 (9.1)	20 (20.2)	41 (12.4)
関節痛	18 (7.8)	11 (11.1)	29 (8.8)
四肢痛	16 (6.9)	13 (13.1)	29 (8.8)
臨床検査	95 (41.1)	16 (16.2)	111 (33.6)
心電図ＱＴ延長	33 (14.3)	1 (1.0)	34 (10.3)
体重減少	26 (11.3)	9 (9.1)	35 (10.6)
血管障害	90 (39.0)	11 (11.1)	101 (30.6)
高血圧	73 (31.6)	5 (5.1)	78 (23.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	89 (38.5)	34 (34.3)	123 (37.3)
咳嗽	26 (11.3)	10 (10.1)	36 (10.9)
呼吸困難	18 (7.8)	10 (10.1)	28 (8.5)
眼障害	86 (37.2)	13 (13.1)	99 (30.0)
代謝および栄養障害	82 (35.5)	20 (20.2)	102 (30.9)
食欲減退	49 (21.2)	12 (12.1)	61 (18.5)
低カルシウム血症	25 (10.8)	3 (3.0)	28 (8.5)
精神障害	70 (30.3)	21 (21.2)	91 (27.6)
不眠症	30 (13.0)	10 (10.1)	40 (12.1)

表 27　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 300 mg (231 例)	プラセボ (99 例)	合計 (330 例)
腎および尿路障害	57 (24.7)	10 (10.1)	67 (20.3)
蛋白尿	23 (10.0)	2 (2.0)	25 (7.6)
心臓障害	31 (13.4)	13 (13.1)	44 (13.3)
傷害、中毒および処置合併症	29 (12.6)	10 (10.1)	39 (11.8)

D4200C00058 試験の治験総括報告書　表 11.3.2.2.1 及び表 11.3.2.3.1 から引用

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。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。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。

MedDRA/J ver：13.1

2.1.2.6.2.2　グループ化事象

同種同効薬剤や以前実施したバンデタニブの臨床試験結果に基づき、以下をバンデタニブに関連のある有害事象グループとして事前に特定した。発疹、下痢、悪心/嘔吐及び発作のグループ化事象は、同義語や関連ある事象を含んでいる。QTc 関連事象は MedDRA SMQ の QT 延長/トルサード ド ポアントを定義した。これには、QT 延長だけでなく QT 延長により発現する可能性のある事象が含まれている。ILD 及び類似事象には ILD とあまり特異的でない肺疾患事象も含む。含まれる PT の詳細は D4200C00058 試験の治験総括報告書　表 11.3.2.8 参照のこと。グループ化事象発現例数の詳細を表 28に示す。

表 28　盲検期間中のグループ化事象発現例数（安全性解析対象集団）

グループ化事象	CTCAE グレード	バンデタニブ 300 mg 231 例		プラセボ 99 例		合計 330 例
		例数(%)[a]	イベント率 (/1000 人･年)	例数(%)[a]	イベント率 (/1000 人･年)	
発疹	合計	206 (89.2)	3974.3	23 (23.2)	279.5	229 (69.4)
	グレード 1	113 (48.9)	597.1	22 (22.2)	265.8	135 (40.9)
	グレード 2	77 (33.3)	346.3	1 (1.0)	9.8	78 (23.6)
	グレード 3	15 (6.5)	48.1	0	0	15 (4.5)
	グレード 4	1 (0.4)	3.0	0	0	1 (0.3)
下痢	合計	129 (55.8)	821.1	27 (27.3)	334.5	156 (47.3)
	グレード 1	60 (26.0)	237.3	17 (17.2)	194.1	77 (23.3)
	グレード 2	44 (19.0)	159.3	8 (8.1)	82.6	52 (15.8)
	グレード 3	24 (10.4)	80.6	2 (2.0)	19.7	26 (7.9)
	グレード 4	1 (0.4)	3.0	0	0	1 (0.3)
悪心/ 嘔吐	合計	85 (36.8)	377.1	20 (20.2)	225.0	105 (31.8)
	グレード 1	55 (23.8)	208.4	18 (18.2)	201.9	73 (22.1)
	グレード 2	26 (11.3)	87.0	2 (2.0)	19.6	28 (8.5)
	グレード 3	4 (1.7)	12.2	0	0	4 (1.2)

表 28　盲検期間中のグループ化事象発現例数（安全性解析対象集団）

グループ化事象	CTCAE グレード	バンデタニブ 300 mg 231 例		プラセボ 99 例		合計 330 例
		例数(%)[a]	イベント率 (/1000 人･年)	例数(%)[a]	イベント率 (/1000 人･年)	
出血	合計	36 (15.6)	123.8	11 (11.1)	111.7	47 (14.2)
	グレード 1	24 (10.4)	97.4	5 (5.1)	50.5	29 (8.8)
	グレード 2	10 (4.3)	30.8	3 (3.0)	29.5	13 (3.9)
	グレード 3	2 (0.9)	6.1	1 (1.0)	9.8	3 (0.9)
	グレード 4	0 (0.0)	0.0	1 (1.0)	9.8	1 (0.3)
	グレード 5	0 (0.0)	0.0	1 (1.0)	9.8	1 (0.3)
QTc 関連事象	合計	36 (15.6)	125.6	4 (4.0)	40.2	40 (12.1)
	グレード 1	8 (3.5)	24.8	1 (1.0)	10.0	9 (2.7)
	グレード 2	8 (3.5)	25.0	0	0	8 (2.4)
	グレード 3	19 (8.2)	61.4	2 (2.0)	19.6	21 (6.4)
	グレード 4	1 (0.4)	3.0	1 (1.0)	9.8	2 (0.6)
虚血性心疾患	合計	5 (2.2)	15.4	2 (2.0)	19.7	7 (2.1)
	グレード 1	4 (1.7)	12.3	2 (2.0)	19.7	6 (1.8)
	グレード 3	1 (0.4)	3.0	0	0	1 (0.3)
虚血性脳血管障害	合計	3 (1.3)	9.1	0	0	3 (0.9)
	グレード 3	3 (1.3)	9.1	0	0	3 (0.9)
静脈塞栓性/血栓性事象	合計	2 (0.9)	6.1	4 (4.0)	39.7	6 (1.8)
	グレード 1	0	0	1 (1.0)	9.8	1 (0.3)
	グレード 2	0	0	1 (1.0)	9.8	1 (0.3)
	グレード 3	2 (0.9)	6.1	1 (1.0)	9.8	3 (0.9)
	グレード 4	0	0	1 (1.0)	9.9	1 (0.3)
ILD 及び類似事象	合計	2 (0.9)	6.0	0	0	2 (0.6)
	グレード 3	2 (0.9)	6.0	0	0	2 (0.6)
発作	合計	1 (0.4)	3.0	0	0	1 (0.3)
	グレード 1	1 (0.4)	3.0	0	0	1 (0.3)

D4200C00058 試験の治験総括報告書　表 45 から引用
a　例数(%)は、バンデタニブ群におけるグループ化事象の発現割合の降順で記載した。

「発疹」、「下痢」、「悪心/嘔吐」、「出血」及び「QTc 関連事象」の発現率はプラセボ群に比較しバンデタニブ群で高かった。「虚血性心疾患」、「虚血性脳血管障害」、「静脈塞栓性及び血栓性事象」、「発作」、「ILD 及び類似事象」は発現例数が少なかった。

各グループ化事象の詳細を以下に示す。

発疹

「発疹」はバンデタニブ群で最もよく見られる事象であり、プラセボ群（23.2%［23 例］）と比較しバンデタニブ群（89.2%［206 例］）で発現率は高かった。バンデタニブ群では大多数が

CTCAE グレード 1 又は 2（82.2%［190 例］）であり、治験薬の減量又は中断を行う必要がなかった。発疹を発現した患者は標準的な治療が行われた。

光線過敏性反応がバンデタニブ群の 31 例（13.4%）で報告されたが、プラセボ群では報告がなかった。バンデタニブ群の 1 例（0.4%）が光線過敏性反応により中止した。CTCAE グレード 3 以上の光線過敏性反応はバンデタニブ群の 4 例（1.7%）で報告された。

皮膚症状は、バンデタニブ群の 4.3%で投与量減量、1.7%で投与中止により対応可能であった。バンデタニブ群で投与中止に至った皮膚症状は、発疹 3 例（1.3%）、湿疹 1 例（0.4%）及び光線過敏性反応 1 例（0.4%）及びそう痒症 1 例（0.4%）であった。

CTCAE グレード 3 以上の「発疹」がバンデタニブ群 16 例（6.9%）で報告された。バンデタニブ群の 1 例が CTCAE グレード 4 の発疹を発現した。この患者は経口メチルプレドニゾロンで治療して発疹が消失したものの、併発した光線過敏性反応が持続していた。バンデタニブの他の臨床試験で報告されていた、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。

下痢

「下痢」は、プラセボ群（27.3%［27 例］）と比較しバンデタニブ群（55.8%［129 例］）で発現率は高かった。血性下痢及び排便回数増加がバンデタニブ群の各 1 例（0.4%）で発現した。臨床データを検討したところ、下痢は標準的な治療が行われた。

ほとんどの「下痢」は CTCAE グレード 1 又は 2 であり、CTCAE グレード 3 以上の下痢がバンデタニブ群の 25 例（10.8%）、プラセボ群では 2 例（2.0%）で発現した。

下痢と関連すると考えられる脱水がバンデタニブ群の 6 例（2.6%）で報告されたが、プラセボ群では報告されなかった。

悪心/嘔吐

「悪心/嘔吐」の発現率はバンデタニブ群（36.8%［85 例］）でプラセボ群（20.2%［20 例］）に比較し高く、ほとんどが CTCAE グレード 1 又は 2 の事象であり、CTCAE グレード 3 の事象はバンデタニブ群の 4 例（1.7%）であった。

出血

「出血」は、プラセボ群（11.1%［11 例］）と比較しバンデタニブ群（15.6%［36 例］）で発現率は高かった。この差は CTCAE グレード 1 の事象の差によるものであった。CTCAE グレード 3 以上の事象はバンデタニブ群の 2 例（0.9%）、プラセボ群では 3 例（3.0%）で発現した。

最も発現率が高かった事象は鼻出血（バンデタニブ群 7.8%［18 例］、プラセボ群 5.1%［5 例］）で、全て CTCAE グレード 1 又は 2 の事象であった。喀血もプラセボ群（2.0%［2 例］）と比較しバンデタニブ群（3.0%［7 例］）で発現率がわずかに高かった。

プラセボ群の 1 例（[redacted]、5[redacted] 歳、男性）が胃腸出血により死亡した。詳細は表 31参照。

QTc 関連事象

「QTc 関連事象」はプラセボ群（4.0%［4 例］）と比較しバンデタニブ群（15.6 %［36 例］）で発現率は高かった。バンデタニブ群では、CTCAE グレード 1 又は 2 の事象が 16 例（7.0%）、CTCAE グレード 3 以上の事象はの 20 例（8.7%）で発現した。

「QTc 関連事象」のうち、バンデタニブ群で最も発現率が高かったのは、心電図 QT 延長であった（33 例［14.3%］）。なお、これらは治験実施計画書で事前に定義してある QT 延長と同一ではなかった。

バンデタニブ群では、1 例に CTCAE グレード 2 の運動誘発性心室性頻脈、2 例に意識消失及び 1 例に失神が発現した。プラセボ群では、1 例に失神が発現した。

バンデタニブ群の 2 例（0.9%）（患者番号 [redacted] 及び [redacted]）が心電図 QT 延長により投与を中止した。2 例とも治験実施計画書に規定した QTc 延長の基準を満たしていた。更にバンデタニブ群の 1 例（患者番号 [redacted]）が CTCAE グレード 4 の心電図 QT 延長が発現したが、治験実施計画書に規定した QTc 延長の基準に合致せず、当該グレードの確証となる随伴有害事象もなかった。

QTc 間隔の変化についての詳細は別項で示す（2.1.2.6.4.2項参照）。

静脈塞栓性/血栓性事象

「静脈塞栓性/血栓性事象」は、プラセボ群（4.0%［4 例］）に比較し、バンデタニブ群（0.9%［2 例］）で発現率が低かった。バンデタニブ群の 2 例は共に CTCAE グレード 3 であった。

発作

バンデタニブ群の 1 例（0.4%）のみに「発作」が認められ、プラセボ群では認められなかった。バンデタニブ群の 1 例は 3[redacted] 歳男性で、バンデタニブの最終投与から 76 日後に痙攣を発現した。

虚血性心疾患

「虚血性心疾患」は、バンデタニブ群（2.2%［5 例］）及びプラセボ群（2.0%［2 例］）で共に発現率が低かった。バンデタニブ群では 4 例に CTCAE グレード 1 の事象が発現し、CTCAE グレード 3 の事象は 1 例のみであった。プラセボ群の 2 例は CTCAE グレード 1 であった。

虚血性脳血管障害

バンデタニブ群の 3 例（1.3%）に「虚血性脳血管障害」が発現し、すべて CTCAE グレード 3 であった。プラセボ群での発現はなかった。

ILD 及び類似事象

CTCAE グレード 3 の肺臓炎がバンデタニブ群の 2 例（0.9%）に報告されたが、プラセボ群では認められなかった。

なお、盲検期には ILD の報告はなかったが、非盲検期にプラセボ群の 1 例（患者番号 [redacted]）に重篤な ILD が発現した。

2.1.2.6.2.3 有害事象の重症度

CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現率は、バンデタニブ群で 55.4%（128 例）、プラセボ群で 24.2%（24 例）であった（D4200C00058 試験の治験総括報告書　表 11.3.2.5.1 参照）。

発現率が高かった CTCAE グレード 3 以上の有害事象（上位 5 つ）は、バンデタニブ群で下痢、心電図 QT 延長、高血圧、疲労及び食欲減退であった。これらの事象はいずれもプラセボ群に比較しバンデタニブ群で発現率が高かった（下痢［バンデタニブ群 10.8%、プラセボ群 2.0%］、心電図 QT 延長［同 7.8%、1.0%］、高血圧［同 7.4%、0%］、疲労［同 5.6%、1.0%］及び食欲減退［同 3.9%、0%］）。

高血圧の重症度

高血圧は、プラセボ群（5 例［5.1%］）に比較しバンデタニブ群 73 例［31.6%］）で発現率が高かった。また、バンデタニブ群のみで高血圧クリーゼ（5 例［2.2%］）及び進行性高血圧（1 例［0.4%］）の報告があった。

CTCAE グレード 3 以上の高血圧、高血圧クリーゼ及び進行性高血圧が、バンデタニブ群（17 例［7.4%］）で報告された。バンデタニブ群の 1 例（患者番号 [redacted]）で、治験薬の投与開始 250 日後に CTCAE グレード 4 の進行性高血圧が発現し、治験薬の投与を中断し、2 日後に症状は回復した。

バンデタニブ群の 2 例（患者番号 [redacted] : CTCAE グレード 4、患者番号 [redacted] : CTCAE グレード 2）が高血圧のため投与を中止した。

CTCAE グレード 3 以上の事象の発現時期

グループ化事象「発疹」「下痢」について、CTCAE グレード 3 以上の事象の発現時期を示す。その他のグループ化事象については、CTCAE グレード 3 以上の事象はわずかであった。詳細は D4200C00058 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.10 参照。「QTc 延長」については心電図異常の項（2.1.2.6.4.2項）参照。

CTCAE グレード 3 以上の「発疹」が最初に発現するまでの平均時間は、バンデタニブ群（16 例）で 103.1 日（範囲：10～316 日）であった。

CTCAE グレード 3 以上の「下痢」が最初に発現するまでの平均時間は、バンデタニブ群（25 例）で 151.1 日（範囲：9～415 日）であった。

2.1.2.6.2.4 治療に関連する有害事象

バンデタニブ群 222 例（96.1%）、プラセボ群 59 例（59.6%）に治験担当医師により治験薬との関連ありと判断された有害事象が発現した（D4200C00058 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.4 参照）。

バンデタニブ群で発現率が高かった治験薬に関連すると判断された有害事象（上位 5 つ）は、基本語別では下痢（46.8%［108 例］）、発疹（42.4%［98 例］）、高血圧（24.7%［57 例］）、悪心（23.4%［54 例］）、ざ瘡（18.6%［43 例］）及び疲労（18.6%［43 例］）であり、プラセボ群では、下痢（19.2%［19 例］）、疲労（14.1%［14 例］）発疹（9.1%［9 例］）、悪心（7.1%［7 例］）、食欲減退（7.1%［7 例］）であった。

2.1.2.6.2.5 死亡

データカットオフ日（2009 年 7 月 31 日）までに 47 例（14.2%）が死亡し、死亡率はバンデタニブ群で 13.9%（32 例）、プラセボ群で 15.2%（15 例）であった。プラセボ群ではこの他に 1 例が投与開始前に死亡したが、同患者は安全性解析対象集団から除外した（詳細は2.1.2.1項参照）。表 29に死亡の要約を示す。

表 29 死亡の要約（安全性解析対象集団）

	バンデタニブ 300 mg (231 例)	プラセボ (99 例)	合計 (330 例)
死亡例数（%）	32 (13.9)	15 (15.2)	47 (14.2)

表 29　死亡の要約（安全性解析対象集団）

	バンデタニブ 300 mg (231 例)	プラセボ (99 例)	合計 (330 例)
盲検期の死亡	5 (2.2)	3 (3.0)	8 (2.4)
MTC が一次死因又は二次死因である	2 (0.9)	3 (3.0)	5 (1.5)
MTC が一次死因でも二次死因でもない	3 (1.3)	0 (0.0)	3 (0.9)
非盲検期の死亡	1 (0.4)	1 (1.0)	2 (0.6)
MTC が一次死因又は二次死因である	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
MTC が一次死因でも二次死因でもない	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
安全性追跡調査期間中の死亡	10 (4.3)	6 (6.1)	16 (4.8)
MTC が一次死因又は二次死因である	8 (3.5)	6 (6.1)	14 (4.2)
MTC が一次死因でも二次死因でもない	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)
安全性追跡調査期間終了後の死亡	16 (6.9)	5 (5.1)	21 (6.4)
MTC が一次死因又は二次死因である	14 (6.1)	4 (4.0)	18 (5.5)
MTC が一次死因でも二次死因でもない	2 (0.9)	1 (1.0)	3 (0.9)

D4200C00058 試験の治験総括報告書　表 11.3.3.1.2 から引用
・死亡時点及び一次死因で分類した死亡例数（%）を示す。
・非盲検下での投与期には、プラセボ群も含め全例がバンデタニブを投与された。
・安全性追跡調査期間中の死亡とは、盲検期又は非盲検期における最終投与後 60 日間の追跡調査期間中の死亡をいう。

盲検期、非盲検期、安全性追跡調査期間中及び安全性追跡調査期間終了後における死亡の発生割合は投与群間で概ね同程度であった。死亡のほとんどで原疾患である MTC が一次死因又は二次死因であった。

治験担当医師による判定では、死因として MTC 以外が考えられるとされた患者の割合は、バンデタニブ群（3.5%）の方が、プラセボ群（1.0%）と比較して高かった。しかし報告された死因は、MTC 患者でみられるものと一致しており、死亡の第一要因については投与群間で顕著な差は認められなかった。

盲検期間中の死亡に至った重篤な有害事象の一覧を表 30に示す。

表 30　盲検期間中の死亡に至った重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

SOC/PT	バンデタニブ 300 mg（231 例）		プラセボ（99 例）		合計 (300 例)
	例数(%)[a]	イベント率 (/1000 人･年)	例数(%)[a]	イベント率 (/1000 人･年)	
死亡に至る重篤な有害事象発現例	5 (2.2)	15.1	2 (2.0)	19.6	7 (2.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (1.3)	9.1	0 (0.0)	0.0	3 (0.9)
誤嚥性肺炎	1 (0.4)	3.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)
呼吸停止	1 (0.4)	3.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)
呼吸不全	1 (0.4)	3.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	1 (0.4)	3.0	1 (1.0)	9.8	2 (0.6)
ブドウ球菌性敗血症	1 (0.4)	3.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)

表 30　盲検期間中の死亡に至った重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

SOC/PT	バンデタニブ 300 mg（231 例）		プラセボ（99 例）		合計 (300 例)
	例数(%)[a]	イベント率 (/1000 人･年)	例数(%)[a]	イベント率 (/1000 人･年)	
胃腸炎	0 (0.0)	0.0	1 (1.0)	9.8	1 (0.3)
心臓障害	1 (0.4)	3.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)
不整脈	1 (0.4)	3.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)
急性心不全	1 (0.4)	3.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.3)
胃腸障害	0 (0.0)	0.0	1 (1.0)	9.8	1 (0.3)
胃腸出血	0 (0.0)	0.0	1 (1.0)	9.8	1 (0.3)

D4200C00058 試験の治験総括報告書　表 48 から引用
a　重篤な有害事象発現例数（%）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
イベント率＝（イベント発生例数／最初のイベント発生までの群内全患者の総追跡期間）×1000
MedDRA/J ver 13.1

盲検期間中の死亡に至った重篤な有害事象の発現率はバンデタニブ群とプラセボ群で共に低く、同程度であった（バンデタニブ群 2.2%［5 例］、プラセボ群 2.0%［2 例］）。

死亡に至った重篤な有害事象発現例の詳細を表 31に示す。なお、治験薬投与中止 78 日後に死亡した 1 例（患者番号 [redacted]）も含めている。

バンデタニブ群の 1 例（急性心不全、不整脈）が治験担当医師によって治験薬との因果関係ありと判断された。本症例はバンデタニブ 300mg 投与開始後、CTCAE グレード 3 の発疹が発現し、投与中断及び減量を行い、最終的には 100mg を投与されていた。治験薬の投与開始から 431 日目に急性心不全を発症し、治験薬の投与を中断。入院後心停止を 2 回起こすも治療により改善。被験者の状態は徐々に改善していったが、治験薬の最終投与から 7 日後に突然死亡した。死亡時の心モニタリングでは心室性頻脈を示していた。被験者は被検薬の投与中断の前日から死亡する 4 日前まで、QT 間隔を延長することが知られているアミオダロンを服用していた。なお、その後、心室性不整脈が死因に追加された。治験担当医師は、急性心不全及び不整脈と治験薬との関連はあると判断した。

表 31　死亡例の詳細

投与群	バンデタニブ 300 mg
患者番号	[redacted]
人種	白人
性別	男
年齢（歳）	8[redacted]
病歴（既往歴）	憩室炎
治験薬の投与期間	174 日間
重篤な有害事象（基本語）/発現時期（発現日～消失日）/重篤区分/重症度/因果関係/転帰	呼吸不全/174～NA/死亡/5/なし/死亡 肺炎/57～66/入院/2/なし/回復

一次死因	呼吸不全
治験薬の処置	なし
その他のすべての有害事象（基本語）	潮紅、便秘、蛋白尿、心電図ＱＴ延長、ざ瘡様皮膚炎、肺炎、下痢、血中クレアチニン増加、発疹、無力症、喀血、血圧上昇、うつ病、関節腫脹
併用薬	Dutasteride、Hydrocodone、Lansoprazole、Levothyroxine Sodium、Metoclopramide、Paracetamol、Sucralfate、Tamsulosin Hydrochloride、Terazosin、Guaifenesin、Fluticasone、Orciprenaline Sulfate、Magnesium Hydroxide、Loperamide Hydrochloride、Atropine、Benzoic Acid、Dexamethasone、Moxifloxacin Hydrochloride、Influenza Vaccine、Cefprozil、Mirtazapine、Morphine

投与群	バンデタニブ 300 mg
患者番号	[redacted]
人種	白人
性別	女
年齢（歳）	5[redacted]
病歴（既往歴）	なし
治験薬の投与期間	107 日間
重篤な有害事象（基本語）/発現時期（発現日～消失日）/重篤区分/重症度/因果関係/転帰	呼吸停止/107～NA /死亡/5/なし/死亡 食欲減退/101～NA /入院/4/なし/未回復 栄養障害/101～NA /入院/4/なし/未回復
一次死因	呼吸停止
治験薬の処置	なし
その他のすべての有害事象（基本語）	紅斑性皮疹、眼窩周囲浮腫、皮膚カンジダ、顔面浮腫、発熱
併用薬	Alprazolam、Cetirizine Hydrochloride、Esomeprazole Magnesium、Folic Acid、Guaifenesin、Ipratropium、Levothyroxine Sodium、Meclozine、Metronidazole、Nystatin、Octreotide Acetate、Oxygen、Potassium、Clotrimazole、Fluconazole、Furosemide、Paracetamol、Spironolactone、Mometasone、Bacitracin、Ciprofloxacin、Methylprednisolone、Tramadol、Lidocaine、Fentanyl

投与群	プラセボ
患者番号	[redacted]
人種	白人
性別	男
年齢（歳）	5[redacted]
病歴（既往歴）	四肢痛、病的骨折
治験薬の投与期間	80 日間
重篤な有害事象（基本語）/発現時期（発現日～消失日）/重篤区分/重症度/因果関係/転帰	胃腸出血/80～NA /死亡・入院・死亡のおそれ・その他/5/なし/死亡
一次死因	胃腸出血

治験薬の処置	投与中止
その他のすべての有害事象（基本語）	関節腫脹、失神、貧血、嘔吐
併用薬	Hydromorphone 、 Oxycodone Hydrochloride 、 Levothyroxine Sodium 、 Bisacodyl 、 Ibuprofen、Diazepam、Iv Fluids、Oxygen

投与群	プラセボ
患者番号	[redacted]
人種	白人
性別	男
年齢（歳）	3[redacted]
病歴（既往歴）	なし
治験薬の投与期間	156 日間
重篤な有害事象（基本語）/発現時期（発現日～消失日）/重篤区分/重症度/因果関係/転帰	胃腸炎/136～NA /死亡/5/なし/死亡 糖尿病/10～NA /その他/3/あり/未回復
一次死因	甲状腺髄様癌
治験薬の処置	なし
その他のすべての有害事象（基本語）	下痢、末梢性浮腫、錯感覚、睡眠期リズム障害、背部痛、腹痛、視力低下、うつ病、尿意切迫、悪心、嘔吐
併用薬	Loperamide Hydrochloride、Magnesium、Levothyroxine Sodium、Cortisone、Calcium、Potassium、Dexamethasone、Metamizole Sodium、Insulin、Tramadol、Herbal Laxative Preparation Nos

投与群	バンデタニブ 300 mg
患者番号	[redacted]
人種	白人
性別	男
年齢（歳）	4[redacted]
病歴（既往歴）	なし
治験薬の投与期間	438 日間
重篤な有害事象（基本語）/発現時期（発現日～消失日）/重篤区分/重症度/因果関係/転帰	不整脈/439～NA /死亡・死亡のおそれ・その他/5/あり/死亡 急性心不全/431～NA /死亡・入院・死亡のおそれ・その他/5/あり/死亡
一次死因	不整脈
治験薬の処置	投与中断
その他のすべての有害事象（基本語）	ざ瘡様皮膚炎、不眠症、発疹、うつ病、結節性不整脈、血中クレアチニン増加、嘔吐

併用薬	Acetylsalicylic Acid 、 Levothyroxine 、 Metoclopramide 、 Propranolol 、 Dexchlorpheniramine、Clonazepam、Prednisone、Amitriptyline、Amiodarone、Calcium Gluconate 、 Clopidogrel 、 Enoxaparin 、 Esmolol 、 Furosemide 、 Glucose 、 Insulin 、 Isosorbide、Pravastatin、Sodium Chloride、Adenosine、Acetylcysteine、Alprazolam、 Atropine、Azithromycin、Cefepime、Electrolytes Nos、Epinephrine、Hydrocortisone、 Ranitidine 、 Sodium Bicarbonate 、 Sulfamethoxazole 、 Trimethoprim 、 Dobutamine 、 Heparin 、 Midazolam 、 Allopurinol 、 Amiodarone 、 Fentanyl 、 Metoclopramide 、 Asparagine、Captopril、Digoxin、Metamizole Sodium、Spironolactone

投与群	バンデタニブ 300 mg
患者番号	[redacted]
人種	白人
性別	男
年齢（歳）	3[redacted]
病歴（既往歴）	なし
治験薬の投与期間	609 日間
重篤な有害事象（基本語）/発現時期（発現日～消失日）/重篤区分/重症度/因果関係/転帰	播種性血管内凝固/677～NA /死亡/2/なし/死亡 敗血症/678～NA /死亡/4/なし/死亡 低カリウム血症/658～669/入院・死亡のおそれ・その他/4/なし/回復 脳浮腫/662～666/入院・死亡のおそれ・障害・その他/4/なし/回復 脱水/663～673/入院・障害・その他/3/なし/回復 血小板減少症/669～NA /入院・死亡のおそれ・その他/4/なし/未回復 Ｃ－反応性蛋白増加/669～NA /入院・その他/2/なし/未回復
一次死因	敗血症（グラム陰性菌）
治験薬の処置	なし
その他のすべての有害事象（基本語）	発疹、歯肉炎、口内炎、高血圧、低カルシウム血症、低アルブミン血症
併用薬	Loperamide Hydrochloride、Octreotide、Amoxicillin、Nystatin、Potassium Chloride、 Clonixin Lysinate 、 Methylprednisolone 、 Omeprazole 、 Sodium Chloride 、 Calcium Gluconate、 Dexamethasone、 Spironolactone、 Metamizole Magnesium、 Piperacillin、 Gentamicin 、 Platelets, Human Blood 、 Albumin Human 、 Furosemide 、 Haloperidol Decanoate、Hyoscine Butylbromide、Morphine、Diazepam、Phenytoin Sodium

投与群	バンデタニブ 300 mg
患者番号	[redacted]
人種	東洋系
性別	男
年齢（歳）	5[redacted]
病歴（既往歴）	疲労、低カルシウム血症、頻脈
治験薬の投与期間	339 日間

重篤な有害事象（基本語）/発現時期（発現日～消失日）/重篤区分/重症度/因果関係/転帰	誤嚥性肺炎/372～NA /死亡・入院・死亡のおそれ・障害/5/なし/死亡 無力症/255～NA /入院/4/あり/未回復
一次死因	吸入による肺病変（呼吸不全）
治験薬の処置	投与中止
その他のすべての有害事象（基本語）	疲労、低カルシウム血症、ざ瘡、皮膚乾燥、角膜混濁、体重減少、食欲減退、筋緊張低下、血中葉酸減少、排尿困難、嚥下障害
併用薬	Alfacalcidol、Levothyroxine Sodium、Codeine、Tramadol、Calcium、Clindamycin Phosphate、Glycerol、Incorrectly Dosed Investigational Drug、Paracetamol、Calcium Carbonate、Folic Acid、Oliclinomel、Piperacillin

投与群	バンデタニブ 300 mg
患者番号	[redacted]
人種	白人
性別	男
年齢（歳）	6[redacted]
病歴（既往歴）	腎結石症
治験薬の投与期間	99 日間
重篤な有害事象（基本語）/発現時期（発現日～消失日）/重篤区分/重症度/因果関係/転帰	ブドウ球菌性敗血症/99～NA /死亡/5/なし/死亡
一次死因	敗血症（ブドウ球菌）
治験薬の処置	なし
その他のすべての有害事象（基本語）	心電図ＱＴ延長、サンバーン、頭痛、筋肉痛、食欲減退、口内乾燥、悪心、胸膜痛、肺塞栓症、低カリウム血症
併用薬	Acetylcysteine、Oxycodone Hydrochloride、Dalteparin、Potassium Chloride

D4200C00058 試験の治験総括報告書　表 11.3.3.3.1 及び表 11.3.3.3.2 から引用
MedDRA/J ver 13.1、NA：該当せず

2.1.2.6.2.6　重篤な有害事象（死亡例を含む）

重篤な有害事象の一覧を表 32に示す。

表 32　重篤な有害事象（死亡例を含む）（盲検期、安全性解析対象集団）

SOC PT	バンデタニブ 300 mg （231 例） 例数（%）[a]	プラセボ （99 例） 例数（%）[a]	合計 （300 例） 例数（%）
重篤な有害事象発現例数	71 (30.7)	13 (13.1)	84 (25.5)
感染症および寄生虫症	23 (10.0)	2 (2.0)	25 (7.6)
肺炎	5 (2.2)	0 (0.0)	5 (1.5)

表 32　重篤な有害事象（死亡例を含む）（盲検期、安全性解析対象集団）

SOC PT	バンデタニブ 300 mg （231 例） 例数（%）[a]	プラセボ （99 例） 例数（%）[a]	合計 （300 例） 例数（%）
尿路感染	3 (1.3)	0 (0.0)	3 (0.9)
気管支炎	2 (0.9)	1 (1.0)	3 (0.9)
虫垂炎	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)
憩室炎	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)
敗血症	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)
腹壁膿瘍	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
細菌性胃腸炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
咬傷感染	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
喉頭炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
腎盂腎炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
ブドウ球菌感染	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
ブドウ球菌性敗血症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
気管炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
胃腸障害	17 (7.4)	1 (1.0)	18 (5.5)
下痢	5 (2.2)	0 (0.0)	5 (1.5)
腹痛	3 (1.3)	0 (0.0)	3 (0.9)
嚥下障害	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)
嘔吐	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)
胃腸出血	1 (0.4)	1 (1.0)	2 (0.6)
大腸炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
胃炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
イレウス	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
膵炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
腹膜炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
腸壁気腫症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
小腸穿孔	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
代謝および栄養障害	13 (5.6)	1 (1.0)	14 (4.2)
食欲減退	4 (1.7)	0 (0.0)	4 (1.2)
高カルシウム血症	3 (1.3)	0 (0.0)	3 (0.9)
脱水	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)
低カルシウム血症	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)
低カリウム血症	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)
低血糖症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
低ナトリウム血症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
栄養障害	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
糖尿病	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (3.9)	3 (3.0)	12 (3.6)

表 32　重篤な有害事象（死亡例を含む）（盲検期、安全性解析対象集団）

SOC PT	バンデタニブ 300 mg （231 例） 例数（%）[a]	プラセボ （99 例） 例数（%）[a]	合計 （300 例） 例数（%）
肺臓炎	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)
喀血	1 (0.4)	1 (1.0)	2 (0.6)
気管支痙攣	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
乳び胸	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
呼吸困難	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
誤嚥性肺炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
呼吸停止	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
呼吸不全	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
胸水	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
肺血栓症	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
神経系障害	8 (3.5)	2 (2.0)	10 (3.0)
意識消失	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)
一過性脳虚血発作	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)
脳浮腫	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
脳虚血	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
意識レベルの低下	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
末梢性感覚運動ニューロパチー	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
不全片麻痺	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
神経痛	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
血管障害	8 (3.5)	0 (0.0)	8 (2.4)
高血圧クリーゼ	4 (1.7)	0 (0.0)	4 (1.2)
高血圧	3 (1.3)	0 (0.0)	3 (0.9)
進行性高血圧	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
骨盤静脈血栓症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
大静脈血栓症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (3.0)	1 (1.0)	8 (2.4)
無力症	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)
疲労	1 (0.4)	1 (1.0)	2 (0.6)
全身健康状態低下	1 (0.4)	1 (1.0)	2 (0.6)
胸痛	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
医療機器閉塞	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
粘膜の炎症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
腎および尿路障害	5 (2.2)	0 (0.0)	5 (1.5)
腎結石症	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)
無尿	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
尿管結石	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
腎仙痛	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
腎不全	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
尿細管間質性腎炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)

表 32　重篤な有害事象（死亡例を含む）（盲検期、安全性解析対象集団）

SOC PT	バンデタニブ 300 mg （231 例） 例数（%）[a]	プラセボ （99 例） 例数（%）[a]	合計 （300 例） 例数（%）
心臓障害	4 (1.7)	2 (2.0)	6 (1.8)
不整脈	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
心房細動	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
徐脈	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
急性心不全	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
心膜炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
心嚢液貯留	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
心嚢内出血	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
精神障害	4 (1.7)	0 (0.0)	4 (1.2)
うつ病	3 (1.3)	0 (0.0)	3 (0.9)
双極性障害	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
臨床検査	3 (1.3)	1 (1.0)	4 (1.2)
C-反応性蛋白増加	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
心電図 QT 延長	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
INR 増加	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
前立腺特異性抗原増加	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.9)	2 (2.0)	4 (1.2)
関節損傷	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
有毒性咬傷	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
顎の骨折	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
過量投与	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
眼障害	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)
緑内障	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
霧視	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
肝胆道系障害	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)
胆嚢炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
胆石症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)
光線過敏性反応	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)
そう痒症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
発疹	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
皮膚潰瘍	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.4)	2 (2.0)	3 (0.9)
骨転移	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
基底細胞癌	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
褐色細胞腫	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
免疫系障害	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
ヨウ素アレルギー	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)

D4200C00058 試験の治験総括報告書 表 11.3.4.1.1.1 から引用
1 例の患者が同一カテゴリー内で複数の重篤な有害事象を発現した場合、そのカテゴリー内では 1 例として計上している。
a 重篤な有害事象発現例数（%）は、バンデタニブ群の発現率の高い SOC 順に、また SOC の中では発現率の高い PT 順に記載
MedDRA/J ver 13.1

盲検期間中の重篤な有害事象の発現率はプラセボ群と比較し、バンデタニブ群で高かった。（バンデタニブ群 30.7%［71 例］、プラセボ群 13.1%［13 例］）。バンデタニブ群では 1%以上の発現率で認められたが、プラセボ群では認められなかった重篤な有害事象は、肺炎（2.2%［5 例］）、下痢（2.2%［5 例］）、食欲減退（1.7%［4 例］）、高血圧クリーゼ（1.7%［4 例］）、尿路感染（1.3%［3 例］）、腹痛（1.3%［3 例］）、高カルシウム血症（1.3%［3 例］）、高血圧（1.3%［3 例］）及びうつ病（1.3%［3 例］）であった。

治験担当医師により因果関係ありと判断された重篤な有害事象（死亡例以外）の詳細を表 33 に示す。

表 33 治験担当医師により因果関係ありと判断された重篤な有害事象（死亡例以外）の詳細（盲検期、安全性解析対象集団）

投与群	バンデタニブ 300 mg
患者番号	[redacted]
人種	白人
性別	女
年齢（歳）	8[redacted]
病歴（既往歴）	発声障害、ホルネル症候群、高コレステロール血症
治験薬の投与期間	149 日間
重篤な有害事象（基本語）/発現時期（発現日～消失日）/重篤区分/重症度/因果関係/転帰	腹痛/123～126/入院/3/あり/回復 肺炎/108～112/入院/3/なし/回復 肺炎/143～153/入院/3/なし/回復
治験薬の処置	投与中断
その他のすべての有害事象（基本語）	四肢痛、腹痛、発疹、高血圧、うつ病、頭痛
併用薬	Guaifenesin、Levothyroxine、Metoclopramide、Potassium Chloride、Docusate Sodium、Levothyroxine Sodium、Loperamide Hydrochloride、Magnesium Hydroxide、Oxycodone、Pramocaine、Senna Alexandrina、Fentanyl、Docusate Sodium、Atorvastatin、Aluminium Potassium Sulfate、Zoledronic Acid、Paracetamol、Captopril、Citalopram Hydrobromide、Methylphenidate Hydrochloride、Gabapentin、Ceftazidime、Vancomycin、Electrolytes Nos、Omeprazole

投与群	バンデタニブ 300 mg
患者番号	[redacted]
人種	白人

性別	女
年齢（歳）	6[redacted]
病歴（既往歴）	腹部ヘルニア、関節痛、迷路炎、光視症、子宮平滑筋腫
治験薬の投与期間	634 日間
重篤な有害事象（基本語）/発現時期（発現日～消失日）/重篤区分/重症度/因果関係/転帰	下痢/3～210/入院/3/あり/回復
治験薬の処置	投与中断
その他のすべての有害事象（基本語）	口内乾燥、悪心、皮膚障害、高血圧、疲労、不眠症、動悸、サイロキシン増加、発疹、乳房痛、感覚鈍麻、多汗症、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、皮膚乾燥、鼻出血、蛋白尿、咳嗽、味覚異常、視力障害、貧血、うつ病、血小板数減少、尿意切迫、便秘、嘔吐、低カルシウム血症、体重減少、末梢性浮腫、振戦、紅斑、甲状腺機能亢進症、下痢、浮動性めまい、副鼻腔炎、全身性皮疹、口唇痛
併用薬	Alprazolam、Amoxicillin、Budesonide、Calcitriol、Calcium、Estrogens Conjugated、Glucosamine Sulfate、Levothyroxine Sodium、Loratadine、Magnesium Oxide、Naproxen、Pethidine Hydrochloride、Pilocarpine Hydrochloride、Potassium、Pyridoxine Hydrochloride、Potassium Chloride、Loperamide Hydrochloride、Bacitracin、Felodipine、Atropine、Calcitriol、Zolpidem Tartrate、Ondansetron Hydrochloride、Azithromycin、Duloxetine、Ferrous Sulfate、Cetirizine Hydrochloride、Iron Pentacarbonyl、Cyamopsis Tetragonolobus Gum、Colestyramine、Glucose、Hydroxyzine Hydrochloride、Blood Cells, Packed Human、Levocetirizine Dihydrochloride、Naproxen、Loratadine、Papaver Somniferum Tincture、Mometasone Furoate、Allergens Nos、Furosemide、Ferrous Sulfate、Pilocarpine Hydrochloride、Cefalexin、Montelukast、Ciprofloxacin、Fluticasone Furoate、Mupirocin、Cevimeline Hydrochloride

投与群	バンデタニブ 300 mg
患者番号	[redacted]
人種	白人
性別	女
年齢（歳）	5[redacted]
病歴（既往歴）	胃食道逆流性疾患、子宮平滑筋腫
治験薬の投与期間	280 日間
重篤な有害事象（基本語）/発現時期（発現日～消失日）/重篤区分/重症度/因果関係/転帰	憩室炎/91～108/入院/3/あり/回復
治験薬の処置	投与中断
その他のすべての有害事象（基本語）	ほてり、発疹、腹痛、結腸ポリープ、霧視、体重減少

併用薬	Diphenhydramine、Ibuprofen、Levothyroxine、Ciprofloxacin、Glucose、Metronidazole Benzoate、Morphine、Promethazine Hydrochloride、Influenza Vaccine、Hydrocodone、Sodium Chloride、Dextropropoxyphene、Diphenhydramine Hydrochloride、Calcium Chloride Anhydrous、Piperacillin、Loperamide Hydrochloride、Amoxicillin、Vsl#3

投与群	プラセボ
患者番号	[redacted]
人種	白人
性別	男
年齢（歳）	4[redacted]
病歴（既往歴）	髄膜炎
治験薬の投与期間	190 日間
重篤な有害事象（基本語）/発現時期（発現日～消失日）/重篤区分/重症度/因果関係/転帰	顎の骨折/155～NA/入院/3/あり/未回復
治験薬の処置	投与中止
その他のすべての有害事象（基本語）	不眠症、歯肉損傷、体重減少、筋骨格痛
併用薬	Dexamethasone、Levothyroxine Sodium、Oxycodone、Oxycodone Hydrochloride、Paracetamol、Calcium、Loperamide Hydrochloride、Minerals Nos、Potassium、Retinol、Vitamin B Nos、Pregabalin、Lorazepam、Benzocaine、Ciprofloxacin

投与群	バンデタニブ 300 mg
患者番号	[redacted]
人種	その他
性別	男
年齢（歳）	7[redacted]
病歴（既往歴）	心房細動、冠動脈疾患、うつ病、憩室、食道穿孔、小腸閉塞
治験薬の投与期間	526 日間
重篤な有害事象（基本語）/発現時期（発現日～消失日）/重篤区分/重症度/因果関係/転帰	小腸穿孔/495～502/入院/3/あり/回復
治験薬の処置	投与中止
その他のすべての有害事象（基本語）	鼓腸、舌痛、丘疹性皮疹、脂漏性角化症、発声障害、食欲減退、血中クレアチニン増加、疲労、関節痛、転倒
併用薬	Acetylsalicylic Acid、Atenolol、Digoxin、Diltiazem、Esomeprazole Magnesium、Ferrous Gluconate、Furosemide、Insulin Human Injection, Isophane、Levothyroxine Sodium、Potassium Chloride、Simvastatin、Sucralfate、Tamsulosin Hydrochloride、Travoprost、Trazodone Hydrochloride、Vitamins Nos、Influenza Virus Vaccine Polyvalent、Lorazepam、Oxycodone

投与群	バンデタニブ 300 mg
患者番号	[redacted]
人種	白人
性別	男
年齢（歳）	5[redacted]
病歴（既往歴）	動脈硬化症、中耳滲出液、四肢痛
治験薬の投与期間	743 日間
重篤な有害事象（基本語）/発現時期（発現日～消失日）/重篤区分/重症度/因果関係/転帰	心電図ＱＴ延長/470～518/入院・死亡のおそれ/4/あり/回復 低カルシウム血症/449～472/入院・死亡のおそれ・その他/4/あり/回復
治験薬の処置	投与中断
その他のすべての有害事象（基本語）	下痢、頭痛、発熱、背部痛、四肢痛、ざ瘡様皮膚炎、浮動性めまい、毛髪成長異常、長睫毛症、裂毛、ほてり、食欲減退、そう痒症、多汗症、リビドー減退、紅斑性皮疹、呼吸困難、咳嗽、心室性頻脈、角膜症、心拍数増加、胃食道逆流性疾患、逆流性喉頭炎、悪心、光線過敏性反応、鼻咽頭炎、鼻出血、頻尿、嗜眠、尿意切迫、筋骨格痛、疼痛
併用薬	Acetylsalicylic Acid、Calcitriol、Calcium Carbonate、Levothyroxine、Kaolin、Magnesium Oxide、Senna Alexandrina、Loperamide Hydrochloride、Metoprolol、Esomeprazole Magnesium、Ibuprofen、Paracetamol、Dextromethorphan、Trolamine Salicylate、Cyclobenzaprine

投与群	バンデタニブ 300 mg
患者番号	[redacted]
人種	その他
性別	男
年齢（歳）	3[redacted]
病歴（既往歴）	憩室炎、労作性呼吸困難、末梢性浮腫、気胸、弯足、一過性脳虚血発作、体重減少
治験薬の投与期間	379 日間
重篤な有害事象（基本語）/発現時期（発現日～消失日）/重篤区分/重症度/因果関係/転帰	心房細動/331～335/入院/3/あり/回復
治験薬の処置	投与中断
その他のすべての有害事象（基本語）	多発性内分泌腺腫症、下痢、膿疱性ざ瘡、紅斑、浮動性めまい、着色尿、光輪視、呼吸困難、気管支痙攣、帯状疱疹、腹痛、眼の障害、脱水、角膜混濁、嘔吐、悪心、腎結石症、末梢性感覚ニューロパチー、霧視、頭痛、視野欠損、気縦隔症
併用薬	Alendronate Sodium、Fludrocortisone、Hydrocortisone、Metoprolol Succinate、Potassium Chloride、Warfarin、Doxycycline、Minocycline、Valaciclovir Hydrochloride、Dicycloverine、Simeticone、Sodium Chloride、Cefuroxime Axetil、Erythromycin

投与群	バンデタニブ 300 mg

患者番号	[redacted]
人種	その他
性別	男
年齢（歳）	3[redacted]
病歴（既往歴）	なし
治験薬の投与期間	637 日間
重篤な有害事象（基本語）/発現時期（発現日～消失日）/重篤区分/重症度/因果関係/転帰	進行性高血圧/250～251/入院、その他/4/あり/回復
治験薬の処置	投与中断
その他のすべての有害事象（基本語）	筋骨格痛、ざ瘡、腹部膨満、疲労、そう痒症、口内炎、下痢、蛋白尿、色素沈着障害、排便回数増加、丘疹性皮疹、食欲減退、無力症、湿性咳嗽
併用薬	Calcium、Levothyroxine、Rofecoxib、Tramadol、Calamine、Cetirizine、Hamamelis Virginiana Extract、Ranitidine、Roxithromycin、Pantoprazole、Betamethasone、Fexofenadine Hydrochloride、Furosemide、Hydrocortisone、Ipratropium、Salbutamol、Atropine、Multivitamin, Protien Powder、Cefuroxime Axetil

投与群	バンデタニブ 300 mg
患者番号	[redacted]
人種	白人
性別	女
年齢（歳）	5[redacted]
病歴（既往歴）	貧血、胃炎、脳室内出血、心室破裂
治験薬の投与期間	177 日間
重篤な有害事象（基本語）/発現時期（発現日～消失日）/重篤区分/重症度/因果関係/転帰	下痢/36～96/入院・その他/3/あり/回復
治験薬の処置	投与中断
その他のすべての有害事象（基本語）	嘔吐、脱水、膀胱炎、膀胱痛、膀胱結石、筋痙縮
併用薬	Dihydrotachysterol、Esomeprazole Magnesium、Levothyroxine Sodium、Aminophenazone、Loperamide Hydrochloride、Ondansetron Hydrochloride、Famotidine、Charcoal, Activated、Cefalexin、Drotaverine Hydrochloride、Papaverine Hydrochloride、Drotaverine Hydrochloride

投与群	バンデタニブ 300 mg
患者番号	[redacted]
人種	白人
性別	女
年齢（歳）	1[redacted]
病歴（既往歴）	なし

治験薬の投与期間	712 日間
重篤な有害事象（基本語）/発現時期（発現日～消失日）/重篤区分/重症度/因果関係/転帰	意識消失/19～19/入院・その他/3/あり/回復
治験薬の処置	投与中断
その他のすべての有害事象（基本語）	発疹、頻脈、頭痛、ウイルス性上気道感染、鼻咽頭炎、背部痛、口内炎、皮膚炎
併用薬	Alfacalcidol、Calcium Carbonate、Levothyroxine Sodium、Potassium Chloride、Ibuprofen、Paracetamol、Calcium Lactogluconate、Levothyroxine、Magnesium Carbonate、Metoprolol Tartrate、Metoprolol Tartrate、Loratadine、Ascorbic Acid、Dextromethorphan、Acetylsalicylic Acid、Naproxen、Arnica Montana、Nystatin、Cetalkonium Chloride、Denotivir、Metronidazole

投与群	バンデタニブ 300 mg
患者番号	[redacted]
人種	白人
性別	女
年齢（歳）	6[redacted]
病歴（既往歴）	なし
治験薬の投与期間	640 日間
重篤な有害事象（基本語）/発現時期（発現日～消失日）/重篤区分/重症度/因果関係/転帰	意識消失/115～116/死亡のおそれ・その他/3/あり/回復 全身健康状態低下/169～177/入院/2/あり/回復
治験薬の処置	投与中断
その他のすべての有害事象（基本語）	ざ瘡様皮膚炎、高血圧、発疹、蛋白尿、咳嗽、不安、歯肉炎、爪真菌症、尿路感染、回転性めまい
併用薬	Cetirizine Hydrochloride、Levothyroxine Sodium、Loperamide、Alfacalcidol、Calcium Carbonate、Captopril、Hydrocortisone Butyrate、Mometasone Furoate、Acifungin、Metronidazole、Fexofenadine、Codeine Phosphate、Clobetasol Propionate、Bisoprolol、Furosemide、Glyceryl Trinitrate、Ramipril、Alprazolam、Methylprednisolone Sodium Succinate、Clindamycin、Amlodipine、Hydroxyzine、Prednisone Acetate、Ranitidine Hydrochloride、Loratadine、Ciclopirox Olamine、Akritoin

投与群	バンデタニブ 300 mg
患者番号	[redacted]
人種	白人
性別	女
年齢（歳）	4[redacted]
病歴（既往歴）	なし
治験薬の投与期間	822 日間

重篤な有害事象（基本語）/発現時期（発現日～消失日）/重篤区分/重症度/因果関係/転帰	高血圧/276～278/入院・その他/3/あり/回復 虫垂炎/464～469/入院・その他/3/なし/回復
治験薬の処置	投与中断
その他のすべての有害事象（基本語）	悪心、骨痛、発疹、下痢、心電図ＱＴ延長、結膜炎、腹痛
併用薬	Alfacalcidol、Calcium Carbonate、Diclofenac Sodium、Enalapril Maleate、Paracetamol、Levothyroxine Sodium、Potassium Chloride、Fexofenadine、Hydrocortisone、Smectite、Promethazine Hydrochloride、Sulfacetamide Sodium、Dexamethasone Sodium Phosphate、Lomefloxacin Hydrochloride、Indapamide、Ramipril、Furosemide、Amlodipine Besilate、Drotaverine Hydrochloride、Amoxicillin、Enoxaparin Sodium、Metamizole Sodium、Metronidazole、Tramadol Hydrochloride、Nimesulide、Naproxen、Ibuprofen

投与群	バンデタニブ 300 mg
患者番号	[redacted]
人種	白人
性別	女
年齢（歳）	6[redacted]
病歴（既往歴）	腎盂腎炎
治験薬の投与期間	817 日間
重篤な有害事象（基本語）/発現時期（発現日～消失日）/重篤区分/重症度/因果関係/転帰	高血圧クリーゼ/7～29/入院・その他/4/あり/回復
治験薬の処置	減量
その他のすべての有害事象（基本語）	下痢、消化不良、咽頭炎、疼痛、神経痛、蕁麻疹
併用薬	Alfacalcidol、Calcium Carbonate、Ibuprofen、Ketoprofen、Levothyroxine Sodium、Magnesium Lactate、Potassium Chloride、Captopril、Furosemide、Bisoprolol、Metamizole Sodium、Papaverine、Ramipril、Amlodipine Besilate、Chlortalidone、Loperamide、Spiramycin、Cefuroxime

投与群	バンデタニブ 300 mg
患者番号	[redacted]
人種	白人
性別	男
年齢（歳）	3[redacted]
病歴（既往歴）	なし
治験薬の投与期間	179 日間

重篤な有害事象（基本語）/発現時期（発現日～消失日）/重篤区分/重症度/因果関係/転帰	うつ病/70～NA/入院/2/あり/未回復
治験薬の処置	なし
その他のすべての有害事象（基本語）	悪心、疲労、嘔吐、発声障害、ざ瘡様皮膚炎、遊走性紅斑、鼻出血、不眠症、高血圧
併用薬	Levothyroxine Sodium、Calcium、Magnesium、Aprepitant、Esomeprazole Magnesium、Lormetazepam、Metoclopramide Hydrochloride、Tramadol Hydrochloride、Cetirizine、Methylprednisolone Aceponate、Doxycycline、Lorazepam、Mirtazapine、Pancreatin、Ramipril

投与群	バンデタニブ 300 mg
患者番号	[redacted]
人種	白人
性別	男
年齢（歳）	6[redacted]
病歴（既往歴）	痔核、脂肪腫、直腸癌第 0 期
治験薬の投与期間	344 日間
重篤な有害事象（基本語）/発現時期（発現日～消失日）/重篤区分/重症度/因果関係/転帰	骨盤静脈血栓症/1～544/その他/3/あり/回復 大静脈血栓症/1～544/その他/3/あり/回復
治験薬の処置	なし
その他のすべての有害事象（基本語）	膿疱性皮疹、口腔咽頭痛、多汗症、腹痛、狭心症、鼻咽頭炎、不安、下痢、そう痒症、末梢性感覚ニューロパチー、背部痛、末梢冷感、脱毛症、低カリウム血症、睡眠障害、角膜症、眼乾燥、悪性黒色腫
併用薬	Acetylsalicylic Acid、Diclofenac、Diclofenac Sodium、Ferrous Sulfate、Levothyroxine Sodium、Pantoprazole Sodium、Zoledronic Acid、Bromazepam、Acetylcysteine、Cefuroxime Sodium、Loperamide Hydrochloride、Papaver Somniferum Tincture、Potassium、Levothyroxine、Reboxetine、Melissa Officinalis、Enoxaparin Sodium、Dexpanthenol

E2005002 については、表 31参照

投与群	バンデタニブ 300 mg
患者番号	[redacted]
人種	白人
性別	男
年齢（歳）	5[redacted]
病歴（既往歴）	甲状腺腫
治験薬の投与期間	691 日間

重篤な有害事象（基本語）/発現時期（発現日～消失日）/重篤区分/重症度/因果関係/転帰	緑内障/253～NA/入院/1/あり/未回復
治験薬の処置	なし
その他のすべての有害事象（基本語）	そう痒症、発疹、下痢、口腔内痛、悪心、皮膚色素過剰、消化不良、筋骨格不快感、鼻咽頭炎、高血圧
併用薬	Levothyroxine Sodium、Naloxone Hydrochloride、Salmeterol Xinafoate、Prednisone、Potassium Bicarbonate、Salbutamol、Adapalene、Azelaic Acid、Benzoyl Peroxide、Latanoprost、Hyaluronate Sodium、Omeprazole、Candesartan

投与群	バンデタニブ 300 mg
患者番号	[redacted]
人種	白人
性別	女
年齢（歳）	4[redacted]
病歴（既往歴）	大腿骨骨折、大発作痙攣、不全麻痺
治験薬の投与期間	385 日間
重篤な有害事象（基本語）/発現時期（発現日～消失日）/重篤区分/重症度/因果関係/転帰	うつ病/391～475/入院、障害/3/あり/回復
治験薬の処置	なし
その他のすべての有害事象（基本語）	腹痛、筋痙縮、疲労、悪心、嘔吐、発疹、下痢、頚部痛、気管支炎、関節痛、口腔ヘルペス、脱毛症、睡眠障害、体重減少
併用薬	Levothyroxine Sodium、Valproic Acid、Prunus Dulcis Oil、Loperamide Hydrochloride、Paracetamol、Amoxicillin、Saccharomyces Boulardii、Metronidazole、Nystatin、Minoxidil、Bioflorin、Mesalazine、Mirtazapine

投与群	バンデタニブ 300 mg
患者番号	[redacted]
人種	白人
性別	男
年齢（歳）	8[redacted]
病歴（既往歴）	虫垂炎、胃内ｐＨ低下、椎間板突出、頭蓋内血腫、腎盂腎炎、尺骨骨折
治験薬の投与期間	252 日間
重篤な有害事象（基本語）/発現時期（発現日～消失日）/重篤区分/重症度/因果関係/転帰	一過性脳虚血発作/181～182/入院/3/あり/回復 一過性脳虚血発作/19～20/その他/3/なし/回復
治験薬の処置	投与中断

その他のすべての有害事象（基本語）	高血圧、頭痛、注意力障害、無力症、脱水、回転性めまい、筋力低下、冷感、悪心、傾眠、疲労、食欲減退、サンバーン、うつ病、下痢、末梢循環不良、振戦、一過性脳虚血発作、嘔吐
併用薬	Acetylcysteine、Calcium、Ergocalciferol、Esomeprazole Magnesium、Levothyroxine Sodium、Paracetamol、Viscum Album Herb、Hydrochlorothiazide、Acetylsalicylic Acid、Atorvastatin Calcium、Irbesartan、Loperamide Hydrochloride、Linoleic Acid、Mometasone Furoate、Panthenol、Paraffin, Liquid、Prunus Dulcis Oil、Dalteparin Sodium、Phenprocoumon、Rosuvastatin Calcium

投与群	バンデタニブ 300 mg
患者番号	[redacted]
人種	白人
性別	女
年齢（歳）	3[redacted]
病歴（既往歴）	良性副甲状腺腫瘍、褐色細胞腫
治験薬の投与期間	698 日間
重篤な有害事象（基本語）/発現時期（発現日～消失日）/重篤区分/重症度/因果関係/転帰	下痢/19～442/入院/3/あり/回復 低カリウム血症/257～258/入院/3/あり/回復
治験薬の処置	なし
その他のすべての有害事象（基本語）	ざ瘡、霧視、副鼻腔炎、頭痛、蛋白尿、鼻出血、低血圧、悪心、嘔吐、心電図異常Ｔ波、高血圧、口内乾燥、脱毛症、皮膚色素過剰、上気道感染、心電図ＱＴ延長、尿路感染、尿路結石、リンパ球減少症
併用薬	Calcitriol、Calcium Carbonate、Cortisone Acetate、Fludrocortisone Acetate、Levothyroxine、Metamizole、Bromopride、Diclofenac、Potassium Chloride、Metamizole Sodium、Norfloxacin、Hydrochlorothiazide、Hyoscine Butylbromide、Amoxicillin、

投与群	バンデタニブ 300 mg
患者番号	[redacted]
人種	白人
性別	女
年齢（歳）	4[redacted]
病歴（既往歴）	なし
治験薬の投与期間	348 日間
重篤な有害事象（基本語）/発現時期（発現日～消失日）/重篤区分/重症度/因果関係/転帰	高血圧/61～65/入院・その他/3/あり/回復 高血圧/346～348/入院/4/あり/回復 高血圧クリーゼ/97～97/入院/3/あり/回復 ウイルス性胃腸炎/6～6/入院/1/なし/回復
治験薬の処置	投与中止
その他のすべての有害事象（基本語）	悪心、無力症、高血圧、ざ瘡様皮膚炎、うつ病

併用薬	Levothyroxine、Metoclopramide Hydrochloride、Ranitidine Hydrochloride、Clonidine、Delorazepam、Furosemide、Nifedipine、Paracetam、Diazepam、Hydrochlorothiazide、Fluoxetine、Zofenopril Calcium

投与群	バンデタニブ 300 mg
患者番号	[redacted]
人種	白人
性別	男
年齢（歳）	4[redacted]
病歴（既往歴）	鎖骨骨折
治験薬の投与期間	267 日間
重篤な有害事象（基本語）/発現時期（発現日～消失日）/重篤区分/重症度/因果関係/転帰	末梢性感覚運動ニューロパチー/123～NA/障害・その他/3/あり/未回復 心膜炎/113～120/入院/4/なし/回復 肺臓炎/234～244/入院/2/なし/回復 肺臓炎/277～296/入院/3/なし/回復
治験薬の処置	投与中止
その他のすべての有害事象（基本語）	紅斑、皮膚炎、下痢、手掌・足底発赤知覚不全症候群、高血圧、疲労、振戦、食欲減退、皮膚出血
併用薬	Esomeprazole、Metoclopramide Hydrochloride、Levothyroxine、Tramadol Hydrochloride、Prednisone、Amoxicillin、Heparin-Fraction, Calcium Salt、Cortisone、Acetylsalicylic Acid、Ramipril、Pregabalin、Potassium Bicarbonate、Hydrochlorothiazide、Fentanyl、Clonazepam、Morphine Sulfate、Pentoxifylline

投与群	バンデタニブ 300 mg
患者番号	[redacted]
人種	白人
性別	男
年齢（歳）	3[redacted]
病歴（既往歴）	なし
治験薬の投与期間	793 日間
重篤な有害事象（基本語）/発現時期（発現日～消失日）/重篤区分/重症度/因果関係/転帰	光線過敏性反応/438～458/入院/3/あり/回復
治験薬の処置	投与中断
その他のすべての有害事象（基本語）	悪心、発声障害、潮紅、ざ瘡、浮動性めまい、疲労、高血圧、下痢、血便排泄、腹痛、大腸炎、真菌感染、リンパ球減少症、上腹部痛、気管支肺アスペルギルス症、喀血、爪感染、胆石症、不安

併用薬	Codeine、Hyoscine Butylbromide、Levothyroxine、Metoclopramide Hydrochloride、Naproxen Sodium、Pantoprazole Sodium、Paracetamol、Delorazepam、Methylprednisolone、Lansoprazole、Amlodipine、Hyoscine Butylbromide、Mesalazine、Itraconazole、Sulfadiazine Silver、Minocycline Hydrochloride、Amoxicillin、Voriconazole、Oxatomide、Ursodeoxycholic Acid、Alprazolam、Bupropion Hydrochloride、Niaprazine、Betahistine Hydrochloride、Esomeprazole

投与群	バンデタニブ 300 mg
患者番号	[redacted]
人種	白人
性別	男
年齢（歳）	5[redacted]
病歴（既往歴）	なし
治験薬の投与期間	546 日間
重篤な有害事象（基本語）/発現時期（発現日～消失日）/重篤区分/重症度/因果関係/転帰	脳虚血/519～750/入院・死亡のおそれ・その他/3/あり/回復 肺臓炎/536～739/入院・その他/3/なし/回復
治験薬の処置	投与中止
その他のすべての有害事象（基本語）	下痢、食欲減退、背部痛、気管支炎、紅斑、無力症、高血圧、良性前立腺肥大症、糖尿病
併用薬	Levothyroxine、Loperamide Hydrochloride、Acetylsalicylate Lysine、Pantoprazole Sodium、Paracetamol、Perindopril Erbumine、Serenoa Repens、Cefixime、Insulin、Insulin Glargine、Potassium Canrenoate、Acarbose、Barnidipine Hydrochloride、Ezetimibe、Gliclazide

投与群	プラセボ
患者番号	[redacted]
人種	白人
性別	女
年齢（歳）	5[redacted]
病歴（既往歴）	心房細動、心不全
治験薬の投与期間	56 日間
重篤な有害事象（基本語）/発現時期（発現日～消失日）/重篤区分/重症度/因果関係/転帰	不全片麻痺/27～34/入院・その他/4/あり/回復 過量投与/54～58/入院・死亡のおそれ/4/なし/回復 心嚢内出血/27～34/入院・その他/4/なし/回復
治験薬の処置	投与中断
その他のすべての有害事象（基本語）	無力症、低アルブミン血症、低カリウム血症、嚥下障害

併用薬	Calcitriol、Calcium Carbonate、Insulin Lispro、Levothyroxine、Methylprednisolone、Insulin Glargine、Tramadol Hydrochloride、Propafenone Hydrochloride、Torasemide、Nadroparin Calcium、Lansoprazole、Amisulpride、Nizatidine、Albumin Human、Ciprofloxacin、Morphine Hydrochloride、Potassium Chloride、Naloxone Hydrochloride、Ceftriaxone Sodium、Insulin Human、Ketorolac Tromethamine、Calcium Gluconate

投与群	バンデタニブ 300 mg
患者番号	[redacted]
人種	白人
性別	女
年齢（歳）	6[redacted]
病歴（既往歴）	一過性脳虚血発作
治験薬の投与期間	138 日間
重篤な有害事象（基本語）/発現時期（発現日～消失日）/重篤区分/重症度/因果関係/転帰	霧視/18～NA/障害、その他/4/あり/未回復
治験薬の処置	投与中止
その他のすべての有害事象（基本語）	下痢、高血圧、悪心、食欲減退、脱毛症、体重減少
併用薬	Calcitriol、Calcium Carbonate、Levothyroxine、Loperamide Hydrochloride、Lansoprazole、Ramipril

投与群	バンデタニブ 300 mg
患者番号	[redacted]
人種	白人
性別	男
年齢（歳）	3[redacted]
病歴（既往歴）	なし
治験薬の投与期間	148 日間
重篤な有害事象（基本語）/発現時期（発現日～消失日）/重篤区分/重症度/因果関係/転帰	光線過敏性反応/143～NA/障害・その他/3/あり/未回復 そう痒症/143～231/障害・その他/3/あり/回復 発疹/143～231/障害・その他/4/あり/回復 皮膚潰瘍/162～NA/障害・その他/2/あり/未回復
治験薬の処置	投与中止
その他のすべての有害事象（基本語）	下痢、高血圧
併用薬	Calcitriol、Calcium Carbonate、Fenofibrate、Levothyroxine、Amlodipine、Loperamide Hydrochloride、Desloratadine、Methylprednisolone、Triticum Aestivum Germ

投与群	バンデタニブ 300 mg
患者番号	[redacted]

人種	白人
性別	男
年齢（歳）	7[redacted]
病歴（既往歴）	前立腺癌
治験薬の投与期間	575 日間
重篤な有害事象（基本語）/発現時期（発現日～消失日）/重篤区分/重症度/因果関係/転帰	意識レベルの低下/573～NA/死亡のおそれ・障害・その他/4/あり/未回復 低血糖症/387～387/入院・死亡のおそれ/1/なし/回復
治験薬の処置	投与中断
その他のすべての有害事象（基本語）	温度変化不耐症、下痢、無力症、剥脱性発疹、浮腫、紅斑、低血糖症、体重減少、食欲減退
併用薬	Fentanyl Citrate、Glimepiride、Goserelin、Ketorolac Tromethamine、Metformin Hydrochloride、Morphine Sulfate、Pantoprazole Sodium、Paracetamol、Hydrochlorothiazide、Prazosin Hydrochloride、Zolpidem、Desoximetasone、Oziderm、Cetafil Creme It's An Idratant Crème、Methylprednisolone、Queens Oil It's A Natural Oil、Glucose、Calcium Carbonate

投与群	バンデタニブ 300 mg
患者番号	[redacted]
人種	白人
性別	男
年齢（歳）	5[redacted]
病歴（既往歴）	なし
治験薬の投与期間	178 日間
重篤な有害事象（基本語）/発現時期（発現日～消失日）/重篤区分/重症度/因果関係/転帰	腹痛/117～147/入院・死亡のおそれ・その他/3/あり/回復 食欲減退/117～147/入院・その他/3/あり/回復
治験薬の処置	投与中断
その他のすべての有害事象（基本語）	咳嗽、発疹、味覚異常
併用薬	Levothyroxine Sodium、Calcitriol、Calcium Carbonate、Levothyroxine、Acetylcysteine、Dimetindene Maleate、Hydroxyzine、Electrolytes Nos

投与群	バンデタニブ 300 mg
患者番号	[redacted]
人種	白人
性別	男
年齢（歳）	7[redacted]
病歴（既往歴）	高血圧、血栓性閉塞性血管炎
治験薬の投与期間	32 日間

重篤な有害事象（基本語）/発現時期（発現日～消失日）/重篤区分/重症度/因果関係/転帰	嚥下障害/27～73/入院/3/あり/回復
治験薬の処置	投与中止
その他のすべての有害事象（基本語）	発疹、毛包炎、皮膚乾燥、血圧上昇、口内乾燥、嚥下痛、口腔カンジダ症、咳嗽、嚥下不能、チアノーゼ、脱水、呼吸困難、高カリウム血症、肺水腫、腎不全、呼吸不全、血小板減少症、不安、全身健康状態低下、声帯麻痺、焼痂
併用薬	Caffeine、Enalapril、Lansoprazole、Levothyroxine Sodium、Loperamide Hydrochloride、Potassium Chloride、Clindamycin Phosphate、Glycerol、Lactic Acid、Urea、Xerialine、Fluconazole、Lidocaine Hydrochloride、Paracetamol、Prednisolone Sodium Sulfobenzoate、Tramadol Hydrochloride、Amiodarone Hydrochloride、Amoxicillin、Ergocalciferol、Heparin、Insulin Porcine、Methylprednisolone Sodium Succinate、Nicardipine Hydrochloride、Ofloxacin、Omeprazole、Prednisone、Sodium Polystyrene Sulfonate、Vitamin K Nos、Alprazolam、Enoxaparin Sodium、Lactulose、Piperacillin、Nefopam Hydrochloride、Amino Acids Nos

投与群	バンデタニブ 300 mg
患者番号	[redacted]
人種	白人
性別	女
年齢（歳）	6[redacted]
病歴（既往歴）	なし
治験薬の投与期間	840 日間
重篤な有害事象（基本語）/発現時期（発現日～消失日）/重篤区分/重症度/因果関係/転帰	尿細管間質性腎炎/171～306/入院/1/あり/回復 虫垂炎/793～799/入院/2/なし/回復
治験薬の処置	投与中断
その他のすべての有害事象（基本語）	ざ瘡、擦過傷、便秘、頭痛、悪心、回転性めまい、高血圧、皮膚変色、角膜沈着物、嘔吐、胃腸炎、脱毛症、皮膚乾燥、黄色爪症候群、浮腫、体重増加、尿細管間質性腎炎、睡眠障害、重感、食欲減退、静脈不全、歯痛、無力症、尿路感染、光線過敏性反応、真菌感染
併用薬	Calcium Carbonate、Levothyroxine Sodium、Calcitriol、Betamethasone Dipropionate、Clindamycin Phosphate、Copper Sulfate、Macrogol、Paracetamol、Doxycycline、Nicardipine Hydrochloride、Ramipril、Magnesium Lactate、Irbesartan、Cefixime、Loperamide Hydrochloride、Ofloxacin、Amoxicillin、Enoxaparin Sodium、Gentamicin Sulfate、Ciclopirox Olamine

E2801012 については、表 31参照

投与群	バンデタニブ 300 mg

患者番号	[redacted]
人種	白人
性別	女
年齢（歳）	5[redacted]
病歴（既往歴）	伝染性単核症、心膜炎
治験薬の投与期間	627 日間
重篤な有害事象（基本語）/発現時期（発現日～消失日）/重篤区分/重症度/因果関係/転帰	徐脈/14～53/その他/2/あり/回復
治験薬の処置	投与中断
その他のすべての有害事象（基本語）	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、低カルシウム血症、低マグネシウム血症、疲労、不眠症、紅斑、ざ瘡、心電図ＱＴ延長、下痢、錯感覚、結膜炎、眼瞼湿疹
併用薬	Bisoprolol、Levothyroxine Sodium、Paracetamol、Alfacalcidol、Calcium、Magnesium Lactate、Copper Sulfate、Doxycycline、Irbesartan、Calcium Carbonate、Desonide、Xerial

投与群	バンデタニブ 300 mg
患者番号	[redacted]
人種	白人
性別	男
年齢（歳）	6[redacted]
病歴（既往歴）	なし
治験薬の投与期間	116 日間
重篤な有害事象（基本語）/発現時期（発現日～消失日）/重篤区分/重症度/因果関係/転帰	乳び胸/98～219/入院/2/あり/回復
治験薬の処置	投与中止
その他のすべての有害事象（基本語）	そう痒症、結膜炎、聴力低下、高血圧、耳鳴、浮動性めまい、下痢
併用薬	Acetylsalicylate Calcium、Allopurinol、Diclofenac、Dipyridamole、Levothyroxine、Loperamide Hydrochloride、Enalapril、Loperamide Oxide

D4200C00058 試験の治験総括報告書　表 11.3.3.3.2 及び表 11.3.4.3 から引用
MedDRA/J ver 13.1、NA：該当せず

2.1.2.6.2.7　治験薬の投与中止に至った有害事象

盲検期間中に治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を表 34に示した。

表 34　　治験薬の投与中止に至った有害事象（盲検期、安全性解析対象集団）

SOC／PT	バンデタニブ 300 mg (231 例)	プラセボ (99 例)	合計例数（%） (330 例)
有害事象による中止例数（%）	28 (12.1)	3 (3.0)	31 (9.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (3.5)	0 (0.0)	8 (2.4)
無力症	4 (1.7)	0 (0.0)	4 (1.2)
疲労	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)
発熱	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)
全身健康状態低下	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
胃腸障害	7 (3.0)	2 (2.0)	9 (2.7)
下痢	2 (0.9)	1 (1.0)	3 (0.9)
嚥下障害	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
悪心	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
膵炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
腹膜炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
小腸穿孔	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
嘔吐	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
胃腸出血	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
臨床検査	4 (1.7)	0 (0.0)	4 (1.2)
血中クレアチニン増加	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)
心電図ＱＴ延長	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)
心機能検査異常	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (1.7)	0 (0.0)	4 (1.2)
乳び胸	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
咳嗽	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
発声障害	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
呼吸困難	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
肺臓炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	4 (1.7)	0 (0.0)	4 (1.2)
発疹	3 (1.3)	0 (0.0)	3 (0.9)
湿疹	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
光線過敏性反応	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
そう痒症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
血管障害	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)
高血圧	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)
末梢性虚血	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
神経系障害	1 (0.4)	1 (1.0)	2 (0.6)
末梢性感覚運動ニューロパチー	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
失神	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
眼障害	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
霧視	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
関節痛	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)

表 34　治験薬の投与中止に至った有害事象（盲検期、安全性解析対象集団）

SOC／PT	バンデタニブ 300 mg (231 例)	プラセボ (99 例)	合計例数（%） (330 例)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
胚細胞癌	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
心臓障害	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
左脚ブロック	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
顎の骨折	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)

D4200C00058 試験の治験総括報告書　表 51 から引用
・複数の有害事象により中止した患者はそれぞれの基本語で計上。
・バンデタニブ群における頻度の高い順に器官大分類別を並べ、その中で頻度の高い順に基本語を並べて該当する例数（%）を示してある。
MedDRA/J ver 13.1

投与中止に至った有害事象の発現率はプラセボ群と比較し、バンデタニブ群で高かった（バンデタニブ群 12.1%［28 例］、プラセボ群 3.0%［3 例］）。バンデタニブ群 4 例（患者番号[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]）がグループ化事象「発疹」（PT：発疹、湿疹、光線過敏性反応を含む）の有害事象により投与中止に至った。バンデタニブ群で最もよくみられた中止に至った有害事象は、無力症（4 例、1.7%）であった。

2.1.2.6.2.8　その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象は特定されなかった。

2.1.2.6.3　臨床検査値

2.1.2.6.3.1　血液学的検査

ヘモグロビン

男女とも、プラセボ群に比較しバンデタニブ群において、平均ヘモグロビン値が高かった。両投与群での平均ヘモグロビン値の差は、男性より女性の方が大きかった。男性では、平均ヘモグロビン値はバンデタニブ群で 72 週まで約 5～10 g/L 高かったが、72 週時には両投与群の差は減少した。女性では、平均ヘモグロビン値はバンデタニブ群でほとんどの測定時点で 10 g/L 以上高かった。

バンデタニブ群の 1 例（0.4%）及びプラセボ群の 2 例（2.0%）で CTCAE グレード 3 のヘモグロビン値低下が認められた。

その他の血液学的検査項目

ヘモグロビン以外の血液学的検査項目の平均値の推移に重要な差は認められなかった。

国際標準化比（INR）を除き、盲検期における CTCAE グレード 3 又は 4 の血液学的検査値の発現率は両投与群で似ていた。

INR については、CTCAE グレード 3 又は 4 の値が認められた患者がバンデタニブ群で 22 例（9.5%）に対し、プラセボ群では 4 例（4.0%）であった。1 施設（[redacted]）では、8 例を無作為割付し、そのうち 7 例（プラセボ群 2 例、バンデタニブ群 5 例、20 日以内の期間中に全例が初回投与を受けた）で 60 週又は 72 週の採血時に CTCAE グレード 3 の活性化部分トロンボプラスチン時間（PTT）上昇及び／又は INR 値が単発的に認められた。この結果からは、当該施設で 60 週及び 72 週の時点で凝固指数に影響を及ぼす外因性要因（例えば血液検体の取扱い方）が存在した可能性が考えられる。バンデタニブ群で CTCAE グレード 3 の INR 上昇が認められた 22 例のうち、5 例はクマジン又はクマリン誘導体の投与を受けており、4 例が施設 [redacted]の患者であった。残る 13 例の CTCAE グレード 3 の INR 上昇は単発的な事象であり、上昇後の検査で複数回にわたり正常値が認められていた（1 例のみ、IRN 上昇が認められたのが最終検査時であった）。この INR 上昇の 13 例で、バンデタニブの投与に関する変更はなかった。したがって、単発的な CTCAE グレード 3 の INR 上昇の多くは外因性要因によるものと思われ、またバンデタニブ群でその発現率が高くなったのは無作為割付された治療の投与期間がより長かったこと、また試験での INR 評価回数が多かったことによると考えられる。

バンデタニブ群で CTCAE グレード 3 の INR 上昇が認められた 2 例は、出血性の有害事象も発現していた。そのうち 1 例はクマジン投与中に鼻出血、舌血腫、及び血尿が発現し、もう 1 例は CTCAE グレード 1 の喀血が 1 日あったが、当該有害事象発現時点で凝固指数は正常であった。INR 上昇に加えて出血関連の有害事象が発現した患者の数は、バンデタニブ群とプラセボ群で同等（3 例）であった。

2.1.2.6.3.2 血液生化学的検査

ALT

盲検期間中、ALT の平均値はベースラインから 12 週まで増加し、120 週にかけてベースライン値まで減少した。盲検期間中の ALT 平均値は、108 週までプラセボ群に比較しバンデタニブ群で高かった。ALT 中央値でも同様の結果が認められた。ベースラインに比べ ALT の CTCAE グレードが高くなった患者の割合は、バンデタニブ群でプラセボ群に比し高かった。

肝機能検査値上昇が有害事象として報告された患者は、プラセボ群に比較しバンデタニブ群で多かった。これらにはアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（バンデタニブ群 9 例［3.9%］、プラセボ群 1 例［1.0%］）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（同 10 例［4.3%］、1 例［1.0%］）、トランスアミナーゼ上昇（同 5 例［2.2%］、0 例）、肝機能検査異常（同 1 例［0.4%］、0 例）が含まれていた。これらはいずれもビリルビン値増加を伴っていなかった。

盲検期にバンデタニブ群の 4 例（1.7%）で CTCAE グレード 3 以上の ALT が認められたが、プラセボ群では認められなかった。バンデタニブ群で CTCAE グレード 2 以上の ALT 上昇が認められた 28 例のうち、21 例はバンデタニブの投与を変更することなく正常値（18 例）又はグレード 1 の ALT 上昇（3 例）に戻った。3 例は、バンデタニブの減量又は投与中断後に ALT が正常化（2 例）又は CTCAE グレード 1 に改善した（1 例）。4 例はデータカットオフ日（2009 年 7 月 31 日）の時点で未だに ALT が CTCAE グレード 2 であった。肝機能検査値上昇が原因のバンデタニブ投与中止例はなかった。

クレアチニン

平均クレアチニン値はベースラインの 73.6 µmol/L から 1 週後に 91.6 µmol/L になり、108 週まで比較的安定した状態が続いた後、若干低下した。バンデタニブ群では平均クレアチニン値がプ

ラセボ群に比し高いレベルで推移した。ベースラインに比べクレアチニン値の CTCAE グレードが高くなった患者の割合は、バンデタニブ群でプラセボ群に比し高かった。

CTCAE グレード 3 以上のクレアチニン値上昇は認められなかった。CTCAE グレード 2 の血清クレアチニン上昇がバンデタニブ群の 6 例で認められたが、プラセボ群では認められなかった。この 6 例のうち 4 例は投与中断、減量又は投与中止により正常化又は改善した。さらに 1 例は複数回の腎結石症再発及び腎盂腎炎があり、1 例はデータカットオフ日時点でクレアチニン値の上昇が続いていた。

血中クレアチニン増加が有害事象として報告された患者はバンデタニブ群で 9 例（3.9%）であり、プラセボ群ではいなかった。このうち 2 例（0.9%）は血中クレアチニン増加によりバンデタニブの投与を中止した。

カルシウム

CTCAE グレード 3 又は 4 のカルシウム低値の発現率はバンデタニブ群（5.6%）でプラセボ群（3.0%）に比し高かった。

ナトリウム

CTCAE グレード 3 又は 4 のナトリウム高値の発現率はバンデタニブ群（1.7%）でプラセボ群（0%）に比し高かった。

甲状腺刺激ホルモン

バンデタニブ療法による甲状腺刺激ホルモン（TSH）値上昇は、切除不能な局所進行性又は転移性の遺伝性 MTC 患者にバンデタニブ 100 mg を単独投与した非盲検第Ⅱ相試験である D4200C00068 試験ですでに認められていた。

バンデタニブ群の中央値はほぼ全評価時点でプラセボ群に比して高く、12 週時に最高値となり、その後は 1 時点を除く全時点で低下した。

ベースラインで TSH 値が正常であれば、2 回以上の追跡評価時点で TSH が基準値上限の 3 倍を超えた場合に TSH 上昇と定義できる。ベースラインで TSH が異常であれば、2 回以上の追跡評価時点で TSH がベースライン値の 3 倍を超えた場合に TSH 上昇と定義できる。この定義は、2005 年の deGroot らによる試験の結果に基づいたものである。この定義に従うと、投与期間中に TSH 値が上昇した患者はバンデタニブ群で 43 例（18.6%）に対しプラセボ群で 1 例（1.0%）であった。バンデタニブ群における TSH 上昇までの期間の中央値は 57 日（範囲 14～502 日）であった。

甲状腺機能低下症という有害事象がバンデタニブ群の 15 例（6.5%）で報告されたのに対し、プラセボ群では報告がなかった。有害事象の甲状腺機能低下症は全例がグレード 1 又は 2 であった。盲検期に T4 補充量の増加が必要になった患者はバンデタニブ群で 114 例（49.3%）に対し、プラセボ群で 17 例（17.2%）であった。

2.1.2.6.3.3　尿検査

プラセボ群に比較し、バンデタニブ群では蛋白尿の新規発現及び既存の蛋白尿の悪化の割合（バンデタニブ群 90.9%［210 例］、プラセボ群 28.3%［28 例］）、血尿の新規発現及び既存の血尿の悪化の割合（同 34.2%［79 例］、22.2%［22 例］）が高かった。

蛋白尿の新規発現あるいは既存の蛋白尿の悪化を発現したバンデタニブ群 210 例中、54 例（23.4%）で同時又はその後に高血圧の有害事象を発現したが、プラセボ群 28 例中では 1 例

（1.0%）のみであった。しかし両投与群とも同時又はその後に血圧上昇が起こった患者はいなかった。

2.1.2.6.4 バイタルサイン、心電図、身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

2.1.2.6.4.1 バイタルサイン

ベースライン時点で降圧薬を服用しておらず盲検期に血圧が上昇した患者は、バンデタニブ群で 223 例中 138 例（61.9%）であった。ベースラインで降圧薬を服用しており盲検期に血圧が上昇した患者は、バンデタニブ群で 8 例中 5 例（62.5%）に対し、プラセボ群では 7 例中 1 例（14.3%）であった。

収縮期血圧及び拡張期血圧が閾値（拡張期血圧>95 mmHg、収縮期血圧>160 mmHg）を超えて増加した患者は、バンデタニブ群でプラセボ群に比較し多かった。拡張期血圧が 95 mmHg を超えた患者はバンデタニブ群で 97 例（42.0%）に対しプラセボ群で 8 例（8.1%）、収縮期血圧が 160 mmHg を超えた患者はバンデタニブ群で 44 例（19.0%）に対しプラセボ群で 3 例（3.0%）であった。

心拍数は両投与群で著しい差は認められなかった。

体重の変化についても、両投与群で臨床的に関連のある差は認められなかった。

2.1.2.6.4.2 心電図

以前のバンデタニブ臨床試験で、心電図 QT 間隔の延長が確認されたため、QT 間隔をモニタリングするため心電図検査が実施された。

QTc のデータは、特に記載のない限り、Bazett の補正式を使って計算された。本試験の治験実施計画書では、バンデタニブ第Ⅲ相プログラムで標準的な QTc 延長の基準を明確に定義した。

バンデタニブの臨床試験では心拍数について調整する間隔をモニタリングすることが規定されていた。バンデタニブ投与により平均脈拍数の変化は生じないため、Bazett 式が適切と考え、これを採用した。

QTc 間隔の変化

盲検期又は 60 日間の追跡調査期に、バンデタニブ群の 19 例（8.2%）で治験実施計画書に定義された QTc 延長が認められたが、プラセボ群では認められなかった。18 例（7.8%）が盲検期に、4 例が追跡調査期に発現した。4 例中 3 例は盲検期及び追跡調査期の両方で発現し、1 例のみが追跡調査期に新たに発現した。

バンデタニブの初回投与日から QT 延長が最初に発現するまでの日数（中央値）は 174 日（範囲 18～516 日）で、回復するまでの日数（中央値）は 27 日（範囲 1～191 日）であった。

バンデタニブ群の 3 例（1.3%）で QTc が 550 ms 以上又はベースラインから 100 ms 以上延長した（盲検期における 1 回測定値に基づく）（表 35参照）。バンデタニブ群の 2 例（0.9%）が心電図 QT 延長の有害事象により投与を中止した。この 2 例はいずれも治験実施計画書に定義する QTc 延長の基準を満たしていた。さらに、バンデタニブ群の 1 例で CTCAE グレード 4 の QTc 延長が有害事象として認められたが、この患者は治験実施計画書に定義する QTc 延長の基準に合致せず、当該グレードの確証となる随伴有害事象もなかった。

QTc 延長発現例のほとんど（14 例）は、無作為割付されたバンデタニブ 300 mg の投与を受けている間の発現であったが、200 mg 又は 100 mg での投与中又は投与中断中に QTc 延長が発現した例もあった。

治験実施計画書に定義した QT 延長の発現例を、併用薬のグループ 1（トルサード ド ポワントを伴うもの）又はグループ 2（QT 延長を伴うもの）に分けて集計した。バンデタニブ群で、盲検期にグループ 1 の併用薬を使用していた 31 例中 3 例（9.7%）に治験実施計画書に定義した QT 延長が発現し、盲検期終了後では 4 例中 1 例（3.2%）に発現した。また、バンデタニブ群で、盲検期にグループ 2 の併用薬を使用していた 5 例（8.8%）に治験実施計画書に定義した QT 延長が発現し、盲検期終了後では 2 例（3.5%）に発現した。

表 35　盲検期及び盲検期後における QTc 延長発現数（安全性解析対象集団）

盲検期/盲検期後	安全性臨床検査項目		バンデタニブ 300 mg (231 例)	プラセボ (99 例)	合計 (330 例)
盲検期	QTc 延長	なし	213 (99.2)	99 (100.0)	312 (94.5)
		あり	18 (7.8)	0	18 (5.5)
	「あり」の場合の根拠	1 回の測定値で QTcB 延長 [a]	3 (1.3)	0	3 (0.9)
		絶対値が 550 ms 以上	1 (0.4)	0	1 (0.3)
		ベースラインから 100 ms 以上増加	3 (1.3)	0	3 (0.9)
		双方	1 (0.4)	0	1 (0.3)
		連続 2 回の測定値で QTcB 延長 [b]	15 (6.5)	0	15 (4.5)
		絶対値 500 ms 以上を再確認	9 (3.9)	0	9 (2.7)
		ベースラインから 60 ms 以上増加を再確認（絶対値が 480 ms 以上）	10 (4.3)	0	10 (3.0)
		双方	4(1.7)	0	4 (1.2)
	「なし」の場合の根拠	1 回の測定値は該当したが [c]、その後の値は該当せず	25(10.8)	1 (1.0)	26 (7.9)
		1 回の測定値は該当したが [c]、その後に測定なし	4 (1.7)	0	4 (1.2)
		延長の基準を満たした測定値なし	184 (79.7)	98 (99.0)	282 (85.5)
盲検期後	QTc 延長	なし	31 (13.4)	12 (12.1)	43 (13.0)
		あり	4 (1.7)	0	4 (1.2)
	「あり」の場合の根拠	1 回の測定値で QTcB 延長 [a]	2 (0.9)	0	2(0.6)
		絶対値が 550 ms 以上	1 (0.4)	0	1 (0.3)
		ベースラインから 100 ms 以上増加	2 (0.9)	0	2 (0.6)
		双方	1 (0.4)	0	1 (0.3)
		連続 2 回の測定値で QTcB 延長 [b]	2 (0.9)	0	2 (0.6)
		絶対値 500 ms 以上を再確認	2 (0.9)	0	2 (0.6)
		ベースラインから 60 ms 以上増加を再確認（絶対値が 480 ms 以上）	2 (0.9)	0	2(0.6)
		双方	2 (0.9)	0	2(0.6)
	「なし」の場合の	1 回の測定値は該当したが [c]、その後の値は該当せず	1 (0.4)	0	1 (0.3)

表 35　盲検期及び盲検期後における QTc 延長発現数（安全性解析対象集団）

盲検期/盲検期後	安全性臨床検査項目		バンデタニブ 300 mg (231 例)	プラセボ (99 例)	合計 (330 例)
	根拠	1 回の測定値は該当したが[c]、その後に測定なし	0	0	0
		延長の基準を満たした測定値なし	30 (13.0)	12 (12.1)	42 (12.7)

D4200C00058 試験の治験総括報告書　表 54 から引用

a　1 回の測定値で QTcB 延長：QTcB が 550 ms 以上、又はベースラインから 100 ms 以上の増加（再確認の必要なし）

b　連続 2 回の測定値で QTcB 延長：QTc が 500 ms 以上 550 ms 未満、又はベースラインからの増加が 60 ms 以上 100ms 未満で絶対値が 480 ms 以上。連続 2 回の QTc 測定を行う。

c　1 回の測定値で QTcB 延長：QTc が 500 ms 以上 550 ms 未満、又はベースラインからの増加が 60 ms 以上で絶対値が 480 ms 以上

QTc 延長の根拠は相互に排他的ではない。

・盲検期後とは、治験薬の最終投与後 60 日間の追跡調査期間をいう。もし患者が 60 日間の追跡調査期終了前に非盲検期に組み入れられ、非盲検下でのバンデタニブ初回投与後に QTc 延長が発現した場合は本表には含めない。

2.1.2.6.4.3　眼科所見

20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日の治験実施計画書改訂 2 の承認により、試験手順の一環として眼科検査を実施し、バンデタニブ投与による角膜混濁や他の眼の異常の発現頻度を検討することとなった。D4200C00008 試験においてバンデタニブ 300 mg を投与された 4 例で視覚の変化が報告され、眼科検査で異常が認められたことから、この検査が必要と判断された。

バンデタニブ群では両眼とも平均眼圧がベースラインから 36 週までに若干上昇したが、上昇しても基準値範囲内であった。プラセボ群では両眼とも平均眼圧に変化はなかった。

視覚検査異常はバンデタニブ群でプラセボ群に比較しよくみられ、左右いずれかの眼で異常が認められた患者はバンデタニブ群の 133 例（83.6%）に対しプラセボ群は 32 例（61.5%）であった。多くの異常について、発現頻度は両投与群で同程度であった。投与群間で最も顕著な差が認められたのは上皮の異常であり、確認例はバンデタニブ群の 79 例（49.7%）に対しプラセボ群は 2 例（3.8%）であった。角膜実質の異常の発現率もバンデタニブ群（17.6%）でプラセボ群（3.8%）に比し高く、結膜の異常も同様であった（バンデタニブ群 7.5%、プラセボ群 3.8%）。プラセボ群に比しバンデタニブ群で発現率が低かった異常として、血管の異常（バンデタニブ群 6.9%、プラセボ群 11.5%）及び色覚の異常（バンデタニブ群 7.5%、プラセボ群 17.3%）がある。

眼科専門医に所見を検討してもらった結果、バンデタニブ群で眼科検査を実施した 159 例中 49 例（30.8%）で渦巻状角膜症が明らかになったが、プラセボ群では認められなかった。バンデタニブ群ではさらに 9 例で渦巻状角膜症の可能性が疑われたが、まだ診断が確定していない。眼科専門医は、渦巻状角膜症はバンデタニブ投与に関連があると判断した。

2.1.2.6.5　非盲検期における安全性の結果

データカットオフ日（2009 年 7 月 31 日）時点で、102 例が非盲検下でバンデタニブの投与を受けた。

バンデタニブ平均投与日数は、全投与期間 77.0 週、実投与期間 75.1 週であった。

9 例（8.8%）が 300 mg から 200 mg へ減量し、3 例（2.9%）が 100 mg へ減量した。

94 例（92.2%）に有害事象が発現し、51 例（50.0%）に CTCAE グレード 3 以上の有害事象が発現した。重篤な有害事象は 28 例（27.5%）に発現し、そのうち 1 例は重篤な有害事象により死亡した。非盲検期で最も良くみられた有害事象（上位 5 つ）は、下痢（34 例［33.3%］）、発疹（26 例［25.5%］）、食欲減退（19 例［18.6%］）、ざ瘡（19 例［18.6%］）及び光線過敏性反応（9 例［8.8%］）であった。8 例（7.8%）で心電図 QT 延長が報告された。

1 例が誤嚥性肺炎という重篤な有害事象で死亡した。本患者は、盲検期にバンデタニブ群に割り付けされ投与を受けていた（盲検下での投与開始から約 1 年間の投与期間）が、病勢進行により投与を中止し、非盲検下でのバンデタニブ投与を開始した。その後嚥下障害により約 20 日間投与を中断し、投与再開 2 週間後に救急救命室に搬送され死亡した。死因は誤嚥性肺炎と診断された。気管食道瘻疑いによる縦隔炎も確認されたが、剖検は行われなかった。治験担当医師により誤嚥性肺炎と治験薬との関連性はないと判断された。この他に 1 例が、非盲検期のバンデタニブ最終投与から 103 日後に自殺により死亡した。同事象は治験薬投与に関連なしと治験担当医師により判断された。

非盲検期に重篤な有害事象は 28 例（27.5%）で報告された。複数の患者で報告された重篤な有害事象は、下痢、嘔吐、急性腎不全、誤嚥性肺炎、背部痛及び脱水であり、各 2 例（2.0%）での発現であった。

1 例が心筋梗塞という重篤な有害事象のためバンデタニブの投与中止が必要になった。この患者は、急性腎不全、間質性肺疾患、及び喀血という重篤な有害事象もあり、すべて心筋梗塞から 5 日後に発現した。これらはすべて、特に対応を講じることなく回復した。この他に 1 例で口内乾燥、脱水、及び急性腎不全という重篤な有害事象が発現し、投与中断後にすべて回復していた。重篤な有害事象の大多数は、減量又は投与中断を必要とした。

霧視の 1 例を含め 7 例（6.9%）が有害事象により非盲検下での投与を中止した。

2.1.2.7　結論

プラセボ群に比してバンデタニブ群において統計学的に有意な PFS 改善がみられ、バンデタニブ群での増悪率 54%減少に相当した。したがって、本試験は切除不能な局所進行又は転移性 MTC 患者において、プラセボ群に比較しバンデタニブ群が PFS を改善するという主要評価項目を満たした。

ORR、DCR、生化学的反応（CTN 及び CEA）及び TWP の有効性の副次評価項目においても、統計学的に有意な改善がみられ、PFS に関する結果を裏付けるものとなっている。

バンデタニブの薬物動態と PFS 又は OS において、あるいはバンデタニブの薬物動態と有害事象において、明らかな関連性は認められなかった。

本試験でのバンデタニブの有害事象プロファイルは VEGF 及び EGFR 阻害剤の薬理作用と概ね一致する。バンデタニブ群で最もよくみられた有害事象は下痢、発疹、悪心、高血圧及び頭痛である。発現した有害事象は標準的な対症療法、投与量減量、投与中断、あるいは投与中止により対処可能であった。

切除不能な局所進行又は転移性 MTC 患者に対する治療薬として、バンデタニブのベネフィットリスクプロファイルは良好であった。

2.2 MTC 患者を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相試験（D4200C00098 試験）

2.2.1 試験方法

試験方法の概略を表 36に示す。

なお、最後に登録された患者が治験薬の少なくとも投与開始日から 24 週を経過した時点（データカットオフ：2013 年 12 月 10 日）時点での試験結果を記載する。

表 36 試験方法の概略（D4200C00098 試験）

項目	内容
治験の標題	切除不能な局所進行又は転移性甲状腺髄様癌（MTC）の日本人患者を対象にバンデタニブ 300 mg/日の安全性及び忍容性を検討する非盲検第Ⅰ/Ⅱ相試験
治験の目的	主要目的： 切除不能な局所進行又は転移性 MTC の日本人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。 副次的目的： 1. 測定可能病変を有する日本人患者を対象にバンデタニブ 300 mg/日を投与した時の客観的奏効率（ORR）を評価する。 2. 本試験で得られたデータを用いて薬物動態及び薬物動態-薬力学との相関を評価する。 3. 日本人患者を対象にバンデタニブ 300 mg/日を投与した時の無増悪生存期間（PFS）を評価する。
治験デザイン	多施設、非無作為化、非盲検、第Ⅰ/Ⅱ相（図 11参照）
選択基準	1) 試験に関わる手順・検査を開始する前に、文書による同意が得られている患者 2) 年齢 20 歳以上の女性又は男性 3) 切除不能な局所進行又は転移性の遺伝性もしくは散発性 MTC と組織学的に確定診断された患者。患者の診察記録に記録されていなければならない。 4) 6 カ月以上の生存が見込める患者 5) WHO Performance Status が 0～2 である患者 6) 治験薬を内服することができる患者 7) 妊娠の可能性がある女性の場合、妊娠検査が陰性である患者 8) 測定可能病変を有する患者：測定可能病変とは、少なくとも 1 つの病変を有し、登録日前 12 週以内に放射線照射の既往がなく、ベースライン時のコンピュータ断層撮影（CT）検査又は磁気共鳴画像（MRI）検査において最長径が 10 mm 以上（リンパ節病変については短径 15 mm 以上）であることが正確に測定され、かつ、反復して評価することに適した病変とする。石灰化した測定可能病変は、他に測定可能病変が認められる限り標的病変として測定しない。測定可能病変以外のすべての病変は、小病変（ベースライン時において最長径が 10 mm 未満の病変及び短径が 10 mm 以上 15 mm 未満のリンパ節病変）及び真の測定不能病変を含む。真の測定不能病変とは、骨病変、軟膜病変、腹水、胸水／心膜液、炎症性乳癌、皮膚リンパ管症/肺リンパ管症、画像による再確認はできないが触知可能な腹部腫瘤や腹部臓器腫大を含む。
除外基準	1) 治療が必要な不安定な脳転移又は脊髄圧迫が認められる患者。ただし、登録前 4 週以内に治療を受けておらず、10 日間ステロイドの投与がなくても安定である患者は組入れ可能

表 36　試験方法の概略（D4200C00098 試験）

項目	内容
	2) 併用薬として強力なチトクロム P450 3A4（CYP3A4）誘導剤、あるいはその他の併用禁止薬の投与を受けている患者 3) 大手術（失血、全身麻酔の期間延長のリスクを明らかに有する手術又は 1 泊以上の入院を要する手術等）を登録前 28 日以内に施行された患者 4) 抗癌治療として、全身化学療法の最終投与が登録前 4 週以内であった患者 5) 放射線療法を登録前 4 週以内に施行された患者。ただし、姑息的照射の場合は組入れ可能 6) 過去の抗癌治療による CTCAE グレード 2 を超える毒性が消失していない患者（脱毛症は該当しない） 7) 血清ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍を超える患者（ジルベール症候群は該当しない） 8) クレアチニンクリアランス（Cockcroft-Gault の式より算出。治験実施計画書添付資料 G 参照）が 30 mL/分未満の患者 注：スクリーニング時のクレアチニンクリアランスが 30 mL/分以上 50 mL/分未満の中等度腎障害患者における開始用量は 200 mg/日に減量し、試験期間を通して当該用量を継続して投与する（さらに減量する必要がある場合を除く）。 9) 補給を行ったにもかかわらずカリウム濃度が 4.0 mmol/L 未満もしくは CTCAE グレード 1 の上限値を上回る患者 補給を行ったにもかかわらずマグネシウム濃度が正常範囲未満もしくは CTCAE グレード 1 の上限値を上回る患者 血清中カルシウムが CTCAE グレード 1 の上限値を上回る患者、血清中カルシウムが正常範囲未満の場合はアルブミン補正し測定値として代入する。アルブミン補正したカルシウム値が正常範囲を下回った場合は除外例とする。補正カルシウム＝Ca+0.8 x（4-血清アルブミン） 10) ALT、AST 又は ALP が基準値上限の 2.5 倍を超える又は治験担当医師により肝転移に関連すると判断された場合は基準値上限の 5 倍を超える患者 11) 重大な心イベント（心筋梗塞等）、上大静脈症候群、ニューヨーク心臓協会（NYHA）の心機能分類でⅡ度以上が登録前 12 週以内に認められた患者（治験実施計画書　添付資料 H 参照）又は心室性不整脈のリスクを増大させると治験担当医師が判断する心疾患を有する患者 12) 症候性又は治療を要する（CTCAE グレード 3）不整脈（多源性心室性期外収縮、2 段脈、3 段脈、心室性頻脈）、治療にもかかわらず症候性又はコントロールされていない心房細動又は無症候性の持続性心室性頻脈の既往を有する患者。ただし、投薬でコントロールされている心房細動は組入れ可能 13) トルサード ド ポアントを伴うことが知られている薬剤を併用している患者 14) 先天性 QTc 延長症候群を有する患者 15) 他剤を服用中に QTc 延長を発現しその薬剤の服用を中止したことがある患者 16) スクリーニング時の心電図で Bazett 補正後の QTcB が測定不能又は 480 ms 以上の患者（注：スクリーニング時の心電図で QTcB 間隔が 480 ms 以上の患者は、スクリーニング時に心電図を追加で 2 回、合計 3 回測定してもよい［それぞれ 24 時間以上間隔をあける］。試験に組み入れるには 3 回の心電図の QTcB の平均値が 480 ms 未満であること）。ただし、試験組入れ前に併用薬としてトルサード ド ポアントを誘発する可能性のある薬剤の投与を受けており治験薬投与開始前に当該薬剤を中止できない患者については、スクリーニング時の QTcB は 460 ms 未満であること 17) 薬物療法で管理できない高血圧（収縮期血圧>160 mmHg、又は拡張期血圧>100 mmHg）を有する患者

表 36　試験方法の概略（D4200C00098 試験）

項目	内容
	18) 組織学的に異なる悪性腫瘍を有する又は過去 5 年以内にその既往歴がある患者。ただし、MEN2a 型及び MEN2b 型、子宮頸部上皮内癌、適切な治療を受けた皮膚の基底細胞癌又は皮膚の扁平上皮癌、完全に切除された粘膜内胃癌は組入れ可とする 19) 過去にバンデタニブを投与された患者 20) 妊娠中又は授乳中の患者 21) 登録前 28 日以内に他の治験薬の臨床試験に参加し治験薬の投与を受けた患者 22) 過去に本治験に組み入れられた患者 23) 本治験の計画及び実施に関与する患者（治験依頼者及び実施医療機関の従業員又は職員） 24) 間質性肺疾患、薬剤誘発性の間質性疾患、ステロイド治療を要した放射線肺臓炎の既往のある患者、又は臨床的に活動性の間質性肺疾患が併存している徴候のある患者
症例数	予定症例数：バンデタニブの投与を 24 週以上受け、かつ測定可能病変を有する患者 10 例 投与例数：14 例
使用薬剤及び用法・用量	バンデタニブ 300 mg（バンデタニブ 100 mg 錠を 3 錠）を 1 日 1 回経口投与する。必要であれば、200 mg/日（100 mg 錠を 2 錠）又は 100 mg/日（100 mg 錠を 1 錠）に減量する。なお、中等度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランスが 30 mL/分以上 50 mL/分未満）における開始用量は 200 mg/日とする。
用法・用量の設定根拠	過去の第 I 相試験結果よりバンデタニブ 300 mg は欧米人及び日本人患者への最大耐用量と考えられ、非臨床成績から、主要な標的である RET、VEGFR2 及び EGFR の阻害作用及び抗腫瘍効果は用量依存的であることが示されたことからも、忍容性のある最大用量を投与することは妥当であると考えた。また、過去に実施した海外試験（試験 08 及び試験 58）において MTC 患者におけるバンデタニブ 300 mg/日の有効性と忍容性が認められたことに基づいて本試験のバンデタニブの投与開始用量もこれらの試験と同じ 300 mg で設定した。
投与期間	バンデタニブの投与は、客観的病勢進行に至るか、他の中止基準（毒性、同意撤回等）いずれかに合致するまで投与する。
併用禁止薬・併用禁止療法	• 抗癌治療（細胞毒性の薬剤、放射線療法、免疫抑制剤［サイトカインを含む］、ホルモン療法［特に抗癌治療として使用］、又は他の治験薬等） • 強力な CYP3A4 誘導物質（CYP3A4 の強力な誘導作用を示すことが知られているもの［リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピン、バルビツレート、セントジョーンズワート］は、登録前の 2 週以内又は試験期間中に併用してはならない。） • QTc 間隔を延長する又はトルサード ド ポアントを誘発する又はその両方を惹起する薬剤（トルサード ド ポアントを誘発するリスクが当局に一般的に受け入れられている薬剤［治験実施計画書　添付資料 E の表 1 参照］は、登録前の 2 週以内［levomethadyl は少なくとも 4 週以内］又は試験期間中に使用してはならない。またこれらの薬剤は、治験薬の投与中止後も少なくとも 4 週は使用してはならない。）
検査・観察項目	表 37参照

表 36　試験方法の概略（D4200C00098 試験）

項目	内容
評価項目	主要評価項目： 有害事象、バイタルサイン（血圧、脈拍、体温等）、臨床的に重要な臨床検査値の異常（血液生化学検査、血液学検査、尿検査等）、心電図の異常、胸部 X 線及び経皮的酸素飽和度等 呼吸器症状、眼科検査等の診察で認められた症状は、有害事象として報告する。 副次的評価項目： バンデタニブ 300 mg 投与による客観的奏効率（ORR）（RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づき評価する） 無増悪生存期間（PFS） 反復投与時の薬物動態パラメータ：$C_{ss\,max}$、$t_{ss\,max}$、AUC_{ss} 及び CL/F 薬物動態及び薬物動態-薬力学との相関
解析方法	安全性データは、治験薬の投与を少なくとも 1 回受け、投与後のデータが得られた全ての患者を含めた安全性解析対象集団に基づいて解析を実施する。有効性データは、治験薬の投与を少なくとも 1 回受け、投与開始後に有効性データが得られたすべての患者を含めた有効性解析対象集団に基づいて解析を実施する。ORR の解析については、測定可能病変が認められた患者のみを含める。 安全性データは、安全性解析対象集団に基づいて記述的に要約する。 ORR の点推定値とその正確な 95%信頼区間を求める。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する。測定可能病変を有する患者については、56 週における腫瘍サイズの最良変化率を示すウォーターフォールプロットを作成する。来院時の治験担当医師による客観的抗腫瘍効果の評価をすべての症例に用いる。PFS を示す Kaplan-Meier プロットを作成する。 薬物動態データは、モデル非依存的な解析（ノンコンパートメント解析）により定常状態の薬物動態パラメータを算出するとともに、母集団薬物動態解析を用いて別途解析する。薬物動態及び QTc との関係はグラフで示す。
治験実施施設	日本 4 施設
治験期間	2012 年 11 月 12 日～2013 年 6 月 18 日（最終患者の登録日） （データカットオフ日：2013 年 12 月 10 日）

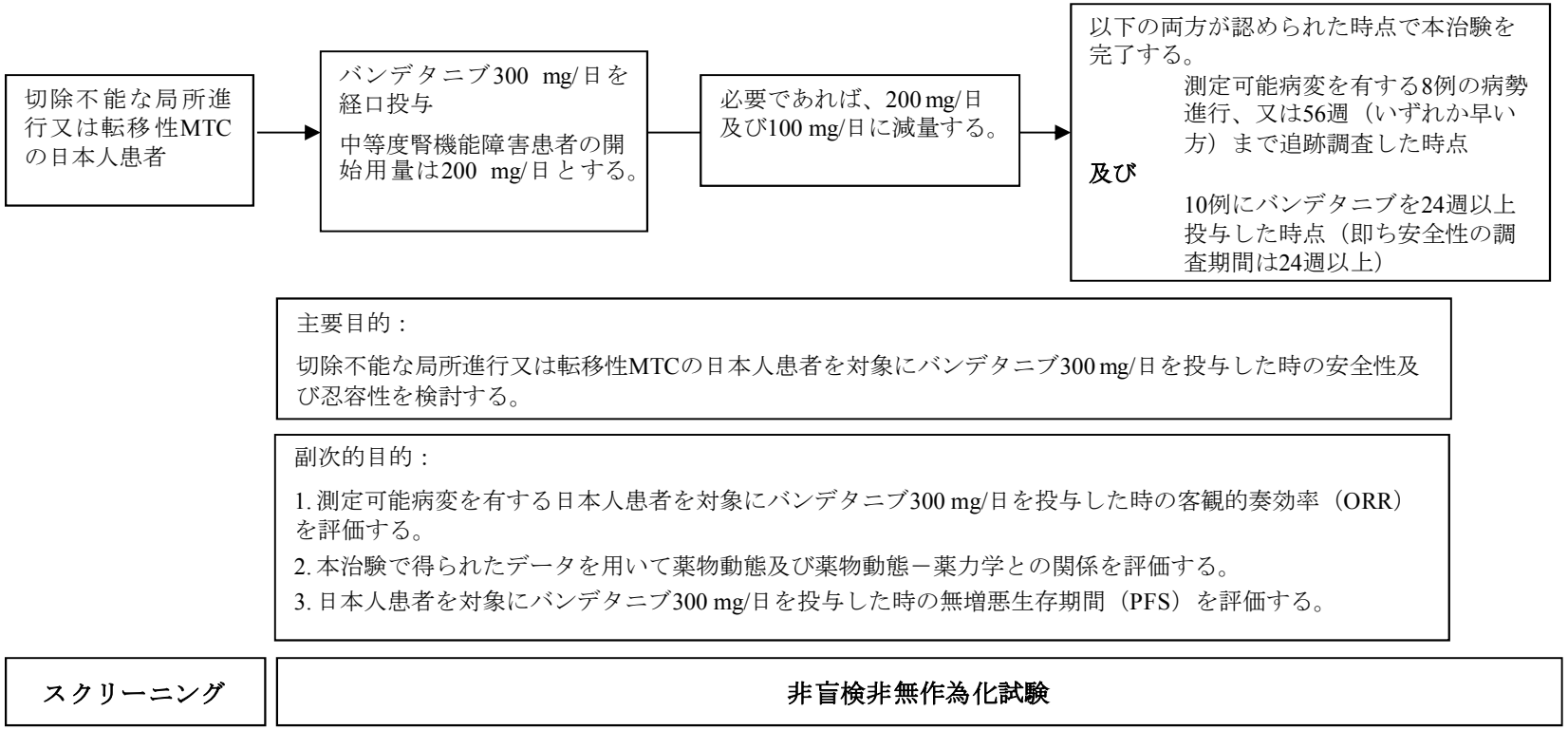


図 11　　試験のフローチャート

D4200C00098 試験の治験総括報告書　図 1 から引用

表 37　　主な検査・観察項目と試験スケジュール

Visit	1(スクリーニング)	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15,16	17 以降 84 日毎に来院
週		0	1	2	3	4	8	12	16	20	24	28	32	36	48, 56	68 以降
日	-28～-1	1	8	15	22	29	57	85	113	141	169	197	225	253	337, 393	477 以降
許容範囲			±2	±2	±2	±2	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7
同意取得	X															
診察、身長、体重[a]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
患者背景	X															
既往歴・手術歴	X															
WHO Performance Status	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
選択／除外基準	X															
RECIST 評価[d]	X							X			X			X	X	
12 誘導心電図[b]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
血液学検査・血液生化学検査用採血	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
尿検査	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
呼吸機能検査 （X 線／酸素飽和度）	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
薬物動態評価用採血[c]			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
妊娠検査（妊娠可能な女性の場合のみ）	X															
眼科検査	X	登録から 6 カ月毎														Visit 17 以降 6 カ月毎
登録		X														
バンデタニブ交付・回収		X					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

D4200C00098 試験の治験総括報告書　表 2 から引用
RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

a　身長の測定は Visit 1 のみ。体重の測定は Visit 14 までは 28 日毎、Visit 15 以降は 84 日毎に行う。

b　12 誘導心電図の実施、定期的及び追加心電図のスケジュールについては、治験実施計画書 6.4.8 項を参照する。スクリーニング時の QTc に基づく適格性評価については、治験実施計画書 4.2 項の 16 番を参照する。QTc 延長が認められた場合、延長中及び延長の回復後に追加で心電図検査を実施する（治験実施計画書 5.5.6.3 項参照）。グループ 2 に分類される QT 間隔を延長する薬剤を使用している又は使用を開始する患者についても追加で心電図検査を実施する（治験実施計画書 6.4.8 項参照）。

c　薬物動態評価用採血については治験実施計画書 6.5.1 項を参照する。

d　20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日付の治験実施計画書の改訂で、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 評価を追加で実施することになった。

2.2.2 試験成績

2.2.2.1 患者の内訳

本試験には 14 例の日本人 MTC 患者が登録され、全例が治験薬の投与を受けた（表 38参照）。13 例はバンデタニブ 300 mg/日で投与を開始したが、腎機能障害を合併する 1 例は 200 mg/日に減量した用量を開始用量として投与した。データカットオフ（2013 年 12 月 10 日）時点で治験薬投与中止例は 2 例（14.3%）であった。

表 38 患者の内訳

	バンデタニブ（300 mg） 例数（%）
同意取得例	16
登録例	14
投与例	14 (100.0)
データカットオフ時点で投与継続中 [a]	12 (85.7)
中止例 [a]	2 (14.3)
有害事象	1 (7.1)
患者の意思	1 (7.1)
試験継続中	12 (85.7)
試験の中止	2 (14.3)
患者の意思	1 (7.1)
その他	1 (7.1)

D4200C00098 試験の治験総括報告書 表 10 から引用
a 割合はバンデタニブ投与例数を分母として算出した。

2.2.2.2 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性

患者の人口統計学的特性を表 39に示す。

本試験に登録された患者全例が、治験実施計画書の組入れ基準で規定したとおり、日本人、女性又は男性、20 歳以上、切除不能、局所進行又は転移性、遺伝性又は散発性の MTC 患者であった。

平均年齢は 52.6 歳（範囲：37～71 歳）であり、患者の半数（7 例）は 50 歳以上 65 歳未満であった。性別は男女ともに同数（各 7 例）であった。

表 39 人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

ベースライン時の特性		バンデタニブ（300 mg） 14 例
年齢（歳）	例数	14
	平均	52.6
	標準偏差	10.21

表 39　人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

ベースライン時の特性		バンデタニブ（300 mg） 14 例
	中央値 最小 最大	52.5 37 71
年齢層　例数（%）	20 歳以上 50 歳未満 50 歳以上 65 歳未満 65 歳以上 合計	6 (42.9) 7 (50.0) 1 (7.1) 14 (100.0)
性別　例数（%）	男性 女性 合計	7 (50.0) 7 (50.0) 14 (100.0)

D4200C00098 試験の治験総括報告書　表 13 から引用

14 例全例が甲状腺を原発部位とする腫瘍患者であった。患者の大多数（12 例、85.7%）は診断後経過期間が 24 カ月を超えていた。14 例全例が転移性病変を有し、内訳は転移性病変のみを有する患者が 11 例、局所進行癌及び転移性病変を有する患者が 3 例であった。転移部位で多かったのは呼吸器 12 例（85.7%）及びリンパ節 9 例（64.3%）であった（D4200C00098 試験の治験総括報告書　表 11.1.5.2～表 11.1.5.4 参照）。

12 例の患者で既往歴があり、頻度の高かった既往歴の器官別大分類（SOC）は眼障害 7 例（50.0%）と胃腸障害 7 例（50.0%）であった。13 例の患者は手術歴又は内科的治療歴があり、最も頻度の高いものは甲状腺摘出術 11 例（78.6%）であった（D4200C00098 試験の治験総括報告書　表 11.1.6 及び表 11.1.7 参照）。

2.2.2.3　有効性の結果

(a)　客観的奏効率（ORR）

客観的奏効率（ORR）を表 40に、最良総合効果を表 41に示す。

5 例で奏効が認められ、有効性解析対象集団における ORR は 38.5%（95%信頼区間：13.86～68.42%）であった。奏効例 5 例は全例が部分奏効（PR）であった。非奏効例であった 8 例（61.5%）全例に 12 週以上持続する安定（SD）が認められた。データカットオフ（2013 年 12 月 10 日）時点で病勢進行（PD）及び死亡例はなかった。

さらに、測定可能病変を有する患者全例において、バンデタニブ投与後、標的病変の腫瘍サイズの縮小が認められた。標的病変の最良変化率は 23.28%であった（D4200C00098 試験の治験総括報告書　表 11.2.1.4 参照）。

表 40　客観的奏効率（ORR）（有効性解析対象集団）

投与	例数	奏効率（%）[a]	95%信頼区間
バンデタニブ（300 mg）	13	5 (38.5)	13.86～68.42

D4200C00098 試験の治験総括報告書　表 14 から引用
a　未確定の奏効例を除いた

表 41　最良総合効果（有効性解析対象集団）

奏効区分	最良効果	バンデタニブ（300 mg） 13 例 例数（%）
奏効	合計	5 (38.5)
	CR[a]	0
	PR[a]	5 (38.5)
非奏効	合計	8 (61.5)
	SD≥12 週	8 (61.5)
	未確定の CR 又は PR[b]	0
	SD	8 (61.5)
	PD	0
	RECIST による PD	0
	死亡	0
	SD <12 週	0

D4200C00098 試験の治験総括報告書　表 15 から引用
a　奏効の判定は初回判定されてから 4 週以降に評価の確定を必要とした
b　確定のための評価が行われていないかあるいは評価は行われたが確定できなかった場合

(b)　無増悪生存期間（PFS）

データカットオフ（2013 年 12 月 10 日）時点で RECIST ガイドラインに基づく PD は認められなかった。したがって、24 週の無増悪生存率は 100%であった。

2.2.2.4　薬物動態の結果

57 日目におけるバンデタニブ血漿中濃度（ng/mL）及び血漿薬物動態パラメータをそれぞれ表 42及び表 43に示す。

57 日目の血漿中バンデタニブ濃度推移は消失半減期が長いため、その消失は緩慢であった。$C_{ss,max}$ の算術平均は 1315 ng/mL、AUC_{ss} の算術平均は 28447.8 ng·h/mL、クリアランス（CL_{ss}/F）の算術平均は 10.71 L であった。$C_{ss,max}$ 到達時間（$t_{ss,max}$）の中央値は 5.9 時間であった。

表 42　57 日目におけるバンデタニブ血漿中濃度（ng/mL）（薬物動態解析集団）

		測定時点（投与後：時間）					
	項目	投与前	1	2	4	6	8
バンデタニブ	例数	13	13	13	13	13	13
300 mg	測定可能例数 n≥LLOQ	13	13	13	13	13	13
（N=14）	幾何平均	1055	1098	1112	1140	1142	1091

表 42　57 日目におけるバンデタニブ血漿中濃度（ng/mL）（薬物動態解析集団）

		測定時点（投与後：時間）					
	項目	投与前	1	2	4	6	8
	幾何平均+標準偏差*	1416	1289	1396	1476	1458	1506
	幾何平均-標準偏差*	786.0	936.0	885.9	880.8	895.3	789.6
	変動係数（%）	30.09	16.11	23.04	26.24	24.74	33.15
	算術平均	1092	1111	1136	1173	1170	1134
	標準偏差	265.3	173.4	218.4	273.1	238.9	274.4
	最小	455	807	582	598	572	417
	最大	1630	1360	1500	1580	1520	1440

D4200C00098 試験の治験総括報告書　表 16 から引用
検出限界下限（LLOQ）=5 ng/mL

表 43　57 日目におけるバンデタニブの血漿薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団）

薬物動態パラメータ		バンデタニブ（300 mg）（14 例）
$C_{ss,max}$ (ng/mL)	例数	11
	幾何平均	1302
	変動係数（%）	14.58
	算術平均	1315
	標準偏差	190.4
	最小	1060
	最大	1630
AUC_{ss} (ng·h/mL)	例数	11
	幾何平均	28223.7
	変動係数（%）	13.2668
	算術平均	28447.8
	標準偏差	3745.85
	最小	23306
	最大	34469
$C_{ss,min}$ (ng/mL)	例数	11
	幾何平均	1069
	変動係数（%）	12.36
	算術平均	1076
	標準偏差	133.5
	最小	877
	最大	1310
CL_{ss}/F (L/h)	例数	11
	幾何平均	10.63
	変動係数（%）	13.27
	算術平均	10.71

表 43　57 日目におけるバンデタニブの血漿薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団）

薬物動態パラメータ		バンデタニブ（300 mg）（14 例）
	標準偏差	1.416
	最小	8.70
	最大	12.9
$t_{ss,max}$ (h)	例数	11
	中央値	5.9
	最小	0.0
	最大	8.0

D4200C00098 試験の治験総括報告書　表 17 から引用

2.2.2.5　母集団薬物動態及び薬物動態／薬力学解析の結果

本試験から得た日本人 MTC 患者 14 例において 2013 年 12 月 10 日のデータカットオフ時点までに測定された血漿中バンデタニブ濃度 205 点及び QTc 値 176 点を、試験 58 で得られた外国人 MTC 患者 230 例において測定された血漿中バンデタニブ濃度 1617 点及び QTc 値 3805 点とを併合して、母集団薬物動態解析及び薬物動態／薬力学解析を実施した。また、バンデタニブの体内動態に影響を及ぼす共変量の検討を実施した。

本治験における母集団薬物動態解析の結果に関する詳細な報告については、D4200C00098 試験の治験総括報告書 Appendix 12.1.14 母集団薬物動態／薬力学解析報告書を参照のこと。

2.2.2.5.1　母集団薬物動態解析

バンデタニブの血漿中濃度は 1 次吸収過程及び中央コンパートメントからの 1 次消失過程を含む 2-コンパートメントモデル（吸収速度定数（K_a）は頻回採血を行い、血漿中濃度推移を詳細に検討した過去の試験で推定された値に固定した）に良くあてはまった。過去の解析結果から体重がバンデタニブの経口クリアランス（CL/F）と良い相関を示すことが明らかであったことから、共変量探索前に体重の影響を検討した結果、CL/F、みかけの中央及び末梢コンパートメント容積（V_1/F 及び V_2/F）に体重の影響項を含むモデルを構築した。バンデタニブの体内動態に及ぼす人種、性別、クレアチニンクリアランス（CrCL）、及び血清アルブミンの影響を検討したが、いずれも有意ではなかった。2013 年 12 月 10 日のデータカットオフ時点での解析におけるパラメータ推定値を表 44に示す。体重と CL/F、V_1/F 及び V_2/F の関係はそれぞれ以下の通りであった。

CL/F [L/h] = 13.1 × (*Body weight* [kg] / 68)

V_1/F [L] = 2120 × (*Body weight* [kg] / 68)

V_2/F [L] = 5200 × (*Body weight* [kg] / 68)

表 44　血漿中バンデタニブ濃度の 1 次吸収 2-コンパートメントモデルにおけるパラメータ推定値（データカットオフ日：2013 年 12 月 10 日）

パラメータ	推定値	推定誤差
母集団平均		
CL/F（L/h）	13.1	0.327
V_1/F（L）	2120	93.6
V_2/F（L）	5200	520
Q/F（L/h）	10.2	0.669
K_a（h^{-1}）	0.300（固定値）	-
個体間変動		
ω^2(CL/F)	0.119	0.0140
ω^2(V_1/F)	0.272	0.0432
ω^2(V_2/F)	0.954	0.180
残差変動		
σ^2（指数誤差モデル）	0.0319	0.00294

D4200C00098 試験及び D4200C00058 試験の母集団薬物動態／薬力学解析報告書　表 9 から引用（一部改変）

2.2.2.5.2　母集団薬物動態／薬力学解析

母集団薬物動態モデルによる血漿中バンデタニブ濃度の予測値を用いて、QTc 間隔の薬物動態／薬力学解析を行った。また、薬物動態（血漿中濃度および曝露量の予測値）と薬力学の関連性を探索的に検討した。主要な薬力学の評価項目は、QTc 間隔及び有害事象（発疹、高血圧、下痢、間質性肺疾患、QTc 関連事象）とした。

2013 年 12 月 10 日のデータカットオフ時点での QTc 間隔（Bazett 法による補正値）と血漿中バンデタニブ濃度予測値の関係は非線形であり、QTc 間隔と血漿中バンデタニブ濃度予測値の関係は E_{max} モデルによく当てはまった（図 12）。薬物動態／薬力学モデルのパラメータを表 45に示す。人種は E_{max} に対して、また性別はベースライン値に対して有意ではあったものの、その影響は僅かであり、臨床的に重要な変化ではないと考えられた。また、共変量を含めたモデルでは E_{max} 及び EC_{50} の推定誤差が大きく、共変量の影響が臨床的に重要ではないことから、ベースモデルがより適切なモデルであると考えられた。

2013 年 12 月 10 日のデータカットオフ時点での QTc 間隔（Fridericia 法による補正値）の曝露量との相関性は QTc 間隔（Bazett 法による補正値）を用いた結果とほぼ同様であったが、臨床的意味はないものの、ベースライン値に対して年齢も有意な共変量として見つかった。

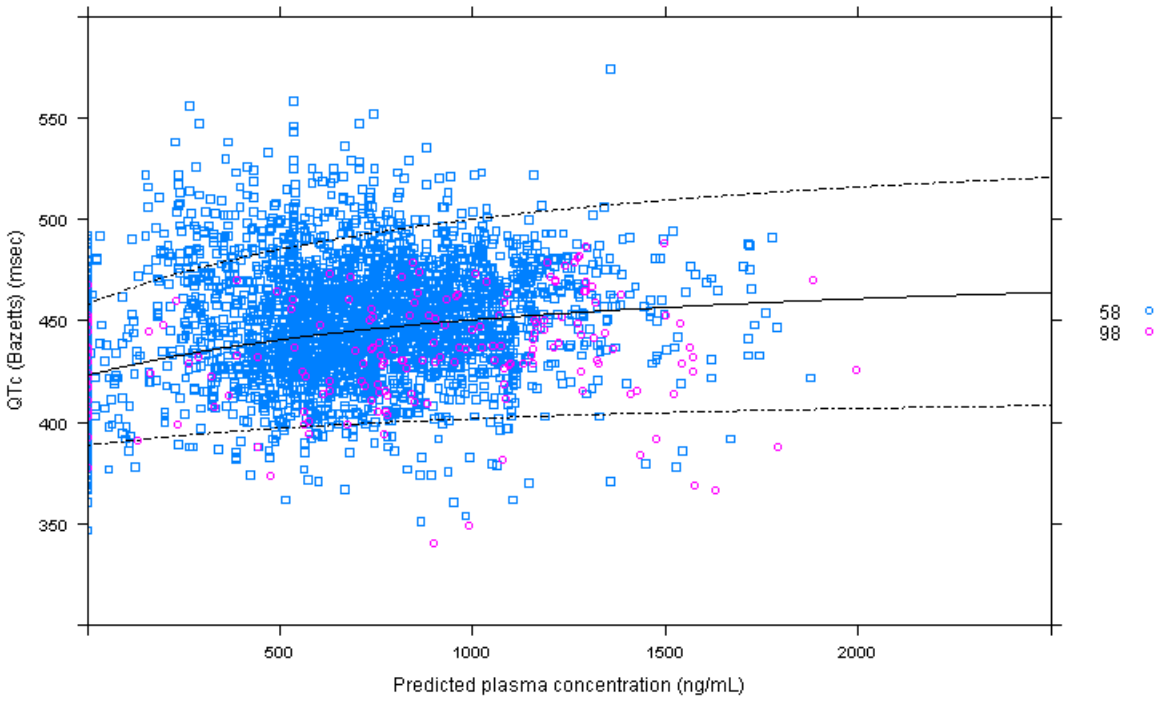


図 12　血漿中バンデタニブ濃度（予測値）に対する QTc 間隔（Bazett 法による補正値、観測値）との関係（データカットオフ日：2013 年 12 月 10 日）

D4200C00098 試験及び D4200C00058 試験の母集団薬物動態／薬力学解析報告書　図 30 から引用
図中の曲線は E_{max} モデル（ベースモデル）による理論曲線（平均値及び 95%信頼区間）
○は日本人、□は外国人における QTc 間隔（観測値）を示す

表 45　QTc 間隔（Bazett 法による補正値）の E_{max} モデル（ベースモデル）におけるパラメータ推定値（データカットオフ日：2013 年 12 月 10 日）

パラメータ	推定値	推定誤差
母集団平均		
Baseline（ms）	423	1.30
E_{max}（ms）	61.1	13.8
EC_{50}（ng/mL）	1220	457
個体間変動		
ω^2(Baseline)	0.00176	0.000178
$\omega^2(E_{max})$	0.133	0.0274
残差変動		
σ^2（比例誤差モデル）	0.00153	0.000117

D4200C00098 試験及び D4200C00058 試験の母集団薬物動態／薬力学解析報告書　表 11 から引用（一部改変）

本治験では、薬物動態と有害事象の間に明確な関連性は認められなかった。

2.2.2.6 安全性

2.2.2.6.1 曝露状況

本試験の安全性解析対象集団におけるバンデタニブの曝露状況を表 46に示す。

全投与期間の中央値は 31.50 週、実投与期間の中央値は 28.64 週であった。開始用量継続期間の中央値は 19.07 週であった。相対的な服薬率は 80.41%、予定した投与量に対する服薬率は 71.72%であった（D4200C00098 試験の治験総括報告書　表 11.3.1.5 参照）。

表 46　バンデタニブの曝露状況（安全性解析対象集団）

投与期間（週）		バンデタニブ（300 mg）14 例
全投与期間（週）[a]	平均	34.16
	標準偏差	14.624
	中央値	31.50
	最小	0.9
	最大	54.0
	総投与期間（年）	9.2
実投与期間（週）[b]	平均	30.00
	標準偏差	13.271
	中央値	28.64
	最小	0.9
	最大	52.7
	総投与期間（年）	8.0
開始用量継続期間（週）[c]	平均	20.74
	標準偏差	15.544
	中央値	19.07
	最小	0.9
	最大	52.7
	総投与期間（年）	5.6

D4200C00098 試験の治験総括報告書　表 18 から引用
a　全投与期間=（最後の投与日-最初の投与日+1）/7
b　実投与期間は全投与期間から投与中断期間を差し引いた期間/7
c　開始用量継続期間は割り当てられた開始用量を継続して投与した期間

11 例（78.6%）の患者で治験薬の休薬が行われた。休薬理由で多かったものは、有害事象（10 例［71.4%］）であった。投与量の減量は 7 例（50%）の患者で行われ、すべて有害事象によるものであった（D4200C00098 試験の治験総括報告書　表 19 参照）。

2.2.2.6.2 有害事象

有害事象の分類別発現例数を表 47に示す。

14 例全例にバンデタニブと関連ありと考えられる有害事象が認められた。そのうち 7 例（50.0%）の患者でバンデタニブと関連ありと考えられる CTCAE グレード 3 以上の有害事象が

認められた。重篤な有害事象は腹水及び間質性肺疾患各 1 例の合計 2 例（14.3%）に認められ、間質性肺疾患 1 例（7.1%）はバンデタニブを投与中止した。

表 47　有害事象の分類別発現例数（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 [b]	14 (100.0)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	7 (50.0)
バンデタニブと関連ありと考えられる CTCAE グレード 3 以上の有害事象 [b]	7 (50.0)
CTCAE グレード 3 の有害事象	7 (50.0)
バンデタニブと関連ありと考えられる CTCAE グレード 3 の有害事象 [b]	7 (50.0)
CTCAE グレード 4 の有害事象	0
バンデタニブと関連ありと考えられる CTCAE グレード 4 の有害事象 [b]	0
死亡に至る有害事象	0
重篤な有害事象（死亡を含む）	2 (14.3)
バンデタニブと関連ありと考えられる重篤な有害事象（死亡を含む） [b]	2 (14.3)
有害事象によるバンデタニブ中止例	1 (7.1)
その他の重要な有害事象 [c]	0

D4200C00098 試験の治験総括報告書　表 21 から引用
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。異なる分類で複数回発現した場合、分類毎に 1 回のみ集計した。
b　治験担当医師による判断
c　重篤又は投与中止に至った有害事象以外で特に医学的に重要と考えられる有害事象
有害事象は投与開始から最終投与後 60 日までに発現した有害事象を含めた。

SOC 別及び基本語（PT）別のすべての有害事象を表 48に示す。

頻度の高かった有害事象の SOC は、胃腸障害 13 例（92.9%）、皮膚および皮下組織障害 13 例（92.9%）、一般・全身障害および投与部位の状態 10 例（71.4%）であった。頻度の高かった有害事象の PT は下痢 12 例（85.7%）、高血圧 9 例（64.3%）、悪心、発疹及び斑状丘疹状皮疹の各 5 例（35.7%）であった。

CTCAE グレード 3 の有害事象は 7 例（50%）で発現し、CTCAE グレード 4 以上の有害事象は認められなかった。CTCAE グレード 3 の有害事象は高血圧、下痢、発疹が各 2 例で認められ、その他は全て各 1 例の発現であった（D4200C00098 試験の治験総括報告書　表 11.3.2.3.1 参照）。

表 48　SOC 別及び PT 別のすべての有害事象（安全性解析対象集団）

SOC / PT	有害事象 例数（%）	治験薬と関連ありと判断された有害事象 [a] 例数（%）
有害事象発現例数	14 (100.0)	14 (100.0)
胃腸障害	13 (92.9)	13 (92.9)
下痢	12 (85.7)	11 (78.6)

表 48　SOC 別及び PT 別のすべての有害事象（安全性解析対象集団）

SOC / PT	有害事象 例数（%）	治験薬と関連ありと判断された有害事象[a] 例数（%）
悪心	5 (35.7)	5 (35.7)
口内炎	4 (28.6)	4 (28.6)
便秘	2 (14.3)	1 (7.1)
上腹部痛	1 (7.1)	0
腹水	1 (7.1)	1 (7.1)
口唇炎	1 (7.1)	1 (7.1)
口内乾燥	1 (7.1)	1 (7.1)
胃炎	1 (7.1)	1 (7.1)
舌炎	1 (7.1)	1 (7.1)
嘔吐	1 (7.1)	1 (7.1)
痔出血	1 (7.1)	1 (7.1)
皮膚および皮下組織障害	13 (92.9)	13 (92.9)
発疹	5 (35.7)	5 (35.7)
斑状丘疹状皮疹	5 (35.7)	5 (35.7)
脱毛症	4 (28.6)	4 (28.6)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	4 (28.6)	4 (28.6)
ざ瘡様皮膚炎	2 (14.3)	2 (14.3)
嵌入爪	2 (14.3)	1 (7.1)
そう痒症	2 (14.3)	2 (14.3)
皮膚乾燥	1 (7.1)	1 (7.1)
皮膚障害	1 (7.1)	1 (7.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (71.4)	9 (64.3)
浮腫	3 (21.4)	3 (21.4)
発熱	3 (21.4)	3 (21.4)
疲労	2 (14.3)	2 (14.3)
倦怠感	2 (14.3)	2 (14.3)
粘膜浮腫	1 (7.1)	1 (7.1)
疼痛	1 (7.1)	0
粘膜びらん	1 (7.1)	1 (7.1)
非心臓性胸痛	1 (7.1)	0
感染症および寄生虫症	9 (64.3)	4 (28.6)
鼻咽頭炎	3 (21.4)	0
爪囲炎	2 (14.3)	2 (14.3)
気管支炎	1 (7.1)	0
胃腸炎	1 (7.1)	0
喉頭炎	1 (7.1)	1 (7.1)
膿疱性皮疹	1 (7.1)	0
上気道感染	1 (7.1)	0
尿路感染	1 (7.1)	0

表 48　SOC 別及び PT 別のすべての有害事象（安全性解析対象集団）

SOC / PT	有害事象 例数（%）	治験薬と関連ありと判断された有害事象[a] 例数（%）
外陰部腟カンジダ症	1 (7.1)	1 (7.1)
創傷感染	1 (7.1)	1 (7.1)
細菌性腟炎	1 (7.1)	1 (7.1)
血管障害	9 (64.3)	9 (64.3)
高血圧	9 (64.3)	9 (64.3)
代謝および栄養障害	8 (57.1)	7 (50.0)
食欲減退	4 (28.6)	4 (28.6)
脱水	2 (14.3)	1 (7.1)
低カルシウム血症	2 (14.3)	2 (14.3)
低カリウム血症	1 (7.1)	1 (7.1)
低マグネシウム血症	1 (7.1)	1 (7.1)
臨床検査	7 (50.0)	6 (42.9)
血中クレアチニン増加	2 (14.3)	2 (14.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (7.1)	1 (7.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (7.1)	1 (7.1)
血中カルシウム増加	1 (7.1)	0
血中マグネシウム減少	1 (7.1)	1 (7.1)
心電図 QT 延長	1 (7.1)	1 (7.1)
ヘモグロビン増加	1 (7.1)	0
赤血球数増加	1 (7.1)	0
体重減少	1 (7.1)	1 (7.1)
体重増加	1 (7.1)	1 (7.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (7.1)	1 (7.1)
眼障害	6 (42.9)	4 (28.6)
角膜混濁	2 (14.3)	2 (14.3)
眼乾燥	2 (14.3)	1 (7.1)
霰粒腫	1 (7.1)	0
角膜炎	1 (7.1)	1 (7.1)
角膜症	1 (7.1)	1 (7.1)
点状角膜炎	1 (7.1)	0
眼瞼機能障害	1 (7.1)	0
腎および尿路障害	5 (35.7)	5 (35.7)
蛋白尿	4 (28.6)	4 (28.6)
腎機能障害	2 (14.3)	2 (14.3)
血尿	1 (7.1)	1 (7.1)
神経系障害	4 (28.6)	3 (21.4)
浮動性めまい	2 (14.3)	1 (7.1)
味覚異常	2 (14.3)	2 (14.3)
末梢性感覚ニューロパチー	2 (14.3)	2 (14.3)

表 48　SOC 別及び PT 別のすべての有害事象（安全性解析対象集団）

SOC / PT	有害事象 例数（%）	治験薬と関連ありと判断された有害事象[a] 例数（%）
頭痛	1 (7.1)	1 (7.1)
傾眠	1 (7.1)	0
失神	1 (7.1)	1 (7.1)
振戦	1 (7.1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (28.6)	4 (28.6)
咳嗽	2 (14.3)	2 (14.3)
発声障害	2 (14.3)	2 (14.3)
労作性呼吸困難	1 (7.1)	1 (7.1)
間質性肺疾患	1 (7.1)	1 (7.1)
精神障害	2 (14.3)	0
不安	1 (7.1)	0
不眠症	1 (7.1)	0
血液およびリンパ系障害	1 (7.1)	1 (7.1)
好酸球増加症	1 (7.1)	1 (7.1)
心臓障害	1 (7.1)	1 (7.1)
動悸	1 (7.1)	1 (7.1)
耳および迷路障害	1 (7.1)	0
回転性めまい	1 (7.1)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (7.1)	1 (7.1)
関節炎	1 (7.1)	1 (7.1)

D4200C00098 試験の治験総括報告書　表 11.3.2.2.1 及び表 11.3.2.4.1 から作成
a　治験担当医師による判断
MedDRA/J ver.16.1

2.2.2.6.3　死亡、重篤な有害事象

本試験において死亡例はなかった。重篤な有害事象は腹水及び間質性肺疾患各 1 例の合計 2 例に認められた（表 49参照）。いずれも治験担当医師によりバンデタニブと関連ありと判断された。

重篤な有害事象の詳細を表 50に示す。

表 49　SOC 別及び PT 別の重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

SOC / PT	バンデタニブ（300 mg） 14 例 例数（%）
重篤な有害事象発現例数	2 (14.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (7.1)
間質性肺疾患	1 (7.1)
胃腸障害	1 (7.1)
腹水	1 (7.1)

D4200C00098 試験の治験総括報告書　表 22 から引用
MedDRA/J ver.16.1

表 50　　重篤な有害事象の詳細

患者番号	[redacted]				
年齢/性別/人種	5[redacted]/女性/アジア人				
病歴（既往歴）	甲状腺摘除				
治験薬の投与期間 [a]	244 日間				
重篤区分	入院又は入院期間の延長が必要であるもの				
重篤な有害事象	PT	発現期間 [b]	重症度	因果関係	転帰
	腹水	145～NA	3	あり	未回復
治験薬の処置	減量				
その他の有害事象	鼻咽頭炎、高血圧、皮膚乾燥、蛋白尿、舌炎、ざ瘡様皮膚炎、食欲減退、下痢、倦怠感、眼乾燥、浮腫、低カリウム血症				
併用薬（重篤な有害事象発現前に併用）	Acetaminophen、Atorvastatin calcium、Levothyroxine sodium、Teprenone、Magnesium oxide、Candesartan cilexetil、Dextromethorphan hydrobromide、Hirudoid、Sodium gualenate、Amlodipine besilate、Hydrocortisone butyrate、Micamlo、Miya-bm、Loperamide hydrochloride、Albumin tannate、Sodium hyaluronate、White petrolatum、Furosemide、Potassium l-aspartate				

患者番号	[redacted]				
年齢/性別/人種	4[redacted]/女性/アジア人				
病歴（既往歴）	リンパ節切除、甲状腺摘除				
治験薬の投与期間 [a]	224 日間				
重篤区分	入院又は入院期間の延長が必要であるもの				
重篤な有害事象	PT	発現期間 [b]	重症度	因果関係	転帰
	間質性肺疾患	224～NA	3	あり	未回復
治験薬の処置	投与中止				
その他の有害事象	斑状丘疹状皮疹、頭痛、下痢、鼻咽頭炎、高血圧、回転性めまい、悪心、非心臓性胸痛、手掌・足底発赤知覚不全症候群、爪囲炎、脱毛症、霰粒腫、点状角膜炎、咳嗽、発熱、食欲減退、労作性呼吸困難、末梢性感覚ニューロパチー、上腹部痛、角膜混濁、不眠症、振戦				
併用薬（重篤な有害事象発現前に併用）	Calcitamin、Thyradin-s、Aspara-ca、Cravit、Empynase、Pansporint、Rebamipide、Tarivid ophthalmic、Calcium lactate、Locoid、Livostin、Flomox、Asverin、Brufen、Cefcapene pivoxil hydrochloride、Acuatim、Amlodin od、Meylon、Olmetec、Flumetholon、Hyal、Neo-medrol、Tearbalance、Mequitazine、Minopen、White petrolatum、Itoron、Betnoval g、Sahne、Allegra、Other analgesics and antipyretics、Loxoprofen sodium、Zosyn、Loxoprofen、Lactec				

D4200C00098 試験の治験総括報告書　Narratives for Patients who experienced SAEs から作成
a　治験薬の投与期間（日）=投与終了日-投与開始日+1
b　投与開始日を 1 日目とする発現日～消失日

2.2.2.6.4 治験薬の投与中止に至った有害事象及びその他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は 1 例（患者番号：[redacted]）に認められ、間質性肺疾患によるものであった。本有害事象について治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した。この事象は CTCAE グレード 3 であり、重篤な有害事象として報告された。本報告時、本有害事象の転帰は未回復であった。

本試験ではその他の重要な有害事象は特定されなかった。

2.2.2.6.5 臨床検査値

臨床検査値（血液学的検査・血液生化学検査）の推移において、試験期間を通じて特記すべき変化は認められなかった。臨床検査値に関連する有害事象は 7 例で報告された（表 48参照）。血中クレアチニン増加が 2 例で認められた以外はすべて各 1 例の報告であった。

バンデタニブ投与期間中の尿検査では 3 例で尿糖（2 例が尿糖陽性、1 例が尿糖の痕跡陽性）、9 例で潜血（8 例が潜血陽性、1 例が潜血反応陽性）を認めた。6 例は尿蛋白を認め、2 例は尿蛋白の痕跡を認めた。ベースラインで尿蛋白の痕跡を認めた 3 例はバンデタニブ投与期間中尿蛋白陽性であった。しかしながら、臨床的に重要な尿検査における変化は認められなかった。

2.2.2.6.6 バイタルサイン・心電図

試験期間を通じて、バイタルサイン及び酸素飽和度は臨床的に問題となる変化は認められなかった。

治験実施計画書で規定した QTc 延長は本試験で認められなかった。QTc プロファイルにおいて本剤のこれまで臨床試験の報告と異なる所見は認められなかった。

眼障害関連の有害事象は 6 例（42.9%）で報告された（表 48参照）。視覚検査の結果はバンデタニブの既知の薬理学的プロファイルと一致していた。

2.2.2.7 結論

- 本試験で認められたバンデタニブの安全性に関する結果は、これまでの本剤の既知の安全性プロファイルと一致していた。報告された有害事象は標準的な処置、バンデタニブの減量、中断、中止により管理することが可能であり、MTC 患者における忍容性は許容可能であった。
- 本試験における客観的奏効率（ORR）の結果は期待通りであった。
- 薬物動態と QTc 間隔との間には関連性が認められ、日本人患者と欧米人患者とで類似していた。
- バンデタニブによる治療は日本人 MTC 患者に有益であると考えられた。

2.3 MTC 患者を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相試験（D4200C00098 試験：病勢進行又は投与 56 週までの追跡データ）

2.3.1 試験方法

試験方法の概略を表 51に示す。

表 51 試験方法の概略（D4200C00098 試験）

項目	内容
治験の標題	切除不能な局所進行又は転移性甲状腺髄様癌（MTC）の日本人患者を対象にバンデタニブ 300 mg/日の安全性及び忍容性を検討する非盲検第Ⅰ/Ⅱ相試験
治験の目的	主要目的： 切除不能な局所進行又は転移性 MTC の日本人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。 副次的目的： 4. 測定可能病変を有する日本人患者を対象にバンデタニブ 300 mg/日を投与した時の客観的奏効率（ORR）を評価する。 5. 本試験で得られたデータを用いて薬物動態及び薬物動態-薬力学との相関を評価する。 6. 日本人患者を対象にバンデタニブ 300 mg/日を投与した時の無増悪生存期間（PFS）を評価する。
治験デザイン	多施設、非無作為化、非盲検、第Ⅰ/Ⅱ相（図 13参照）
選択基準	9) 試験に関わる手順・検査を開始する前に、文書による同意が得られている患者 10) 年齢 20 歳以上の女性又は男性 11) 切除不能な局所進行又は転移性の遺伝性もしくは散発性 MTC と組織学的に確定診断された患者。患者の診察記録に記録されていなければならない。 12) 6 カ月以上の生存が見込める患者 13) WHO Performance Status が 0～2 である患者 14) 治験薬を内服することができる患者 15) 妊娠の可能性がある女性の場合、妊娠検査が陰性である患者 16) 測定可能病変を有する患者：測定可能病変とは、少なくとも 1 つの病変を有し、登録日前 12 週以内に放射線照射の既往がなく、ベースライン時のコンピュータ断層撮影（CT）検査又は磁気共鳴画像（MRI）検査において最長径が 10 mm 以上（リンパ節病変については短径 15 mm 以上）であることが正確に測定され、かつ、反復して評価することに適した病変とする。石灰化した測定可能病変は、他に測定可能病変が認められる限り標的病変として測定しない。測定可能病変以外のすべての病変は、小病変（ベースライン時において最長径が 10 mm 未満の病変及び短径が 10 mm 以上 15 mm 未満のリンパ節病変）及び真の測定不能病変を含む。真の測定不能病変とは、骨病変、軟膜病変、腹水、胸水／心膜液、炎症性乳癌、皮膚リンパ管症/肺リンパ管症、画像による再確認はできないが触知可能な腹部腫瘤や腹部臓器腫大を含む。
除外基準	25) 治療が必要な不安定な脳転移又は脊髄圧迫が認められる患者。ただし、登録前 4 週以内に治療を受けておらず、10 日間ステロイドの投与がなくても安定である患者は組入れ可能 26) 併用薬として強力なチトクロム P450 3A4（CYP3A4）誘導剤、あるいはその他

表 51　試験方法の概略（D4200C00098 試験）

項目	内容
	の併用禁止薬の投与を受けている患者 27) 大手術（失血、全身麻酔の期間延長のリスクを明らかに有する手術又は 1 泊以上の入院を要する手術等）を登録前 28 日以内に施行された患者 28) 抗癌治療として、全身化学療法の最終投与が登録前 4 週以内であった患者 29) 放射線療法を登録前 4 週以内に施行された患者。ただし、姑息的照射の場合は組入れ可能 30) 過去の抗癌治療による CTCAE グレード 2 を超える毒性が消失していない患者（脱毛症は該当しない） 31) 血清ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍を超える患者（ジルベール症候群は該当しない） 32) クレアチニンクリアランス（Cockcroft-Gault の式より算出。治験実施計画書添付資料 G 参照）が 30 mL/分未満の患者 注：スクリーニング時のクレアチニンクリアランスが 30 mL/分以上 50 mL/分未満の中等度腎障害患者における開始用量は 200 mg/日に減量し、試験期間を通して当該用量を継続して投与する（さらに減量する必要がある場合を除く）。 33) 補給を行ったにもかかわらずカリウム濃度が 4.0 mmol/L 未満もしくは CTCAE グレード 1 の上限値を上回る患者 補給を行ったにもかかわらずマグネシウム濃度が正常範囲未満もしくは CTCAE グレード 1 の上限値を上回る患者 血清中カルシウムが CTCAE グレード 1 の上限値を上回る患者、血清中カルシウムが正常範囲未満の場合はアルブミン補正し測定値として代入する。アルブミン補正したカルシウム値が正常範囲を下回った場合は除外例とする。補正カルシウム＝Ca+0.8 x（4-血清アルブミン） 34) ALT、AST 又は ALP が基準値上限の 2.5 倍を超える又は治験担当医師により肝転移に関連すると判断された場合は基準値上限の 5 倍を超える患者 35) 重大な心イベント（心筋梗塞等）、上大静脈症候群、ニューヨーク心臓協会（NYHA）の心機能分類でⅡ度以上が登録前 12 週以内に認められた患者（治験実施計画書　添付資料 H 参照）又は心室性不整脈のリスクを増大させると治験担当医師が判断する心疾患を有する患者 36) 症候性又は治療を要する（CTCAE グレード 3）不整脈（多源性心室性期外収縮、2 段脈、3 段脈、心室性頻脈）、治療にもかかわらず症候性又はコントロールされていない心房細動又は無症候性の持続性心室性頻脈の既往を有する患者。ただし、投薬でコントロールされている心房細動は組入れ可能 37) トルサード ド ポアントを伴うことが知られている薬剤を併用している患者 38) 先天性 QTc 延長症候群を有する患者 39) 他剤を服用中に QTc 延長を発現しその薬剤の服用を中止したことがある患者 40) スクリーニング時の心電図で Bazett 補正後の QTcB が測定不能又は 480 ms 以上の患者（注：スクリーニング時の心電図で QTcB 間隔が 480 ms 以上の患者は、スクリーニング時に心電図を追加で 2 回、合計 3 回測定してもよい［それぞれ 24 時間以上間隔をあける］。試験に組み入れるには 3 回の心電図の QTcB の平均値が 480 ms 未満であること）。ただし、試験組入れ前に併用薬としてトルサード ド ポアントを誘発する可能性のある薬剤の投与を受けており治験薬投与開始前に当該薬剤を中止できない患者については、スクリーニング時の QTcB は 460 ms 未満であること 41) 薬物療法で管理できない高血圧（収縮期血圧>160 mmHg、又は拡張期血圧>100 mmHg）を有する患者 42) 組織学的に異なる悪性腫瘍を有する又は過去 5 年以内にその既往歴がある患

表 51　試験方法の概略（D4200C00098 試験）

項目	内容
	者。ただし、MEN2a 型及び MEN2b 型、子宮頸部上皮内癌、適切な治療を受けた皮膚の基底細胞癌又は皮膚の扁平上皮癌、完全に切除された粘膜内胃癌は組入れ可とする 43) 過去にバンデタニブを投与された患者 44) 妊娠中又は授乳中の患者 45) 登録前 28 日以内に他の治験薬の臨床試験に参加し治験薬の投与を受けた患者 46) 過去に本治験に組み入れられた患者 47) 本治験の計画及び実施に関与する患者（治験依頼者及び実施医療機関の従業員又は職員） 48) 間質性肺疾患、薬剤誘発性の間質性疾患、ステロイド治療を要した放射線肺臓炎の既往のある患者、又は臨床的に活動性の間質性肺疾患が併存している徴候のある患者
症例数	予定症例数：バンデタニブの投与を 24 週以上受け、かつ測定可能病変を有する患者 10 例 投与例数：14 例
使用薬剤及び用法・用量	バンデタニブ 300 mg（バンデタニブ 100 mg 錠を 3 錠）を 1 日 1 回経口投与する。必要であれば、200 mg/日（100 mg 錠を 2 錠）又は 100 mg/日（100 mg 錠を 1 錠）に減量する。なお、中等度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランスが 30 mL/分以上 50 mL/分未満）における開始用量は 200 mg/日とする。
用法・用量の設定根拠	過去の第 I 相試験結果よりバンデタニブ 300 mg は欧米人及び日本人患者への最大耐用量と考えられ、非臨床成績から、主要な標的である RET、VEGFR2 及び EGFR の阻害作用及び抗腫瘍効果は用量依存的であることが示されたことからも、忍容性のある最大用量を投与することは妥当であると考えた。また、過去に実施した海外試験（試験 08 及び試験 58）において MTC 患者におけるバンデタニブ 300 mg/日の有効性と忍容性が認められたことに基づいて本試験のバンデタニブの投与開始用量もこれらの試験と同じ 300 mg で設定した。
投与期間	バンデタニブの投与は、客観的病勢進行に至るか、他の中止基準（毒性、同意撤回等）いずれかに合致するまで投与する。
併用禁止薬・併用禁止療法	• 抗癌治療（細胞毒性の薬剤、放射線療法、免疫抑制剤［サイトカインを含む］、ホルモン療法［特に抗癌治療として使用］、又は他の治験薬等） • 強力な CYP3A4 誘導物質（CYP3A4 の強力な誘導作用を示すことが知られているもの［リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピン、バルビツレート、セントジョーンズワート］は、登録前の 2 週以内又は試験期間中に併用してはならない。） • QTc 間隔を延長する又はトルサード ド ポアントを誘発する又はその両方を惹起する薬剤（トルサード ド ポアントを誘発するリスクが当局に一般的に受け入れられている薬剤［治験実施計画書　添付資料 E の表 1 参照］は、登録前の 2 週以内［levomethadyl は少なくとも 4 週以内］又は試験期間中に使用してはならない。またこれらの薬剤は、治験薬の投与中止後も少なくとも 4 週は使用してはならない。）
検査・観察項目	表 52参照

表 51　試験方法の概略（D4200C00098 試験）

項目	内容
評価項目	主要評価項目： 有害事象、バイタルサイン（血圧、脈拍、体温等）、臨床的に重要な臨床検査値の異常（血液生化学検査、血液学検査、尿検査等）、心電図の異常、胸部 X 線及び経皮的酸素飽和度等 呼吸器症状、眼科検査等の診察で認められた症状は、有害事象として報告する。 副次的評価項目： バンデタニブ 300 mg 投与による客観的奏効率（ORR）（RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づき評価する） 無増悪生存期間（PFS） 反復投与時の薬物動態パラメータ：$C_{ss\,max}$、$t_{ss\,max}$、AUC_{ss} 及び CL/F 薬物動態及び薬物動態-薬力学との相関
解析方法	安全性データは、治験薬の投与を少なくとも 1 回受け、投与後のデータが得られた全ての患者を含めた安全性解析対象集団に基づいて解析を実施する。有効性データは、治験薬の投与を少なくとも 1 回受け、投与開始後に有効性データが得られたすべての患者を含めた有効性解析対象集団に基づいて解析を実施する。ORR の解析については、測定可能病変が認められた患者のみを含める。 安全性データは、安全性解析対象集団に基づいて記述的に要約する。 ORR の点推定値とその正確な 95%信頼区間を求める。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する。測定可能病変を有する患者については、56 週における腫瘍サイズの最良変化率を示すウォーターフォールプロットを作成する。来院時の治験担当医師による客観的抗腫瘍効果の評価をすべての症例に用いる。PFS を示す Kaplan-Meier プロットを作成する。 薬物動態データは、モデル非依存的な解析（ノンコンパートメント解析）により定常状態の薬物動態パラメータを算出するとともに、母集団薬物動態解析を用いて別途解析する。薬物動態及び QTc との関係はグラフで示す。
治験実施施設	日本 4 施設
治験期間	2012 年 11 月 12 日～2013 年 6 月 18 日（最終患者の登録日） （データカットオフ日： 2014 年 7 月 22 日）

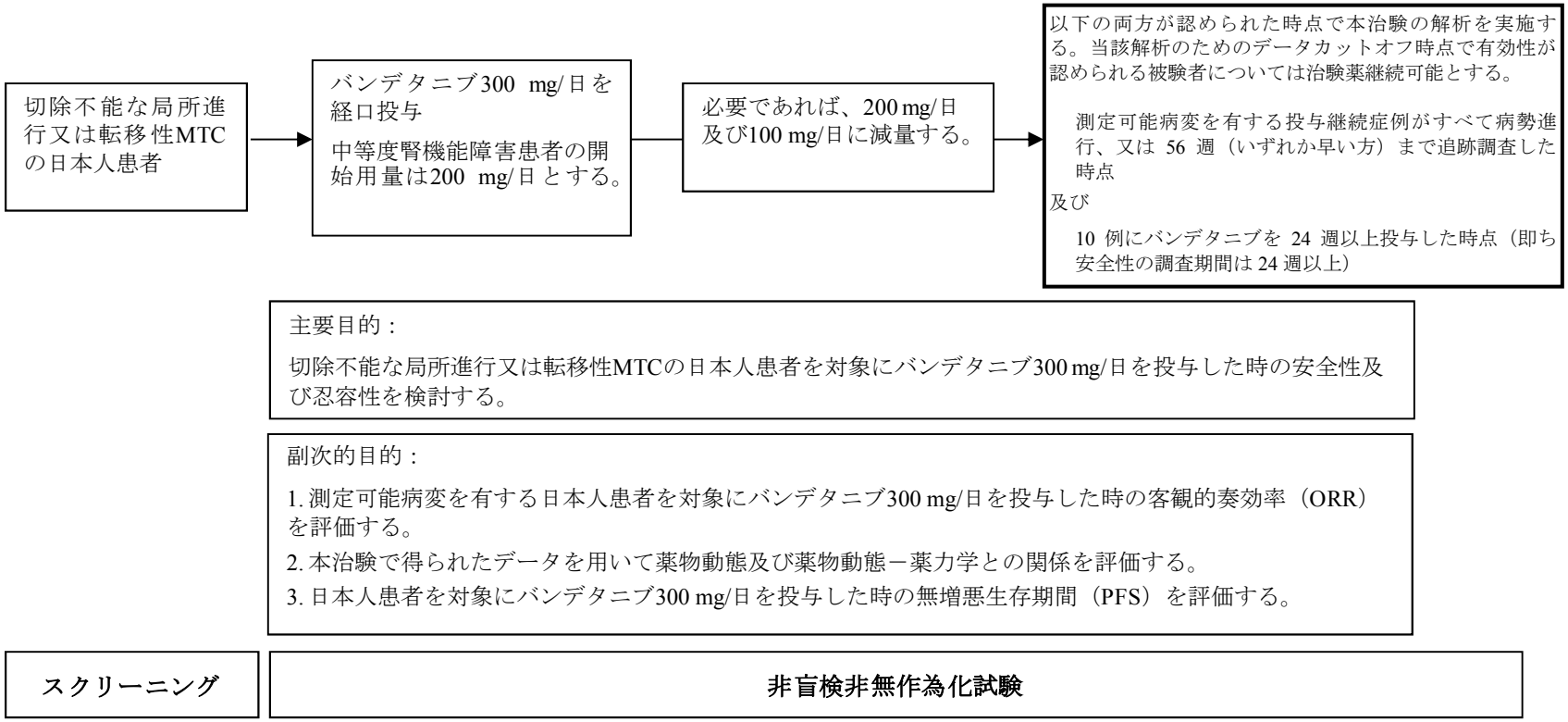


図 13　　試験のフローチャート

D4200C00098 試験の治験総括報告書（病勢進行又は投与 56 週までの追跡データ）　図 1 から引用

表 52　　主な検査・観察項目と試験スケジュール

Visit	1(スクリーニング)	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15,16	17 以降 84 日毎に来院	データカットオフ以降
週		0	1	2	3	4	8	12	16	20	24	28	32	36	48, 56	68 以降	12 週毎
日	-28～-1	1	8	15	22	29	57	85	113	141	169	197	225	253	337, 393	477 以降	
許容範囲			±2	±2	±2	±2	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	
同意取得	X																
診察、身長、体重[a]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
患者背景	X																
既往歴・手術歴	X																
WHO Performance Status	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
選択／除外基準	X																
RECIST 評価[d]	X							X			X			X	X		X[e]
12 誘導心電図[b]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[f]
血液学検査・血液生化学検査用採血	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
尿検査	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
呼吸機能検査（X 線／酸素飽和度）	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
薬物動態評価用採血[c]			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
妊娠検査（妊娠可能な女性の場合のみ）	X																

表 52　　主な検査・観察項目と試験スケジュール

Visit	1(スクリーニング)	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15,16	17 以降 84 日毎に来院	データカットオフ以降
週		0	1	2	3	4	8	12	16	20	24	28	32	36	48, 56	68 以降	12 週毎
日	-28～-1	1	8	15	22	29	57	85	113	141	169	197	225	253	337, 393	477 以降	
許容範囲			±2	±2	±2	±2	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	
眼科検査	X	登録から 6 カ月毎														Visit 17 以降 6 カ月毎	
登録		X															
バンデタニブ交付・回収		X				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

D4200C00098 試験の治験総括報告書（病勢進行又は投与 56 週までの追跡データ）　表 2 から引用
RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

a　身長の測定は Visit 1 のみ。体重の測定は Visit 14 までは 28 日毎、Visit 15 以降は 84 日毎に行う。

b　12 誘導心電図の実施、定期的及び追加心電図のスケジュールについては、治験実施計画書 6.4.8 項を参照する。スクリーニング時の QTc に基づく適格性評価については、治験実施計画書 4.2 項の 16 番を参照する。QTc 延長が認められた場合、延長中及び延長の回復後に追加で心電図検査を実施する（治験実施計画書 5.5.6.3 項参照）。グループ 2 に分類される QT 間隔を延長する薬剤を使用している又は使用を開始する患者についても追加で心電図検査を実施する（治験実施計画書 6.4.8 項参照）。

c　薬物動態評価用採血については治験実施計画書 6.5.1 項を参照する。

d　20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日付の治験実施計画書の改訂で、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 評価を追加で実施することになった。

e　RECIST による有効性評価は不要だが日常診療に則った病状確認を各医療機関の診療方法、治験責任医師等の判断により実施する。

f　治験薬を継続する被験者については、各医療機関の標準的な診療方法に従い 12 週ごとに有効性・安全性の確認を行う。重篤な有害事象については本治験実施計画書 6.4.4 項の重篤な有害事象の報告に従って報告する。

2.3.2 試験成績

2.3.2.1 患者の内訳

本試験には 14 例の日本人 MTC 患者が登録され、全例が治験薬の投与を受けた（表 53参照）。13 例はバンデタニブ 300 mg/日で投与を開始したが、中等度の腎機能障害を合併する 1 例は 200 mg/日に減量した用量を開始用量として投与した。データカットオフ（2014 年 7 月 22 日）時点で 8 例（57.1%）が試験を完了し、治験薬投与中止例は 6 例（42.9%）であった。

表 53 患者の内訳

	バンデタニブ（300 mg） 例数（%）
同意取得例	16
登録例 [a]	14
投与例	14 (100.0)
治験薬中止例 [b]	6 (42.9)
有害事象	1 (7.1)
病状の悪化	3 (21.4)
患者の意思	1 (7.1)
その他	1 (7.1)
試験完了例	8 (57.1)
試験の中止	6 (42.9)
死亡	1 (7.1)
患者の意思	1 (7.1)
その他	4 (28.6)

D4200C00098 試験の治験総括報告書（病勢進行又は投与 56 週までの追跡データ） 表 10 から引用

a 同意取得例

b 割合はバンデタニブ投与例数を分母として算出した。

2.3.2.2 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性

患者の人口統計学的特性を表 54に示す。

本試験に登録された患者全例が、治験実施計画書の組入れ基準で規定したとおり、日本人、女性又は男性、20 歳以上、切除不能、局所進行又は転移性、遺伝性又は散発性の MTC 患者であった。

平均年齢は 52.6 歳（範囲：37～71 歳）であり、患者の半数（7 例）は 50 歳以上 65 歳未満であった。性別は男女ともに同数（各 7 例）であった。

表 54　人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

ベースライン時の特性		バンデタニブ（300 mg） 14 例
年齢（歳）	例数	14
	平均	52.6
	標準偏差	10.21
	中央値	52.5
	最小	37
	最大	71
年齢層　例数（%）	20 歳以上 50 歳未満	6 (42.9)
	50 歳以上 65 歳未満	7 (50.0)
	65 歳以上	1 (7.1)
	合計	14 (100.0)
性別　例数（%）	男性	7 (50.0)
	女性	7 (50.0)
	合計	14 (100.0)

D4200C00098 試験の治験総括報告書（病勢進行又は投与 56 週までの追跡データ）　表 13 から引用

14 例全例が甲状腺を原発部位とする腫瘍患者であった。患者の大多数（12 例、85.7%）は診断後経過期間が 24 カ月を超えていた。14 例全例が転移性病変を有し、内訳は転移性病変のみを有する患者が 11 例、局所進行癌及び転移性病変を有する患者が 3 例であった。転移部位で多かったのは呼吸器 12 例（85.7%）及びリンパ節 10 例（71.4%）であった（D4200C00098 試験の治験総括報告書〔病勢進行又は投与 56 週までの追跡データ〕　表 11.1.5.2～表 11.1.5.4 参照）。

12 例の患者で既往歴があり、頻度の高かった既往歴の器官別大分類（SOC）は眼障害 7 例（50.0%）と胃腸障害 7 例（50.0%）であった。13 例の患者は手術歴があり、最も頻度の高いものは甲状腺摘出術 12 例（85.7%）であった（D4200C00098 試験の治験総括報告書〔病勢進行又は投与 56 週までの追跡データ〕　表 11.1.6 及び表 11.1.7 参照）。

2.3.2.3　有効性の結果

(c)　客観的奏効率（ORR）

客観的奏効率（ORR）を表 55に、最良総合効果を表 56に示す。

5 例で奏効が認められ、有効性解析対象集団における ORR は 38.5%（95%信頼区間：13.86～68.42%）であった。奏効例 5 例は全例が部分奏効（PR）であった。非奏効例であった 8 例（61.5%）全例に 12 週以上持続する安定（SD）が認められた。データカットオフ（2013 年 12 月 10 日）時点で病勢進行（PD）及び死亡例はなかった。

さらに、測定可能病変を有する患者全例において、バンデタニブ投与後、標的病変の腫瘍サイズの縮小が認められた。標的病変の最良変化率は 24.92%であった（D4200C00098 試験の治験総括報告書〔病勢進行又は投与 56 週までの追跡データ〕　表 11.2.1.4 参照）。

表 55　客観的奏効率（ORR）（有効性解析対象集団）

投与	例数	奏効率（%）[a]	95%信頼区間
バンデタニブ（300 mg）	13	5 (38.5)	13.86～68.42

D4200C00098 試験の治験総括報告書（病勢進行又は投与 56 週までの追跡データ）　表 14 から引用
a　未確定の奏効例を除いた

表 56　最良総合効果（有効性解析対象集団）

奏効区分	最良効果	バンデタニブ（300 mg） 13 例 例数（%）
奏効	合計	5 (38.5)
	CR[a]	0
	PR[a]	5 (38.5)
非奏効	合計	8 (61.5)
	SD≥12 週	8 (61.5)
	未確定の CR 又は PR[b]	0
	SD	8 (61.5)
	PD	0
	RECIST による PD	0
	死亡	0
	SD <12 週	0

D4200C00098 試験の治験総括報告書（病勢進行又は投与 56 週までの追跡データ）　表 15 から引用
a　奏効の判定は初回判定されてから 4 週以降に評価の確定を必要とした
b　確定のための評価が行われていないかあるいは評価は行われたが確定できなかった場合

(d)　無増悪生存期間（PFS）

病勢進行状況の要約を表 57に、PFS の Kaplan-Meier プロットを図 14に示す。

有効性解析対象集団である 13 例中、4 例（30.8%）の患者に PD 又は死亡が認められ、9 例（69.2%）が無増悪生存であった。病勢進行を認めた患者の内訳は、3 例が新病変の出現、1 例が死亡（RECIST ガイドラインによる病勢進行はなし）であった。病勢進行を認めなかった患者のうち、8 例がデータカットオフ（2014 年 7 月 22 日）時点で病勢進行は認められず、1 例は試験を中止していた。

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（図 14）。

表 57　病勢進行の要約（有効性解析対象集団）

病勢進行	イベントの種類	バンデタニブ 300 mg (13 例) 例数(%)
病勢進行 [a]	合計	4 (30.8)
	RECIST ガイドラインによる病勢進行	3 (23.1)
	標的病変 [c]	0
	非標的病変 [c]	0
	新病変 [c]	3 (23.1)
	死亡 [b]	1 (7.7)
非病勢進行	合計	9 (69.2)
	解析時点で病勢進行なし	8 (61.5)
	追跡不能 [d]	0
	試験中止	1 (7.7)
	同意撤回 [d]	0

D4200C00098 試験の治験総括報告書（病勢進行又は投与 56 週までの追跡データ）、表 11.2.1.1 から引用
a　試験期間中に認められたイベントのみが含まれる
b　RECIST ガイドラインに基づく病勢進行はなく死亡
c　標的病変、非標的病変、及び新病変については、同一の患者で複数が該当することもある。
d　最終の RECIST 評価時点で病勢進行なし

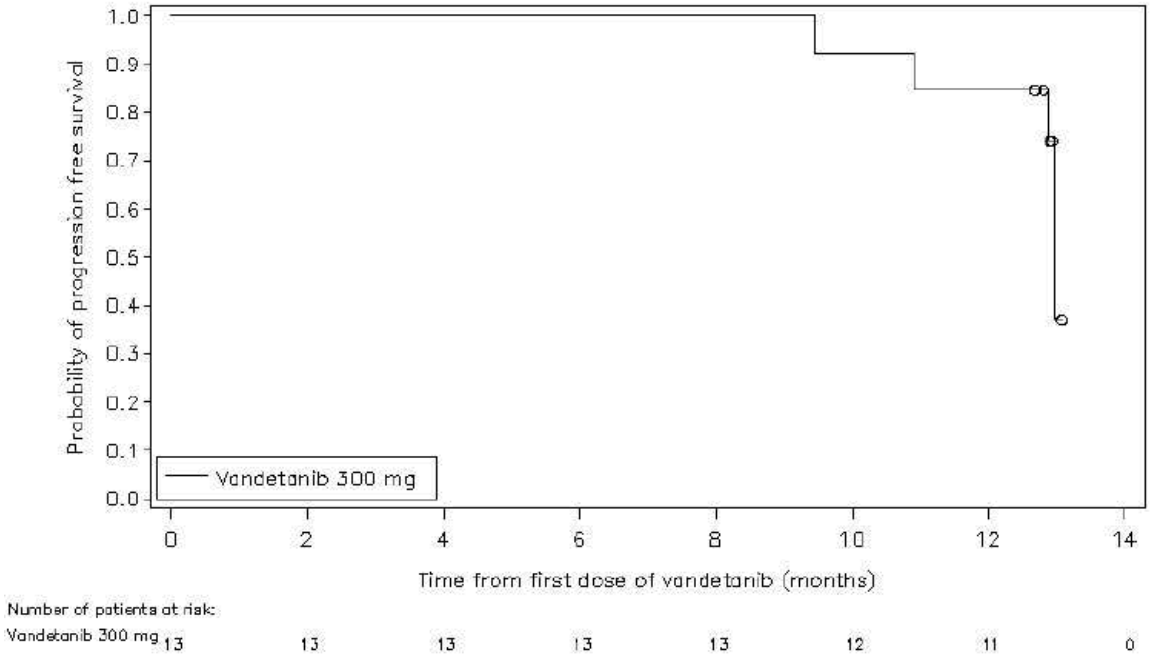


図 14　PFS の Kaplan-Meier プロット（有効性解析対象集団）

D4200C00098 試験の治験総括報告書（病勢進行又は投与 56 週までの追跡データ）、図 4 から引用

2.3.2.4 薬物動態の結果

57 日目におけるバンデタニブ血漿中濃度（ng/mL）及び血漿薬物動態パラメータをそれぞれ表 58及び表 59に示す。

57 日目の血漿中バンデタニブ濃度推移は消失半減期が長いため、その消失は緩慢であった。$C_{ss,max}$ の算術平均は 1315 ng/mL、AUC_{ss} の算術平均は 28447.8 ng·h/mL、クリアランス（CL_{ss}/F）の算術平均は 10.71 L であった。$C_{ss,max}$ 到達時間（$t_{ss,max}$）の中央値は 5.9 時間であった。

表 58 57 日目におけるバンデタニブ血漿中濃度（ng/mL）（薬物動態解析集団）

		測定時点（投与後：時間）					
	項目	投与前	1	2	4	6	8
バンデタニブ 300 mg（N=14）	例数	13	13	13	13	13	13
	測定可能例数 n≥LLOQ	13	13	13	13	13	13
	幾何平均	1055	1098	1112	1140	1142	1091
	幾何平均+標準偏差*	1416	1289	1396	1476	1458	1506
	幾何平均-標準偏差*	786.0	936.0	885.9	880.8	895.3	789.6
	変動係数（%）	30.09	16.11	23.04	26.24	24.74	33.15
	算術平均	1092	1111	1136	1173	1170	1134
	標準偏差	265.3	173.4	218.4	273.1	238.9	274.4
	最小	455	807	582	598	572	417
	最大	1630	1360	1500	1580	1520	1440

D4200C00098 試験の治験総括報告書（病勢進行又は投与 56 週までの追跡データ） 表 17 から引用
検出限界下限（LLOQ）=5 ng/mL

表 59 57 日目におけるバンデタニブの血漿薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団）

薬物動態パラメータ		バンデタニブ（300 mg）（14 例）
$C_{ss,max}$ (ng/mL)	例数	11
	幾何平均	1302
	変動係数（%）	14.58
	算術平均	1315
	標準偏差	190.4
	最小	1060
	最大	1630
AUC_{ss} (ng·h/mL)	例数	11
	幾何平均	28223.7
	変動係数（%）	13.2668
	算術平均	28447.8
	標準偏差	3745.85
	最小	23306

表 59　57 日目におけるバンデタニブの血漿薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団）

薬物動態パラメータ		バンデタニブ（300 mg）（14 例）
	最大	34469
$C_{ss,min}$ (ng/mL)	例数	11
	幾何平均	1069
	変動係数（%）	12.36
	算術平均	1076
	標準偏差	133.5
	最小	877
	最大	1310
CL_{ss}/F (L/h)	例数	11
	幾何平均	10.63
	変動係数（%）	13.27
	算術平均	10.71
	標準偏差	1.416
	最小	8.70
	最大	12.9
$t_{ss,max}$ (h)	例数	11
	中央値	5.9
	最小	0.0
	最大	8.0

D4200C00098 試験の治験総括報告書（病勢進行又は投与 56 週までの追跡データ）　表 18 から引用

2.3.2.5　母集団薬物動態及び薬物動態／薬力学解析の結果

本試験から得た日本人 MTC 患者 14 例において 2014 年 7 月 22 日のデータカットオフ時点までに測定された血漿中バンデタニブ濃度（224 点）及び QTc 値（222 点）を、試験 58 で得られた外国人 MTC 患者 230 例において測定された血漿中バンデタニブ濃度 1617 点及び QTc 値 3805 点とを併合して、母集団薬物動態解析及び薬物動態／薬力学解析を実施した。また、バンデタニブの体内動態に影響を及ぼす共変量の検討を実施した。

本治験における母集団薬物動態解析の結果に関する詳細な報告については、D4200C00098 試験の治験総括報告書（病勢進行又は投与 56 週までの追跡データ）Appendix 12.1.14 母集団薬物動態／薬力学解析報告書（最終解析）を参照のこと。

2.3.2.5.1　母集団薬物動態解析

2014 年 7 月 22 日のデータカットオフ時点でのバンデタニブの血漿中濃度は 1 次吸収過程及び中央コンパートメントからの 1 次消失過程を含む 2-コンパートメントモデル（吸収速度定数（K_a）は頻回採血を行い、血漿中濃度推移を詳細に検討した過去の試験で推定された値に固定した）に良くあてはまった。過去の解析結果から体重がバンデタニブの経口クリアランス（CL/F）と良い相関を示すことが明らかであったことから、共変量探索前に体重の影響を検討した結果、

CL/F、みかけの中央及び末梢コンパートメント容積（V_1/F 及び V_2/F）に体重の影響項を含むモデルを構築した。バンデタニブの体内動態に及ぼす人種、性別、クレアチニンクリアランス（CrCL）、及び血清アルブミンの影響を検討したが、いずれも有意ではなかった。2014 年 7 月 22 日のデータカットオフ時点での解析におけるパラメータ推定値を表 60に示す。体重と CL/F、V_1/F 及び V_2/F の関係はそれぞれ以下の通りであった。

CL/F [L/h] = 13.1 × (*Body weight* [kg] / 68)

V_1/F [L] = 2120 × (*Body weight* [kg] / 68)

V_2/F [L] = 5230 × (*Body weight* [kg] / 68)

表 60　血漿中バンデタニブ濃度の 1 次吸収 2-コンパートメントモデルにおけるパラメータ推定値（データカットオフ日：2014 年 7 月 22 日）

パラメータ	推定値	推定誤差
母集団平均		
CL/F（L/h）	13.1	0.321
V_1/F（L）	2120	89.7
V_2/F（L）	5230	523
Q/F（L/h）	10.1	0.628
K_a（h^{-1}）	0.300（固定値）	-
個体間変動		
ω^2(CL/F)	0.119	0.0140
ω^2(V_1/F)	0.272	0.0437
ω^2(V_2/F)	0.928	0.183
残差変動		
σ^2（指数誤差モデル）	0.0324	0.00309

D4200C00098 試験及び D4200C00058 試験の母集団薬物動態／薬力学解析報告書（最終解析）　表 9 から引用（一部改変）

2.3.2.5.2　母集団薬物動態／薬力学解析

母集団薬物動態モデルによる血漿中バンデタニブ濃度の予測値を用いて、QTc 間隔の薬物動態／薬力学解析を行った。また、薬物動態（血漿中濃度および曝露量の予測値）と薬力学の関連性を探索的に検討した。主要な薬力学の評価項目は、QTc 間隔及び有害事象（発疹、高血圧、下痢、間質性肺疾患、QTc 関連事象）とした。

2014 年 7 月 22 日のデータカットオフ時点での QTc 間隔（Bazett 法による補正値）と血漿中バンデタニブ濃度予測値の関係は非線形であり、QTc 間隔と血漿中バンデタニブ濃度予測値の関係は E_{max} モデルによく当てはまった（図 15）。2014 年 7 月 22 日のデータカットオフ時点での解析における薬物動態／薬力学モデルのパラメータを表 61に示す。人種は E_{max} に対して、また性別はベースライン値に対して有意ではあったものの、その影響は僅かであり、臨床的に重要な変化ではないと考えられた。また、共変量を含めたモデルでは E_{max} 及び EC_{50} の推定誤差が大きく、共変量の影響が臨床的に重要ではないことから、ベースモデルがより適切なモデルであると考えられた。

2014 年 7 月 22 日のデータカットオフ時点での QTc 間隔（Fridericia 法による補正値）の曝露量との相関性は QTc 間隔（Bazett 法による補正値）を用いた結果とほぼ同様であったが、臨床的意味はないものの、ベースライン値に対して年齢も有意な共変量として見つかった。

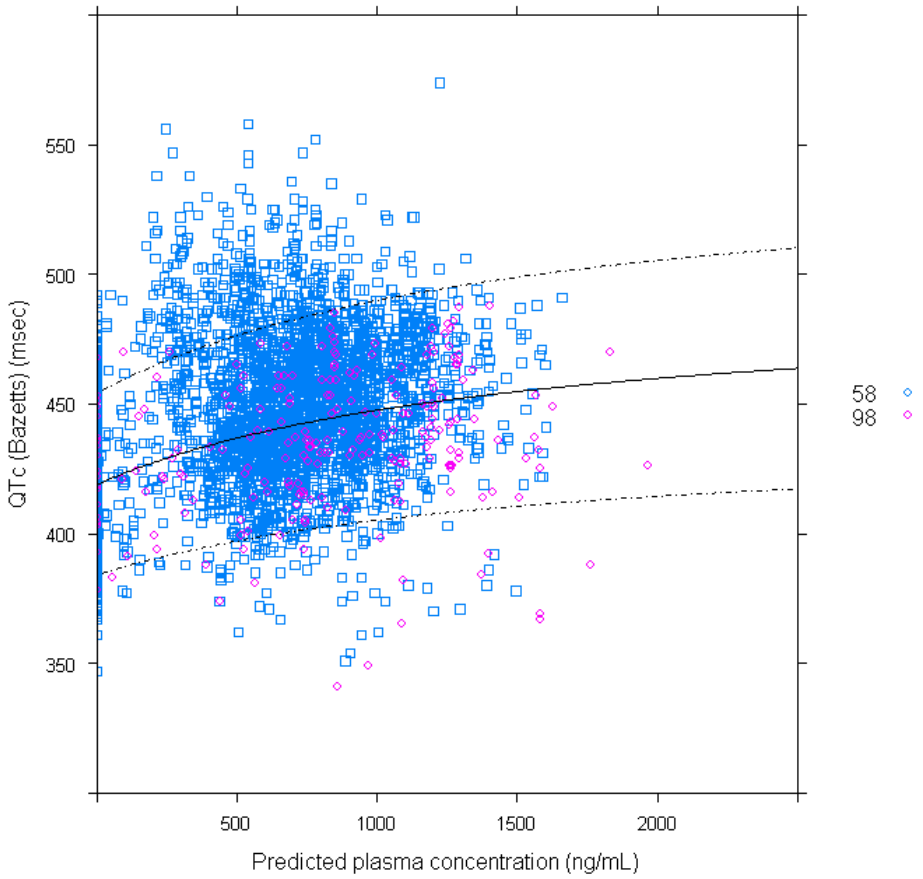


図 15　血漿中バンデタニブ濃度（予測値）に対する QTc 間隔（Bazett 法による補正値、観測値）との関係（データカットオフ日：2014 年 7 月 22 日）

D4200C00098 試験及び D4200C00058 試験の母集団薬物動態／薬力学解析報告書（最終解析）　図 30 から引用
図中の曲線は E_{max} モデル（ベースモデル）による理論曲線（平均値及び 95%信頼区間）
○は日本人、□は外国人における QTc 間隔（観測値）を示す

表 61　QTc 間隔（Bazett 法による補正値）の E_{max} モデル（ベースモデル）におけるパラメータ推定値（データカットオフ日：2014 年 7 月 22 日）

パラメータ	推定値	推定誤差
母集団平均		
Baseline（ms）	423	1.30
E_{max}（ms）	61.5	14.4
EC_{50}（ng/mL）	1250	480
個体間変動		
ω^2(Baseline)	0.00175	0.000177

表 61　QTc 間隔（Bazett 法による補正値）の E_{max} モデル（ベースモデル）におけるパラメータ推定値（データカットオフ日：2014 年 7 月 22 日）

パラメータ	推定値	推定誤差
$\omega^2(E_{max})$	0.132	0.0271
残差変動 σ^2（比例誤差モデル）	0.00153	0.000116

D4200C00098 試験及び D4200C00058 試験の母集団薬物動態／薬力学解析報告書（最終解析）　表 11 から引用（一部改変）

本治験では、薬物動態と有害事象の間に明確な関連性は認められなかった。

2.3.2.6　安全性

2.3.2.6.1　曝露状況

本試験の安全性解析対象集団におけるバンデタニブの曝露状況を表 62に示す。

全投与期間の中央値は 56.36 週、実投与期間の中央値は 53.64 週であった。開始用量継続期間の中央値は 22.00 週であった。相対的な服薬率は 75.28%、予定した投与量に対する服薬率は 63.81%であった（D4200C00098 試験の治験総括報告書〔病勢進行又は投与 56 週までの追跡データ〕　表 11.3.1.5 参照）。

表 62　バンデタニブの曝露状況（安全性解析対象集団）

投与期間（週）		バンデタニブ（300 mg）14 例
全投与期間（週）[a]	平均	54.14
	標準偏差	20.814
	中央値	56.36
	最小	0.9
	最大	86.0
	総投与期間（年）	14.5
実投与期間（週）[b]	平均	46.76
	標準偏差	18.835
	中央値	53.64
	最小	0.9
	最大	74.3
	総投与期間（年）	12.5
開始用量継続期間（週）[c]	平均	26.77
	標準偏差	22.357
	中央値	22.00
	最小	0.9
	最大	61.0
	総投与期間（年）	7.2

D4200C00098 試験の治験総括報告書（病勢進行又は投与 56 週までの追跡データ）　表 19 から引用
a　全投与期間=（最後の投与日-最初の投与日+1）/7

b 実投与期間は全投与期間から投与中断期間を差し引いた期間/7
c 開始用量継続期間は割り当てられた開始用量を継続して投与した期間

11 例（78.6%）の患者で治験薬の休薬が行われた。休薬理由で多かったものは、有害事象（10 例［71.4%］）であった。投与量の減量は 8 例（57.1%）の患者で行われ、すべて有害事象によるものであった（D4200C00098 試験の治験総括報告書〔病勢進行又は投与 56 週までの追跡データ〕 表 20 参照）。

2.3.2.6.2 有害事象

有害事象の分類別発現例数を表 63に示す。

14 例全例にバンデタニブと関連ありと考えられる有害事象が認められた。そのうち 7 例（50.0%）の患者でバンデタニブと関連ありと考えられる CTCAE グレード 3 以上の有害事象が認められた。重篤な有害事象は腎盂腎炎、倦怠感及び間質性肺疾患がそれぞれ 1 例ずつ、腹水及び疲労が 1 例で合計 4 例（28.6%）に認められ、間質性肺疾患を認めた 1 例（7.1%）はバンデタニブを投与中止した。

表 63 有害事象の分類別発現例数（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 [b]	14 (100.0)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	7 (50.0)
バンデタニブと関連ありと考えられる CTCAE グレード 3 以上の有害事象 [b]	7 (50.0)
CTCAE グレード 3 の有害事象	7 (50.0)
バンデタニブと関連ありと考えられる CTCAE グレード 3 の有害事象 [b]	7 (50.0)
CTCAE グレード 4 の有害事象	0
バンデタニブと関連ありと考えられる CTCAE グレード 4 の有害事象 [b]	0
死亡に至る有害事象	0
重篤な有害事象（死亡を含む）	4（28.6）
バンデタニブと関連ありと考えられる重篤な有害事象（死亡を含む） [b]	3（21.4）
有害事象によるバンデタニブ中止例	1 (7.1)
バンデタニブと関連ありと考えられる有害事象によるバンデタニブ中止例	1 (7.1)
その他の重要な有害事象 [c]	0

D4200C00098 試験の治験総括報告書（病勢進行又は投与 56 週までの追跡データ） 表 22 から引用
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。異なる分類で複数回発現した場合、分類毎に 1 回のみ集計した。
b 治験担当医師による判断
c 重篤又は投与中止に至った有害事象以外で特に医学的に重要と考えられる有害事象
有害事象は投与開始から最終投与後 60 日までに発現した有害事象を含めた。

SOC 別及び基本語（PT）別のすべての有害事象を表 64に示す。

頻度の高かった有害事象の SOC は、胃腸障害 13 例（92.9%）、皮膚および皮下組織障害 13 例（92.9%）、感染症および寄生虫症 11 例（78.6%）であった。頻度の高かった有害事象の PT は下痢 11 例（78.6%）、高血圧 9 例（64.3%）、及び発疹 6 例（42.9%）であった。

CTCAE グレード 3 の有害事象は 7 例（50%）で発現し、CTCAE グレード 4 以上の有害事象は認められなかった。CTCAE グレード 3 の有害事象は発疹が 3 例、高血圧、下痢が各 2 例ずつで認められ、その他は全て各 1 例の発現であった（D4200C00098 試験の治験総括報告書〔病勢進行又は投与 56 週までの追跡データ〕　表 11.3.2.3.1 参照）。

表 64　　SOC 別及び PT 別のすべての有害事象（安全性解析対象集団）

SOC / PT	有害事象 例数（%）	治験薬と関連ありと判断された有害事象 [a] 例数（%）
有害事象発現例数	14 (100.0)	14 (100.0)
胃腸障害	13 (92.9)	13 (92.9)
下痢	11 (78.6)	10 (71.4)
悪心	5 (35.7)	5 (35.7)
口内炎	4 (28.6)	4 (28.6)
便秘	2 (14.3)	1 (7.1)
嘔吐	2 (14.3)	2 (14.3)
上腹部痛	1 (7.1)	0
腹水	1 (7.1)	1 (7.1)
口唇炎	1 (7.1)	1 (7.1)
口内乾燥	1 (7.1)	1 (7.1)
消化不良	1 (7.1)	0
胃炎	1 (7.1)	1 (7.1)
舌炎	1 (7.1)	1 (7.1)
痔出血	1 (7.1)	1 (7.1)
皮膚および皮下組織障害	13 (92.9)	13 (92.9)
発疹	6 (42.9)	6 (42.9)
斑状丘疹状皮疹	5 (35.7)	5 (35.7)
脱毛症	4 (28.6)	4 (28.6)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	4 (28.6)	4 (28.6)
ざ瘡様皮膚炎	2 (14.3)	2 (14.3)
嵌入爪	2 (14.3)	1 (7.1)
そう痒症	2 (14.3)	2 (14.3)
皮膚乾燥	1 (7.1)	1 (7.1)
爪甲脱落症	1 (7.1)	1 (7.1)
感染症および寄生虫症	11 (78.6)	5 (35.7)
鼻咽頭炎	3 (21.4)	0
爪囲炎	3 (21.4)	3 (21.4)
アニサキス症	1 (7.1)	0
気管支炎	1 (7.1)	0

表 64　SOC 別及び PT 別のすべての有害事象（安全性解析対象集団）

SOC / PT	有害事象 例数（%）	治験薬と関連ありと判断された有害事象[a] 例数（%）
膀胱炎	1 (7.1)	1 (7.1)
感染性皮膚炎	1 (7.1)	1 (7.1)
胃腸炎	1 (7.1)	0
帯状疱疹	1 (7.1)	0
喉頭炎	1 (7.1)	1 (7.1)
腎盂腎炎	1 (7.1)	0
膿疱性皮疹	1 (7.1)	0
足部白癬	1 (7.1)	0
上気道感染	1 (7.1)	0
尿路感染	1 (7.1)	0
外陰部腟カンジダ症	1 (7.1)	1 (7.1)
創傷感染	1 (7.1)	1 (7.1)
細菌性腟炎	1 (7.1)	1 (7.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (71.4)	9 (64.3)
疲労	4 (28.6)	3 (21.4)
浮腫	4 (28.6)	4 (28.6)
発熱	4 (28.6)	4 (28.6)
倦怠感	3 (21.4)	3 (21.4)
粘膜浮腫	1 (7.1)	1 (7.1)
疼痛	1 (7.1)	0
粘膜びらん	1 (7.1)	1 (7.1)
非心臓性胸痛	1 (7.1)	0
眼障害	9 (64.3)	8 (57.1)
角膜混濁	5 (35.7)	5 (35.7)
眼乾燥	2 (14.3)	1 (7.1)
マイボーム腺機能不全	2 (14.3)	2 (14.3)
霰粒腫	1 (7.1)	0
角膜炎	1 (7.1)	1 (7.1)
角膜症	1 (7.1)	1 (7.1)
点状角膜炎	1 (7.1)	0
霧視	1 (7.1)	1 (7.1)
眼瞼機能障害	1 (7.1)	0
臨床検査	9 (64.3)	8 (57.1)
心電図ＱＴ延長	3 (21.4)	3 (21.4)
血中クレアチニン増加	2 (14.3)	2 (14.3)
体重減少	2 (14.3)	2 (14.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (7.1)	1 (7.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (7.1)	1 (7.1)
血中カルシウム増加	1 (7.1)	0

表 64　SOC 別及び PT 別のすべての有害事象（安全性解析対象集団）

SOC / PT	有害事象 例数（%）	治験薬と関連ありと判断された有害事象[a] 例数（%）
血中マグネシウム減少	1 (7.1)	1 (7.1)
ヘモグロビン増加	1 (7.1)	0
赤血球数増加	1 (7.1)	0
体重増加	1 (7.1)	1 (7.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (7.1)	1 (7.1)
代謝および栄養障害	9 (64.3)	7 (50.0)
食欲減退	5 (35.7)	4 (28.6)
脱水	2 (14.3)	1 (7.1)
低カルシウム血症	2 (14.3)	2 (14.3)
低カリウム血症	1 (7.1)	1 (7.1)
低マグネシウム血症	1 (7.1)	1 (7.1)
血管障害	9 (64.3)	9 (64.3)
高血圧	9 (64.3)	9 (64.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (50.0)	7 (50.0)
発声障害	3 (21.4)	3 (21.4)
咳嗽	2 (14.3)	2 (14.3)
労作性呼吸困難	2 (14.3)	1 (7.1)
鼻出血	2 (14.3)	2 (14.3)
呼吸困難	1 (7.1)	1 (7.1)
しゃっくり	1 (7.1)	1 (7.1)
間質性肺疾患	1 (7.1)	1 (7.1)
神経系障害	6 (42.9)	3 (21.4)
浮動性めまい	4 (28.6)	2 (14.3)
味覚異常	2 (14.3)	2 (14.3)
頭痛	2 (14.3)	1 (7.1)
末梢性感覚ニューロパチー	2 (14.3)	2 (14.3)
傾眠	1 (7.1)	0
失神	1 (7.1)	1 (7.1)
振戦	1 (7.1)	0
腎および尿路障害	5 (35.7)	5 (35.7)
蛋白尿	5 (35.7)	5 (35.7)
血尿	2 (14.3)	1 (7.1)
腎機能障害	2 (14.3)	2 (14.3)
腎結石症	1 (7.1)	0
心臓障害	4 (28.6)	4 (28.6)
動悸	3 (21.4)	3 (21.4)
上室性期外収縮	1 (7.1)	1 (7.1)
筋骨格系および結合組織障害	4 (28.6)	2 (14.3)
関節炎	2 (14.3)	2 (14.3)

表 64　SOC 別及び PT 別のすべての有害事象（安全性解析対象集団）

SOC / PT	有害事象 例数（%）	治験薬と関連ありと判断された有害事象[a] 例数（%）
関節痛	1 (7.1)	1 (7.1)
筋痙縮	1 (7.1)	1 (7.1)
頚部痛	1 (7.1)	0
筋骨格系胸痛	1 (7.1)	0
精神障害	3 (21.4)	0
不安	1 (7.1)	0
不眠症	1 (7.1)	0
落ち着きのなさ	1 (7.1)	0
耳および迷路障害	2 (14.3)	0
回転性めまい	2 (14.3)	0
血液およびリンパ系障害	1 (7.1)	1 (7.1)
好酸球増加症	1 (7.1)	1 (7.1)
傷害、中毒および処置合併症	1 (7.1)	0
熱傷	1 (7.1)	0

D4200C00098 試験の治験総括報告書（病勢進行又は投与 56 週までの追跡データ）　表 11.3.2.2.1 及び表 11.3.2.4.1 から作成
a　治験担当医師による判断
MedDRA/J ver.17.0

2.3.2.6.3　死亡、重篤な有害事象

本試験において、原疾患による死亡例が 1 例認められたものの有害事象による死亡例はなかった。重篤な有害事象は腎盂腎炎、倦怠感及び間質性肺炎がそれぞれ 1 例ずつ、腹水及び疲労が 1 例で合計 4 例に認められた（表 65参照）。腎盂腎炎が認められた 1 例を除いては、いずれも治験担当医師によりバンデタニブと関連ありと判断された。

重篤な有害事象の詳細を表 66に示す。

表 65　SOC 別及び PT 別の重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

SOC / PT	バンデタニブ（300 mg） 14 例 例数（%）
重篤な有害事象発現例数	4（28.6）
感染症および寄生虫症	1 (7.1)
腎盂腎炎	1 (7.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (7.1)
間質性肺疾患	1 (7.1)
胃腸障害	1 (7.1)
腹水	1 (7.1)

表 65　SOC 別及び PT 別の重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

SOC / PT	バンデタニブ（300 mg） 14 例 例数（%）
一般・全身障害および投与部位の状態	2（14.3）
疲労	1 (7.1)
倦怠感	1 (7.1)

D4200C00098 試験の治験総括報告書（病勢進行又は投与 56 週までの追跡データ）　表 23 から引用
MedDRA/J ver.17.0

表 66　重篤な有害事象の詳細

患者番号	[redacted]				
年齢/性別/人種	4[redacted]/女性/アジア人				
病歴（既往歴）	巨大結腸、褐色細胞腫、副腎摘除、結腸全摘除、肝切除、リンパ節切除、神経切断、甲状腺摘除				
治験薬の投与期間 [a]	428 日間				
重篤区分	入院又は入院期間の延長が必要であるもの				
重篤な有害事象	PT	発現期間 [b]	重症度	因果関係	転帰
	倦怠感	346～393	2	あり	回復
治験薬の処置	投与中断				
その他の有害事象	低カルシウム血症、尿路感染、下痢、味覚異常、口内乾燥、ざ瘡様皮膚炎、膿疱性皮疹、霧視、外陰部腟カンジダ症、高血圧、発熱、細菌性腟炎、嵌入爪、浮腫、膀胱炎、関節炎、マイボーム腺機能不全、浮動性めまい、呼吸困難、動悸、関節痛、体重減少				
併用薬（重篤な有害事象発現前に併用）	Hydrocortisone、Levothyroxine sodium、Alfacalcidol、Cefditoren pivoxil、Solyugen f、Triamcinolone acetonide、Betamethasone valerate、Calcium lactate、Alesion、Antebate、Hyalein、Satosalbe、Acuatim、Talion、Hirudoid、Minomycin、Diflal、Allegra、Prostandin、Empecid、Okinazole、Adalat-cr、Chlomy、Flomox、Holin v、Adalat l、Cravit				

患者番号	[redacted]				
年齢/性別/人種	3[redacted]/男性/アジア人				
病歴（既往歴）	甲状腺摘除				
治験薬の投与期間 [a]	587 日間				
重篤区分	入院又は入院期間の延長が必要であるもの				
重篤な有害事象	PT	発現期間 [b]	重症度	因果関係	転帰
	腎盂腎炎	557～NA	3	なし	未回復
治験薬の処置	投与中断				
その他の有害事象	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、発疹、下痢、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、高血圧、蛋白尿、低マグネシウム血症、倦怠感、腎機能障害、頚部痛、血尿、発熱、発声障害、腎結石症				

併用薬（重篤な有害事象発現前に併用）	Alfacalcidol 、 Calcium lactate 、 Levocetirizine 、 Levothyroxine sodium 、 Hirudoid 、 Hydrocortisone butyrate 、 Diflucortolone valerate 、 Clobetasol propionate 、 Metoclopramide 、 Loperamide hydrochloride 、 Miya-bm 、 Candesartan cilexetil、Ketoprofen、Tranexamic acid、Carbazochrome sodium sulfonate

患者番号	[redacted]				
年齢/性別/人種	5[redacted]/女性/アジア人				
病歴（既往歴）	甲状腺摘除				
治験薬の投与期間 [a]	281 日間				
重篤区分	入院又は入院期間の延長が必要であるもの				
重篤な有害事象	PT	発現期間 [b]	重症度	因果関係	転帰
	疲労	117～NA	3	あり	未回復
	腹水	145～NA	3	あり	未回復
治験薬の処置	減量				
その他の有害事象	鼻咽頭炎、高血圧、皮膚乾燥、蛋白尿、舌炎、ざ瘡様皮膚炎、食欲減退、下痢、眼乾燥、浮腫、低カリウム血症				
併用薬（重篤な有害事象発現前に併用）	Acetaminophen、Atorvastatin calcium、Levothyroxine sodium、Teprenone、Magnesium oxide、Candesartan cilexetil、Dextromethorphan hydrobromide、Hirudoid、Sodium gualenate、Amlodipine besilate、Hydrocortisone butyrate、Micamlo、Miya-bm、Loperamide hydrochloride、Albumin tannate、Sodium hyaluronate、White petrolatum、Furosemide、Potassium l-aspartate				

患者番号	[redacted]				
年齢/性別/人種	4[redacted]/女性/アジア人				
病歴（既往歴）	リンパ節切除、甲状腺摘除				
治験薬の投与期間 [a]	224 日間				
重篤区分	入院又は入院期間の延長が必要であるもの				
重篤な有害事象	PT	発現期間 [b]	重症度	因果関係	転帰
	間質性肺疾患	224～NA	3	あり	未回復
治験薬の処置	投与中止				
その他の有害事象	斑状丘疹状皮疹、頭痛、下痢、鼻咽頭炎、高血圧、回転性めまい、悪心、非心臓性胸痛、手掌・足底発赤知覚不全症候群、爪囲炎、脱毛症、霰粒腫、点状角膜炎、咳嗽、発熱、食欲減退、労作性呼吸困難、末梢性感覚ニューロパチー、上腹部痛、角膜混濁、不眠症、振戦				
併用薬（重篤な有害事象発現前に併用）	Calcitamin 、 Thyradin-s 、 Aspara-ca 、 Cravit 、 Empynase 、 Pansporint 、 Rebamipide、Tarivid ophthalmic、Calcium lactate、Locoid、Livostin、Flomox、Asverin、Brufen、Cefcapene pivoxil hydrochloride、Acuatim、Amlodin od、Meylon 、 Olmetec 、 Flumetholon 、 Hyal 、 Neo-medrol 、 Tearbalance 、 Mequitazine 、 Minopen 、 White petrolatum 、 Itoron 、 Betnoval g 、 Sahne 、 Allegra 、 Other analgesics and antipyretics 、 Loxoprofen sodium 、 Zosyn 、 Loxoprofen、Lactec				

D4200C00098 試験の治験総括報告書（病勢進行又は投与 56 週までの追跡データ） Narratives for Patients who experienced SAEs から作成
a 治験薬の投与期間（日）=投与終了日-投与開始日+1
b 投与開始日を 1 日目とする発現日～消失日

2.3.2.6.4 治験薬の投与中止に至った有害事象及びその他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は 1 例（患者番号：[redacted]）に認められ、間質性肺疾患によるものであった。本有害事象について治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した。この事象は CTCAE グレード 3 であり、重篤な有害事象として報告された。本報告時、本有害事象の転帰は未回復であった。

本試験ではその他の重要な有害事象は特定されなかった。

2.3.2.6.5 臨床検査値

臨床検査値（血液学的検査・血液生化学検査）の推移において、試験期間を通じて特記すべき変化は認められなかった。臨床検査値に関連する有害事象は 9 例で報告された（表 64参照）。心電図 QT 延長が 3 例、血中クレアチニン増加が 2 例、及び体重減少が 2 例で認められた以外はすべて各 1 例の報告であった。

バンデタニブ投与期間中の尿検査では 3 例で尿糖（2 例が尿糖陽性、1 例が尿糖の痕跡陽性）、9 例で潜血（8 例が潜血陽性、1 例が潜血反応陽性）を認めた。7 例は尿蛋白を認め、2 例は尿蛋白の痕跡を認めた。ベースラインで尿蛋白の痕跡を認めた 3 例はバンデタニブ投与期間中尿蛋白陽性であった。しかしながら、臨床的に重要な尿検査における変化は認められなかった。

2.3.2.6.6 バイタルサイン・心電図

試験期間を通じて、バイタルサイン及び酸素飽和度は臨床的に問題となる変化は認められなかった。

治験実施計画書で規定した QTc 延長は本試験で認められなかった。QTc プロファイルにおいて本剤のこれまで臨床試験の報告と異なる所見は認められなかった。

眼障害関連の有害事象は 9 例（64.3%）で報告された（表 64参照）。視覚検査の結果はバンデタニブの既知の薬理学的プロファイルと一致していた。

2.3.2.7 結論

- 本試験で認められたバンデタニブの安全性に関する結果は、これまでの本剤の既知の安全性プロファイルと一致していた。報告された有害事象は標準的な処置、バンデタニブの減量、中断、中止により管理することが可能であり、MTC 患者における忍容性は許容可能であった。
- 本試験における客観的奏効率（ORR）の結果は期待通りであった。
- 300 mg/日投与後の定常状態における日本人患者の薬物動態パラメータ（平均）として、$C_{ss,max}$ は 1095 ng/mL、AUC_{ss} は 25264 ng·h/mL と推定された。
- 薬物動態と QTc 間隔との間には関連性は E_{max} モデルにより十分に記述され、バンデタニブ濃度の増加に伴って QTc 間隔が延長する傾向が示された。

- バンデタニブによる治療は日本人 MTC 患者に有益であると考えられた。

2.4 MTC 患者を対象とした第Ⅱ相試験（D4200C00008 試験）

2.4.1 試験方法

試験方法の概略を表 67に示す。

なお、データカットオフ（2008 年 2 月 22 日）時点での試験結果を記載する。

表 67 試験方法の概略（D4200C00008 試験）

項目	内容
治験の標題	局所進行又は転移性の遺伝性甲状腺髄様癌（MTC）患者を対象としたバンデタニブの有効性及び忍容性を検討する非盲検 2 期第Ⅱ相試験
治験の目的	主要目的： 局所進行又は転移性 MTC 患者を対象にバンデタニブ（300 mg）単独投与における客観的奏効率（ORR）を検討する 副次的目的： • カルシトニン（CTN）基礎値の反応（生化学的奏効） • MTC に伴う症候性下痢を有する患者における排便回数の減少と便の硬さの改善（症候的奏効） • 無増悪期間（TTP） • 病勢コントロール率（DCR） • 客観的奏効期間 • 病勢コントロール期間 • PS の変化（WHO 基準） • MTC 患者における母集団薬物動態 • バンデタニブ曝露量と、QTc 延長の変化、有害事象、奏効率、TTP、CTN 及び癌胎児性抗原（CEA）濃度の変化との薬物動態-薬力学関連性 • 安全性及び忍容性 以上を評価・検討する。
治験デザイン	2 段階、第Ⅱ相
選択基準	1) 試験参加への文書による同意が得られている患者 2) 年齢 18 歳以上の患者 3) 試験参加前に、RET 癌原遺伝子の生殖細胞突然変異で特徴づけられる MEN2a、MEN2b 又は家族性甲状腺髄様癌（FMTC）のいずれかに組織学的確定診断された患者（腫瘍ブロック、PCR 解析及び／又は家族歴が診断確定のため必要）。患者の診察記録に記録されていなければならない 4) WHO PS が 0～2 である患者 5) 治験薬の経口投与が可能である患者 6) スパイラル CT スキャンにおいて最長径が 1 cm 以上又は従来の測定法で 2 cm 以上の 1 箇所以上の測定可能病変がある患者 7) 妊娠の可能性がある女性の場合、妊娠検査が陰性である患者。女性患者は閉経後 1 年を経過している、外科的に不妊となっている又は認められた避妊を実施していなければならない。男性患者は、試験に参加している間、外科的に不妊となっている又は本試験で認められた避妊法を実施していなければならない
除外基準	1) 脳転移や脊髄圧迫が認められる患者。ただし、少なくとも治験薬の初回投与 4 週以内に治療を受けておらず、1 週のステロイド投与がなくても症状が安定している患者は組入れ可能とする

表 67　試験方法の概略（D4200C00008 試験）

項目	内容
	2) 24 時間蓄尿に尿カテコールアミンが存在し褐色細胞腫が認められる患者 3) 好中球数 $1.5x10^9$/L 未満又は血小板数 100,000/mm^3 未満の患者 4) 血清ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍以上の患者 5) 血清クレアチニンが基準値上限の 1.5 倍以上の患者 6) カリウム濃度が 3.5 mEq/L 未満、血清カルシウム濃度（イオン化カルシウム又はアルブミン補正値）又はマグネシウム濃度が基準値外（電解質補充は容認される）の患者。ただし、治験依頼者が承認した場合は組入れ可能とする 7) ALT/AST が基準値上限の 2.5 倍以上、あるいは検査値の上昇が肝転移によるものであると判断された場合は 5.0 倍以上の患者 8) 既知の B 型肝炎又はヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染を含む重篤又はコントロールされていない全身性疾患の所見のある患者（スクリーニングの際、これらの状態の患者は登録しないことになっていたが、慢性的な状態については規定されていなかった） 9) 試験開始前 3 カ月以内に重大な心イベント（心筋梗塞等）、NYHA 心機能分類でⅡ度以上の事象を発現した患者、あるいは、心室性不整脈のリスクを増大させると治験担当医師等が判断する心疾患を有する患者 10) 臨床的に問題となる症候性あるいは治療を要する（CTCAE グレード 3）不整脈（多源性心室性期外収縮、二段脈、三段脈、心室性頻脈、徐脈）又は症候性又は持続性心室性頻脈の既往が 1 回以上ある患者。ただし治療によりコントロールができている心房細動を有する患者は組入れ可能とする 11) 他剤を服用中に QT 延長を発現した患者 12) 先天性 QT 延長症候群を有する患者 13) スクリーニング期間の心電図測定で QT が測定不能又は Bazett 補正後の QTc が 480 ms 以上（治験実施計画書の改訂 5 以前では 460 ms 以上）の患者。（スクリーニング期間の心電図測定で QTc が 480 ms 以上［治験実施計画書の改訂 5 以前では 460 ms 以上］であった場合、少なくとも 24 時間間隔をあけて心電図測定を行う。2 回の測定の平均 QTc が 480 ms 未満［治験実施計画書の改訂 5 以前では 460 ms 未満］であった場合、試験への組入れ可能とする。患者が以上の適格条件を満たす場合、この患者のベースライン QTc 間隔は 3 回の心電図測定［スクリーニング 1、スクリーニング 2 と投与直前］の平均とする） 14) 治験実施計画書で規定した使用を禁止した前治療薬又は併用薬を服用した患者 15) 薬物療法で管理できない高血圧（収縮期血圧>160 mmHg 又は拡張期血圧>100 mmHg）を有する患者 16) 他組織の悪性腫瘍又は過去 5 年以内に他の悪性腫瘍の既往歴を有する患者。ただし治験依頼者の承認した場合は組入れ可能とする（非黒色腫皮膚癌又は頸部上皮内癌以外） 17) 治験薬投与開始前 4 週以内に化学療法及び／又は放射線療法を施行された患者 18) 過去の抗癌治療による CTCAE グレード 2 以上の慢性毒性が消失していない患者ただし、治験依頼者が承認した場合は組入れ可能とする 19) 治験薬の投与前 30 日以内に他の臨床試験へ参加した患者（QOL 調査への参加は除く） 20) 妊娠中又は授乳中の患者 <u>追加規定：</u>任意の PET サブスタディに同意した患者のための追加された除外基準は、以下のとおり 1) 空腹時血糖値>150 mg/dL

表 67　試験方法の概略（D4200C00008 試験）

項目	内容
	2)　Ⅰ型インスリン依存性糖尿病又は十分にコントロールされていないⅡ型インスリン依存性糖尿病の患者
症例数	計画時：30 例（第 1 期：15 例、第 2 期：15 例） 投与例数：30 例
使用薬剤及び用法・用量	バンデタニブ 300 mg を 1 日 1 回毎朝ほぼ同時刻に経口投与する。
用法用量の設定根拠	固形癌及び非小細胞肺癌を対象としたバンデタニブの第Ⅰ相/Ⅱ試験において、バンデタニブ 300 mg/日の忍容性は許容可能であることが示された。*In vitro* 試験のデータ及び第Ⅰ相/Ⅱ試験の結果から、バンデタニブ 300 mg 投与により、RET のみならず、VEGFR-2 及び EGFR の各チロシンキナーゼも阻害することが示唆された。
投与期間	奏効が認められたか病勢が安定（SD）である患者は、治療のベネフィット（たとえば客観的、生化学的又は症候的な CR、PR 又は SD である）が得られ、腫瘍に進行の徴候がないか、あるいは中止基準に該当しない限り試験を継続した。 治験実施計画書の改訂 6 により、RECIST ガイドラインの病勢進行を示している患者で治験担当医師がバンデタニブ投与により、臨床的なベネフィットを得ていると判断し、治験依頼者が承認した場合、引き続き治験薬の投与を継続できることとした。試験の実施を容易にするため、評価期間内に試験での評価を実施できるようにした。本試験の評価期間は 28 日（治験実施計画書の改訂 7 以前）又は 12 週（治験実施計画書の改訂 7）とした。治験実施計画書の改訂 7 以後、患者は 28 日毎の評価を受ける必要があった。治験実施計画書の改訂 8 では、最後の患者／最終来院（すなわちデータカットオフ）の時点で中止基準に該当しない患者は 12 週毎の規定の安全性評価を実施するだけでよいことになった。治験依頼者が治験薬を供給し続けるために、すべての患者は 12 週毎に来院し、必要な安全性評価を行った。
併用禁止薬・併用禁止療法	• 細胞毒性の薬剤、放射線療法、生物反応修飾剤（サイトカイン含む）、ホルモン療法（ホルモン補充療法を除く）又はその他の治験薬の投与を含む全ての抗癌療法 • CYP3A4 誘導物質（例えば、カルバマゼピン、デキサメタゾン、リファンピシン、フェニトイン、バルビツール酸系薬剤及び St. John's Wort） • QTc 間隔を延長する、又はトルサード ド ポアントを誘発する薬剤
検査・観察項目	表 68参照

表 67　試験方法の概略（D4200C00008 試験）

項目	内容
評価項目	主要評価項目：客観的奏効率（ORR） 副次評価項目： • 生化学的奏効（CTN 減少率） • 症候的奏効 • 無増悪生存期間（PFS） • 病勢コントロール率（DCR） • 病勢コントロール期間 • 客観的奏効期間 • WHO PS 安全性の評価項目： • 有害事象、臨床検査値及び心電図 薬物動態及び薬力学： • バンデタニブの体内動態（CL/F、V_{ss}/F、$C_{ss,max}$、AUC_{ss} 及び $C_{ss,min}$） • QTc 延長及びバンデタニブの濃度との関連性 • 有害事象、奏効率、TTP、CTN 及び CEA 濃度の変化とバンデタニブの体内動態（AUC_{ss}、$C_{ss,max}$ 又は $C_{ss,min}$）との関連性
解析方法	本試験の主要目的は、遺伝性 MTC 患者におけるバンデタニブ 300 mg 単独療法の有効性（CR と PR）を評価することである。放射線学的基準による腫瘍縮小により定義される有効性を検討するため 2 段階試験法を採用した。患者毎のベースラインの全腫瘍量を各腫瘍の長径を総和（X_{sum}=sum{X_0,…,X_k}）して求めた。投与後も同様に求め（Y_0,…,Y_k）、相対的変化を 100*（X_{sum}-Y_{sum}）/X_{sum} により算出した。 第 1 期において評価可能例（バンデタニブの投与を少なくとも 1 回受けた患者）を、3 カ月追跡調査した。15 例の評価可能例のうち 1 例以上に客観的、生化学的或いは症候的 CR 又は PR が確認された場合、バンデタニブは有効と判断し第 2 期に移行し、1 例も有効例がない場合には移行しないこととした。 第 1 期において有効と判断された場合、更に 15 例の評価可能患者を組み入れて、評価可能例が合計 30 例以上になるようにした。試験終了時の客観的奏効率が 20%以上となった場合、有効性の評価項目で成功とみなした。帰無仮説を客観的奏効率（CR と PR の割合）が 20%未満とし、対立仮説を 20%以上とすると、片側仮説検定の有意水準 5%として評価可能例が 30 例であれば、真の客観的奏効率 40%以上であった場合 80%以上の検出力で帰無仮説が棄却され対立仮説が支持される。 有効性データの集計及び解析は、intention-to-treat（ITT）集団を対象とした。有効性解析集団には、少なくとも 1 回のバンデタニブ投与を受けた患者全例を含めた。 安全性解析対象集団は、少なくとも 1 回のバンデタニブ投与を受けた患者全例を含めた。安全性及び忍容性は、全例から収集した有害事象、臨床検査、バイタルサイン及び心電図の変化に関するデータを使って評価した。これらのデータについて適切な集計結果を表示した。
治験実施施設	米国 6 施設、フランス 1 施設
治験期間	2004 年 11 月 12 日～2008 年 2 月 22 日（データカットオフ日）

表 68　　検査・観察項目と試験スケジュール

評価時期	スクリーニング	1				2		3+	投与中止時	追跡調査
来院間隔		週				週		毎月又は 12 週毎[a]		
Visit	1	2	3	4, 5	6	7, 8, 9	10	11		
日	-21～0	1	5	14, 21	28/1	7, 14, 21	28/1, 2	28 or 84[a]		
全般的な事象/評価										
同意取得	X[b]									
病歴	X[b]									
選択・除外基準	X									
併用薬	X[c]	X	X	X	X[d]	X	X[d]	X[d]	X	
バンデタニブ交付			X		X		X	X		
安全性評価										
身体所見	X[e]				X		X	X	X	
バイタルサイン[f]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
心電図	X[c]		X[g,h]	X[h]	X[h]	X[h]	X[h]	X[h]	X	
血液学/生化学[i]	X[c]				X		X	X	X	
電解質[j]				X		X				
尿検査	X[c,k]				X[k]		X[k]	X[k]	X[k]	
24 時間蓄尿検査	X[b,l]									
血清妊娠検査[m]		X								
有害事象報告/忍容性[n]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
薬物動態[o]			X	X	X	X	X	X[p]	X[q]	
有効性評価										
腫瘍生検[r]	X[b]				X			X	X	
WHO PS	X[c]				X		X	X	X	
FACIT-D 質問票[s]	X				X		X	X	X	
CEA		X			X		X	X	X	
カルシトニンレベル[t]		X	X	X	X	X	X	X	X	
便粘稠性/回数[u]		X	X	X	X	X	X	X		

表 68　　検査・観察項目と試験スケジュール

評価時期	スクリーニング	1				2		3+	投与中止時	追跡調査
来院間隔		週				週		毎月又は 12 週毎[a]		
Visit	1	2	3	4, 5	6	7, 8, 9	10	11		
日	-21～0	1	5	14, 21	28/1	7, 14, 21	28/1, 2	28 or 84[a]		
X 線撮影（RECIST）	X[b,v]							X[v]	X[v]	X[v]
FDG-陽電子放射型断層撮影スキャン	X[w]				X[x]	X[w]		X[w]		

D4200C00008 試験の治験総括報告書　表 1 から引用

a　治験実施計画書の改訂 7（D4200C00008 試験の治験総括報告書 5.8.1 項参照）で、毎月から 12 週毎の来院に変更した。すべての患者は、この改訂までに評価期間 1 と 2 を完了していた。

b　スクリーニング評価は治験薬投与開始前 21 日以内に実施した。

c　治験薬投与開始前 10 日以内に実施した。

d　患者が報告する止瀉薬使用記録は、本治験看護師により管理され、28 日毎の来院日（治験実施計画書の改訂 7 以前）、12 週毎の来院日（治験実施計画書の改訂 7 以後）及び中止時（治験実施計画書の改訂 8 以前）に評価された。患者は「この 1 週間の止瀉薬使用について a かなり増えた b 大体同じ c かなり減った」で質問された。

e　身長測定はスクリーニング時のみ実施。

f　バイタルサインには血圧、脈拍及び体温が含まれる。血圧は 5 分間座位後測定する。

g　治験薬の初回投薬前に実施。

h　治験薬投与 4～8 時間後に測定する。患者が本試験中に QTc 延長が認められた場合、QTc が 480 ms 未満になるまで心電図測定は 1 週につき 3 回実行することとした。QTc 延長に関する詳細な情報については、D4200C00008 試験の治験総括報告書 5.4.2.1 項参照。

i　血液学的検査：ヘモグロビン、白血球数、白血球百分率と血小板数。APTT、PT 及び INR は臨床的に重要と判断されなければスクリーニング時のみ実施。
臨床生化学検査：ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、リン酸塩、ALT、AST、ALP、総ビリルビン、アルブミン、乳酸デヒドロゲナーゼ、総蛋白、クロール、血糖値、HCO_3、BUN 及びクレアチニン。

j　電解質（Ca、Mg、K 及び Na）は、評価期間 1 と 2 を通して毎週測定した。臨床生化学検査が行われないときには臨床生化学検査の一部として毎月（治験実施計画書の改訂 7 以前）及び/又は 12 週毎の来院時（治験実施計画書の改訂 7 以降）及び中止時（治験実施計画書の改訂 8 以前）に測定した。嘔吐又は下痢が継続する場合、治験担当医師の管理下で電解質は厳密にモニターされた。

k　尿検査では、血尿、尿糖及び蛋白尿の有無を検査した。

l　24 時間蓄尿検査は褐色細胞腫の併存を除外するためにカテコールアミン、メタネフリン及びノルメタネフリンを測定した。

m　血清妊娠テストは妊娠可能なすべての女性を対象に最初の治験薬投与前 3 日（治験薬投与開始前日から投与開始 3 日前までの期間）以内に実施し、陰性のみを適格とした。本試験期間中妊娠が疑われる場合はいつでも追加妊娠テストを行うこととした。

n　治験薬と関連がある有害事象は、回復するまで追跡調査が実施された。その他の全ての有害事象は、バンデタニブの最後の投与 30 日後まで追跡調査が実施された。

o　治験薬投与開始後の薬物動態検体採取は心電図測定に引き続いてできるだけ速やかに行う事とした。

p　評価期間 4 以降は QTc 延長で追加心電図測定が必要でない限り更なる薬物動態検体採取はなかった。最後の患者の登録の約 6 カ月後に一度だけ薬物動態検体の採取が求められた。

q　患者が 4 カ月の投与完了前に試験を中止する場合、中止時来院の心電図測定後に薬物動態評価が必要であった。

r　組織生検は患者の同意が得られ、治験担当医師が触診可能又は触診不可能な腫瘍を認めた場合に行うことができた。望ましい生検の実施時期は、投薬前（スクリーニングからバンデタニブ初回投与の間）、バンデタニブ治療後 1 カ月及び 3 カ月後及び本試験からの中止時であった。

s　投与前 FACIT-D 評価は治験薬投与開始前 10 日以内に行った。その後の全ての FACIT-D 評価は、毎月（治験実施計画書の改訂 7 以前）及び/又は 12 週毎（治験実施計画書の改訂 7 以後）の来院時、そして、中止時（治験実施計画書の改訂 8 以前）に実施することとした。

t　治験薬投与開始日に 3 時間毎に 24 時間カルシトニン値を測定し、ベースライン値とした。採血は、5 日目、最初の 2 評価期間の間毎週、その後毎月（治験実施計画書の改訂 7 以前）及び/又は 12 週毎（治験実施計画書の改訂 7 以後）及び中止時（治験実施計画書の改訂 8 以前）に実施することとした。

u　ベースライン値は投与開始前 4 日間（1 日間ないし 4 日間）の平均により求めた。試験開始から 6 カ月間、排便回数と便の硬さに関する患者日誌を患者自身が記入し、各来院時に治験担当医師に日誌を返却することとした。

v　X 線による評価をスクリーニング時、3 カ月後、その後 3 カ月（12 週）毎に 1 回実施し、中止の 4 週以内に実施されていない場合中止時に実施された。客観的病勢進行又は同意撤回以外の理由で中止した患者は疾患進行まで 3 カ月毎に追跡した。客観的奏効（腫瘍縮小効果）の確認は、最初の奏効から 4 週未満で行った。RECIST 評価の病勢進行を示している患者で治験担当医師がバンデタニブ療法から臨床的な有益性を得ていると判断し治験依頼者が承認すれば治験薬の投薬を継続できることとした。

w　同意が得られた患者において、PET スキャンをスクリーニング時、その後 3 カ月毎に CT スキャンと同時に（PET CT 法が望ましい）1 年間行った。PET スキャン前に各実施医療機関で通常行われる方法で血糖値測定を行うこととした。

x　早期の PET スキャンの有用性を評価するために、PET スキャンを受けた患者の中で同意が得られた初めの 5 人の患者は、約 4 週毎（±7 日）に評価を受けた。

2.4.2 試験成績

2.4.2.1 症例の内訳

データカットオフ（2008 年 2 月 22 日）時点の症例の内訳を図 16に示す。

本試験では 30 例の患者がバンデタニブの投与を受けた。30 例中 13 例が治験薬の投与を中止した。中止例の内訳は、治療継続を希望せず 2 例、有害事象 7 例、原疾患の進行 4 例であった。これら 13 例の投与中止例のうち、2 例が試験を完了し 11 例は試験を中止した。データカットオフ（2008 年 2 月 22 日）時点で 17 例が投与継続中であった。

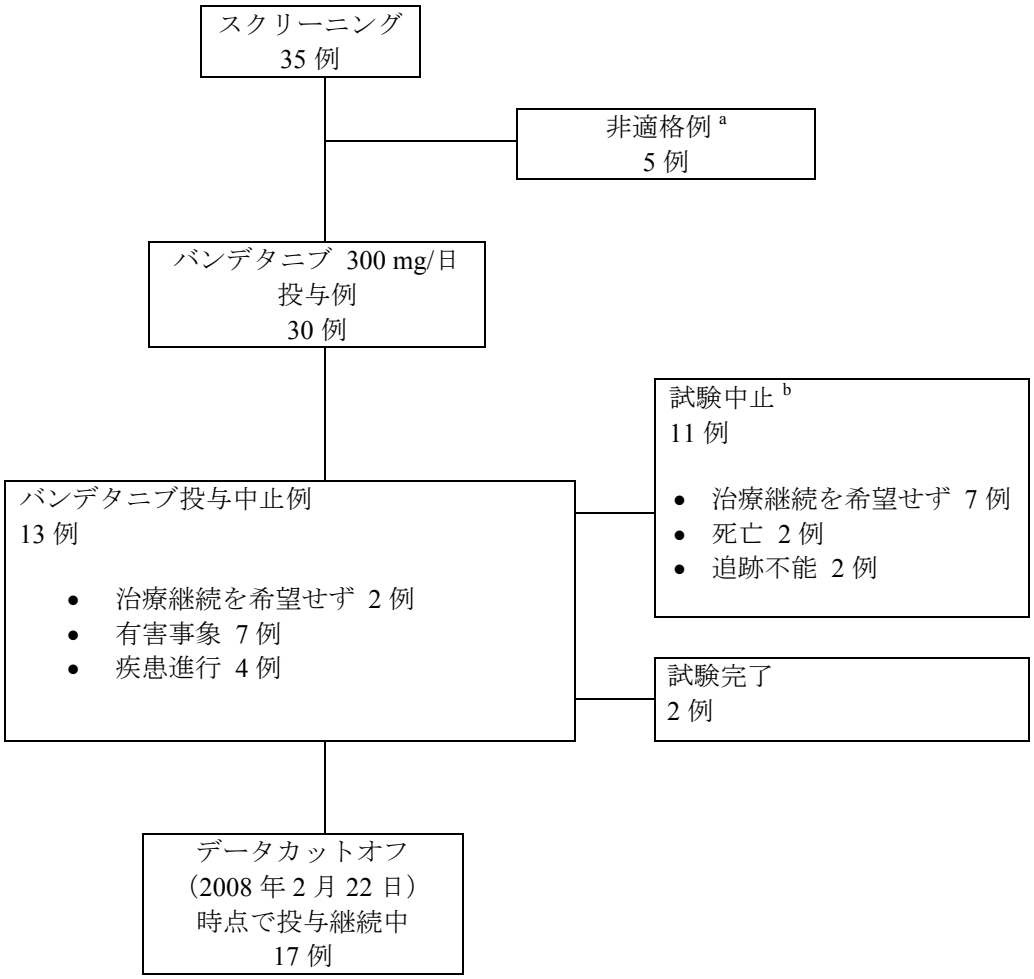


図 16 症例の内訳

D4200C00008 試験の治験総括報告書 図 2 から引用
a 選択基準を満たさないかあるいは除外基準に該当した患者
b 中止時評価以降の追跡調査は実施せず。

2.4.2.2 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性

患者の人口統計学的特性及びその他の基準値の特性を表 69に示す。

患者は女性 21 例、男性 9 例と女性の比率が高く、人種はほとんどが白人であった。平均年齢は 48.7 歳（範囲：20～77 歳）で、65 歳未満の患者が多数を占めた。

1 例を除く全例が試験参加時に転移病巣を有していた。代表的な MTC の病型である多発性内分泌腺腫症 2a 型（MEN2a）が 21 例（70.0%）と多数を占めた。全例に本疾患に関連する手術歴があり、11 例（36.7%）の患者に放射線治療歴、8 例（26.7%）に癌薬物療法歴があった。試験登録時の WHO PS スコアは、患者の 15 例（50.0%）が 0（通常の活動が可能）、14 例（46.7%）が 1（制限された活動）と 1 例（3.3%）が 2（日中の 50%以上は起居している）であった。

表 69　人口統計学的特性及びその他の基準値の特性（全患者）

人口統計学的特性及び他の基準値の特性		バンデタニブ（300 mg） 30 例 [a]	
人口統計学的特性		例数	（%）
性別	男性	9	(30.0)
	女性	21	(70.0)
年齢（歳）	平均（標準偏差）	48.7	(14.43)
	範囲	20～77	
年齢層	65 歳未満	26	(86.7)
	65 歳以上	4	(13.3)
人種	白人	29	(96.7)
	その他	1	(3.3)
身長（cm）	平均（標準偏差）	165.6	(8.89)
	範囲	149.0～188.0	
体重（kg）	平均（標準偏差）	65.9	(20.71)
	範囲	45.4～135.9	
試験開始時の臨床的特性		例数	（%）
診断後経過年数（年）[b]	平均（標準偏差）	16	(11)
	範囲	1～43	
腫瘍の広がり	遠隔転移	29	(96.7)
	局所進行 [c]	1	(3.3)
腫瘍の部位 [d]	肝臓	24	(80.0)
	リンパ節	21	(70.0)
	肺	19	(63.3)
	骨	16	(53.3)
	その他の転移部位	11	(36.7)
	皮膚／軟組織	9	(30.0)
	腹部	3	(10.0)
	中枢神経系	2	(6.7)
	胸水	1	(3.3)
	腹水	1	(3.3)
関連臓器数 [e]	平均（標準偏差）	3.6	(1.43)

表 69　人口統計学的特性及びその他の基準値の特性（全患者）

人口統計学的特性及び他の基準値の特性			バンデタニブ（300 mg）30 例 [a]	
	範囲		1～6	
前治療	手術	あり	30	(100.0)
		なし	0	
	放射線治療	あり	11	(36.7)
		なし	19	(63.3)
	癌薬物療法	あり	8	(26.7)
		なし	22	(73.3)
MTC 家族歴	あり		27	(90.0)
	なし		2	(6.7)
	不明		1[f]	(3.3)
内分泌学的分類	FMTC		5	(16.7)
	MEN2a		21	(70.0)
	MEN2b		4	(13.3)
RET 遺伝子変異	あり		30	(100.0)
点変異の部位	-618		8	(26.7)
	-620		4	(13.3)
	-634		10	(33.3)
	-768		1	(3.3)
	-791		2	(6.7)
	-891		1	(3.3)
	-918		4	(13.3)
試験開始時の WHO PS	(0) 制限なく活動できる		15	(50.0)
	(1) 歩行可能で、軽作業はできる		14	(46.7)
	(2) 日中の 50%以上はベッド外で過ごす		1	(3.3)

D4200C00008 試験の治験総括報告書　表 14 から引用
a　治験薬を投与開始した全患者
b　診断日から治験薬投与開始日までの期間
c　治験担当医師によれば転移病変はなかった。
d　複数の部位に該当する患者が含まれる。
e　甲状腺癌を含む。
f　1 例（患者番号 [redacted]）は MEN2a 型で RET 遺伝子 634 位の点変異が診断されている。

2.4.2.3　有効性の結果

(a)　客観的奏効率（ORR）

客観的奏効率（ORR）を表 70に示す。

ORR は、各実施医療機関における CT 又は MRI の画像評価に基づき RECIST ガイドラインに従って判定した。

データカットオフ（2008 年 2 月 22 日）時点で、ITT 集団の 6 例で奏効が認められ、ORR は 20%（95%信頼区間：7.7～38.6%）であった。すべての奏効は治験薬投与期間中に認められた。

表 70　客観的奏効率（ORR）（ITT）

客観的奏効	判定（甲状腺癌）	バンデタニブ（300 mg） 30 例 [a] 例数	（%）
奏効例	CR	0	
	PR	6	(20.0)
	合計	6	(20.0)
非奏効例	SD≥24 週	16	(53.3)
	SD≥8 かつ<24 週	6	(20.0)
	病勢進行	1	(3.3)
	評価不能	1	(3.3)
	合計	24	(80.0)

D4200C00008 試験の治験総括報告書　表 17 から引用
a　治験薬を投与開始した全患者

(b)　無増悪生存期間（PFS）

ITT 解析対象集団における、データカットオフ（2008 年 2 月 22 日）時点での病勢進行の割合を表 71に示す。

RECIST ガイドラインによる病勢進行が認められた患者は 8 例（26.7%）であった。非病勢進行例は 22 例で、そのうち 20 例（66.7%）はデータカットオフ時点で生存しており、2 例が最終の RECIST 評価から 3 カ月超経過後に死亡した。PFS の中央値は 27.9 カ月（95%信頼区間の下限 19.4）であり、95%信頼区間の上限は算出できなかった。

表 71　病勢進行の割合（ITT）

病勢進行	イベントの種類	バンデタニブ（300 mg） 30 例 例数	（%）
病勢進行	RECIST ガイドラインによる病勢進行	8	(26.7)
	3 カ月以内の死亡	0	
	合計	8	(26.7)
非病勢進行	集計時生存	20	(66.7)
	最終 RECIST 評価から 3 ヵ月超経過後の死亡	2	(6.7)
	追跡不能	0	
	合計	22	(73.3)

D4200C00008 試験の治験総括報告書　表 18 から引用

(c) 奏効期間（DOR）

奏効期間と病勢コントロール期間を表 72に示す。

最初の奏効から進行又は死亡までの奏効期間の中央値は 10.2 カ月（311 日）で、治験薬投与開始日から病勢進行又は死亡までの期間の中央値は 18.5 カ月（562 日）であった。

治験薬投与開始日から進行又は原因を問わない死亡までの期間と定義した病勢コントロール期間の中央値は 18.5 カ月（564 日）であった。24 週以上の病勢コントロールは 22 例（77.3%）で認められた。

表 72 奏効期間と病勢コントロール期間（ITT）

	統計値	バンデタニブ（300 mg） 30 例
奏効期間		
奏効が得られた日から進行又は死亡までの期間（6 例） 初回投与日から進行又は死亡までの期間（6 例）	中央値（日） （95%信頼区間） 中央値（日） （95%信頼区間）	310.5 (245.0～402.0) 561.5 (322.0～830.0)
病勢コントロール期間		
初回投与日から進行又は原因を問わない死亡までの期間（22 例）	中央値（日） （95%信頼区間）	563.5 (510.0～748.0)

D4200C00008 試験の治験総括報告書 表 19 から引用

(d) 生化学的奏効（カルシトニン〔CTN〕基礎値の反応）

カルシトニンレベルによる生化学的奏効を表 73に示す。

奏効（ベースラインから 50%以上低下）を示した患者が 24 例（80%）と多数を占めた。客観的奏効（CR、PR）を示した 6 例の CTN の最大低下率は 73%から 99%であった。

表 73 カルシトニンレベルによる生化学的奏効（ITT）

カルシトニンレベルによる生化学的奏効	判定	バンデタニブ（300 mg）30 例 [a] 例数	（%）
奏効	CR[b]	0	
	PR[c]	24	(80.0)
	合計	24	(80.0)
非奏効	SD[d]	3	(10.0)
	PD[e]	1	(3.3)
	評価不能	2	(6.7)
	合計	6	(20.0)

D4200C00008 試験の治験総括報告書 表 21 から引用

a 治験薬を投与開始した全患者

b CR は CTN 値の完全な正常化と定義した。

c PR は CTN 値がベースラインから 50%以上低下が 4 週以上（2 回評価）持続すると定義した。

d SD は CTN 値に基づく生化学的奏効が PR でも PD でもない状態が 8 週以上持続すると定義した。

e PD は CTN 値がベースラインから 20%以上上昇が 4 週以上（2 回評価）持続すると定義した。

(e) 症候的奏効率（MTC に伴う症候性下痢患者における排便回数の減少と便の硬さの改善）

データカットオフ（2008 年 2 月 22 日）時点でベースライン時に異常な便がみられた患者 20 例中、奏効例はなく、症状に関する奏効率は 0%（95%信頼区間：0.0～16.8%）であった。

(f) 病勢コントロール率（DCR）

病勢コントロール率は、RECIST 評価に基づいて求めた。なお、病勢コントロール率は最良総合効果が CR 又は PR 又は 24 週以上の SD の患者の割合と定義した。病勢コントロール率は 73.3%（95%信頼区間：54.1～87.7%）であった（表 74参照）。

表 74 病勢コントロール率（ITT）

病勢コントロール	判定（甲状腺癌）	バンデタニブ（300 mg）30 例 [a] 例数	（%）
あり	CR	0	
	PR	6	(20.0)
	SD≧24 週	16	(53.3)
	合計	22	(73.3)
なし	SD≧8 かつ<24 週	6	(20.0)
	病勢進行	1	(3.3)
	判定不能	1	(3.3)
	合計	8	(26.7)

D4200C00008 試験の治験総括報告書 表 20 から引用
a 治験薬を投与開始した全患者

(g) WHO PS の変化

24 週以上の SD 持続を病勢コントロールの定義としたので、24 週時の WHO PS で検討した。ベースラインと比べ、14 例（46.7%）は不変、2 例（6.7%）は 1 から 0 への変化（改善）、4 例（13.3%）が悪化であった（表 75参照）。

表 75 WHO PS のベースラインから 24 週後の変化（ITT）

WHO PS [b] 例数（%）	バンデタニブ（300 mg）30 例 [a]											
	ベースライン	24 週追跡調査（Visit 24）										
		(0)		(1)		(2)		(3)		(4)	No follow-up	
(0)	15	(50.0)	11	(36.7)	2	(6.7)	0		0		0	2 (6.7)
(1)	14	(46.7)	2	(6.7)	3	(10.0)	1	(3.3)	1	(3.3)	0	7 (23.3)
(2)	1	(3.3)	0		0		0		0		0	1 (3.3)
(3)	0		0		0		0		0		0	0

表 75　WHO PS のベースラインから 24 週後の変化（ITT）

WHO PS[b] 例数（%）	バンデタニブ（300 mg）30 例 [a]						
	ベースライン	24 週追跡調査（Visit 24）					
		(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	No follow-up
(4)	0	0	0	0	0	0	0

D4200C00008 試験の治験総括報告書　表 22 から引用

a　治験薬を投与開始した全患者

b　WHO PS (0) 全く問題なく活動できる。(1) 激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。(2) 日中の 50%以上をベッド外で過ごす。(3) 限られた身の回りのことしかできない。日中の 50%以上をベッドか椅子で過ごす。(4) 全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす。

2.4.2.4　薬物動態-薬力学の検討

外国人 MTC 患者 30 例において測定した血漿中バンデタニブ濃度（319 点）及び QTc 値（778 点）を用いて母集団薬物動態解析及び母集団薬物動態／薬力学解析を行った。

バンデタニブ 300 mg を 1 日 1 回反復投与したときの血漿中バンデタニブ濃度解析の結果、バンデタニブの血漿中濃度は 1 次吸収を伴う 2-コンパートメントモデルによく当てはまった。ベースモデルにおけるパラメータの推定値を表 76に示す。MTC 患者にバンデタニブを 300 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与した場合を仮定すると、定常状態における AUC_{ss} 及び $C_{ss,max}$ はそれぞれ 30787.3 ±24761.1 ng·h/mL 及び 1003.0 ±842.7 ng/mL と予測された。なお、症例数が限られるため、共変量の検討は行わなかった。

表 76　血漿中バンデタニブ濃度の 1 次吸収 2-コンパートメントモデルにおけるパラメータ推定値

パラメータ	推定値	推定誤差
母集団平均		
K_a（h^{-1}）	0.429	0.170
CL/F（L/h）	11.5	1.07
V_1/F（L）	2140	399
V_2/F（L）	5300	1910
Q/F（L/h）	9.24	1.81
個体間変動		
$\omega^2(K_a)$	1.08	0.544
ω^2(CL/F)	0.290	0.143
$\omega^2(V_1/F)$	0.359	0.0925
$\omega^2(V_2/F)$	2.51	0.785
ω^2(Q/F)	0.310	0.218
残差変動		
σ^2（指数誤差モデル）	0.0376	0.00732

D4200C00008 試験の母集団薬物動態／薬力学解析報告書　表 2 から引用（一部改変）

母集団薬物動態モデルを用いて予測された血漿中バンデタニブ濃度を用いて、QTc 間隔の薬物動態／薬力学解析を行った。QTc 間隔は血漿中バンデタニブ濃度の増加にに対して非線形な増加を示し、QTc 間隔とバンデタニブの血漿中濃度との関係はシグモイド E_{max} モデルによく当てはまった（図 17）。パラメータ推定値を表 77に示す。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。

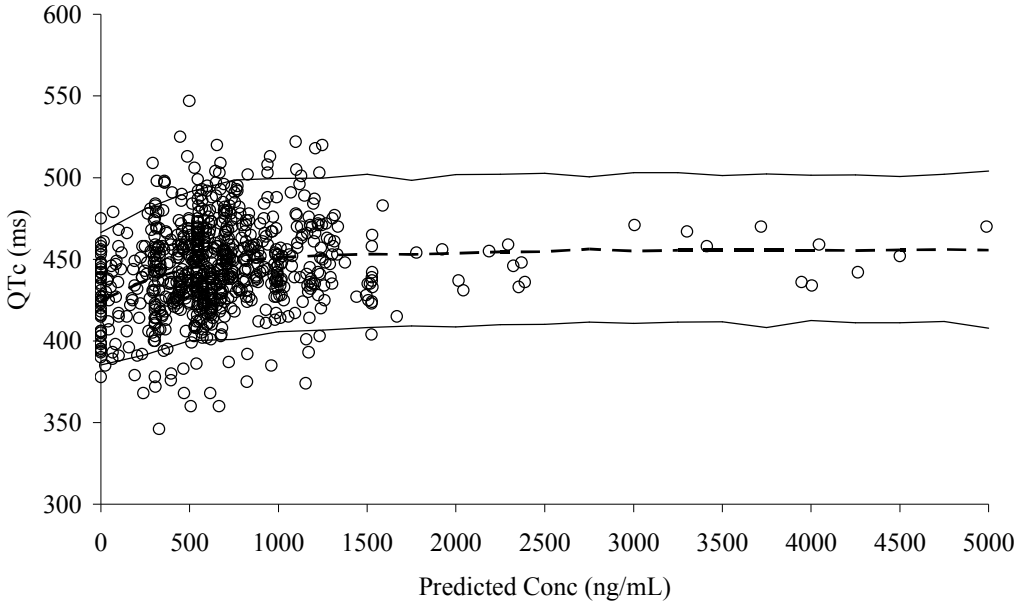


図 17　　血漿中バンデタニブ濃度（予測値）に対する QTc 間隔（観測値）との関係

D4200C00008 試験の母集団薬物動態／薬力学解析報告書　図 16 から引用
○は QTc 間隔（観測値）を示し、図中の曲線はシグモイド E_{max} モデルによる理論曲線（平均値及び 95%信頼区間）

表 77　　QTc 間隔のシグモイド E_{max} モデルにおけるパラメータ推定値

パラメータ	推定値	推定誤差
母集団平均		
Baseline（ms）	424	3.76
E_{max}（ms）	29.7	3.14
EC_{50}（ng/mL）	355	59.4
γ	2.28	0.550
個体間変動		
ω^2(Baseline)	0.00203	0.000438
$\omega^2(E_{max})$	0.0804	0.126
$\omega^2(EC_{50})$	0.503	0.252
残差変動		
σ^2（比例誤差モデル）	0.00156	0.000173

D4200C00008 試験の母集団薬物動態／薬力学解析報告書　表 8 から引用（一部改変）

有害事象（下痢［発現率：70%、以下同様］及び発疹［87%］）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にあるわけではなかった。

バイオマーカー（血清中 CTN 及び CEA 濃度）の変化は、血漿中バンデタニブ濃度を用いて非線形の薬物動態／薬力学モデルで記述できた。

2.4.2.5 安全性

2.4.2.6 曝露状況

本試験では 30 例の患者がバンデタニブ 300 mg の投与を受け、全例が安全性解析対象集団に含まれた。減量又は休薬は 24 例（80.0%）であった。21 例（70%）が用量を減量し、そのうち 10 例はバンデタニブの投与を中断することなく減量し、11 例は一旦バンデタニブを休薬後に用量を減量し投与を再開した。減量までの期間の中央値は 149 日（95%信頼区間：82.0～257.0 日）であった。

バンデタニブの全般的な曝露状況を表 78に示す。

バンデタニブの全投与期間（投与開始日から投与終了日まで）の平均日数（標準偏差）は 525.9 日（371.41）であった。実投与期間（投与中断期間を全投与期間から差し引いた期間）の平均日数（標準偏差）は 511.1 日（363.36）であった。バンデタニブを 300 mg/日投与した実投与期間の平均日数（標準偏差）は 183.5 日（219.60）であった。

表 78　全般的な曝露状況（安全性解析対象集団）

		バンデタニブ（300 mg） 30 例 [a]
安全性評価例数（%）	男性	9 (30.0)
	女性	21 (70.0)
全投与期間（日） [b]	例数	30
	平均（標準偏差）	525.9 (371.41)
	範囲	19.0～1167.0
実投与期間（日） [c]	例数	30
	平均（標準偏差）	511.1 (363.36)
	範囲	19.0～1131.0
用量別実投与期間		
300 mg/日	例数	30
	平均（標準偏差）	183.5 (219.60)
	範囲	16.0～940.0
200 mg/日 [d]	例数	18
	平均（標準偏差）	397.0 (341.88)
	範囲	10.0～1017.0
150 mg/日 [d]	例数	1
	平均（標準偏差）	2.0 (NA)
	範囲	2.0～2.0

表 78　全般的な曝露状況（安全性解析対象集団）

		バンデタニブ（300 mg） 30 例 [a]
100 mg/日 [d]	例数	7
	平均（標準偏差）	378.9 (178.96)
	範囲	175.0～754.0
50 mg/日 [d]	例数	1[e]
	平均（標準偏差）	29.0 (NA)
	範囲	29.0～29.0
0 mg/日 [d]	例数	20
	平均（標準偏差）	24.0 (19.65)
	範囲	3.0～77.0

D4200C00008 試験の治験総括報告書　表 32 から引用
a　治験薬を投与開始した全患者
b　全投与期間=（最後の投与日-最初の投与日+1）
c　実投与期間：全投与期間から投与中断期間を差し引いた期間
d　同一用量への減量が複数回あった場合、当該患者の当該用量への減量は 1 回とカウントした。
e　この 1 例は患者番号 [redacted] を示す。患者番号 [redacted] は、100 mg 隔日投与したため 50 mg/日の用量となるが、100 mg/日の用量として解析した。

2.4.2.6.1　有害事象

有害事象の分類別発現例数を表 79に示す。

表 79　有害事象の分類別発現例数（安全性解析対象集団）

有害事象の分類	バンデタニブ（300 mg） 30 例 [a] 例数 [b]	（%）
有害事象発現例	30	(100.0)
重篤な有害事象（死亡を含む）	11	(36.7)
死亡に至る重篤な有害事象	2	(6.7)
死亡に至らなかった重篤な有害事象	10[d]	(33.3)
有害事象によるバンデタニブ中止例	7	(23.3)
バンデタニブと関連ありと考えられる有害事象 [c]	30	(100.0)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	24	(80.0)
バンデタニブと関連ありと考えられる CTCAE グレード 3 以上の有害事象 [c]	20	(66.7)
その他の重要な有害事象	18	(60.0)

D4200C00008 試験の治験総括報告書　表 33 及び Errata list から引用
a　治験薬を投与開始した全患者
b　同一分類の有害事象を複数回発現した場合、当該患者の当該分類での有害事象は 1 回として集計した。異なる分類の有害事象を複数回発現した場合、分類ごとに 1 回として集計した。
c　治験担当医師の判断

d 1 例で基底細胞癌が重篤な有害事象として報告されたが、発現状況などの情報が全く入手できなかったため、MedDRA のコーディングは行われなかった。本事象はバンデタニブとの関連なしと判断された。

10%以上の患者で発現した器官別大分類（SOC）別及び基本語（PT）別の有害事象発現例数を表 80に示す。

発現頻度の高かった有害事象の SOC は全身障害および投与局所様態、胃腸障害、皮膚および皮下組織障害及び神経系障害であった。

PT 別に発現頻度の高かった有害事象（50%以上の患者で発現）は下痢 73.3%（22/30 例）、発疹 66.7%（20/30 例）、疲労 66.7%（20/30 例）及び悪心 66.7%（20/30 例）であった。事前に注目すべき有害事象として 5 つのグループに設定した有害事象の発現頻度は発疹（86.7%）、下痢（73.3%）、悪心/嘔吐（70.0%）、QTc 関連事象（26.7%）及び浮動性めまい/発作（33.3%）であった。

大部分の有害事象は、CTCAE グレード 1 又は 2 であった。頻度の高かったグレード 3 の有害事象は、心電図 QT 延長（20.0%）、下痢（10.0%）、悪心（10.0%）及び高血圧（13.3%）であった（D4200C00008 試験の治験総括報告書　表 11.3.2.6 参照）。グレード 4 の有害事象は 3 例（高カルシウム血症、高窒素血症及び筋力低下）で報告された。グループ化した有害事象のうち、グレード 3 の事象は心電図 QT 延長（20.0%）、発疹（13.3%）、悪心/嘔吐（13.3%）及び下痢（10.0%）であった（D4200C00008 試験の治験総括報告書　表 11.3.2.8.1 参照）。これらの事象は全て投与中断又は減量で対処可能であった。

表 80　10%以上の患者で発現した SOC 別及び PT 別の有害事象発現例数（安全性解析対象集団）

MedDRA-J SOC / PT	有害事象 例数（%）	治験薬との関連性ありと判断された有害事象 例数（%）
有害事象発現例数	30 (100.0)	30 (100.0)
全身障害および投与局所様態	29 (96.7)	23 (76.7)
疲労	20 (66.7)	16 (53.3)
末梢性浮腫	8 (26.7)	5 (16.7)
無力症	6 (20.0)	3 (10.0)
温度変化不耐症	6 (20.0)	1 (3.3)
悪寒	5 (16.7)	0
発熱	4 (13.3)	1 (3.3)
粘膜の炎症	3 (10.0)	1 (3.3)
皮膚および皮下組織障害	28 (93.3)	27 (90.0)
発疹	20 (66.7)	20 (66.7)
皮膚乾燥	9 (30.0)	7 (23.3)
ざ瘡	6 (20.0)	6 (20.0)
光線過敏性反応	5 (16.7)	4 (13.3)
脱毛症	5 (16.7)	3 (10.0)
ざ瘡様皮膚炎	5 (16.7)	4 (13.3)
皮膚炎	4 (13.3)	3 (10.0)
そう痒症	5 (16.7)	4 (13.3)

表 80　10%以上の患者で発現した SOC 別及び PT 別の有害事象発現例数（安全性解析対象集団）

MedDRA-J SOC / PT	有害事象 例数（%）	治験薬との関連性ありと判断された有害事象 例数（%）
紅斑	3 (10.0)	3 (10.0)
紅斑性皮疹	3 (10.0)	3 (10.0)
胃腸障害	28 (93.3)	27 (90.0)
下痢	22 (73.3)	20 (66.7)
悪心	20 (66.7)	18 (60.0)
嘔吐	13 (43.3)	11 (36.7)
便秘	11 (36.7)	3 (10.0)
腹痛	7 (23.3)	4 (13.3)
消化不良	6 (20.0)	3 (10.0)
食道炎	6 (20.0)	1 (3.3)
口内乾燥	6 (20.0)	3 (10.0)
胃食道逆流性疾患	3 (10.0)	0
神経系障害	26(86.7)	16 (53.3)
頭痛	14 (46.7)	2 (6.7)
味覚異常	10 (33.3)	8 (26.7)
浮動性めまい	10 (33.3)	2 (6.7)
ジスキネジー	5 (16.7)	3 (10.0)
錯感覚	4 (13.3)	1 (3.3)
振戦	3 (10.0)	1 (3.3)
代謝および栄養障害	21 (70.0)	15 (50.0)
食欲不振	15 (50.0)	13 (43.3)
低カルシウム血症	7 (23.3)	4 (13.3)
脱水	4 (13.3)	0
高血糖	3 (10.0)	0
低カリウム血症	3 (10.0)	1 (3.3)
高カルシウム血症	3 (10.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	19 (63.3)	5 (16.7)
咳嗽	8 (26.7)	2 (6.7)
呼吸困難	6 (20.0)	1 (3.3)
副鼻腔うっ血	7 (23.3)	0
労作性呼吸困難	4 (13.3)	1 (3.3)
鼻出血	3 (10.0)	0
湿性咳嗽	3 (10.0)	1 (3.3)
感染症および寄生虫症	18 (60.0)	2 (6.7)
尿路感染	7 (23.3)	0
副鼻腔炎	4 (13.3)	0
上気道感染	4 (13.3)	0
爪囲炎	3 (10.0)	2 (6.7)

表 80　10%以上の患者で発現した SOC 別及び PT 別の有害事象発現例数（安全性解析対象集団）

MedDRA-J SOC / PT	有害事象 例数（%）	治験薬との関連性ありと判断された有害事象 例数（%）
臨床検査	16 (53.3)	12 (40.0)
心電図 QT 延長	8 (26.7)	8 (26.7)
体重減少	4 (13.3)	3 (10.0)
血中クレアチニン増加	3 (10.0)	2 (6.7)
筋骨格系および結合組織障害	16(53.3)	4 (13.3)
筋痛	4 (13.3)	1 (3.3)
関節痛	3 (10.0)	0
背部痛	4 (13.3)	0
筋痙縮	3 (10.0)	1 (3.3)
筋力低下	3 (10.0)	1 (3.3)
筋骨格系胸痛	3 (10.0)	1 (3.3)
筋骨格痛	3 (10.0)	0
血管障害	16 (53.3)	9 (30.0)
高血圧	11 (36.7)	8 (26.7)
ほてり	4 (13.3)	0
潮紅	3 (10.0)	1 (3.3)
眼障害	13 (43.3)	7 (23.3)
霧視	7 (23.3)	2 (6.7)
視覚障害	3 (10.0)	3 (10.0)
精神障害	12 (40.0)	2 (6.7)
不安	6 (20.0)	0
不眠症	6 (20.0)	2 (6.7)
うつ病	3 (10.0)	0
腎および尿路障害	11 (36.7)	1 (3.3)
腎結石症	4 (13.3)	0
尿閉	3 (10.0)	0
心臓障害	9 (30.0)	5 (16.7)
動悸	4 (13.3)	2 (6.7)
傷害、中毒および処置合併症	6 (20.0)	1 (3.3)
耳および迷路障害	5 (16.7)	0
生殖系および乳房障害	4 (13.3)	0

D4200C00008 試験の治験総括報告書　表 11.3.2.2、表 11.3.2.4、Errata list 及び臨床的安全性 2.7.4.9 項付録表 43 から引用

基底細胞癌（医師報告用語）1 例が有害事象として報告されたが、詳細な情報が提供されなかったため、MedDRA（PT 及び SOC）へのコーディングは行わなかった。

2.4.2.6.2 死亡、重篤な有害事象

データカットオフ時点で 2 例が死亡した（表 81参照）。原疾患である MTC の進行による死亡はなかった。2 例の死亡の原因となった有害事象は結腸癌及び心不全で、治験担当医師により治験薬との因果関係はいずれも否定された。

死亡以外の重篤な有害事象（表 82参照）は 11 例（36.7%）で発現した。SOC 別（基本語）の内訳は胃腸障害（血性下痢、出血性腸憩室炎、嚥下障害、胃腸管閉塞、悪心、急性膵炎及び嘔吐）、感染症および寄生虫症（蓄膿、胃腸炎、肺炎及び副鼻腔炎）、臨床検査（心電図 QT 延長）、代謝および栄養障害（高カルシウム血症）、神経系障害（痙攣及び脳ニューロパチー）及び腎および尿路障害（高窒素血症）であった。基底細胞癌（医師報告用語）1 例が重篤な有害事象として報告されたが、MedDRA コーディングのための情報が提供されなかった。本事象は治験薬と関連はないと判断された。高窒素血症と高カルシウム血症の 2 例がグレード 4 であった以外はすべてグレード 2 又は 3 であった。死亡に至った 2 例を除くと重篤な有害事象はすべてデータカットオフ時点までに消失した。重篤な有害事象はいずれも各 1 例であり、2 例以上に発現した特定の有害事象はなかった。治験薬との因果関係は 17 件中 11 件については治験担当医師により否定された。

表 81　　疾患進行以外の原因による死亡例一覧

患者番号	投与内容	性別／年齢（歳）	治験担当医師の報告用語	有害事象（PT）	投与開始から有害事象発現までの期間（日）	最終投与日から有害事象発現までの期間（日）	投与開始から死亡までの期間（日）	治験薬投与と有害事象の関連性
[redacted]	バンデタニブ 300 mg	女性/7[redacted]	甲状腺腫瘍に関連していない新しい腫瘍の発生（悪性結腸腫瘍）	結腸癌	129	15	354[a]	なし
[redacted]	バンデタニブ 300 mg	男性/5[redacted]	心不全	心不全	96	-9	200	なし

D4200C00008 試験の治験総括報告書　表 36 から引用
a　　患者番号 [redacted] は 115 日バンデタニブの投与を受けた。死亡は投与終了後であった。

表 82　　死亡以外の重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

患者番号	投与内容	性別／年齢（歳）	治験担当医師の報告用語	有害事象（PT）	重症度	投与開始から有害事象発現までの期間（日）	有害事象の持続期間（日）	治験薬投与と有害事象の関連性	処置	転帰
[redacted]	バンデタニブ 300 mg	女性/7[redacted]	憩室炎による消化管出血 大腸癌に関連した消化管閉塞	出血性腸憩室炎 胃腸管閉塞	3 3	105 43	7 持続	なし なし	なし 中止	回復 未回復
[redacted]	バンデタニブ 300 mg	女性/3[redacted]	基底細胞癌[a]			843		なし		
[redacted]	バンデタニブ 300 mg	女性/5[redacted]	嚥下障害	嚥下障害	3	79	254	あり	なし	回復
[redacted]	バンデタニブ 300 mg	男性/5[redacted]	出血性下痢	血性下痢	3	26	4	あり	中止	回復

表 82　　死亡以外の重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

患者番号	投与内容	性別／年齢（歳）	治験担当医師の報告用語	有害事象（PT）	重症度	投与開始から有害事象発現までの期間（日）	有害事象の持続期間（日）	治験薬投与と有害事象の関連性	処置	転帰
[redacted]	バンデタニブ 300 mg	女性/2[redacted]	発作	痙攣	2	556	1	あり	用量変更	回復
			悪心	悪心	2	561	4	なし	なし	回復
			嘔吐	嘔吐	2	561	4	なし	なし	回復
[redacted]	バンデタニブ 300 mg	女性/5[redacted]	高カルシウム血症尿毒症	高窒素血症	4	258	13	なし	なし	回復
			高カルシウム血症	高カルシウム血症	4	559	2	なし	なし	回復
			急性膵炎	急性膵炎	2	250	15	なし	一時中断	回復
[redacted]	バンデタニブ 300 mg	女性/5[redacted]	QTc 延長	心電図 QT 延長	3	193	3	あり	一時中断	回復
[redacted]	バンデタニブ 300 mg	女性/6[redacted]	胃腸炎	胃腸炎	3	153	6	なし	一時中断	回復
[redacted]	バンデタニブ 300 mg	女性/3[redacted]	蓄膿症	蓄膿	3	302	95	あり	一時中断	回復
			肺炎	肺炎	3	302	95	あり	一時中断	回復
[redacted]	バンデタニブ 300 mg	女性/3[redacted]	副鼻腔炎	副鼻腔炎	3	47	18	なし	なし	回復
[redacted]	バンデタニブ 300 mg	女性/7[redacted]	脳神経障害（第 3 脳神経）	脳ニューロパチー	3	414	73	あり	なし	回復

D4200C00008 試験の治験総括報告書　表 37、Listing 11.3.4.2.3 及び Errata list から引用

a　患者番号 [redacted] は重篤な有害事象として基底細胞癌（治験担当医師の報告用語）が報告されたが、MedDRA（PT 及び SOC）へのコーディングのための情報が提供されなかった。

表 83　死亡例の詳細

患者番号	[redacted]				
年齢/性別/人種	7[redacted]/女性/白人				
病歴（既往歴）	なし				
治験薬の投与期間（日）[a]	115				
重篤区分	死亡				
一次死因	結腸癌				
重篤な有害事象	基本語	発現期間[b]	重症度	因果関係	転帰
	結腸癌	129～NA	5	なし	死亡
	胃腸管閉塞	43～NA	3	なし	未回復
	出血性腸憩室炎	105～111	3	なし	回復
治験薬の処置	中止				
その他の有害事象	寝汗、筋骨格痛、下痢、発疹、嘔吐、悪心、胃食道逆流性疾患、便秘、胃腸管閉塞、狭心症、振戦、膣感染、上気道感染、排尿困難、頭痛、浮動性めまい、尿閉、悪寒、腹痛、痔核、脱水、消化不良、皮膚炎、				
併用薬（死亡に至った重篤な有害事象発現前に使用）	Levothyroxine、Paracetamol、Minerals Nos+Vitamins Nos、Loratadine、Omeprazole、Celecoxib、Lorazepam、Hydrocodone+Paracetamol、Promethazine、Loperamide、Atropine+Diphenoxylate、Metronidazole、Glycerol、Docusate、Potassium、Clindamycin、Mineral Oil Emulsion、Macrogol、Sulfamethoxazole+Trimethoprim、Bisacodyl、Magnesium Oxide、Oxycodone、Calcium Carbonate、Calcium、Bismuth、Sodium Phosph Dibasic+Sodium Phosph Monobasic、Ranitidine、Glucose/Sodium Cl/Potassium Cl、Pantoprazole、Zinc、Clemastine、Hydrocortisone、Gatifloxacin、Meclozine、Nitrofurantoin、Estrogen Nos、Preparation H Cream、Sodium Chloride、Magnesium Sulfate、Dextrose In Lactated Ringer's、Morphine				

患者番号	[redacted]				
年齢/性別/人種	5[redacted]/男性/白人				
病歴（既往歴）	肝腫脹、僧帽弁閉鎖不全症				
治験薬の投与期間（日）[a]	105				
重篤区分	死亡				
一次死因	心不全（心機能代償不全）				
重篤な有害事象	基本語	発現期間[b]	重症度	因果関係	転帰
	心不全	96～NA	5	なし	死亡
治験薬の処置	中止				
その他の有害事象	食欲不振、無力症、痔核、振戦、尿路感染、肝腫大、僧帽弁閉鎖不全症、起坐呼吸、心筋症、眼振、ジスキネジー、末梢性浮腫				
併用薬（上記死亡に至った重篤な有害事象発	Alfacalcidol、Levothyroxine、Calcium Phosphate、Morphine、Zoledronic Acid、Lansoprazole、Bromazepam、Paracetamol、Mirtazapine、Lanreotide、				

現前に併用）の一般名	Prednisolone 、 Tamsulosin 、 Loperamide 、 Ruscogenin+Trimebutine 、 Diosmin 、 Alprazolam 、 Titanoreine 、 Meprobamate 、 Mianserin 、 Ginkgo+Heptaminol+Troxerutin、Ofloxacin

D4200C00008 試験の治験総括報告書　表 11.3.3.3.3 から作成
a　治験薬の投与期間（日）=投与終了日-投与開始日+1
b　投与開始日を 1 日目とする発現日～消失日

表 84　重篤な有害事象の詳細

患者番号	[redacted]				
年齢/性別/人種	5[redacted]/女性/白人				
病歴（既往歴）	なし				
治験薬の投与期間（日）[a]	1118				
重篤区分	入院又は入院期間の延長が必要であるもの				
重篤な有害事象	基本語	発現期間[b]	重症度	因果関係	転帰
	嚥下障害	79～332	3	あり	回復
治験薬の処置	なし				
その他の有害事象	動悸、浮動性めまい、不安、高血圧、不眠症、副鼻腔うっ血、発疹、咳嗽、消化不良、下痢、悪心、食欲不振、口内乾燥、疲労、呼吸困難、味覚異常、労作性呼吸困難、尿路感染、温度変化不耐症、坐骨神経痛、アミロイドーシス、食道炎、爪囲炎、気管支痙攣、耳鳴、四肢損傷、鼻炎、気管支炎、血中クレアチニン増加、高コレステロール血症、気道うっ血、細菌感染、細菌性上気道感染、腎結石症、腹壁障害、貧血、心雑音				
併用薬（重篤な有害事象発現前に併用）	Paracetamol、Calcitriol、Levothyroxine、Ibuprofen、Tocopherol、Ascorbic Acid 、 Atropine+Diphenoxylate 、 Ademetionine 、 Zolpidem 、 Estradiol 、 Quinine 、 Minerals Nos+Vitamins Nos 、 Bupropion 、 Guaifenesin 、 Hydrocortisone、Propranolol、Sodium Polystyrene Sulfonate、Calcium+Vitamin D Nos 、 Melatonin 、 Magnesium Oxide 、 Calcium Carbonate 、 Benzoyl Peroxide+Clindamycin				

患者番号	[redacted]				
年齢/性別/人種	5[redacted]/男性/白人				
病歴（既往歴）	潰瘍性大腸炎、薬剤過敏症				
治験薬の投与期間（日）[a]	26				
重篤区分	入院又は入院期間の延長が必要であるもの				
重篤な有害事象	基本語	発現期間[b]	重症度	因果関係	転帰
	血性下痢	18～29	3	あり	回復
治験薬の処置	投与中止				
その他の有害事象	錯感覚、霧視、下痢、疲労、限局性浮腫、心電図 QT 延長、浮動性めまい、末梢性浮腫、悪心、湿性咳嗽、肺うっ血、頭痛、発熱、食欲不振、脱水、体重減少、潰瘍性大腸炎、乳房痛、食道炎、味覚異常、				

併用薬	Levothyroxine 、 Fentanyl 、 Megestrol 、 Diazepam 、 Prochlorperazine 、 Celecoxib 、 Gabapentin 、 Vicks Inhaler 、 Phenylephrine 、 Oxycodone 、 Fexofenadine 、 Sodium Chloride 、 Fluticasone 、 Docusate 、 Dimeticone 、 Paracetamol 、 Oxcarbazepine 、 Ibuprofen 、 Zaleplon 、 Bisacodyl 、 Senna Alexandrina 、 Docusate+Senna Alexandrina 、 Loperamide 、 Atropine+Diphenoxylate、Glucose/Sodium Cl/Potassium Cl

患者番号	[redacted]				
年齢/性別/人種	2[redacted]/女性/白人				
病歴（既往歴）	下痢				
治験薬の投与期間（日）[a]	943				
重篤区分	入院又は入院期間の延長が必要であるもの				
重篤な有害事象	基本語	発現期間[b]	重症度	因果関係	転帰
	痙攣	556～556	2	あり	回復
	悪心	561～564	2	なし	回復
	嘔吐	561～564	2	なし	回復
治験薬の処置	なし				
その他の有害事象	精神運動亢進、発疹、下痢、食欲不振、霧視、温度変化不耐性、ざ瘡様皮膚炎、嘔吐、悪心、不眠症、月経障害、便秘、疲労、副鼻腔うっ血、食道炎、上気道感染、低カルシウム血症、脱毛症、体重増加、インフルエンザ様疾患、頭痛、高血圧				
併用薬（重篤な有害事象発現前に併用）	Levothyroxine 、 Diphenhydramine 、 Calcium 、 Loperamide 、 Desogestrel+Ethinylestradiol 、 Hydrocortisone 、 Benzoyl Peroxide+Clindamycin 、 Loratadine 、 Calcitrol 、 Promethazine 、 Prochlorperazine 、 Calcium+Vitamin D Nos 、 Cefaclor 、 Tramadol 、 Sodium Chloride 、 Ondansetron 、 Hydromorphone 、 Ethinylestradiol+Etonogestrel 、 Calcitriol 、 Levetiracetam 、 Labetalol 、 Lorazepam 、 Esomeprazole 、 Calcium Citrate				

患者番号	[redacted]				
年齢/性別/人種	5[redacted]/女性/白人				
病歴（既往歴）	なし				
治験薬の投与期間（日）[a]	582				
重篤区分	入院又は入院期間の延長が必要であるもの				
重篤な有害事象	基本語	発現期間[b]	重症度	因果関係	転帰
	急性膵炎	250～264	2	なし	回復
	高カルシウム血症	559～560	4	なし	回復
	高窒素血症	258～270	4	なし	回復
治験薬の処置	投与中断				
その他の有害事象	口の錯感覚、筋痛、筋挫傷、温度変化不耐症、便秘、疲労、高血圧、低血				

	糖症、結膜炎、副鼻腔うっ血、悪心、嘔吐、脱毛症、無力症
併用薬（重篤な有害事象発現前に併用）	Levothyroxine、Paracetamol、Fludrocortisone、Hydrocortisone、Alendronic Acid、Metformin、Calcium、Glipizide、Losartan、Amlodipine、Bupropion、Prochlorperazine、Potassium、Magnesium Oxide、Alprazolam、Loperamide、Amoxicillin+Clavulanic Acid、Calcitrol、Trimethobenzamide、

患者番号	[redacted]				
年齢/性別/人種	5[redacted]/女性/白人				
病歴（既往歴）	不安、鬱病、線維筋痛、ツベルクリンテスト陽性				
治験薬の投与期間（日）[a]	607				
重篤区分	入院又は入院期間の延長が必要であるもの、 その他の医学的に重要な状態				
重篤な有害事象	基本語	発現期間[b]	重症度	因果関係	転帰
	心電図 QT 延長	193～195	3	あり	回復
治験薬の処置	投与中断				
その他の有害事象	発疹、ざ瘡様皮膚炎、高血圧、頭痛、下痢、頚部痛、口内炎、疲労、紅斑、便秘、皮膚炎				
併用薬（重篤な有害事象発現前に併用）	Levothyroxine、Calcium、Baclofen、Gabapentin、Calcitrol、Cabergoline、Duloxetine、Docusate、Hydromorphone、Methylphenidate、Amitriptyline、Senna Alexandrina、Modafinil、Levorphanol、Ramelteon、Neotracin、Calcium+Vitamin D Nos、Fentanyl、Ramipril				

患者番号	[redacted]				
年齢/性別/人種	6[redacted]/女性/白人				
病歴（既往歴）	なし				
治験薬の投与期間（日）[a]	830				
重篤区分	入院又は入院期間の延長が必要であるもの				
重篤な有害事象	基本語	発現期間[b]	重症度	因果関係	転帰
	胃腸炎	153～158	3	なし	回復
治験薬の処置	投与中断				
その他の有害事象	高血圧、下痢、ざ瘡、食欲不振、ジスキネジー、無力症、悪心、不安、心電図 QT 延長、視覚障害、脱水、嘔吐、不眠症、ほてり、耳硬化症				
併用薬（重篤な有害事象発現前に併用）	Levothyroxine、Calcium、Alfacalcidol、Hydrocortisone、Fludrocortisone、Metoclopramide、Calcium+Vitamin D Nos、Ramipril、Loperamide、Nicardipine、Enalapril+Hydrochlorothiazide、Enalapril、Hydroxyzine、Alprazolam				

患者番号	[redacted]
年齢/性別/人種	3[redacted]/女性/白人

病歴（既往歴）	なし				
治験薬の投与期間（日）[a]	582				
重篤区分	入院又は入院期間の延長が必要であるもの、 その他の医学的に重要な状態				
重篤な有害事象	基本語	発現期間[b]	重症度	因果関係	転帰
	蓄膿症	302～396	3	あり	回復
	肺炎	302～396	3	あり	回復
治験薬の処置	投与中断				
その他の有害事象	動悸、疲労、全身性皮疹、副鼻腔炎、低マグネシウム血症、鼻漏、口内乾燥、下痢、失神寸前の状態、嘔吐、低カリウム血症、末梢性浮腫、低カルシウム血症、発疹、丘疹、爪囲炎、歯肉紅斑、インフルエンザ様疾患、蛋白尿、筋痛、悪心、皮膚乾燥、血中クレアチニン増加、口唇腫脹、錯感覚、変色痰、発熱、熱傷、歯牙損傷、変色歯、腹部不快感、咳嗽、筋骨格系胸痛、貧血、血小板数増加、血中アルカリホスファターゼ増加、四肢痛、節足動物咬傷、血中尿素増加、高血糖、紅斑性皮疹、皮膚病変、サイロキシン増加、上気道感染、脱水、うつ病、尿路感染				
併用薬（重篤な有害事象発現前に併用）	Levothyroxine、Retinol、Calcium、Tramadol、Estradiol、Gliclazide、Oxcarbazepine、Hydrocodone+Paracetamol、Montelukast、Promethazine、Pregabalin、Fentanyl、Modafinil、Azithromycin、Hydrocortisone、Doxycycline、Potassium、Atropine+Diphenoxylate、Famotidine、Calcium Carbonate+Vitamin D Nos、Influenza Vaccine、Cefalexin、Hydromorphone、Etodolac、Cotylenol、Dextromethorphan+Guaifenesin、Magnesium Oxide、Oxymorphone、Ergocalciferol、Cortisone、Tussend				

患者番号	[redacted]				
年齢/性別/人種	3[redacted]/女性/白人				
病歴（既往歴）	慢性副鼻腔炎、食欲減退、体重減少				
治験薬の投与期間（日）[a]	28				
重篤区分	入院又は入院期間の延長が必要であるもの				
重篤な有害事象	基本語	発現期間[b]	重症度	因果関係	転帰
	副鼻腔炎	47～64	3	なし	回復
治験薬の処置	なし				
その他の有害事象	疲労、発疹、チアノーゼ、体重減少、口内乾燥、食欲不振、血中尿素増加、血中クレアチニン増加、耳鳴				
併用薬	Desogestrel+Estradiol、Codeine、Levothyroxine、Sumatriptan、Pregabalin、Erythropoietin Human、Hydrocortisone、Pantoprazole、Alpha-D-Galactosidase、Pilocarpine、Amoxicillin				

患者番号	[redacted]
年齢/性別/人種	7[redacted]/女性/白人
病歴（既往歴）	結腸潰瘍出血、温度変化不耐症

治験薬の投与期間（日）[a]	546				
重篤区分	入院又は入院期間の延長が必要であるもの				
重篤な有害事象	基本語	発現期間[b]	重症度	因果関係	転帰
	脳ニューロパチー	418～486	3	あり	回復
治験薬の処置	なし				
その他の有害事象	悪心、抑うつ気分、下痢、血中乳酸脱水素酵素増加、低カルシウム血症、低マグネシウム血症、背部痛、斑状丘疹状皮疹、幻視、ジスキネジー、ほてり、血中甲状腺刺激ホルモン増加、体重減少、食欲不振、皮膚障害、尿路感染、便秘、血小板数増加、健忘、ラ音、発疹、挫傷、蛋白尿、末梢性浮腫、筋力低下、高血糖、血中アルカリホスファターゼ増加				
併用薬（重篤な有害事象発現前に併用）	Levothyroxine、Nadolol、Ginkgo Biloba、Raloxifene、Calcium+Vitamin D Nos、Fish Oil、Sennoside A+B、Hydrocodone+Paracetamol、Pregabalin、Fentanyl、Ocuvite、Oxycodone、Loperamide、Paracetamol、Pamidronic Acid、Escitalopram、Quinoderm Cream With Hydrocortisone、Calcium+Vitamin D Nos、Magnesium、Ergocalciferol、Mirtazapine、Ciprofloxacin、A And D Ointment、Tocopherol、Cyamopsis Tetragonolobus、Bisacodyl、Amoxicillin、Amoxicillin+Clavulanic Acid、Nitrofurantoin、Hydrocortisone、Atropine+Diphenoxylate				

D4200C00008 試験の治験総括報告書　表 11.3.4.3 及び表 11.3.5.3 から作成
a　治験薬の投与期間（日）=投与終了日-投与開始日+1
b　投与開始日を 1 日目とする発現日～消失日

2.4.2.6.3　治験薬の投与中止に至った有害事象及びその他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は 7 例（23.3%）でみられた。内訳は心不全、結腸癌、血性下痢、胃腸管閉塞、悪心、血中クレアチニン増加、血中尿素（BUN）増加、心電図 QT 延長及びざ瘡であった（表 85参照）。

その他の重要な有害事象として、頭痛（46.7%）及び浮動性めまい（33.3%）が報告された。これらの有害事象は頭痛の 1 例がグレード 3 であった以外はすべてグレード 1 又は 2 であった。ほとんどの事象はデータカットオフ時点までに消失していた。

表 85　　有害事象による治験薬投与中止例一覧（安全性解析対象集団）

患者番号	投与内容	性別／年齢（歳）	治験担当医師の報告用語	有害事象（PT）	投与開始から有害事象発現までの期間（日）	有害事象の持続期間（日）	重篤な有害事象	治験薬投与と有害事象の関連性
[redacted]	バンデタニブ 300 mg	女性/7[redacted]	大腸癌に関連した消化管閉塞 甲状腺腫瘍に関連していない新しい腫瘍（悪性大腸癌）の発生	胃腸管閉塞 結腸癌	43 129	未回復 死亡	あり あり	なし なし
[redacted]	バンデタニブ 300 mg	男性/5[redacted]	出血性下痢 QTc 間隔延長	血性下痢 心電図 QT 延長	26 17	4 未回復	あり なし	あり あり
[redacted]	バンデタニブ 300 mg	女性/3[redacted]	悪心	悪心	88	15	なし	あり
[redacted]	バンデタニブ 300 mg	女性/5[redacted]	QTc 間隔延長	心電図 QT 延長	17	76	なし	あり
[redacted]	バンデタニブ 300 mg	男性/5[redacted]	心不全	心不全	96	死亡	あり	なし
[redacted]	バンデタニブ 300 mg	男性/2[redacted]	座瘡	ざ瘡	8	未回復	なし	あり
[redacted]	バンデタニブ 300 mg	女性/3[redacted]	高クレアチニン血症悪化 BUN 増加	血中クレアチニン増加 血中尿素増加	26 26	22 22	なし なし	あり あり

D4200C00008 試験の治験総括報告書　表 38 から作成

2.4.2.6.4 臨床検査値

本試験において臨床検査値（血液学的検査・血液生化学検査）異常を認めた患者はごく少数であった。1 例でグレード 4 の高窒素血症（医師報告事象名：高カルシウム血症性尿毒症）が報告されたが、この患者の BUN 値及びクレアチニン値は本試験を通して正常範囲内であった。電解質失調は、電解質補充により対処された。別の 1 例（患者番号 [redacted]、5[redacted] 歳女性）で、CTCAE グレード 4 の高カルシウム血症が、2007 年 5 月 18 日に報告された。この患者は 2 型糖尿病、副腎摘出術後の副腎機能不全、MTC 治療としての甲状腺摘出術後の続発性副甲状腺機能低下症の既往歴があり、カルシウム恒常性維持が困難であった。試験参加時にはビタミン D とカルシウムの補充療法を受けていた。この患者は高カルシウム血症治療のため入院し、2007 年 5 月 20 日に高カルシウム血症は回復した。

2.4.2.6.5 バイタルサイン・心電図

本試験において血圧（収縮期／拡張期）の上昇傾向が認められ、36.7%の患者で高血圧が有害事象として報告された。その大多数（13 例中 9 例）は CTCAE グレード 1 又は 2 であった。体重増加又は減少については、明らかな傾向はみられなかった。

QTc 延長が 8 例（27%）でみられた。2 例は当初の基準による判定であった（治験実施計画書改訂 5 において QTc 延長の基準が「ベースラインから 60 ms 以上延長し、絶対値が 460 ms 以上」から「ベースラインから 60 mse 以上延長し、絶対値が 480 mse 以上」と改訂された）。すべての QTc 延長は無症候性であり、データカットオフ時には回復していた。また、QTc 延長はいずれも治験実施計画書で規定された対処方法で管理可能であった。

2.4.2.7 結論

- 本試験において、主要目的である客観的奏効率（ORR）が 20%以上という試験の主要目的を達成した。
- バンデタニブは遺伝性 MTC 患者に対する臨床的効果を有することが示唆された。
- バンデタニブ 300 mg の忍容性は大多数の患者で良好であり、本試験におけるバンデタニブの有害事象プロファイルは、これまでの臨床試験の結果と概ね一致していた。

2.5 MTC 患者を対象とした第Ⅱ相試験（D4200C00068 試験）

2.5.1 試験方法

試験方法の概略を表 86に示す。

表 86 試験方法の概略（D4200C00068 試験）

項目	内容
治験の標題	局所進行又は転移性の遺伝性甲状腺髄様癌（MTC）患者を対象にバンデタニブ 100 mg 単独療法の有効性及び忍容性を検討する国際多施設共同非盲検第Ⅱ相試験
治験の目的	主要目的： 局所進行又は転移性の遺伝性 MTC 患者を対象にバンデタニブ（100 mg）単独療法における客観的奏効率（ORR）を検討する。 副次的目的： • 安全性及び忍容性 • 無増悪生存期間（PFS） • 病勢コントロール率（DCR）、奏効期間（DOR）及び病勢コントロール期間 • WHO PS の変化 • 遺伝性 MTC に伴う症候性下痢を合併する患者における排便回数の減少効果（症状改善効果） • 生化学的反応（カルシトニン〔CTN〕又は癌胎児性抗原〔CEA〕）の改善 • MTC 患者におけるバンデタニブの母集団薬物動態 • バンデタニブの曝露量と、QTc の変化、有害事象、奏効率、PFS、CTN 及び CEA 濃度の変化との薬物動態-薬力学関連性
治験デザイン	国際共同、多施設、非盲検、第Ⅱ相試験 （試験デザインのフローチャートを図 18に示す。）
選択基準	1) 試験参加への文書による同意が得られている患者 2) 年齢 18 歳以上の患者 3) 組織学的に局所進行又は転移性の遺伝性甲状腺髄様癌と確認され、標準的治療の対象とならない患者。患者の診察記録に記録されていなければならない。 4) 12 週以上の生存が見込める患者 5) WHO PS が 0 から 2 である患者 6) 改変 RECIST 基準で、スパイラル CT スキャン又は CT スキャン（スライス厚 5 mm）において最長径が 10 mm 以上又は従来の方法による測定（スライス厚 5 mm 超）で 20 mm 以上の測定可能病変がある患者 7) 妊娠の可能性がある女性の場合、妊娠検査が陰性である患者。女性患者は閉経後 1 年を経過している、外科的に不妊となっている又は認められた避妊を実施していなければならない。男性患者は、試験に参加している間、外科的に不妊となっている又は本試験で認められた避妊法を実施していなければならない。 8) 治験薬を噛んだり、つぶしたりせずに飲み込むことができる患者
除外基準	1) 脳転移や脊髄圧迫が認められる患者。ただし、少なくとも治験薬の初回投与 4 週以内に治療を受けておらず、1 週のステロイド投与がなくても症状が安定している患者は組入れ可能 2) 化学療法を治験薬投与開始前 4 週以内に施行された患者 3) 放射線療法を治験薬投与開始前 4 週以内に施行された患者 4) 治験薬投与開始前 4 週以内に大きな手術を施行された患者又は治験薬投与開始前に外科的切開が完全に修復していない患者

表 86　試験方法の概略（D4200C00068 試験）

項目	内容
	5) 過去の抗癌剤治療による CTCAE グレード 2 以上の毒性が消失していない患者 6) 血清ビリルビン値が基準値上限の 1.5 倍超の患者 7) 血清クレアチニンが基準値上限の 1.5 倍超の患者又はクレアチニンクリアランスが 50 mL/min 以下（Cockcroft-Gault 計算式による）の患者 8) ALT/AST/ALP が基準値上限の 2.5 倍超、あるいは検査値の上昇が肝転移によるものであると判断された場合は 5.0 倍超の患者 9) 試験登録前 3 カ月以内に重大な心イベント（心筋梗塞等）、上大静脈症候群、NYHA 心機能分類が 2 度以上の事象を発現した患者、あるいは、心室性不整脈のリスクを増大させると治験担当医師等が判断する心疾患を有する患者 10) 症候性あるいは治療を要する（CTCAE グレード 3）不整脈（多源性心室性期外収縮、二段脈、三段脈、心室性頻脈、症候性あるいは治療してもコントロール不良な心房細動）又は無症候性持続性心室性頻脈の既往歴がある患者。ただし、治療によりコントロールができている心房細動を有する患者は組入れ可能 11) 先天性 QT 延長症候群を有する、あるいは 40 歳未満で説明不能な突然死を起こした一親等内の親族がいる患者 12) 他剤を服用中に QT 延長を発現し、その薬剤の投与を中止したことがある患者 13) 左脚ブロック（LBBB）を有する患者 14) スクリーニング期間の心電図で QT が測定不能又は Bazett 補正後の QTc が 480 ms 以上の患者。ただし、スクリーニング期間の心電図で QTc が 480 ms 以上であった場合、更に 2 回の心電図検査を行うことができ、1 回以上が 480 ms 未満であった患者は組入れ可能 15) カリウム補給を行ったにも関わらずカリウム濃度が 4.0 mmol/L 未満の患者、血清イオン化カルシウム濃度又はアルブミン補正血清カルシウム濃度が基準値外の患者、マグネシウム補給を行ったにも関わらずマグネシウム濃度が基準値外の患者 16) 妊婦中又は授乳中の患者（妊娠の可能性のある女性） 17) QTc 間隔に影響を及ぼす可能性のある併用薬又は CYP3A4 誘導剤（ソマトスタチン、あるいはソマトスタチンアナログは含まない）投与を受けている及び／又は別途規定した薬剤投与を受けている患者（D4200C00068 試験の治験総括報告書付録 12.1.1 項参照） 18) 薬物療法でコントロールできない高血圧（収縮期血圧>160 mmHg 又は拡張期血圧>100 mmHg）を有する患者 19) 過去 5 年以内に他組織の悪性腫瘍を発現していた、あるいは現在も有している患者。ただし、子宮頚部上皮内癌、あるいは適切に治療されている皮膚の基底細胞癌あるいは扁平上皮癌の患者は組入れ可能 20) 重篤又はコントロール不良の全身疾患、又は治験担当医師が試験に参加することが患者にとって望ましくない、あるいは治験実施計画書の遵守が困難となると判断する合併症を有する患者 21) 以前にも本試験に組み入れられた患者又はバンデタニブを投与する試験に組み入れられた患者 22) 本試験の計画や実施に関わった患者（治験依頼者あるいは試験実施施設のスタッフ） 23) 治験薬の投与前 30 日以内に他の治験薬の投与を受けた患者
症例数	予定症例数：15 例 投与例数：19 例
予定症例数の設定根拠	予定症例数 15 例は、奏効例が 15 人の患者に認められなかった場合、真の客観的奏効率が 20%以上である確率が 0.05 未満であるという根拠から設定した。
用法・用量	バンデタニブ 100 mg を 1 日 1 回毎朝ほぼ同時刻に経口投与する。

表 86　試験方法の概略（D4200C00068 試験）

項目	内容
用法・用量の設定根拠	本試験の投与量（バンデタニブ 100 mg/日経口投与）を以下の根拠で選択した。 • 非小細胞肺癌及び他の固形癌を対象とした初期の臨床試験において 1 日 300 mg までの忍容性は許容可能であった。 • 第 I 相試験の薬物動態解析において 100 mg 投与時のバンデタニブ血漿中濃度は RET 遺伝子に対する細胞内 50%阻害濃度（IC_{50}）にほぼ匹敵した。 なお、病勢進行時には、バンデタニブの用量を 300 mg に増量する、という選択肢を可能にした（増量時のデータは主要評価項目である客観的奏効率の評価には使用しない）。
投与期間	バンデタニブ 100 mg 投与を病勢進行まで継続する。病勢進行に際して治験担当医師がバンデタニブ 100 mg 投与のベネフィットが得られていたと判断した場合は病勢進行後バンデタニブ 300 mg による治療を受けることができ、病勢が進行したと判断されるかあるいは中止基準に該当するまで試験を継続した。病勢進行後、バンデタニブ 300 mg による治療を受けない場合はバンデタニブ 100 mg 投与を中止し、追跡調査を行うこととした。
検査・観察項目	表 87及び表 88参照
評価項目	主要評価項目： 客観的奏効率（ORR） 副次的評価項目： 1. 有害事象、臨床検査値異常、心電図変化及びバイタルサイン 2. 病勢コントロール率（DCR）、奏効期間（DOR）及び病勢コントロール期間 3. 無増悪生存期間（PFS） 4. WHO PS 5. 症候性下痢の減少 6. カルシトニン（CTN）及び CEA 濃度 7. 母集団薬物動態学的推定値 8. バンデタニブ曝露量と、QTc 延長の変化、CTN 及び CEA の変化における薬物動態-薬力学関連性
解析方法	主要目的はバンデタニブ（100 mg）単独投与における客観的奏効率（ORR）を求めることであった。 患者毎のベースラインの全腫瘍量を各腫瘍の長径を総和（X_{sum}=sum{X_0、…、X_k}）して求めた。投与後も同様に求め（Y_0、…、Y_k）、相対的変化を 100*（X_{sum}-Y_{sum}）/X_{sum} により算出した。 15 例の評価可能症例（バンデタニブの投与を少なくとも 1 回受けた患者）を 3 カ月評価することとした。 客観的奏効、生化学的奏効及び臨床症状の評価において CR 又は PR が 15 例中 1 例以上に認められた場合、バンデタニブ 100 mg 投与は効果を有すると判断することとした。 SD と判断された患者については、治験担当医師が患者にとって本治療が有益である判断した限りにおいて試験を継続した。 有効性の結果は ITT の原則に従って設定した最大解析対象集団（Full Analysis Set：FAS）を用いて要約・解析した。主要解析対象集団（FAS）はバンデタニブの投与を少なくとも 1 回受けたすべての患者であった。 安全性解析対象集団はバンデタニブの投与を少なくとも 1 回受けたすべての患者であった。安全性と忍容性は有害事象、臨床検査値、バイタルサイン・データ及び心電図の変化に関してすべての患者のデータを評価した。
治験実施施設	9 施設（オーストラリア、カナダ、イタリア、オランダ、ルーマニア、スペイン、スイス、米国）

表 86　　試験方法の概略（D4200C00068 試験）

項目	内容
治験期間	2006 年 8 月 29 日～2008 年 1 月 31 日

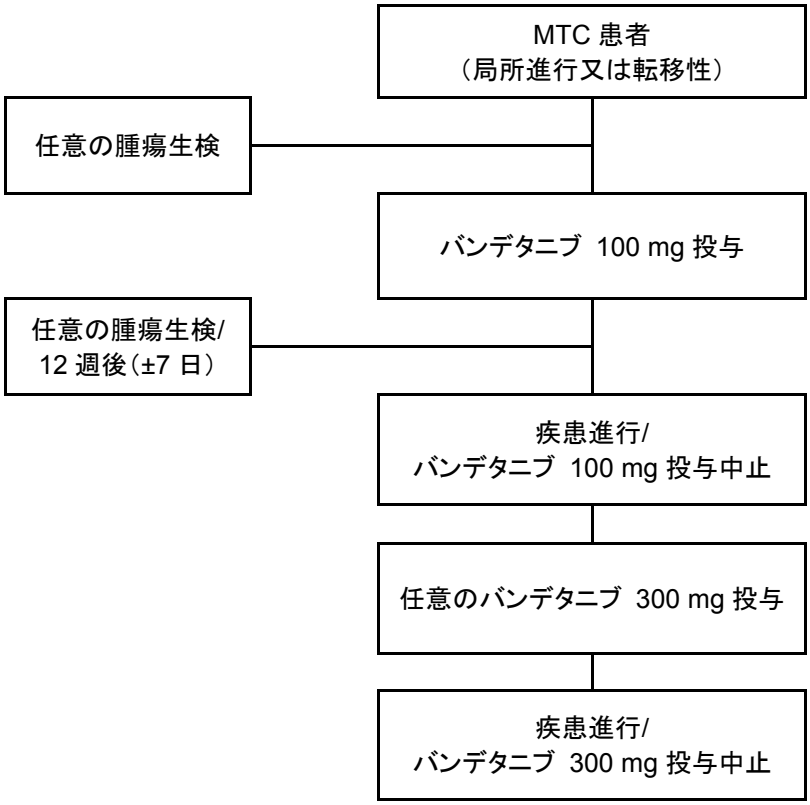


図 18　　試験デザインのフローチャート

D4200C00068 試験の治験総括報告書　図 1 から作成

表 87　主な検査・観察項目と試験スケジュール

Visit （Visit 2 以降各来院日は前後 3 日の幅がある）	1 （スクリーニング）	2	3	4	5	6	7, …. 12 週毎	75 （100 mg 投与中止時）[t,u]	400 （投与中止 60 日後の追跡調査）	疾患進行まで追跡調査[m]
週		0	1	2	4	8	12, ….			
日	-21～0	1	7	14	28	56	84, ….			
同意取得[a]	X									
選択・除外基準	X									
患者背景	X									
既往歴、手術歴	X									
他臓器への転移の確認	X									
WHOPS	X	X					X	X		
妊娠検査（妊娠可能な女性のみ）[b]	X									
身体所見[a]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
バイタルサイン[c]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
体重	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
併用薬[d]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
有害事象の評価[e]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
12 誘導心電図[f,g]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
尿検査[h, i]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
24 時間畜尿検査[h,i]	X						X	X	X	
採血（血液学、血液生化学検査他）[i]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
採血（CTN/CEA）[j]	X	X			X	X	X	X	X	
採血（バイオマーカー）[k]		X			X	X	X	X	X	
採血（薬物動態）[l]			X	X	X	X	X	X		
RECIST 評価[m,n,o]	X						X	X		X
腫瘍生検（任意）[p]	X						X			
バンデタニブ 100 mg の交付・回収[q]		X					X	X		
FACT-G QOL 質問票[r]	X						X	X		
排便回数確認[s]	X		X	X	X	X	X	X		
投与終了後の抗癌剤調査[t]								X		

D4200C00068 試験の治験総括報告書　表 1 から引用

a　同意取得日以降のあらゆる臨床的に重要な新たな所見又は悪化した既存の症状は有害事象として記録することとした。

b　妊娠可能な女性を対象に、治験薬投与開始日（Visit 2）の 3 日以内のスクリーニング期間に尿妊娠テストを実施し、陰性のみを適格とした。

c　バイタルサインには血圧、脈拍及び体温が含まれる。血圧は 5 分間座位後測定する。

d スクリーニング時点のこれまでのすべての抗癌療法と併用薬が記録された。治験薬最終投与後 60 日以内に開始したすべての新しい併用薬は報告することとした。治験実施計画書に記載されたすべての禁止薬剤は治験薬投与開始 2 週前までに中止することとした。治験薬投与終了後も 4 週はこれらの薬物の投与を避けることとした。

e 有害事象は同意取得後から治験薬投与中止後 60 日まで収集し、CTCAE version 3.0 に従ってグレードを判定する。すべての重篤な有害事象及び治験薬に関連する有害事象は、治験担当医師等が基礎疾患によるものであるため消失することが予測されないと判断しない限り消失まで追跡調査することとした。

f スクリーニング時、12 誘導心電図測定を実施し、QTc が 480 ms 未満であることを確認することとした。480 ms 以上である場合、スクリーニング心電図は少なくとも 24 時間間隔で最高 2 回繰り返すことができる。2 回以上の心電図が実行された場合、適格基準の判定には平均値を用いることとした。

g ベースラインの QTc は、Visit 2（治験薬投与開始日）において、少なくとも 3 回（それぞれ 5～10 分間隔以内）測定し、その平均を求めることとした。以降の来院では、心電図は試験期間を通して同時刻（来院日の服薬後 4～8 時間の間）に実施する。QTc 間隔延長に関連する事象が発現した場合には追加測定する。

h 24 時間蓄尿検査はスクリーニング時（Visit 1）にカテコールアミン、メタネフリン及びノルメタネフリンを測定した。高値を示した患者ではその後 12 週毎、試験終了時及び終了後 60 日に追跡調査した。また、各来院時、尿蛋白、尿糖及び尿血液も安全性評価のためにも併せて測定した。

i Visit 2（治験薬投与開始日）ではスクリーニングから 7 日以上経過した時点の検体を採取することとした。血液と尿の検体は集中測定施設へ送付する。

j スクリーニング（Visit 1）で、患者は CTN/CEA の検査のため前夜から絶食で来院する（食事及び深夜の水以外の飲み物を禁止）。スクリーニング（Visit 1）の CTN/CEA 検査は、ベースラインの CTN/CEA レベルを測定するために 0、1、4 及び 8 時間（4 回採血）の間隔で測定した。0 時間の採血のみ絶食とし、その後の採血では絶食を必須としなかった。CTN/CEA の評価を行う Visit 2（治験薬投与開始日）以降の来院においても同様に絶食で来院する。ただし、採血は 1 回のみとした。採血に際して適切な薬剤を少量の水とともに服用することは許容された。CR の患者では、生化学的 CR を達成後 4 週毎に繰り返し血清腫瘍マーカーを測定し、正常範囲に維持されていることを確認する。CTN/CEA 用の血液検体は集中測定施設へ送付する。

k 血漿と血清のバイオマーカーの測定のため、本試験に組み入れられたすべての患者から血液サンプルを採取し、集中測定施設へ送付する。

l バンデタニブの血漿中濃度測定用の血液サンプルは、全患者から採取する。治験薬投与開始後及びバンデタニブ 100 mg 投与中止時の薬物動態検体採取は心電図検査に引き続いてできるだけ速やかに行う事とした。QTc 評価の結果、追加の心電図測定を実施する場合も血液サンプルを採取することとした。これらの血液サンプルは処理後、集中測定施設へ送付する。

m X 線による評価はスクリーニング時（治験薬投与開始前 3 週以内）その後投与開始日から 12 週毎（±2 週）に、患者が同意を撤回しない限り実施する。病勢進行以外の理由で 100 mg 投与を中止した患者で投与中止後も 12 週（±2 週）ごとの客観的な腫瘍評価を、同意の撤回又は病勢進行まで継続する。

n 客観的奏効が認められた患者（CR 又は PR）は、初めの奏効の判定以降、確認のための追加の画像撮影を実施する。

o 初めの 2 回の RECIST 評価の際、新たな低密度又は低強度の病変が肝臓で認められた場合、試験開始時の CT/MRI を再評価することとした。その結果、同じ部位に低密度又は低強度の病変が確認された場合その病変をベースラインにおける非標的病変とし記録され、明らかな腫瘍サイズの増大と定義される病勢進行まで追跡調査する。試験開始時の CT/MRI 再評価の結果、病変が認められなかった場合はその病変を新病変として記録する。

p 任意の腫瘍組織の生検は試験の探索的目的として、患者の同意が得られた場合、実施することとした。生検の実施時期は、1 回目はバンデタニブ投与開始前、その後バンデタニブ 100 mg 投与開始日から 12 週後にバンデタニブ 100 mg 又は 300 mg 投与の有無に関わらず実施することとした。患者の同意は任意であったが、腫瘍細胞における RET、EGFR 及び VEGFR のシグナル伝達経路に対するバンデタニブの作用を明らかにするために投与前及び投与後の生検は強く推奨された。スクリーニングのための臨床検査は不要な検査を減らすために適格性を確かめる（手順の実施）前に行うこととした。

q 治験薬（バンデタニブ 100 mg 錠）の交付は、投与開始日（登録日）およびその後 12 週毎にバンデタニブ 100 mg/日投与の中止まで行う。使用されなかった治験薬は来院ごとに返却する。薬剤の管理責任については治験実施計画書（付録 12.1.1）に記載されている。

r 投与前 FACT-G 評価は治験薬投与開始前 7 日以内に行った。その後は試験の評価（腫瘍の評価結果の報告を含む）の実施前に行うこととした。患者は過去 7 日間の QOL について質問を受けた。

s　スクリーニング期間の最終週（投与開始 8 日前～投与開始前日）に、ベースライン値を設定するため排便回数を 4 日間は毎日患者日誌に記録する。Visit 3（投与開始 7 日目）以降は 1 週に 1 回日誌に記録する。また、来院時に過去 24 時間の排便回数を報告する。

t　中止の基準を満たしたすべての患者は、バンデタニブ 100 mg/日の投与中止のための来院を行うこととする。治験実施計画書に記載されたとおり、中止後の抗癌剤療法の名称と日付の情報が収集される。バンデタニブ 300 mg/日による治療は中止後の抗癌剤療法には該当しない。

u　バンデタニブ 100 mg/日投与を病勢進行又は中止基準に該当するまで継続することができる。病勢進行に際して治験担当医師がバンデタニブ 100 mg/日投与のベネフィットが得られていたと判断した場合（文書に記載されていることが望ましい）バンデタニブ 100 mg/日投与中止時の評価を完了した上で、より高用量でさらなる有益性が得られると判断された場合、バンデタニブ 300 mg 投与による治療を受けることができ、病勢が進行したと判断されるかあるいは中止基準に該当するまで継続することができる。試験中に患者が死亡した場合はいかなる場合も死亡症例報告書を提出しなければない。

表 88　病勢進行後バンデタニブ 300 mg 投与期間の評価観察スケジュール

病勢進行後 Visit（Visit 2 以降各来院日は前後 3 日の幅がある）	75 バンデタニブ 100 mg 投与中止	201[a]	202	203	204	205	206….		250 バンデタニブ 300 mg 投与中止[l,m]	400 60 日間追跡調査
病勢進行後（週）	0	0	1	2	4	8	12, ... 12 週毎	24, ... 24 週毎[b]		
病勢進行後（日）	0	1	7	14	28	56	84, ...	96, ….		
身体所見[c]	X	X	X	X	X	X	X		X	X
バイタルサイン[c]	X	X	X	X	X	X	X		X	X
体重	X	X	X	X	X	X	X		X	X
併用薬[d]	X	X	X	X	X	X	X		X	X
有害事象の評価[c]	X	X	X	X	X	X	X		X	X
12 誘導心電図[e]	X	X	X	X	X	X	X		X	X
尿検査[c]	X	X	X	X	X	X	X		X	X
24 時間蓄尿検査[b, f]	X	X						X	X	X
採血（血液学，血液生化学検査他）[c]	X	X	X	X	X	X	X		X	X
採血（CTN/CEA）[b,g]	X	X						X	X	X
RECIST 評価[b,h]	X	X						X	X	
腫瘍生検（任意）[i]							X			
バンデタニブ 100 mg 返却[j]	X									
バンデタニブ 300 mg 交付・回収[k]	X	X					X		X	
投与終了後の抗癌剤調査[m]									X	

D4200C00068 試験の治験総括報告書　表 2 から引用

a　Visit 201 の安全性評価は 100 mg 治療終了のための来院から 7 日超経過している場合にのみ必要

b　Visit 206 以降の来院時の評価は 24 時間蓄尿検査、RECIST 及び CTN/CEA が 24 週毎であることを除くと 12 週毎に実行される。

c　各評価項目については表 87の脚注を参照

d　病勢進行後のバンデタニブ 300 mg の投与を開始した患者は引き続き併用薬の調査を病勢進行後 60 日間の追跡調査での来院まで継続する。

e　12 誘導心電図測定は病勢進行後 1、2、4、8、12 週、その後 12 週毎に実施し、バンデタニブ 300 mg 治療後の病勢進行による中止まで継続した。12 週毎の起点はバンデタニブ 300 mg の投与開始日とした。心電図は試験期間を通じてほぼ同時刻に測定し、来院日の服薬 4～8 時間の間とした。QTc 延長が認められた場合は、追加の心電図測定をいつでも実施できることとした。

f　24 時間蓄尿の尿サンプルはカテコールアミン、メタネフリンとノルメタネフリンの分析のために、集中測定検査機関に送付された。高値を示した患者についてでは 12 週毎、投与中止 60 日間の追跡調査まで継続して測定した。

g　CTN/CEA の測定のため前夜から絶食（8 時間絶食）で来院し 1 回採血した。採血に際して適切な薬剤を少量の水とともに服用することは許容された。CR の患者では、生化学的 CR を達成後 4 週毎に繰り返し血清腫瘍

マーカーを測定し、正常範囲に維持されていることを確認する。CTN/CEA 用の血液検体は集中測定施設へ送付する。

h　バンデタニブ 100 mg 投与を中止し、病勢進行後のバンデタニブ 300 mg 投与を開始した患者では、RECIST による客観的評価の新たなベースライン値を設定するため画像撮影を実施した。その後、X 線撮影は同意を取り下げない限り 24 週（±2 週）毎、バンデタニブ 300 mg 投与後病勢進行による中止時まで実施した。

i　任意の腫瘍組織の生検は試験の探索的研究として患者の同意が得られた場合、実施することとした。2 回目の生検は、バンデタニブ初回投与日から 12 週後（±7 日）に実施することとした（12 週後はバンデタニブ 100 mg 投与開始日から起算され、その時点でのバンデタニブ 100 mg 又は 300 mg 投与の有無に関わらない）。

j　使用されなかったバンデタニブ 100 mg 錠は 100 mg/日投与中止時に返却する。薬剤の管理責任については治験実施計画書（付録 12.1.1）に記載されている。

k　バンデタニブ 300 mg の患者への交付開始は、バンデタニブ 100 mg 投与中止時に行い、その後 12 週毎に、病勢進行後のバンデタニブ 300 mg 投与中止まで交付した。使用されなかった治験薬は来院ごとに返却する。薬剤の管理責任については治験実施計画書（付録 12.1.1）に記載されている。

l　病勢進行後のバンデタニブ 300 mg 投与は、300 mg 投与時における病勢進行又は中止基準に該当するまで継続することができる。試験中に患者が死亡した場合はいかなる場合も死亡症例報告書を提出しなければない。

2.5.2 試験成績

2.5.2.1 患者の内訳

患者の内訳を表 89に示す。

表 89 患者の内訳（FAS）

	バンデタニブ（100 mg） 例数（%）
登録例 [a]	22
バンデタニブ 100 mg/日投与例	19
バンデタニブ 100 mg/日非投与例 選択基準不適格 患者の意思	3 2 1
データカットオフ時点でバンデタニブ 100 mg/日投与を継続中であった患者	11 (57.9)
バンデタニブ 100 mg/日投与中止例 有害事象 病状の悪化 患者の意思	8 (42.1) 3 (15.8) 4 (21.1) 1 (5.3)
病勢進行後、任意のバンデタニブ 300 mg/日投与期に移行した患者	4 (21.1)
データカットオフ時点でバンデタニブ 100 mg/日投与の追跡調査を継続中であった患者 [b]	1 (5.3)
100 mg 投与後の試験中止例 患者の死亡 患者の意思	3 (15.8) 1 (5.3) 2 (10.5)
病勢進行後のバンデタニブ 300 mg/日投与を継続中であった患者	4 (100.0)
病勢進行後のバンデタニブ 300 mg/日投与を中止した患者 病状の悪化による中止	1 (25.0) 1 (25.0)
病勢進行後のバンデタニブ 300 mg/日投与を終了し、試験を継続している患者	3 (75.0)
病勢進行後のバンデタニブ 300 mg/日投与を終了し、試験を中止した患者 完了例	1 (25.0) 1 (25.0)

D4200C00068 試験の治験総括報告書 表 7 から引用
a 同意取得した患者数
b 病勢進行後にバンデタニブ 300 mg/日の投与を開始しなかった患者

2.5.2.2 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性

人口統計学的及びその他の基準値の特性を表 90に示す。

患者の 68.4%は男性であり、94.7%（18/19 例）が白人であった。平均年齢は 44.7 歳であった。

1 例を除く全例に転移性病変があった。多かった転移部位は肝臓、骨と運動器官、リンパ節及び呼吸器であった。RET 遺伝子変異は 19 例中 17 例に認められた。

表 90　人口統計学的及びその他の基準値の特性（FAS）

人口統計学的特性及びその他の基準値の特性（FAS）		バンデタニブ（100 mg） 19 例 [a]	
人口統計学的特性		例数	（%）
性別	男性	13	(68.4)
	女性	6	(31.6)
年齢（歳）	平均（標準偏差）	44.7	(14.1)
	範囲	22～79	
年齢層	18 歳以上 65 歳未満	17	(89.5)
	65 歳以上 75 歳未満	1	(5.3)
	75 歳以上	1	(5.3)
人種	白人	18	(94.7)
	その他	1	(5.3)
試験開始時の臨床的特性		例数	（%）
病期分類	IVA	1	(5.3)
	IVC	18	(94.7)
診断後経過年数（年）[b]	平均（標準偏差）	13	(10)
	範囲	5～33	
局所進行型疾患部位	合計	9	(47.4)
	リンパ節	7	(36.8)
	頸部	1	(5.3)
	その他の部位	1	(5.3)
転移部位	合計	18	(94.7)
	副腎	1	(5.3)
	骨と運動器官	8	(42.1)
	消化管	1	(5.3)
	肝臓系（胆嚢を含む）	16	(84.1)
	リンパ節	8	(42.1)
	頸部	4	(21.1)
	呼吸器	8	(42.1)
	その他の転移部位	1	(5.3)
MTC に対する前治療	抗癌剤	6	(31.6)
	放射線療法 [c]	4	(21.0)
	化学療法 [d]	2	(10.5)
関連所見			
MTC 家族歴	あり	14	(73.7)
	なし	3	(15.8)
	不明	2	(10.5)
内分泌学的分類	MEN 2a	17	(89.5)
	FMTC	1	(5.3)

表 90　人口統計学的及びその他の基準値の特性（FAS）

人口統計学的特性及びその他の基準値の特性（FAS）		バンデタニブ（100 mg）19 例 [a]	
	MEN 2b	1	(5.3)
RET 遺伝子変異	不明 [e]	2	(10.5)
	陽性	17	(89.5)
点変異の部位	- 618	2	(10.5)
	- 620	2	(10.5)
	- 634	9	(47.4)
	- 768	1	(5.3)
	- 918	1	(5.3)
	- その他（コドン 380）	1	(5.3)
	- その他（608）	1	(5.3)
試験開始時の WHO PS	(0) 制限なく活動できる	16	(84.2)
	(1) 歩行可能で、軽作業はできる	1	(5.3)
	(2) 日中の 50%以上はベッド外で過ごす	2	(10.5)
	(3) 日中の 50%以上をベッドか椅子で過ごす	0	
	(4) 全く動けない	0	

D4200C00068 試験の治験総括報告書　表 9 から引用
a　投与開始例
b　診断から投与開始までの期間（11 例）
c　1 例（患者番号 [redacted]）が姑息的放射線治療を受けた。
d　2 例とも 4 サイクルの化学療法を受けた。
e　RET 遺伝子突然変異検査結果がない患者では HMTC の診断は家族歴に基づいた。

2.5.2.3　有効性の結果

(a)　客観的奏効率（ORR）

データカットオフ（2008 年 1 月 31 日）時点で、最大解析対象集団（FAS）における客観的奏効（CR+PR）は 3 例に認められ、ORR は、15.8%（95%信頼区間：3.4～39.6%）であった（表 91 参照）。客観的奏効はいずれも治験薬投与期間中で認められた。

表 91　バンデタニブ 100 mg による客観的奏効率（FAS）

客観的奏効	判定（甲状腺癌）の内訳	バンデタニブ（100 mg）19 例	
		例数	（%）
奏効例	CR	0	
	PR	3	(15.8)
	合計	3	(15.8)
非奏効例	SD ≥8 weeks	12	(63.2)
	病勢進行	3	(15.8)

表 91　　バンデタニブ 100 mg による客観的奏効率（FAS）

客観的奏効	判定（甲状腺癌）の内訳	バンデタニブ（100 mg） 19 例 例数	（%）
	評価不能	1	(5.3)
	合計	16	(84.2)

D4200C00068 試験の治験総括報告書　表 10 から引用

(b)　　無増悪生存期間（PFS）

データカットオフ（2008 年 1 月 31 日）時点における病勢進行の要約を表 92に示す。

データカットオフ時点における病勢進行例は 5 例で、内訳は RECIST ガイドラインによる進行（PD）と判定された患者が 4 例（21.1%）、最終の RECIST 評価から 3 ヵ月以内の死亡が 1 例（5.3%）であった。非進行例は 14 例（73.7%）で、いずれも病勢進行はなく生存していた。データカットオフ時点では、追跡調査期間が不十分であったため、無増悪生存期間の中央値の推定値は算出できなかった。

表 92　　データカットオフ（2008 年 1 月 31 日）時点における病勢進行の要約（FAS）

病勢	イベント	バンデタニブ（100 mg） 19 例 例数	（%）
進行	病勢進行（RECIST）	4	(21.1)
	死亡 [a]	1	(5.3)
	合計	5	(26.3)
非進行	生存、進行なし	14	(73.7)
	死亡 [b]	0	
	追跡不能	0	
	合計	14	(73.7)

D4200C00068 試験の治験総括報告書　表 11 から引用
a　最後の評価可能な RECIST 判定後 3 カ月以内の死亡
b　最後の評価可能な RECIST 判定後 3 カ月以降の死亡

(c)　　病勢コントロール率（DCR）、奏効期間（DOR）、病勢コントロール期間

病勢コントロール率（DCR）は、RECIST ガイドラインに基づく最良総合効果が CR 又は PR 又は 24 週以上の SD の患者の割合と定義した。データカットオフ（2008 年 1 月 31 日）時点で、病勢コントロールは 13 例（68.4%）に認められた。

バンデタニブ 100 mg 投与例における奏効期間と病勢コントロール期間の要約を表 93に示す。

最初に奏効が得られた日からの奏効期間の中央値は 168 日、投与開始日からの奏効期間の中央値は 252 日であった。病勢コントロール期間の中央値は 256 日であった。

表 93　バンデタニブ 100 mg 投与例における奏効期間と病勢コントロール期間の要約（FAS）

項目	バンデタニブ（100 mg） 19 例
投与開始日から奏効が得られるまでの期間の中央値（日）	89
最初に奏効が得られた日からの奏効期間の中央値（日）	168
投与開始日からの奏効期間の中央値（日）	252
病勢コントロール期間の中央値（日）	256

D4200C00068 試験の治験総括報告書　表 12 から引用
データカットオフ（2008 年 1 月 31 日）時点のデータに基づく

(d)　WHO PS の変化

バンデタニブ 100 mg 投与例において PS の明らかな改善は認められなかった（D4200C00068 試験の治験総括報告書　表 11.2.7.2 参照）。

(e)　症候性下痢の改善

症候性奏効の評価可能な 19 例（ベースラインで便に関する異常あり）において奏効例は認められなかった（D4200C00068 試験の治験総括報告書　表 11.2.1.1.3 及び表 11.2.1.1.4 参照）。

(f)　生化学的反応（CTN と CEA の反応）

バンデタニブ 100 mg 投与例における客観的奏効と CTN 生化学的反応を表 94に示す。

奏効（ベースラインから 50%以上低下が 4 週以上持続）を示した患者は 3 例（15.8%）で認められた。

表 94　バンデタニブ 100 mg 投与例における客観的奏効と CTN 生化学的反応（FAS）

客観的奏効	生化学的反応（CTN）	バンデタニブ（100 mg） 19 例	
		例数	（%）
奏効	CR	0	
	PR	3	(15.8)
	合計	3	(15.8)
非奏効	SD	13	(68.4)
	病勢進行	2	(10.5)
	評価不能	1	(5.3)
	合計	16	(84.2)

D4200C00068 試験の治験総括報告書　表 13 から引用
データカットオフ（2008 年 1 月 31 日）時点のデータに基づく

バンデタニブ 100 mg 投与例における客観的奏効と CEA 生化学的反応を表 95に示す。

奏効（ベースラインから 50%以上低下が 4 週以上持続）を示した患者は 1 例（5.3%）で認められた。

表 95　バンデタニブ 100 mg 投与例における客観的奏効と CEA 生化学的反応（FAS）

客観的奏効	生化学的反応（CEA）	バンデタニブ（100 mg） 19 例	
		例数	（%）
奏効	CR	0	
	PR	1	(5.3)
	合計	1	(5.3)
非奏効	SD	11	(57.9)
	病勢進行	2	(10.5)
	評価不能	5	(26.3)
	合計	18	(94.7)

D4200C00068 試験の治験総括報告書　表 14 から引用

2.5.2.4　薬物動態の結果

外国人 MTC 患者 18 例において測定した血漿中バンデタニブ濃度（130 点）及び QTc 値（209 点）を用いて母集団薬物動態解析及び母集団薬物動態／薬力学解析を行った。

バンデタニブ 100 mg を 1 日 1 回反復投与したときの血漿中バンデタニブ濃度解析の結果、バンデタニブの血漿中濃度は 1 次吸収を伴う 1-コンパートメントモデルによく当てはまった。ベースモデルにおけるパラメータ推定値を表 96に示す。MTC 患者にバンデタニブを 100 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与した場合を仮定すると、定常状態における AUC 及び C_{max} はそれぞれ 8302.8 ±3161.9 ng·h/mL 及び 353.7 ±130.3 ng/mL と予測された。なお、症例数が限られるため、共変量の検討は行わなかった。

表 96　血漿中バンデタニブ濃度の 1 次吸収 1-コンパートメントモデルにおけるパラメータ推定値

パラメータ	推定値	推定誤差
母集団平均		
K_a（h^{-1}）	0.552	0.184
CL/F（L/h）	13.0	1.00
V_1/F（L）	3850	306
個体間変動		
$\omega^2(K_a)$	23.4	23.4
ω^2(CL/F)	0.0862	0.0469
$\omega^2(V_1/F)$	0.0587	0.0429
残差変動		
σ^2（指数誤差モデル）	0.0234	0.00516

D4200C00068 試験の母集団薬物動態／薬力学解析報告書　表 2 から引用（一部改変）

2.5.2.5 薬物動態-薬力学の関連性の検討

母集団薬物動態モデルを用いて予測された血漿中バンデタニブ濃度を用いて、QTc 間隔の薬物動態／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、QTc 間隔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。パラメータ推定値を表 97に示す。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。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。

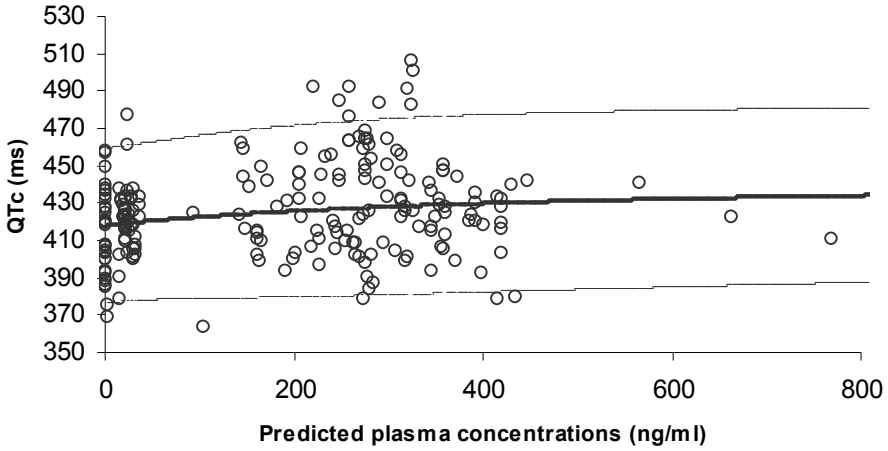


図 19　血漿中バンデタニブ濃度（予測値）に対する QTc 間隔（観測値）との関係

D4200C00068 試験の母集団薬物動態／薬力学解析報告書　図 13 から引用
○は QTc 間隔（観測値）を示し、図中の曲線は E_{max} モデルによる理論曲線（平均値及び 95%信頼区間）

表 97　QTc 間隔の E_{max} モデルにおけるパラメータ推定値

パラメータ	推定値	推定誤差
母集団平均		
Baseline（ms）	418	3.99
E_{max}（ms）	26.2	13.8
EC_{50}（ng/mL）	450	412
個体間変動		
ω^2(Baseline)	0.00155	0.000620
$\omega^2(E_{max})$	0.000000102	4.78
$\omega^2(EC_{50})$	3.55	11.8
残差変動		
σ^2（等誤差モデル）	176	23.4

D4200C00068 試験の母集団薬物動態／薬力学解析報告書　表 6 から引用（一部改変）

血漿中バンデタニブ濃度とバイオマーカー（血清中 CTN 及び CEA 濃度）との間に明確な相関は認められなかった。

2.5.2.6 安全性

2.5.2.6.1 曝露状況

データカットオフ（2008 年 1 月 31 日）時点の曝露状況を表 98に示す。

バンデタニブ 100 mg による平均全投与期間は 261.7 日（範囲：1～501 日）であった。バンデタニブの 100 mg と 300 mg 投与期間を合算した平均累積全投与期間は、278.5 日（範囲：1～501 日）であった。

表 98 バンデタニブの全般的な曝露状況（安全性解析対象集団）

曝露期間（日）	例数	19
全投与期間 [a]	平均（標準偏差）	261.7 (132.3)
	範囲	1～501
実投与期間 [b]	平均（標準偏差）	259.6 (133.7)
	範囲	1～501
用量別曝露期間（日）		
変更なし（100 mg バンデタニブ連日投与）	例数	19
	平均（標準偏差）	247.9 (141.2)
	範囲	1～501
減量（100 mg バンデタニブ隔日投与）	例数	2
	平均（標準偏差）	62.5 (6.4)
	範囲	58～67
投与一時中断	例数	4
	平均（標準偏差）	9.8 (6.2)
	範囲	4～18
変更なし（病勢進行後用量 300 mg バンデタニブ）	例数	4
	平均（標準偏差）	79.8 (80.2)
	範囲	14～177
累積曝露期間（100 mg /日期間+300 mg /日期間）	例数	19
全投与期間（日）[a]	平均（標準偏差）	278.5 (120.2)
	範囲	1～501
実投与期間（日）[b]	平均（標準偏差）	276.4 (122.1)
	範囲	1～501

D4200C00068 試験の治験総括報告書 表 17 から引用
a 全投与期間=（最後の投与日–最初の投与日+1）
b 実投与期間は全投与期間から投与中断期間を差し引いた期間

2.5.2.6.2 有害事象

有害事象の分類別発現例数を表 99に示す。

19 例中 18 例で有害事象が発現した。重篤な有害事象は死亡例 1 例を含む 4 例で報告された。3 例が有害事象によりバンデタニブ投与を中止した。CTCAE グレード 3 以上の有害事象は 6 例で報告された。

表 99　有害事象の分類別発現例数（安全性解析対象集団）

有害事象の分類	バンデタニブ（100 mg） 19 例 [a]	
	例数	（%）
有害事象発現例	18	(94.7)
重篤な有害事象（死亡を含む）	4	(21.1)
死亡に至る重篤な有害事象	1	(5.3)
有害事象によるバンデタニブ中止例	3	(15.8)
バンデタニブと関連ありと考えられる有害事象	17	(89.5)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	6	(31.6)
その他の重要な有害事象	2	(10.5)

D4200C00068 試験の治験総括報告書　表 18 から引用

a　同一分類の有害事象を複数回発現した場合、当該患者の当該分類での有害事象は 1 回として集計した。異なる分類の有害事象を複数回発現した場合、分類ごとに 1 回として集計した。

器官別大分類（SOC）別及び基本語（PT）別の有害事象発現例数を表 100に示す。

発現頻度の高かった有害事象の SOC（上位 5 つ）は皮膚および皮下組織障害、胃腸障害、全身障害および投与局所様態、感染症および寄生虫症及び筋骨格系および結合組織障害であった。

PT 別に発現頻度の高かった有害事象（3 例以上で発現）は、下痢 9 例（47.4%）、疲労 8 例（42.1%）、発疹 5 例（26.3%）、便秘 4 例（21.1%）、光線過敏性反応、悪心、背部痛及び食欲不振の各 3 例（15.8%）であった。

表 100　SOC 別及び PT 別の有害事象発現例数（安全性解析対象集団）

SOC / PT	有害事象 例数（%）	治験薬との関連性ありと判断された有害事象 例数（%）
有害事象発現例数	18 (94.7)	17 (89.5)
皮膚および皮下組織障害	14 (73.7)	12 (63.2)
発疹	5 (26.3)	4 (21.1)
光線過敏性反応	3 (15.8)	3 (15.8)
ざ瘡様皮膚炎	2 (10.5)	2 (10.5)
皮膚乾燥	2 (10.5)	1 (5.3)
ざ瘡	1 (5.3)	1 (5.3)
紅斑	1 (5.3)	1 (5.3)
そう痒症	1 (5.3)	1 (5.3)
紅斑性皮疹	1 (5.3)	1 (5.3)
斑状丘疹状皮疹	1 (5.3)	1 (5.3)
皮膚剥脱	1 (5.3)	1 (5.3)

表 100　SOC 別及び PT 別の有害事象発現例数（安全性解析対象集団）

SOC / PT	有害事象 例数（%）	治験薬との関連性ありと判断された有害事象 例数（%）
胃腸障害	13 (68.4)	11 (57.9)
下痢	9 (47.4)	8 (42.1)
便秘	4 (21.1)	1 (5.3)
悪心	3 (15.8)	2 (10.5)
腹痛	2 (10.5)	1 (5.3)
消化不良	2 (10.5)	1 (5.3)
鼓腸	2 (10.5)	1 (5.3)
口内乾燥	1 (5.3)	0
口腔内不快感	1 (5.3)	1 (5.3)
嘔吐	1 (5.3)	0
痔出血	1 (5.3)	0
全身障害および投与局所様態	12 (63.2)	8 (42.1)
疲労	8 (42.1)	5 (26.3)
無力症	2 (10.5)	2 (10.5)
インフルエンザ様疾患	1 (5.3)	0
倦怠感	1 (5.3)	1 (5.3)
粘膜障害	1 (5.3)	0
口渇	1 (5.3)	0
感染症および寄生虫症	7 (36.8)	3 (15.8)
毛包炎	2 (10.5)	2 (10.5)
鼻咽頭炎	2 (10.5)	0
気管支炎	1 (5.3)	0
せつ	1 (5.3)	1 (5.3)
爪囲炎	1 (5.3)	1 (5.3)
咽頭炎	1 (5.3)	0
足部白癬	1 (5.3)	0
上気道感染	1 (5.3)	0
筋骨格系および結合組織障害	7 (36.8)	2 (10.5)
背部痛	3 (15.8)	1 (5.3)
関節痛	2 (10.5)	0
筋痙縮	1 (5.3)	1 (5.3)
筋力低下	1 (5.3)	1 (5.3)
筋痛	1 (5.3)	0
頚部痛	1 (5.3)	0
運動性低下	1 (5.3)	0
代謝および栄養障害	5 (26.3)	5 (26.3)
食欲不振	4 (21.1)	4 (21.1)
低カルシウム血症	1 (5.3)	1 (5.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (26.3)	1 (5.3)

表 100　SOC 別及び PT 別の有害事象発現例数（安全性解析対象集団）

SOC / PT	有害事象 例数（%）	治験薬との関連性ありと判断された有害事象 例数（%）
咳嗽	1 (5.3)	0
発声障害	1 (5.3)	0
労作性呼吸困難	1 (5.3)	1 (5.3)
喀血	1 (5.3)	0
咽喉頭疼痛	1 (5.3)	0
嚥下性肺炎	1 (5.3)	0
上気道うっ血	1 (5.3)	0
臨床検査	4 (21.1)	2 (10.5)
体重減少	2 (10.5)	1 (5.3)
心電図 QT 延長	1 (5.3)	1 (5.3)
体重増加	1 (5.3)	0
神経系障害	4 (21.1)	2 (10.5)
頭痛	2 (10.5)	1 (5.3)
浮動性めまい	1 (5.3)	0
構語障害	1 (5.3)	0
錯感覚	1 (5.3)	1 (5.3)
精神障害	4 (21.1)	2 (10.5)
不安	2 (10.5)	0
不眠症	2 (10.5)	2 (10.5)
血管障害	4 (21.1)	3 (15.8)
高血圧	3 (15.8)	2 (10.5)
潮紅	1 (5.3)	1 (5.3)
腎および尿路障害	3 (15.8)	2 (10.5)
腎結石症	1 (5.3)	0
蛋白尿	1 (5.3)	1 (5.3)
腎不全	1 (5.3)	1 (5.3)
内分泌障害	2 (10.5)	2 (10.5)
甲状腺機能低下症	2 (10.5)	1 (5.3)
尿崩症	1 (5.3)	1 (5.3)
眼障害	2 (10.5)	1 (5.3)
結膜炎	1 (5.3)	0
複視	1 (5.3)	1 (5.3)
視覚障害	1 (5.3)	1 (5.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (10.5)	0
褐色細胞腫	2 (10.5)	0
生殖系および乳房障害	2 (10.5)	0
月経過多	1 (5.3)	0
勃起不全	1 (5.3)	0

表 100 SOC 別及び PT 別の有害事象発現例数（安全性解析対象集団）

SOC / PT	有害事象 例数（%）	治験薬との関連性ありと判断された有害事象 例数（%）
耳および迷路障害	1 (5.3)	1 (5.3)
片耳難聴	1 (5.3)	1 (5.3)

臨床的安全性 2.7.4.9 項付録表 44 から引用

CTCAE グレード 3 以上の SOC 別及び PT 別有害事象を表 101に示す。

CTCAE グレード 3 以上の有害事象は 6 例に認められ、PT 別に各 1 例の発現であった。これらの有害事象には嚥下性肺炎（死亡に至った重篤な有害事象）1 例、褐色細胞腫及び尿崩症（重篤な有害事象）の 1 例、筋力低下（投与中止した有害事象）1 例が含まれる。

表 101 CTCAE グレード 3 以上の SOC 別及び PT 別有害事象（安全性解析対象集団）

SOC / PT 有害事象 [a]	バンデタニブ（100 mg） 19 例 例数	（%）
CTCAE グレード 3 以上の有害事象発現例数（%）	6	(31.6)
筋骨格系および結合組織障害	2	(10.5)
筋力低下	1	(5.3)
筋痛	1	(5.3)
内分泌障害	1	(5.3)
尿崩症	1	(5.3)
眼障害	1	(5.3)
複視	1	(5.3)
視覚障害	1	(5.3)
臨床検査	1	(5.3)
心電図 QT 延長	1	(5.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(5.3)
褐色細胞腫	1	(5.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(5.3)
嚥下性肺炎	1	(5.3)
血管障害	1	(5.3)
高血圧	1	(5.3)

D4200C00068 試験の治験総括報告書 表 21 から引用
a 複数の CTCAE グレード 3 以上の有害事象を発現した患者は PT 分類ごとに集計した。

2.5.2.6.3 死亡、重篤な有害事象

データカットオフ（2008 年 1 月 31 日）時点で 1 例の死亡例が報告された（表 102参照）。

死亡例は 5[redacted] 歳のポリネシア系の女性（患者番号 [redacted]）で、病歴には背部痛、便秘、腹痛、甲状腺機能低下症及び悪心があり、試験組入れ時の WHO PS は 2 であった。バンデタニブ 100 mg 投与開始 135 日後に嚥下性肺炎のため死亡した。治験担当医師は治験薬との因果関係は関連なしと判断した。

死亡以外の重篤な有害事象の一覧を表 103に示す。

重篤な有害事象は 2 例が褐色細胞腫で 1 例が尿崩症であった。治験薬との因果関係は褐色細胞腫の 2 例では関連なし、尿崩症の 1 例では関連ありと判定された。

5[redacted] 歳の白人女性（患者番号 [redacted]）の褐色細胞腫は、CTCAE グレード 3 であり、摘出術のためバンデタニブの投与の中断を必要とした。もう 1 例の 2[redacted] 歳の白人男性（患者番号 [redacted]）の褐色細胞腫は、CTCAE グレード 1 であり、摘出術を受けたがバンデタニブの投与中断を必要としなかった。

尿崩症を発現した 1 例（患者番号 [redacted]）はバンデタニブ 100 mg 投与開始 57 日後に血清ナトリウム濃度が 153 mmol/L を示し、その後バンデタニブの投与を一時的中断した。輸液とデスモプレシンの投与が開始され、ナトリウム濃度は 146 mmol/L に正常化し、バンデタニブは減量（100 mg 隔日投与）で再開したが、18 日後に中止した。この患者はその後腎不全の有害事象のため試験を中止した（2.5.2.6.4項参照）。

表 102　死亡に至った重篤な有害事象

患者番号	投与内容	人種	性別／年齢（歳）	治験担当医師の報告用語	有害事象（PT）	重症度	重篤性	投与開始から有害事象発現までの期間（日）	最終投与から死亡までの期間（日）	治験薬投与と有害事象の関連性	処置	転帰
[redacted]	バンデタニブ 100 mg	その他	女性/5[redacted]	嚥下性肺炎	嚥下性肺炎	5	重篤	135	1	なし	中止	死亡

D4200C00068 試験の治験総括報告書　表 22 及び表 11.3.3.3.1.1 から引用

表 103　死亡以外の重篤な有害事象

患者番号	投与内容	人種	性別／年齢（歳）	治験担当医師の報告用語	有害事象（PT）	重症度	重篤性	投与開始から有害事象発現までの期間（日）	最終投与から有害事象発現までの期間（日）	治験薬投与と有害事象の関連性	処置	転帰
[redacted]	バンデタニブ 100 mg	白人	女性/5[redacted]	褐色細胞腫による副腎肥大	褐色細胞腫	3	重篤	70	1	なし	一時中断	回復
[redacted]	バンデタニブ 100 mg	白人	男性/2[redacted]	褐色細胞腫、外科的除去	褐色細胞腫	1	重篤	191	1	なし	なし	回復
[redacted]	バンデタニブ 100 mg	白人	男性/5[redacted]	尿崩症	尿崩症	4	重篤	59	1	あり	減量	未回復

D4200C00068 試験の治験総括報告書　表 23 及び表 11.3.4.3.1 から引用

表 104　死亡例の詳細

患者番号	[redacted]				
年齢/性別/人種	5[redacted]/女性/ポリネシア人				
病歴（既往歴）	褐色細胞腫				
治験薬の投与期間（日）[a]	135				
重篤区分	死亡・入院又は入院期間の延長が必要であるもの				
一次死因	誤嚥性肺炎				
重篤な有害事象	PT	発現期間[b]	重症度	因果関係	転帰
	嚥下性肺炎	135～NA	5	なし	死亡
治験薬の処置	中止				
その他の有害事象	発疹、口内乾燥、便秘、悪心、不安、嘔吐、咳嗽、粘膜障害、体重減少				
併用薬（重篤な有害事象発現前に併用）の一般名	Alfacalcidol、Esomeprazole Magnesium、Fludrocortisone、Hydrocortisone、Levothyroxine、Metoclopramide、Oxycodone Hydrochloride、Sodium Bicarbonate、Benzydamine Hydrochloride、Paraffin、Magnesium Hydroxide、Dexamethasone、Nadroparin Calcium、Oxazepam、Pantoprazole Sodium、Lactulose、Clavulanic Acid				

D4200C00068 試験の治験総括報告書　表 11.3.3.3.1..1 から引用
a　治験薬の投与期間（日）=投与終了日-投与開始日+1
b　投与開始日を 1 日目とする発現日～消失日

表 105　重篤な有害事象の詳細

患者番号	[redacted]				
年齢/性別/人種	5[redacted]/女性/白人				
病歴（既往歴）	なし				
治験薬の投与期間	投与継続中				
重篤区分	入院又は入院期間の延長が必要であるもの				
重篤な有害事象	PT	発現期間[b]	重症度	因果関係	転帰
	褐色細胞腫	70～72	3	なし	回復
治験薬の処置	中断				
その他の有害事象	疲労、消化不良、便秘、発疹、体重増加、下痢、上気道うっ血、腎結石症、咽喉頭疼痛、鼓腸				
併用薬（重篤な有害事象発現前）の一般名	Ascorbic Acid、Calcium、Hydrochlorothiazide、Levothyroxine、Paracetamol、Simvastatin、Tocopherol、Vitamins Nos、Calcium Carbonate、Phenoxybenzamine Hydrochloride、Azelastine Hydrochloride、Budesonide、Cetirizine Hydrochloride、Atenolol				

患者番号	[redacted]
年齢/性別/人種	2[redacted]男/白人
病歴（既往歴）	眼瞼結膜炎、十二指腸潰瘍、骨端離開
治験薬の投与期間	投与継続中

重篤区分	入院又は入院期間の延長が必要であるもの				
重篤な有害事象	PT	発現期間 [b]	重症度	因果関係	転帰
	褐色細胞腫	191～201	1	なし	回復
治験薬の処置	なし				
その他の有害事象	発疹				
併用薬（重篤な有害事象発現前）の一般名	Levothyroxine、Morphine				

患者番号	[redacted]				
年齢/性別/人種	5[redacted]/男/白人				
病歴（既往歴）	眼瞼下垂				
治験薬の投与期間（日）[a]	148				
重篤区分	医学的に重要な事象				
重篤な有害事象	PT	発現期間 [b]	重症度	因果関係	転帰
	尿崩症	59～NA	4	有	未回復
治験薬の処置	減量				
その他の有害事象	気分変化、紫斑、疲労、末梢性感覚ニューロパチー、甲状腺機能低下症、悪心、足部白癬、鼻咽頭炎、下痢、皮膚乾燥、関節痛、低カルシウム血症、腎不全、痔出血、浮動性めまい、頭痛、高血圧、インフルエンザ様疾患				
併用薬（重篤な有害事象発現前）の一般名	Alfacalcidol、Calcium Glubionate、Doxazosin Mesilate、Levothyroxine、Methylphenidate Hydrochloride、Metoprolol Tartrate				

D4200C00068 試験の治験総括報告書　表 11.3.4.3.1 から引用
a　治験薬の投与期間（日）=投与終了日-投与開始日+1
b　投与開始日を 1 日目とする発現日～消失日

2.5.2.6.4　治験薬の投与中止に至った有害事象及びその他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は 3 例で認められた。内訳は腎不全、嚥下性肺炎、筋力低下の各 1 例であった。

嚥下性肺炎の 1 例（患者番号 [redacted]）は死亡例として2.5.2.6.3項に要約を記載した。

腎不全のため試験を中止した 5[redacted]歳の白人男性（患者番号 [redacted]）は病歴に高血圧があり、複数の降圧剤の治療によりコントロールされていた。試験組入れ前に fluorouracil、streptozotocine、doxorubicine 及び temozolomide による化学療法を受けていた。組入れ時に CTCAE グレード 1 の血清クレアチニン増加及び比較的軽度のクレアチニンクリアランスの低下を認めた。バンデタニブ 100 mg 投与 14 日後に、血清クレアチニンは 188 μmol/L（CTCAE グレード 2）に増加し、その後試験期間を通じてのこのレベルの前後で推移した。バンデタニブ 100 mg 投与 64 日後に尿崩症（2.5.2.6.3項参照）が出現し、バンデタニブの投与を中断し、その後 100 mg を隔日投与で再開した。血圧は 2 種の降圧薬の治療を受けていたにもかかわらず、比較的高い値で推移し、92 日目には CTCAE グレード 3 相当のレベルに達した。血清クレアチニンは CTCAE グレード 2 を維持し、148 日目にバンデタニブの投与を中止した。尿検査では臨床的に有意な変化は試験期間を通じて認められなかった。

4[redacted]歳の白人男性（患者番号[redacted]）はバンデタニブ 100 mg 投与 147 日後に筋力低下のため試験を中止した。病歴には皮膚血管腫、精巣上体炎及び片頭痛があった。

2.5.2.6.5 臨床検査値

臨床検査値の変動は、試験前に両側副腎摘出術を受けた 1 例においてグレード 3 の低ナトリウム血症が観察されたが、その他は全て CTCAE グレード 1 又は 2 であった。

血液学的検査の平均値の変化は軽度で、臨床的に重要な変化は認められなかった（D4200C00068 試験の治験総括報告書　表 11.3.7.1.1 参照）。血液生化学検査の平均値の変化は TSH を除いて少なかった。クレアチニンの平均値及び中央値の軽度の上昇が試験の経過とともに認められたが、臨床的に意味のある傾向は認められなかった（D4200C00068 試験の治験総括報告書　表 11.3.7.1.1 参照）。TSH の平均値及び中央値が試験期間中増加したが、T4 は安定したレベルを維持した（D4200C00068 試験の治験総括報告書　表 11.3.7.2.1 参照）。

尿検査においては、2 例で尿潜血 3+となり、1 例で尿糖 3+となった以外は、検査値異常は認められなかった。

2.5.2.6.6 バイタルサイン・心電図

バイタルサインの臨床的に意味のある可能性がある変化を示した患者の割合を表 106に示す。

脈拍に関して高値（>95 bpm）が 5 例（26.3%）、ベースラインからの変化（>20 bpm）が 4 例（21.1%）に認められた。拡張期血圧に関して高値（>95 mmHg）が 7 例（36.8%）、ベースラインからの変化（>15 mmHg）が 12 例（63.2%）に認められた。収縮期血圧に関して高値（>160 mmHg）が 2 例（10.5%）、ベースラインからの変化（>30 mmHg）が 3 例（15.8%）に認められた。

表 106　バイタルサインの臨床的に意味のある可能性がある変化を示した患者の割合（安全性解析対象集団）

カテゴリー	バンデタニブ（100 mg） 19 例	
	例数	（%）
脈拍		
低値, <55 bpm	1	(5.3)
高値, >95 bpm	5	(26.3)
ベースラインからの変化 >20 bpm	4	(21.1)
拡張期血圧		
低値, <60 mmHg	2	(10.5)
高値, >95 mmHg	7	(36.8)
ベースラインからの変化 >15 mmHg	12	(63.2)
収縮期血圧		
低値, <100 mmHg	3	(15.8)
高値, >160 mmHg	2	(10.5)
ベースラインからの変化 >30 mmHg	3	(15.8)

D4200C00068 試験の治験総括報告書　表 27 から引用
bpm Beats per minute.

QTc のベースラインからの変化を表 107に示す。

QTc の延長が 1 例で認められたが、バンデタニブ投与の中断と減量により適切にコントロールされた（D4200C00068 試験の治験総括報告書　付録 12.2.5.1 参照）。

表 107　QTc のベースラインからの変化（安全性解析対象集団）

測定時期	バンデタニブ（100 mg）19 例					
	例数	平均	標準偏差	中央値	最小	最大
投与開始 7 日目	18	1.5	18.4	-2.3	-27.7	28
投与開始 14 日目	18	6.1	21.4	9.2	-25.7	37
投与開始 28 日目	18	12.3	19.6	16.5	-16.7	43.7
投与開始 56 日目	18	6.6	20.8	9	-42	40.7
投与開始 84 日目	18	6.6	20.4	5	-33.7	38.7
投与開始 168 日目	15	16.4	17.6	17.3	-15.7	42.3
投与開始 252 日目	11	7.6	17.4	9	-26.7	28.7

D4200C00068 試験の治験総括報告書　表 26 から引用

2.5.2.7　結論

- バンデタニブの 100 mg 投与は、局所進行又は転移性の遺伝性 MTC 患者に対し、15.8%（3/19 例）の患者で部分奏効が確認され、抗腫瘍効果を示した。
- バンデタニブの 100 mg 投与の有害事象のプロファイルは他のバンデタニブの臨床試験で既知のプロファイルと類似し、ほとんどの患者において忍容性は良好であった。

2.6 MTC 患者を対象とした第Ⅲ相試験（D4200C00088 試験）

2.6.1 試験方法

試験方法の概略を表 108に示す。

表 108 試験方法の概略（D4200C00088 試験）

項目	内容
治験の標題	局所進行又は転移性甲状腺髄様癌（MTC）患者を対象にバンデタニブ投与開始後 12 カ月以内にグレード 2 以上の有害事象が認められるまでの期間の割合（12 カ月の投与期間に対する）への患者支援プログラム [a] による効果を評価する国際多施設共同非盲検無作為化第Ⅲ相試験
治験の目的	主要目的： 局所進行又は転移性 MTC 患者において、バンデタニブ投与開始後 12 カ月以内に CTCAE グレード 2 以上の有害事象が認められるまでの期間の割合（12 カ月の投与期間に対する）について、患者支援プログラムによる短縮効果を検討する。 副次的目的： 局所進行又は転移性 MTC 患者におけるバンデタニブの安全性と忍容性に関する情報を収集する。
治験デザイン	国際共同、多施設、非盲検、無作為化
診断及び主要な組入れ基準	組織学的に局所進行又は転移性の MTC が確認され、WHO 又は ECOG（Eastern Cooperative Oncology Group）の PS が 0～2 で、標準的治療が適応されない 18 歳以上の MTC 患者（男女）
症例数	目標症例数：206 例 投与例数：205 例
使用薬剤及び用法・用量	バンデタニブは 1 日 1 回毎朝ほぼ同時刻に経口投与する。投与量はスクリーニング時のクレアチニンクリアランスが 50 mL/min 以上の患者では 300 mg（100 mg 錠 3 錠）、クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満の患者では 200 mg（100 mg 錠 2 錠）とした。
投与期間	組入れ患者は中止基準に該当しない限り 52 週追跡調査した。投与 52 週完了時に試験終了（バンデタニブ投与を受けない）とするか治療を継続するかの選択をした。試験終了を選択した患者は投与終了 60 日後に有害事象/重篤な有害事象の追跡調査を行うために来院した。この追跡調査を受けた患者は完了例とした。 治療継続を希望した患者はその後 13 週毎に来院し（Visit 10 以降）、重篤な有害事象の確認及び治験薬の提供を受けた。
評価項目	主要評価項目： 患者支援プログラムの有無による CTCAE グレード 2 以上の有害事象が少なくとも 1 回発現するまでの時間の割合 副次評価項目： 有害事象、バイタルサイン、臨床的に重要な臨床検査値異常及び心電図異常（QTc を含む）
解析方法	統計解析は組み入れられたすべての患者が本治験を終了するかあるいは 52 週に達した時点で行われた。主要評価項目は患者支援プログラムの有無によるバンデタニブ投与開始後 12 カ月以内に CTCAE グレード 2 以上の有害事象が発現するまでの期間の割合の比較であった。主要評価項目の解析は二標本 t 検定が使われた。
治験実施施設	20 カ国 33 施設
治験期間	2011 年 2 月 25 日～2013 年 4 月 26 日（データカットオフ日）

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

2.6.2 試験成績

2.6.2.1 患者の内訳

本試験では 205 例の患者が、バンデタニブ 300 mg+患者支援プログラム群又はバンデタニブ 300 mg 群に 1:1 の比率で無作為に割付けられた。205 例全例がバンデタニブ 300 mg+患者支援プログラム又はバンデタニブ 300 mg による治療を受けた。そのうち、155 例（75.6%）は 12 カ月の治療を完了し、50 例（24.4%）が 12 カ月以内に治療を中止した。中止理由の内訳は原疾患である MTC の悪化 27 例（13.2%）、その他 10 例（4.9%）、有害事象 7 例（3.4%）、患者の意思 4 例（2.0%）などであった。バンデタニブ 300 mg+患者支援プログラム群に割り付けられた 103 例中 1 例は適格性基準を満たさないことが判明したため患者支援プログラムに参加しなかった。

表 109 患者の内訳（全患者）

内訳	バンデタニブ+患者支援プログラム群 例数（%）	バンデタニブ群 例数（%）	合計 例数（%）
登録例 [a]			217
無作為割付例	103 (100.0)	102 (100.0)	205 (100.0)
非無作為割付例			12
有害事象			1
適格性不適合			11
最大解析対象集団	103 (100.0)	102 (100.0)	205 (100.0)
治験薬投与例	103 (100.0)	102 (100.0)	205 (100.0)
12 カ月間の治験薬投与例 [b]	78 (75.7)	77 (75.5)	155 (75.6)
治験薬投与中止例（12 カ月間の投与未完了）[b]	25 (24.3)	25 (24.5)	50 (24.4)
患者の意思	2 (1.9)	2 (2.0)	4 (2.0)
有害事象	6 (5.8)	1 (1.0)	7 (3.4)
重大な治験実施計画書からの逸脱	0	1 (1.0)	1 (0.5)
原疾患の悪化	11 (10.7)	16 (15.7)	27 (13.2)
追跡不能	0	1 (1.0)	1 (0.5)
その他	6 (5.8)	4 (3.9)	10 (4.9)
患者支援プログラム参加例 [c]	102 (99.0)	0	102 (49.8)
試験継続例 [d]	55 (53.4)	55 (53.9)	110 (53.7)
試験完了例 [e]	15 (14.6)	16 (15.7)	31 (15.1)
試験中止例 [f]	33 (32.0)	31 (30.4)	64 (31.2)
患者の意思	3 (2.9)	6 (5.9)	9 (4.4)
組入れ基準不適格	1 (1.0)	0	1 (0.5)
死亡	16 (15.5)	11 (10.8)	27 (13.2)

表 109　患者の内訳（全患者）

内訳	バンデタニブ+患者支援プログラム群 例数（%）	バンデタニブ群 例数（%）	合計 例数（%）
有害事象	4 (3.9)	2 (2.0)	6 (2.9)
重大な治験実施計画書からの逸脱	0	1 (1.0)	1 (0.5)
追跡不能	0	1 (1.0)	1 (0.5)
その他	9 (8.7)	10 (9.8)	19 (9.3)

D4200C00088 試験の治験総括報告書　表 5 から引用
a　同意取得例
b　割合は治験薬投与例数から算出
c　少なくとも 1 回患者支援プログラムでの連絡が可能であった患者
d　52 週を超えて、バンデタニブ投与を継続した患者
e　52 週以降の来院を完了した患者
f　52 週完了以前に試験を中止した患者

2.6.2.2　人口統計学的及びその他の基準値の特性

人口統計学的及びその他の基準値の特性を表 110に示す。

本試験に参加した患者は、人口統計学的及びその他の基準値は目標集団の特性と類似しており、典型的な局所進行又は転移性 MTC 患者をほぼ代表する集団であると考えられた。

人口統計学的特性は 2 投与群間で均衡がとれていた。WHO/ECOG PS は全患者が 0～2 の間に分布し両群間に偏りはみられなかった。

表 110　人口統計学的及びその他の基準値の特性（FAS）

特性		バンデタニブ+患者支援プログラム群 103 例	バンデタニブ群 102 例	合計 205 例
年齢（歳）	平均	53.0	50.8	51.9
	標準偏差	14.34	13.47	13.93
	中央値	55.0	51.5	53.0
	最小	23	20	20
	最大	77	77	77
年齢層 例数（%）	18 歳以上 40 歳未満	23 (22.3)	21 (20.6)	44 (21.5)
	40 歳以上 65 歳未満	52 (50.5)	65 (63.7)	117 (57.1)
	65 歳以上 75 歳未満	22 (21.4)	15 (14.7)	37 (18.0)
	75 歳以上	6 (5.8)	1 (1.0)	7 (3.4)
性別　例数（%）	男性	66 (64.1)	64 (62.7)	130 (63.4)
	女性	37 (35.9)	38 (37.3)	75 (36.6)
人種　例数（%）	白人	84 (81.6)	87 (85.3)	171 (83.4)
	アジア人	19 (18.4)	15 (14.7)	34 (16.6)

表 110　人口統計学的及びその他の基準値の特性（FAS）

特性		バンデタニブ+患者支援プログラム群 103 例	バンデタニブ群 102 例	合計 205 例
民族　例数（%）	ヒスパニック又はラテンアメリカ系	5 (4.9)	5 (4.9)	10 (4.9)
	アジア人（中国人と日本人以外）	11 (10.7)	7 (6.9)	18 (8.8)
	中国人	8 (7.8)	8 (7.8)	16 (7.8)
	上記以外	79 (76.7)	82 (80.4)	161 (78.5)
WHO/ECOG PS 例数（%）	(0) 制限なく活動できる	72 (69.9)	72 (70.6)	144 (70.2)
	(1) 歩行可能で、軽作業はできる	27 (26.2)	28 (27.5)	55 (26.8)
	(2) 日中の 50%以上はベッド外で過ごす	4 (3.9)	2 (2.0)	6 (2.9)
	(3) 日中の 50%以上をベッドか椅子で過ごす。	0	0	0
	(4) 全く動けない	0	0	0
体重（kg）	平均	71.84	70.31	71.08
	標準偏差	20.399	15.745	18.204
	中央値	67.00	68.50	68.00
	最小	36.0	37.0	36.0
	最大	138.0	118.0	138.0
身長（cm）	平均	171.11	170.99	171.05
	標準偏差	10.758	8.897	9.843
	中央値	171.00	170.00	171.00
	最小	146.0	154.0	146.0
	最大	198.0	198.0	198.0
BMI（kg/m^2）	平均	24.29	23.93	24.11
	標準偏差	5.464	4.466	4.978
	中央値	23.47	23.65	23.53
	最小	12.6	14.1	12.6
	最大	42.6	37.2	42.6

D4200C00088 試験の治験総括報告書　表 6、7 及び 8 から引用

2.6.2.3　安全性の結果

2.6.2.3.1　曝露状況

バンデタニブの曝露期間の概要を表 111に示す。

バンデタニブ 300 mg+患者支援プログラム群の曝露期間の平均（全投与期間：14.84 カ月、実投与期間：14.13 カ月）はバンデタニブ 300 mg 群（全投与期間：14.36 カ月、実投与期間：13.87 カ月）と比べ数値的に長かった。

表 111　曝露期間（安全性解析対象集団）

曝露期間（月）		バンデタニブ+患者支援プログラム群 102 例	バンデタニブ群 103 例	合計 205 例
全投与期間（月）[a]	平均	14.84	14.36	14.60
	標準偏差	6.464	6.774	6.610
	中央値	14.21	13.27	13.50
	最小	0.3	0.1	0.1
	最大	25.2	25.4	25.4
	全投与期間の合計（年）	126.1	123.3	249.4
実投与期間（月）[b]	平均	14.13	13.87	14.00
	標準偏差	6.321	6.806	6.554
	中央値	13.55	13.14	13.24
	最小	0.3	0.1	0.1
	最大	24.2	24.9	24.9
	全投与期間の合計（年）	120.1	119.0	239.2
開始用量維持期間（月）[c]	平均	8.61	9.31	8.96
	標準偏差	7.096	7.746	7.420
	中央値	7.01	7.23	7.13
	最小	0.1	0.1	0.1
	最大	22.6	24.1	24.1
	全投与期間の合計（年）	73.1	79.9	153.0

D4200C00088 試験の治験総括報告書　表 9 から引用
a　全投与期間=（最後の投与日–最初の投与日+1）/（365.25/12）
b　実投与期間は、全投与期間から投与中断期間を差し引いた期間
c　開始用量維持期間は、割り当てられた用量を維持した期間

2.6.2.3.2　有害事象

主要評価項目は、局所進行又は転移性 MTC 患者において、バンデタニブ投与開始後 12 カ月以内に CTCAE グレード 2 以上の有害事象が発現するまでの時間の割合（12 カ月の投与期間に対する）について、患者支援プログラムの影響を検討することであった。

CTCAE グレード 2 以上の有害事象が発現するまでの時間の割合を表 112に示す。

バンデタニブ 300 mg+患者支援プログラム群の CTCAE グレード 2 以上の有害事象が発現するまでの時間の割合の平均（標準偏差）は 51.65（35.548）で、バンデタニブ群の 45.19（36.347）に比べて高かったが、統計学的な有意差はなかった（T 統計量：1.29; 95%信頼区間：-3.44～16.37%; p 値：0.199）。この群間の差にはバンデタニブ 300 mg+患者支援プログラム群では患者と頻繁に確認の連絡を取りあったことによるバイアスの影響が考えられる。

表 112　CTCAE グレード 2 以上の有害事象が発現するまでの時間の割合（安全性解析対象集団）

投与群	例数	標本平均	T 統計量	95%信頼区間	p 値（両側）
バンデタニブ+患者支援プログラム群	102	51.65	1.29	-3.44～16.37	0.199
バンデタニブ群	103	45.19			

D4200C00088 試験の治験総括報告書　表 12 から引用
バンデタニブ投与開始後 12 カ月以内に CTCAE グレード 2 以上の有害事象を発現するまでの時間の割合。12 カ月より前にバンデタニブの投与を中止した場合は、実際のバンデタニブの投与期間に対する CTCAE グレード 2 以上の有害事象を発現するまでの時間の割合で計算した。

有害事象の要約を表 113に示す。

少なくとも 1 件以上の有害事象を発現した患者数（発現率）は、バンデタニブ 300 mg+患者支援プログラム群では 101 例（99.0%）であり、バンデタニブ 300 mg 群で 93 例（90.3%）と比べて多かった。

有害事象を発現した 194 例中、179 例（87.3%）にバンデタニブと関連ありと判断された有害事象が発現した。CTCAE グレード 3 以上の有害事象が発現した患者数は、バンデタニブ 300 mg+患者支援プログラム群 54 例（52.9%）でバンデタニブ 300 mg 群 47 例（45.6%）より多かった。死亡に至った有害事象は 6 例（2.9%）で報告された。重篤な有害事象は 57 例（27.8%）で報告され、そのうち 21 例（10.2%）がバンデタニブと関連ありと考えられた。11 例（5.4%）が有害事象のため投与を中止した。バンデタニブの減量及び投与中断に至った有害事象はそれぞれ 77 例（37.6%）及び 50 例（24.4%）であった。

表 113　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

有害事象の分類	バンデタニブ+患者支援プログラム群 102 例 例数（%）	バンデタニブ群 103 例 例数（%）	合計 [a] 205 例 例数（%）
有害事象発現例	101 (99.0)	93 (90.3)	194 (94.6)
バンデタニブと関連ありと考えられる有害事象 [b]	91 (89.2)	88 (85.4)	179 (87.3)
CTCAE グレード 2 以上の有害事象	90 (88.2)	83 (80.6)	173 (84.4)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	54 (52.9)	47 (45.6)	101 (49.3)
CTCAE グレード 3 以上のバンデタニブと関連ありと考えられる有害事象 [b]	40 (39.2)	32 (31.1)	72 (35.1)
死亡に至る有害事象	4 (3.9)	2 (1.9)	6 (2.9)
バンデタニブと関連ありと考えられる死亡に至る有害事象 [b]	0	0	0
重篤な有害事象（死亡を含む）	27 (26.5)	30 (29.1)	57 (27.8)
バンデタニブと関連ありと考えられる重篤な有害事象（死亡を含む） [b]	10 (9.8)	11 (10.7)	21 (10.2)
有害事象によるバンデタニブ中止	8 (7.8)	3 (2.9)	11 (5.4)
有害事象によるバンデタニブ減量	41 (40.2)	36 (35.0)	77 (37.6)

表 113　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

有害事象の分類	バンデタニブ+患者支援プログラム群 102 例 例数（%）	バンデタニブ群 103 例 例数（%）	合計 [a] 205 例 例数（%）
有害事象によるバンデタニブ投与中断	24 (23.5)	26 (25.2)	50 (24.4)

D4200C00088 試験の治験総括報告書　表 14 から引用
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 回として集計した。
b　治験担当医師による判断
有害事象は、試験開始時に発現していた有害事象、試験開始から最終投与後 60 日間に発現した有害事象を含む。
12 カ月間の試験期間後は新たな重篤な有害事象のみを収集した。

頻度の高かった CTCAE グレード 2 以上の有害事象（バンデタニブ 300 mg+患者支援プログラム群 vs バンデタニブ群）は高血圧（33.3% vs 23.3%）、下痢（26.5% vs 24.3%）及びざ瘡様皮膚炎（11.8% vs 9.7%）であった（D4200C00088 試験の治験総括報告書　表 11.3.2.7 参照）。

発現率が高かった有害事象は、下痢（51.7%）、高血圧（33.7%）、発疹（24.9%）及び悪心（22.0%）であった（表 114参照）。これらの事象は、バンデタニブの既知の安全性プロファイル及び VEGFR 及び EGFR 阻害剤の薬理作用とほぼ一致するものであった。

表 114　いずれかの投与群で 10%を越える患者で発現した有害事象発現例数（%）（安全性解析対象集団）

MedDRA 基本語（PT）	バンデタニブ+患者支援プログラム群 102 例 例数（%）	バンデタニブ群 103 例 例数（%）	合計 205 例 例数（%）
有害事象発現例数	101 (99.0)	93 (90.3)	194 (94.6)
下痢	58 (56.9)	48 (46.6)	106 (51.7)
高血圧	37 (36.3)	32 (31.1)	69 (33.7)
発疹	26 (25.5)	25 (24.3)	51 (24.9)
悪心	26 (25.5)	19 (18.4)	45 (22.0)
ざ瘡様皮膚炎	22 (21.6)	22 (21.4)	44 (21.5)
疲労	18 (17.6)	17 (16.5)	35 (17.1)
食欲減退	13 (12.7)	19 (18.4)	32 (15.6)
甲状腺機能低下症	15 (14.7)	15 (14.6)	30 (14.6)
低カルシウム血症	13 (12.7)	16 (15.5)	29 (14.1)
無力症	12 (11.8)	13 (12.6)	25 (12.2)
体重減少	12 (11.8)	11 (10.7)	23 (11.2)
光線過敏性反応	13 (12.7)	8 (7.8)	21 (10.2)
頭痛	12 (11.8)	8 (7.8)	20 (9.8)
嘔吐	9 (8.8)	11 (10.7)	20 (9.8)
皮膚乾燥	7 (6.9)	12 (11.7)	19 (9.3)
蛋白尿	11 (10.8)	8 (7.8)	19 (9.3)

D4200C00088 試験の治験総括報告書　表 15 から引用

有害事象は、試験開始時に発現していた有害事象、試験開始から最終投与後 60 日間に発現した有害事象を含む。
12 カ月間の試験期間後は新たな重篤な有害事象のみを収集した。

2.6.2.3.3 死亡

27 例（13.2%）が本試験のデータカットオフ時点までに死亡した。そのうち 21 例（10.2%）は、治験担当医師により原疾患である MTC によるものであると判断された。5 例（2.4%）は有害事象による死亡であり、1 例（0.5%）は治験担当医師により原疾患及び有害事象による死亡と判断された（D4200C00088 試験の治験総括報告書　表 17 参照）。両群とも死亡の第一要因は MTC であった。いずれの群でも治験担当医師によりバンデタニブとの関連ありと判断された死亡例はなかった。

2.6.2.3.4 重篤な有害事象

57 例（27.8%）が試験期間中に少なくとも 1 件の重篤な有害事象（転帰が死亡である事象を含む）を発現した。この内訳は、バンデタニブ 300 mg+患者支援プログラム群 27 例（26.5%）、バンデタニブ群 30 例（29.1%）であった。最も多く認められた重篤な有害事象は高血圧であった（バンデタニブ 300 mg+患者支援プログラム群 2 例［2.0%］、バンデタニブ群 2 例［1.9%］）（D4200C00088 試験の治験総括報告書　表 19 参照）。

2.6.2.3.5 有害事象による中止

11 例（5.4%）が試験期間中に有害事象のためバンデタニブの投与を中止した。この内訳は、バンデタニブ 300 mg+患者支援プログラム群 8 例（7.8%）、バンデタニブ群 3 例（2.9%）であった。投与中止に至った有害事象は心筋梗塞 2 例（1.0%）、鉄欠乏性貧血、眼瞼浮腫、大腸穿孔、血中クレアチニン増加、心電図 QT 延長、悪液質、前兆を伴う片頭痛、呼吸困難及び慢性腎不全各 1 例（0.5%）であった（D4200C00088 試験の治験総括報告書　表 20 参照）。

2.6.2.3.6 臨床検査値、バイタルサイン・心電図

本治験で認められた臨床的に重要な臨床検査値異常、バイタルサイン異常及び心電図変化は、バンデタニブの既知の安全性プロファイルと一致していた。

2.6.2.4 結論

- 本治験の主要目的である、局所進行又は転移性 MTC 患者を対象に、バンデタニブ投与開始後 12 カ月以内に CTCAE グレード 2 以上の有害事象が認められるまでの期間の割合（12 カ月の投与期間に対する）への、患者支援プログラムによる短縮効果を示すことはできず、主要目的を達成することはできなかった。
- CTCAE グレード 2 以上の有害事象が認められるまでの期間の割合（12 カ月の投与期間に対する）はバンデタニブ 300 mg+患者支援プログラム群でバンデタニブ群に比べてわずかに高かったが、この差は統計学的に有意ではなかった。
- 有害事象の発現率は概ね両投与群で類似していた。いくつかの有害事象の発現率がバンデタニブ 300 mg+患者支援プログラム群でバンデタニブ群に比べて高かったのは、バンデタニブ 300 mg+患者支援プログラム群では患者と頻繁に確認の連絡を取りあったことによるバイアスの影響が考えられる。

- 本試験における有害事象のプロファイルはバンデタニブの既知の安全性プロファイル及び VEGFR/EGFR 阻害剤としての薬理作用と概ね一致していた。頻度の高かった有害事象は、下痢、高血圧、発疹及び悪心であった。これらの有害事象は標準的治療、投与量減量、中断又は中止により管理可能であった。

2.7 悪性腫瘍患者を対象とした海外第Ⅰ相臨床試験（D4200C00001 試験）

2.7.1 試験方法

試験方法の概略を表 115に示した。

表 115 試験方法の概略（D4200C00001 試験）

項目	内容
治験の課題	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
治験の目的	主要目的： バンデタニブを用量漸増単回経口投与したとき、及び腫瘍が進行するまで連日経口投与したときの忍容性及び毒性を評価することであった。 副次的目的： • 進行悪性腫瘍患者に単回投与及び反復投与したときのバンデタニブの薬物動態を検討する。 • 最大耐量（MTD）を明らかにする。 • 生物学的活性を確認し、生物学的な最小活性量を明らかにするために、活性の代替マーカーに対するバンデタニブの影響を検討する。 • バンデタニブの抗腫瘍活性を、客観的測定値（腫瘍の大きさ及び血清腫瘍マーカー）で評価する。 • 特定の患者集団を対象とし、各用量段階でバンデタニブの生物学的効果を MRI により評価する。
治験デザイン	非盲検、用量漸増
対象	他の治療法が奏効しない、又は標準的な治療法が存在しない悪性腫瘍患者
症例数	計画時：最大 100 例 割付例数：77 例（バンデタニブ 50 mg 群 9 例、100 mg 群 19 例、200 mg 群 8 例、300 mg 群 25 例、500 mg 群 8 例、600 mg 群 8 例）
治験薬	被験薬：バンデタニブ 25 mg 錠、100 mg 錠及び 200 mg 錠
用法・用量	各用量レベルでまず 3 例以上に投与し、治験の中間結果に基づき例数を 8～10 例に増やして用量群を拡大した。当該用量群の被験者全例が用量制限毒性（DLT）を発現せずに 28 日間の連日投与を完了した場合、次の用量レベルに移行した。DLT が発現した場合、投与を中止して支持療法を開始した。21 日以内に毒性が十分解消した場合、中止前と同量で投与再開してよいこととした。本試験では予定していた用量レベルすべては投与せず、実際に投与したのはバンデタニブ 50 mg、100 mg、200 mg、300 mg、500 mg 及び 600 mg であった。同一被験者での増量はしなかった。
投与期間	サイクル 0 では単回投与後 7 日間被験者を観察した。サイクル 1 では 28 日間投与した。サイクル 2 以降は各サイクルの投与期間を 28 日間とし、被験者にとって有益であり、かつ腫瘍進行が確認されない限り投与を継続した。ただし、腫瘍進行が確認されても、バンデタニブの投与が被験者にとって有益であると治験担当医師が判断した場合は、治験依頼者と協議のうえ継続可能とした。

表 115 試験方法の概略（D4200C00001 試験）

項目	内容
評価項目	主要評価項目： • サイクル 0 完了後及び 28 日間の連日投与後の有害事象（DLT を含む） 副次的評価項目： • バンデタニブの薬物動態パラメータ：初回投与後（サイクル 0）の C_{max}、t_{max}、$t_{½}$、AUC 及び AUC_{0-24} • バンデタニブの薬物動態パラメータ：反復投与後（サイクル 1）の C_{max}、t_{max}、AUC_{0-24} 及び C_{min} • 活性の臨床的評価及び生物学的評価 • 臨床的な評価及び放射線画像診断による腫瘍縮小効果 安全性： • 病歴、身体所見、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン
解析方法	安全性データについて検定を用いた統計解析は行わなかった。安全性の結果は、用量漸増期及び用量拡大期の両期、並びに全サイクルの安全性データを併合した。有害事象は用量別に示し、用量を変更した場合は当該有害事象発現時点で投与していた用量で示した。バイタルサイン、臨床検査及び尿検査のデータは、一覧表と要約表で示した。薬物動態データ（C_{max}、C_{min}、AUC_{0-24}、AUC、$t_{½}$及び t_{max}）は一覧表と記述統計による要約表で示した。血清腫瘍マーカーのデータは一覧表と要約表で示した。放射線画像診断による腫瘍縮小効果は、用量別に算出して記述統計量で要約した。無増悪期間は Kaplan-Meier 法により推定し、一覧表で示した。バンデタニブの生物学的効果は、奏効率（固形がんの治療効果判定基準［RECIST］を使用）、無増悪期間、また適宜その他の評価尺度により評価し、記述統計量を求めた。
治験実施施設	米国及びオーストラリア 6 施設
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（データカットオフ日）

2.7.2 試験成績

2.7.2.1 症例の内訳

本試験には 77 例を組み入れた。データカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で，2 例を除く全例がすでに治験を中止していた。この 2 例は、データカットオフ以降に病勢進行のため治験を中止した。症例の内訳及び人口統計学的特性を表 116に示した。

表 116 症例の内訳及び人口統計学的特性

		バンデタニブの用量[a]						
		合計 77 例	50 mg 9 例	100 mg 19 例	200 mg 8 例	300 mg 25 例	500 mg 8 例	600 mg 8 例
人口統計学的特性								
性別 例数 (%)	男性	44 (57.1)	5 (55.6)	12 (63.2)	4 (50.0)	15 (60.0)	5 (62.5)	3 (37.5)
	女性	33 (42.9)	4 (44.4)	7 (36.8)	4 (50.0)	10 (40.0)	3 (37.5)	5 (62.5)
年齢 (歳)	平均値 (標準偏差)	55.3 (11.5)	61.8 (9.0)	56.6 (12.5)	45.6 (9.6)	57.7 (11.2)	51.6 (11.2)	50.6 (8.3)
	範囲	28-82	48-78	28-75	31-61	37-82	35-68	40-66

表 116　症例の内訳及び人口統計学的特性

		バンデタニブの用量 [a]						
		合計 77 例	50 mg 9 例	100 mg 19 例	200 mg 8 例	300 mg 25 例	500 mg 8 例	600 mg 8 例
人種 例数 (%)	アフリカ系カリブ人	5 (6.5)	0	2 (10.5)	0	3 (12.0)	0	0
	アジア系	2 (2.6)	0	0	0	1 (4.0)	0	1 (12.5)
	白人	66 (85.7)	9 (100.0)	16 (84.2)	7 (87.5)	19 (76.0)	8 (100.0)	7 (87.5)
	東洋人	1 (1.3)	0	1 (5.3)	0	0	0	0
	その他	3 (3.9)	0	0	1 (12.5)	2 (8.0)	0	0
BMI (kg/m^2)	平均値	26.9	26.8	26.1	26.2	27.3	28.3	27.0
	(標準偏差)	(5.4)	(4.1)	(4.7)	(4.9)	(6.1)	(8.1)	(4.5)
	範囲	18-45	20-35	18-38	20-34	19-44	22-45	20-32
身長 (cm)	平均値	170.2	168.2	168.5	172.9	173.0	168.5	166.6
	(標準偏差)	(9.0)	(7.8)	(9.6)	(9.0)	(8.9)	(10.4)	(6.6)
	範囲	150-185	159-183	150-182	159-185	155-185	153-183	157-178
体重 (kg)	平均値	78.2	75.8	75.2	78.7	81.5	81.3	74.7
	(標準偏差)	(20.2)	(10.8)	(20.3)	(17.9)	(23.3)	(27.2)	(14.7)
	範囲	41-147	55-91	41-125	59-106	51-147	50-139	53-95
内訳 [b]								
治験中止理由								
有害事象		5	0	0	0	2	2	1
原疾患に関連する症候の進行		61	9	18	8	19	4	3
同意撤回		3	0	0	0	2	1	0
継続中		2	0	1	0	1	0	0
その他の理由		6	0	0	0	1	1	4

a　開始用量で層別化
b　20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点で、2 例を除く全例がすでに治験を中止
D4200C00001 試験の治験総括報告書 表 S1 から引用

2.7.2.2　有効性の結果

バンデタニブ 50 mg 及び 100 mg 投与では、評価可能例における PD 例と SD 例の比率はほぼ等しかった。バンデタニブ 300 mg 及び 500 mg 用量群では、SD 例が PD 例より多かった。投与例数が最も多かったバンデタニブ 300 mg 用量群では、SD 例 11 例（44%）に対し PD 例は 7 例（28%）であった。バンデタニブのいずれの用量でも、無増悪期間に関して明らかな傾向はなかった。

治験の前後で血清腫瘍マーカーを測定した被験者のうち、7 例ではマーカー値に変化がなかったが、残る全例で治験開始前より値が上昇していた。創傷部血管新生の探索的解析において、バンデタニブは 100～600 mg の用量範囲で創傷治癒を遅らせた。

2.7.2.3　薬物動態の結果

バンデタニブの吸収は緩徐かつ長期にわたり、個体別 t_{max} は投与後 2～24 時間であった。同一用量でも曝露量の個体間変動が大きく、AUC の変動係数は 57～176%であった。消失半減期は長く、7 日間に亘って頻回採血した検体に基づくと 5 日以上と推定された。半減期が長いことから 1 日 1 回投与時に血漿中バンデタニブ濃度で約 10 倍の顕著な蓄積が認められ、またバンデタニブの曝露が定常状態に達するには 28 日以上かかった。

母集団薬物動態解析では、血漿中バンデタニブ濃度は吸収過程に時間的遅れ（ラグ時間）を考慮した 1 次吸収及び 1 次消失を伴う 2-コンパートメントモデルに最も良く当てはまった。同モデルによる消失半減期は 237 時間近く、すなわち 10 日近くとなったが、これはクリアランスが遅れ、かつ分布容積が大きいためであった。QTc 間隔と血漿中バンデタニブ濃度（Cp）の間に QTc＝ベースライン値＋0.0211*Cp という直線関係が認められた。

2.7.2.4　安全性の結果

バンデタニブ投与期間は 21 例（27%）で 3 カ月を超え、6 例（7.8%）で 6 カ月を超えた。最長投与期間は 421 日間であった。大部分の有害事象の初発時期は初回投与期間の終了より前であり、安全性プロファイルに経時的変化は認められなかった。

有害事象の分類別発現例数を表 117に示した。本試験では 76 例で有害事象が発現し、5 例が有害事象により治験を中止した。なお中止例のうち 1 例は有害事象により死亡したが、治験薬との関連性なしと判断された。死亡以外の重篤な有害事象は 18 例で 23 件発現し、共通毒性基準（CTC）グレード 3 以上の有害事象は 34 例で、治験薬との関連性ありと判断されたグレード 3 以上の有害事象は 17 例で認められた。重篤な有害事象のうち 4 例で発現した 6 件は治験薬との関連性ありと判断された。

治験期間中に 43 件の DLT が発現し、そのうち 14 件は用量漸増期（7 日間の観察期間及び最初の 28 日間反復投与期間）に発現していた。用量漸増期には、バンデタニブ 500 mg 及び 600 mg 用量群で DLT がかなり増加しており、500 mg 用量群では 3 例で 4 件の DLT が、600 mg 用量群では 3 例で 7 件の DLT が発現した。主な DLT は下痢、発疹及び高血圧であった。

主な有害事象は、器官別大分類別で「胃腸障害」、「全身障害および投与局所様態」、「代謝および栄養障害」、「神経系障害」、「精神障害」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、「皮膚および皮下組織障害」、及び「血管障害」であった。治験薬との関連性ありと判断された主な有害事象（表 118）は、下痢 NOS（37.7%）、発疹 NOS（33.8%）、悪心（19.5%）、高血圧（18.2%）、疲労（18.2%）、食欲不振（13.0%）、ざ瘡 NOS（11.7%）、及び斑状丘疹状皮疹（10.4%）であった。治験薬との関連性ありと判断された主な CTC グレード 3 以上の有害事象は、下痢（4 例）、高血圧（4 例）及び発疹（3 例）であった。バンデタニブの用量が増すと、治験薬との関連性ありと判断された有害事象の発現頻度が上昇することが示唆されたが、高用量では各用量群の評価対象例数は少なかった。

全用量レベルを通じ、被験者の大多数で血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査の臨床的に重要な異常値が認められた。器官別大分類で「血液およびリンパ系障害」に分類される有害事象が 11 例で認められ、そのうち血小板減少症 1 件（600 mg 用量群）は DLT であった。器官別大分類で「臨床検査」の有害事象として報告された臨床検査値異常は 4 例で、「代謝および栄養障害」の有害事象として報告された臨床検査値異常は 10 例で認められた。アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 1 件（500 mg 用量群、グレード 3）及び低リン酸血症 1 件（200 mg 用量群、グレード 3）は DLT であった。

バイタルサインに臨床的に重要な傾向は認められなかったが、有害事象として報告された頻脈 2 件、発熱 1 件及び高血圧 14 件は治験薬との関連性ありと判断された。高血圧のうち 4 件は CTC グレード 3 であり、DLT となった。100 mg 及び 300 mg の拡大用量群では、大多数の被験者で 30 ms 超の QTc 間隔延長が認められ、そのうち半数は 40 ms 超の延長であった。300 mg 用量群 1 例では 60 ms 超の QTc（Fridericia 補正）間隔延長が認められた。QT/QTc 間隔の延長は 5 例で有害事象として報告された。報告された有害事象で QT/QTc 間隔延長の結果と思われるものはなかった。QT/QTc 間隔が延長した被験者データを検討したところ、バンデタニブは 300 mg まで投与してもこのパラメータに関して安全であると示唆された。本試験では身体所見で特に傾向は認められなかった。

表 117　有害事象の分類別発現例数（安全性解析対象集団）

	バンデタニブの用量 [a]													
	合計 77 例		50 mg 9 例		100 mg 19 例		200 mg 8 例		300 mg 25 例		500 mg 8 例		600 mg 8 例	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
全有害事象	76	99	9	100	18	95	8	100	25	100	8	100	8	100
死亡以外の重篤な有害事象	18	23	1	11	4	21	0	-	7	28	3	38	3	38
グレード 3 以上の有害事象	34	44	3	33	8	42	2	25	12	48	5	63	4	50
治験薬と関連するグレード 3 以上の有害事象	17	22	0	-	3	16	1	13	6	24	4	50	3	38
有害事象による中止 [b]	5	6	0	-	0	-	0	-	2	8	2	25	1	13
その他の理由による中止 [b]	69	90	9	100	17	89	8	100	22	88	6	75	7	88
有害事象による死亡	1	1	0	-	0	-	0	-	1	4	0	-	0	-

a　開始用量
b　有害事象による中止例数とその他の理由による中止例数を加算した値は全有害事象の例数と一致しないが、これはデータカットオフ（20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日）時点で治験を継続していた被験者が 2 例いたためである。この 2 例は、データカットオフ以降に病勢進行のため治験を中止した。
D4200C00001 試験の治験総括報告書 表 S2 から引用

表 118　治験薬との関連性ありと判断された有害事象の要約（安全性解析対象集団）

基本語 [a]	バンデタニブの用量 [b]													
	合計 77 例		50 mg 9 例		100 mg 19 例		200 mg 8 例		300 mg 25 例		500 mg 8 例		600 mg 8 例	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
下痢 NOS	29	37.7	1	11.1	8	42.1	3	37.5	9	36.0	4	50.0	4	50.0
発疹 NOS	26	33.8	3	33.3	5	26.3	3	37.5	11	44.0	2	25.0	2	25.0
悪心	15	19.5	3	33.3	2	10.5	1	12.5	4	16.0	2	25.0	3	37.5
高血圧 NOS	14	18.2	2	22.2	6	31.6	1	12.5	3	12.0	1	12.5	1	12.5
疲労	14	18.2	1	11.1	3	15.8	1	12.5	6	24.0	1	12.5	2	25.0
食欲不振	10	13.0	2	22.2	2	10.5	0	-	4	16.0	1	12.5	1	12.5

表 118　治験薬との関連性ありと判断された有害事象の要約（安全性解析対象集団）

基本語 [a]	バンデタニブの用量 [b]													
	合計 77 例		50 mg 9 例		100 mg 19 例		200 mg 8 例		300 mg 25 例		500 mg 8 例		600 mg 8 例	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
ざ瘡 NOS	9	11.7	0	-	0	-	1	12.5	5	20.0	1	12.5	2	25.0
斑状丘疹状皮疹	8	10.4	0	-	2	10.5	0	-	4	16.0	2	25.0	0	-
頭痛	6	7.8	2	22.2	1	5.3	1	12.5	1	4.0	0	-	1	12.5
嘔吐 NOS	5	6.5	0	-	0	-	1	12.5	1	4.0	1	12.5	2	25.0
粘膜の炎症 NOS	5	6.5	0	-	1	5.3	2	25.0	1	4.0	1	12.5	0	-
心電図 QT 延長	5	6.5	0	-	1	5.3	0	-	3	12.0	0	-	1	12.5
心電図 T 波異常	4	5.2	0	-	0	-	1	12.5	1	4.0	1	12.5	1	12.5
光線過敏性皮疹	4	5.2	0	-	2	10.5	0	-	1	4.0	1	12.5	0	-
光線過敏性反応 NOS	4	5.2	0	-	1	5.3	1	12.5	1	4.0	1	12.5	0	-

a　本表には全投与群で 4 例以上で発現又は発現頻度 5%以上の事象を記載した。
b　開始用量
D4200C00001 試験の治験総括報告書 表 S3 から引用

2.7.2.5　結論

- バンデタニブは 300 mg/日までの用量で安全かつ忍容性が良好であり、投与開始後 28 日間の有害事象プロファイルも容認しうるものであった。バンデタニブの安全性プロファイルに経時的変化は認められなかった。
- 主な DLT は下痢、発疹及び高血圧であった。バンデタニブ 500 mg 以上の用量では、投与中断又は用量減量が認められた。
- 主な治験薬と関連のある有害事象は下痢 NOS、発疹 NOS、悪心、高血圧、疲労、食欲不振、ざ瘡 NOS 及び斑状丘疹状皮疹であり、治験薬との関連性ありと判断された主な CTC グレード 3 以上の有害事象は下痢、高血圧及び発疹であった。
- バンデタニブ 300 mg 以下の用量では、有害事象は概して重篤でなく、バンデタニブの投与中止、用量減量又は投与中断は認められなかった。一般に治験薬と関連のある有害事象は可逆的であった。
- バイタルサイン又は身体所見に臨床的に重要な傾向は認められなかった。
- バンデタニブ 300 mg までの用量において、QT/QTc 間隔が延長した被験者データを検討したところ、事前に定めてあった用量減量基準を満たしていたのは 2 例だけであり、いずれの被験者も用量減量することで病勢進行による中止時まで投与を継続でき、また QTc 延長に関係する症状は認められなかった。

- 本試験では客観的な PR 例（RECIST 基準）はなかった。全用量を通じて 13～50%の被験者で病勢は安定していた。用量別の無増悪期間中央値は 56～218 日であった。
- 創傷部血管新生の探索的解析において、バンデタニブは解析した全用量で創傷治癒を遅らせた。
- バンデタニブの吸収は緩徐かつ長期にわたり、個体別 t_{max} は投与後 2～24 時間であった。
- 同一用量でも曝露量の個体間変動が大きかったが、線形の薬物動態が認められ、バンデタニブの曝露量が予測可能であった。
- 消失半減期は長く、約 10 日と推定された。1 日 1 回投与で約 10 倍という顕著な蓄積が認められ、バンデタニブの曝露が定常状態に達するには 28 日以上かかることも確認された。
- 拡大用量群において、QTc と血漿中バンデタニブ濃度の間には直線関係が認められた。
- QTc 間隔延長及び DLT 所見の詳細な解析結果から、本試験の対象患者集団においてバンデタニブが 300 mg/日までの用量で投与して安全かつ忍容性が良好であることが明らかになった。

2.8 固形癌患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験（D4200C00043 試験）

2.8.1 試験方法

試験方法の概略を表 119に示した。

表 119 試験方法の概略（D4200C00043 試験）

項目	内容
治験の課題	固形癌、悪性腫瘍患者を対象とした ZD6474 の非盲検による第Ⅰ相用量漸増安全性検討試験
治験の目的 （主要目的）	各種固形癌・悪性腫瘍患者を対象に、用量漸増法によりバンデタニブ（ZD6474）を単回及び反復経口投与したときの安全性（忍容性）及び毒性所見の評価を行う。
治験デザイン	用量漸増、単回及び反復投与、非無作為化、非盲検
対象	各種固形癌患者（非小細胞肺癌、小細胞肺癌、大腸癌、胃癌、頭頸部癌など、但し悪性リンパ腫は除く）
症例数	計画時：各ステップに最低 3 例を組み入れる（ステップ 1：バンデタニブ 100 mg～ステップ 11：1500 mg） 組入れ例数：18 例（バンデタニブ 100 mg：3 例、200 mg：6 例、300 mg：6 例、400 mg：3 例）
治験薬	被験薬：バンデタニブ 25 mg 錠、100 mg 錠及び 200 mg 錠
用法・用量	1 日 1 回朝食前に所定の用量のバンデタニブを経口投与する。
投与期間	同一患者において、バンデタニブ単回投与（サイクル 0）後に 7 日以上のウォッシュアウト期間を設けた後、単回投与と同用量を 28 日間反復投与（サイクル 1）。それ以降は病勢進行の徴候がなく、かつ忍容しがたい毒性がない限り治療継続可能とした。
評価項目	有効性及び薬物動態： 主要評価項目： • なし 副次的評価項目： 薬物動態： • サイクル 0 の C_{max}、t_{max}、$t_{½}$、AUC 及び AUC_{0-24} • サイクル 1 の C_{max}、t_{max}、AUC_{0-24} 及び C_{min} 薬力学： • RECIST による総合効果（腫瘍径の縮小及び血清腫瘍マーカー）、上皮増殖因子受容体（EGFR）のチロシンキナーゼ活性、血管内皮増殖因子受容体（VEGFR）のチロシンキナーゼ活性、VEGF-fms 様チロシンキナーゼ-1 複合体及び可溶性 fms 様チロシンキナーゼ-1 の血中濃度 安全性： 主要評価項目： • 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図 副次的評価項目： • 最大耐量（MTD）の確立

表 119　試験方法の概略（D4200C00043 試験）

項目	内容
解析方法	本試験のデータについては仮説検定を用いた統計解析を実施しなかった。全ての解析に記述統計を用いた。なお、薬物動態学的評価は以下の方法にて実施した。血漿中バンデタニブ濃度を評価するため、サイクル 0（単回投与期）において投与前並びに投与後 1、2、4、6、8、10、24、48、96、120 及び 144 時間に採血を行い、サイクル 1（反復投与期）の第 1、8、14、22、28 日の投与前並びに第 28 日の投与後 2、4、6、8、10、24 時間に採血を行った。得られた血漿中バンデタニブ濃度を用いてノンコンパートメント解析を実施し、薬物動態パラメータを算出した。
治験実施施設	国内 2 施設
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.8.2　試験成績

2.8.2.1　症例の内訳

スクリーニング例は 20 例で、うち 18 例を組み入れ、その全例にバンデタニブが投与された。バンデタニブ 100、200、300 及び 400 mg の各群に順に 3 例ずつ組み入れた。バンデタニブ 400 mg 群の 3 例中 2 例、300 mg 群の 3 例中 1 例で用量制限毒性が認められたことから、300 mg 群にさらに 3 例を組み入れた。その後、200 mg 群で腫瘍縮小効果が認められていたことから、推奨用量の候補として 200 mg 群にも別の 3 例を組み入れた（図 20）。

サイクル 2 終了時点で、用量制限毒性はバンデタニブ 200 mg 群の 6 例中 1 例、バンデタニブ 300 mg 群の 6 例中 2 例、バンデタニブ 400 mg 群 3 例中 2 例に認められたため、バンデタニブの最大耐量は 300 mg/日と結論付けられた。バンデタニブ 400 mg/日は不耐用量と判断され、それ以上の増量は行わなかった。

18 例全例のバンデタニブ投与が中止されるまで治験は継続された。中止理由は、18 例中 11 例が病勢進行、5 例が有害事象、2 例が他の理由（病勢進行の傾向、腎後性腎不全）であった。

安全性、有効性及び薬物動態の解析対象集団は、バンデタニブが投与された全例の 18 例であった。

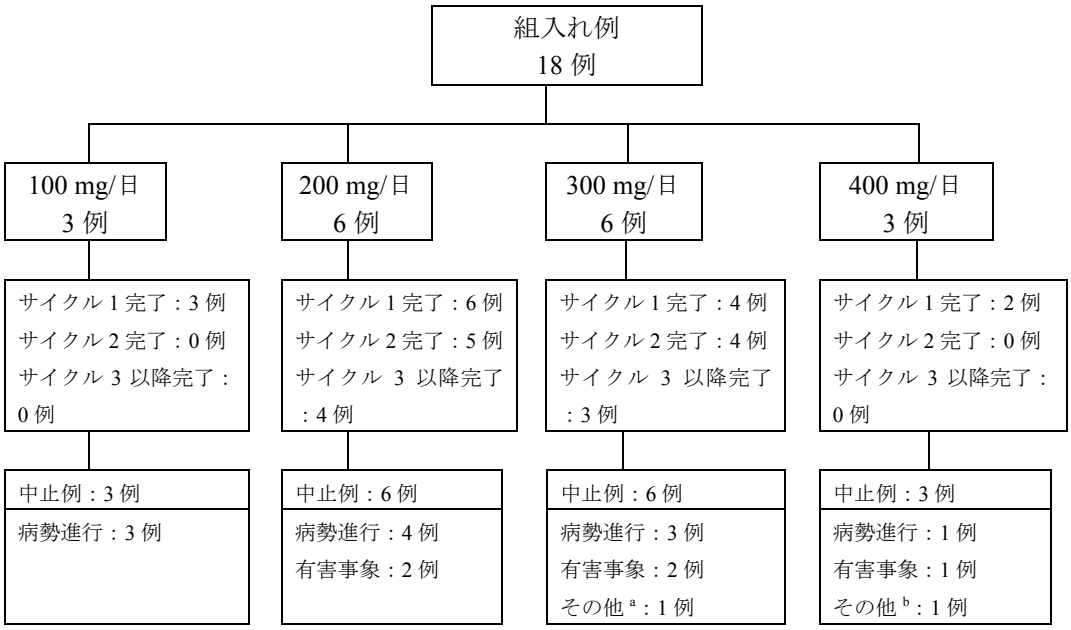


図 20　症例の内訳

a　病勢進行の傾向による
b　原疾患による腎後性腎不全による
D4200C00043 試験の治験総括報告書 図 2 及び表 18 から引用

バンデタニブが投与された全例の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 120に示した。各群の特性はほぼ類似していた。性別は男性 11 例、女性 7 例であり、年齢の平均値は、53.7 歳であった。18 例中 9 例が NSCLC の患者であり、その他の患者については、大腸癌が 4 例、乳癌、胃癌、浸潤性胸腺種、消化管間質腫瘍及び胃カルチノイドが各 1 例であった。全例が前治療を受けており、ほぼ全て（17 例）が化学療法による治療であった。

表 120　人口統計学的及び他の基準値の特性

		バンデタニブ 100 mg 3 例	バンデタニブ 200 mg 6 例	バンデタニブ 300 mg 6 例	バンデタニブ 400 mg 3 例	合計 18 例
性別	男性	1 (33.3)	5 (83.3)	3 (50.0)	2 (66.7)	11 (61.1)
例数 (%)	女性	2 (66.7)	1 (16.7)	3 (50.0)	1 (33.3)	7 (38.9)
年齢	平均 (標準偏差)	53.7 (11.9)	54.2 (11.7)	54.3 (14.3)	51.7 (11.1)	53.7 (11.5)
(歳)	範囲	44～67	41～72	31～68	40～62	31～72
体重	平均 (標準偏差)	56.13 (3.78)	59.90 (11.85)	56.50 (8.79)	58.30 (10.90)	57.87 (9.08)
(kg)	範囲	53.2～60.4	41.7～74.5	43.0～68.2	46.5～68.0	41.7～74.5
癌治療歴	あり	3 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	3 (100.0)	18 (100.0)
例数 (%)	なし	0	0	0	0	0
原発巣	NSCLC	1 (33.3)	3 (50.0)	3 (50.0)	2 (66.7)	9 (50.0)
例数 (%)	大腸癌	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (33.3)	4 (22.2)

表 120　人口統計学的及び他の基準値の特性

		バンデタニブ 100 mg 3 例	バンデタニブ 200 mg 6 例	バンデタニブ 300 mg 6 例	バンデタニブ 400 mg 3 例	合計 18 例
	乳癌	0	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)
	胃癌	0	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)
	その他 [a]	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	3 (16.7)
PS	0	1 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	1 (33.3)	6 (33.3)
例数 (%)	1	2 (66.7)	4 (66.7)	4 (66.7)	2 (66.7)	12 (66.7)

a　浸潤性胸腺腫（バンデタニブ 100 mg 群）、消化管間質腫瘍（バンデタニブ 200 mg 群）、胃カルチノイド（バンデタニブ 300 mg 群）

D4200C00043 試験の治験総括報告書 表 20 及び表 21 から引用

バンデタニブ 200 mg 群 1 例が併用禁止薬剤であるリスパダール及びクラビットを使用していた。これらの薬剤は QT/QTc 延長を誘発する可能性のある薬剤として、併用禁止薬剤に該当した。この症例は QT 延長を認めたが、これらの薬剤の投与時期から、併用薬剤による影響ではないと考えられたため、データは全ての解析対象集団に含めた。

2.8.2.2　有効性の結果

RECIST 基準に基づく PR が 4 例に認められ、いずれも腺癌の組織型を有する NSCLC 患者であった。NSCLC 患者 9 例のうち、バンデタニブ 200 mg 群 3 例、バンデタニブ 300 mg 群 1 例が PR を示し（表 121）、3 例が男性、1 例が女性であった。PR を示した全例が有害事象により休薬したが、用量を 100 mg 又は 200 mg に減量して再投与することにより PR が維持された。PR 例 4 例の奏効までの期間はそれぞれ 36、64、70、103 日間であった。奏効期間はそれぞれ 90、230、246 及び 459 日間であった。

表 121　総合効果（NSCLC 患者全例）

投与群	例数	CR	PR	SD	PD	NE	CR+PR	奏効率（%）
バンデタニブ 100 mg 群	1	0	0	0	1	0	0	0.0
バンデタニブ 200 mg 群	3	0	3[a]	0	0	0	3	100.0
バンデタニブ 300 mg 群	3	0	1[b]	0	1	1	1	33.3
バンデタニブ 400 mg 群	2	0	0	1	1	0	0	0.0
合計	9	0	4	1	3	1	4	44.4

a　3 例全例が 100 mg/日に減量された。

b　200 mg/日に減量された。

D4200C00043 試験の治験総括報告書 表 24 から引用

2.8.2.3　薬物動態の結果

バンデタニブを 100～400 mg の用量で単回経口投与したときのバンデタニブの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータをそれぞれ図 21及び表 122に示した。

血漿中バンデタニブ濃度は投与後 4～6 時間に C_{max} に到達し、その後二相性に消失した。単回投与後 7 日間の採血から推定される終末相半減期は 90～115 時間（約 5 日間）であった。しかしながら、AUC の約 40%が最終採血時点（投与後 168 時間）以降の外挿値であったことから、真の半減期は上記の値より長い可能性が推察された。単回投与後のバンデタニブの曝露量（C_{max} 及び AUC）は用量にほぼ比例して増加した（図 22）。各投与量でバンデタニブの曝露量には約 3 倍の個体間変動が認められた。

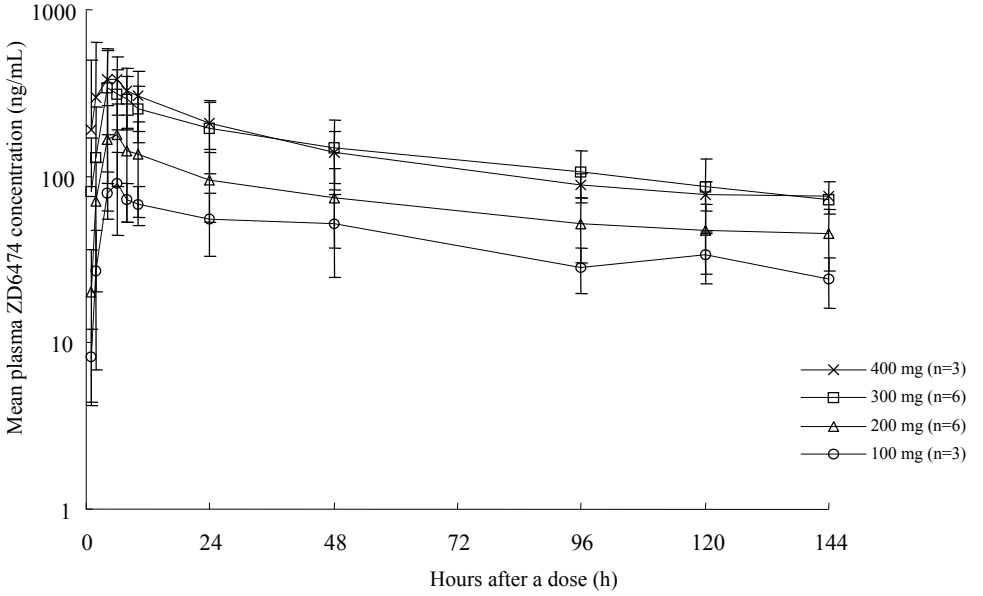


図 21　バンデタニブを 100～400 mg の用量で単回経口投与したときの血漿中バンデタニブ濃度推移（平均±標準偏差）

D4200C00043 試験の治験総括報告書 図 4 から引用

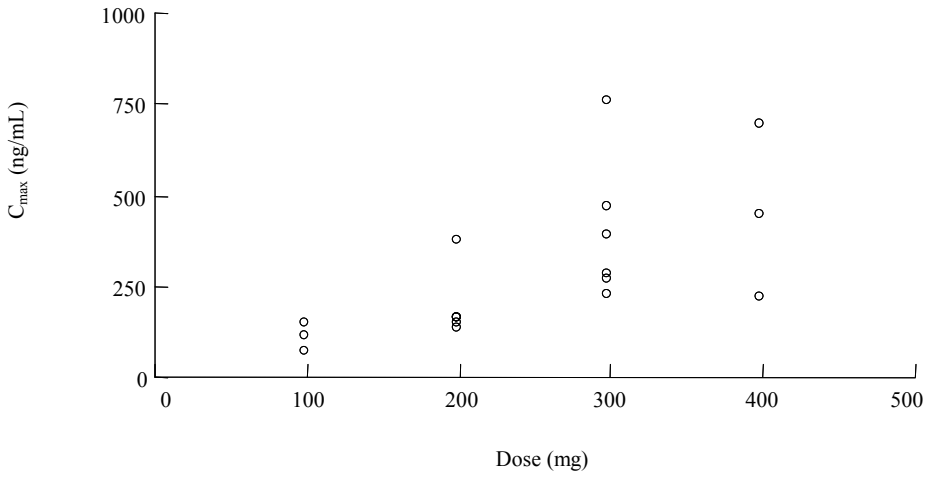
表 122　バンデタニブを 100～400 mg の用量で単回経口投与したときの薬物動態パラメータ（平均±標準偏差）

用量 (mg/日)	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max}[a] (時間)	AUC_{0-24} (μg·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	$t_{½}$ (時間)
バンデタニブ 100 mg	3	103 ± 42.0	6	1.48 ± 0.45	10.1 ± 3.53	115 ± 45.9
バンデタニブ 200 mg	6	186 ± 91.6	4	2.84 ± 1.51	16.8 ± 6.94	101 ± 14.1
バンデタニブ 300 mg	6	392 ± 198	5	5.58 ± 2.48	29.4 ± 11.8	90.2 ± 13.7
バンデタニブ 400 mg	3	447 ± 240	6	6.66 ± 2.97	32.1 ± 4.66	114 ± 44.7

a　中央値

D4200C00043 試験の治験総括報告書 表 26 から引用

a)　　C_{max}



b)　　AUC

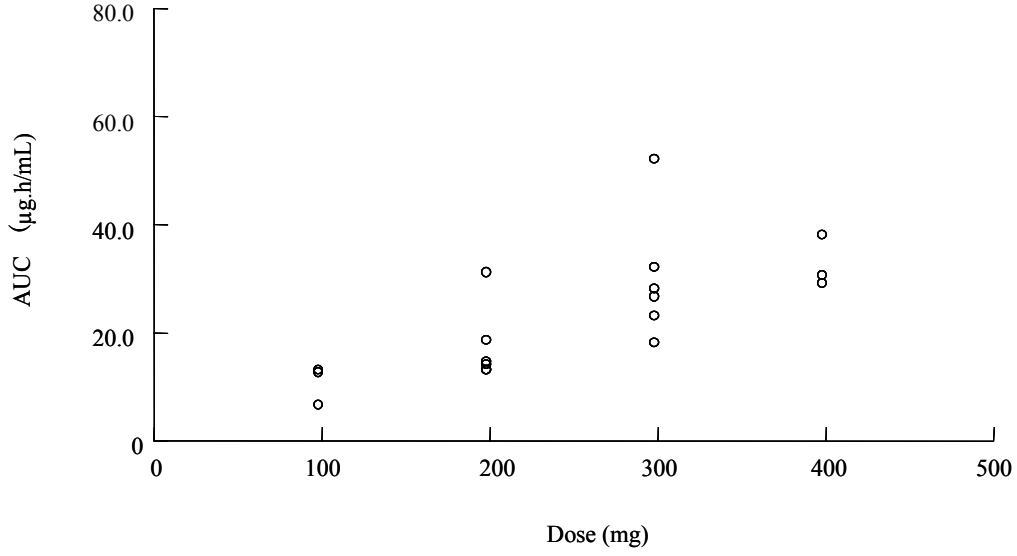


図 22　　バンデタニブを 100～400 mg の用量で単回経口投与したときのバンデタニブの曝露量（C_{max} 及び AUC）と用量との関係

D4200C00043 試験の治験総括報告書 図 7 及び図 8 から引用

バンデタニブを 100～400 mg の用量で 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したときのトラフ血漿中バンデタニブ濃度及び 28 日目における血漿中バンデタニブ濃度推移をそれぞれ図 23及び図 24に示し、薬物動態パラメータを表 123に示した。28 日間反復経口投与したときのトラフ血漿中バ

ンデタニブ濃度から、血漿中バンデタニブ濃度は反復投与開始 4 週間以降に定常状態に到達すると考えられた。また、累積係数（28 日目 AUC_{0-24}/1 日目 AUC_{0-24}）は 100 mg では約 14 倍であったが、200～400 mg では約 6 倍であった。

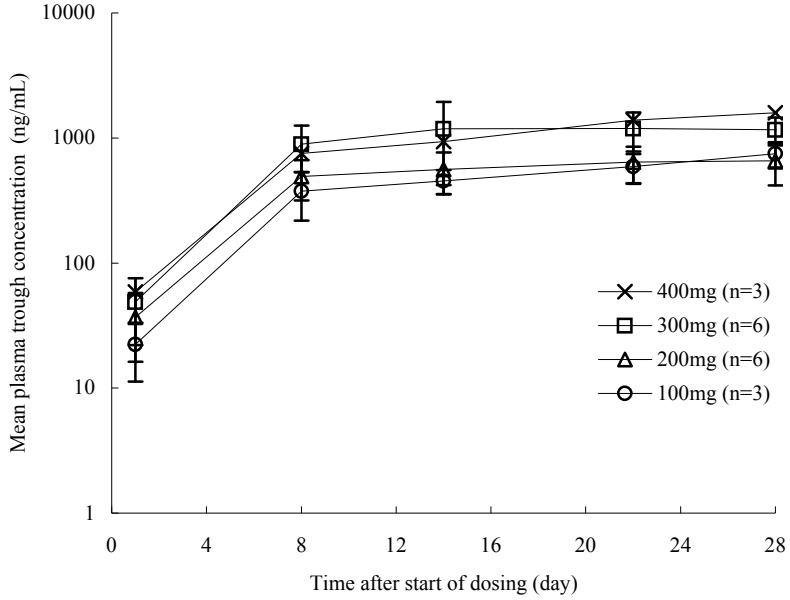


図 23　　バンデタニブを 100～400 mg の用量で 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したときのトラフ血漿中バンデタニブ濃度（正規表示、平均±標準偏差）

D4200C00043 試験の治験総括報告書 図 5 から引用

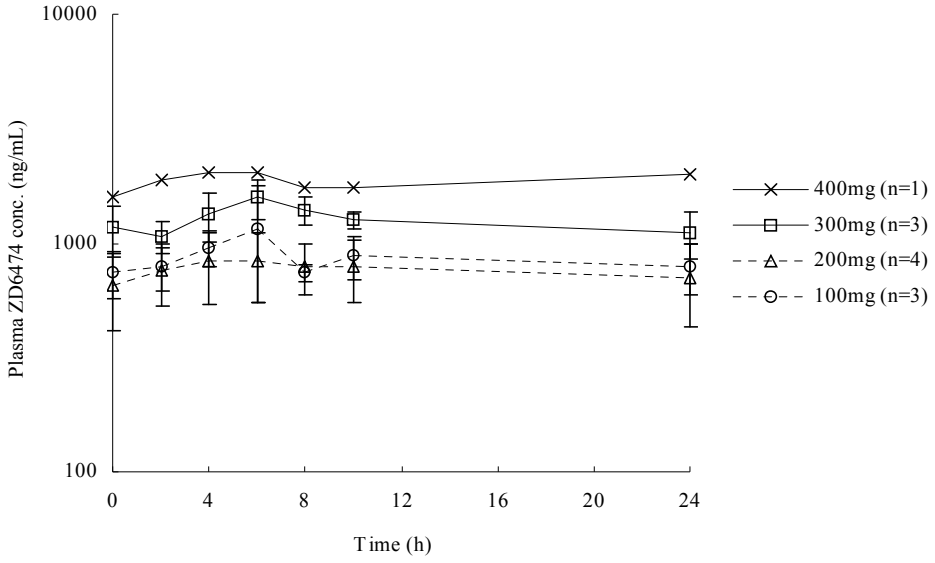


図 24　バンデタニブを 100～400 mg の用量で 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したときの第 28 日における血漿中バンデタニブ濃度推移（正規表示、平均±標準偏差）

D4200C00043 試験の治験総括報告書 図 6 から引用

表 123　バンデタニブを 100～400 mg の用量で 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータ（平均±標準偏差）

用量 (mg/day)	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max}[a] (時間)	AUC_{0-24} (μg·h/mL)	累積係数[b]
バンデタニブ 100 mg	3	1200 ± 583	4	20.5 ± 5.00	14.2 ± 1.8
バンデタニブ 200 mg	4	922 ± 259	6	18.3 ± 5.71	6.2 ± 1.9
バンデタニブ 300 mg	3	1580 ± 302	6	29.9 ± 4.60	5.3 ± 1.2
バンデタニブ 400 mg	1	2050	4	44.6	6.5

a　中央値
b　蓄積率 ＝28 日目 AUC_{0-24}/1 日目 AUC_{0-24}
D4200C00043 試験の治験総括報告書 表 27 から引用

2.8.2.4 安全性の結果

(a) 有害事象

有害事象の分類別発現例数を表 124に示した。全ての患者で 256 件の有害事象が認められ、うち 204 件はバンデタニブ投与と関連するものであった。死亡例はなかった。4 例（バンデタニブ

200 mg 群 3 例、バンデタニブ 300 mg 群 1 例）に 6 件の重篤な有害事象が認められた。有害事象による休薬例は 8 例、有害事象による投与中止例は 5 例であった。

表 124　有害事象の分類別発現例数（安全性解析対象集団）

有害事象の分類 [a]	バンデタニブ 100 mg 3 例		バンデタニブ 200 mg 6 例		バンデタニブ 300 mg 6 例		バンデタニブ 400 mg 3 例		合計 18 例	
	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
有害事象	3	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	3	(100.0)	18	(100.0)
重篤な有害事象	0		3	(50.0)	1	(16.7)	0		4	(22.2)
死亡に至る重篤な有害事象	0		0		0		0		0	
死亡以外の重篤な有害事象	0		3	(50.0)	1	(16.7)	0		4	(22.2)
有害事象による中止	0		2	(33.3)	2	(33.3)	1	(33.3)	5	(27.8)
CTC グレード 3 以上の有害事象	2	(66.7)	4	(66.7)	1	(16.7)	2	(66.7)	9	(50.0)
休薬/減量例	0		3	(50.0)	4	(66.7)	1	(33.3)	8	(44.4)
その他の重要な有害事象										
発疹	1	(33.3)	6	(100.0)	5	(83.3)	3	(100.0)	15	(83.3)
下痢	2	(66.7)	4	(66.7)	4	(66.7)	2	(66.7)	12	(66.7)
QT/QTc 延長	2	(66.7)	4	(66.7)	4	(66.7)	2	(66.7)	12	(66.7)
高血圧	0		4 [b]	(66.7)	2	(33.3)	2	(66.7)	8	(44.4)
その他	1 [c]	(33.3)	1 [d]	(16.7)	0		0		2	(11.1)

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。複数の分類の有害事象を発現した場合、当該患者は各分類につき 1 回として集計した。
b　このうちの 1 件は血圧上昇と報告された。
c　肺炎
d　角膜炎、白内障及び黄斑変性
D4200C00043 試験の治験総括報告書 表 31 から引用

主な有害事象（バンデタニブ投与群合計で基本語での 10%以上の発現率）を投与群別に表 125 に示した。器官別大分類で高頻度（バンデタニブ投与群合計で発現率 50%以上）に認められた有害事象は「臨床検査」、「胃腸障害」、「皮膚および皮下組織障害」、「腎および尿路障害」、「全身障害および投与局所様態」、「代謝および栄養障害」であった。

基本語別で高頻度（バンデタニブ投与群合計で発現率 50%以上）で認められた有害事象は、発疹 NOS（14 例、77.8%）、下痢 NOS（12 例、66.7%）、心電図 QT 補正間隔延長（12 例（66.7%）、蛋白尿（11 例、61.1%）及び疲労（9 例、50.0%）であった。これらの大半の重症度は CTC グレード 1 又は 2 であった（(iv) CTC グレード 3 以上の有害事象を参照）。

サイクル 2 終了までの期間中、用量制限毒性はバンデタニブ 200 mg 群の 6 例中 1 例（高血圧 NOS）、バンデタニブ 300 mg 群の 6 例中 2 例（下痢 NOS、高血圧 NOS 及び頭痛 NOS が 1 例、中毒疹 1 例）、バンデタニブ 400 mg 群 3 例中 2 例（アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 1 例、高血圧 NOS 1 例）に認められた。バンデタニブ 400 mg 群で 3 例中 2 例に用量制限毒性が認められたため、バンデタニブの最大耐量は 300 mg/日と結論付けられた。

表 125　有害事象の要約（発現率≥10%）（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 [b]	バンデタニブ 100 mg 3 例		バンデタニブ 200 mg 6 例		バンデタニブ 300 mg 6 例		バンデタニブ 400 mg 3 例		合計 18 例	
	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
臨床検査	2	(66.7)	6	(100.0)	5	(83.3)	3	(100.0)	16	(88.9)
心電図 QT 補正間隔延長	2	(66.7)	4	(66.7)	4	(66.7)	2	(66.7)	12	(66.7)
血中乳酸脱水素酵素増加	0		4	(66.7)	1	(16.7)	2	(66.7)	7	(38.9)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0		3	(50.0)	1	(16.7)	2	(66.7)	6	(33.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0		3	(50.0)	1	(16.7)	2	(66.7)	6	(33.3)
β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加	0		4	(66.7)	1	(16.7)	1	(33.3)	6	(33.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	0		3	(50.0)	1	(16.7)	1	(33.3)	5	(27.8)
血中アルブミン減少	0		1	(16.7)	1	(16.7)	1	(33.3)	3	(16.7)
血中クレアチニン増加	0		1	(16.7)	1	(16.7)	1	(33.3)	3	(16.7)
血中トリグリセリド増加	0		2	(33.3)	1	(16.7)	0		3	(16.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		1	(16.7)	1	(16.7)	0		2	(11.1)
ヘモグロビン減少	0		1	(16.7)	1	(16.7)	0		2	(11.1)
白血球数減少	0		1	(16.7)	1	(16.7)	0		2	(11.1)
胃腸障害	2	(66.7)	5	(83.3)	5	(83.3)	3	(100.0)	15	(83.3)
下痢 NOS	2	(66.7)	4	(66.7)	4	(66.7)	2	(66.7)	12	(66.7)
腹痛 NOS	1	(33.3)	2	(33.3)	1	(16.7)	1	(33.3)	5	(27.8)
悪心	0		1	(16.7)	3	(50.0)	1	(33.3)	5	(27.8)
嘔吐 NOS	0		1	(16.7)	2	(33.3)	1	(33.3)	4	(22.2)
便秘	1	(33.3)	1	(16.7)	0		0		2	(11.1)
皮膚および皮下組織障害	1	(33.3)	6	(100.0)	5	(83.3)	3	(100.0)	15	(83.3)
発疹 NOS	1	(33.3)	6	(100.0)	5	(83.3)	2	(66.7)	14	(77.8)
接触性皮膚炎	0		1	(16.7)	1	(16.7)	0		2	(11.1)
腎および尿路障害	1	(33.3)	4	(66.7)	5	(83.3)	2	(66.7)	12	(66.7)
蛋白尿	1	(33.3)	4	(66.7)	4	(66.7)	2	(66.7)	11	(61.1)
血尿	1	(33.3)	3	(50.0)	0		2	(66.7)	6	(33.3)
全身障害および投与局所様態	2	(66.7)	4	(66.7)	2	(33.3)	3	(100.0)	11	(61.1)
疲労	1	(33.3)	3	(50.0)	2	(33.3)	3	(100.0)	9	(50.0)
代謝および栄養障害	1	(33.3)	3	(50.0)	4	(66.7)	1	(33.3)	9	(50.0)
食欲不振	1	(33.3)	2	(33.3)	3	(50.0)	1	(33.3)	7	(38.9)
高カリウム血症	0		2	(33.3)	2	(33.3)	0		4	(22.2)
血液およびリンパ系障害	1	(33.3)	3	(50.0)	2	(33.3)	2	(66.7)	8	(44.4)

表 125 有害事象の要約（発現率≥10%）（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 [b]	バンデタニブ 100 mg 3 例		バンデタニブ 200 mg 6 例		バンデタニブ 300 mg 6 例		バンデタニブ 400 mg 3 例		合計 18 例	
	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
リンパ球減少症	1	(33.3)	2	(33.3)	2	(33.3)	2	(66.7)	7	(38.9)
白血球減少症 NOS	1	(33.3)	0		1	(16.7)	0		2	(11.1)
神経系障害	0		3	(50.0)	2	(33.3)	2	(66.7)	7	(38.9)
頭痛	0		1	(16.7)	2	(33.3)	2	(66.7)	5	(27.8)
血管障害	0		3	(50.0)	2	(33.3)	2	(66.7)	7	(38.9)
高血圧 NOS	0		3	(50.0)	2	(33.3)	2	(66.7)	7	(38.9)
感染症および寄生虫症	1	(33.3)	2	(33.3)	3	(50.0)	0		6	(33.3)
鼻咽頭炎	0		2	(33.3)	3	(50.0)	0		5	(27.8)
耳および迷路障害	0		3	(50.0)	2	(33.3)	0		5	(27.8)
耳鳴	0		2	(33.3)	1	(16.7)	0		3	(16.7)

a 同一分類の有害事象複数回発現した場合、当該患者は 1 回のみ集計される。複数の分類の有害事象を発現した場合、当該患者は各分類につき、1 回として集計される。

b MedDRA ver.6.0。基本語については発現率が 10%以上の事象

D4200C00043 試験の治験総括報告書 表 1.10 及び表 1.12 から引用

(i) 死亡に至る重篤な有害事象

本試験では死亡に至る重篤な有害事象は報告されなかった。

(ii) 死亡以外の重篤な有害事象

死亡以外の重篤な有害事象の一覧を表 126に示した。18 例中 4 例 6 件（バンデタニブ 200 mg 群 3 例 4 件、バンデタニブ 300 mg 群 1 例 2 件）で重篤な有害事象が認められた。錯乱状態の 1 件（バンデタニブ 200 mg 群、症例番号 [redacted]）を除き、全てバンデタニブ投与との関連はありと治験担当医師によって判定された。

バンデタニブ 200 mg 群の NSCLC 患者 1 例（症例番号 [redacted]）において、初回投与から 28 日目に 100 mg への減量を行ったが、CTC グレード 3 の聴力低下を認め、バンデタニブの投与中止に至った。また、バンデタニブ 200 mg 群の NSCLC 患者 1 例（症例番号 [redacted]）では、CTC グレード 2 の発疹及び高血圧が認められたが、バンデタニブ休薬後に発疹がグレード 1 に改善したため、100 mg に減量したうえでバンデタニブ投与を再開した。その後、当該有害事象は回復した。バンデタニブ 300 mg 群の大腸癌患者 1 例（症例番号 [redacted]）では、反復投与開始後に CTC グレード 3 の高血圧、頭痛を認めた。この患者は QTc 延長も認めたが、バンデタニブを休薬し降圧剤の投与等による処置を行った結果、3 週間後には症状が軽快したため、バンデタニブ 150 mg の用量で投与継続した。これら 3 例（症例番号 [redacted]、[redacted] 及び [redacted]）5 件の重篤な有害事象は、いずれも治験担当医師によってバンデタニブ投与との関連ありと判定された。

バンデタニブ 200 mg 群の乳癌患者 1 例（症例番号 [redacted]）に認められた CTC グレード 4 の錯乱状態については、治験担当医師によってバンデタニブ投与との関連なしと判定された。

表 126　死亡以外の重篤な有害事象

投与群	症例番号	性別	年齢(歳)	重篤な有害事象（基本語 [a]）	CTC グレード	初回投与から有害事象発生までの期間（日）[b]	転帰	継続期間（日）	バンデタニブの投与	因果関係(治験担当医師判定)
バンデタニブ 200 mg	[redacted]	男性	7[redacted]	聴力低下	3	99	未回復	-	中止	関連あり
	[redacted]	男性	4[redacted]	発疹 NOS[c]	2	232	回復	184	継続	関連あり
				高血圧 NOS[c]	2	16	回復	343	継続	関連あり
	[redacted]	女性	4[redacted]	錯乱状態	4	103	未回復	-	継続	関連なし
バンデタニブ 300 mg	[redacted]	女性	6[redacted]	頭痛	3	56	未回復	-	継続	関連あり
				高血圧 NOS[c]	3	26	未回復	-	継続	関連あり

a　MedDRA ver.6.0
b　単回投与の開始を起点としており、少なくとも 7 日間のウォッシュアウト期間も含む。
c　NOS：Not otherwise specified
D4200C00043 試験の治験総括報告書 表 38 から引用

(iii) 治験薬投与中止に至る有害事象

治験薬投与中止に至る有害事象は、バンデタニブ 200 mg 群で 2 例 2 件（聴力低下及び疲労）、バンデタニブ 300 mg 群で 2 例 2 件（心電図 QT 補正間隔延長及び中毒性皮疹）、バンデタニブ 400 mg 群で 1 例 1 件（アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加）認められた（表 127）。これら 5 件の有害事象は全て、バンデタニブ投与との関連ありと治験担当医師により判定された。また、バンデタニブ 200 mg 群で認められた聴力低下は、重篤な有害事象にも該当した。

表 127　有害事象による中止例

投与群	症例番号	性別	年齢(歳)	有害事象（基本語）[a]	CTC グレード	初回投与から有害事象発生までの期間（日）[b]	転帰	継続期間（日）	重篤/非重篤	因果関係(治験担当医師判定)
バンデタニブ 200 mg	[redacted]	男性	7[redacted]	聴力低下	3	99	未回復	-	重篤	関連あり
	[redacted]	男性	4[redacted]	疲労	3	302	回復	43	非重篤	関連あり
バンデタニブ 300 mg	[redacted]	男性	6[redacted]	心電図 QT 補正間隔延長	0	35	回復	12	非重篤	関連あり
	[redacted]	女性	5[redacted]	中毒性皮疹	2	43	未回復	-	非重篤	関連あり
バンデタニブ 400 mg	[redacted]	男性	4[redacted]	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3	27	回復	136	非重篤	関連あり

a　MedDRA ver.6.0
b　単回投与の開始を起点としており、少なくとも 7 日間のウォッシュアウト期間も含む。
D4200C00043 試験の治験総括報告書 表 39 から引用

(iv) CTC グレード 3 以上の有害事象

18 例中 9 例に 14 件の CTC グレード 3 以上の有害事象が認められた。投与群別では、バンデタニブ 100 mg 群で 2 例 2 件、バンデタニブ 200 mg 群で 4 例 6 件、バンデタニブ 300 mg 群で 1 例 3 件、バンデタニブ 400 mg 群で 2 例 3 件であった。錯乱状態の 1 件（バンデタニブ 200 mg 群）が CTC グレード 4 に該当したが、バンデタニブ投与との関連はなしと判定された。それ以外は全て CTC グレード 3 であった。

バンデタニブ投与と関連ありと判定された CTC グレード 4 の有害事象はなく、CTC グレード 3 の有害事象は、7 例で 10 件認められた。投与群別では、バンデタニブ 100 mg 群で 1 例 1 件（リンパ球減少症）、バンデタニブ 200 mg 群で 3 例 4 件（血圧上昇、聴力低下、高血圧 NOS 及び疲労）、バンデタニブ 300 mg 群で 1 例 3 件（下痢 NOS、頭痛及び高血圧 NOS）、バンデタニブ 400 mg 群で 2 例 2 件（アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及び高血圧 NOS）であった。

(v) その他の重要な有害事象

本試験においては、「発疹」「下痢」「QT/QTc 延長」及び「高血圧」をその他の重要な有害事象として取り扱った。

発疹

発疹及び発疹に関連する有害事象は、15 例に 17 件認められた（バンデタニブ 100 mg 群で 1 例 1 件、バンデタニブ 200 mg 群で 6 例 6 件、バンデタニブ 300 mg 群で 5 例 6 件、バンデタニブ 400 mg 群で 3 例 4 件）。用量に依存して増加する傾向がみられた。これらの発疹は全て CTC グレード 1 又は 2 であった。また、バンデタニブ 300 mg 群 1 例で 2 件認められた発疹 NOS を除き、全てバンデタニブ投与との関連ありと判定された。

下痢

下痢及び下痢に関連する有害事象は、12 例に 18 件認められた（バンデタニブ 100 mg 群で 2 例 3 件、バンデタニブ 200 mg 群で 4 例 4 件、バンデタニブ 300 mg 群で 4 例 7 件、バンデタニブ 400 mg 群で 2 例 4 件）。これらのうち、11 例 15 件がバンデタニブ投与との関連ありと判定された。CTC グレード 3 の下痢はバンデタニブ 300 mg 群 1 例（症例番号 [redacted]）で 1 件認められた。当該患者に対し、バンデタニブを休薬し下痢に対する治療を行った結果、グレード 1 まで軽快したためバンデタニブを 150 mg に減量し投与を再開した。この事象はバンデタニブ投与との関連ありと判定され、用量制限毒性とされた。下痢の有害事象発現例は治療の有無に関わらず全例回復した。

QT/QTc 延長

QT/QTc 延長及び関連する有害事象は、12 例に 16 件認められた（バンデタニブ 100 mg 群で 2 例 2 件、バンデタニブ 200 mg 群で 4 例 5 件、バンデタニブ 300 mg 群で 4 例 7 件、バンデタニブ 400 mg 群で 2 例 2 件）。16 件全てがバンデタニブ投与との関連ありと判定された。バンデタニブ 300 mg 群 1 例（症例番号 [redacted]）では、QT/QTc 延長を認めたため、バンデタニブを休薬し 150 mg に減量して投与を再開したところ、再び同事象が認められたため投与中止に至った。これらの QT/QTc 延長は全て CTC グレード 0 又は 1 に該当し、不整脈に関連する症状が認められた患者はなかった。投与開始から QT/QTc 延長が発現するまでの期間に一定の傾向はみられなかった。

高血圧

高血圧及び高血圧に関連する有害事象は、8 例に 8 件認められた（バンデタニブ 200 mg 群 4 例、バンデタニブ 300 mg 群 2 例、バンデタニブ 400 mg 群 2 例）。バンデタニブ 200 mg 群 1 例を除き、全てバンデタニブ投与との関連ありと判定された。CTC グレード 3 の高血圧は 4 例に認められ（バンデタニブ 200 mg 群 2 例、バンデタニブ 300 mg 群及びバンデタニブ 400 mg 群で各 1 例）、バンデタニブ 200 mg 群 1 例を除いた 3 例が用量制限毒性とされた。また、バンデタニブ 300 mg 群 1 例（症例番号 [redacted]）は重篤な有害事象として報告された。

(b) 臨床検査（血液生化学検査及び血液学的検査）

血液学的検査の平均値の変化において、臨床的に重要な異常は認められなかった。個々の患者においては、リンパ球数の異常が 2 例 2 件（バンデタニブ 100 mg 群、バンデタニブ 400 mg 群で各 1 件）が有害事象として報告された。しかしながら、バンデタニブ 100 mg 群の患者は、ベースラインのリンパ球数が既に少なかったことから（CTC グレード 2）、臨床的に重要な異常ではないと判断された。またバンデタニブ 400 mg 群の患者のリンパ球減少症（CTC グレード 3）は、他の薬剤によるものと考えられ、バンデタニブ投与との関連なしと判定された。

バンデタニブ投与開始後に ALT、AST 及び ALP の平均値が増加する傾向が認められたが、他の血液生化学検査項目では特に変化は認められなかった。個々の患者では、臨床的に重要な異常として、一過性のクレアチニン上昇がバンデタニブ 400 g 群 1 例で認められた。当該事象は原疾患による腎不全によるものと考えられ、バンデタニブ投与との関連はないと判定された。

2.8.2.5 結論

本試験の結果から、バンデタニブは NSCLC 患者において腫瘍縮小効果が期待できることが示唆された。バンデタニブは 300 mg/日までの用量で良好な忍容性を示し、有害事象の大半は軽度で CTC グレード 1 又は 2 であった。また、バンデタニブの最大耐量は 300 mg/日と結論付けられた。

バンデタニブの吸収は緩徐であり、吸収速度には個体間でばらつきが認められた。本試験において、終末相における消失半減期は 90～115 時間と推定され、極めて長かった。1 日 1 回投与により、バンデタニブの曝露量は約 6 倍以上（範囲：5.3～6.5）に増加し、バンデタニブを 1 日 1 回反復投与したとき、血漿中バンデタニブ濃度が定常状態に到達するには約 1 カ月を要するものと推測された。

この結果に基づき、NSCLC 患者を対象に、次相の試験に移行することは妥当であると判断した。

2.9 NSCLC 患者を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験（ゲフィチニブとの比較）（D4200C00003 試験）

2.9.1 試験方法

試験方法の概略を表 128に示した。

表 128 試験方法の概略（D4200C00003 試験）

項目	内容
治験の課題	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（ⅢB/Ⅳ期）非小細胞肺癌患者を対象とした ZD6474 と ZD1839（イレッサ™）の有効性を比較する 2 期からなる無作為化二重盲検多施設共同第Ⅱ相臨床試験
治験の目的（A 期）	主要目的： • NSCLC 患者のバンデタニブ（ZD6474）投与例とゲフィチニブ（ZD1839）投与例とで無増悪生存期間（PFS）を比較する。 • バンデタニブ及びゲフィチニブの忍容性及び安全性を検討する。 副次的目的： • 改変 RECIST（治験実施計画書の添付資料 F 及び治験総括報告書の付録 12.1.1）を用いて、NSCLC 患者のバンデタニブ投与例とゲフィチニブ投与例とで客観的奏効率を比較する。 • バンデタニブ投与例とゲフィチニブ投与例とで 8 週時の病勢コントロール率（安定＋部分奏効＋完全奏効）を比較する。 • バンデタニブ投与例とゲフィチニブ投与例とで、肺癌治療の機能的評価（FACT-L）質問票による生活の質（QOL）及び肺癌サブスケール（LCS）による評価で腫瘍関連症状を比較する。 • バンデタニブ投与例とゲフィチニブ投与例とで、世界保健機関（WHO）performance status により被験者の一般状態（performance status）を比較する。 • 最初にバンデタニブ投与に無作為割付した被験者とゲフィチニブ投与に無作為割付した被験者とで生存期間を比較する。注：この目的には A 期と B 期の双方のデータを使用した。
治験の目的（B 期）	主要目的： • A 期で他方の治療を受けたあとにバンデタニブ又はゲフィチニブの投与を受けた NSCLC 患者で PFS を検討する。 • バンデタニブ及びゲフィチニブの忍容性及び安全性を検討する。 副次的目的： • A 期で他方の治療を受けたあとにバンデタニブ又はゲフィチニブの投与を受けた NSCLC 患者で、RECIST により客観的奏効率を検討する。 • A 期で他方の治療を受けたあとにバンデタニブ又はゲフィチニブの投与を受けた NSCLC 患者で、8 週時の病勢コントロール率を検討する。 • A 期で他方の治療を受けたあとにバンデタニブ又はゲフィチニブの投与を受けた NSCLC 患者で、FACT-L 質問票の QOL 及び LCS による評価で腫瘍関連症状を検討する。 • A 期で他方の治療を受けたあとにバンデタニブ又はゲフィチニブの投与を受けた NSCLC 患者で、WHO performance status を用いて一般状態を検討する。

表 128　試験方法の概略（D4200C00003 試験）

項目	内容
治験の目的（薬物動態及び薬力学）	主要目的： なし 副次的目的：（A 期と B 期の併合データ） • バンデタニブのみの投与例及びゲフィチニブの投与を受けてからバンデタニブの投与を 28 日以上受けた NSCLC 患者の母集団薬物動態の特徴を明らかにし、認められた変動について人口統計学的特性及び臨床的な共変量を考慮に入れて考察する。 • ゲフィチニブのみの投与例及びバンデタニブの投与を受けてからゲフィチニブの投与を 28 日以上受けた NSCLC 患者の母集団薬物動態の特徴を明らかにし、認められた変動について人口統計学的特性及び臨床的な共変量を考慮に入れて考察する。* • バンデタニブの曝露量と心電図測定値、有害事象、客観的奏効率及び PFS との間で薬物動態/薬力学関係があれば、その特徴を明らかにする。 • ゲフィチニブの曝露量と心電図測定値、有害事象、客観的奏効率及び PFS との間で薬物動態/薬力学関係があれば、その特徴を明らかにする。* *当該副次的目的は、バンデタニブの MTC を対象とした本申請とは関係がないため、結果は本項からは割愛した。
治験デザイン	無作為化、二重盲検
対象	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（ⅢB/Ⅳ期）非小細胞肺癌患者
症例数	計画時：最低 160 例（1 群 80 例） 割付例数：168 例（バンデタニブ 300 mg：83 例、ゲフィチニブ 250 mg：85 例）
治験薬	被験薬：バンデタニブ 50 mg 錠、100 mg 錠、300 mg 錠及びそのプラセボ 対照薬：ゲフィチニブ 250 mg 錠及びそのプラセボ
用法・用量	1 日 1 回経口投与
投与期間	バンデタニブ及びゲフィチニブの双方とも、病勢進行するまで又は他の中止基準に該当するまで連日投与した。A 期では、治療が有効であり、病勢進行が確認されず、他の中止基準に該当しない限り投与継続可能とした。病勢進行又は毒性が認められて治験薬投与を中止した場合、4 週間の休薬期間を経てから B 期に移行し、A 期とは異なるもう一方の治験薬の投与を受けることができた。B 期に移行した被験者は、病勢進行又は他の中止基準が満たされるまで治験薬の投与を継続した。治験担当医師とアストラゼネカ社で協議のうえで、休薬期間は延長可能とした。A 期に QTc 間隔延長又は間質性肺疾患が認められた被験者は、B 期に移行しなかった。
評価項目（A 期）	有効性： 主要評価項目： • PFS 副次的評価項目： • 客観的奏効率 • 8 週時の病勢コントロール率（安定＋部分奏効＋完全奏効） • 死亡までの期間 • WHO performance status 被験者の自己評価による医療効果（PRO）： • FACT-L 質問票の QOL 及び LCS 安全性： • 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図

表 128　試験方法の概略（D4200C00003 試験）

項目	内容
評価項目 （B 期）	有効性： 主要評価項目： • A 期とは異なる治験薬を投与後の PFS（B 期の投与開始時点から計算） 副次的評価項目： • A 期とは異なる治験薬を投与後の患者における客観的奏効率 • A 期とは異なる治験薬を投与後の患者における 8 週時の病勢コントロール率（安定＋部分奏効＋完全奏効） • A 期とは異なる治験薬を投与後の患者における WHO performance status 被験者の自己評価による医療効果（PRO）： • A 期とは異なる治験薬を投与後の患者における FACT-L 質問票の QOL 及び LCS 安全性： • 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図
評価項目 （薬物動態及び薬力学）	副次的評価項目：（A 期と B 期の併合データ） • 反復経口投与後のバンデタニブの定常状態における全身クリアランス（CL_{ss}/F）及び定常状態の分布容積（V_{ss}/F）、並びにそれらの個体間変動。個別被験者の経験的ベイズ法により求めた最高血漿中濃度（C_{max}）、定常状態における曲線下面積（AUC_{ss}）及び最低血漿中濃度（C_{min}） • 反復経口投与後のゲフィチニブの CL_{ss}/F 及び V_{ss}/F、並びにそれらの個体間変動。個別被験者の経験的ベイズ法により求めた C_{max}、AUC_{ss} 及び C_{min}* • QTc 間隔延長の確率及びリスクを伴うバンデタニブ濃度の確率。有害事象、客観的奏効率及び PFS の確率、並びに AUC_{ss}、C_{max}、C_{min} がイベントの最も重要な予測因子かどうかの確認 • QTc 間隔延長の確率及びリスクを伴うゲフィチニブ濃度の確率。有害事象、客観的奏効率及び PFS の確率、並びに AUC_{ss}、C_{max}、C_{min} がイベントの最も重要な予測因子かどうかの確認* *当該副次的目的は、バンデタニブの MTC を対象とした本申請とは関係がないため、結果は本項からは割愛した。
解析方法	A 期の有効性に関する主要目的は、バンデタニブとゲフィチニブとで PFS を比較することであった。進行イベントが 120 イベント発生した時点でデータを解析し、PFS のハザード比（バンデタニブ：ゲフィチニブ）が 0.75（データが指数分布する場合にバンデタニブの投与により PFS 中央値が 33%延びることに相当）とすれば、片側仮説検定で P 値が 0.2 未満になる確率が 75%を超えた。 A 期データの最初の中間解析を治験終了前に実施した。中間解析としているが実際はこれが本試験の A 期に得られたデータの主要解析となるものであった。したがって目的からすれば中間解析ではなく、B 期が完了する前に A 期での仮説に対する回答を得るためのものであった。したがって解析実施時点は、A 期の目的を満たすために本試験のために算出した症例数で規定した必要イベント数（すなわち進行イベント 120）の発生時点とした。治験終了時点で、A 期及び B 期のデータを対象として最終的な治験総括報告書のための解析を実施した。 A 期及び B 期の有効性データは分けて集計した（ただし、死亡までの期間に関しては A 期及び B 期の併合データを使用した）。データの集計対象は無作為割付した投与群に基づく intention-to-treat（ITT）解析対象集団とした。検定を用いた統計学的比較は治験の A 期で得られたデータのみについて実施した。治験の B 期で得られたデータについては記述統計量の算出に留めた。

表 128　試験方法の概略（D4200C00003 試験）

項目	内容
	A 期に関しては、Cox 比例ハザード回帰モデルを用いて PFS 及び死亡までの期間について解析した。このモデルでは、治療の効果を考慮に入れ、さらに性別、組織学的特性（腺癌又はその他のタイプ）及び前治療の効果も含めた。客観的奏効率及び 8 週時の病勢コントロール率を、ロジスティック回帰により、同一の共変数を用いて解析した。 B 期では、腫瘍縮小効果及び病勢進行を B 期の投与開始前に得たベースライン腫瘍測定値と比較して評価した。 安全性データは A 期と B 期に分けて表示し、また各期の投与内容により併合した集計結果も表示した。
治験実施施設	アルゼンチン、ベルギー、ドイツ、南アフリカ、英国及び米国 37 施設
治験期間	20■ 年 ■ 月 ■ 日～20■ 年 ■ 月 ■ 日時点で 1 例が実薬投与中

2.9.2　試験成績

2.9.2.1　症例の内訳

本試験では 168 例が無作為割付され、83 例にはバンデタニブを、85 例にはゲフィチニブを最初に投与した。ITT 解析対象集団を用いてすべての解析を行ったため、治験実施計画書からの逸脱により解析対象から除外された被験者はなかった。治験実施計画書からの逸脱の大多数は選択基準・除外基準に関するもの、並びに薬物動態、臨床検査及び心電図などの評価・検体採取時期のずれであった。

人口統計学的特性及び他の基準値の特性において、バンデタニブ投与及びゲフィチニブ投与は概ね類似していた（表 129）。被験者の大多数は組織学的に腺癌、病期がⅣ期で、前喫煙者であった。服薬順守率は両群とも 90%を超えると推定された。

いずれの投与群でも一部の被験者で、併用禁止薬（QTc 間隔延長を誘発させる可能性のある薬剤）が使用されていたが、当該被験者は打ち切りとされず、そのデータは本試験の解析に用いられた。これらの被験者で QTc 間隔延長の発現率が他の被験者と異なることを示唆する証拠はなかった。

表 129　人口統計学的及び他の基準値の特性

		バンデタニブ 300 mg 83 例	ゲフィチニブ 250 mg 85 例	合計 168 例
年齢 （歳）	例数	83	85	168
	平均値	61.8	59.8	60.8
	標準偏差	9.22	10.69	10.01
	中央値	63	61	62
	最小値	31	32	31
	最大値	80	78	80
年齢 例数 (%)	65 歳未満	48 (57.8)	56 (65.9)	104 (61.9)
	65 歳以上	35 (42.2)	29 (34.1)	64 (38.1)

表 129　人口統計学的及び他の基準値の特性

		バンデタニブ 300 mg 83 例	ゲフィチニブ 250 mg 85 例	合計 168 例
性別 例数 (%)	男性	48 (57.8)	52 (61.2)	100 (59.5)
	女性	35 (42.2)	33 (38.8)	68 (40.5)
人種 例数 (%)	白人	75 (90.4)	77 (90.6)	152 (90.5)
	黒人	3 (3.6)	2 (2.4)	5 (3.0)
	アジア系－日本人以外	2 (2.4)	3 (3.5)	5 (3.0)
	その他	3 (3.6)	3 (3.5)	6 (3.6)
身長 （cm）	例数	82	82	164
	平均値	169.4	169.8	169.6
	標準偏差	9.21	8.74	8.95
	中央値	169	170	169.5
	最小値	144	152	144
	最大値	189	196	196
体重 （kg）	例数	83	85	168
	平均値	71	73.2	72.1
	標準偏差	15.43	15.02	15.22
	中央値	70	71.2	71
	最小値	40.9	42.6	40.9
	最大値	127.8	112.7	127.8

治験薬投与を 1 回以上受け、投与後データがあった被験者数
D4200C00003 試験の治験総括報告書 表 S1 から引用

2.9.2.2　有効性の結果

本試験でバンデタニブ 300 mg 投与は、ゲフィチニブ投与と比較して、病勢進行のリスクを統計学的に有意に低下（約 31%）させた（ハザード比 0.69、両側 95%信頼区間 0.50～0.96、片側 p=0.013）。すなわち、バンデタニブ投与で、ゲフィチニブ投与に比べて PFS に約 45%の延長が認められた。PFS の副次的解析の結果もすべて主要解析を支持するものであった。PFS 中央値はゲフィチニブ投与で 8.1 週間に対しバンデタニブ投与では 11.0 週間であった。

客観的奏効率はバンデタニブ投与で 8%、ゲフィチニブ投与で 1%であった。バンデタニブ投与による奏効のオッズはゲフィチニブ投与による奏効の 9.8 倍であり、片側 p 値 0.02 は本試験で設定した 0.2 という名目水準に照らして統計学的に有意であった。本試験では SD は「奏効なし」に分類したが、バンデタニブ投与の 30 例（36%）及びゲフィチニブ投与の 28 例（33%）は 8 週間以上にわたり SD であった。このうちバンデタニブ投与の 20 例及びゲフィチニブ投与の 13 例は、12 週間以上にわたり SD であった。奏効率は概してバンデタニブ投与でゲフィチニブ投与より高く、客観的奏効率の副次的解析結果もこれを裏付けている。

バンデタニブ投与では、ゲフィチニブ投与と比べて病勢コントロール率が統計学的に有意に高かった（片側 p=0.066）。QoL パラメータではいずれも統計学的有意差は認められず、また一般状態に関して 2 投与間で明らかな差はなかった。

最初にバンデタニブに割り付けられた場合、最初にゲフィチニブに割り付けられた場合よりも全生存期間（OS）が有意に延長することはなかった。本試験では、PFS の延長が OS の延長につながらなかった。安全性及び死亡に関するデータを詳しく検討したが、最初にバンデタニブに割り付けられた被験者で、より早期に死亡を招く安全上の懸念があるという明らかな証拠はなかった。生存期間データには、治療法の切替え及び後治療の潜在的効果という交絡因子も影響を及ぼしている。

2.9.2.3 母集団薬物動態解析及び母集団薬物動態／薬力学解析の結果

NSCLC 患者 120 例において測定された血漿中バンデタニブ濃度（1448 点）及び QTc 値（1450 点）を用いて母集団薬物動態解析及び母集団薬物動態／薬力学解析を行った。

バンデタニブ 300 mg を 1 日 1 回投与したときの血漿中バンデタニブ濃度推移は吸収過程に時間的遅れ（ラグ時間（t_{lag}））を考慮した 1 次吸収を伴う 1-コンパートメントモデルによく当てはまった。ベースモデルにおけるパラメータ推定値を表 130に示す。

表 130 血漿中バンデタニブ濃度の 1 次吸収 1-コンパートメントモデルにおけるパラメータ推定値

パラメータ	推定値	推定誤差
母集団平均		
K_a（h^{-1}）	0.677	0.0875
CL/F（L/h）	11.2	0.455
V_1/F（L）	2060	120
t_{lag}（h）	0.852	0.0187
個体間変動		
ω^2（K_a）	0.628	0.320
ω^2（CL/F）	0.145	0.0301
ω^2（V_1/F）	0.221	0.0506
残差変動		
σ^2（指数誤差モデル）	0.200	0.0678

D4200C00003 試験の母集団薬物動態／薬力学解析報告書 表 2 から引用（一部改変）

経験的ベイズ推定により算出した定常状態における AUC_{ss} 及び $C_{ss,max}$ はそれぞれ 28145 ±10431 ng·h/mL 及び 1218 ±436 ng/mL（平均±標準偏差）であった。経口クリアランス（CL/F）及びみかけの分布容積（V_1/F）に対する性別、人種、年齢、体重、体表面積（BSA）、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）、アスパランギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アルカリホスファターゼ（ALP）及び血清アルブミンの影響について視覚的に検討した結果、相関が認められなかったことから共変量モデルの構築は行わなかった。

QTc 間隔は血漿中バンデタニブ濃度の増加とともに延長し、投与 28 日までに血漿中濃度及び QTc 間隔はともに定常に達した。QTc 間隔とバンデタニブの血漿中濃度との関係は非線形であり、E_{max} モデルによく当てはまった（図 25）。パラメータ推定値を表 131に示す。

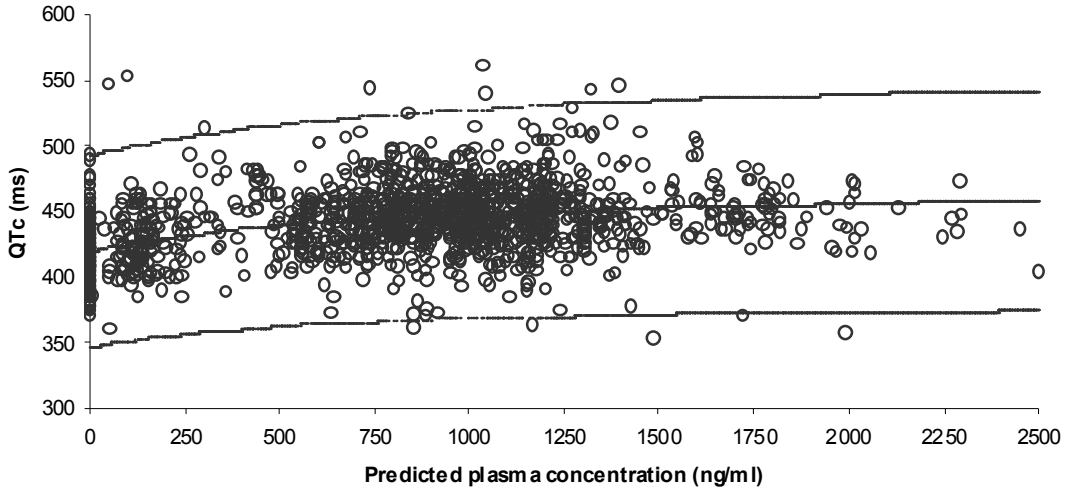


図 25　　血漿中バンデタニブ濃度（予測値）に対する QTc 間隔（観測値）との関係

D4200C00003 試験の母集団薬物動態／薬力学解析報告書　図 35 から引用
○は QTc 間隔（観測値）を示し、図中の曲線は E_{max} モデルによる理論曲線（平均値及び 95%信頼区間）

表 131　　QTc 間隔の E_{max} モデルにおけるパラメータ推定値

パラメータ	推定値	推定誤差
母集団平均		
Baseline（ms）	419	2.01
E_{max}（ms）	52.2	6.45
EC_{50}（ng/mL）	812	225
個体間変動		
ω^2（Baseline）	0.00158	0.000240
ω^2（E_{max}）	0.0376	0.0272
残差変動		
σ^2（比例誤差モデル）	0.00167	0.000176

D4200C00003 試験の母集団薬物動態／薬力学解析報告書　表 7 から引用（一部改変）

有害事象（発疹［発現率：7.5%、以下同様］及び下痢［1.7%］）の発現例が限られていたため、有害事象と曝露量との関係は評価できなかった。血漿中バンデタニブ濃度と有効性（VEGF、無増悪期間及び客観的奏効率）の間に明確な関連性は認められなかった。

2.9.2.4　安全性の結果

有害事象の分類別発現例数を表 132に示した。本試験の結果から、バンデタニブ（300 mg）の副作用プロファイルは対処可能なものであり、ゲフィチニブの安全性プロファイルは既知の安全性プロファイルと一致した。バンデタニブ及びゲフィチニブ投与の双方とも、概ね良好な忍容性を示した。有害事象は治験薬用量減量及び投与中断により対処できた。最初にいずれの薬剤に割

り付けられたかに関係なく、A 期及び B 期のほぼ全例で有害事象が発現した。ただし、治験薬投与中止に至る有害事象及び CTC グレード 3 以上の有害事象の発現率はバンデタニブ投与が高かった。QT 間隔延長（治験実施計画書の定義に基づく）はバンデタニブ投与のみで発現したが、発現例はすべて無症候性であった。

両投与群を通じて高頻度に認められた有害事象は下痢、疲労及び悪心であり、また治験期間中の死亡の大多数は病勢進行によるもので、バンデタニブ又はゲフィチニブに関連する有害事象に起因するものではなかった（表 133）。

重篤な有害事象（特に下痢などの「胃腸障害」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に分類される事象）、並びに化学療法又は NSCLC で予想される合併症の発現率は、バンデタニブ投与で高かった。「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象の発現率はゲフィチニブ投与でより高かった。死亡に至る有害事象の発現率はバンデタニブ投与で高かった。

グレード 2 以上の肝酵素値上昇はバンデタニブ投与の 3 例及びゲフィチニブ投与の 2 例で認められた。深部静脈血栓症がバンデタニブ投与の 1 例で、肺塞栓症がバンデタニブ投与の 2 例で報告された。ゲフィチニブ投与では、1 例で深部静脈血栓症が、2 例で鎖骨下静脈血栓症が報告された。「血管障害」に分類される有害事象の発現率に 2 投与群間で差はなかった。重篤な出血性事象はいずれの投与群でも報告されなかった（例外として B 期にバンデタニブ投与の 1 例でワルファリン投与による過剰な抗凝固が報告された）。バンデタニブ投与の 2 例及びゲフィチニブ投与の 7 例で喀血が発現したが、いずれもグレード 1 であった。高血圧はバンデタニブ投与に伴う安全上の問題であり、本試験では 12%の患者で報告された。高血圧事象は対処可能であり、大多数が CTC グレード 1 又は 2 であった。グレード 3 の高血圧はバンデタニブ投与の 4 例で報告された。

B 期のバンデタニブ及びゲフィチニブの安全性プロファイルは、A 期のそれぞれのプロファイルと同様であり、4 週間の休薬期間を経てから治療薬を切り替えた後に新たな毒性が生じることはなかった。

表 132　有害事象の分類別発現例数（安全性解析対象集団）

有害事象の分類 例数（%）[a]	バンデタニブ 300 mg 83 例	ゲフィチニブ 250 mg 85 例
全有害事象	83 (100.0)	84 (98.8)
重篤な有害事象	36 (43.4)	21 (24.7)
死亡に至る重篤な有害事象	7 (8.4)	3 (3.5)
死亡以外の重篤な有害事象	30 (36.1)	19 (22.4)
投薬中止に至る有害事象	22 (26.5)	9 (10.6)
治験薬と関連のある有害事象	67 (80.7)	66 (77.6)
CTC グレード 3 以上の有害事象	49 (59.0)	35 (41.2)
治験薬と関連のある CTC グレード 3 以上の有害事象	18 (21.7)	8 (9.4)

a　同一分類の有害事象を複数回発現した場合、当該被験者は 1 回のみ集計される。複数の分類の有害事象を発現した場合、被験者は各分類につき、1 回として集計される。

D4200C00003 試験の治験総括報告書 表 S2 から引用

表 133　有害事象の要約（発現率≥20%）（安全性解析対象集団）

基本語 例数（%）[a]	バンデタニブ 300 mg 83 例	ゲフィチニブ 250 mg 85 例
下痢	48 (57.8)	35 (41.2)
疲労	33 (39.8)	30 (35.3)
悪心	23 (27.7)	25 (29.4)
発疹	26 (31.3)	19 (22.4)
食欲不振	20 (24.1)	22 (25.9)
咳嗽	19 (22.9)	18 (21.2)
呼吸困難	20 (24.1)	14 (16.5)
便秘	18 (21.7)	13 (15.3)

a　本表にはいずれかの投与群で発現頻度 20%以上の事象を記載した。
D4200C00003 試験の治験総括報告書 表 S3 から引用

2.9.2.5　結論

- バンデタニブ 300 mg はゲフィチニブと比較して PFS を有意に延長させた。
- バンデタニブ 300 mg は忍容性が良好であり、その副作用は対処可能であった。有害事象は用量減量又は投与中断あるいはその両者で対処可能であった。ゲフィチニブの安全性プロファイルは同薬の既知のプロファイルと一致していた。
- バンデタニブ投与により QT 間隔延長が発現したが、いずれも無症候性であった。

2.10 NSCLC 患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（D4200C00039 試験）

2.10.1 試験方法

試験方法の概略を表 134に示した。

表 134 試験方法の概略（D4200C00039 試験）

項目	内容
治験の課題	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を対象とした ZD6474 100 mg/日、200 mg/日、300 mg/日の有効性及び安全性を検討する多施設共同二重盲検無作為化並行群間前期第Ⅱ相用量設定試験
治験の目的（主要目的）	バンデタニブ（ZD6474）100 mg/日、200 mg/日、300 mg/日それぞれの奏効率を（RECIST ガイドラインにより）評価する。
治験デザイン	無作為化、3 群並行群間、二重盲検
対象	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
症例数	計画時：51 例（1 群 17 例） 割付例数：計 53 例（バンデタニブ 100 mg 群：17 例、200 mg 群：18 例、300 mg 群：18 例）
治験薬	被験薬：バンデタニブ 50 mg 錠、100 mg 錠及びそのプラセボ錠
用法・用量	1 日 1 回毎朝ほぼ同時刻にバンデタニブ 100 mg、200 mg 又は 300 mg を服用する。
投与期間	中止基準、又は QTc 延長、消化管毒性、皮膚毒性、高血圧、及びその他の毒性を管理するための休薬基準に抵触するまで治療継続可能とした。
評価項目	有効性： 主要評価項目： • 客観的奏効率（ORR：CR+PR） 副次的評価項目： • 病勢コントロール率（DCR：CR+PR+SD［8 週間以上］） • 奏効期間（DOR） • 無増悪生存期間（PFS）[a] 患者の自己評価による医療効果： • FACT-L • 肺癌サブスケール（LCS） 薬物動態： • $C_{ss,\,min}$、AUC_{ss}、$C_{ss,\,max}$ 安全性： • 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図

表 134　試験方法の概略（D4200C00039 試験）

項目	内容
解析方法	客観的奏効率及び病勢コントロール率の点推定値及び正確な両側 95%信頼区間を算出した。奏効期間及び無増悪生存期間は Kaplan-Meier 法により算出した。血漿中バンデタニブ濃度を評価するため、第 8、15、22、29、57 及び 85 日の投与前に 1 ポイント及び投与後 4～8 時間の間で 1 ポイント採血を実施した（ただし、第 22 日には投与前の採血は実施しなかった）。得られた血漿中バンデタニブ濃度を用いて母集団薬物動態解析を実施した。生活の質（QOL）、薬物動態及び安全性データに関して一覧表の作成及び記述統計量による要約を行った。
治験実施施設	国内 8 施設
治験期間	2004 年 12 月 27 日～2006 年 1 月 23 日（データカットオフ日）

a　治験実施計画書では、病勢進行までの期間（TTP）と記載されていたが、当該試験における TTP は無増悪生存期間（PFS）と同義であるため、他の試験での記載と同様、無増悪生存期間（PFS）とした。

2.10.2　試験成績

2.10.2.1 症例の内訳

スクリーニング例は 63 例で、うち 53 例が無作為割付され、全例にバンデタニブが投与された（バンデタニブ 100 mg 群 17 例、バンデタニブ 200 mg 群 18 例、バンデタニブ 300 mg 群 18 例）。データカットオフ時点（2006 年 1 月 23 日）で 42 例（79.2%）が治験を中止しており、その主な理由は病勢進行であった。

有効性の解析対象集団である FAS の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 135に示した。各群の人口統計学的及び他の基準値特性は、化学療法歴のレジメン数を除いて類似していた。バンデタニブ 200 mg 群における 2 レジメンの化学療法の既治療例は他群に比べてわずかに多かった。また、各群における喫煙歴を有する患者の割合は 56～71%であった。

FAS 及び安全性解析対象集団は、バンデタニブが投与された全例の 53 例であった。

表 135　人口統計学的及び他の基準値の特性

		バンデタニブ 100 mg 17 例	バンデタニブ 200 mg 18 例	バンデタニブ 300 mg 18 例	合計 53 例
性別	男性	11 (64.7)	12 (66.7)	11 (61.1)	34 (64.2)
例数 (%)	女性	6 (35.3)	6 (33.3)	7 (38.9)	19 (35.8)
年齢	平均 (標準偏差)	57.9 (13.1)	62.2 (8.0)	60.4 (7.2)	60.2 (9.6)
(歳)	範囲	30～78	43～77	44～72	30～78
年齢	65 歳未満	10 (58.8)	10 (55.6)	13 (72.2)	33 (62.3)
例数 (%)	65 歳以上	7 (41.2)	8 (44.4)	5 (27.8)	20 (37.7)
身長	平均 (標準偏差)	162.2 (9.8)	162.6 (8.2)	163.3 (8.4)	162.7 (8.7)
(cm)	範囲	142～172	150～181	149～177	142～181
体重	平均 (標準偏差)	61.6 (12.4)	56.3 (12.4)	63.0 (9.8)	60.3 (11.7)

表 135　人口統計学的及び他の基準値の特性

		バンデタニブ 100 mg 17 例	バンデタニブ 200 mg 18 例	バンデタニブ 300 mg 18 例	合計 53 例
(kg)	範囲	41～83	38～82	48～78	38～83
喫煙歴 [a]	なし	5 (29.4)	8 (44.4)	7 (38.9)	20 (37.7)
例数 (%)	あり	12 (70.6)	10 (55.6)	11 (61.1)	33 (62.3)
WHO PS	0	5 (29.4)	7 (38.9)	6 (33.3)	18 (34.0)
例数 (%)	1	12 (70.6)	11 (61.1)	12 (66.7)	35 (66.0)
化学療法歴	1 レジメン	13 (76.5)	9 (50.0)	14 (77.8)	36 (67.9)
例数 (%)	2 レジメン	4 (23.5)	9 (50.0)	4 (22.2)	17 (32.1)
病期	IIIb	2 (11.8)	3 (16.7)	1 (5.6)	6 (11.3)
例数 (%)	IV	14 (82.4)	12 (66.7)	15 (83.3)	41 (77.4)
	再発	1 (5.9)	3 (16.7)	2 (11.1)	6 (11.3)
組織型	扁平上皮癌	5 (29.4)	6 (33.3)	4 (22.2)	15 (28.3)
例数 (%)	腺癌	11 (64.7)	12 (66.7)	12 (66.7)	35 (66.0)
	その他	1 (5.9)	0 -	2 (11.1)	3 (5.7)

a　あり：生涯喫煙本数 100 本以上。なし：生涯喫煙本数 100 本未満
D4200C00039 試験の治験総括報告書 表 S1 から引用

バンデタニブ 300 mg 群 1 例が併用禁止薬剤であるマクロライド（クラリシッド）を使用していた。この薬剤は QTc 延長又はトルサード ド ポアントを誘発する可能性のある薬剤として併用禁止薬剤に該当したため、この症例が当該薬剤の投与を受けていた期間の QTc データは薬物動態/薬力学解析対象集団から外された。

2.10.2.2 有効性の結果

バンデタニブ単独療法（100、200 又は 300 mg を 1 日 1 回）の客観的奏効率（ORR）は全体で 13.2%（7/53 例）であり、奏効例 7 例はすべて PR であった。投与群別の奏効率はバンデタニブ 100 mg 群 17.6%（3/17 例）、200 mg 群 5.6%（1/18 例）、300 mg 群 16.7%（3/18 例）であった（表 136）。

表 136　客観的奏効率（ORR）

投与群	例数	CR	PR	SD	PD	NE	CR+PR	ORR (%)	95%信頼区間 下限	95%信頼区間 上限
バンデタニブ 100 mg 群	17	0	3	5	9	0	3	(17.6)	3.8	43.4
バンデタニブ 200 mg 群	18	0	1	6	10	1	1	(5.6)	0.1	27.3
バンデタニブ 300 mg 群	18	0	3	8	7	0	3	(16.7)	3.6	41.4
合計	53	0	7	19	26	1	7	(13.2)	5.5	25.3

D4200C00039 試験の治験総括報告書 表 22 から引用

2.10.2.3 母集団薬物動態解析及び薬物動態／薬力学解析の結果

2.10.2.3.1　　本試験における母集団薬物動態解析及び薬物動態／薬力学解析

日本人 NSCLC 患者にバンデタニブ 100、200 及び 300 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの、血漿中バンデタニブ濃度（計 51 例から得られた 466 点）及び QTc 値（595 点）を用いて母集団薬物動態解析及び薬物動態／薬力学解析を実施した。

母集団薬物動態解析の結果、バンデタニブの血漿中濃度は 1 次吸収過程を含む 1-コンパートメントモデルに良く当てはまった。経口クリアランス（CL/F）、みかけの分布容積（V_1/F）及び吸収速度定数（K_a）に個体間変動を組み込んだベースモデルを確立した。

上述のベースモデルに対して、バンデタニブの体内動態に及ぼす性別、年齢、体重、体表面積（BSA）、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）、アルカリホスファターゼ（ALP）及び血清アルブミン、総ビリルビンの影響を検討した。CL/F 及び V_1/F の共変量候補としてこれらの要因を検討した結果、血清アルブミン及び体重がバンデタニブの CL/F の共変量として組み込まれ、体重とアルブミンが低値の患者でバンデタニブの C_{max} 及び AUC が増加することが予測された。血清アルブミン及び体重と CL/F の関係式を以下に示す。

CL/F [L/h]=9.8+3.6×(*Serum albumin* [g/dL]－3.66)+0.14×(*Body weight* [kg]-60.6)

母集団薬物動態モデルから予測される血漿中バンデタニブ濃度を用いて、QTc 間隔の薬物動態／薬力学解析を行った。

QTc 間隔は血漿中バンデタニブ濃度の増加とともに延長し、投与 28 日までに血漿中濃度及び QTc 間隔の延長はともに定常に達した。QTc 間隔とバンデタニブの血漿中濃度との関係は非線形であり、E_{max} モデルによく当てはまった（図 26）。薬物動態／薬力学モデルのパラメータを表 137に示す。

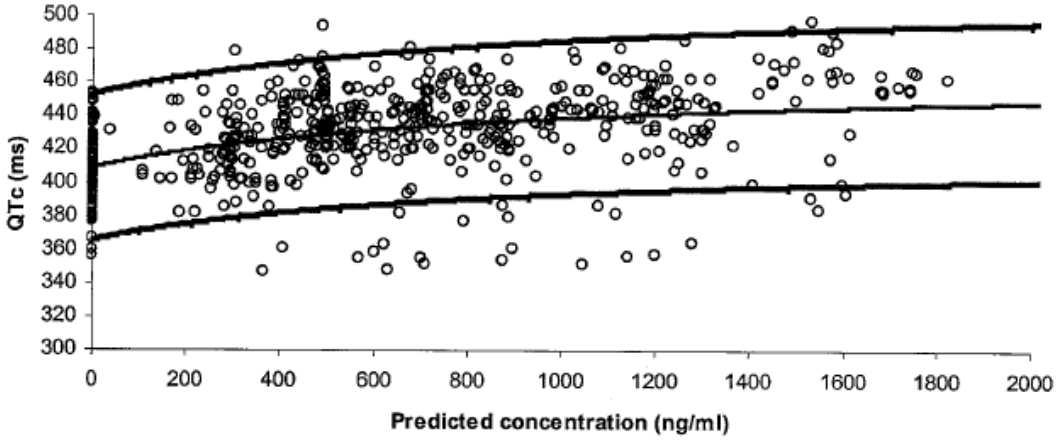


図 26　　予測血漿中バンデタニブ濃度に対する QTc の観測値及び予測値

D4200C00039 試験の母集団薬物動態／薬力学解析報告書　図 46 から引用

○は QTc 間隔（観測値）を示し、図中の曲線は E_{max} モデルによる理論曲線（平均値及び 95%信頼区間）

表 137　QTc 間隔の E_{max} モデルにおけるパラメータ推定値

パラメータ	推定値	推定誤差
母集団平均		
Baseline（ms）	409	2.52
E_{max}（ms）	58.1	12.8
EC_{50}（ng/mL）	943	436
個体間変動		
ω^2（Baseline）	0.00167	0.000412
ω^2（E_{max}）	0.0300	0.0375
残差変動		
σ^2（比例誤差モデル）	0.00129	0.000217

D4200C00039 試験の母集団薬物動態／薬力学解析報告書　表 9 から引用（一部改変）

血漿中バンデタニブ濃度と有効性（ORR、DCR 及び TTP）の間に明確な関連性は認められなかった。一方、血漿中バンデタニブ濃度と有害事象（QTc 関連事象及び発疹）発現には関連性が認められた。

2.10.2.3.2　併合解析における母集団薬物動態解析及び薬物動態／薬力学解析

日本人 NSCLC 患者にバンデタニブ 100、200 及び 300 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中バンデタニブ濃度及び QTc 値を、外国人 NSCLC 患者にバンデタニブ 300 mg を 1 日 1 回反復経口投与した試験 D4200C00003（試験 3）から得た血漿中バンデタニブ濃度（120 例から得られた 1448 点）及び QTc 値（1450 点）と併合したデータを用いて母集団薬物動態解析及び薬物動態／薬力学解析を実施した。

母集団薬物動態解析の結果、バンデタニブの血漿中濃度は吸収過程に時間的遅れ（ラグ時間（t_{lag}））を伴う 1 次吸収過程を伴う 1-コンパートメントモデルによく当てはまった。NSCLC 患者にバンデタニブを 300 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与した場合を仮定すると、定常状態における AUC_{ss} 及び $C_{ss,max}$ は日本人患者で 32122 ng·h/mL 及び 1381 ng/mL、外国人患者で 28552 ng·h/mL 及び 1235 ng/mL と予測された（ベースモデルに基づく）。

バンデタニブの体内動態に及ぼす人種、性別、年齢、体重、体表面積（BSA）、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）、アルカリホスファターゼ（ALP）及び血清アルブミンの影響を検討した。バンデタニブの最終モデルでは体重がバンデタニブの経口クリアランス（CL/F）の有意な共変量として見出された。人種は共変量として組み込まれず、バンデタニブの体内動態に日本人と外国人で明らかな差異がないことが示唆された。パラメータ推定値を表 138に示す。体重と CL/F との関係は(2)式の通りであり、体重が低値の患者ではバンデタニブの C_{max} 及び AUC が増加することが予測された。

$$CL/F\ [L/h] = 10.9 + 0.15 \times (\textit{Body weight}\ [kg] - 68.6) \quad (2)$$

表 138　血漿中バンデタニブ濃度の 1 次吸収 1-コンパートメントモデルにおけるパラメータ推定値

パラメータ	推定値	推定誤差
母集団平均		
K_a（h^{-1}）	0.702	0.0873
CL/F（L/h）	10.9	0.322
CL/F に対する体重の影響（L/h· kg）	0.152	0.0243
V_1/F（L）	2050	92.3
t_{lag}（h）	0.858	0.0191
個体間変動		
ω^2（K_a）	0.758	0.265
ω^2（CL/F）	0.113	0.0178
ω^2（V_1/F）	0.196	0.0405
残差変動		
σ^2（指数誤差モデル）	0.157	0.0516

D4200C00039 試験及び D4200C00003 試験の母集団薬物動態／薬力学解析報告書　表 6 から引用（一部改変）

母集団薬物動態モデルから予測される血漿中バンデタニブ濃度を用いて、QTc 間隔の延長、有効性及び CTCAE グレード 3 以上の有害事象との薬物動態／薬力学解析を行った。

QTc 間隔は血漿中バンデタニブ濃度の増加とともに延長し、投与 28 日までに血漿中濃度及び QTc 間隔の延長はともに定常に達した。QTc 間隔とバンデタニブの血漿中濃度との関係は非線形であり、E_{max} モデルによく当てはまった（図 27）。薬物動態／薬力学モデルのパラメータを表 139に示す。薬力学パラメータに対する人種による影響を検討したところ、QTc 間隔のベースライン値は日本人のほうが外国人と比べて有意に低値であった。この結果から、同じ血漿中バンデタニブ濃度ではバンデタニブ投与後の QTc 間隔の絶対値は日本人のほうが外国人よりも低いものの、QTc 間隔の変化量としては人種差がないことが示唆された。定常状態における QTc 間隔の延長（算術平均値）は 100 mg 群で約 13～14 ms、200 mg 群で 20～22 ms、300 mg 群で 25～27 ms と推定された。

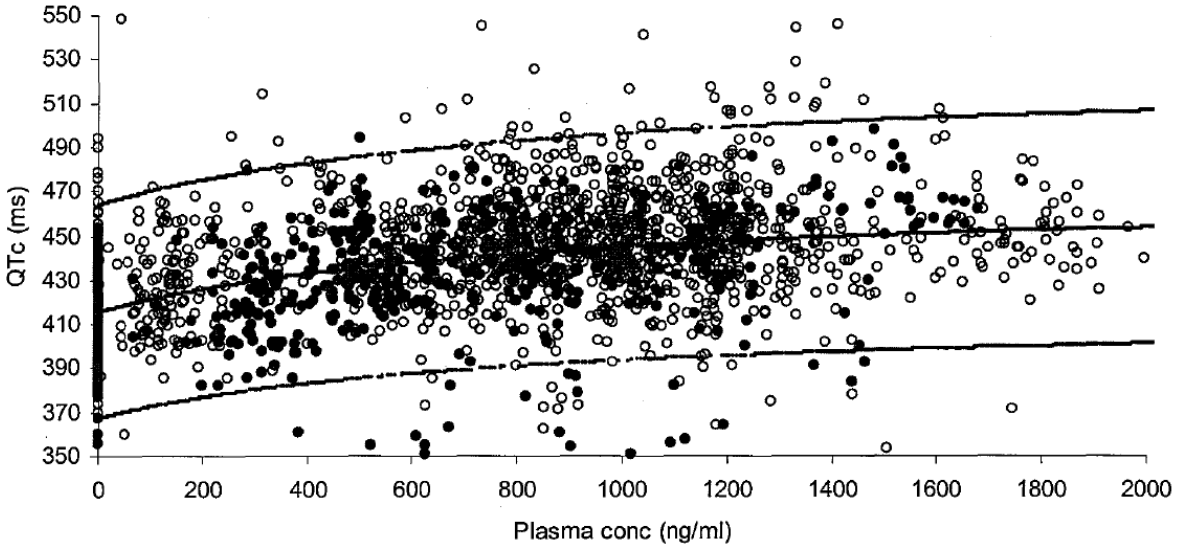


図 27　　血漿中バンデタニブ濃度（予測値）に対する QTc 間隔（観測値）との関係

D4200C00039 試験及び D4200C00003 試験の母集団薬物動態／薬力学解析報告書　図 35 から引用
図中の曲線は E_{max} モデルによる理論曲線（平均値及び 95%信頼区間）
●は日本人、○は外国人における QTc 間隔（観測値）

表 139　QTc 間隔の E_{max} モデルにおけるパラメータ推定値

パラメータ	推定値	推定誤差
母集団平均		
日本人の Baseline（ms）	408	2.36
外国人の Baseline（ms）	419	1.98
E_{max}（ms）	53.4	5.66
EC_{50}（ng/mL）	832	191
個体間変動		
ω^2（Baseline）	0.00160	0.000207
ω^2（E_{max}）	0.0392	0.0217
残差変動		
σ^2（比例誤差モデル）	0.00156	0.000140

D4200C00039 試験及び D4200C00003 試験の母集団薬物動態／薬力学解析報告書　Appendix B より新たに作成

血漿中バンデタニブ濃度と有効性（客観的奏効率、病勢コントロール率及び無増悪期間）の間に明確な関連性は認められなかった。また、2%以上の発現頻度で認められた CTCAE グレード 3 以上の有害事象（高血圧［発現率：9%、以下同様］、QTc 関連事象［9%］及び下痢［6%］）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にあるわけではなかった。

2.10.2.4 安全性の結果

(a) 有害事象

有害事象の分類別発現例数を表 140に示した。データカットオフ時点（2006 年 1 月 23 日）で、全ての患者においてバンデタニブ投与中に有害事象が発現したが、その発現件数は、バンデタニブ 100 mg 群（116 件）及びバンデタニブ 200 mg 群（114 件）に比べて、バンデタニブ 300 mg 群（176 件）で多かった。

バンデタニブ 300 mg 群 1 例（5.6%）で死亡に至る重篤な有害事象が報告された。死亡以外の重篤な有害事象は、バンデタニブ 100 mg 群 2 例、バンデタニブ 200 mg 群 4 例、バンデタニブ 300 mg 群 2 例に発現した。有害事象による投与中止例はバンデタニブ 200 mg 群及びバンデタニブ 300 mg 群で各 3 例（16.7%）であり、バンデタニブ 100 mg 群では報告されなかった。CTC グレード 3 以上の有害事象がバンデタニブ 100 mg 群で 5 例（29.4%）、バンデタニブ 200 mg 群で 7 例（38.9%）及びバンデタニブ 300 mg 群で 12 例（66.7%）に認められた。

表 140 有害事象の分類別発現例数（安全性解析対象集団）

有害事象の分類 [a]	バンデタニブ 100 mg 17 例		バンデタニブ 200 mg 18 例		バンデタニブ 300 mg 18 例		合計 53 例	
	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
有害事象	17	(100)	18	(100)	18	(100)	53	(100)
重篤な有害事象	2	(11.8)	4	(22.2)	3	(16.7)	9	(17.0)
死亡に至る重篤な有害事象	0		0		1	(5.6)	1	(1.9)
死亡以外の重篤な有害事象	2	(11.8)	4	(22.2)	2	(11.1)	8	(15.1)
有害事象による中止例	0		3	(16.7)	3	(16.7)	6	(11.3)
バンデタニブと関連ありと考えられる有害事象による中止例	0		3	(16.7)	3	(16.7)	6	(11.3)
CTC グレード 3 以上の有害事象	5	(29.4)	7	(38.9)	12	(66.7)	24	(45.3)
CTC グレード 3 以上のバンデタニブと関連ありと考えられる有害事象	4	(23.5)	5	(27.8)	9	(50.0)	18	(34.0)

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。複数の分類の有害事象を発現した場合、当該患者は各分類につき 1 回として集計した。
D4200C00039 試験の治験総括報告書 表 35 から引用

主な有害事象（バンデタニブ群合計で基本語での発現率 10%以上）を投与群別に表 141に示した。いずれの群ともに、器官別大分類では「皮膚および皮下組織障害」、「胃腸障害」、「臨床検査」、「血管障害」、「感染症および寄生虫症」及び「全身障害および投与局所様態」の有害事象が高頻度で認められたが、発現率に明らかな用量依存性はみられなかった。基本語別では、発疹、下痢、高血圧、及び心電図 QT 補正間隔延長の発現率が高かった。

発疹（バンデタニブ 100 mg 群、200 mg 群及び 300 g 群でそれぞれ 58.8%、50.0%、50.0%）及び高血圧（同、47.1%、55.6%、38.9%）の発現率は、投与群間で大きな差はなかった。しかし、心電図 QT 補正間隔延長の発現率（同、23.5%、50.0%、44.4%）は､バンデタニブ 200 mg 群及びバンデタニブ 300 mg 群に比べてバンデタニブ 100 mg 群で低かった。下痢（同、47.1%、44.4%、

61.1%）、便秘（同、11.8%、5.6%、33.3%）及び肝機能異常（同、5.9%、5.6%、22.2%）の発現率はバンデタニブ 100 mg 群及びバンデタニブ 200 mg 群に比べてバンデタニブ 300 mg 群で高かった。

表 141　有害事象の要約（発現率≥10%）（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 [a]	バンデタニブ 100 mg 17 例		バンデタニブ 200 mg 18 例		バンデタニブ 300 mg 18 例		合計 53 例	
	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
皮膚および皮下組織障害	12	(70.6)	13	(72.2)	18	(100.0)	43	(81.1)
発疹	10	(58.8)	9	(50.0)	9	(50.0)	28	(52.8)
光線過敏性反応	2	(11.8)	5	(27.8)	5	(27.8)	12	(22.6)
皮膚乾燥	2	(11.8)	4	(22.2)	5	(27.8)	11	(20.8)
胃腸障害	13	(76.5)	13	(72.2)	13	(72.2)	39	(73.6)
下痢	8	(47.1)	8	(44.4)	11	(61.1)	27	(50.9)
悪心	3	(17.6)	3	(16.7)	4	(22.2)	10	(18.9)
便秘	2	(11.8)	1	(5.6)	6	(33.3)	9	(17.0)
臨床検査	6	(35.3)	11	(61.1)	14	(77.8)	31	(58.5)
心電図 QT 補正間隔延長	4	(23.5)	9	(50.0)	8	(44.4)	21	(39.6)
心電図 QT 延長	1	(5.9)	2	(11.1)	4	(22.2)	7	(13.2)
血管障害	9	(52.9)	10	(55.6)	7	(38.9)	26	(49.1)
高血圧	8	(47.1)	10	(55.6)	7	(38.9)	25	(47.2)
感染症および寄生虫症	6	(35.3)	6	(33.3)	8	(44.4)	20	(37.7)
鼻咽頭炎	3	(17.6)	4	(22.2)	4	(22.2)	11	(20.8)
全身障害および投与局所様態	8	(47.1)	4	(22.2)	5	(27.8)	17	(32.1)
疲労	4	(23.5)	1	(5.6)	2	(11.1)	7	(13.2)
腎および尿路障害	3	(17.6)	5	(27.8)	3	(16.7)	11	(20.8)
血尿	2	(11.8)	2	(11.1)	2	(11.1)	6	(11.3)
肝胆道系障害	1	(5.9)	3	(16.7)	4	(22.2)	8	(15.1)
肝機能異常	1	(5.9)	1	(5.6)	4	(22.2)	6	(11.3)

a　MedDRA ver.8.1
D4200C00039 試験の治験総括報告書 表 36 及び表 37 から引用

(i)　死亡に至る重篤な有害事象

データカットオフ（2006 年 1 月 23 日）までに、死亡に至る重篤な有害事象（間質性肺疾患）がバンデタニブ 300 mg 群 1 例で報告された。当該患者は病勢進行のためバンデタニブ投与を中止し、中止後 8 日目に間質性肺疾患を発現したが、その間他の治療薬が投与されていなかったことから、バンデタニブ投与と関連ありと治験担当医師により判定された（表 142）。

表 142　死亡に至る重篤な有害事象

投与群	症例番号	性別	年齢(歳)	重篤な有害事象（基本語[a]）	初回投与から有害事象発生までの期間（日）	最終投与から死亡までの期間（日）	初回投与から死亡までの期間（日）	因果関係（治験担当医師判定）
バンデタニブ 300 mg	[redacted]	男性	6[redacted]	間質性肺疾患	68	43	102	関連あり

a　MedDRA ver.8.1
D4200C00039 試験の治験総括報告書 表 43 から引用

(ii)　死亡以外の重篤な有害事象

死亡以外の重篤な有害事象は、バンデタニブ 100 mg 群で 2 例 2 件（心電図 QT 補正間隔延長及び小腸炎）、バンデタニブ 200 mg 群で 4 例 4 件（特発性器質化肺炎、小脳出血、白内障、肺臓炎）、バンデタニブ 300 mg 群で 2 例 2 件（心電図異常、低酸素症）に発現した（表 143）。これらのうち、心電図 QT 補正間隔延長、特発性器質化肺炎、白内障及び心電図異常は、治験担当医師によりバンデタニブ投与と関連ありと判定されたが、他の重篤な有害事象ではバンデタニブ投与との関連なしと判定された。

表 143　死亡以外の重篤な有害事象

投与群	症例番号	性別	年齢(歳)	重篤な有害事象（基本語 [a]）	CTCAE グレード	初回投与から有害事象発生までの期間(日)	初回投与から重篤となるまでの期間（日）	継続期間(回復の場合) (日)	バンデタニブの投与	因果関係（治験担当医師判定）
バンデタニブ 100 mg	[redacted]	男性	5[redacted]	心電図 QT 補正間隔延長	2	46	51	9	減量	関連あり
	[redacted]	男性	5[redacted]	小腸炎	2	108	108	7	休薬	関連なし
バンデタニブ 200 mg	[redacted]	女性	6[redacted]	特発性器質化肺炎	1	29	32	未回復	中止	関連あり
	[redacted]	男性	6[redacted]	小脳出血	4	0	1	未回復	休薬	関連なし
	[redacted]	男性	6[redacted]	白内障	3	36	210	未回復	休薬	関連あり
	[redacted]	男性	4[redacted]	肺臓炎	4	64	67	未回復	継続	関連なし
バンデタニブ 300 mg	[redacted]	男性	6[redacted]	心電図異常	3	36	37	9	減量	関連あり
	[redacted]	女性	5[redacted]	低酸素症	2	4	4	6	休薬	関連なし

a　MedDRA ver.8.1
D4200C00039 試験の治験総括報告書 表 44 から引用

(iii)　　治験薬投与中止に至る有害事象

治験薬投与中止に至る有害事象はバンデタニブ 200 mg 群で 3 例 3 件（特発性器質化肺炎、脂肪肝、光線過敏性反応）、バンデタニブ 300 mg 群で 3 例 3 件（心電図 QT 補正間隔延長、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、多形紅斑）発現したが、バンデタニブ 100 mg 群では報告されなかった（表 144）。これら 6 件の有害事象は全てバンデタニブ投与と関連ありと治験担当医師によって判定された、また、特発性器質化肺炎は重篤な有害事象にも該当した。

表 144　有害事象による中止例

投与群	症例番号	性別	年齢(歳)	有害事象（基本語 [a]）	CTCAEグレード	初回投与から有害事象発現までの期間（日）	初回投与から投与中断までの期間（日）	初回投与から投与中止までの期間（日）	継続期間(回復の場合)(日)	重篤/非重篤	因果関係(治験担当医師判定)
バンデタニブ 200 mg	[redacted]	女性	6[redacted]	特発性器質化肺炎	1	29	29	64	未回復	重篤	関連あり
	[redacted]	女性	5[redacted]	脂肪肝	2	21	52	144	未回復	非重篤	関連あり
	[redacted]	男性	5[redacted]	光線過敏性反応	2	15	32	64	32	非重篤	関連あり
バンデタニブ 300 mg	[redacted]	男性	6[redacted]	心電図 QT 補正間隔延長	2	42	72	117	55	非重篤	関連あり
	[redacted]	女性	4[redacted]	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3	8	23	57	未回復	非重篤	関連あり
	[redacted]	男性	7[redacted]	多形紅斑	2	27	29	66	未回復	非重篤	関連あり

a　MedDRA ver.8.1
D4200C00039 試験の治験総括報告書 表 45 から引用

(iv) CTCAE グレード 3 以上の有害事象

53 例中 24 例 33 件の CTCAE グレード 3 以上の有害事象が認められた。発現率は、バンデタニブ 100 mg 群で 29.4%（5/17 例）、200 mg 群で 38.9%（7/18 例）、300 mg 群で 66.7%（12/18 例）であり、用量依存的に増加する傾向が認められた。そのうち、最も多く認められた事象は高血圧（10/53 例）であった。CTCAE グレード 4 に分類された 3 件（小脳出血：バンデタニブ 200 mg 群、間質性肺疾患：バンデタニブ 300 mg 群、及び肺臓炎：バンデタニブ 200 mg 群）を除き、他の 30 件は CTCAE グレード 3 であった。CTCAE グレード 4 に分類された 3 件の有害事象のうち、1 件（間質性肺疾患）は、バンデタニブ投与との関連ありと判定された。

バンデタニブ投与と関連ありと判定された CTCAE グレード 3 以上の有害事象は、バンデタニブ 100 mg 群 4 例（23.5%）に 4 件、バンデタニブ 200 mg 群 5 例（27.8%）に 8 件、バンデタニブ 300 mg 群で 9 例（50%）に 10 件に認められ、用量依存的に増加する傾向が認められた。バンデタニブ 200 mg 群の 2 例（発疹、白内障）及びバンデタニブ 300 mg 群の 4 例（心電図異常、下痢、高血圧、心電図 QT 補正間隔延長、及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加）は、それぞれ休薬及び減量を行いバンデタニブ治療を継続した。投与中止に至ったのは、バンデタニブ 300 mg 群 1 例（アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、CTCAE グレード 3）のみであった。したがって、これらの有害事象の大部分は休薬又は減量によって管理可能であった。

(v) その他の重要な有害事象

重篤な有害事象及びバンデタニブ投与中止に至る有害事象以外で、治験依頼者の医学専門家により、バンデタニブ投与と特に関連ありと判断された、以下の臨床上重要な有害事象を「その他の重要な有害事象」と定義した。

- 呼吸器に関連した有害事象
- QTc に関連した有害事象
- 肝機能異常
- 浮動性めまい・発作
- 発疹
- 悪心・嘔吐
- 下痢
- 高血圧

呼吸器に関連した有害事象

呼吸器に関連した有害事象は、安全性解析対象例 53 例中 7 例に 8 件認められ、うちバンデタニブ 200 mg 群の 2 件（特発性器質化肺炎、肺炎）及びバンデタニブ 300 mg 群の 2 件（肺炎、間質性肺疾患）は、治験担当医師によってバンデタニブ投与と関連ありと判定された（表 145）。投与群別の発現率は、バンデタニブ 100 mg 群で 5.9%（1/17 例）、バンデタニブ 200 mg 群で 11.1%（2/18 例）、バンデタニブ 300 mg 群で 22.2%（4/18 例）であり、用量依存的に増加する傾向が認められた。

CTCAE グレード 3 以上の呼吸器に関連した有害事象は、2 例（バンデタニブ 200 mg 群及びバンデタニブ 300 mg 群で各 1 例）に認められ、バンデタニブ 200 mg 群の 1 例（症例番号 [redacted]）では、

CTCAE グレード 3 の肺炎に加えて、CTCAE グレード 4 の肺臓炎が認められ、肺臓炎は重篤な有害事象としても報告された。

表 145　呼吸器に関連した有害事象

投与群	症例番号	性別	年齢(歳)	有害事象（基本語[a]）	CTCAE グレード	初回投与から有害事象発生までの期間（日）	継続期間（回復した場合）（日）	バンデタニブの投与	因果関係（治験担当医師判定）
バンデタニブ 100 mg	[redacted]	男性	6[redacted]	呼吸困難	1	83	未回復	継続	関連なし
バンデタニブ 200 mg	[redacted]	女性	6[redacted]	特発性器質化肺炎	1	29	未回復	中止	関連あり
	[redacted]	男性	4[redacted]	肺炎 肺臓炎	3 4	50 64	8 未回復	継続 継続	関連あり 関連なし
バンデタニブ 300 mg	[redacted]	女性	5[redacted]	低酸素症	2	4	6	休薬	関連なし
	[redacted]	女性	6[redacted]	肺炎	2	10	34	休薬	関連あり
	[redacted]	男性	6[redacted]	間質性肺疾患	4	68	未回復	継続	関連あり
	[redacted]	男性	6[redacted]	肺炎	1	57	15	継続	関連なし

a　MedDRA ver.8.1
D4200C00039 試験の治験総括報告書 表 70 から引用

QTc に関連した有害事象

QTc に関連した有害事象は 53 例中 29 例 33 件で認められた。投与群別では、バンデタニブ 100 mg 群で 5 例（29.4%）、バンデタニブ 200 mg 群で 11 例（61.1%）、バンデタニブ 300 mg 群で 13 例（72.2%）であり、全てバンデタニブとの関連ありと治験担当医師によって判定された。そのうち、治験実施計画書に定めた手順に従い、100 mg 群 1 例及び 300 mg 群 4 例で減量を要した。QTc に関連した有害事象の発現率は高用量でより高くなり、用量依存性が示唆された。しかし、QTc に関連した有害事象発現例のうち、QTc 延長や、不整脈に関連する症状が認められた患者はなかった。また、QTc 延長はいずれも可逆的で、休薬・減量により管理可能であった。

肝機能異常

肝機能異常及び肝機能異常に関連する有害事象は、53 例中 13 例 20 件で認められた。投与群別では、バンデタニブ 100 mg 群で 3 例（17.6%）5 件、バンデタニブ 200 mg 群で 3 例（16.7%）3 件、バンデタニブ 300 mg 群で 7 例（38.9%）12 件であり、20 件のうち 17 件が治験担当医師によってバンデタニブ投与と関連ありと判定された。4 例 4 件（バンデタニブ 100 mg 群で 1 例 1 件、バンデタニブ 300 mg 群で 3 例 3 件）が CTCAE グレード 3 に分類されたが、そのうち 1 例（バンデタニブ 100 mg 群）は治験担当医師によってバンデタニブ投与との関連なしと判定された。

肝機能異常の有害事象発現までの期間の中央値は、バンデタニブ 100 mg 群で 63.0 日、バンデタニブ 200 mg 群で 58.0 日、バンデタニブ 300 mg 群で 14.0 日であり、バンデタニブ 100 mg 群及び 200 mg 群と比較して、バンデタニブ 300 mg 群は投与後早期の段階で発現した。肝機能異常の有害事象の継続期間の中央値は、バンデタニブ 100 mg 群で 29.0 日、バンデタニブ 200 mg 群で

134.0 日、バンデタニブ 300 mg 群で 148.0 日であり、肝機能異常は用量依存的により長く継続すると考えられた。

バンデタニブ投与との関連ありと判定された CTCAE グレード 3 の肝機能異常（バンデタニブ 300mg 群 3 例 3 件）は、全て投与開始後 4 週間以内に発現した。本試験で認められた肝酵素増加は、大半が CTCAE グレード 1 又は 2 であった。

浮動性めまい・発作

浮動性めまい・発作（基本語：浮動性めまい）は 53 例中 2 例 2 件で認められた。投与群別では、バンデタニブ 100 mg 群で 1 例（5.9%）1 件、バンデタニブ 200 mg 群で 1 例（5.6%）1 件であり、バンデタニブ 300 mg 群では報告されなかった。これら 2 件は、投与開始 1 カ月以内に発現し、発現後およそ 1 カ月で消失し、いずれも CTCAE グレード 1 に分類された。うち 1 件（バンデタニブ 100 mg 投与群）が治験担当医師によってバンデタニブ投与と関連ありと判定された。

発疹

発疹及び発疹に関連する有害事象は、53 例中 40 例 67 件で認められた。投与群別では、バンデタニブ 100 mg 群で 12 例（70.6%）16 件、バンデタニブ 200 mg 群 13 例（72.2%）23 件、バンデタニブ 300 mg 群で 15 例（83.3%）28 件であり、67 件のうち 61 件が治験担当医師によってバンデタニブ投与と関連ありと判定された。

6 例（バンデタニブ 100 mg 群で 1 例、バンデタニブ 200 mg 群で 4 例、バンデタニブ 300 mg 群で 1 例）の患者でバンデタニブ投与を中断した。このうち 2 例（バンデタニブ 200 mg 群：光線過敏性反応、バンデタニブ 300 mg 群：多形紅斑）がバンデタニブ投与中止となった。他の 4 例は初回用量から減量することなくバンデタニブ投与を再開した。CTCAE グレード 3 以上の発疹は 1 件（バンデタニブ 200 mg 群：発疹）のみであった。

発疹の有害事象の継続期間の中央値は、バンデタニブ 100 mg 群で 65.5 日、バンデタニブ 200 mg 群で 120.0 日、バンデタニブ 300 mg 群で 105.0 日であり、バンデタニブ 100 mg 群と比較して、バンデタニブ 200 mg 群及び 300 mg 群は発疹の有害事象がより長く継続すると考えられた。

光線過敏性反応が 12 例 13 件（バンデタニブ 100 mg 群で 2 例 2 件、バンデタニブ 200 mg 群で 5 例 5 件、バンデタニブ 300 mg 群で 5 例 6 件）で認められ、バンデタニブ 200 mg 群 1 例が投与中止に至った。これら全て CTCAE グレード 1 又は 2 に分類された。

悪心・嘔吐

悪心・嘔吐は 53 例中 11 例 15 件で認められた。投与群別では、バンデタニブ 100 mg 群で 3 例（17.6%）6 件、バンデタニブ 200 mg 群で 4 例（22.2%）4 件、バンデタニブ 300 mg 群で 4 例（22.2%）5 件であった。これらのうち 5 件が治験担当医師によってバンデタニブ投与と関連ありと判定されたが、これらの悪心・嘔吐の有害事象は全て CTCAE グレード 1 に分類され、バンデタニブの休薬及び中止に至るものはなかった。

悪心・嘔吐の有害事象発現までの期間及び有害事象継続期間の中央値において、3 つの投与群間で特に一定の傾向はみられなかった。

下痢

下痢は 53 例中 27 例 37 件で認められた。投与群別では、バンデタニブ 100 mg 群で 8 例（47.1%）12 件、バンデタニブ 200 mg 群で 8 例（44.4%）8 件、バンデタニブ 300 mg 群で 11 例（61.1%）17 件であった。37 件中 30 件が治験担当医師によってバンデタニブ投与と関連ありと

判定された。2 例 2 件（バンデタニブ 200 mg で 1 例 1 件、バンデタニブ 300 mg で 1 例 1 件）が CTCAE グレード 3 に分類された。

3 例（バンデタニブ 200 mg で 1 例、バンデタニブ 300 mg で 2 例）がバンデタニブを休薬し、うち 1 例は CTCAE グレード 3 に分類されたが、下痢による中止例はなかった。

下痢の有害事象の継続期間の中央値は、バンデタニブ 100 mg 群で 8.0 日、バンデタニブ 200 mg 群で 23.0 日、バンデタニブ 300 mg 群で 47.0 日であり、バンデタニブ 200 mg 群及び 300 mg 群はバンデタニブ 100 mg 群と比較して、下痢がより長く継続すると考えられた。さらに、CTCAE グレード 2 又は 3 に分類された下痢は、用量依存的に頻度が高くなることが示唆された（バンデタニブ 100 mg 群で 0 件、バンデタニブ 200 mg 群で 3 件、バンデタニブ 300 mg 群で 4 件）。

高血圧

高血圧は 53 例中 25 例 26 件で認められた。発現率は、バンデタニブ 100 mg 群で 8 例（47.1%）8 件、バンデタニブ 200 mg 群で 10 例（55.6%）11 件、バンデタニブ 300 mg 群で 7 例（38.9%）7 件であった。26 件全てが治験担当医師によってバンデタニブ投与と関連ありと判定された。10 例 10 件（バンデタニブ 100 mg 群 4 例 4 件、バンデタニブ 200 mg 群 3 例 3 件、バンデタニブ 300 mg 群 3 例 3 件）が CTCAE グレード 3 に分類された。

2 例（バンデタニブ 200 mg 群、及びバンデタニブ 300 mg 群）がバンデタニブを休薬し、うち 1 例（バンデタニブ 200 mg 群）は 100 mg に減量し投与を再開した。

高血圧の有害事象発現までの期間の中央値は、バンデタニブ 100 mg 群で 37.5 日、バンデタニブ 200 mg 群で 17.5 日、バンデタニブ 300 mg 群で 14.0 日であり、バンデタニブ 200 mg 群及び 300 mg 群はバンデタニブ 100 mg 群と比較して、投与後早期の段階で発現すると考えられた。高血圧の有害事象の継続期間の中央値は、バンデタニブ 100 mg 群で 92.5 日、バンデタニブ 200 mg 群で 72.5 日、バンデタニブ 300 mg 群で 214.0 日であった。バンデタニブ 300 mg 群は、バンデタニブ 100 mg 群及び 200 mg 群と比較して、より長く継続したが、高血圧の発現率に用量依存性は認められなかった。

(b) 臨床検査（血液学的検査及び血液生化学検査）

3 投与群のいずれにおいてもヘモグロビンの平均値の上昇傾向が認められた。それ以外の血液学的検査項目で臨床的に重要な変化は認められなかった。血液生化学検査項目においては、肝機能検査（ALT、AST）を除いて、平均値の推移における臨床的に意味のある変化は認められなかった。ALT は、試験後半での測定値数が限られていたが、平均値のベースラインからの増加量に用量依存性が示唆された。AST はバンデタニブ 300 mg 群のみ、平均値でベースラインから 100%を超える増加が認められた。また、肝機能に関連する有害事象（肝機能異常、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）はバンデタニブ 300 mg 群で最も多く認められた。

CTCAE グレードにおいて臨床的に意味のある変化（CTCAE グレード 3 又は 4 への変化）が 6 例に 6 件認められた（バンデタニブ 100 mg 群 1 件：カリウム、バンデタニブ 200 g 群 4 件：アルカリホスファターゼ、ナトリウム、リン酸塩、血清グルコース、バンデタニブ 300 mg 群 1 件：ALT）。いずれも、ベースライン値に回復する傾向があり、3 投与群間で変化の傾向に明らかな違いはみられなかった。

CTCAE グレード 3 以上の有害事象として報告された、血液生化学検査値の異常は 4 例に 4 件認められ（バンデタニブ 100 mg 群 1 件：アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、バンデタニブ 300 mg 群 3 件：アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 2 件及び肝機能異常 1 件）、うちバンデタニブ 300 mg 群の 3 件は治験担当医師によってバンデタニブ投与との関連ありと判定された。これらを除いて、肝機能異常に関連した有害事象として報告されたものの多くは CTCAE グレード 1 又は 2 であった。

(c) バイタルサイン・心電図

無症候性の QTc に関連した有害事象が 29 例に 33 件認められたが、中央測定による有意な QTc 延長（治験実施計画書で定めた QTc 延長の基準に合致した）の発現例はなかった。いずれの投与群においても QTc 延長はバンデタニブ投与開始後に認められたが、高用量ほどより早期の段階で発現し、また QTc 延長の程度も大きいことから、バンデタニブ投与による QTc 延長には用量依存性が示唆された。しかしながら、バンデタニブ休薬により QTc 延長が回復する傾向がみられ、バンデタニブと関連のある QTc 延長は、休薬によって管理可能であった。

脈拍数、収縮期血圧、拡張期血圧及び身体所見において、臨床的に重要な変化は認められなかった。

2.10.2.5 結論

本試験の結果からバンデタニブは日本人の進行/再発又は転移を有する NSCLC 患者への単独療法として抗腫瘍効果が期待できることが示された。安全性においては、死亡に至る有害事象（ILD）が 1 例認められバンデタニブとの関連が示唆された。しかしながら、大部分の有害事象が休薬・減量により管理可能なものであった。本試験は日本人の進行/再発又は転移を有する NSCLC 患者を対象にバンデタニブ（用量 100～300 mg）の今後の開発を裏付けるものであった。

2.11 NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（ドセタキセル併用との比較）（D4200C00032 試験）

2.11.1 試験方法

試験方法の概略を表 146に示した。

表 146 試験方法の概略（D4200C00032 試験）

項目	内容
治験の課題	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（ZD6474）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 相臨床試験
治験の目的 （主要目的）	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（NSCLC）患者を対象に無増悪生存期間（PFS）の延長についてバンデタニブ（ZD6474）とドセタキセルとの併用と、プラセボとドセタキセルとの併用を比較検討する。
治験デザイン	無作為化、プラセボ対照、2 群並行群間、二重盲検
対象	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
症例数	計画時：1380 例（1 群 690 例）以上（うち日本人 140 例以上） 割付例数：1391 例（日本人 143 例） バンデタニブ 100 mg+ドセタキセル併用群：694 例（日本人 75 例） ドセタキセル単独群：697 例（日本人 68 例）
治験薬及び併用薬	被験薬：バンデタニブ 100 mg 錠及びそのプラセボ錠 併用薬：ドセタキセル 75 mg/m^2（日本では 60 mg/m^2）
用法・用量	バンデタニブ 100 mg を 1 日 1 回 1 錠、毎朝できるだけ同じ時刻に経口投与する。ドセタキセルは 21 日ごとに 1 回 1 時間以上かけて静脈内投与する。
投与期間	21 日間を 1 サイクルとし、ドセタキセルの投与は最大 6 サイクルとする。ドセタキセルの 6 サイクル投与終了後も、バンデタニブ/プラセボ単独療法を継続する。治験薬治療によるベネフィットが得られており、病勢進行の徴候がなく、他の中止基準に該当しない限り、治療継続可とした。
評価項目	有効性： 主要評価項目： • 無増悪生存期間（PFS） 副次的評価項目： • 全生存期間（OS） • 客観的奏効率（ORR）、病勢コントロール率（DCR）及び奏効期間（DOR） • FACT-L 及び Trial Outcome Index • 肺癌サブスケール（LCS）、疾患関連症状が悪化するまでの期間（TDS） 薬物動態： • バンデタニブの母集団薬物動態 • バンデタニブの代謝物である *N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の血漿中濃度及びそれらとバンデタニブの血漿中濃度との比

表 146　試験方法の概略（D4200C00032 試験）

項目	内容
	• 日本人患者集団における、ドセタキセルとの併用及び非併用時のバンデタニブ及び代謝物の血漿中濃度（日本でのみ適用） 安全性： • 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図
解析方法	有効性： 主要な解析実施時には 2 つの解析対象集団（全患者集団及び全女性患者集団）を用いた。したがって、全解析には名義的有意水準として両側 2.5%を用いるが、主要評価項目の PFS 及び副次的評価項目の OS については、1 回の中間解析を行うため、名義的有意水準を両側約 2.44%に調整して解析を行った。 PFS、OS、TDS、及び WHO performance status 悪化までの期間（TDPS）の解析にはログランク検定を用いた。ORR 及び DCR の解析にはロジスティック回帰を用いた。さらに、臨床病期、浸潤臓器数、bevacizumab による前治療歴、組織型、喫煙歴、性別、民族、EGFR 発現及び EGFR 変異の有無についてそれぞれ PFS 及び OS に関するサブグループ解析を行った。 安全性： 安全性及び忍容性はすべての被験者から収集した有害事象、臨床検査データ、バイタルサイン及び心電図変化について評価した。有害事象は被験者ごとに一覧表を作成し、投与群ごとに要約した。 日本人患者集団における解析： 有効性： 日本人患者から得られたデータのみを用いて、全集団での解析と同じ手法を用いて解析を行った。また、日本人とアジア人、日本人と日本人以外との有効性を比較するために、薬剤と人種及びその相互作用を含めたモデル解析を、PFS、OS 及び ORR に対して行った。 安全性： 日本人患者から得られたデータのみを用いて、全集団での解析と同じ手法を用いて解析を行った。
治験実施施設	25 カ国 198 施設（うち国内 25 施設）
治験期間	2006 年 5 月 8 日～2008 年 8 月 22 日（データカットオフ日）

2.11.2　試験成績

2.11.2.1 症例の内訳

スクリーニング例は 1689 例で、うち 1391 例が無作為割付され（バンデタニブ併用群〔バンデタニブ 100 mg＋ドセタキセル併用群〕694 例、ドセタキセル単独群〔プラセボ＋ドセタキセル併用群〕697 例）、1379 例（バンデタニブ併用群 688 例、ドセタキセル単独群 691 例）に治験薬が投与された。無作為割付された 1391 例全例が有効性の解析対象集団である FAS に含まれたが、12 例（バンデタニブ併用群 6 例、ドセタキセル単独群 6 例）は治験薬が投与されなかったため、安全性解析対象集団から除外された。

日本人集団における症例の内訳

日本人患者のスクリーニング例は 185 例で、うち 143 例が無作為割付され（バンデタニブ併用群 75 例、ドセタキセル単独群 68 例）、140 例（バンデタニブ併用群 72 例、ドセタキセル単独群

68 例）に治験薬が投与された。無作為割付された 143 例全例が有効性の解析対象集団である FAS に含まれたが、バンデタニブ併用群の 3 例は治験薬が投与されなかったため、安全性解析対象集団から除外された。

人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 147に示した。人口統計学的及び他の基準値の特性は両投与群でほぼ同じであった。人種別では白人が 59.5%を占め、性別では男性（69.7%）が女性（30.3%）よりも多かった。

表 147　人口統計学的及び他の基準値の特性（全集団、FAS）

		バンデタニブ 100 mg + ドセタキセル 694 例	プラセボ + ドセタキセル 697 例	合計 1391 例
年齢 (歳)	平均	58.5	58.4	58.4
	標準偏差	10.43	10.34	10.38
	範囲	28～82	20～82	20～82
年齢 (歳)	65 歳未満	487 (70.2)	492 (70.6)	979 (70.4)
例数 (%)	65 歳以上 75 歳未満	171 (24.6)	174 (25.0)	345 (24.8)
	75 歳以上	36 (5.2)	31 (4.4)	67 (4.8)
性別	男性	497 (71.6)	473 (67.9)	970 (69.7)
例数 (%)	女性	197 (28.4)	224 (32.1)	421 (30.3)
人種	白人	410 (59.1)	417 (59.8)	827 (59.5)
例数 (%)	黒人	8 (1.2)	8 (1.1)	16 (1.2)
	東洋人	259 (37.3)	252 (36.2)	511 (36.7)
	その他	17 (2.4)	20 (2.9)	37 (2.7)
体重（kg）	平均	67.9	67.4	67.7
	標準偏差	15.80	14.24	15.03
	範囲	34～141	30～120	30～141
身長（cm）	例数	688	692	1380
	平均	167.3	166.5	166.9
	標準偏差	9.72	9.25	9.50
	範囲	140～196	141～193	140～196
NSCLC 治療歴	放射線療法	219 (31.6)	271 (38.9)	490 (35.2)
例数 (%)	化学療法	681 (98.1)	687 (98.6)	1368 (98.3)
	免疫/内分泌療法	7 (1.0)	9 (1.3)	16 (1.2)
	その他の全身抗癌療法	46 (6.6)	41 (5.9)	87 (6.3)
化学療法歴	合計	681 (98.1)	687 (98.6)	1368 (98.3)
例数 (%)	1 レジメン	655 (94.4)	664 (95.3)	1319 (94.8)
	2 レジメン	23 (3.3)	23 (3.3)	46 (3.3)
	3 レジメン	2 (0.3)	0	2 (0.1)
	5 レジメン	1 (0.1)	0	1 (0.1)
WHO PS	0	250 (36.0)	238 (34.2)	488 (35.1)
例数 (%)	1	436 (62.8)	451 (64.7)	887 (63.8)
	2	6 (0.9)	2 (0.3)	8 (0.6)

表 147　人口統計学的及び他の基準値の特性（全集団、FAS）

		バンデタニブ 100 mg + ドセタキセル 694 例	プラセボ + ドセタキセル 697 例	合計 1391 例
	3	0	0	0
	4	0	0	0
	データなし	2 (0.3)	6 (0.9)	8 (0.6)
病期	IIIB	95 (13.7)	106 (15.2)	201 (14.5)
例数 (%)	IV	598 (86.2)	590 (84.6)	1188 (85.4)
	その他	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
組織型	腺癌（NOS）	399 (57.5)	399 (57.2)	798 (57.4)
例数 (%)	腺癌：細気管支肺胞上皮癌	13 (1.9)	18 (2.6)	31 (2.2)
	腺扁平上皮癌	10 (1.4)	15 (2.2)	25 (1.8)
	扁平上皮癌（NOS）	184 (26.5)	160 (23.0)	344 (24.7)
	大細胞癌（NOS）	43 (6.2)	52 (7.5)	95 (6.8)
	その他	45 (6.5)	53 (7.6)	98 (7.0)
喫煙歴	非喫煙者 [a]	158 (22.8)	173 (24.8)	331 (23.8)
例数 (%)	喫煙者	536 (77.2)	524 (75.2)	1060 (76.2)
	元喫煙者 [b]	276 (39.8)	282 (40.5)	558 (40.1)
	非常習喫煙者 [c]	6 (0.9)	2 (0.3)	8 (0.6)
	常習喫煙者 [d]	253 (36.5)	240 (34.4)	493 (35.4)
	不明	1 (0.1)	0	1 (0.1)

a　非喫煙者＝生涯でタバコ 20 g 以上を吸ったことがない被験者
b　元喫煙者＝365 日以上前に喫煙をやめた被験者
c　非常習喫煙者＝1 日当たりの喫煙が 1 本未満
d　常習喫煙者＝1 日当たりの喫煙が 1 本以上
D4200C00032 試験の治験総括報告書 表 12、表 13、表 14、表 16、表 17、表 18、表 19 及び表 20 から引用

全集団において、進行 NSCLC 患者に対して処方される代表的な薬剤が、併用薬として多種類投与されていたが、両投与群間で併用薬の種類及び使用頻度に大きな違いはなく、有効性及び安全性の評価に影響を及ぼさないと考えられた。

バンデタニブ併用群 63 例（9.1%）、ドセタキセル単独群 69 例（10.0%）で併用禁止薬が投与されていた。これらの併用禁止薬のうち、QTc 間隔延長のリスクを有するグループ 1 の薬剤（トルサード ド ポアントを誘発する可能性があると専門家に認められている薬剤）が投与されていたのは、バンデタニブ併用群 36 例（5.2%）、ドセタキセル単独群 46 例（6.7%）であった。

バンデタニブ併用群の 12 例（1.7%）、ドセタキセル単独群の 11 例（1.6%）が、CYP3A4 誘導剤を投与されていた。

日本人集団における人口統計学的及び他の基準値の特性

日本人 NSCLC 患者 143 例の人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 148に示した。全集団と同様に日本人集団においても、人口統計学的及び他の基準値の特性は両投与群でほぼ同じであったが、性別では女性の割合がドセタキセル単独群（30.9%）に比べてバンデタニブ併用群（36.0%）でわずかに高かった。

組織型は腺癌が 70%超を占めていた。喫煙者の比率は 70%超であった（バンデタニブ併用群 74.7%、ドセタキセル単独群 72.1%）。

表 148　人口統計学的及び他の基準値の特性（日本人集団、FAS）

		バンデタニブ 100 mg + ドセタキセル 75 例	プラセボ + ドセタキセル 68 例	合計 143 例
年齢 (歳)	平均	60.8	60.8	60.8
	標準偏差	11.14	10.33	10.73
	範囲	28～82	34～82	28～82
年齢 例数 (%)	65 歳未満	45(60.0)	42(61.8)	87(60.8)
	65 歳以上 75 歳未満	22(29.3)	20(29.4)	42(29.4)
	75 歳以上	8(10.7)	6(8.8)	14(9.8)
性別 例数 (%)	男性	48(64.0)	47(69.1)	95(66.4)
	女性	27(36.0)	21(30.9)	48(33.6)
人種 例数 (%)	東洋人（日本人）	75(100.0)	68(100.0)	143(100.0)
体重 （kg）	例数	75	68	143
	平均	58.3	56.8	57.6
	標準偏差	11.07	10.32	10.71
	範囲	37～89	38～83	37～89
身長 （cm）	例数	75	68	143
	平均	161.8	161.8	161.8
	標準偏差	9.37	9.11	9.22
	範囲	141～180	141～178	141～180
NSCLC 治療歴 例数 (%)	放射線療法	28(37.3)	24(35.3)	52(36.4)
	化学療法	71(94.7)	67(98.5)	138(96.5)
	免疫/内分泌療法	0	0	0
	その他の全身抗癌療法	6(8.0)	1(1.5)	7(4.9)
化学療法歴 例数 (%)	合計	71(94.7)	67(98.5)	138(96.5)
	1 レジメン	70(93.3)	67(98.5)	137(95.8)
	2 レジメン	1(1.3)	0	1(0.7)
WHO PS 例数 (%)	0	31(43.3)	24(35.3)	55(38.5)
	1	43(57.3)	43(63.2)	86(60.1)
	2	0	0	0
	3	0	0	0
	4	0	0	0
	データなし	1(1.3)	1(1.5)	2(1.4)
病期 例数 (%)	IIIB	15(20.0)	11(16.2)	26(18.2)
	IV	60(80.0)	57(83.8)	117(81.8)
	その他	0	0	0
組織型 例数 (%)	腺癌（NOS）	56(74.7)	48(70.6)	104(72.7)
	腺癌：細気管支肺胞上皮癌	0	0	0
	腺扁平上皮癌	1(1.3)	1(1.5)	2(1.4)
	扁平上皮癌（NOS）	13(17.3)	15(22.1)	28(19.6)

表 148　人口統計学的及び他の基準値の特性（日本人集団、FAS）

		バンデタニブ 100 mg + ドセタキセル 75 例	プラセボ + ドセタキセル 68 例	合計 143 例
	大細胞癌（NOS）	3(4.0)	2(2.9)	5(3.5)
	その他	2(2.7)	2(2.9)	4(2.8)
喫煙歴	非喫煙者 [a]	19(25.3)	19(27.9)	38(26.6)
例数 (%)	喫煙者	56(74.7)	49(72.1)	105(73.4)
	元喫煙者 [b]	30(40.0)	22(32.4)	52(36.4)
	常習喫煙者 [c]	26(34.7)	27(39.7)	53(37.1)

a　非喫煙者＝生涯でタバコ 20 g 以上を吸ったことがない被験者
b　元喫煙者＝365 日以上前に喫煙をやめた被験者
c　常習喫煙者＝1 日当たりの喫煙が 1 本以上
D4200C00032 試験の日本特有の治験総括報告書 表 6、表 7、表 8、表 11、表 12、表 13、表 14 及び表 15 から引用

日本人 NSCLC 患者 143 例においても、両投与群間で併用薬の種類及び使用頻度に大きな違いはなく、有効性及び安全性の評価に影響を及ぼさないと考えられた。ただし、バンデタニブ併用群では全身ステロイド療法を併用した患者が多く、これはバンデタニブ併用群に多く認められた光線過敏性反応に対して使用されたものと考えられた。

バンデタニブ併用群 1 例が、併用禁止薬である CYP3A4 誘導剤を投与されていたため、Per protocol 解析対象集団から除外された。バンデタニブ併用群 2 例及びドセタキセル単独群 4 例が QTc 間隔延長のリスクを有するグループ 1 の薬剤が投与されていた。

2.11.2.2 有効性の結果

PFS のハザード比（バンデタニブ併用群対ドセタキセル単独群）を表 149に示した。バンデタニブ併用群で、ドセタキセル単独群に比べて PFS に統計学的に有意な延長が認められた（ハザード比 0.79、97.58%信頼区間 0.70～0.90、両側 p 値<0.0001）。PFS の中央値は、バンデタニブ併用群で 17.3 週、ドセタキセル単独群で 14 週であった。Kaplan-Meier 法を用いて 6 カ月時点で無増悪である被験者の割合を算出したところ、バンデタニブ併用群で 28.0%、ドセタキセル単独群で 22.2%であった。

表 149　無増悪生存期間（PFS）（全集団、FAS）

投与群	イベント数 (%)	PFS 中央値 (週)	治療効果（バンデタニブ対プラセボ）		
			ハザード比	97.58%信頼区間	両側 p 値
バンデタニブ 100 mg +ドセタキセル群（694 例）	586 (84.4)	17.3	0.79	(0.70, 0.90)	<0.0001
プラセボ +ドセタキセル群（697 例）	619 (88.8)	14			

ハザード比<1 のとき、バンデタニブ併用により延長

解析は、投与群を単一因子としてログランク検定を用いて実施
D4200C00032 試験の治験総括報告書 表 21 から引用

日本人集団における無増悪生存期間（PFS）

日本人の症例数が少ないため、統計学的に有意ではなかったが、バンデタニブ併用群で、ドセタキセル単独群に比べて PFS を延長させる傾向が認められた（ハザード比 0.79、97.58%信頼区間 0.53～1.17、両側 p 値=0.1730）。PFS の中央値は、バンデタニブ併用群で 20.0 週、ドセタキセル単独群で 14.1 週であった。

2.11.2.3 母集団薬物動態解析及び母集団薬物動態／薬力学解析の結果

2.11.2.3.1 本試験における母集団薬物動態解析及び薬物動態／薬力学解析

NSCLC 患者 331 例（日本人患者 72 例を含む）において測定された血漿中バンデタニブ濃度（1160 点）及び QTc 値（1741 点）を用いて母集団薬物動態解析及び母集団薬物動態／薬力学解析を行った。なお、モデル構築の初期段階で薬物動態パラメータが他の被験者と比較して著しく異なっていた 1 例については解析対象から除外した。

バンデタニブ 100 mg を 1 日 1 回投与したときの血漿中バンデタニブ濃度推移は 1 次吸収を伴う 2-コンパートメントモデルによく当てはまった（吸収速度定数（K_a）は、頻回採血により血漿中濃度推移を詳細に検討した過去の試験で推定された値に固定）。経口クリアランス（CL/F）、みかけの中央コンパートメント容積（V_1/F）及びみかけの定常状態分布容積（V_{ss}/F）に対する体重、体表面積（BSA）、血清アルブミン、人種、総ビリルビン、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）、アルカリホスファターゼ（ALP）、性別、年齢、誘導剤併用の有無及び時間依存性の影響について検討した。その結果、CL/F の有意な共変量として体重、血清アルブミン及び年齢が、V_1/F 及び V_{ss}/F の有意な共変量として体重が見出された。パラメータ推定値を表 150に示す。共変量と各薬物動態パラメータ関係を以下に示す。

$$CL/F\ [L/h] = 6.16 \times (\textit{Body weight}\ [kg] / 67) + 6.16 \times (\textit{Serum Albumin}\ [g/L] / 41) - 4.11 \times (\textit{Age}\ [years] / 61)$$

$$V_1/F\ [L] = 1380 \times (\textit{Body weight}\ [kg] / 67)$$

$$V_{ss}/F\ [L] = 5390 \times (\textit{Body weight}\ [kg] / 67)$$

表 150 血漿中バンデタニブ濃度の 1 次吸収 2-コンパートメントモデルにおけるパラメータ推定値

パラメータ	推定値	推定誤差
母集団平均		
K_a（h^{-1}）	0.300（固定）	NA
CL/F（L/h）[a]：体重の寄与する項	6.16	0.606
CL/F（L/h）[a]：血清アルブミンの寄与する項	6.16	0.606
CL/F（L/h）[a]：年齢の寄与する項	-4.11	1.20
V_1/F（L）	1380	87.3

表 150　血漿中バンデタニブ濃度の 1 次吸収 2-コンパートメントモデルにおけるパラメータ推定値

パラメータ	推定値	推定誤差
V_{ss}/F（L）	5390	407
Q/F（L/h）	7.93	0.697
個体間変動		
ω^2（CL/F）	0.154	0.0205
ω^2（V_1/F）	0.176	0.0701
ω（V_1/F, V_{ss}/F）	0.167	0.0743
ω^2（V_{ss}/F）	0.416	0.110
ω^2（Q/F）	0.553	0.159
残差変動		
σ^2（指数誤差モデル）	0.0507	0.00495

D4200C00032 試験の母集団薬物動態／薬力学解析報告書　表 18 から引用（一部改変）
a　CL/F を体重、血清アルブミン及び年齢のそれぞれが寄与する項に分けてモデル化したため、CL/F の母集団平均は 8.21 L/h となる
NA：該当せず

QTc 間隔（Bazett 式による補正値）は血漿中バンデタニブ濃度の増加とともに延長し、投与 1 カ月以内に QTc 間隔の延長は定常に達し、ベースライン値からの変化は 10～20 ms であった。QTc 間隔とバンデタニブの血漿中濃度との関係は非線形であり、E_{max} モデルによく当てはまった（図 28）。人種はベースライン値及び E_{max} に対して有意ではなかった。パラメータ推定値を表 151に示す。330 例中の 215 例でトルサード ド ポアントを引き起こすことが知られている、或いはトルサード ド ポアントとの関連が疑われる薬物が併用されていたものの、この併用の有無はベースライン値及び E_{max} に対して有意ではなく、相加的な影響は認められなかった。QTc 間隔（Fridericia 法による補正値）に対する血漿中バンデタニブ濃度との関連性は QTc 間隔（Bazett 法による補正値）と同様であったが、ベースライン値は Fridericia 法による補正値（401 ms）のほうが Bazzet 法による補正値（420 ms）よりも低かった。

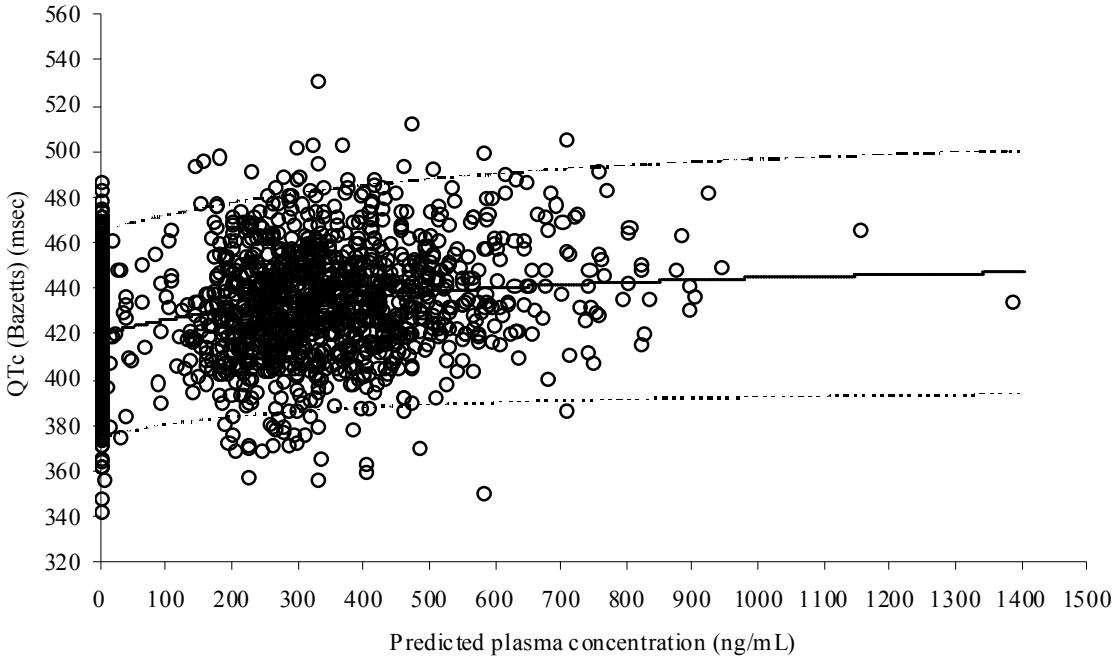


図 28　　血漿中バンデタニブ濃度（予測値）に対する QTc 間隔（Bazett 法による補正、観測値）との関係

D4200C00032 試験の母集団薬物動態／薬力学解析報告書　図 79 から引用
○は QTc 間隔（観測値）を示し、図中の曲線は E_{max} モデルによる理論曲線（平均値及び 95%信頼区間）

表 151　　QTc 間隔の E_{max} モデルにおけるパラメータ推定値

パラメータ	推定値	推定誤差
母集団平均		
Baseline（ms）	420	1.24
E_{max}（ms）	36.4	8.45
EC_{50}（ng/mL）	480	194
個体間変動		
ω^2（Baseline）	0.00188	0.000187
ω^2（E_{max}）	0.248	0.0779
残差変動		
ω^2（比例誤差モデル）	0.00114	0.0000837

D4200C00032 試験の母集団薬物動態／薬力学解析報告書　表 24 から引用（一部改変）

無増悪生存期間とバンデタニブ曝露量（病勢進行が認められた時点の血漿中バンデタニブ濃度、投与 56 日時点のトラフ濃度及び投与 56 日までの累積 AUC）との関連性は認められなかった。全生存期間と曝露量（投与 56 日時点のトラフ濃度及び投与 56 日までの累積 AUC）との関連性も認められなかった。また、5 カ月以上の生存が確認された患者（総症例数の 75.2%）及び 9 カ

月以上の生存が確認された患者（総症例数の 49.4%）のそれぞれについて、客観的奏効と曝露量（5 カ月及び 9 カ月時点での血漿中バンデタニブ濃度、5 カ月及び 9 カ月時点までの累積 AUC）との関連性を評価したところ、相関することが示唆された。なお、客観的奏効に明らかな性差又は人種差は認められなかった。

CTCAE グレード 3 以上の有害事象（下痢［発現率：3.33%、以下同様］、発疹［14.6%］及び高血圧［1.21%］）、ILD［4.55%］及び QTc 間隔関連の有害事象［3.94%］の発現の有無と血漿中バンデタニブ濃度との関連性を検討したところ、有害事象の発現例における血漿中バンデタニブ濃度が非発現例と比べて高い傾向にあるわけではなかった。

2.11.2.3.2 併合解析における母集団薬物動態解析及び薬物動態／薬力学解析

本試験から得た NSCLC 患者 331 例（日本人患者 72 例を含む）において測定された血漿中バンデタニブ濃度及び QTc 値を、本試験と同様の試験デザインで実施された第Ⅲ相臨床試験（試験 36、バンデタニブ 100 mg とペメトレキセドの第Ⅲ相併用療法試験）から得た NSCLC 患者 248 例の血漿中バンデタニブ濃度及び QTc 値と併合し、母集団薬物動態解析及び母集団薬物動態／薬力学解析を行った。なお、モデル構築の初期段階で薬物動態パラメータが他の被験者と比較して著しく異なっていた試験 32 の 1 例及び試験 36 の 3 例については解析対象から除外し、最終的に血漿中バンデタニブ濃度 1915 点（試験 32：1160 点、試験 36：755 点）及び QTc 値 3102 点（試験 32：1741 点、試験 36：1361 点）を解析に使用した。

バンデタニブ 100 mg を 1 日 1 回投与したときの血漿中バンデタニブ濃度推移は 1 次吸収を伴う 2-コンパートメントモデルでよく当てはまった（吸収速度定数（K_a）は、頻回採血により血漿中濃度推移を詳細に検討した過去の試験で推定された値に固定）。経口クリアランス（CL/F）、みかけの中央コンパートメント容積（V_1/F）及びみかけの定常状態分布容積（V_{ss}/F）に対する人種、性別、年齢、体重、体表面積（BSA）、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）、アルカリフォスファターゼ（ALP）、血清アルブミン、総ビリルビン、誘導薬併用の有無、時間依存性及び試験間差の影響について検討した。その結果、CL/F の有意な共変量として体重及び血清アルブミンが、V_1/F 及び V_{ss}/F の有意な共変量として体重が見出された。パラメータ推定値を表 152 に示す。共変量と各薬物動態パラメータ関係を以下に示す。

$$CL/F\ [L/h] = 4.12 \times (\textit{Body weight}\ [kg] / 69) + 4.12 \times (\textit{Serum Albumin}\ [g/L] / 41)^{2.81}$$

$$V_1/F\ [L] = 1420 \times (\textit{Body weight}\ [kg] / 69)$$

$$V_{ss}/F\ [L] = 5420 \times (\textit{Body weight}\ [kg] / 69)$$

表 152 血漿中バンデタニブ濃度の 1 次吸収 2-コンパートメントモデルにおけるパラメータ推定値

パラメータ	推定値	推定誤差
母集団平均		
K_a（h^{-1}）	0.300（固定）	NA
CL/F（L/h）[a]	4.12	0.123
CL/F に対する血清アルブミンの影響（-）	2.81	0.451
V_1/F（L）	1420	64.9
V_{ss}/F（L）	5420	372

表 152　血漿中バンデタニブ濃度の 1 次吸収 2-コンパートメントモデルにおけるパラメータ推定値

パラメータ	推定値	推定誤差
Q/F（L/h）	7.68	0.537
個体間変動		
ω^2（CL/F）	0.145	0.0164
ω^2（V_1/F）	0.224	0.0579
ω（V_1/F, V_{ss}/F）	0.185	0.0644
ω^2（V_{ss}/F）	0.450	0.0959
ω^2（Q/F）	0.606	0.139
残差変動		
σ^2（指数誤差モデル）	0.0436	0.00362

D4200C00032 試験及び D4200C00036 試験の母集団薬物動態／薬力学解析報告書　表 17 から引用（一部改変）
a　CL/F を体重が寄与する項と血清アルブミンが寄与する項とに分けてモデル化したため、CL/F の母集団平均は 8.24 L/h となる
NA：該当せず

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（図 29）。パラメータ推定値を表 153に示す。投与開始から 1 カ月以内に QTc 間隔の延長は最大となり（10～20 ms）、それ以降はほぼ一定であると予測された。トルサード ド ポアントを引き起こすことが知られている、或いはトルサード ド ポアントとの関連が疑われる薬物との併用による相加的な影響は認められなかった。QTc 間隔（Fridericia 法による補正値）に対する血漿中バンデタニブ濃度との関連性は QTc 間隔（Bazett 法による補正値）と同様であったが、ベースライン値は Fridericia 法による補正値（401 ms）のほうが Bazzet 法による補正値（421 ms）よりも低かった。

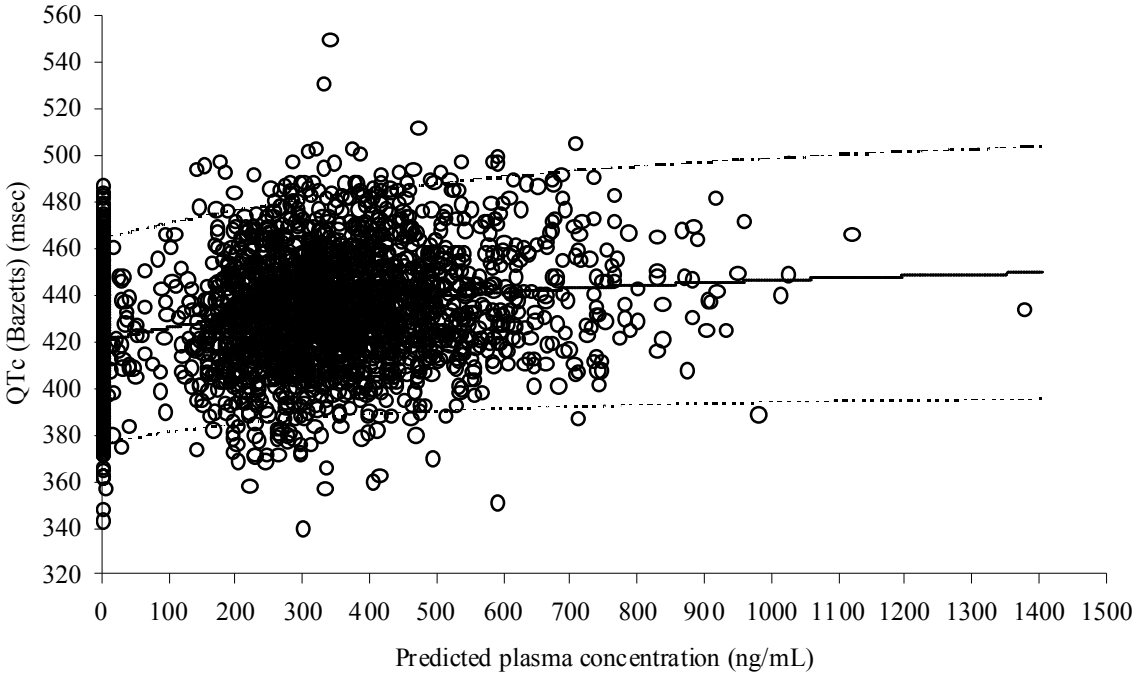


図 29　血漿中バンデタニブ濃度（予測値）に対する QTc 間隔（Bazett 法による補正，観測値）との関係

D4200C00032 試験及び D4200C00036 試験の母集団薬物動態／薬力学解析報告書　図 79 から引用
○は QTc 間隔（観測値）を示し、図中の曲線は E_{max} モデルによる理論曲線（平均値及び 95%信頼区間）

表 153　QTc 間隔（Bazett 法による補正値）の E_{max} モデルにおけるパラメータ推定値

パラメータ	推定値	推定誤差
母集団平均		
Baseline（ms）	420	0.898
E_{max}（ms）	42.5	7.24
EC_{50}（ng/mL）	615	167
個体間変動		
ω^2（Baseline）	0.00174	0.000132
ω^2（E_{max}）	0.260	0.0544
残差変動		
σ^2（比例誤差モデル）	0.00115	0.0000580

D4200C00032 試験及び D4200C00036 試験の母集団薬物動態／薬力学解析報告書　表 23 から引用（一部改変）

無増悪生存期間と曝露量（バンデタニブ病勢進行が認められた時点における血漿中バンデタニブ濃度、投与 56 日時点のトラフ濃度及び投与 56 日までの累積 AUC）との関連性は認められなかった。全生存期間と曝露量（投与 56 日時点のトラフ濃度及び投与 56 日までの累積 AUC）との関連性も認められなかった。また、5 カ月以上の生存が確認された患者（総症例数の 74%）及

び 9 カ月以上の生存が確認された患者（総症例数の 44%）のそれぞれについて、客観的奏効と曝露量（5 カ月及び 9 カ月時点での血漿中バンデタニブ濃度、5 カ月及び 9 カ月時点までの累積 AUC）との関連性を評価したところ、相関することが示唆された。なお、客観的奏効に明らかな性差又は人種差は認められなかった。

CTCAE グレード 3 以上の有害事象（発疹［発現率：11.3%、以下同様］、下痢［3.13%］及び高血圧［1.74%］）、QTc 間隔関連の有害事象［3.30%］及び ILD［3.13%］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非発現例よりも高い傾向にあるわけではなかった。

バンデタニブの *N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の体内動態

バンデタニブの *N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の体内動態を評価するにあたり、対象として比較的高い血漿中バンデタニブ濃度を示した患者を選択した。これらの症例から第 2 週、第 13 週及び第 25 週に採取した血漿検体を用いて、*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の血漿中濃度を測定した。得られた血漿中濃度を用いて、各代謝物について反復投与による累積係数（第 2 週の血漿中濃度に対する第 13 週又は第 25 週の血漿中濃度の比）を算出した。また、バンデタニブの曝露量に対する各代謝物の曝露量の比を算出した。

血漿中バンデタニブ濃度が定常状態に到達しているとき

- *N*-脱メチル体の累積係数（平均）は約 3（第 13 週で 2.9、第 25 週で 3.1）であった。
- *N*-オキシド体の累積係数（平均）は約 2（第 13 週で 1.9、第 25 週で 2.2）であった。
- *N*-脱メチル体の曝露量は、バンデタニブの曝露量の約 9%（第 13 週で 8.3%、第 25 週で 9.8%）に相当していた。
- *N*-オキシド体の曝露量は、バンデタニブの曝露量の約 2.4%（第 13 週で 2.2%、第 25 週で 2.5%）に相当していた。

バンデタニブの曝露量に対する各代謝物の曝露量の比は、日本人又は中国人でも同程度の値を示した。

ノンコンパートメント解析（日本人のみで実施）

本試験に組入れられた日本人 NSCLC 患者のうち、同意が得られた約 20 例（薬物動態サブグループ）において、バンデタニブの体内動態に及ぼすドセタキセル併用の影響を検討した。バンデタニブとドセタキセルとの併用療法として、ドセタキセルは 3 週間を 1 サイクルとして、各サイクルの第 1 日目にのみ静脈内注入されるのに対して、バンデタニブは 1 日 1 回反復経口投与された。バンデタニブを単独投与したとき（21 日目）及びドセタキセルと併用したとき（22 日目）に各 4 ポイントで採血を行い（本試験は無作為化二重盲検試験であり、盲検を維持するため、プラセボ投与群からも採血を行った）、バンデタニブ並びにその *N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の血漿中濃度を測定した。バンデタニブ単独投与時及びドセタキセル併用投与時の両方で血漿中濃度が得られた症例は、バンデタニブ濃度が 11 例、*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体が 9 例であった。バンデタニブ及び代謝物の定常状態の曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$）をノンコンパートメント解析により算出し、単独投与時に対する曝露量に対するドセタキセル併用投与時の曝露量の比を症例ごとに評価した。バンデタニブ、*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の結果を表 154に示した。

ドセタキセルと併用投与したときのバンデタニブ、バンデタニブの *N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の $AUC_{0\text{-}t}$ はバンデタニブを単独投与したときの値に比して、平均値でそれぞれ 18%、22%及び 5%減少した。しかし、ドセタキセルは 3 週間ごとに 1 回投与であること、また、血漿中ドセタキセル濃度は初期相の半減期が非常に短く（α相では 6.3 分、β相では 46.4 分）、投与後

24 時間までに血漿中ドセタキセル濃度は非常に低くなると考えられることから、各サイクルの第 1 日目（ドセタキセル投与日）ではバンデタニブ、バンデタニブの *N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の曝露量が一時的に若干減少するものの、その後はバンデタニブの曝露量がドセタキセルの影響を受ける可能性は低いと考えられた。

表 154　バンデタニブを単独投与したとき及びドセタキセルと併用投与したときの薬物動態パラメータ（日本人集団、薬物動態サブグループ）

パラメータ	血漿中濃度	記述統計量	バンデタニブ単独投与	ドセタキセル併用投与	比（ドセタキセル併用投与/バンデタニブ単独投与）
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	*N*-脱メチル体	例数	9	9	9
		幾何平均	552.3	423.2	0.7662
		変動係数	36.86	50.41	24.34
		算術平均	585.8	460.7	0.7846
		標準偏差	224.9	177.6	0.1700
		最小値	322.2	146.1	0.4534
		最大値	1055	769.8	1.060
	N-オキシド体	例数	9	9	9
		幾何平均	144.0	136.3	0.9461
		変動係数	34.89	25.48	12.99
		算術平均	151.6	140.3	0.9531
		標準偏差	52.10	37.66	0.1205
		最小値	87.05	99.57	0.7371
		最大値	235.2	214.8	1.144
	バンデタニブ	例数	11	11	11
		幾何平均	8764	7180	0.8193
		変動係数	43.80	39.61	7.455
		算術平均	9487	7665	0.8213
		標準偏差	4039	2910	0.06132
		最小値	4031	3669	0.7360
		最大値	18210	13400	0.9101
C_{max} (ng/mL)	*N*-脱メチル体	例数	9	9	9
		幾何平均	28.32	26.32	0.9295
		変動係数	35.95	45.09	28.89
		算術平均	29.97	28.43	0.9620
		標準偏差	11.25	11.42	0.2594
		最小値	18.60	11.60	0.6117
		最大値	52.20	50.30	1.328
	N-オキシド体	例数	9	9	9
		幾何平均	6.807	6.905	1.014
		変動係数	35.52	28.15	15.69
		算術平均	7.176	7.160	1.026
		標準偏差	2.469	2.181	0.1641
		最小値	4.050	5.240	0.7801
		最大値	10.90	11.30	1.360

表 154　バンデタニブを単独投与したとき及びドセタキセルと併用投与したときの薬物動態パラメータ（日本人集団、薬物動態サブグループ）

パラメータ	血漿中濃度	記述統計量	バンデタニブ単独投与	ドセタキセル併用投与	比（ドセタキセル併用投与/バンデタニブ単独投与）
	バンデタニブ	例数	11	11	11
		幾何平均	410.2	405.7	0.9890
		変動係数	44.57	42.72	9.326
		算術平均	447.7	440.1	0.9928
		標準偏差	211.7	202.6	0.08999
		最小値	212.0	226.0	0.8171
		最大値	847.0	916.0	1.124

D4200C00032 試験の日本特有の治験総括報告書 表 11.2.43 から引用

2.11.2.4 安全性の結果

(a)　有害事象

全集団における有害事象の分類別発現例数を表 155に示した。ほぼ全ての症例で有害事象が報告され、発現率は両投与群でほぼ同じであったが、CTCAE グレード 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、有害事象による中止例のいずれにおいてもバンデタニブ併用群で高かった。

表 155　有害事象の分類別発現例数（全集団、安全性解析対象集団）

有害事象の分類 例数（%）[a]	バンデタニブ 100 mg ＋ドセタキセル 689 例	プラセボ ＋ドセタキセル 690 例	合計 1379 例
全有害事象	669 (97.1)	671 (97.2)	1340 (97.2)
バンデタニブ/プラセボとの因果関係ありと判定された有害事象[b]	520 (75.5)	418 (60.6)	938 (68.0)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	495 (71.8)	438 (63.5)	933 (67.7)
重篤な有害事象（死亡を含む）	263 (38.2)	230 (33.3)	493 (35.8)
死亡に至る重篤な有害事象	42 (6.1)	38 (5.5)	80 (5.8)
その他の重要な有害事象	0	0	0
有害事象によるバンデタニブ/プラセボ投与中止	153 (22.2)	76 (11.0)	229 (16.6)
有害事象によるドセタキセル投与中止	121 (17.6)	84 (12.2)	205 (14.9)
有害事象によるバンデタニブ/プラセボ減量	38 (5.5)	16 (2.3)	54 (3.9)

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　治験担当医師による判定
D4200C00032 試験の治験総括報告書 表 52 から引用

日本人集団における有害事象の分類別発現例数を表 156に示した。全集団と同様、重篤な有害事象及び有害事象による中止例の発現率はバンデタニブ併用群で高かった。

表 156　有害事象の分類別発現例数（日本人集団、安全性解析対象集団）

有害事象の分類 例数（%）[a]	バンデタニブ 100 mg ＋ドセタキセル 72 例	プラセボ ＋ドセタキセル 68 例	合計 140 例
全有害事象	72 (100.0)	68 (100.0)	140 (100.0)
バンデタニブ/プラセボとの因果関係ありと判定された有害事象[b]	70 (97.2)	62 (91.2)	132 (94.3)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	65 (90.3)	60 (88.2)	125 (89.3)
重篤な有害事象（死亡を含む）	28 (38.9)	12 (17.6)	40 (28.6)
死亡に至る重篤な有害事象	2 (2.8)	1 (1.5)	3 (2.1)
その他の重要な有害事象	0	0	0
有害事象によるバンデタニブ/プラセボ投与中止	20 (27.8)	5 (7.4)	25 (17.9)
有害事象によるドセタキセル投与中止	15 (20.8)	9 (13.2)	24 (17.1)
有害事象によるバンデタニブ/プラセボ減量	5 (6.9)	3 (4.4)	8 (5.7)

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　治験担当医師による判定
D4200C00032 試験の治験総括報告書 表 75 から引用

全集団で認められた主な有害事象（発現率 10%超）を表 157に示した。バンデタニブ併用群で発現率が高かった有害事象は、発疹（42.2%）、下痢（41.9%）、脱毛症（33.4%）、好中球減少症（32.1%）であった。ドセタキセル単独群と比較して、バンデタニブ併用群での、発疹、下痢、不眠症の発現率が高く、悪心、嘔吐及び貧血の発現率が低かった。

表 157　有害事象の要約（発現率>10%）（全集団、安全性解析対象集団）

器官別大分類 　基本語 例数（%）[a]	バンデタニブ 100 mg + ドセタキセル 689 例	プラセボ ＋ドセタキセル 690 例	合計 1379 例
有害事象発現例数（%）	669 (97.1)	671 (97.2)	1340 (97.2)
皮膚および皮下組織障害	493 (71.6)	393 (57.0)	886 (64.2)
発疹	291 (42.2)	167 (24.2)	458 (33.2)
脱毛症	230 (33.4)	240 (34.8)	470 (34.1)
胃腸障害	482 (70.0)	481 (69.7)	963 (69.8)
下痢	289 (41.9)	225 (32.6)	514 (37.3)
悪心	159 (23.1)	220 (31.9)	379 (27.5)
便秘	118 (17.1)	140 (20.3)	258 (18.7)
嘔吐	107 (15.5)	143 (20.7)	250 (18.1)
口内炎	82 (11.9)	80 (11.6)	162 (11.7)
全身障害および投与局所様態	436 (63.3)	438 (63.5)	874 (63.4)
疲労	209 (30.3)	215 (31.2)	424 (30.7)

表 157　有害事象の要約（発現率>10%）（全集団、安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 例数（%）[a]	バンデタニブ 100 mg + ドセタキセル 689 例	プラセボ ＋ドセタキセル 690 例	合計 1379 例
発熱	135 (19.6)	119 (17.2)	254 (18.4)
無力症	107 (15.5)	93 (13.5)	200 (14.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	348 (50.5)	354 (51.3)	702 (50.9)
咳嗽	130 (18.9)	131 (19.0)	261 (18.9)
呼吸困難	119 (17.3)	142 (20.6)	261 (18.9)
血液およびリンパ系障害	340 (49.3)	316 (45.8)	656 (47.6)
好中球減少症	221 (32.1)	184 (26.7)	405 (29.4)
白血球減少症	127 (18.4)	108 (15.7)	235 (17.0)
貧血	71 (10.3)	103 (14.9)	174 (12.6)
筋骨格系および結合組織障害	264 (38.3)	259 (37.5)	523 (37.9)
筋痛	90 (13.1)	78 (11.3)	168 (12.2)
代謝および栄養障害	254 (36.9)	254 (36.8)	508 (36.8)
食欲不振	200 (29.0)	205 (29.7)	405 (29.4)
精神障害	137 (19.9)	119 (17.2)	256 (18.6)
不眠症	93 (13.5)	73 (10.6)	166 (12.0)

a　有害事象発現例数（%）は器管別大分類別で発現率の高い順に示し、各器管別大分類内では基本語別に発現率の高い順に示す。（なお実際の投与内容に基づき、バンデタニブ投与群での発現率をプラセボ投与群での発現率より優先している。）

同一症例が同一器管別大分類で複数の基本語に集計されることはあるが、同一基本語に関しては複数回発現しても 1 例として集計した。

D4200C00032 試験の治験総括報告書 表 53 から引用

日本人集団における主な有害事象を表 158に示した。バンデタニブ併用群で発現率が高かった有害事象は、好中球減少症（80.6%）、脱毛症（65.3%）、発疹（55.6%）、白血球減少症（48.6%）、及び下痢（44.4%）であった。ドセタキセル単独群と比較してバンデタニブ併用群に多く、両投与群間の発現率の差が 5%超の有害事象は、脱毛症（バンデタニブ併用群 65.3% vs ドセタキセル単独群 54.4%）、下痢（44.4% vs 35.3%）、光線過敏性反応（29.2% vs 0.0%）、爪の障害（20.8% vs 11.8%）、高血圧（18.1% vs 5.9%）、間質性肺疾患（16.7% vs 7.4%）、筋痛（15.3% vs 10.3%）及び末梢性ニューロパチー（12.5% vs 2.9%）であった。一方、バンデタニブ併用群と比較してドセタキセル単独群に多く、両投与群間の発現率の差が 5%超の有害事象は、食欲不振、悪心、便秘、疲労、嘔吐、貧血、浮腫及び肺炎であった。

表 158　有害事象の要約（発現率≥10%）（日本人集団、安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 例数（%）[a]	バンデタニブ 100 mg +ドセタキセル 72 例	プラセボ +ドセタキセル 68 例	合計 140 例
有害事象発現例数（%）	72　(100.0)	68　(100.0)	140　(100.0)
皮膚および皮下組織障害	66　(91.7)	60　(88.2)	126　(90.0)
脱毛症	47　(65.3)	37　(54.4)	84　(60.0)

表 158　有害事象の要約（発現率≥10%）（日本人集団、安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 例数（%）[a]	バンデタニブ 100 mg +ドセタキセル 72 例	プラセボ +ドセタキセル 68 例	合計 140 例
発疹	40 (55.6)	38 (55.9)	78 (55.7)
光線過敏性反応	21 (29.2)	0	21 (15.0)
爪の障害	15 (20.8)	8 (11.8)	23 (16.4)
胃腸障害	63 (87.5)	63 (92.6)	126 (90.0)
下痢	32 (44.4)	24 (35.3)	56 (40.0)
悪心	27 (37.5)	36 (52.9)	63 (45.0)
口内炎	26 (36.1)	23 (33.8)	49 (35.0)
便秘	25 (34.7)	28 (41.2)	53 (37.9)
嘔吐	12 (16.7)	19 (27.9)	31 (22.1)
血液およびリンパ系障害	60 (83.3)	60 (88.2)	120 (85.7)
好中球減少症	58 (80.6)	53 (77.9)	111 (79.3)
白血球減少症	35 (48.6)	30 (44.1)	65 (46.4)
発熱性好中球減少症	8 (11.1)	7 (10.3)	15 (10.7)
貧血	6 (8.3)	15 (22.1)	21 (15.0)
全身障害および投与局所様態	50 (69.4)	51 (75.0)	101 (72.1)
疲労	23 (31.9)	29 (42.6)	52 (37.1)
発熱	19 (26.4)	17 (25.0)	36 (25.7)
倦怠感	10 (13.9)	12 (17.6)	22 (15.7)
浮腫	4 (5.6)	8 (11.8)	12 (8.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	39 (54.2)	27 (39.7)	66 (47.1)
間質性肺疾患	12 (16.7)	5 (7.4)	17 (12.1)
しゃっくり	9 (12.5)	11 (16.2)	20 (14.3)
感染症および寄生虫症	37 (51.4)	29 (42.6)	66 (47.1)
鼻咽頭炎	14 (19.4)	12 (17.6)	26 (18.6)
肺炎	4 (5.6)	8 (11.8)	12 (8.6)
神経系障害	34 (47.2)	36 (52.9)	70 (50.0)
味覚異常	16 (22.2)	15 (22.1)	31 (22.1)
末梢性ニューロパチー	9 (12.5)	2 (2.9)	11 (7.9)
感覚鈍麻	8 (11.1)	6 (8.8)	14 (10.0)
頭痛	7 (9.7)	9 (13.2)	16 (11.4)
代謝および栄養障害	31 (43.1)	40 (58.8)	71 (50.7)
食欲不振	28 (38.9)	38 (55.9)	66 (47.1)
筋骨格系および結合組織障害	31 (43.1)	27 (39.7)	58 (41.4)
関節痛	13 (18.1)	13 (19.1)	26 (18.6)
背部痛	12 (16.7)	11 (16.2)	23 (16.4)
筋痛	11 (15.3)	7 (10.3)	18 (12.9)
血管障害	22 (30.6)	20 (29.4)	42 (30.0)
高血圧	13 (18.1)	4 (5.9)	17 (12.1)
臨床検査	16 (22.2)	16 (23.5)	32 (22.9)

表 158　有害事象の要約（発現率≥10%）（日本人集団、安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 例数（%）[a]	バンデタニブ 100 mg +ドセタキセル 72 例	プラセボ +ドセタキセル 68 例	合計 140 例
体重減少	6 (8.3)	7 (10.3)	13 (9.3)
精神障害	14 (19.4)	11 (16.2)	25 (17.9)
不眠症	13 (18.1)	10 (14.7)	23 (16.4)

a　有害事象発現例数（%）は、器管別大分類別で発現率の高い順に示し、各器管別大分類内では基本語別に発現率の高い順に示す。（なお実際の投与内容に基づき、バンデタニブ投与群での発現率をプラセボ投与群での発現率より優先している。）

同一症例が同一器管別大分類で複数の基本語に集計されることがある。

D4200C00032 試験の日本特有の治験総括報告書 表 76 から引用

(i)　死亡に至る重篤な有害事象

全集団における死亡に至る重篤な有害事象の要約を表 159に示した（明らかに病勢進行によるものは含まれていない）。死亡に至る重篤な有害事象はバンデタニブ併用群で 42 例（6.1%）、ドセタキセル単独群で 38 例（5.5%）に認められた。最も多く報告された死亡に至る重篤な有害事象は、肺炎、呼吸不全、呼吸困難であり、肺癌における臨床経過とほぼ同じであった。

表 159　死亡に至る重篤な有害事象の要約（全集団、安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 例数（%）[a]	バンデタニブ 100 mg ＋ドセタキセル 689 例	プラセボ ＋ドセタキセル 690 例
死亡に至る重篤な有害事象発現例数（%）	42 (6.1)	38 (5.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16 (2.3)	10 (1.4)
呼吸不全	4 (0.6)	6 (0.9)
呼吸困難	4 (0.6)	1 (0.1)
間質性肺疾患	3 (0.4)	0
喀血	1 (0.1)	1 (0.1)
誤嚥	1 (0.1)	0
肺臓炎	1 (0.1)	0
肺出血	1 (0.1)	0
呼吸抑制	1 (0.1)	0
呼吸窮迫	1 (0.1)	0
喘息	0	1 (0.1)
肺塞栓症	0	1 (0.1)
感染症および寄生虫症	11 (1.6)	11 (1.6)
肺炎	5 (0.7)	6 (0.9)
敗血症	3 (0.4)	3 (0.4)
敗血症性ショック	2 (0.3)	0
細菌性敗血症	1 (0.1)	0

表 159　死亡に至る重篤な有害事象の要約（全集団、安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 例数（%）[a]	バンデタニブ 100 mg ＋ドセタキセル 689 例	プラセボ ＋ドセタキセル 690 例
胃腸炎	1 (0.1)	0
肺感染	0	1 (0.1)
好中球減少性感染	0	1 (0.1)
血液およびリンパ系障害	5 (0.7)	0
発熱性好中球減少症	2 (0.3)	0
骨髄機能不全	1 (0.1)	0
好中球減少症	1 (0.1)	0
血小板減少症	1 (0.1)	0
心臓障害	4 (0.6)	7 (1.0)
心停止	1 (0.1)	3 (0.4)
急性心筋梗塞	1 (0.1)	1 (0.1)
完全房室ブロック	1 (0.1)	0
心肺停止	1 (0.1)	0
心筋梗塞	0	2 (0.3)
心不全	0	1 (0.1)
全身障害および投与局所様態	2 (0.3)	4 (0.6)
多臓器不全	1 (0.1)	1 (0.1)
突然死	1 (0.1)	1 (0.1)
死亡	0	1 (0.1)
全身健康状態低下	0	1 (0.1)
神経系障害	2 (0.3)	3 (0.4)
虚血性脳卒中	1 (0.1)	0
意識消失	1 (0.1)	0
脳出血	0	1 (0.1)
昏睡	0	1 (0.1)
肝性昏睡	0	1 (0.1)
痙攣	0	1 (0.1)
腎および尿路障害	2 (0.3)	1 (0.1)
腎不全	2 (0.3)	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	2 (0.3)	0
スティーブンス・ジョンソン症候群	1 (0.1)	0
中毒性皮疹	1 (0.1)	0
胃腸障害	1 (0.1)	3 (0.4)
下痢	1 (0.1)	1 (0.1)
胃腸出血	0	2 (0.3)
血管障害	1 (0.1)	1 (0.1)
低血圧	1 (0.1)	0
ショック	0	1 (0.1)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.1)	0

表 159　死亡に至る重篤な有害事象の要約（全集団、安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 例数（%）[a]	バンデタニブ 100 mg ＋ドセタキセル 689 例	プラセボ ＋ドセタキセル 690 例
股関節部骨折	1 (0.1)	0

a　有害事象発現例数（%）は、器管別大分類別で発現率の高い順に示し、各器管別大分類内では基本語別に発現率の高い順に示す。（なお実際の投与内容に基づき、バンデタニブ投与群での発現率をプラセボ投与群での発現率より優先している。）

同一症例が同一器管別大分類で複数の基本語に集計されることがある。
同一症例で転帰が死亡となった重篤な有害事象が複数発現した場合、各基本語に関して 1 例として集計した。
D4200C00032 試験の治験総括報告書 表 57 から引用

日本人集団における死亡に至る重篤な有害事象は、バンデタニブ併用群で 2 例（2.8%）、ドセタキセル単独群で 1 例（1.5%）であった。日本人集団における死亡に至る重篤な有害事象の要約を表 160に示した（明らかに病勢進行によるものは含まれていない）。

バンデタニブ併用群の 2 例に認められた、死亡に至る重篤な有害事象はいずれも ILD であった。1 例は、治験薬投与開始から 32 日後に病勢進行により投与を中止し、最終投与日から 26 日後、後治療として行われたゲフィチニブ投与中に ILD が発現し、その後急速に呼吸状態が悪化し発症 2 日後に死亡した。もう 1 例は治験薬投与 5 日目に発現し、ステロイド及び抗生物質による治療が行われたが効果は得られず発症から 15 日後に死亡した。本症例について事後に精査したところ、投与前の CT 画像において両側肺に軽度のスリガラス陰影が認められていたことがわかり、治験薬投与開始前に既に ILD を合併していた可能性が示唆された。

ドセタキセル単独群における、死亡に至る重篤な有害事象は 1 例（喘息）で、併存疾患であった喘息が治験薬投与 2 日前に悪化し、治験薬投与から 70 日後にはさらに重篤な状態となったが、当該事象は治験担当医師によって治験薬との関連なしと判定された。

表 160　死亡に至る重篤な有害事象の要約（日本人集団、安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 例数（%）[a]	バンデタニブ 100 mg ＋ドセタキセル 72 例	プラセボ ＋ドセタキセル 68 例
死亡に至る重篤な有害事象（%）	2　(2.8)	1　(1.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2　(2.8)	1　(1.5)
間質性肺疾患	2　(2.8)	0
喘息	0	1　(1.5)

a　有害事象発現例数（%）は、器管別大分類別で発現率の高い順に示し、各器管別大分類内では基本語別に発現率の高い順に示す。（なお実際の投与内容に基づき、バンデタニブ投与群での発現率をプラセボ投与群での発現率より優先している。）

同一症例が同一器管別大分類で複数の基本語に集計されることがある。
同一症例で転帰が死亡となった重篤な有害事象が複数発現した場合、各基本語に関して 1 例として集計した。
D4200C00032 試験の日本特有の治験総括報告書 表 91 から引用

(ii) 重篤な有害事象（死亡例を含む）

全集団において報告された、重篤な有害事象（発現率 2%超、死亡例を含む）を表 161に示した。重篤な有害事象は合計 493 例（35.75%）に認められ、バンデタニブ併用群 263 例（38.2%）、ドセタキセル単独群 230 例（33.3%）に認められた。発現率が高かったのは、呼吸器感染（肺炎）及び呼吸器関連事象、血液及びリンパ系障害であった。

表 161 重篤な有害事象の要約（発現率>2%）（全集団、安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 例数（%）[a]	バンデタニブ 100 mg ＋ドセタキセル 689 例	プラセボ ＋ドセタキセル 690 例
重篤な有害事象発現例数（%）	263 (38.2)	230 (33.3)
感染症および寄生虫症	77 (11.2)	64 (9.3)
肺炎	33 (4.8)	26 (3.8)
血液およびリンパ系障害	69 (10.0)	60 (8.7)
発熱性好中球減少症	46 (6.7)	38 (5.5)
好中球減少症	16 (2.3)	18 (2.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	64 (9.3)	67 (9.7)
呼吸困難	22 (3.2)	21 (3.0)
皮膚および皮下組織障害	39 (5.7)	1 (0.1)
発疹	15 (2.2)	1 (0.1)
胃腸障害	34 (4.9)	35 (5.1)
下痢	14 (2.0)	11 (1.6)

a 有害事象発現例数（%）は、器管別大分類別で発現率の高い順に示し、各器管別大分類内では基本語別に発現率の高い順に示す。（なお実際の投与内容に基づき、バンデタニブ投与群での発現率をプラセボ投与群での発現率より優先している。）

同一症例が同一器管別大分類で複数の基本語に集計されることはあるが、同一基本語に関しては複数回発現しても 1 例として集計した。

D4200C00032 試験の治験総括報告書 表 58 から引用

日本人集団における重篤な有害事象（全事象、死亡例を含む）を表 162に示した。重篤な有害事象はバンデタニブ併用群で 28 例（38.9%）、ドセタキセル単独群で 12 例（17.6%）に認められ、バンデタニブ併用群での発現率が高かった。2 例以上の患者で報告された重篤な有害事象は、バンデタニブ併用群では ILD（13.9%）、発熱性好中球減少症（4.2%）、好中球減少症（4.2%）、肺炎（2.8%）、光線過敏性反応（2.8%）、下痢（2.8%）及び意識消失（2.8%）であり、ドセタキセル単独群では ILD（7.4%）、肺炎（4.4%）及び発熱性好中球減少症（2.9%）であった。

表 162 重篤な有害事象の要約（日本人集団、安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 例数（%）[a]	バンデタニブ 100 mg ＋ドセタキセル 72 例	プラセボ ＋ドセタキセル 68 例
重篤な有害事象発現例数（%）	28 (38.9)	12 (17.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12 (16.7)	6 (8.8)
間質性肺疾患	10 (13.9)	5 (7.4)

表 162　重篤な有害事象の要約（日本人集団、安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 例数（%）[a]	バンデタニブ 100 mg ＋ドセタキセル 72 例	プラセボ ＋ドセタキセル 68 例
急性呼吸窮迫症候群	1 (1.4)	0
嚥下性肺炎	1 (1.4)	0
喘息	0	1 (1.5)
血液およびリンパ系障害	7 (9.7)	3 (4.4)
発熱性好中球減少症	3 (4.2)	2 (2.9)
好中球減少症	3 (4.2)	1 (1.5)
白血球減少症	1 (1.4)	0
感染症および寄生虫症	4 (5.6)	3 (4.4)
肺炎	2 (2.8)	3 (4.4)
胃腸炎	1 (1.4)	0
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	1 (1.4)	0
皮膚および皮下組織障害	4 (5.6)	0
光線過敏性反応	2 (2.8)	0
薬疹	1 (1.4)	0
スティーブンス・ジョンソン症候群	1 (1.4)	0
胃腸障害	3 (4.2)	1 (1.5)
下痢	2 (2.8)	0
腸炎	1 (1.4)	0
胃潰瘍	0	1 (1.5)
神経系障害	3 (4.2)	1 (1.5)
意識消失	2 (2.8)	0
失神	1 (1.4)	0
くも膜下出血	0	1 (1.5)
全身障害および投与局所様態	2 (2.8)	0
倦怠感	1 (1.4)	0
発熱	1 (1.4)	0
免疫系障害	1 (1.4)	1 (1.5)
アナフィラキシーショック	1 (1.4)	1 (1.5)
心臓障害	1 (1.4)	0
不安定狭心症	1 (1.4)	0
代謝および栄養障害	1 (1.4)	0
食欲不振	1 (1.4)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (1.5)
上腕骨骨折	0	1 (1.5)

a　有害事象発現例数（%）は、器管別大分類別で発現率の高い順に示し、各器管別大分類内では基本語別に発現率の高い順に示す。（なお実際の投与内容に基づき、バンデタニブ投与群での発現率をプラセボ投与群での発現率より優先している。）

同一症例が同一器管別大分類で複数の基本語に集計されることはあるが、同一基本語に関しては複数回発現しても 1 例として集計した。

D4200C00032 試験の日本特有の治験総括報告書 表 92 から引用

(iii) 治験薬投与中止に至る有害事象

有害事象によるバンデタニブ/プラセボ中止例

全集団において報告された、有害事象によるバンデタニブ/プラセボ中止例（発現率 1%超）を表 163に示した。バンデタニブ/プラセボ投与中止に至る有害事象は合計 229 例（16.6%）に認められ、バンデタニブ併用群 153 例（22.2%）、ドセタキセル単独群 76 例（11.0%）に認められた。発現率が高かったものは、バンデタニブ併用群では発疹（4.4%）、ILD（1.5%）であり、ドセタキセル単独群では肺炎（0.9%）及び呼吸困難（0.6%）であった。

表 163 有害事象によるバンデタニブ/プラセボ中止例の要約（発現率>1%）（全集団、安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 例数（%）[a]	バンデタニブ 100 mg ＋ドセタキセル 689 例	プラセボ ＋ドセタキセル 690 例	合計 1379 例
中止に至る有害事象発現例数（%）[b]	153 (22.2)	76 (11.0)	229 (16.6)
皮膚および皮下組織障害	67 (9.7)	5 (0.7)	72 (5.2)
発疹	30 (4.4)	3 (0.4)	33 (2.4)
光線過敏性反応	7 (1.0)	0	7 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	24 (3.5)	18 (2.6)	42 (3.0)
間質性肺疾患	10 (1.5)	3 (0.4)	13 (0.9)
呼吸困難	7 (1.0)	4 (0.6)	11 (0.8)
感染症および寄生虫症	17 (2.5)	14 (2.0)	31 (2.2)
肺炎	7 (1.0)	6 (0.9)	13 (0.9)

a 有害事象発現例数（%）は、器管別大分類別で発現率の高い順に示し、各器管別大分類内では基本語別に発現率の高い順に示す。（なお実際の投与内容に基づき、バンデタニブ投与群での発現率をプラセボ投与群での発現率より優先している。）

b バンデタニブ/プラセボの投与を完全に中止して対処

同一症例が同一器管別大分類で複数の基本語に集計されることはあるが、同一基本語に関しては複数回発現しても 1 例として集計した。

同一症例で中止に至る有害事象が複数発現した場合、各基本語に関して 1 例として集計した。

D4200C00032 試験の治験総括報告書 表 59 から引用

日本人集団における、有害事象によるバンデタニブ/プラセボ中止例を表 164に示した。バンデタニブ/プラセボ投与中止に至る有害事象は、バンデタニブ併用群で 20 例（27.8%）、ドセタキセル単独群で 5 例（7.4%）に認められ、バンデタニブ併用群での発現率が高かった。2 例以上の患者で報告された、バンデタニブ/プラセボ投与中止に至る有害事象は、バンデタニブ併用群では ILD（11.1%）、光線過敏性反応（6.9%）であり、ドセタキセル単独群では ILD（2.9%）であった。

表 164　有害事象によるバンデタニブ/プラセボ中止例の要約（日本人集団、安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 例数（%）[a]	バンデタニブ 100 mg ＋ドセタキセル 72 例	プラセボ ＋ドセタキセル 68 例	合計 140 例
中止に至る有害事象発現例数[b]	20 (27.8)	5 (7.4)	25 (17.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (12.5)	2 (2.9)	11 (7.9)
間質性肺疾患	8 (11.1)	2 (2.9)	10 (7.1)
急性呼吸窮迫症候群	1 (1.4)	0	1 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	7 (9.7)	0	7 (5.0)
光線過敏性反応	5 (6.9)	0	5 (3.6)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (1.4)	0	1 (0.7)
発疹	1 (1.4)	0	1 (0.7)
スティーブンス・ジョンソン症候群	1 (1.4)	0	1 (0.7)
代謝および栄養障害	2 (2.8)	1 (1.5)	3 (2.1)
食欲不振	1 (1.4)	0	1 (0.7)
低ナトリウム血症	1 (1.4)	0	1 (0.7)
高カリウム血症	0	1 (1.5)	1 (0.7)
免疫系障害	1 (1.4)	1 (1.5)	2 (1.4)
アナフィラキシーショック	1 (1.4)	1 (1.5)	2 (1.4)
耳および迷路障害	1 (1.4)	0	1 (0.7)
感音性難聴	1 (1.4)	0	1 (0.7)
全身障害および投与局所様態	1 (1.4)	0	1 (0.7)
倦怠感	1 (1.4)	0	1 (0.7)
感染症および寄生虫症	0	1 (1.5)	1 (0.7)
肺炎	0	1 (1.5)	1 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (1.5)	1 (0.7)
放射線性肺臓炎	0	1 (1.5)	1 (0.7)

a　有害事象発現例数（%）は、器管別大分類別で発現率の高い順に示し、各器管別大分類内では基本語別に発現率の高い順に示す。（なお実際の投与内容に基づき、バンデタニブ投与群での発現率をプラセボ投与群での発現率より優先している。）

b　バンデタニブ/プラセボの投与を完全に中止して対処

同一症例が同一器管別大分類で複数の基本語に集計されることはあるが、同一基本語に関しては複数回発現しても 1 例として集計した。

同一症例で中止に至る有害事象が複数発現した場合、各基本語に関して 1 例として集計した。

D4200C00032 試験の日本特有の治験総括報告書 表 93 から引用

有害事象によるドセタキセル中止例

全集団における有害事象によるドセタキセル中止例は、合計で 205 例（14.9%）、投与群別では、バンデタニブ併用群では 121 例（17.6%）、ドセタキセル単独群では 84 例（12.2%）であり、バンデタニブ併用群で高かった。バンデタニブ併用群で、ドセタキセル投与中止に至る有害事象で多かったもの（器官別大分類）は皮膚障害（5.8% vs 0.28%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害で

あった。ドセタキセル単独群では、全身障害、胃腸障害、神経系障害が、バンデタニブ併用群よりも多かった。

日本人集団においては、有害事象によるドセタキセル中止例は、合計で 24 例（17.1%）に認められ、投与群別では、バンデタニブ併用群では 15 例（20.8%）、ドセタキセル単独群では 9 例（13.2%）であり、全集団の場合と同様にバンデタニブ併用群で多かった。バンデタニブ併用群で、ドセタキセル投与中止に至る有害事象で多かったもの（器官別大分類）は呼吸器、胸郭および縦隔障害（9.7% vs 2.9%）、皮膚および皮下組織障害（6.9% vs 0.0%）であった。バンデタニブ併用群では、血液およびリンパ系障害（1.4% vs 5.9%）が、ドセタキセル単独群よりも少なかった。

(iv) CTCAE グレード 3 以上の有害事象

全集団において認められた CTCAE グレード 3 以上の有害事象（発現率>2%）を表 165に示した。CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現率は、バンデタニブ併用群（71.8%）がドセタキセル単独群（63.5%）よりも高かった。バンデタニブ併用群で多く認められた CTCAE グレード 3 以上の有害事象は、好中球減少症（28.9%）、白血球減少症（14.4%）、発疹（9.1%）、発熱性好中球減少症（8.9%）及び呼吸困難（5.8%）であり、ドセタキセル単独群で多く認められた CTCAE グレード 3 以上の有害事象は、好中球減少症（23.8%）、白血球減少症（10.6%）、呼吸困難（7.4%）、発熱性好中球減少症（7.0%）及び疲労（5.2%）であった。

表 165 CTCAE グレード 3 以上の有害事象の要約（発現率>2%）（全集団、安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 例数（%）[a]	バンデタニブ 100 mg ＋ドセタキセル 689 例	プラセボ ＋ドセタキセル 690 例
CTCAE グレード 3 以上の有害事象発現例数（%）	495 (71.8)	438 (63.5)
血液およびリンパ系障害	283 (41.1)	249 (36.1)
好中球減少症	199 (28.9)	164 (23.8)
白血球減少症	99 (14.4)	73 (10.6)
発熱性好中球減少症	61 (8.9)	48 (7.0)
貧血	14 (2.0)	29 (4.2)
皮膚および皮下組織障害	117 (17.0)	18 (2.6)
発疹	63 (9.1)	7 (1.0)
光線過敏性反応	17 (2.5)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	83 (12.0)	89 (12.9)
呼吸困難	40 (5.8)	51 (7.4)
全身障害および投与局所様態	80 (11.6)	79 (11.4)
疲労	36 (5.2)	36 (5.2)
無力症	21 (3.0)	18 (2.6)
感染症および寄生虫症	79 (11.5)	75 (10.9)
肺炎	28 (4.1)	30 (4.3)
胃腸障害	67 (9.7)	59 (8.6)
下痢	35 (5.1)	28 (4.1)
代謝および栄養障害	47 (6.8)	36 (5.2)

表 165　CTCAE グレード 3 以上の有害事象の要約（発現率>2%）（全集団、安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 例数（%）[a]	バンデタニブ 100 mg ＋ドセタキセル 689 例	プラセボ ＋ドセタキセル 690 例
食欲不振	14 (2.0)	10 (1.4)
臨床検査	37 (5.4)	36 (5.2)
白血球数減少	13 (1.9)	20 (2.9)

a　有害事象発現例数（%）は、器管別大分類別で発現率の高い順に示し、各器管別大分類内では基本語別に発現率の高い順に示す。（なお実際の投与内容に基づき、バンデタニブ投与群での発現率をプラセボ投与群での発現率より優先している。）

同一症例が同一器管別大分類で複数の基本語に集計されることはあるが、同一の CTCAE グレード 3 以上の基本語に関しては複数回発現しても 1 例として集計した。

D4200C00032 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.6.2.1 から引用

日本人集団で認められた CTCAE グレード 3 以上の有害事象は、バンデタニブ併用群の 90.3%、ドセタキセル単独群の 88.2%に認められた。バンデタニブ併用群で多く認められた CTCAE グレード 3 以上の有害事象は、全集団の場合と同様、好中球減少症（79.2%）、白血球減少症（41.7%）及び発熱性好中球減少症（11.1%）であり、ドセタキセル単独群で多く認められた CTCAE グレード 3 以上の有害事象は、好中球減少症（75.0%）、白血球減少症（33.8%）、貧血（11.8%）及び発熱性好中球減少症（10.3%）であった（表 166）。

表 166　CTCAE グレード 3 以上の有害事象の要約（日本人集団、安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 例数（%）[a]	バンデタニブ 100 mg ＋ドセタキセル 72 例	プラセボ ＋ドセタキセル 68 例
CTCAE グレード 3 以上の有害事象発現例数（%）	65 (90.3)	60 (88.2)
血液およびリンパ系障害	59 (81.9)	55 (80.9)
好中球減少症	57 (79.2)	51 (75.0)
白血球減少症	30 (41.7)	23 (33.8)
発熱性好中球減少症	8 (11.1)	7 (10.3)
貧血	2 (2.8)	8 (11.8)
血小板減少症	0	3 (4.4)
皮膚および皮下組織障害	11 (15.3)	0
光線過敏性反応	5 (6.9)	0
発疹	5 (6.9)	0
薬疹	1 (1.4)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (1.4)	0
スティーブンス・ジョンソン症候群	1 (1.4)	0
感染症および寄生虫症	5 (6.9)	5 (7.4)
肺炎	2 (2.8)	4 (5.9)
感染性腸炎	1 (1.4)	0
胃腸炎	1 (1.4)	0

表 166　CTCAE グレード 3 以上の有害事象の要約（日本人集団、安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 例数（%）[a]	バンデタニブ 100 mg ＋ドセタキセル 72 例	プラセボ ＋ドセタキセル 68 例
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	1 (1.4)	0
爪囲炎	0	1 (1.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (6.9)	4 (5.9)
間質性肺疾患	3 (4.2)	3 (4.4)
急性呼吸窮迫症候群	1 (1.4)	0
嚥下性肺炎	1 (1.4)	0
後天性気管食道瘻	0	1 (1.5)
喘息	0	1 (1.5)
胃腸障害	5 (6.9)	3 (4.4)
下痢	2 (2.8)	2 (2.9)
便秘	1 (1.4)	1 (1.5)
口唇炎	1 (1.4)	0
腸炎	1 (1.4)	0
胃潰瘍	0	1 (1.5)
悪心	0	1 (1.5)
嘔吐	0	1 (1.5)
神経系障害	4 (5.6)	0
意識喪失	2 (2.8)	0
感覚鈍麻	1 (1.4)	0
失神	1 (1.4)	0
代謝および栄養障害	3 (4.2)	3 (4.4)
低ナトリウム血症	2 (2.8)	0
食欲不振	1 (1.4)	2 (2.9)
低リン酸血症	1 (1.4)	0
高カリウム血症	0	1 (1.5)
免疫系障害	2 (2.8)	2 (2.9)
アナフィラキシーショック	2 (2.8)	1 (1.5)
薬物過敏症	0	1 (1.5)
血管障害	2 (2.8)	0
高血圧	2 (2.8)	0
全身障害および投与局所様態	1 (1.4)	3 (4.4)
倦怠感	1 (1.4)	0
疲労	0	1 (1.5)
注入部位血管外漏出	0	1 (1.5)
発熱	0	1 (1.5)
臨床検査	1 (1.4)	2 (2.9)
心電図 QT 延長	1 (1.4)	0
血中ビリルビン減少	0	1 (1.5)
ヘモグロビン減少	0	1 (1.5)

表 166　CTCAE グレード 3 以上の有害事象の要約（日本人集団、安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 例数（%）[a]	バンデタニブ 100 mg ＋ドセタキセル 72 例	プラセボ ＋ドセタキセル 68 例
体重減少	0	1 (1.5)
心臓障害	1 (1.4)	0
不安定狭心症	1 (1.4)	0
精神障害	1 (1.4)	0
不安	1 (1.4)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	2 (2.9)
上腕骨骨折	0	1 (1.5)
処置合併症	0	1 (1.5)

a　有害事象発現例数（%）は、器管別大分類別で発現率の高い順に示し、各器管別大分類内では基本語別に発現率の高い順に示す。（なお実際の投与内容に基づき、バンデタニブ投与群での発現率をプラセボ投与群での発現率より優先している。）

同一症例が同一器管別大分類で複数の基本語に集計されることはあるが、同一の CTCAE グレード 3 以上の基本語に関しては複数回発現しても 1 例として集計した。

D4200C00032 試験の日本特有の治験総括報告書 表 11.3.2.7.1.01 から引用

(v)　グループ化事象

本試験では、基本語別の有害事象の評価に加えて、薬理学的分類又は過去のバンデタニブの臨床試験結果に基づいて事前に特定した有害事象グループ（グループ化事象）での評価を行った。

全集団及び日本人集団のいずれにおいても、バンデタニブ併用群で発現率の高かったグループ化事象は、「発疹」、「下痢」、「ILD 及び ILD 関連事象」及び「QTc 関連事象」であった。「出血性事象」の発現率は全集団では両投与群で同様であったが、日本人集団においてはバンデタニブ併用群で高かった（18.1% vs 11.8%）。

発疹

全集団において、「発疹」のグループに分類された有害事象のうち、バンデタニブ併用群に高頻度で認められた事象は、発疹（42.2% vs 24.2%）、光線過敏性反応（6.7% vs 0.1%）、皮膚乾燥（6.5% vs 4.3%）、紅斑（4.5% vs 2.8%）及びざ瘡（3.8% vs 2.3%）であった。

日本人集団においては、特に光線過敏性反応の発現率が高かった。バンデタニブ併用群での光線過敏性反応の発現率は 29.2%であったが、ドセタキセル単独群では認められなかった。光線過敏性反応はバンデタニブ併用群の 21 例に 23 件が報告されたが、うち 3 例は、アレルギーの既往歴があった。光線過敏性反応の発現時期は患者によって異なり、最短のもので投与 7 日目、最長で投与 304 日目に発現した。当該事象の大部分が CTCAE グレード 1 又は 2 であり、重篤な有害事象に該当したのは 2 例であった。発現例の多くは発現後に全身ステロイド療法を受け回復したが、5 例の患者が投与中止に至った。

下痢

全集団において、「下痢」のグループに分類された有害事象の発現率は、バンデタニブ併用群（41.9%）がドセタキセル単独群（32.6%）と比較して高かった。うち各群 1 例ずつ計 2 例が死亡した。

日本人集団においても、「下痢」のグループに分類された有害事象の発現率はバンデタニブ併用群で高かった（44.4% vs 35.3%）。

悪心・嘔吐

全集団において、「悪心・嘔吐」のグループに分類された有害事象の発現率は、バンデタニブ併用群（29.5%）がドセタキセル単独群（39.0%）と比較して低かった。

日本人集団においても、全集団と同様に当該グループ化事象の発現率は、バンデタニブ併用群ドセタキセル単独群よりも低かった（43.1% vs 57.4%）。

出血

全集団において、喀血（基本語）の発現率はバンデタニブ併用群ではドセタキセル単独群と比較して低かった（40 例〔5.8%〕 vs 50 例〔7.2%〕）。バンデタニブ併用群の中で扁平上皮癌の組織型であった患者は 184 例であり、うち 18 例（9.8%）に喀血が認められた（ドセタキセル単独群では扁平上皮癌の患者 159 例中 11 例〔6.9%〕に認められた）。喀血による死亡例は、各投与群に 1 例ずつ報告された（バンデタニブ併用群 1 例〔腺癌〕、ドセタキセル単独群 1 例〔扁平上皮癌〕）。

肺出血は各投与群で 4 例ずつ報告された。うち扁平上皮癌の患者はバンデタニブ併用群で 3 例（うち 1 例が死亡）、ドセタキセル単独群で 2 例であった。

脳出血はバンデタニブ併用群で 1 例（脳転移が認められたことによる治験薬投与の中止 10 日後に発現）、頭蓋内出血はドセタキセル単独群で 2 例（いずれも転倒による外傷が関連していた）報告された。鼻出血はバンデタニブ併用群で 49 例、ドセタキセル単独群で 29 例であった。他の器官での出血性事象の発現は両投与群で特に違いは認められなかった。

日本人集団においては、喀血がバンデタニブ併用群で 2 例（2.8%）、ドセタキセル単独群で 1 例（1.5%）のみに認められた。日本人集団のバンデタニブ併用群で報告された「出血性事象」のグループに分類された有害事象は、いずれも CTCAE グレード 1 であった。

QTc 関連事象

全集団における QTc 関連事象は、バンデタニブ併用群 27 例、ドセタキセル単独群の 12 例に認められた。有害事象として報告された QTc 延長は、バンデタニブ併用群の 15 例、ドセタキセル単独群の 1 例に認められた。他の QTc 関連事象としては、失神（バンデタニブ併用群 6 例 vs ドセタキセル単独群 4 例）及び意識消失（同 5 例 vs 2 例）がそれぞれ報告されたが、これらの患者のうち、治験実施計画書で定義した QTc 延長が認められた患者はなかった。治験実施計画書で定義した QTc 延長が認められた患者のうち 2 例が治験薬投与中止に至った。

日本人集団における QTc 関連事象は、バンデタニブ併用群で 7 例報告され、ドセタキセル単独群では認められなかった。有害事象として報告された QTc 延長は 4 例に認められ、うち 1 例は治験実施計画書に定義する QTc 延長に該当した。他の QTc 関連事象としては、失神（1 例）及び意識消失（2 例）が報告されたが、これらの患者には QTc 延長は認められなかった。

静脈の塞栓及び血栓

全集団において、肺塞栓症の発現率はバンデタニブ併用群（0.9%）がドセタキセル単独群（1.7%）と比較して低かった。バンデタニブ併用群の 6 例が低分子ヘパリンによる抗凝固療法による治療を受けたが、出血関連の有害事象は報告されなかった。全体的に、他の静脈血栓事象についてもバンデタニブ併用群よりもドセタキセル単独群の方で多く報告された。

日本人集団においては、四肢静脈血栓症（CTCAE グレード 2）がバンデタニブ併用群 1 例に報告された。この 1 例を除いては、両投与群ともに「静脈の塞栓及び血栓」のグループに分類された有害事象は認められなかった。

ILD 関連事象

全集団において、単一の事象としての ILD の発現率はバンデタニブ併用群で 2.5%、ドセタキセル単独群で 0.9%であり、バンデタニブ併用群で高かった。ILD 及び ILD 関連事象の発現率は、バンデタニブ併用群で 3.8%、ドセタキセル単独群で 2.9%となり、投与群間差は単一の事象としての ILD の場合と比べると小さくなった。参加国別では、日本以外での ILD の発現率はバンデタニブ併用群で 0.8%、ドセタキセル単独群で 0.2%であったが、日本に限るとそれぞれ 16.7%及び 7.4%となった。

日本人集団では、19 例（バンデタニブ併用群 13 例〔18.1%〕、ドセタキセル単独群 6 例〔8.8%〕）の ILD 関連事象が報告された。ILD の発現時期は、バンデタニブ併用群で投与開始後 5～127 日、ドセタキセル単独群で 32～170 日と様々であった。バンデタニブ併用群の 5 例及びドセタキセル単独群の 2 例については、治験薬投与中止後の追跡期間に ILD 関連事象が報告された。また ILD 関連事象発現例 19 例中 12 例（バンデタニブ併用群 9 例、ドセタキセル単独群 3 例）が CTCAE グレード 1 又は 2 であったが 9 例（バンデタニブ併用群 7 例、ドセタキセル単独群 2 例）が重篤な有害事象として報告された。大半の患者は発症後、治験薬投与を中止し治療又は経過観察で回復した。バンデタニブ併用群の 2 例が ILD によって死亡し、うち 1 例は治験薬投与中止後、後治療としてゲフィチニブの投与中に発現し、他の 1 例は、治験薬投与 5 日目に発現した。本症例について事後に精査したところ、投与前の CT 画像において両側肺に軽度のスリガラス陰影が認められており、治験薬投与開始前に既に ILD を合併していた可能性が示唆されている。

発作

全集団において、発作はバンデタニブ併用群に 7 例、ドセタキセル単独群に 3 例認められた。これらのうち、バンデタニブ併用群 3 例及びドセタキセル単独群 1 例には、過去に脳転移の治療歴があったか、新たに脳転移が認められていたことがわかった。発作が認められた患者の 1 例（バンデタニブ併用群）では、MRI の所見によって可逆性後白質脳症症候群と診断された。

日本人集団においては、「発作」のグループに分類された有害事象は認められなかった。

脳血管虚血

全集団において、脳血管虚血の有害事象を認めた患者は少数であり、バンデタニブ併用群で 4 例、ドセタキセル単独群で 2 例であった。いずれの患者も喫煙歴等、当該事象のリスク因子を有していた。

日本人集団においては、「脳血管虚血」のグループに分類された有害事象は認められなかった。

虚血性心疾患

全集団において、虚血性心疾患の有害事象を認めた患者は少数であり、バンデタニブ併用群で3例、ドセタキセル単独群で10例であった。ドセタキセル単独群の3例は、高血圧の既往歴があったが、バンデタニブ併用群では高血圧を合併していた患者はなかった。

日本人集団では、不安定狭心症（CTCAEグレード3）がバンデタニブ併用群の1例で報告された。ドセタキセル単独群では虚血性心疾患関連事象は報告されなかった。

(b) 臨床検査値

(i) 血液学的検査

ヘモグロビン

全集団において、ヘモグロビンの中央値はバンデタニブ併用群で一貫して高かった。ベースラインからのヘモグロビン値の増加も、ドセタキセル単独群と比較しバンデタニブ併用群で大きかったが、CTCAEグレードが悪化した患者の数はドセタキセル単独群よりも少なかった。

日本人集団においても、ヘモグロビンに関して全集団と同様な傾向が認められた。

白血球

全集団において、バンデタニブ併用群で有害事象として好中球減少症が多く報告されたが、好中球の平均値及びベースラインからの変化の平均値の推移からは、両投与群間で一貫した違いは見られなかった。

CTCAE グレード 3 の好中球減少を認めた患者数は、両投与群でほぼ同じであったが、CTCAE グレード 4 の好中球減少を認めた患者数は、バンデタニブ併用群の方が多かった（バンデタニブ併用群 235 例 vs ドセタキセル単独群 197 例）。

日本人集団においても、全集団と同様に、好中球の平均値及びベースラインからの変化の平均値の推移からは、両投与群間で一貫した違いは見られなかった。CTCAE グレード 3 以上の好中球減少を認めた患者数は、両投与群でほぼ同じであったが（70 例中 59 例 vs 67 例中 48 例）、CTCAE グレード 4 の好中球減少を認めた患者数は、バンデタニブ併用群の方が多かった（34 例 vs 25 例）。

他の血液学検査項目

全集団において、血小板数の平均値及びベースラインからの変化の平均値の推移からは、両投与群間で一貫した違いは見られなかった。CTCAE グレード 4 の血小板減少症を認めた患者はバンデタニブ併用群で3例、ドセタキセル単独群で1例であった。

日本人集団においては、CTCAE グレード 3 以上の血小板減少症を認めた患者は両投与群ともになかった。

(ii) 血液生化学検査

肝機能検査値

全集団のバンデタニブ併用群において、ALT、AST 及びビリルビン上昇の傾向が認められた。両投与群ともにCTCAEグレードの最悪値の大部分はグレード1又は2であった。CTCAEグレード3の ALT 上昇はバンデタニブ併用群に 4 例、ドセタキセル単独群に 1 例認められた。ビリル

ビン上昇（CTCAE グレード 1）を伴った 1 例を除き、これらの患者の AST は CTCAE グレード 2 であり、ビリルビンは正常であった。また、CTCAE グレード 3 の AST 上昇を認めた患者はバンデタニブ併用群に 1 例認められたが、当該患者の ALT は CTCAE グレード 2 でビリルビンは正常であった。ドセタキセル単独群では CTCAE グレード 3 の AST 上昇を認めた患者はいなかったが、1 例の患者に CTCAE グレード 3 のビリルビン上昇が認められた。

日本人集団においても、バンデタニブ併用群でわずかに ALT の平均値の上昇傾向が認められたが、AST、ビリルビンの平均値については両投与群ともに一定の傾向は認められなかった。両投与群ともに CTCAE グレード 2 以上の AST、ALT 又はビリルビンの上昇を認めた患者はなかった。

腎機能検査値

全集団のバンデタニブ併用群において、血清クレアチニンの中央値及びベースラインからの変化に上昇の傾向が認められた。両投与群において、血清クレアチニン値の CTCAE グレード悪化による腎機能の低下を認めた患者はほとんどいなかったが、CTCAE グレード 0 から 1 又は 2 へ悪化した患者は、ドセタキセル単独群（CTCAE グレード 1：3.2%、CTCAE グレード 2：0.3%）と比較して、バンデタニブ併用群（同：12.9%、0.8%）で多かった。バンデタニブ併用群で CTCAE グレード 3 の血清クレアチニン上昇を認めた患者はなかった。

日本人集団においても、全集団と同様、血清クレアチニンの CTCAE グレード悪化による腎機能の低下を認めた患者はいなかったが、CTCAE グレードが 1 段階上昇した患者は、ドセタキセル単独群（1 例）と比較して、バンデタニブ併用群（4 例）でわずかに多かった。両投与群ともに CTCAE グレード 2 以上の血清クレアチニン上昇を認めた患者はなかった。

他の生化学検査項目

電解質の検査項目で、絶対値の推移、ベースラインからの変化の平均値及び CTCAE グレードの変化において、両投与群間で臨床的に重要な差は認められなかった。

個々の患者において、電解質又は他の生化学検査項目について明らかな傾向は認められなかった。

(iii) 尿検査

全集団のバンデタニブ併用群において、ドセタキセル単独群と比較して、蛋白尿又は血尿を認めた患者が多かった。新たに蛋白尿及び血尿を発現した患者の数もバンデタニブ併用群で多かった（蛋白尿：53.2% vs 26.1%、血尿：9.5% vs 7.0%）。

日本人集団においても、蛋白尿、血尿を認めた患者はバンデタニブ併用群で多かった。新たに蛋白尿及び血尿を発現した患者の数もバンデタニブ併用群で多かった（蛋白尿：32 例 vs 18 例、血尿：10 例 vs 5 例）。

全集団において、腎不全及び急性腎不全の有害事象を認めた患者がバンデタニブ併用群で 6 例、ドセタキセル単独群で 4 例認められたが、蛋白尿の既往や発現との関連は不明である。日本人集団においては、腎不全及び急性腎不全の有害事象は報告されていない。

(c) バイタルサイン

バイタルサイン

全集団のバンデタニブ併用群において、収縮期血圧、拡張期血圧及び平均血圧のベースラインからの変化の平均値のわずかな上昇傾向が認められた。これらの増加は治験薬投与 20 週目付近から認められ、治療期間中継続する傾向が認められた。

本試験で定義した（少なくとも 1 回の測定で、収縮期血圧が 160 mmHg を超えた場合、又は拡張期血圧が 100 mmHg を超えるかベースラインから 20 mmHg を超える上昇が認められた場合）血圧上昇が新規に認められた患者は、ドセタキセル単独群と比較してバンデタニブ併用群に多かった。しかし、虚血性心疾患又は脳血管虚血の発現率は、ドセタキセル単独群と比較して変わらなかった。

ベースライン時に降圧剤による治療を受けていなかった患者（バンデタニブ併用群 642 例、ドセタキセル単独群 641 例）の大部分は治験薬投与中に血圧上昇を認めなかったが、バンデタニブ併用群の 142 例（22.1%）、ドセタキセル単独群の 69 例（10.8%）に血圧上昇が認められた。ベースライン時に降圧剤による治療を受けていた患者（バンデタニブ併用群 47 例、ドセタキセル単独群 49 例）についても、治験薬投与中に血圧上昇を認めた患者は、バンデタニブ併用群に多かった（バンデタニブ併用群 12 例〔25.5%〕、ドセタキセル単独群 6 例〔12.2%〕）。

脈拍数の平均値の推移については両投与群間で明らかな違いはなかった。また、バイタルサインの平均値におけるその他の臨床的に意味のあるパターンはみられなかった。

日本人集団においても、バンデタニブ併用群において、収縮期血圧、拡張期血圧及び平均血圧のベースラインからの変化の平均値のわずかな上昇傾向が認められた。全集団の場合と同様の定義で、血圧上昇を認めた患者数を比較したところ、新規に血圧上昇を認めた患者は、ドセタキセル単独群と比較してバンデタニブ併用群に多かった。しかし、血圧上昇を認めた患者のうち、虚血性心疾患又は脳血管虚血を認めた患者は両投与群ともになかった。ベースライン時に降圧剤による治療を受けていなかった患者（バンデタニブ併用群 65 例、ドセタキセル単独群 63 例）のうち、バンデタニブ併用群の 28 例（43.1%）、ドセタキセル単独群の 13 例（20.6%）に血圧上昇が認められた。ベースライン時に降圧剤による治療を受けていた患者は限られており（バンデタニブ併用群 7 例、ドセタキセル単独群 5 例）、治験薬投与中に血圧上昇を認めた患者は、バンデタニブ併用群で 4 例のみであった。日本人集団においても、脈拍数の平均値の推移における違いや、バイタルサインの平均値におけるその他の臨床的に意味のあるパターンはみられなかった。

心電図

全集団において、ICH E14 ガイドラインによる分類（QTc>450 ms、480 ms、500 ms 又は、ベースラインからの変化>30 ms、60 ms）では、いずれのカテゴリーにおいても QTc 延長を認めた患者はバンデタニブ併用群で多かった。

治験実施計画書で定義した QTc 延長は、バンデタニブ併用群の 13 例の患者で認められた。ドセタキセル単独群ではなかった。QTc 延長を認めた 13 例のうち 11 例はバンデタニブ投与期間中に認められ、1 例は治験薬投与期間中と中止後の両方で認められ、1 例はバンデタニブ投与中止後のみに認められた。バンデタニブの初回投与から QTc 延長が最初に認められるまでの期間は、中央値で 5 週間であった。バンデタニブ併用群でグループ 1 の薬剤が投与されていた患者は 36 例（5.2%）で、うち 1 例（1/36 例：2.8%）で治験実施計画書で定義した QTc 延長が認められた。ドセタキセル単独群では 46 例（6.7%）の患者にグループ 1 の薬剤が投与されていたが、いずれの患者にも治験実施計画書で定義した QTc 延長は認められなかった。バンデタニブ併用群でグル

ープ 2 の薬剤が投与されていたのは、365 例（53.0%）であり、うち 7 例（7/365：1.9%）に治験実施計画書に定義する QTc 延長が認められた。ドセタキセル単独群では 371 例（53.8%）の患者にグループ 2 の薬剤が投与されていたが、いずれの患者にも治験実施計画書で定義した QTc 延長は認められなかった。

日本人集団においても、ICH E14 ガイドラインによる分類（QTc>450 ms、480 ms、500 ms 又は、ベースラインからの変化>30 ms、60 ms）では、いずれのカテゴリーにおいても QTc 延長を認めた患者はバンデタニブ併用群で多かった。治験実施計画書で定義した QTc 延長は、バンデタニブ併用群の 2 例の患者で認められた。ドセタキセル単独群ではなかった。QTc 延長を認めた 2 例のうち 1 例はバンデタニブ投与中止後のみに認められた。バンデタニブの初回投与から QTc 延長が最初に認められるまでの期間は、それぞれ 5 週間及び 13 週間であった。

2.11.2.5 結論

一次抗癌療法が無効となった局所進行/転移性 NSCLC 患者に対して、バンデタニブ 100 mg＋ドセタキセル併用療法は、ドセタキセル単独療法と比較して、統計学的に有意に PFS を延長し、OS においても数値的に延長傾向が認められた。また、統計学的に有意な ORR 及び TDS の改善が認められた。日本人集団においても、PFS、OS、ORR 及び TDS におけるバンデタニブの併用効果は全集団に認められたものと同様であった。

バンデタニブ 100 mg＋ドセタキセル併用療法の忍容性は概ね良好であり、ドセタキセルの投与状況に及ぼす影響はなかった。バンデタニブ 100 mg＋ドセタキセル併用療法の安全性プロファイルは、これまでの臨床試験における安全性プロファイルとほぼ同様で、年齢、人種及びその他の人口統計学的特性によって異なることはなかった。日本人集団においても、ILD 及び皮膚反応、特に光線過敏症の発現例が多かったが、それ以外の安全性プロファイルについては、全集団の場合と同様であった。

2.12 中国人固形悪性腫瘍患者を対象とした海外第Ⅰ相臨床試験（D4200L00004 試験）

2.12.1 試験方法

試験方法の概略を表 167に示した。

表 167 試験方法の概略（D4200L00004 試験）

項目	内容
治験の課題	中国人固形癌、悪性腫瘍患者を対象に ZD6474（バンデタニブ）の薬物動態及び忍容性を検討する非盲検単施設用量漸増第 I 相臨床試験
治験の目的	主要評価項目： 中国人の進行固形癌・悪性腫瘍患者を対象に用量漸増法によりバンデタニブ（ZD6474）を投与した場合の薬物動態を評価する。 副次的評価項目： 1. 固形癌・悪性腫瘍患者にバンデタニブを用量漸増で反復投与したときの忍容性及び毒性を評価する。 2. バンデタニブの抗腫瘍効果を評価する。 3. 薬物動態と QTc 間隔との関係を明らかにする。
治験デザイン	非盲検、用量漸増、単施設
対象	標準的な治療法が奏功しない、又は他の治療法が存在しない中国人固形癌、悪性腫瘍患者
症例数	計画時：36 例 割付例数：36 例（バンデタニブ 100 mg e.o.d：12 例、100 mg od：12 例、300 mg od：12 例）
治験薬	被験薬：バンデタニブ 100 mg 錠
用法・用量	1 日 1 回、連日又は隔日投与
投与期間	サイクル 1 では 28 日間投与した。サイクル 2 以降は被験者にとって有益であり、かつ腫瘍進行が確認されず、他の中止基準に合致しない限り投与を継続した。
評価項目	有効性及び薬物動態： 主要評価項目： • バンデタニブの薬物動態パラメーター：C_{max}、t_{max}、AUC_{0-24}、$C_{ss,\ min}$、$C_{ss,\ max}$、$C_{ss,\ av}$、CL/F、AUC_{ss}、R_{ac}、$t_{½}$ 副次的評価項目： • RECIST による総合効果 • 薬物動態/QTc 間隔の関係 安全性： • 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、用量制限毒性（DLT）、体重、Performance status
解析方法	本試験は非無作為化試験のため、安全性、薬物動態及び薬力学データについて検定を用いた統計解析は行わなかった。一覧表及び要約表を作成し、要約には記述統計量を用いた。WinNonliln Enterprise Version 4.1 を用いて、中央測定機関より得られた濃度データをもとにノンコンパートメント解析を行った。欧米人と日本人患者のデータを比較するため、母集団薬物動態解析を行った。$t_{½}$は母集団薬物動態解析から得られたクリアランス及び分布容積をもとに算出した。客観的奏効率（最良総合効果

表 167 試験方法の概略（D4200L00004 試験）

項目	内容
	が CR 又は PR の患者の割合）は投与群ごとに算出し、要約した。いずれかの投与群で奏効率が 0 より大きい場合は、その 95%信頼区間を算出した。血清腫瘍マーカーのデータは一覧表を作成し、適切な方法で要約した。有害事象は患者ごとに一覧表を作成し、器官別大分類及び基本語で要約した。
治験実施施設	中国 1 施設
治験期間	2006 年 9 月 26 日～2007 年 11 月 28 日（データカットオフ日）

2.12.2 試験成績

2.12.2.1 症例の内訳

本試験には 36 例を組み入れた。データカットオフ（2007 年 11 月 28 日）時点で、2 例を除く全例が主に病勢進行のため治験を中止していた。安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団は 36 例全例であった。RECIST 評価対象外であったバンデタニブ 100 mg e.o.d 群 2 例を除外したため、有効性解析対象集団は 34 例であった。人口統計学的及び他の基準値の特性を表 168に示した。

表 168 人口統計学的及び他の基準値の特性

		バンデタニブ 100 mg e.o.d 12 例	バンデタニブ 100 mg od 12 例	バンデタニブ 300 mg od 12 例	合計 36 例
年齢 (歳)	平均値 (標準偏差)	51.5 (15.2)	53.4 (14.9)	49.8 (9.8)	51.6 (13.2)
	範囲	30～82	21～71	35～69	21～82
年齢 例数 (%)	18 歳以上 65 歳未満	10 (83)	9 (75)	11 (92)	30 (83)
	65 歳以上	2 (17)	3 (25)	1 (8)	6 (17)
性別 例数 (%)	男性	8 (67)	5 (42)	7 (58)	20 (56)
	女性	4 (33)	7 (58)	5 (42)	16 (44)
人種 例数 (%)	東洋人	12 (100)	12 (100)	12 (100)	36 (100)
体重 (kg)	平均値 (標準偏差)	59.3 (10.0)	64.5 (15.1)	66.2 (9.1)	63.3 (11.7)
	範囲	43～73	43～106	55～87	43～106
身長 (cm)	平均値 (標準偏差)	162.2 (7.7)	163.2 (8.4)	163.2 (6.9)	162.8 (7.5)
	範囲	150～176	152～179	152～175	150～179
BMI (kg/m^2)	平均値 (標準偏差)	22.7 (3.3)	24.0 (3.7)	24.8 (3.0)	23.8 (3.3)
	範囲	17.6～28.6	17.6～33.0	22.0～33.0	17.6～33.0
WHO PS 例数 (%)	0	3 (25)	3 (25)	6 (50)	12 (33)
	1	7 (58)	8 (67)	6 (50)	21 (58)
	2	2 (17)	1 (8)	0 (0)	3 (8)

e.o.d：隔日投与、od：1 日 1 回投与
D4200L00004 試験の治験総括報告書 表 S2 から引用

2.12.2.2 有効性の結果

バンデタニブ 300 mg od 投与群 1 例（甲状腺髄様癌）で RECIST 基準に基づく PR が報告された。SD の割合はすべての用量群で 20～42%であった。

2.12.2.3 薬物動態の結果

バンデタニブを単回投与（投与 1 日目）及び定常状態（投与 43 日目）まで反復投与したときのバンデタニブの薬物動態パラメータを投与群ごとに表 169に示した。

表 169　バンデタニブ 100～300 mg の用量で単回投与（投与 1 日目）及び定常状態（投与 43 日目）まで投与したときのバンデタニブの薬物動態パラメータ

		バンデタニブ 100 mg e.o.d	バンデタニブ 100 mg od	バンデタニブ 300 mg od
単回投与 (投与 1 日目)		12 例	12 例	12 例
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	幾何平均 (CV%)	1392 (51.53)	1294 (30.49)	5643 (58.83)
C_{max} (ng/mL)	幾何平均 (CV%)	81.78 (48.74)	71.76 (32.26)	329.5 (69.97)
t_{max} (h)	中央値 (範囲)	6 (4～10)	6 (2～10)	8 (2～10)
定常状態 (投与 43 日目)		8 例 [a]	9 例	7 例
AUC_{ss} (ng·h/mL)	幾何平均 (CV%)	11767 (29.06)	10826 (40.63)	38611 (38.35)
$C_{ss,\,max}$ (ng/mL)	幾何平均 (CV%)	342.9 (37.97)	521.7 (35.29)	2024 (39.08)
$C_{ss,\,min}$ (ng/mL)	幾何平均 (CV%)	213.3 (24.52)	436.6 (43.99)	1497 (42.93)
$C_{ss,\,av}$ (ng/mL)	幾何平均 (CV%)	245.2 (29.10)	451.1 (40.63)	1608 (38.34)
t_{max} (h)	中央値 (範囲)	4 (4～8)	6 (0～24)	4 (0～24)
CL/F (L/h)	幾何平均 (CV%)	8.499 (29.06)	9.237 (40.63)	7.770 (38.35)
V_{dist} (L)[b]	母集団平均	1896	1896	1896
$t_{½}$ (days)[b]	平均値 (±標準誤差)	10.4 (2.2)	8.9 (0.85)	7.6 (1.76)
R_{ac}	平均値 (範囲)	14.9 (5.3～45.1)[b]	9.138 (5.90～12.2)	8.126 (4.29～13.1)

e.o.d：隔日投与、od：1 日 1 回投与、CV：変動係数、V_{dist}：分布容積（母集団薬物動態解析から算出した推定値）

a　$C_{ss,\,max}$ 及び t_{max} のみ 9 例

b　母集団薬物動態解析より算出

D4200L00004 試験の治験総括報告書 表 S3 から引用

バンデタニブを 100 mg 又は 300 g の用量で単回投与したとき、バンデタニブの吸収は概ね緩徐であった。バンデタニブを 100 mg の用量で初回投与したとき、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ の幾何平均値は 100 mg e.o.d（隔日投与）群及び 100 mg od（1 日 1 回投与）群でほぼ同様であり、バンデタニブを 300 mg の用量で初回投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ の幾何平均値は、100 mg を初回投与したときの値に比して約 4 倍に増加した。すなわち用量を 3 倍に増加したとき、曝露量はほぼ用量に比例して増加した。

本試験において血漿中バンデタニブ濃度のトラフ値を評価したところ、すべての被験者において血漿中濃度は投与開始後 43 日目で定常状態に到達し、大部分の被験者において投与開始後 28 日目又は 37 日目で定常状態に到達することが示唆された。

バンデタニブを 100 mg 又は 300 mg の用量で反復投与したとき、バンデタニブの定常状態（43 日目）における血漿中濃度推移は平坦であり、定常状態における最高血漿中濃度、平均血漿中濃度及び最低血漿中濃度（それぞれ $C_{ss,\ max}$、$C_{ss,\ av}$ 及び $C_{ss,\ min}$）の幾何平均値はほぼ同様であった。バンデタニブ 100 mg を隔日投与したときの $C_{ss,\ max}$ の幾何平均値は、バンデタニブ 100 mg を 1 日 1 回投与したときの値に比べて約 2/3 であったが、バンデタニブ 100 mg を隔日投与したときの AUC_{ss}（$AUC_{0\text{-}48}$）の幾何平均値は、バンデタニブ 100 mg を 1 日 1 回投与したときの値（$AUC_{0\text{-}24}$）とほぼ同様だった。バンデタニブを 300 mg の用量で 1 日 1 回反復投与したとき、定常状態における $C_{ss,\ max}$ 及び AUC_{ss} の幾何平均値は、バンデタニブを 100 mg の用量で 1 日 1 回反復投与したときの値と比してそれぞれ 3.9 倍及び 3.6 倍に増加した。バンデタニブ 100 mg を隔日投与並びに 100 mg 又は 300 mg を 1 日 1 回反復投与したときの定常状態における経口クリアランス（CL_{ss}/F）は低く、幾何平均値はそれぞれ 8.5、9.2 及び 7.8 L/h であった。これらの値はほぼ同様であり、試験に用いた用量範囲において曝露量はほぼ用量に比例して増加することが示された。また、用量に対する被験者別の CL_{ss}/F をプロットしたところ 100 mg 又は 300 mg の CL_{ss}/F に差は認められなかった。分布容積は大きく、母集団平均は 1896 L であった。バンデタニブ 100 mg を隔日投与並びに 100 mg 又は 300 mg を反復投与したときの終末相の消失半減期は長く、平均値はそれぞれ 10.4、8.9 及び 7.6 日であった。定常状態におけるバンデタニブの曝露量には明らかな蓄積がみとめられ、累積係数の平均値はそれぞれ 14.9、9.1 及び 8.11 であった。

バンデタニブの体内動態に、中国人、欧米人、日本人の間で著明な差異は認められなかった。

QTc 間隔の延長とバンデタニブの血漿中濃度（予測値）との関係を評価した結果、患者にバンデタニブを投与したときの QTc 間隔とベースラインの値とは部分的に重なるが QTc 間隔の延長傾向が認められた。バンデタニブの血漿中濃度が増加したとき、QTc 間隔の延長はプラトーに達した。QTc 間隔のベースラインからの変化量と血漿中濃度（予測値）との関係を評価した結果、QTc 間隔のベースラインからの平均変化量には大きな変動が認められたが、血漿中バンデタニブ濃度の予測範囲において QTc 間隔の変化量には一貫性が認められた。

2.12.2.4 安全性の結果

バンデタニブ投与期間の平均は 86.6 日（範囲 7～416 日）、試験期間の平均は 111.6 日（範囲 24～416 日）であった。バンデタニブ投与期間は 9 例（25%）で 3 カ月を超え、4 例（11%）で 6 カ月を超えた。

有害事象の分類別発現例数を表 170に示した。本試験では 36 例中 33 例で 84 件の有害事象が報告された。死亡に至る有害事象は発現しなかった。5 例で CTC グレード 3 以上の有害事象が報告され、そのうち 3 例は治験担当医師によって治験薬との関連ありと判断された。バンデタニブ 300 mg od 投与の 2 例で 2 件の重篤な有害事象が報告され、これらは治験担当医師によって治験薬との関連ありと判断された。

用量拡大期で報告された 3 件の CTC グレード 3 の有害事象は、用量制限毒性（DLT）であると判断された（バンデタニブ 100 mg e.o.d 群 1 例の発疹、300 mg od 群 1 例の剥脱性皮膚炎、300 mg od 群 1 例の胸部不快感）。このうち剥脱性皮膚炎（300 mg od 群 1 例）は重篤な有害事象として報告され、当該被験者は治験薬の投与を中止した。DLT は用量漸増期では報告されなかった。

有害事象の要約を表 171に示した。治験薬との関連ありと判断された主な有害事象は、発疹（15 例、42%）、下痢 NOS（14 例、39%）、高血圧（2 例、6%）、ざ瘡様皮膚炎（2 例、6%）及び斑状丘疹状皮疹（2 例、6%）であった。治験薬との関連ありと判断された有害事象の発現頻度は、バンデタニブの用量増加に伴って上昇することが示唆されたが、いずれの用量群とも発現例数は少なかった。

バイタルサイン、身体所見、血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査では、臨床的に重要な変化は認められなかった。1 例でアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（血液生化学検査値の異常）が有害事象として報告された。3 例で高血圧が有害事象として報告された。このうち 2 例は治験薬に関連ありと判断された。心電図に関連した有害事象（本試験で定義した QTc 間隔延長を含む）は報告されなかった。

本試験の用量漸増と DLT の定義に基づくと、中国人患者においてバンデタニブは 300 mg/日までの用量で良好な忍容性を示した。中国人患者の有害事象プロファイルは対処可能で過去に得られた試験データと一致していた。

表 170　有害事象の分類別発現例数（安全性解析対象集団）

	バンデタニブ 100 mg e.o.d 12 例		バンデタニブ 100 mg od 12 例		バンデタニブ 300 mg od 12 例		合計 36 例	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
全有害事象	11	92	10	83	12	100	33	92
グレード 3 以上の有害事象	2	17	1	8	2	17	5	14
治験薬と関連するグレード 3 以上の有害事象	1	8	0	0	2	17	3	8
死亡に至る重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0
死亡以外の重篤な有害事象	0	0	0	0	2	17	2	6
治験薬と関連する重篤な有害事象	0	0	0	0	2	17	2	6
有害事象による中止	0	0	0	0	1	8	1	3

e.o.d：隔日投与、od：1 日 1 回投与
D4200L00004 試験の治験総括報告書 表 S4 から引用

表 171　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	バンデタニブ 100 mg e.o.d 12 例		バンデタニブ 100 mg od 12 例		バンデタニブ 300 mg od 12 例		合計 36 例	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
耳および迷路障害								
耳痛	0	0	0	0	1	8	1	3
耳漏	0	0	0	0	1	8	1	3
胃腸障害								
下痢	2	17	5	42	8	67	15	42
歯痛	0	0	1	8	1	8	2	6
腹痛	1	3	0	0	0	0	1	3

表 171　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	バンデタニブ 100 mg e.o.d 12 例		バンデタニブ 100 mg od 12 例		バンデタニブ 300 mg od 12 例		合計 36 例	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
上腹部痛	0	0	1	8	0	0	1	3
口内乾燥	0	0	0	0	1	8	1	3
口内炎	0	0	0	0	1	8	1	3
口腔内潰瘍形成	1	3	0	0	0	0	1	3
全身障害および投与局所様態								
発熱	1	8	1	8	1	8	3	8
無力症	0	0	0	0	1	8	1	3
胸部不快感	0	0	0	0	1	8	1	3
末梢性浮腫	0	0	0	0	1	8	1	3
感染症および寄生虫症								
上気道感染	0	0	2	17	1	8	3	8
肺炎	0	0	0	0	1	8	1	3
傷害、中毒および処置合併症								
麻酔による気道合併症	1	8	0	0	0	0	1	3
臨床検査								
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1	8	0	0	1	3
代謝および栄養障害								
食欲減退	0	0	0	0	1	8	1	3
筋骨格系および結合組織障害								
背部痛	1	8	1	8	0	0	2	6
筋骨格痛	0	0	1	8	0	0	1	3
四肢痛	0	0	1	8	0	0	1	3
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）								
癌疼痛	0	0	0	0	2	17	2	6
神経系障害								
頭痛	0	0	1	8	0	0	1	3
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
咳嗽	1	8	1	8	2	17	4	11
呼吸困難	0	0	1	8	1	8	2	6
鼻出血	1	8	0	0	0	0	1	3
喀血	0	0	1	8	0	0	1	3
咽喉頭疼痛	0	0	0	0	1	8	1	3
皮膚および皮下組織障害								
発疹	6	50	6	50	6	50	18	50
ざ瘡様皮膚炎	0	0	1	8	1	8	2	6
斑状丘疹状皮疹	1	8	0	0	1	8	2	6

表 171　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	バンデタニブ 100 mg e.o.d 12 例		バンデタニブ 100 mg od 12 例		バンデタニブ 300 mg od 12 例		合計 36 例	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
剥脱性皮膚炎	0	0	0	0	1	8	1	3
皮膚乾燥	1	8	0	0	0	0	1	3
色素沈着障害	1	8	0	0	0	0	1	3
顔面腫脹	0	0	0	0	1	8	1	3
蕁麻疹	1	8	0	0	0	0	1	3
皮膚疼痛	0	0	0	0	1	8	1	3
血管障害								
高血圧	1	8	0	0	2	17	3	8

e.o.d：隔日投与、od：1 日 1 回投与、事象名：MedDRA/J ver 11.0
同一分類の有害事象を複数回発現した被験者に関しては 1 回のみ集計した。
D4200L00004 試験の治験総括報告書 表 S5 から引用

2.12.2.5 結論

- 中国人患者にバンデタニブを投与したときの薬物動態解析より、本試験の用量範囲内で、用量の増加に伴いバンデタニブの曝露量は増加し、バンデタニブの薬物動態は線形の関係を示した。血漿クリアランス（8.5 L/h）は緩徐であり、分布容積（約 2000 L）は大きく、消失半減期（約 9 日）は長かった。
- 反復投与では、血漿中バンデタニブ濃度は、投与 29 日目以降で定常状態に達した。定常状態でのバンデタニブの累積係数は、単回投与時の約 10 倍と著明であった。
- 薬物動態は、中国人と欧米人及び日本人患者で類似していた。
- 本試験患者集団で、約 13 ms の QTc 間隔延長が認められた。QTc 間隔延長は、血漿中バンデタニブ濃度と比例して増加し、血漿中バンデタニブ濃度がプラトーに達したときに最大（13 ms）となった。
- 中国人患者において、バンデタニブは 300 mg/日までの用量で良好な忍容性を示し、有害事象プロファイルも容認しうるものであった。
- バンデタニブ 300 mg od 投与群 1 例（甲状腺髄様癌）で PR が報告された。SD の割合は、すべての用量群で 20～42%であった。

2.13 健康男性被験者を対象とした海外第Ⅰ相臨床試験（用量漸増単回投与試験）（D4200C00012 試験）

2.13.1 試験方法

試験方法の概略を表 172に示した。

表 172 試験方法の概略（D4200C00012 試験）

項目	内容
治験の課題	健康男性被験者を対象に ZD6474 を用量漸増で経口投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を検討する無作為化二重盲検プラセボ対照第 I 相臨床試験
治験の目的	主要目的： 健康成人男性にバンデタニブ（ZD6474）を用量漸増によって単回投与したときの安全性及び忍容性を検討する。 副次的目的： 健康成人男性にバンデタニブを経口投与したときの薬物動態を明らかにする。
治験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増
対象	健康成人男性
症例数	計画時：24 例（3 投与群に各 8 例） 割付例数：23 例
治験薬	被験薬：バンデタニブ 100 mg 錠、300 mg 錠及びそのプラセボ錠
用法・用量	経口投与
投与期間	いずれも単回投与としたが、吸収飽和が認められた場合にはバンデタニブ又はプラセボの総用量を最高 4 回に分けて 12 時間ごとに投与した。健康成人男性被験者は、各 8 例を含む 3 つの用量群に割付け、平行デザインでバンデタニブ投与群（6 例）又はプラセボ投与群（2 例）に無作為に組み入れた。治験の残り期間では、その被験者群で投与を継続した。 最大で 8 段階の経口用量を予定した。用量群 1 及び 2 の被験者には、最大で 3 用量のバンデタニブ又はプラセボを投与した。用量群 3 の被験者には少なくとも 2 用量のバンデタニブ又はプラセボを投与した。被験者はいずれの場合も、少なくとも 5 週間の投与間隔をとった。
評価項目	薬物動態： 副次的評価項目： 最大血漿中濃度（C_{max}）、単回投与後の無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）、投与 0 時間から t 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-t}）、投与 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-24}）、終末相における消失速度定数（λ_z）、全身クリアランス（CL/F）、定常状態での分布容積（V_{ss}/F）、消失半減期（$t_{½}$）、最大血漿中濃度到達時間（t_{max}）、尿中排泄量及び排泄率、及び腎クリアランス（CL_R） 安全性： 症状、血圧、心拍数、心電図、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査
解析方法	検定を用いた統計解析は行わなかった。安全性及び薬物動態データはいずれも被験者ごとに示したほか、全被験者のデータを用量別にまとめた。
治験実施施設	英国 1 施設
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.13.2 試験成績

2.13.2.1 症例の内訳

本試験では、成人男性被験者 23 例を 3 つの用量群に無作為割付した。被験者 23 例のうち 5 例にプラセボを投与し、18 例にバンデタニブ 300 mg、400 mg、800 mg 又は 1200 mg のいずれか又は複数の用量を投与した。20 例が試験を完了した。

被験者の平均年齢は 34.4 歳（範囲：21～45 歳）、平均身長は 177.6 cm であり（範囲：165～187 cm）、平均体重は 80.6 kg（範囲：62～97 kg）であった。

用量群 1 では、6 例にバンデタニブ 300 mg、2 例にプラセボを投与した。このうち 1 例が嘔吐（有害事象）のためバンデタニブ 300 mg の投与を中止した。安全性モニタリング委員会で、各投与後の予備的な薬物動態データ及び忍容性データを評価のうえ用量増量が決定された。用量群 1 では 3 例の血尿が報告されたため、用量群 2 の用量増量を見直し、予定した 600 mg を 400 mg に減量した。

用量群 2 では 6 例にバンデタニブ 400 mg、1 例にプラセボを投与した。このうち 1 例が湿疹（有害事象）のためバンデタニブ 400 mg の投与を中止した。

安全性の懸念がないため、用量群 3 では 6 例にバンデタニブ 800 mg、2 例にプラセボを投与したところ、1 例が毛包炎（有害事象）のためバンデタニブ 800 mg の投与を中止した。

5 週以上の休薬期間経過後、用量群 1 に参加した被験者のうち 5 例にバンデタニブ 1200 mg、2 例にプラセボを投与した。1200 mg を超える用量への増量は行わなかった。その理由は、1200 mg 投与群から得た QTc 間隔データ及び薬物動態/薬力学モデリングに基づき、さらに増量すると QTc 間隔が 60 ms を上回ると考えられたためである。

個体内での薬物動態変動を評価するため、用量群 2 に参加した被験者のうち 5 例にバンデタニブ 400 mg、1 例にプラセボを再度投与したが、治験担当医師により皮膚発疹の発現が懸念されたため、反復投与は行わなかった。しかし、盲検化を解除した後では、皮膚発疹の発現率と用量間に明らかな相関は認められなかった。

2.13.2.2 薬物動態の結果

表 173に、バンデタニブの血漿中薬物動態パラメータを用量別にまとめた。バンデタニブ 300～1200 mg までの単回経口投与後では吸収が遅延し、t_{max} 中央値は投与後 6 時間であった（範囲：4～10 時間）。血漿中濃度は C_{max} から二相性に緩徐に低下した。AUC 及び C_{max} の幾何平均はいずれも、各用量群で用量比例的に増大し、AUC の変動係数は 8.4～25.8%の範囲にあった。400 mg 用量群で評価したみかけの個体間変動は小さく、各被験者とも AUC はそれぞれ 10%の範囲にあった。バンデタニブの経口クリアランスは緩徐であり、用量に依存しなかったほか、CL/F の幾何平均値は 11.75～13.62 L/h の範囲にあった。経口投与による分布容積はきわめて大きく、同様に用量に依存しなかった。V_{ss}/F の幾何平均値は評価用量間で 3267～4649 L の範囲にあった。この結果、$t_{½}$は延長し、$t_{½}$の幾何平均値は 176.2～315.9 時間の範囲にあった。

表 173　バンデタニブを投与したときの用量別の血漿中薬物動態パラメータのまとめ

パラメータ		バンデタニブの用量				
		300 mg 6 例	400 mg（初回） 6 例	400 mg（2 回目） 5 例	800 mg 6 例	1200 mg 5 例
AUC (ng·h/mL)	幾何平均	22030	29460	30080	61140	102200
	CV (%)	8.419	24.25	25.77	21.65	15.30
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	幾何平均	19780	26670	27120	54890	80700
	CV (%)	9.524	21.59	23.49	18.70	8.812
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	幾何平均	2170	3527	3401	7775	12100
	CV (%)	22.01	20.87	17.85	17.02	14.01
C_{max} (ng/mL)	幾何平均	129.5	230.4	227.6	513.4	752.5
	CV (%)	27.88	24.70	18.00	21.34	20.64
CL/F (L/h)	幾何平均	13.62	13.58	13.30	13.09	11.75
	CV (%)	8.419	24.25	25.77	21.61	15.30
V_{ss}/F (L)	幾何平均	3818	3267	3597	3592	4649
	CV (%)	19.53	15.56	19.46	12.18	22.50
t_{max} (h)	中央値	6	6	6	6	6
	範囲	4～8	4～8	4～6	4～8	4～10
$t_{½}$ (h)	幾何平均	203.5	176.2	207.8	215.8	315.9
	CV (%)	14.03	17.19	15.82	16.29	30.53
λ_z (h^{-1})	幾何平均	0.00341	0.00393	0.00333	0.00321	0.00219
	CV (%)	14.034	17.192	15.821	16.289	30.527

D4200C00012 試験の治験総括報告書 表 S1 から引用

表 174に、バンデタニブの尿中薬物動態パラメータを用量別にまとめた。投与後 72 時間にわたりバンデタニブが未変化体であったことから、投与用量の 5%未満が未変化体として尿中に排泄された。CL_R 幾何平均値は、0.89～1.60 L/h の範囲にあった。

表 174　バンデタニブを投与したときの用量別の尿中薬物動態パラメータのまとめ

パラメータ		バンデタニブの用量				
		300 mg 6 例	400 mg（初回） 6 例	400 mg（2 回目） 5 例	800 mg 6 例	1200 mg 5 例
排泄量（mg）	算術平均	5.781	9.036	13.54	20.73	31.73
	（標準偏差）	1.613	5.915	4.694	8.026	12.64
排出率（%）	算術平均	1.927	2.259	3.384	2.591	2.645
	（標準偏差）	0.5377	1.479	1.173	1.003	1.053
CL_R (L/h)	幾何平均	1.035	0.8863	1.600	1.103	1.161
	変動係数 (%)	23.94	74.71	35.73	44.54	36.53

D4200C00012 試験の治験総括報告書 表 S2 から引用

2.13.2.3 安全性の結果

有害事象の分類別発現例数を表 175に示した。

表 175 有害事象の分類別発現例数

有害事象の分類 [a]	バンデタニブの用量									
	300 mg		400 mg（初回）		400 mg（2 回目）		800 mg		1200 mg	
	実薬 6 例	プラセボ 2 例	実薬 6 例	プラセボ 1 例	実薬 5 例	プラセボ 1 例	実薬 6 例	プラセボ 2 例	実薬 5 例	プラセボ 2 例
全有害事象	4	2	6	1	5	1	6	2	5	2
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
投薬中止に至る有害事象	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0
全有害事象発現件数	9	3	19	4	14	2	17	8	14	4

a 同一分類の有害事象を複数回発現した被験者に関しては、1 回のみ集計した。
D4200C00012 試験の治験総括報告書 表 S3 から引用

有害事象が報告された被験者比及び有害事象報告数については、プラセボ及びバンデタニブ投与群間及びバンデタニブ用量間とも同程度であった。

死亡例、重篤な有害事象、その他の重要な有害事象は報告されなかった。バンデタニブ投与中止に至った有害事象は 3 例（バンデタニブ 300 mg 投与で嘔吐、バンデタニブ 400 mg 初回投与で湿疹、バンデタニブ 800 mg 投与で毛包炎）であった。各有害事象はいずれも軽度又は中等度であり、投与開始から少なくとも 26 日後に発症した。湿疹及び毛包炎は、バンデタニブ投与に関連すると判断された。主な有害事象を基本語別に、全投与群の合計で発現率の高い順で表 176に示した。

表 176 有害事象の要約（発現件数≥2）

有害事象の基本語 [a] 例数（件数）	バンデタニブの用量									
	300 mg		400 mg (初回)		400 mg (2 回目)		800 mg		1200 mg	
	実薬	プラセボ	実薬	プラセボ	実薬	プラセボ	実薬	プラセボ	実薬	プラセボ
	6 例	2 例	6 例	1 例	5 例	1 例	6 例	2 例	5 例	2 例
適用部位発疹	0 (0)	0 (0)	6 (6)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	5 (5)	1 (1)
背部痛	1 (1)	0 (0)	3 (3)	1 (1)	2 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
湿疹	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0 (0)
毛包炎	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
紅色汗疹	0 (0)	1 (2)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
悪心	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
上気道感染 NOS	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
発疹 NOS	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)

表 176　有害事象の要約（発現件数≥2）

有害事象の基本語 [a] 例数（件数）	バンデタニブの用量									
	300 mg		400 mg (初回)		400 mg (2 回目)		800 mg		1200 mg	
	実薬	プラセボ	実薬	プラセボ	実薬	プラセボ	実薬	プラセボ	実薬	プラセボ
	6 例	2 例	6 例	1 例	5 例	1 例	6 例	2 例	5 例	2 例
カニューレ挿入部位反応	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
頭痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
四肢損傷 NOS	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
鼻咽頭炎	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
咽頭炎	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
熱傷	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)

a　高頻度に報告された有害事象とは、すべての投与群間で 2 事象以上が報告された基本用語と定義付けた。
同一分類の有害事象を複数回発現した被験者については、その分類につき 1 回のみ集計した。
D4200C00012 試験の治験総括報告書 表 S4 から引用

心電図電極部位での重度適用部位出血がプラセボ群 1 例で認められた以外、有害事象はすべて軽度又は中等度であった。適用部位発疹は最も高頻度に報告された有害事象であり、心電図電極位置に関連する事象であった。適用部位障害以外に器官別大分類で最も高頻度に報告されたのは、皮膚および皮下組織障害であった。そのうち高頻度に報告された基本語は、毛包炎、湿疹、紅色汗疹及び発疹 NOS であった。毛包炎を除く有害事象はプラセボ群とバンデタニブ群の両群に認められており、これらの事象にバンデタニブ投与量との関連性はなかった。

用量間において各測定時点の血圧上昇にばらつきが認められたが、高用量（800 mg 及び 1200 mg）の場合には、類似したベースラインからの血圧上昇が認められた。血圧と投与後の時間との間に明らかな関係は示されなかった。

バンデタニブの用量増量と、QTc 間隔の延長は相関していた。QTc 間隔延長による治験薬投与中止例はなかったが、バンデタニブ用量が 1200 mg を超えた場合には著しい QTc 間隔延長を誘発する可能性が示唆された。

2.13.2.4 結論

- バンデタニブ 300～1200 mg の投与は、健康成人男性で忍容性が良好であった。QTc 間隔延長の変化より、バンデタニブ用量が 1200 mg を超えた場合には著しい QTc 間隔延長を誘発する可能性が示唆された。
- バンデタニブ 300～1200 mg の単回投与後では、バンデタニブの薬物動態は線形性を示した。CL/F は緩徐であり（約 12 L/h）、V_{ss} は高値にあった（約 3500 L）。$t_{½}$は約 10 日であった。
- 健康成人男性では、バンデタニブ投与による個体内及び個体間変動はごくわずかであった。
- バンデタニブは、腎経路においてクリアランスを広範囲に示さなかった。

2.14 薬物相互作用試験［海外試験］（D4200C00015 試験）

2.14.1 試験方法

試験方法の概略を表 177に示す。

表 177 試験方法の概略（D4200C00015 試験）

項目	内容
治験の標題	健康被験者を対象にバンデタニブを 300 mg の用量で単回経口投与したときのバンデタニブの体内動態に及ぼすイトラコナゾール（CYP3A4 阻害剤）併用による影響を検討する単施設無作為化非盲検 2 期クロスオーバー第 I 相試験
治験の目的	主要目的： バンデタニブの体内動態に対するイトラコナゾールの影響を検討する。 副次的目的： 安全性を検討する。
治験デザイン	単施設、無作為化、非盲検、2 期クロスオーバー（図 30参照）
対象	男性及び女性の健康成人被験者
目標症例数	16 例
使用薬剤	バンデタニブ 300 mg 錠（ロット番号 [redacted]） イトラコナゾール 100 mg カプセル（ロット番号 [redacted]）
用法・用量	試験は 2 期からなり、投与群 1（イトラコナゾール 200 mg 併用先行）では第 1 期にイトラコナゾール（1 日 1 回 200 mg）を 24 日間経口投与し、4 日目にバンデタニブ 300 mg 単回経口投与する。3 カ月間のウォッシュアウト期間を置き、第 2 期には 4 日目にバンデタニブ 300 mg 単回経口投与する。投与群 2（バンデタニブ単独先行）では投与群 1 の第 1 期と第 2 期を入れ替えて投与する（図 30及び表 178参照）。
試験期間	第 1 期と第 2 期はそれぞれ 37 日間の治験期間で構成される。バンデタニブは各期 4 日目に投与される。第 1 期と第 2 期の間にウォッシュアウト期間を置いた（図 30及び表 178参照）。
評価項目	主要評価項目： イトラコナゾールの併用投与時及び非併用投与時のバンデタニブの $AUC_{(0\text{-}504)}$及び C_{max} 副次評価項目： • イトラコナゾールの併用投与時及び非併用投与時のバンデタニブの薬物動態パラメータ（AUC、t_{max} 及び $t_{½}$） • 投与 4 日目（バンデタニブ投与日）におけるイトラコナゾール及びヒドロキシ・イトラコナゾールの薬物動態パラメータ（C_{max}、$AUC_{(0\text{-}24)}$）及び投与開始日～投与 24 日目におけるイトラコナゾール及びヒドロキシ・イトラコナゾールの薬物動態パラメータ（C_{min}） • イトラコナゾールの併用投与時及び非併用投与時のバンデタニブの薬物動態パラメータ（CL/F、V_{ss}/F 及びλ_z） （安全性） 心電図、有害事象、血圧、心拍数、血液生化学、血液学的検査及び尿検査

表 177　試験方法の概略（D4200C00015 試験）

項目	内容
解析方法	対数変換した主要評価項目（$AUC_{(0-504)}$及び C_{max}）について分散分析（ANOVA）モデルを用いて解析した。
治験実施施設	フランス 1 施設
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

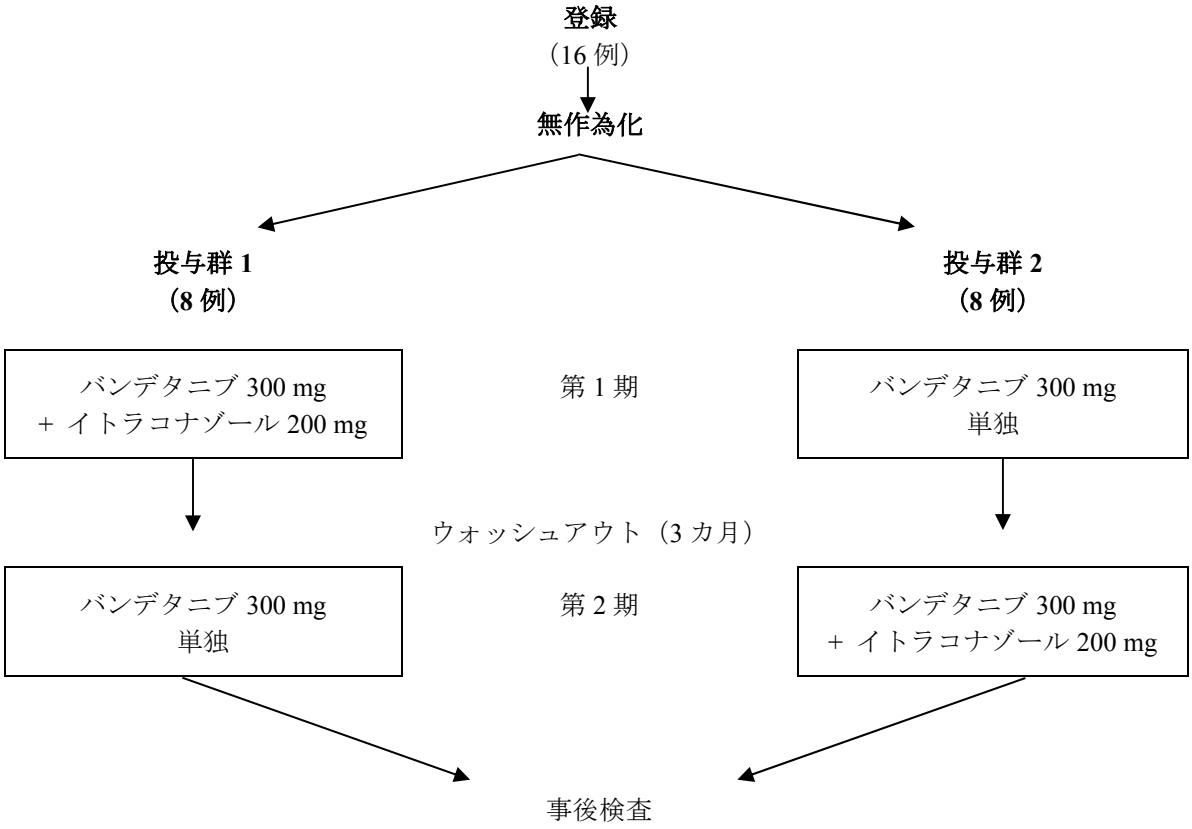


図 30　試験のフローチャート

D4200C00015 試験の治験総括報告書　図 1 から引用

表 178　検査・観察項目と試験スケジュール

投与群 1

	投与前検査[a]	第 1 期						第 2 期					追跡
日		1	2	3	4	5-24[b]		1	2	3	4	5-24[b]	
イトラコナゾール投与		+	+	+	+	+							
バンデタニブ投与					+						+		
尿検査（薬物検出）	+	+[c]									+		
安全性採血・採尿	+	+[c]			+	+	ウォッシュアウト	+[c]			+	+	+
身体所見	+												+
心拍数・血圧	+				+	+					+	+	+
12 誘導心電図	+			+	+	+				+	+	+	+
2-誘導リアルタイム心電図	+[d]				+						+		
採血（バンデタニブ濃度）					+	+					+	+	
採血（イトラコナゾール濃度）					+	+					+		
薬理遺伝学研究用採血					+								
血清 VEGF					+								

投与群 2

	投与前検査[a]	第 1 期						第 2 期					追跡
日		1	2	3	4	5-24[b]		1	2	3	4	5-24[b]	
イトラコナゾール投与								+	+	+	+	+	
バンデタニブ投与					+						+		
尿検査（薬物検出）	+				+			+[c]					
安全性採血・採尿	+	+[c]			+	+	ウォッシュアウト	+[c]			+	+	+
身体所見	+												+
心拍数・血圧	+				+	+					+	+	+
12 誘導心電図	+			+	+	+				+	+	+	+
2-誘導リアルタイム心電図	+[d]				+						+		
採血（バンデタニブ濃度）					+	+					+	+	
採血（イトラコナゾール濃度）					+						+	+	
薬理遺伝学研究用採血											+		
血清 VEGF					+								

D4200C00015 試験の治験総括報告書　表 2 から引用

a　登録のための診察は第 1 期 1 日目以前 4 週間以内に行った。

b　評価のより詳細な情報は D4200C00015 試験の治験総括報告書　表 3 及び 4 参照

c　イトラコナゾール投与を受ける被験者は、投与前安全性評価を投与前日に実施

d　24 時間携帯型心電計

2.14.2 試験成績

2.14.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性

本試験には 16 例の被験者が登録され、第 1 期には 8 例がバンデタニブの単回投与を受け、8 例がイトラコナゾール併用下でのバンデタニブの単回投与を受けた。クロスオーバー後、第 2 期には 7 例がバンデタニブの単回投与を受け、7 例がイトラコナゾール併用下でのバンデタニブの単回投与を受けた。2 例が同意撤回により試験を中止し 14 例が試験を完了した。

被験者の人口統計学的特性を表 179に示す。

全例が男性であり、16 例中 11 例が白人であった。

表 179 人口統計学的特性

人口統計学的特性		（16 例）
年齢（歳）	平均（標準偏差） 範囲	30.2 (7.59) 20～44
性別 例数	男性	16
身長（cm）	平均（標準偏差） 範囲	178.2 (10.06) 160～196
体重（kg）	平均（標準偏差） 範囲	75.4 (13.47) 58～101
BMI（kg/m^2）	平均（標準偏差） 範囲	23.7 (3.09) 19～29
人種 例数	白人 黒人 その他	11 2 3

D4200C00015 試験の治験総括報告書 表 11 から引用

2.14.2.2 薬物動態

バンデタニブの体内動態に対するイトラコナゾールの影響に関する解析結果の要約を表 180に示す。

バンデタニブをイトラコナゾールの併用下で投与したとき、バンデタニブの $AUC_{(0\text{-}504)}$はバンデタニブ単独投与時の値に比べ僅かながら有意な増加（9%）が認められ、比（併用投与／単独投与）の 90%信頼区間は（1.01～1.18）であった。C_{max} では統計学的に有意な変化は認められなかった。$AUC_{(0\text{-}504)}$及び C_{max} の幾何最小二乗平均の差の 90%信頼区間はいずれも生物学的同等性の判定基準（0.8～1.25）を満たした。

これらの結果の解釈を補足するために、バンデタニブの曝露量の増加と Bazett 補正による QTc 延長の関連を薬物動態／薬力学モデルを当てはめレトロスペクティブに検討した（D4200C00015 試験の治験総括報告書 付録 12.1.9 参照）。その結果、CYP3A4 の強力な阻害剤であるイトコナゾールの併用はバンデタニブの QTc 延長が発生するリスクの上昇には影響しないことが示唆された。

表 180　バンデタニブの体内動態に対するイトラコナゾールの影響

	バンデタニブ（300 mg）とイトラコナゾール（200 mg/日）併用投与		バンデタニブ（300 mg）単独投与		比の点推定値 [a]	比の90%信頼区間下限	比の90%信頼区間上限
	例数	幾何最小二乗平均	例数	幾何最小二乗平均			
$AUC_{(0\text{-}504)}$ (ng·h/mL)	14[b, c]	24677.6	15[c]	22701.5	1.09	1.01	1.18
C_{max} (ng/mL)	15[b]	188.2	15[c]	195.6	0.96	0.83	1.11

D4200C00015 試験の治験総括報告書　表 S1 から引用

a　バンデタニブ単独投与時に対するイトラコナゾール併用時の幾何最小二乗平均の比

b　症例番号 [redacted] は第 1 期（バンデタニブ 300 mg とイトラコナゾール 200 mg/日併用投与）に薬剤投与後脱落したため、$AUC_{(0\text{-}504)}$は算出できなかった。当該被験者はバンデタニブ単独投与を受けなかった。

c　被験者 [redacted] はバンデタニブ 300 mg 単独投与後に脱落しため、バンデタニブ 300 mg とイトラコナゾール 200 mg/日併用投与を受けなかった。

バンデタニブを単独投与又はイトラコナゾールと併用投与したときのバンデタニブの薬物動態パラメータを表 181に示す。

バンデタニブ単独投与に比べ、イトラコナゾールとの併用により、バンデタニブの $AUC_{(0\text{-}504)}$ は僅かながら増加（9%）した（表 180参照）。また、バンデタニブのクリアランス（CL/F）は若干減少（12%）し、定常状態における分布容積（V_{ss}/F）に変化は認められなかった。消失半減期（$t_{½}$）は若干延長（12.6%）した。

表 181　バンデタニブを単独投与又はイトラコナゾールと併用投与したときのバンデタニブの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ		バンデタニブ（300 mg）単独投与（15 例）	バンデタニブ（300 mg）とイトラコナゾール（200 mg/日）併用投与（15 例）[a]
AUC (ng·h/mL)	幾何平均	27870	31690
	変動係数（%）	20.69	23.42
$AUC_{(0\text{-}504)}$ (ng·h/mL)	幾何平均	22770	24490
	変動係数（%）	19.84	20.86
C_{max} (ng/mL)	幾何平均	191.3	189.1
	変動係数（%）	33.43	40.73
t_{max} (h)	中央値	5	5
	範囲	3～7	3～12
$t_{½}$ (h)	幾何平均	209.2	235.5
	変動係数（%）	25.86	19.39
CL/F (L/h)	幾何平均	10.77	9.467
	変動係数（%）	20.69	23.42
V_{ss}/F (L)	幾何平均	3016	3115
	変動係数（%）	26.92	22.23

表 181 バンデタニブを単独投与又はイトラコナゾールと併用投与したときのバンデタニブの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ		バンデタニブ（300 mg）単独投与（15 例）	バンデタニブ（300 mg）とイトラコナゾール（200 mg/日）併用投与（15 例）[a]
λ_z (h^{-1})	幾何平均	0.003313	0.002943
	変動係数（%）	25.86	19.39

D4200C00015 試験の治験総括報告書 表 S2 から引用
a 1 例（症例番号 [redacted]）が薬物動態の採血完了前に脱落したため、C_{max} と t_{max} 以外のすべてのパラメータは 14 例とした。

バンデタニブ投与日（4 日目）におけるイトラコナゾール及びヒドロキシ・イトラコナゾールの薬物動態パラメータを表 182に示す。

イトラコナゾール及びヒドロキシ・イトラコナゾールの曝露量レベルは他の臨床薬物動態試験の成績と類似していた。

表 182 イトラコナゾール及びヒドロキシ・イトラコナゾールの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ		イトラコナゾール（15 例）	ヒドロキシ・イトラコナゾール（15 例）
$AUC_{(0\text{-}24)}$ (ng·h/mL)（4 日目）	幾何平均	5042	7688
	変動係数（%）	65.64	56.81
C_{max} (ng/mL)（4 日目）	幾何平均	424.0	412.6
	変動係数（%）	55.24	40.60

D4200C00015 試験の治験総括報告書 表 S3 から引用

2.14.2.3 安全性

有害事象の要約を表 183に示す。

表 183 有害事象の要約

有害事象のカテゴリー	バンデタニブ（300 mg）単独投与（15 例）	バンデタニブ（300 mg）とイトラコナゾール（200 mg/日）併用投与（15 例）
有害事象発現例数	5	1
治験薬と関連がある有害事象	1	0
重篤な有害事象	0	0
有害事象による中止	0	0
有害事象発現件数	5	1
治験薬と関連がある有害事象	1	0

D4200C00015 試験の治験総括報告書 表 S4 から引用

6 例の被験者に有害事象が報告された。これらの有害事象発現時期は、5 例がバンデタニブ 300 mg 単独投与時で、1 例がバンデタニブ 300 mg とイトラコナゾール 200 mg/日の併用投与時であった。重篤な有害事象及び有害事象による中止例はなかった。1 件の有害事象（中等度の腹痛）が第 1 期のバンデタニブ単独投与時に発現したが、治験担当医師はバンデタニブ及びイトラコナゾールとの関連ありと判断した。

表 184　器官別大分類別及び基本語別の有害事象発現例数及び発現件数

器官別大分類別及び基本語別の有害事象（MedDRA）	バンデタニブ（300 mg）単独投与（15 例）		バンデタニブ（300 mg）とイトラコナゾール（200 mg/日）併用投与（15 例）	
	例数	件数	例数	件数
全有害事象	5	5	1	1
胃腸障害	2	2	0	0
腹痛	2	2	0	0
感染症および寄生虫症	3	3	1	1
気管支炎	1	1	0	0
鼻咽頭炎	1	1	1	1
歯膿瘍	1	1	0	0

D4200C00015 試験の治験総括報告書　表 S5 から引用

臨床検査値に臨床的に問題となる変動は認められなかった。収縮期血圧、拡張期血圧及び平均動脈圧の軽度の増加傾向が認められた。心電図において治験薬が関連したとされる臨床的に問題となる変化は認められなかった。バンデタニブ投与後の QTc 延長がイトラコナゾール併用投与により増加することはなかった。

2.14.2.4 結論

- バンデタニブを CYP3A4 の阻害剤として知られるイトラコナゾールと併用投与したときのバンデタニブの $AUC_{(0\text{-}504)}$はバンデタニブ単独投与時に比べ僅かながら（9%）であるが有意に増加した。一方で、バンデタニブの C_{max} に有意な差は認められなかった。薬物動態／薬力学モデルを当てはめレトロスペクティブに検討したところ、イトラコナゾールの併用投与はバンデタニブ単独投与後の定常状態にみられる QTc 延長のリスクの上昇には影響しないことが示唆された。
- イトラコナゾールの併用投与はバンデタニブの t_{max} に僅かながら影響を及ぼした。定常状態における分布容積（V_{ss}/F）に変化は認められなかった。イトラコナゾールの併用投与によりバンデタニブの消失半減期（$t_{½}$）は僅かながら延長し、クリアランス（CL/F）は僅かながら減少した。
- イトラコナゾール及びヒドロキシ・イトラコナゾールの曝露量はイトラコナゾールを同じ投与方法で用いた他試験の成績と類似していた。

- 健康な男性被験者にバンデタニブ 300 mg を単独又はイトラコナゾール 200 mg/日と併用投与したときの忍容性は良好であった。バンデタニブ投与後の QTc 延長がイトラコナゾール併用により影響されることはなかった。

2.15 特殊集団を対象とした試験［海外試験］（D4200C00016 試験）

2.15.1 試験方法

試験方法の概略を表 185に示す。

表 185 試験方法の概略（D4200C00016 試験）

項目	内容
治験の標題	健康被験者及び重症度が異なる（Child-Pugh スコアによる評価で軽度、中等度及び重度）肝機能障害者を対象にバンデタニブを 800 mg 単回経口投与したときの薬物動態、安全性及び忍容性を検討する非盲検並行群間第 I 相試験
治験の目的	主要目的： 健康被験者及び重症度が異なる肝機能障害者を対象にバンデタニブを 800 mg 単回経口投与したときの薬物動態（C_{max} 及び AUC）を検討する。 副次的目的： 安全性、忍容性及び代謝体（*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体）の体内動態を検討する。
治験デザイン	非盲検、単施設、並行群間比較
対象	健康被験者及び肝機能障害者 肝機能障害者は Child-Pugh 分類により以下の様に分類した。 軽度：Child-Pugh スコア 5～6 点 中等度：Child-Pugh スコア 7～9 点 重度：Child-Pugh スコア 10～15 点 健康被験者は中等度肝機能障害者の平均値に対して、年齢が±5 歳以内、体重が±10%以内となるように選択した。
目標症例数	32 例（肝機能正常、肝機能障害軽度、中等度及び重度各 8 例）
使用薬剤	バンデタニブ 300 mg 錠（ロット番号 [redacted]） バンデタニブ 100 mg 錠（ロット番号 [redacted]）
用法・用量	バンデタニブ 800 mg（300 mg 錠 2 錠及び 100 mg 錠 2 錠）を単回経口投与した。被験者は治験薬服用時の水（200 mL）を除き、治験薬投与 1 時間前から投与後 4 時間まで飲食を禁じられた。
試験期間	本治験は単回投与試験である。被験者は治験薬投与前日から 3 日目まで治験施設に入院し、治験薬投与は 1 日目に実施した。被験者は安全性と薬物動態評価のため 4 日目から 43 日目の間に 13 回来院し、治験後最終評価は 64 日目に実施した。

表 185　試験方法の概略（D4200C00016 試験）

項目	内容
評価項目	主要評価項目（薬物動態）： バンデタニブの C_{max} 及び AUC 副次評価項目： （安全性） 有害事象、血液生化学検査、血液学的検査、尿検査、バイタルサイン、QTc 評価を含む心電図及び身体検査 （薬物動態） バンデタニブの $AUC_{(0\text{-}t)}$、t_{max}、$t_{½}$、λ_z、CL/F 及び V_{ss}/F *N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の C_{max}、AUC、$AUC_{(0\text{-}t)}$、t_{max}、$t_{½}$、λ_z、非結合分画及び代謝体のバンデタニブと比べた相対的曝露量（AUC）
解析方法	バンデタニブの投与を受けたすべての被験者を安全性解析集団とした。 バンデタニブの投与を受け、有効な薬物動態データが存在するすべての被験者を薬物動態解析集団とした。すべてのデータは肝機能障害度別に一覧表を作成し要約した。 対数変換した AUC 及び C_{max} について肝機能状態（正常、軽度、中等度、重度障害）を説明変数とする線形回帰モデルを用いて解析した。AUC 及び C_{max} について健康被験者に対する、軽度、中等度及び重度肝機能障害者の幾何最小二乗平均の比及び 90%信頼区間を算出した。
治験実施施設	ドイツ 1 施設
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.15.2　試験成績

2.15.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性

本試験には 45 例が登録され、30 例に治験薬が投与された。30 例の内訳は健康被験者 8 例、肝機能障害が軽度及び中等度の被験者が各 8 例、重度の被験者が 6 例であった。治験薬投与例 30 例中 29 例が試験を完了した。重度肝機能障害の 1 例が基礎疾患によると判断された有害事象のため死亡した。

被験者の内訳及び人口統計学的特性を表 186に示す。

表 186　被験者の内訳及び人口統計学的特性

		健康被験者（8 例）	肝機能障害の程度			合計（30 例）
			軽度（8 例）	中等度（8 例）	重度（6 例）	
人口統計学的特性						
性別　例数（%）	男性	6 (75.0)	6 (75.0)	6 (75.0)	4 (66.7)	22 (73.3)
	女性	2 (25.0)	2 (25.0)	2 (25.0)	2 (33.3)	8 (26.7)

表 186　被験者の内訳及び人口統計学的特性

		健康被験者（8 例）	肝機能障害の程度			合計（30 例）
			軽度（8 例）	中等度（8 例）	重度（6 例）	
年齢（歳）	平均（標準偏差） 範囲	53 (10) 37～69	56 (9) 39～66	52 (9) 38～64	52 (11) 36～70	54 (9) 36～70
人種　例数（%）	白人	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	6 (100.0)	30 (100.0)
体重（kg）	平均（標準偏差） 範囲	79 (13) 60～93	83 (8) 71～93	82 (14) 60～102	84 (11) 68～99	82 (11) 60～102
被験者の内訳						
完了例数（%）		8 (100.0)	8 (100.0)[a]	8 (100.0)	5 (83.3)	29 (96.7)

D4200C00016 試験の治験総括報告書　表 S1 から引用
a　軽度の肝機能障害に登録された 1 例はバンデタニブの投与を受けず試験を中止した。

2.15.2.2 薬物動態

軽度、中等度及び重度肝機能障害者（Child-Pugh 基準）にバンデタニブを 800 mg の用量で単回経口投与したときのバンデタニブの AUC と健康被験者のバンデタニブの AUC には統計学的に有意な差は認められなかった（表 187参照）。一方、C_{max} については、軽度及び中等度肝機能障害者では健康被験者と比較して有意な差は認められなかったが、重度肝機能障害者では健康被験者と比較して有意に低下した。

表 187　健康被験者及び肝機能障害者のバンデタニブの AUC 及び C_{max} の比較（薬物動態解析集団）

パラメータ	記述統計量	群間比較[a]		
		軽度/正常	中等度/正常	重度/正常
AUC (ng·h/mL)	幾何最小二乗平均（90%信頼区間）	1.04 (0.86～1.26)	0.94 (0.78～1.15)	0.93 (0.76～1.14)
C_{max} (ng/mL)	幾何最小二乗平均（90%信頼区間）	0.87 (0.66～1.15)	0.91 (0.69～1.20)	0.71 (0.53～0.96)

D4200C00016 試験の治験総括報告書　表 S2 から引用
a　健康被験者の AUC 又は C_{max} に対する、軽度、中等度及び重度肝機能障害者の AUC 又は C_{max} の比

バンデタニブの体内動態に及ぼす肝機能障害の影響については、健康被験者に対する軽度、中等度又は重度肝機能障害者の比の 90%信頼区間の下限が 1 を超えかつ、90%信頼区間の上限が 2 未満でない場合に可能性ありと判断することとした。本試験の AUC 及び C_{max} の 90%信頼区間の下限は 1 を越えず、上限はすべて 2 未満であった。バンデタニブの AUC には、健康被験者といずれの肝機能障害者群との間で統計学的に有意な差は認められなかった（図 31参照）。一方、C_{max} は、健康被験者と軽度あるいは中等度肝機能障害者群の間に有意な差は認められなかったものの、健康被験者に比べ重度肝機能障害者では統計学的に有意に低下した。

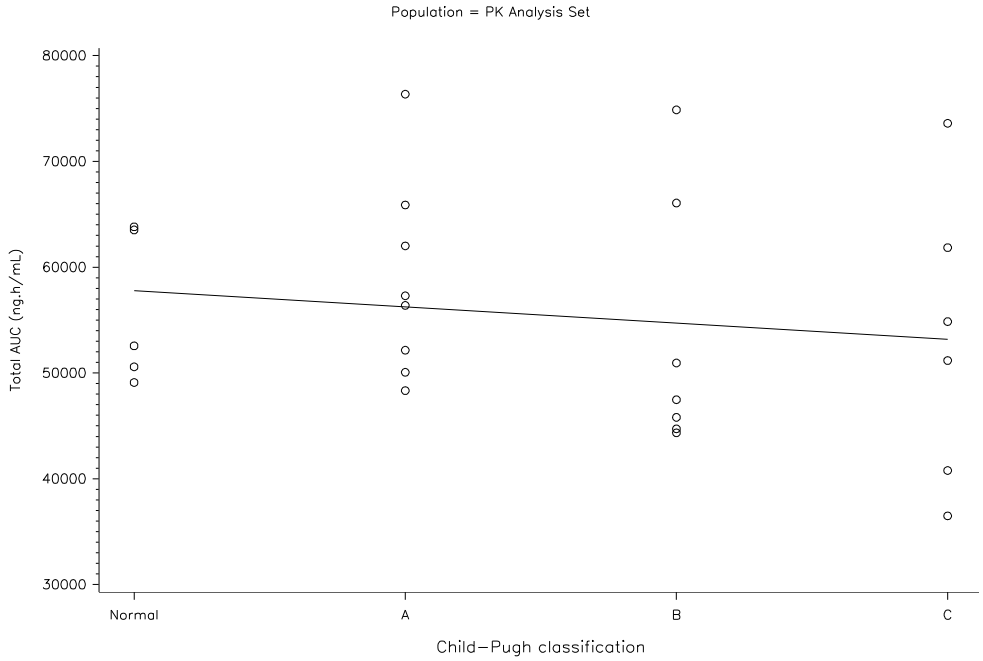


図 31　健康被験者並びに Child-Pugh 分類に基づき判定した軽度、中等度及び重度肝機能障害者におけるバンデタニブの AUC（薬物動態解析集団）

D4200C00016 試験の治験総括報告書　図 2 から引用

軽度、中等度又は重度肝機能障害者のクリアランス（CL/F）は健康被験者と比較して有意な差は認められなかった。この結果は AUC の結果と一致した。しかしながら、健康被験者に比べ定常状態における分布容積（V_{ss}/F）は中等度肝機能障害者では約 1.3 倍、重度肝機能障害者では約 1.6 倍増加し、消失半減期（$t_{½}$）も同程度延長した。バンデタニブの血漿蛋白結合率は健康被験者では 93%であり、軽度、中等度又は重度肝機能障害者においても変わらなかった。

健康被験者における *N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の血漿中濃度はバンデタニブの血漿中濃度と同じように推移した。*N*-脱メチル体の曝露量はバンデタニブの約 10%で、*N*-オキシド体は約 1.4%であった。*N*-脱メチル体の曝露量は肝機能障害の程度に伴い減少した。軽度及び中等度肝機能障害者では *N*-オキシド体の曝露量に影響は認められなかったが、重度肝機能障害者では健康被験者に比べ、*N*-オキシド体の曝露量が増加した。

2.15.2.3 安全性

有害事象は 30 例中 22 例（73.3%）の被験者で報告された。有害事象発現例数は 4 つのコホートで同程度であった。治験担当医師が治験薬と関連ありと判断した有害事象は 17 例（56.7%）で発現した。

有害事象の総発現件数は 64 件であった。中等度及び重度肝機能障害者の有害事象発現件数（各 20 件及び 22 件）は、健康被験者及び軽度肝機能障害者（各 10 件及び 12 件）と比べて多か

った。この中で治験担当医師が治験薬と関連ありと判断した有害事象は、健康被験者、軽度、中等度及び重度肝機能障害者で各々6 件、9 件、15 件及び 10 件であった。

有害事象の器官別大分類別の発現例数（%）は「感染症および寄生虫症」11 例（36.7%）、「胃腸障害」9 例（30%）、「全身障害および投与局所様態」8 例（26.7%）であった。

頻度の高かった有害事象（基本語）は鼻咽頭炎、疲労及び悪心であった。バンデタニブと関連があると判断された頻度の高い有害事象は疲労、悪心、そう痒症、下痢及び頭痛であった。

椎間板突出 1 件（グレード 3）と肝硬変の代償不全による死亡例 1 件を除いて、有害事象の CTCAE グレードはすべてグレード 1 又は 2 であった。グレード 3 以上の 2 件の有害事象はいずれも重度肝機能障害者の 1 例で発現し治験薬との因果関係はいずれも否定された。死亡以外の重篤な有害事象の報告はなく、有害事象による試験中止例もなかった。

平均血清クレアチニン値はすべてのコホートでバンデタニブ投与後 48 時間以内に 10～20%上昇し、投与後 4 週から 9 週の間にベースライン値に回復した。全体として血清クレアチニン値の変化は、BUN 又は他の腎機能パラメータの変化を伴うものではなかった。

試験中の血液学的検査及び血清生化学検査値の異常の多くは被験者の肝機能障害を反映するものであった。

軽度の QTc 延長（5～15ms）が多くの被験者で治験薬投与約 96 時間後までに認められ、これまでの健康被験者に対するバンデタニブ単回投与試験の結果と一致する。

本試験中に収縮期血圧、拡張期血圧又は脈拍数において臨床的に問題となる変化はなく、バンデタニブ投与により変化する傾向も認められなかった。

2.15.2.4 結論

- バンデタニブを 800 mg の用量で単回経口投与したときバンデタニブの AUC は、健康被験者と軽度、中等度及び重度肝機能障害者との間で統計学的に有意な差は認められなかった。
- バンデタニブの C_{max} は健康被験者と軽度及び中等度肝機能障害者との間で統計学的に有意な差は認められなかったが、健康被験者に比べ重度肝機能障害者では有意に減少した。
- 健康被験者に比べ肝機能障害者では定常状態における分布容積（V_{ss}/F）が増大し、消失半減期（$t_{½}$）が延長した。
- バンデタニブの血漿蛋白結合率は健康被験者で 93%であり、軽度、中等度及び重度肝機能障害者においても変わらなかった。
- 健康被験者における *N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の血漿中濃度はバンデタニブの血漿中濃度と同じように推移した。*N*-脱メチル体の曝露量はバンデタニブの約 10%で、*N*-オキシド体は約 1.4%であった。
- *N*-脱メチル体の曝露量は軽度、中等度及び重度肝機能障害者では健康被験者に比べ減少した。*N*-オキシド体の曝露量は軽度及び中等度肝機能障害者では変わらなかったが、重度肝機能障害者では健康被験者に比べ増加した。
- 健康被験者、軽度、中等度又は重度肝機能障害者にバンデタニブを 800 mg の用量で単回経口投与したときの忍容性は良好であった。本試験においてバンデタニブに関連する新たな安全性上の問題は発生しなかった。

2.16 健康被験者を対象とした試験［海外試験］（D4200C00021 試験）

2.16.1 試験方法

試験方法の概略を表 188に示す。

表 188 試験方法の概略（D4200C00021 試験）

項目	内容
治験の標題	健康被験者を対象にバンデタニブ単回経口投与及びオンダンセトロン単回静脈内投与併用時の心臓再分極に対する薬力学的影響を検討する無作為化二重盲検プラセボ対照 2 フェーズからなる 4 期クロスオーバー第 I 相試験
治験の目的	主要目的： 健康被験者を対象にバンデタニブ単回経口投与及びオンダンセトロン単回静脈内投与併用時の心臓再分極に対する薬力学的影響を検討する。 副次的目的： • 相加的作用又は相乗的作用の判定 • 単独及び併用時のバンデタニブ及びオンダンセトロンの体内動態の検討 • 安全性（心電図、症状、血圧、心拍数、臨床生化学検査、血液学的検査及び尿検査）の検討
治験デザイン	単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、2 フェーズ（フェーズ A とフェーズ B）からなる 4 期クロスオーバー（図 32参照）
対象	健康男性被験者
目標症例数	最大 30 例
使用薬剤	バンデタニブ 300 mg 錠（ロット番号 [redacted]） バンデタニブ 100 mg 錠（ロット番号 [redacted]） オンダンセトロン 32 mg 注射液（ロット番号 [redacted]） 生理食塩水（0.9%塩化ナトリウム）（オンダンセトロンに対するプラセボ）
用法・用量	バンデタニブ 700 mg（300 mg 及び 100 mg の白色フィルムコート錠）を単回経口投与した。 オンダンセトロン 32 mg を 0.9%塩化ナトリウム液に溶解して 15 分以上かけて静脈内投与した。 オンダンセトロンに対するプラセボとして生理食塩水（0.9%塩化ナトリウム）をオンダンセトロンと同容積とし、15 分以上かけて静脈内投与した。 （図 32参照）。
試験期間	フェーズ A ではオンダンセトロンとプラセボを 24 時間以上のウォッシュアウト期間をおき、それぞれ単回投与した。 フェーズ B ではバンデタニブ 700 mg とオンダンセトロンとの併用及びバンデタニブ 700 mg とオンダンセトロンのプラセボとの併用を 5 週以上のウォッシュアウト期間をおき、投与した。 オンダンセトロン又はオンダンセトロンのプラセボの投与はバンデタニブ投与 6 時間後に行った。

表 188　試験方法の概略（D4200C00021 試験）

項目	内容
評価項目	主要評価項目： （薬力学） バンデタニブとオンダンセトロンの併用投与時及び非併用投与時における QTc（Bazett 補正）のベースラインからの変化量 副次評価項目： （薬力学） バンデタニブとオンダンセトロンの併用投与時及び非併用投与時における QT のベースラインからの変化量 （薬物動態） バンデタニブ AUC、C_{max}、t_{max}、$t_{½}$、CL/F、V_{ss}/F 及びλ_{z}、 オンダンセトロンの AUC、C_{max}、C_{inf}、T_{inf}、$t_{½}$、CL、V_{ss} 及びλ_{z} （安全性） 心電図、症状、血圧、心拍数、血液生化学、血液学的検査及び尿検査
解析方法	バンデタニブとオンダンセトロン併用投与時のベースラインからの QTc 間隔の変化量をバンデタニブとプラセボ併用投与時と比較した。ベースラインの QTc、治療、被験者、投与順序及び投与期を共変量とする共分散分析（ANCOVA）モデルに当てはめて解析した。 ベースラインからの QTc 間隔の変化量はオンダンセトロン併用期間中の被験者毎の最大となった時点で評価した。 統計解析は試験を完了し QTc データが得られたすべての被験者を対象に行った。
治験実施施設	フランス 1 施設
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

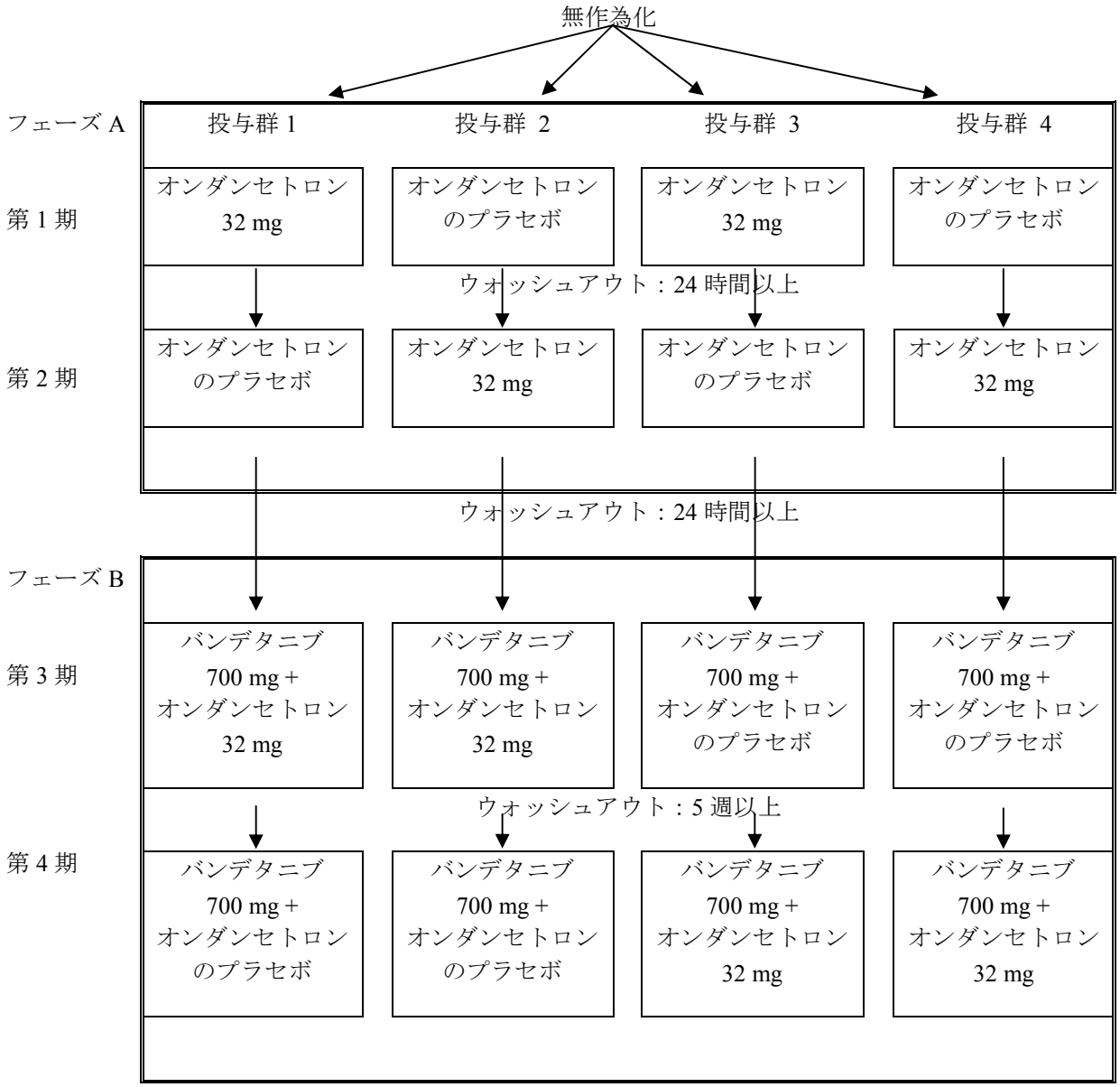


図 32　　試験のフローチャート

D4200C00021 試験の治験総括報告書　図 1 から引用

2.16.2　試験成績

2.16.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性

本試験では 28 例の健康被験者が登録された。フェーズ A で 1 例が中止し、フェーズ B に 27 例が移行し、バンデタニブの投与を受けた。フェーズ B で 3 例が中止し、24 例を薬物動態、薬力

学的評価及び安全性の解析対象とした。有害事象の集計はフェーズ A では 28 例全例を、フェーズ B では 24 例を対象とした。

フェーズ B で中止した 3 例は中止基準（QTc の 30 ms 超の延長）に該当したための中止であった。なお、3 例ともバンデタニブとオンダンセトロン併用投与は受けていなかった。フェーズ A での中止は有害事象（嘔吐）によるもので治験担当医師は治験薬との関連なしと判断した。

被験者の人口統計学的特性を表 189に示す。

表 189　人口統計学的特性

人口統計学的特性		
年齢（歳）	平均（標準偏差） 範囲	28.0 (6.0) 21～42
性別　例数（%）	男性	28 (100)
身長（cm）	平均（標準偏差） 範囲	177.6 (5.8) 166～187
体重（kg）	平均（標準偏差） 範囲	75.0 (10.6) 54.2～101.8
BMI（kg/m^2）	平均（標準偏差） 範囲	23.7 (2.5) 19.7～29.7
人種　例数（%）	白人 黒人 その他	19 (67.9) 6 (21.4) 3 (10.7)

D4200C00021 試験の治験総括報告書　表 16 から引用

2.16.2.2 薬力学的評価

QTc（Bazett 補正）及び QTc のベースラインからの変化量の解析結果を表 190に示す。

バンデタニブとオンダンセトロン併用投与時の QTc が最大の変化を示した時点のデータを用いて分析した。感度分析は解析結果の頑健性を検証する目的でバンデタニブとプラセボ併用投与時の最大の変化を示した時点のデータを用いて分析した。

バンデタニブとオンダンセトロン併用投与時のベースラインからの QTc（Bazett 補正）変化量について、バンデタニブとプラセボ併用投与時との差の推定値（両側 90%信頼区間）は 27.21 ms（21.35～33.07 ms）と統計学的に有意な差が認められた。この差はバンデタニブの作用に対するオンダンセトロンの相加的な作用によるものと推定された。バンデタニブとオンダンセトロン併用投与時のベースラインからの QTc（Bazett 補正）変化量は 47.0 ms の増加であった。QT 間隔においても QTc 間隔で認められた結果と同様であった。

感度分析の結果は主要解析結果と異なり、バンデタニブとオンダンセトロン併用投与時のベースラインからの QTc（Bazett 補正）変化量についてバンデタニブとプラセボ併用投与時との差の推定値は-25.25 ms で有意な差が認められた。この結果から QTc を評価するタイミングが重要であることが明らかになった。

表 190　QTc（Bazett 補正）及び QTc のベースラインからの変化量[a]（Phase B）

ベースラインからの変化量	バンデタニブ（700 mg）とオンダンセトロン（32 mg）併用投与		バンデタニブ（700 mg）とプラセボ併用投与		差の推定値 (併用-単独)	両側 90%信頼区間
	例数	最小二乗平均	例数	最小二乗平均		
主要評価						
QTc (Bazett 補正) 間隔 (ms)	24	47.0	24	19.8	27.21	21.35～33.07
感度分析						
QTc (Bazett 補正) 間隔 (ms)	24	19.9	24	45.1	-25.25	-30.61～-19.88

D4200C00021 試験の治験総括報告書　表 S1 から引用
a　バンデタニブとオンダンセトロン併用投与時の QTc が最大の変化を示した時点のデータを用いて分析した

主要解析と感度分析が矛盾した結果となったためレトロスペクティブに追加解析を行った。

フェーズ A におけるオンダンセトロン投与時の QTc 延長はこれまでに得られている試験結果から予測されたとおりであった（約 10 ms 延長）。今回のデータからオンダンセトロン投与時における QTc 延長のプラセボ投与時との差は投与後 1 時間以内に最大となることが判明した。そこでフェーズ B におけるオンダンセトロン又はプラセボ静脈内投与開始後 1 時間までのデータを追加解析した。評価時点はバンデタニブ投与 6 時間 15 分後、6 時間 30 分後、7 時間後であった（オンダンセトロン又はプラセボの静脈内投与はバンデタニブ投与 6 時間後に開始された）。

これらの解析の結果を表 191に示す。

表 191　フェーズ B における 6 時間 15 分、6 時間 30 分と 7 時間の QTc（Bazett 補正）

ベースラインからの QTc 変化量（Bazett 補正）	バンデタニブ（700 mg）とオンダンセトロン（32 mg）併用投与		バンデタニブ（700 mg）とプラセボ併用投与		差の推定値 (併用-単独)	両側 90% 信頼区間
	例数	最小二乗平均	例数	最小二乗平均		
6 時間 15 分（ms）	23	22.3	23	11.4	10.84	4.39～17.29
6 時間 30 分（ms）	24	17.5	24	13.1	4.48	-1.05～10.00
7 時間（ms）	24	14.1	24	13.3	0.85	-4.74～6.44

D4200C00021 試験の治験総括報告書　表 S2 から引用

バンデタニブとオンダンセトロン又はプラセボを併用投与したとき、オンダンセトロン又はプラセボ静脈内投与開始後 15 分（バンデタニブ投与後 6 時間 15 分）における QTc 間隔（Bazett 補正）のベースラインからの変化量は、バンデタニブとプラセボ併用投与時と比較してバンデタニブとオンダンセトロン併用投与時の方が統計学的に有意に大きかった（平均変化量の差：10.84 ms、両側 90%信頼区間：4.39～17.29 ms）。治療効果の差はこの時点で最大となり、バンデタニブとオンダンセトロン併用投与時の QTc 間隔（Bazett 補正）のベースラインからの変化量は 22.3 ms であった。

これらの追加解析結果は主要評価の結果よりも、より正確なデータの解釈を可能にするものと考えられる。その理由としては、オンダンセトロンは半減期の短い速効性の薬剤であり、投与後約 4 時間程度しか体内にとどまらない。そのため、主要評価で行われた無作為な QTc 間隔の被験者毎の変動の分析では、オンダンセトロンが体内に存在しない時点からのデータを含んでいた可能性がある。

2.16.2.3 薬物動態

オンダンセトロンの併用投与時及び非併用投与時におけるバンデタニブの AUC と C_{max} の幾何平均値は類似しており、両グループ間における t_{max}、CL/F、V_{ss}/F 又は $t_{½}$の幾何平均値にもほとんど差がなかった。

一方、バンデタニブ併用下でオンダンセトロンを静脈内注入したときの C_{max} 及び C_{inf} の幾何平均値は、オンダンセトロン単独投与時の値と比べて高かった（それぞれ 36%及び 26%）が、V_{ss} の幾何平均値は低かった（22%）。AUC、CL 及び $t_{½}$の幾何平均値はオンダンセトロン単独投与時と類似していた。

オンダンセトロンはバンデタニブの曝露量に影響を及ぼさなかった。また、オンダンセトロンがバンデタニブの体内動態に影響を及ぼさないことが示唆された。

2.16.2.4 安全性

フェーズ B を完了した被験者 24 例中、バンデタニブとオンダンセトロン併用投与を受けた被験者 7 例、バンデタニブとプラセボ併用投与を受けた被験者 4 例に有害事象が認められた。いずれも重篤な有害事象ではなく、重症度は軽度又は中等度であった。全般的にバンデタニブの忍容性は良好であった。

血液学的検査においてオンダンセトロン又はバンデタニブ投与に関連する臨床的に問題となる傾向は認められなかった。血清クレアチニン濃度はバンデタニブとオンダンセトロン併用投与とバンデタニブとプラセボ併用投与のいずれも、投与開始前日に比べ投与 24 時間後に 10～20%上昇し、その後徐々に低下し 336 時間後にはベースラインの値に回復した。これは他の腎機能パラメータに変化がなければバンデタニブによるクレアチニンの腎臓トランスポータの阻害作用である可能性がある。その他の生化学検査値の平均値の推移にオンダンセトロン又はバンデタニブ投与が関与したとされる変化は認められなかった。個々の被験者の生化学検査値について臨床的に問題となる変動は認められなかった。

心拍数又は血圧において治験薬に関連する個々の被験者の臨床的に問題となる変化はなく、試験期間を通じ平均値が一定の方向に変化する傾向も認められなかった。心電図において治験薬が関連したとされる臨床的に問題となる変化は認められなかった。

2.16.2.5 結論

薬力学評価の結論は、治験実施計画書で計画した主要評価より追加解析の結果の方が妥当であると判断したため、追加解析の結果に基づいた。

- バンデタニブ投与により QTc 間隔のベースラインからの延長がみられたが、オンダンセトロンの併用によりこの QTc 間隔延長に一過性の相加効果が認められた。

- オンダンセトロンによる QTc 間隔に対する相加効果はオンダンセトロン静脈内投与開始 15 分後（投与終了時）に最大 10.84 ms に達した。この時点の被験者のベースラインからの QTc の変化量は 22.3 ms であった。
- オンダンセトロン単独投与時の QTc 間隔の延長は最大 12.45 ms であった。バンデタニブとオンダンセトロンの併用による QTc 延長は最大 10.84 ms であった。
- 以上より、バンデタニブによる QTc 間隔の延長に対するオンダンセトロン併用の上乗せ効果は相加的あるいはそれ以下であった。
- オンダンセトロンはバンデタニブの曝露量に影響を及ぼさなかった。また、オンダンセトロンがバンデタニブの体内動態に影響を及ぼさないことが示唆された。
- バンデタニブはオンダンセトロンの C_{max} を上昇させたが、AUC には影響を及ぼさなかった。
- 健康男性被験者にバンデタニブ 700 mg を単独投与又はオンダンセトロン 32 mg と併用して投与したときの忍容性は良好であった。

2.17 特殊集団を対象とした試験［海外試験］（D4200C00022 試験）

2.17.1 試験方法

試験方法の概略を表 192に示す。

表 192 試験方法の概略（D4200C00022 試験）

項目	内容
治験の標題	腎機能が正常な被験者及び重症度が異なる（軽度、中等度及び重度）腎機能障害者を対象にバンデタニブ（800 mg）を単回投与したときの薬物動態、忍容性及び安全性を評価する非盲検単施設並行群間第 I 相試験
治験の目的	主要目的： バンデタニブ（800 mg）を単回投与したときの非結合型バンデタニブの体内動態を重症度が異なる（軽度、中等度及び重度）腎機能障害者と腎機能が正常な被験者とで比較検討する。 副次的目的： 安全性、忍容性、非結合型バンデタニブ及びその代謝物（*N*-脱メチル体と *N*-オキシド体）の体内動態、総バンデタニブ及びその代謝物（*N*-脱メチル体と *N*-オキシド体）の体内動態を検討する。
治験デザイン	非盲検、単施設、並行群間比較
対象	年齢 18 歳から 75 歳、男性及び閉経後女性（各群女性 2 例以上）、健康被験者及び腎機能障害者（Cockcroft-Gault 式によるクレアチニンクリアランス推定値に基づく）
腎機能障害の区分	正常：クレアチニンクリアランス推定値が 80 mL/min を超える被験者 軽度障害：クレアチニンクリアランス推定値が 50 mL/min 以上 80 mL/min 以下の被験者 中等度障害：クレアチニンクリアランス推定値が 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満の被験者 重度障害：クレアチニンクリアランス推定値が 30 mL/min 未満の被験者
目標症例数	32 例（バンデタニブ投与 32 例〔腎機能正常 10 例、腎機能障害 22 例〕）
使用薬剤	バンデタニブ 300 mg 錠（ロット番号 [redacted]） バンデタニブ 100 mg 錠（ロット番号 [redacted]）
用法・用量	800 mg 単回経口投与した（300 mg 錠 2 錠及び 100 mg 錠 2 錠）
投与期間	被験者は単回投与後 48 時間治験施設に入院し、その後 3 日目から 63 日目までの間に安全性及び薬物動態の評価のため 14 回来院した。
評価項目	主要評価項目： 非結合型バンデタニブの薬物動態パラメータ（C_{max} 及び AUC） 副次評価項目： 安全性（有害事象、バイタルサイン、血液生化学検査、血液学的検査、尿検査、心電図及び身体検査） 非結合型バンデタニブの薬物動態パラメータ（AUC、$AUC_{(0-t)}$、C_{max}、$t_{½}$、t_{max}、λ_z、CL/F 及び V_{ss}/F）及び代謝物の薬物動態パラメータ（AUC、C_{max}、$AUC_{(0-t)}$等）

表 192　試験方法の概略（D4200C00022 試験）

項目	内容
解析方法	対数変換した AUC、C_{max} 及び CL/F についてクレアチニンクリアランスを説明変数とした線形回帰モデルを用いて解析した。クレアチニンクリアランスについては二次項も考慮し、その項の係数が有意である（$p<0.05$）場合には同モデルに当てはめることとした。健康被験者と腎機能障害者（軽度、中等度及び重度）のバンデタニブ曝露量を比較するため、こう配パラメータ及びその標準誤差を用いて、点推定値及び 90%信頼区間を算出した。腎機能障害の区分には被験者の登録に使われたクレアチニンクリアランス値の推定値ではなく、実測のクレアチニンクリアランス値を用いた。
治験実施施設	ドイツ 1 施設
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.17.2　試験成績

2.17.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性

本試験では 32 例の被験者にバンデタニブ 800 mg を単回経口投与し、全例が試験を完了した。

人口統計学的特性を表 193に示す。

本試験の対象は腎機能が正常な被験者及び重症度が異なる（軽度、中等度及び重度）腎機能障害者であった。腎機能別の内訳は正常 10 例、軽度障害 6 例、中等度障害 10 例、重度障害 6 例であった。被験者は全例が白人であった。

表 193　人口統計学的特性

		正常（10 例）	軽度（6 例）	中等度（10 例）	重度（6 例）
人口統計学的特性					
クレアチニンクレアランス推定値 [a]		98.9 (16.9)	62.4 (6.5)	39.6 (8.5)	23.0 (3.7)
平均年齢（歳［範囲］）		56 (41～66)	63 (54～72)	61 (34～70)	56 (48～64)
男性／女性　例数		6/4	5/1	8/2	3/3
人種　例数	白人	10	6	10	6
被験者の内訳					
投与被験者数		10	6	10	6
完了例		10	6	10	6

D4200C00022 試験の治験総括報告書　表 S3 から引用
a　　平均（mL/min）（標準偏差）

2.17.2.2 薬物動態

重症度が異なる腎機能障害者を対象にバンデタニブ（800 mg）を単回投与したときの非結合型バンデタニブの曝露量（AUC）は重症度に伴って大きくなった。

非結合型バンデタニブの AUC、C_{max} 及び CL/F の幾何最小二乗平均の比（腎機能障害者／健康被験者［90%信頼区間］）を表 194に示す。

表 194　非結合型バンデタニブの AUC、C_{max} 及び CL/F の幾何最小二乗平均の比（90%信頼区間）

パラメータ	軽度/正常	中等度/正常	重度/正常
AUC (ng·h/mL)	1.46 (1.24～1.72)	1.62 (1.31～1.99)	1.79 (1.39～2.31)
C_{max} (ng/mL)	1.07 (0.89～1.29)	1.09 (0.86～1.38)	1.11 (0.83～1.48)
CL/F (L/h)	0.68 (0.58～0.81)	0.62 (0.50～0.76)	0.56 (0.43～0.72)

D4200C00022 試験の治験総括報告書　表 S4 から引用

本試験は、腎機能の正常（クレアチニンクリアランス［CRCL］>80 mL/min）な健康被験者、軽度（50 mL/min≤CRCL≤80 mL/min）、中等度（30 mL/min≤CRCL<50 mL/min）及び重度（CRCL<30 mL/min）の腎機能障害を有する被験者を対象とした。非結合型バンデタニブの AUC に 2 倍の増加が認められた場合、臨床上意味のある変化と判断されることから、バンデタニブの AUC における 2 倍の増加を統計学的に検出できるように試験条件を設定した。

重度腎機能障害者（CRCL<30 mL/min）においては、健康被験者に対する非結合型バンデタニブの AUC の幾何最小二乗平均の比が 1.79 であったものの、90%信頼区間の上限が 2 を超えていた（90%信頼区間：1.39～2.31）ことから、非結合型バンデタニブの AUC に 2 倍の差を否定することはできなかった。

軽度及び中等度の腎機能障害者では、AUC は健康被験者の値と比べそれぞれ 46%及び 62%高い値を示したが、いずれの対象集団においても 90%信頼区間から判断して非結合型バンデタニブの AUC に 2 倍の差は認められなかった。

非結合型バンデタニブの C_{max} については、健康被験者に比べ、軽度、中等度及び重度腎機能障害者でそれぞれ 7%、9%及び 11%高い値であった。また、C_{max} には対象集団間で明らかな差異は認められなかった。

クレアチニンクリアランスに対する非結合型バンデタニブの対数変換した AUC のプロットを図 33に示す。

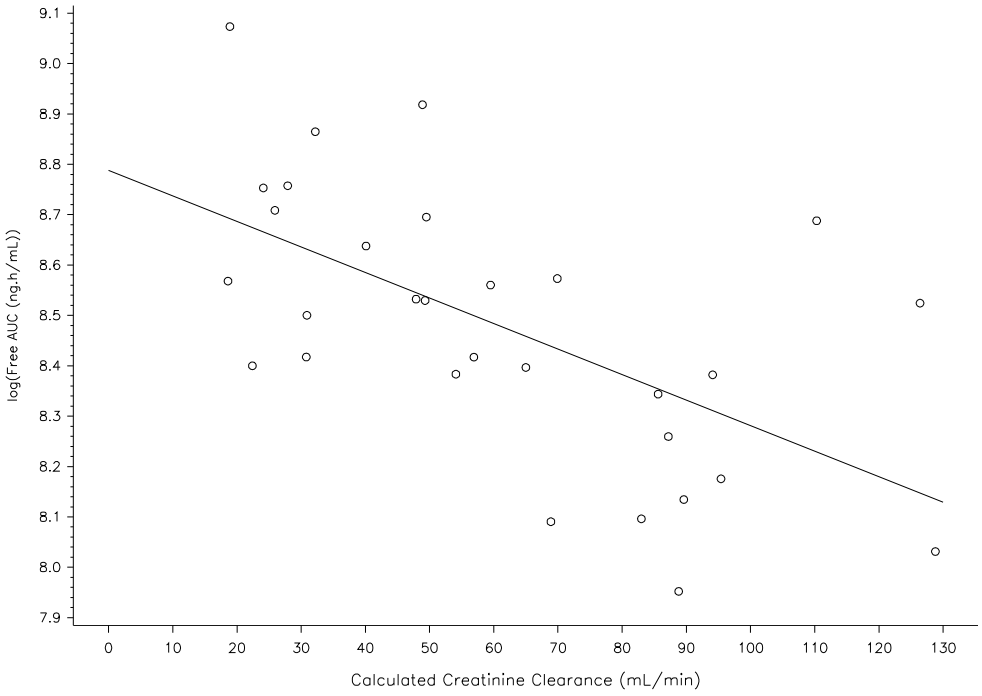


図 33　クレアチニンクリアランスに対する非結合型バンデタニブの対数変換した AUC のプロット

D4200C00022 試験の治験総括報告書　図 S2 から引用

腎機能が正常な被験者及び重症度が異なる（軽度、中等度及び重度）腎機能障害者におけるバンデタニブの薬物動態パラメータの幾何最小二乗平均を表 195に示す。

表 195　腎機能が正常な健康被験者及び重症度が異なる（軽度、中等度及び重度）腎機能障害者におけるバンデタニブの薬物動態パラメータの幾何最小二乗平均（CV%）

パラメータ	正常 （10 例）	軽度 （6 例）	中等度 （8 例）	重度 （6 例）
非結合型バンデタニブ				
AUC (ng·h/mL)	3861 (23.20)	4463 (17.57)	5636 (18.03)	6064 (22.76)
C_{max} (ng/mL)	28.05 (25.99)	28.94 (28.95)	33.82 (23.52)	29.01 (23.00)
CL/F (L/h)	207.2 (23.20)	179.3 (17.57)	141.9 (18.03)	131.9 (22.76)
総バンデタニブ				
AUC (ng·h/mL)	68130 (14.41)	77590 (32.45)	94790 (21.96)	96210 (10.91)
C_{max} (ng/mL)	494.8 (21.75)	502.9 (33.60)	583.9 (20.17) [a]	460.6 (15.58)
t_{max} (h)（範囲）	6.5 (5～10)	5 (5～8)	7 (4～12) [a]	7 (5～8)
$t_{½}$ (h)	261.1 (12.58)	290.6 (17.51)	298.9 (46.69)	409.8 (28.90)
CL/F (L/h)	11.74 (14.41)	10.31 (32.45)	8.440 (21.96)	8.315 (10.91)

表 195 腎機能が正常な健康被験者及び重症度が異なる（軽度、中等度及び重度）腎機能障害者におけるバンデタニブの薬物動態パラメータの幾何最小二乗平均（CV%）

パラメータ	正常 （10 例）	軽度 （6 例）	中等度 （8 例）	重度 （6 例）
V_{ss}/F (L)	3781 (16.07)	3835 (20.93)	3310 (40.22)	4170 (12.98)

D4200C00022 試験の治験総括報告書 表 13 から引用
a 9 例

非結合型バンデタニブのクリアランスは、腎機能障害者の重症度に伴い低下した。非結合型バンデタニブのクリアランスの幾何最小二乗平均は健康被験者の 207.2 L/h に対して、軽度、中等度及び重度腎臓機能障害者でそれぞれ 179.3 L/h、141.9 L/h 及び 131.9 L/h であった。

総バンデタニブのクリアランスは、軽度、中等度及び重度腎機能障害者でより低下した。総バンデタニブのクリアランスの幾何最小二乗平均は、健康被験者の 11.74 L/h に対して、軽度、中等度及び重度腎機能障害者でそれぞれ 10.31 L/h、8.440 L/h 及び 8.315 L/h であった。

いずれの対象集団においても、バンデタニブの分布容積に有意な差は認められなかった。

クリアランスの変化に伴い、消失半減期は延長し、重度腎機能障害者では健康被験者に比べて約 60%高い値であった

バンデタニブの血漿蛋白結合率は、いずれの対象集団においても約 94%であった。

健康被験者における血漿中総薬物濃度推移をバンデタニブと *N*-脱メチル体との間又はバンデタニブと *N*-オキシド体との間で比較すると、いずれも血漿中濃度比は採血期間を通じてほぼ一定であった。しかし、AUC にはバンデタニブと代謝物で差があり、健康被験者での曝露量は *N*-脱メチル体がバンデタニブの約 8%、*N*-オキシド体がバンデタニブの約 1.5%であった。*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の AUC は腎機能障害の程度に伴い増加した。すなわち、*N*-脱メチル体の AUC は健康被験者に比べ、軽度、中等度及び重度腎機能障害者でそれぞれ 1.29、1.37 及び 2.07 倍であった。また、*N*-オキシド体の AUC は健康被験者に比べ、軽度、中等度及び重度腎機能障害者でそれぞれ 1.58、2.59 及び 3.51 倍であった。

2.17.2.3 安全性

本試験において、死亡、重篤な有害事象又は中止に至る有害事象は認められなかった。

健康被験者及び腎機能障害者（軽度、中等度及び重度）に対するバンデタニブ 800 mg 単回投与の忍容性は良好であった。報告された有害事象は、器官別大分類別では胃腸障害 13 例、感染症および寄生虫症 10 例、全身障害および投与局所様態 7 例、神経系障害 5 例、皮膚および皮下組織障害 5 例であった。治験薬と関連ありと判断された有害事象で多く認められたものは、下痢、全身的な疲労または倦怠感、光線過敏性反応/サンバーン及びそう痒症であった。すべての有害事象が CTCAE グレード 1 又は 2 であった。

血清クレアチニンの可逆的な増加がすべての被験者で認められ、中等度及び重度腎機能障害者でより顕著であった。これはバンデタニブが腎臓のクレアチニントランスポーター（hOCT2）を阻害することと一致する。

2.17.2.4 結論

- 重度の腎機能障害者において、非結合型バンデタニブの曝露量（AUC）が健康被験者と比べて 2 倍増加する可能性は否定できなかった。
- 軽度から中等度の腎機能障害者では健康被験者と比べ、それぞれ 46%及び 62%曝露量が増加した。
- 健康被験者におけるバンデタニブと *N*-脱メチル体又は *N*-オキシド体の血漿中濃度比は採血期間を通じて変わらなかった。しかし、バンデタニブと代謝物の AUC には差があり、健康被験者での AUC は *N*-脱メチル体がバンデタニブの約 8%、*N*-オキシド体がバンデタニブの約 1.5%であった。*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の AUC は腎機能障害の程度に伴い大きくなった。
- 健康被験者及び腎機能障害者（軽度、中等度及び重度）にバンデタニブを 800 mg の用量で単回経口投与したときの忍容性は良好であった。

2.18 食事の影響試験［海外試験］（D4200C00024 試験）

2.18.1 試験方法

試験方法の概略を表 196に示す。

表 196 試験方法の概略（D4200C00024 試験）

項目	内容
治験の標題	健康被験者を対象としたバンデタニブの単回経口投与時の薬物動態に対する食事の影響と個体内変動を評価する無作為化非盲検 3 期クロスオーバー単施設第 I 相試験
治験の目的	主要目的： バンデタニブ経口投与時の吸収率及び吸収の程度に対する食事の影響を検討する。 副次的目的： • バンデタニブを食後投与及び空腹時投与したときの個体内変動の評価 • 安全性の検討
治験デザイン	単施設、無作為化、非盲検、3 期クロスオーバー（図 34参照）
対象	男性又は女性の健康成人被験者
目標症例数	16 例
使用薬剤	バンデタニブ 300 mg 錠（ロット番号 [redacted]）
用法・用量	被験者は 2 投与群（投与群 1 及び投与群 2）のいずれかに無作為に割付けられた。各投与群は 3 期から構成され、投与群 1 で空腹時投与→標準高脂肪食後投与→標準高脂肪食後投与の順で、投与群 2 では標準高脂肪食後投与→空腹時投与→空腹時投与の順で各期にバンデタニブ 300 mg を単回投与した（図 34参照）。
試験期間	被験者は 3 回の投与期に合計 3 回のバンデタニブ 300 mg 単回投与を受ける。各投与期の間に少なくとも 6 週のウォッシュアウト期間を設定する。被験者は投与 24 時間前から投与後 72 時間まで治験施設に入院した。
評価項目	主要評価項目： バンデタニブの AUC 及び C_{max} 副次評価項目： 薬物動態パラメータ（t_{max}、$t_{½}$、CL/F、V_{ss}/F） （安全性） 臨床症状、心電図（48 時間の連続モニタリング・リアルタイム 5 誘導心電図を含む）、心拍数、血圧、血液生化学、血液学的検査及び尿検査
解析方法	バンデタニブの投与を受けたすべての被験者を対象として、主要評価項目であるバンデタニブの吸収率及び吸収の程度に対する食事の影響を評価するため、AUC 及び C_{max} について分散分析（ANOVA）モデルを用いて解析する。 食後又は空腹時にバンデタニブの投与を 2 回受けたすべての被験者を対象として、バンデタニブの AUC 及び C_{max} の個体内変動について分散分析（ANOVA）モデルを用いて解析する。
治験実施施設	英国 1 施設
治験期間	20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日

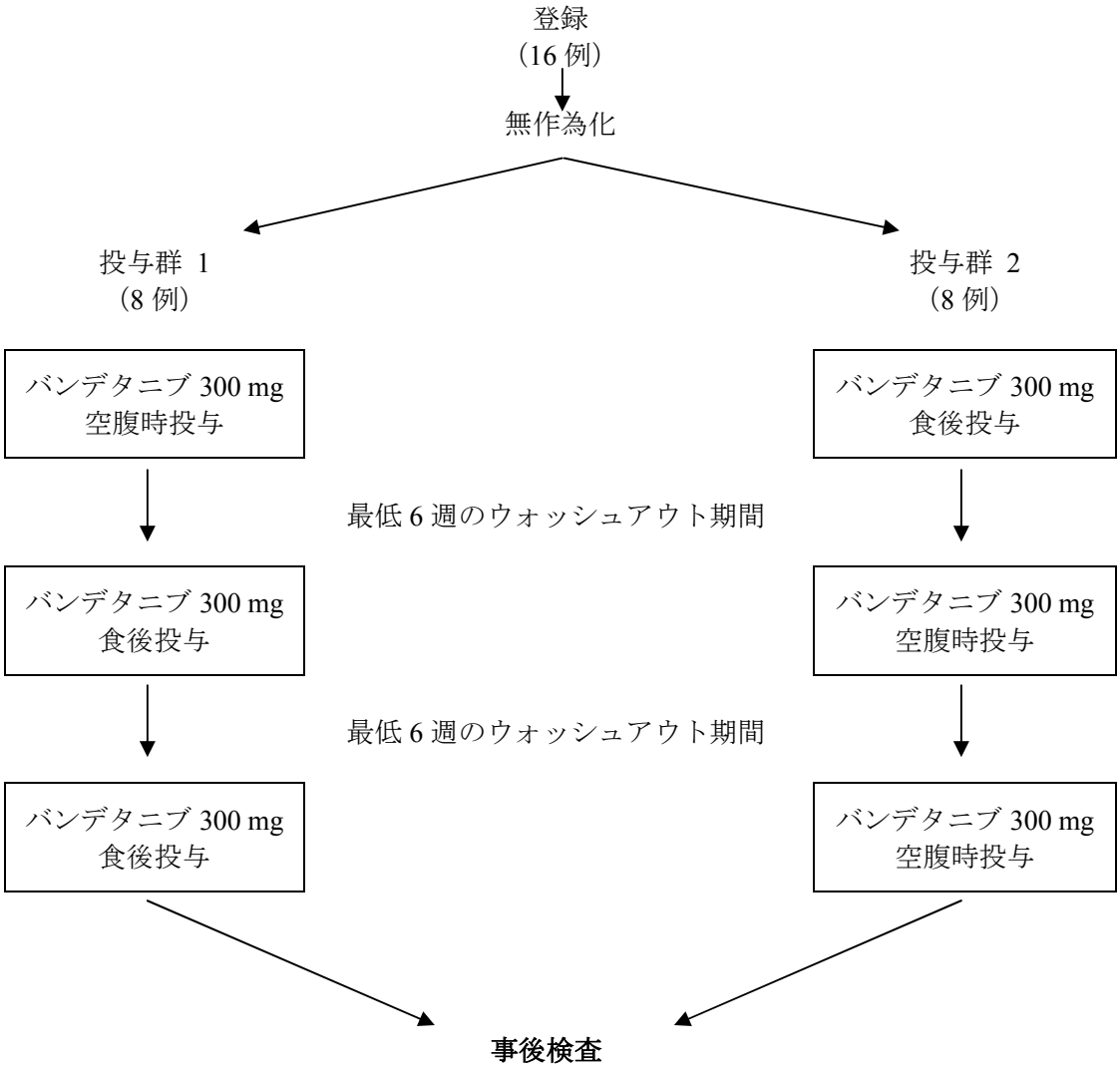


図 34　　試験のフローチャート

D4200C00024 試験の治験総括報告書　図 1 から引用

2.18.2　試験成績

2.18.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性

16 例がバンデタニブの投与を受け全例が主要評価項目の解析対象となった。1 例が有害事象のために中止し、15 例が試験を完了した。

被験者の人口統計学的特性を表 197に示す。

全例が白人であり、16 例中 15 例が男性であった。

表 197　人口統計学的特性

人口統計学的特性		（16 例）
性別　例数	男性 女性	15 1
年齢（歳）	平均（標準偏差） 範囲	35.3 (8.4) 21～48
身長（cm）	平均（標準偏差） 範囲	176.9 (10.3) 155～191
体重（kg）	平均（標準偏差） 範囲	80.7 (11.2) 57～100
人種　例数	白人	16

D4200C00024 試験の治験総括報告書　表 10 から引用

2.18.2.2 薬物動態

食後投与及び空腹時投与したときのバンデタニブの AUC 及び C_{max} を表 198に示す。

健康被験者にバンデタニブを 300 mg の用量で単回経口投与したときの AUC は食後投与と空腹時投与で統計学的に有意な差は認められなかった。食後投与の C_{max} の幾何最小二乗平均は空腹時投与後と比べて僅かに（11%）低下したが、食後投与と空腹時投与の AUC 及び C_{max} の幾何最小二乗平均の比の 90%信頼区間は生物学的同等性の判定基準の範囲（0.8～1.25）内であったことから、臨床上特に問題となる可能性は低いと考えられた。

本試験の結果から、バンデタニブを投与する時の食事の有無は、バンデタニブの曝露量にほとんど影響を及ぼさないものと考えられた。

表 198　食後投与及び空腹時投与したときのバンデタニブの AUC 及び C_{max}

	バンデタニブ（300 mg）食後投与		バンデタニブ（300 mg）空腹時投与		比[a]の推定値	比の90%信頼区間下限	比の90%信頼区間上限
	例数	幾何最小二乗平均	例数	幾何最小二乗平均			
AUC (ng·h/mL)	15	21288.4	15	21290.8	1.00	0.96	1.05
C_{max} (ng/mL)	15	117.3	16	131.4	0.89	0.83	0.96

D4200C00024 試験の治験総括報告書　表 S1 から引用
a　比＝食後投与での AUC 又は C_{max}／空腹時投与での AUC 又は C_{max}

バンデタニブの AUC 及び C_{max} の個体内変動は食後投与と空腹時投与のいずれにおいても小さく、食後投与及び空腹時投与を合わせたときの個体内変動（標準偏差）は AUC では 0.08、C_{max} では 0.11 であった（表 199参照）。

表 199　バンデタニブの AUC 及び C_{max} の個体内変動

	バンデタニブ（300 mg）食後投与			バンデタニブ（300 mg）空腹時投与			食後及び空腹投与を合わせた場合の変動		
	例数 [a]	分散	標準偏差	例数	分散	標準偏差	例数 [a]	分散	標準偏差
AUC (ng·h/mL)	7	0.003	0.052	8	0.011	0.103	15	0.006	0.080
C_{max} (ng/mL)	7	0.010	0.099	8	0.017	0.129	15	0.013	0.112

D4200C00024 試験の治験総括報告書　表 S2 から引用

a　解析対象は食後及び空腹投与のいずれかを繰り返し投与を受けた全ての被験者。空腹時投与を 1 回受けた後中止した 1 例（症例番号 [redacted]）は解析に含まれていない。推定値は対数変換後のデータに基づく。

2.18.2.3 安全性

有害事象の要約を表 200に示す。

治験担当医師により治験薬と関連があると判断された有害事象は 1 例（嗜眠）、有害事象による投与中止は 1 例（上気道感染に伴う CTCAE グレード 2 の呼吸困難）報告されたが、重篤な有害事象は報告されなかった。

表 200　有害事象の要約

有害事象のカテゴリー	バンデタニブ（300 mg）食後投与（15 例）	バンデタニブ（300 mg）空腹時投与（16 例）
有害事象発現例数	12	14
治験薬と関連がある有害事象	0	1
重篤な有害事象	0	0
有害事象による中止	0	1
有害事象発現件数	31	40
治験薬と関連がある有害事象	0	1

D4200C00024 試験の治験総括報告書　表 S3 から引用

有害事象の発現例数及び発現件数を表 201に示す。

頻度の高かった有害事象は頭痛、上気道感染及び上気道感染に伴う症状（咳嗽、咽喉頭疼痛）であった。すべての有害事象は、CTCAE グレード 1 又は 2 であった。

表 201　有害事象の発現例数及び発現件数

有害事象 (MedDRA)	バンデタニブ（300 mg） 食後投与 （15 例）		バンデタニブ（300 mg） 空腹時投与 （16 例）	
	例数	件数	例数	件数
頭痛	5	6	7	12
上気道感染	3	4	3	3
咳嗽	4	4	1	1
咽喉頭疼痛	2	2	3	3
節足動物咬傷	2	2	1	1
悪心	1	1	2	2
嘔吐	1	1	2	2
擦過傷	0	0	2	2

D4200C00024 試験の治験総括報告書　表 S4 から引用

2.18.2.4 結論

- 本試験の結果から、バンデタニブ投与時の食事の有無は、バンデタニブの曝露量にほとんど影響を及ぼさないものと考えられた。
- バンデタニブの曝露量の個体内変動は小さく、食後投与及び空腹時投与を合わせたときの個体内変動（標準偏差）は AUC では 0.08、C_{max} では 0.11 であった。
- 健康被験者にバンデタニブを 300 mg の用量で食後又は空腹時投与したときの忍容性は良好であった。

2.19 [^{14}C]-バンデタニブを用いた薬物動態の検討［海外試験］（D4200C00025 試験）

2.19.1 試験方法

試験方法の概略を表 202に示す。

表 202 試験方法の概略（D4200C00025 試験）

項目	内容
治験の標題	健康男性被験者を対象に[^{14}C]-バンデタニブを 800 mg 単回経口投与したときの吸収、代謝及び排泄を検討する単施設非盲検非無作為化第 I 相試験
治験の目的	主要目的： [^{14}C]-バンデタニブを健康男性被験者に 800 mg 単回経口投与したときの吸収、代謝及び排泄を検討する。 副次的目的： 安全性を評価する。
治験デザイン	非盲検、非無作為化、放射性同位元素標識薬剤単回投与試験
対象	健康男性被験者
目標症例数	4 例
使用薬剤および用法・用量	[^{14}C]-バンデタニブを水溶液として 800 mg 単回経口投与した。
投与期間	被験者は単回投与後 21 日間治験施設に入院し、評価は 42 日目まで行った。
検査･観察項目	薬物動態（主要評価項目）： 血漿及び排泄物における代謝物の存在、血漿中バンデタニブ濃度及び血漿中総放射能濃度、血液中総放射能濃度、血漿中総放射能濃度と血液中総放射能濃度との比率、血漿中バンデタニブ濃度と血漿中総放射能濃度の比率、薬物動態パラメータ（AUC、$AUC_{(0-24)}$、$AUC_{(0-504)}$、$AUC_{(0-t)}$、C_{max}、t_{max}、CL/F、V_{ss}/F、$t_{½}$及びλ_z）、尿中及び糞中への放射能排泄率、尿中及び糞中への総放射能排泄率 安全性（副次評価項目）： 心電図、心拍数、血圧、症状、血液生化学、血液学的検査及び尿検査
解析方法	正式な統計解析は実施していない。すべての被験者についてデータを一覧表で示し、要約した。
治験実施施設	英国 1 施設
治験期間	20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日～20[redacted]年 [redacted]月 [redacted] 日

2.19.2 試験成績

2.19.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を表 203に示す。

被験者の平均年齢は 60.3 歳（範囲：52～67 歳）、平均身長は 169.8 cm（範囲：162～177 cm）、平均体重は 78 kg（範囲：71.6～87.0 kg）、平均 BMI は 27.2 kg/m^2（範囲：22.9～31.1 kg/m^2）であった。

表 203　人口統計学的特性

人口統計学的特性		14 例
年齢（歳）	平均（標準偏差） 範囲	60.3 (7.4) 52～67
身長（cm）	平均（標準偏差） 範囲	169.8 (6.2) 162.0～167.0
体重（kg）	平均（標準偏差） 範囲	78.0 (7.7) 71.6～87.0
BMI（kg/m^2）	平均（標準偏差） 範囲	27.2 (3.9) 22.9～31.1

D4200C00025 試験の治験総括報告書　表 8 から引用

2.19.2.2 薬物動態

健康男性被験者に[^{14}C]-バンデタニブを 800 mg の用量で単回経口投与したとき、血漿中バンデタニブ濃度は投与後 6 時間で最高濃度に達し、C_{max} の幾何平均は 499.8 ng/mL であった。その後、血漿中バンデタニブ濃度は 2 相性で緩徐に消失し、消失半減期の平均は 246.6 時間であった。血漿中バンデタニブ濃度は投与後 1008 時間（42 日目）においても定量可能であった。AUC の幾何平均は 60260 ng·h/mL であった。

バンデタニブの薬物動態パラメータを表 204に示す。

表 204　バンデタニブの薬物動態パラメータ

パラメータ	バンデタニブ（4 例）	
	幾何平均 [a]	変動係数（%） [b]
AUC (ng·h/mL)	60260	13.19
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng·h/mL)	57020	10.78
$AUC_{(0\text{-}24)}$ (ng·h/mL)	7201	17.67
$AUC_{(0\text{-}504)}$ (ng·h/mL)	47140	6.545
C_{max} (ng/mL)	499.8	28.10
t_{max} (h)	6	6～6
CL/F (L/h)	13.28	13.17
V_{ss}/F (L)	4103	8.328
$t_{½}$ (h)	246.6	29.80
λ_z (h^{-1})	0.002823	11.46

D4200C00025 試験の治験総括報告書　表 S1 から引用

a　t_{max} は中央値、$t_{½}$は算術平均.

b　t_{max} は範囲、$t_{½}$は標準偏差

血漿中バンデタニブ濃度、血漿中総放射能濃度及び全血中総放射能濃度の推移（幾何平均値±標準偏差）を図 35に示す。

最高血漿中濃度到達時（投与後 6 時間）において、血漿中バンデタニブ濃度は血漿中総放射能濃度の 80%であったが、その割合は時間経過とともに低下した。血液中濃度に対する血漿中濃度の比から、放射能の一部は血球に移行することが示唆された。

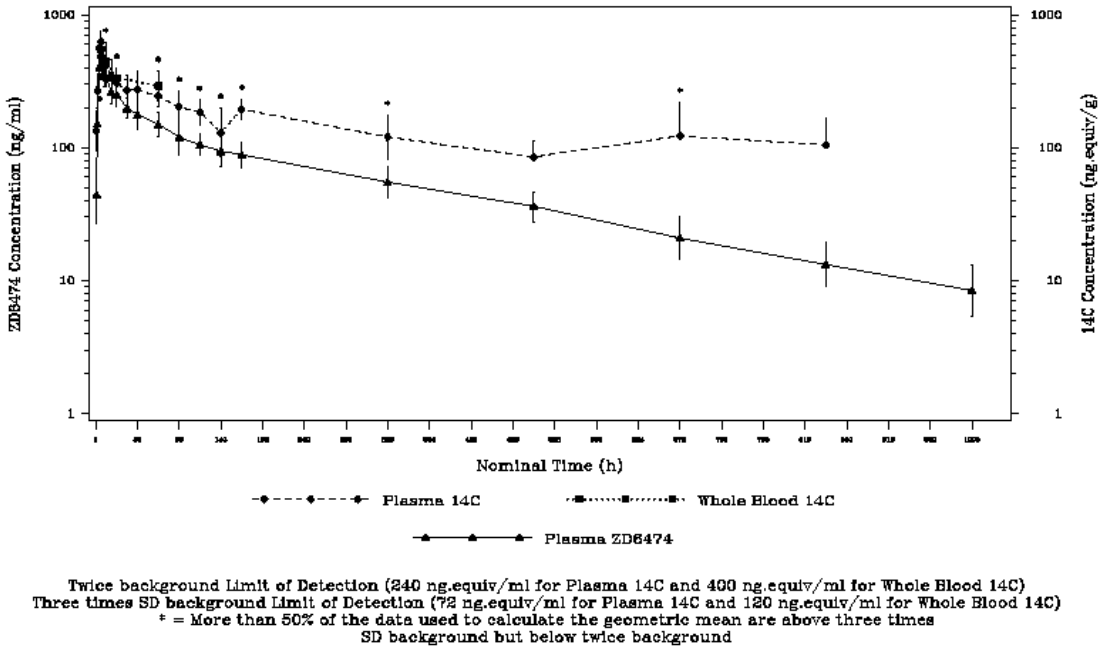


図 35　　血漿中バンデタニブ濃度、血漿中総放射能濃度及び全血中総放射能濃度の推移（幾何平均値±標準偏差）

D4200C00025 試験の治験総括報告書　図 S1 から引用

[^{14}C]-バンデタニブを単回経口投与後の尿及び糞中放射能排泄率を表 205に示す。

投与放射能の約 44%が糞中に、約 25%が尿中に排泄された。21 日間で投与した放射能の総排泄率が 69%と低かったが、これは本薬の $t_{½}$が比較的長いこと及び投与後 28 日に採取した糞中にも放射能が確認されたことから妥当な結果であった。血漿中には、未変化体とともに 2 種の既知代謝物（バンデタニブの *N*-オキシド体及び *N*-脱メチル体）が検出された。これらの代謝物は尿及び糞中にも認められた。また、尿及び糞中には、バンデタニブ、*N*-オキシド体及び *N*-脱メチル体以外の微量の代謝物の存在が確認された。質量分析法による構造解析の結果、この微量代謝物はグルクロン酸抱合体であると推定された。

表 205 [^{14}C]-バンデタニブを単回経口投与後の尿及び糞中放射能排泄率

収集時期（時間）	排泄率%					
	尿中（4 例）		糞中（4 例）		合計（4 例）	
	平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差
0～24	3.29	0.43	2.75	5.48	6.04	5.33
24～48	2.56	0.21	3.90	3.10	6.46	3.20
48～72	2.07	0.08	6.27	2.52	8.34	2.52
72～96	1.71	0.15	4.61	2.39	6.33	2.39
96～120	1.58	0.23	2.72	1.30	4.30	1.41
120～144	1.16	0.15	2.45	0.97	3.60	0.83
144～168	1.21	0.20	2.16	0.80	3.37	0.84
168～192	1.11	0.08	2.00	0.21	3.11	0.26
192～216	1.03	0.19	1.82	1.22	2.85	1.21
216～240	1.03	0.12	1.66	0.48	2.69	0.47
240～264	0.94	0.18	1.80	0.40	2.74	0.48
264～288	0.98	0.29	1.53	0.72	2.52	0.85
288～312	0.94	0.18	1.72	0.41	2.66	0.33
312～336	0.87	0.15	1.03	0.37	1.90	0.26
336～360	0.82	0.18	0.98	0.43	1.80	0.42
360～384	0.76	0.21	1.36	0.10	2.12	0.14
384～408	0.70	0.30	1.08	0.72	1.77	0.92
408～432	0.67	0.16	1.11	0.95	1.78	0.86
432～456	0.61	0.14	1.38	0.68	1.99	0.58
456～480	0.62	0.19	0.86	0.27	1.48	0.39
480～504	0.56	0.20	0.93	0.42	1.48	0.35
0～504	25.19	3.19	44.11	11.50	69.29	9.13

D4200C00025 試験の治験総括報告書 表 S2 から引用

2.19.2.3 安全性

4 例の被験者に[^{14}C]-バンデタニブ 800 mg を単回投与したときの忍容性は良好であった。2 例の被験者に合計 4 件の有害事象が発現した。これらの有害事象はいずれも軽度又は中等度であり、追跡調査時には消失していた。死亡、重篤な有害事象、中止に至る有害事象又は他の臨床的に重要な有害事象はなかった。臨床検査値、バイタルサイン又は心電図において安全性上の問題は認められなかった。

2.19.2.4 結論

- 健康男性被験者に[^{14}C]-バンデタニブを 800 mg の用量で単回経口投与して得られた薬物動態パラメータは、非標識バンデタニブを 800 mg の用量で同様に投与した他の試験成績と一致していた。血漿中バンデタニブ濃度はいずれの採血時点においても血漿中総放射能濃度より低く、循環血中に代謝物が存在していることが示唆された。放射能

の排泄率は糞中に 44%、尿中に 25%であったことから、バンデタニブは胆汁及び尿の両方の経路により排泄されることが示唆された。

- 血漿、尿及び糞中に、未変化体のバンデタニブ及び 2 種の既知代謝物（*N*-オキシド体並びに *N*-脱メチル体）が検出された。尿及び糞中に、*N*-オキシド体及び *N*-脱メチル体以外の微量代謝物（グルクロン酸抱合体）が存在していた。
- [^{14}C]-バンデタニブを 800 mg の用量で単回経口投与したときの忍容性は良好であった。本試験において安全性上の問題は認められなかった。

2.20 リファンピシン（CYP3A4 誘導薬）との薬物相互作用試験［海外試験］（D4200C00026 試験）

2.20.1 試験方法

試験方法の概略を表 206に示す。

表 206 試験方法の概略（D4200C00026 試験）

項目	内容
治験の標題	健康被験者を対象にバンデタニブを 300 mg の用量で単回経口投与したときのバンデタニブの体内動態に及ぼすリファンピシン（CYP3A4 誘導薬）併用による影響を検討する単施設無作為化非盲検 2 期クロスオーバー第 I 相試験
治験の目的	主要目的： 健康被験者にバンデタニブを 300 mg の用量で単回経口投与したときのリファンピシンの体内動態への影響を、バンデタニブ投与後 0 から 504 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{(0-504)}$）及び最高血漿中濃度（C_{max}）をリファンピシンの併用投与時及び非併用投与時で比較し検討する。 副次的目的： 薬物動態、安全性及び忍容性（有害事象、血液生化学検査、血液学的検査、尿検査、バイタルサイン、心電図）を評価する。
治験デザイン	無作為化、非盲検、クロスオーバー
対象	健康男性被験者
目標症例数	18 例
使用薬剤	バンデタニブ 300 mg 錠（ロット番号 [redacted]） リファンピシン 300 mg カプセル（ロット番号 [redacted]）
用法・用量及び投与期間	試験は 2 期から構成され、投与群 1 は第 1 期にリファンピシンを 600 mg/日（1 日 1 回 300 mg 2 カプセル投与）の用量で 31 日間反復経口投与し、10 日目にバンデタニブを 300 mg の用量で単回経口投与した。投与群 2 は 1 日目にバンデタニブを 300 mg の用量で単回経口投与した。第 2 期はバンデタニブの投与間隔が 6 週以上となるように開始し、全ての被験者が第 1 期とは逆の投与を受けた。
検査･観察項目	薬物動態（主要評価項目）： • バンデタニブの $AUC_{(0-504)}$及び C_{max}（主要評価項目） • バンデタニブの AUC、t_{max}、$t_{½}$、CL/F、V_{ss}/F 及び λ_z • バンデタニブ代謝物（*N*-脱メチル体と *N*-オキシド体）の $AUC_{(0-504)}$、AUC、C_{max}、t_{max}、$t_{½}$及びバンデタニブ曝露量との比 • リファンピシンの投与 2 時間後の血漿中薬物濃度（C_2） 安全性： 有害事象、臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査、尿検査）、心電図及びバイタルサイン

表 206　試験方法の概略（D4200C00026 試験）

項目	内容
解析方法	対数変換した主要な薬物動態評価項目（$AUC_{(0\text{-}504)}$及び C_{max}）について混合効果モデルを用いて解析した。統計解析の結果として、幾何最小二乗平均の比（リファンピシン併用投与時／バンデタニブ単独投与時）及びその 90%信頼区間を算出した。
治験実施施設	フランス 1 施設
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.20.2　試験成績

2.20.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性

被験者の内訳及び人口統計学的特性を表 207に示す。

18 例が治験薬の投与を受け、3 例が中止し、15 例が試験を完了した。中止理由の内訳は 2 例が有害事象、1 例が同意の撤回であった。安全性解析集団は 18 例全例であり、薬物動態解析集団は 16 例であった。被験者は全例男性で、平均年齢は 31.7 歳、被験者の大多数は白人（14 例［78%］）であった。

表 207　被験者の内訳及び人口統計学的特性

人口統計学的特性		（18 例）
性別　例数（%）	男性	18 (100)
年齢（歳）	平均（標準偏差）	31.7 (7.7)
	範囲	21～44
人種　例数（%）	白人	14 (78)
	黒人	3 (17)
	アジア人	1 (6)
身長（cm）	平均（標準偏差）	175.2 (3.7)
	範囲	168～183
体重（kg）	平均（標準偏差）	73.8 (9.2)
	範囲	55～87
BMI（kg/m^2）	平均（標準偏差）	24.02 (2.84)
	範囲	19.4～29.1
被験者の内訳		
投与被験者数（%）		18 (100)
完了被験者数（%）		15 (83)

D4200C00026 試験の治験総括報告書　表 S1 から引用

2.20.2.2 薬物動態

試験終了後、バンデタニブ及びバンデタニブ代謝物（*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体）のクロマトグラフデータの一部が [redacted] 社において手動処理されていたことが判明した。この問題に対処するため、治験依頼者は薬物動態の分析を再度自動処理し、治験総括報告書を修正し再集計結果を反映させた。すべての検体を再度自動処理し、受け入れ可能なものにすることは不可能であったため、再度自動処理したデータセットは当初の報告のデータセットに比べると少なくなっている。

健康被験者にバンデタニブ 300 mg を単独投与及びバンデタニブ 300 mg を CYP3A4 の強力な誘導剤であるリファンピシンと併用投与したときの被験者毎の $AUC_{(0\text{-}504)}$及び C_{max} の比（リファンピシン併用／バンデタニブ単独）を図 36に、バンデタニブの $AUC_{(0\text{-}504)}$及び C_{max} に対するリファンピシンの影響に関する解析結果の要約を表 208に示す。

バンデタニブ（300 mg）単独投与時及びリファンピシンとの併用投与時ともに、バンデタニブの C_{max} に有意な差は認められなかった（単独投与時に対するリファンピシン併用投与時のバンデタニブの幾何最小二乗平均の比：1.03、90%信頼区間：0.95～1.11）。しかしながら、バンデタニブ単独投与時に比べ、リファンピシンとの併用投与時のバンデタニブの $AUC_{(0\text{-}504)}$は有意に減少（39.9%）した（単独投与時に対するリファンピシン併用時のバンデタニブの幾何最小二乗平均の比：0.60、90%信頼区間：0.58～0.63、表 208参照）。

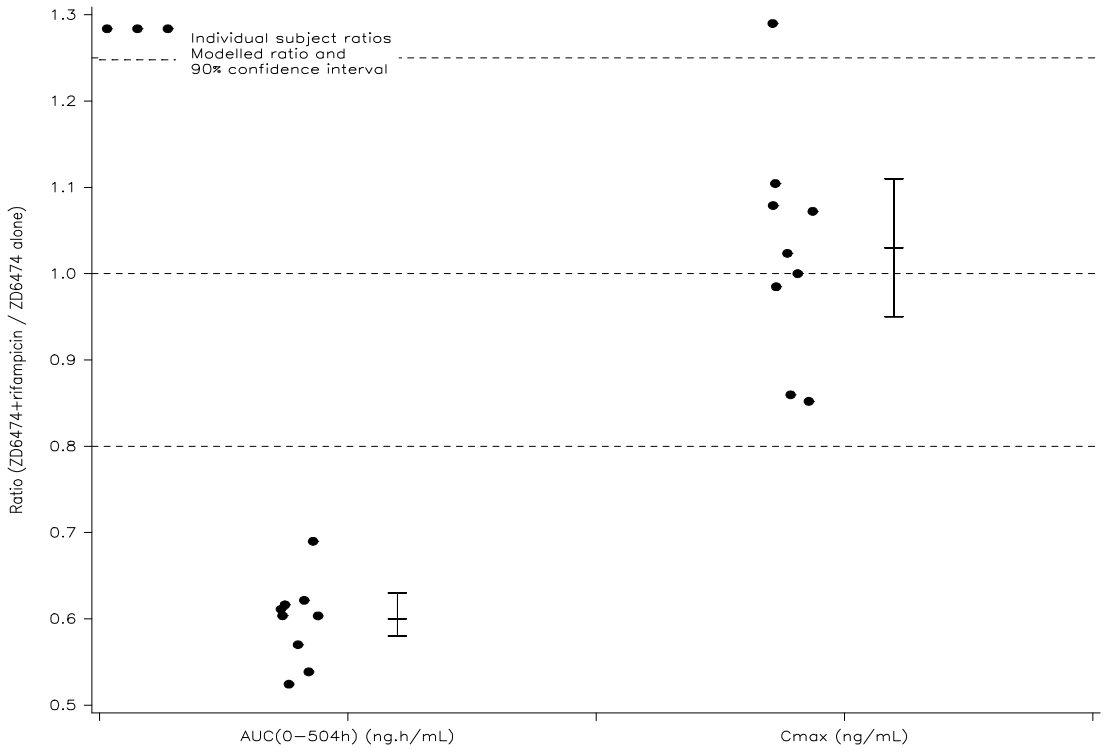


図 36　被験者毎の $AUC_{(0\text{-}504)}$及び C_{max} の比（リファンピシン併用／バンデタニブ単独）（薬物動態解析集団）

D4200C00026 試験の治験総括報告書　図 S1 から引用

水平の破線は、0.8 と 1.25 の生物学的同等性範囲及び 1.0 を示す。垂直の線及びバーはモデルを用いて算出した比と 90%信頼区間を示す。

表 208 バンデタニブの $AUC_{(0\text{-}504)}$及び C_{max} に対するリファンピシンの影響（薬物動態解析集団）

パラメータ	バンデタニブ（300 mg）単独投与		バンデタニブ（300 mg）とリファンピシン（600 mg/日）併用投与		比の推定値（リファンピシン併用／バンデタニブ単独）	90%信頼区間
	例数	幾何最小二乗平均	例数	幾何最小二乗平均		
$AUC_{(0\text{-}504)}$ (ng·h/mL)	12	23128.6	12	13894.8	0.60	0.58～0.63
C_{max} (ng/mL)	12	178.2	13	183.1	1.03	0.95～1.11

D4200C00026 試験の治験総括報告書　表 S2 から引用

リファンピシンとの併用投与時のバンデタニブのクリアランス（CL/F）（幾何平均：20.14 L/h）は、バンデタニブ単独投与時（幾何平均：10.54 L/h）に比べ 91.1%大きくなった。定常状態における分布容積（V_{ss}/F）はリファンピシン併用の有無による影響は認められなかった。リファンピシンとの併用投与時のバンデタニブの $t_{½}$（幾何平均：116.3 h）はクリアランスの増加によりバンデタニブ単独投与時（幾何平均：217.6 h）と比べ短縮した。

バンデタニブ単独投与時に比べ、リファンピシンとの併用投与時の *N*-脱メチル体の $AUC_{(0\text{-}504)}$ 及び C_{max} はそれぞれ 266.0%及び 414.3%増加した。バンデタニブに対する *N*-脱メチル体の相対的曝露量はバンデタニブ単独投与時（幾何平均：0.07086）に比べ、リファンピシンとの併用投与時（幾何平均：0.4294）では 506.0%大きかった。

N-オキシド体の濃度は非常に低く、$AUC_{(0\text{-}504)}$は算出できなかったが C_{max} はバンデタニブ単独投与時に比べ、リファンピシンとの併用投与時では 178.9%高かった。バンデタニブに対する *N*-オキシド体の相対的曝露量はバンデタニブ単独投与時（幾何平均：0.01774）及びリファンピシンとの併用投与時（幾何平均：0.02041）において類似していた。

投与 2 時間後の被験者のリファンピシンの血漿中濃度は 1 例（症例番号 [redacted]）の 10 日後の濃度が 0.698 μg/mL と非常に低かったことを除くと予測された範囲内であった。

2.20.2.3 安全性

健康被験者にバンデタニブ 300 mg を単回投与したときの忍容性は単独投与時及びリファンピシン併用投与時のいずれも良好であった。

有害事象は、バンデタニブ単独投与時（3 例［20.0%］4 件）又はリファンピシン単独投与時（3 例［16.7%］5 件）に比べ、バンデタニブ及びリファンピシン併用投与時（5 例［31.3%］12 件）に多く報告された。最も多かった有害事象は頭痛でバンデタニブ及びリファンピシン併用投与時に 3 例（18.8%）、バンデタニブ単独投与時に 1 例（6.7%）、リファンピシン単独投与時に 2 例（11.1%）報告された。いずれも治験薬との関連はなしと判断された。

本試験において死亡例は報告されなかった。

重篤な有害事象はリファンピシン単独投与時の 1 例に 2 件の有害事象（傾眠及び薬物毒性）が認められた。いずれも治験担当医師はリファンピシンと関連なしと判断し、試験を中止した。

有害事象による試験中止は 2 例認められた。1 例は前述のリファンピシン単独投与時の 1 例に認められた有害事象（傾眠及び薬物毒性の重篤な有害事象並びにストレス）であり、1 例はバンデタニブ及びリファンピシン併用投与時の水痘であった。この有害事象とバンデタニブ又はリファンピシンとの関連性はいずれも否定された。

医学的に重要と事前に分類した有害事象は 6 例の 8 件（全て頭痛）で認められた。

バンデタニブ単独投与及びリファンピシンとの併用投与時の臨床検査（血液学的検査、血液生化学及び尿検査）、バイタルサイン、心電図（特に QTc データ）及び診察所見において臨床的に重要な変化は認められなかった。

本試験において安全性上の新たな問題は認められなかった。

2.20.2.4 結論

- バンデタニブを 300 mg の用量でリファンピシンと併用投与したときのバンデタニブの曝露量（$AUC_{(0\text{-}504)}$）は、バンデタニブを単独投与したときに比べて 39.9%減少した。
- バンデタニブ単独投与時及びリファンピシンとの併用投与時ともに、C_{max} に有意な差は認められなかった。
- バンデタニブ単独投与時に比べ、リファンピシンとの併用投与時の *N*-脱メチル体の $AUC_{(0\text{-}504)}$及び C_{max} はそれぞれ 266.0%及び 414.3%増加した。
- バンデタニブ単独投与時に比べ、リファンピシンとの併用投与時の *N*-オキシド体の C_{max} は 178.9%高かった。
- 本試験の結果よりバンデタニブ単独投与時に比べ、CYP3A4 の強力な誘導剤であるリファンピシン併用投与時において有意な薬物動態相互作用があることが示唆された。
- リファンピシンを 600 mg/日を 31 日間経口投与したときのリファンピシンの血漿中濃度は安定し、忍容性は良好であった。
- バンデタニブ 300 mg を単回投与したときの忍容性は、単独投与時及びリファンピシン併用投与時のいずれにおいても良好であった。

2.21 異なる製剤での薬物動態試験［海外試験］（D4200C00030 試験）

2.21.1 試験方法

試験方法の概略を表 209に示す。

表 209 試験方法の概略（D4200C00030 試験）

項目	内容
治験の標題	健康被験者を対象に 4 種類のバンデタニブ錠剤変種及びバンデタニブの経口液剤を投与したときのバンデタニブの血漿中濃度及び曝露量を評価するための無作為化、非盲検、不完全クロスオーバー第 I 相試験
治験の目的	主要目的： バンデタニブの経口液剤及び 4 種類の錠剤変種の血漿中バンデタニブ濃度推移を評価する。 副次的目的： • バンデタニブの経口液剤を単回投与したときの薬物動態パラメータ（AUC、$AUC_{(0\text{-}840)}$、$AUC_{(0\text{-}t)}$、C_{max} 及び $t_{½}$）の評価 • バンデタニブの 4 種類の錠剤変種を単回投与したときの薬物動態パラメータ（$AUC_{(0\text{-}t)}$、C_{max} 及び $t_{½}$）の評価 • 安全性（24 時間モニター心電図、有害事象、血圧、心拍数及び血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査）の検討
治験デザイン	単施設、非盲検、2 期（パート 1 とパート 2） （図 37参照）
対象	男性又は女性の健康成人被験者
目標症例数	16 例、但し、中止例がでた場合に応じて最大 7 例まで補充できることとした。
使用薬剤	バンデタニブ経口液剤 300 mg （ロット番号 [redacted]） バンデタニブ経口錠 A 300 mg （ロット番号 [redacted]［錠剤 A］） バンデタニブ経口錠 B 300 mg （ロット番号 [redacted]［錠剤 B］） バンデタニブ経口錠 C 300 mg （ロット番号 [redacted]［錠剤 C］） バンデタニブ経口錠 D 300 mg （ロット番号 [redacted]［錠剤 D］）
用法・用量	パート 1 では被験者にバンデタニブの経口液剤を 300 mg の用量で単回投与する。 パート 2 では 3 投与期にバンデタニブの 4 種類の錠剤変種の中から 3 種類の錠剤変種をそれぞれ単回投与する（図 37参照）。
試験期間	最大 27 週。スクリーニング期間最大 4 週、第 1 期 6 週、第 2 期 5 週、第 3 期 5 週、第 4 期 5 週、事後検査まで 2 週

表 209　試験方法の概略（D4200C00030 試験）

項目	内容
評価項目	（薬物動態） 主要評価項目： バンデタニブの経口液剤と 4 種類の錠剤変種を投与したときの血漿中バンデタニブ濃度推移 副次評価項目： バンデタニブの経口液剤を単回投与時の薬物動態パラメータ（AUC、$AUC_{(0\text{-}840)}$、$AUC_{(0\text{-}t)}$、C_{max}、$t_{½}$）、バンデタニブの 4 種類の錠剤変種を単回投与時の薬物動態パラメータ（$AUC_{(0\text{-}t)}$、C_{max}、$t_{½}$） （安全性） 有害事象、仰臥位血圧、心拍数、12 誘導心電図、血液生化学、血液学的検査、尿検査及び 24 時間モニター心電図
解析方法	公式の統計解析は行わなかった。薬物動態評価項目について被験者毎の一覧表を作成し、製剤別（経口液剤、4 種類の錠剤変種）に要約した。
治験実施施設	米国 1 施設
治験期間	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

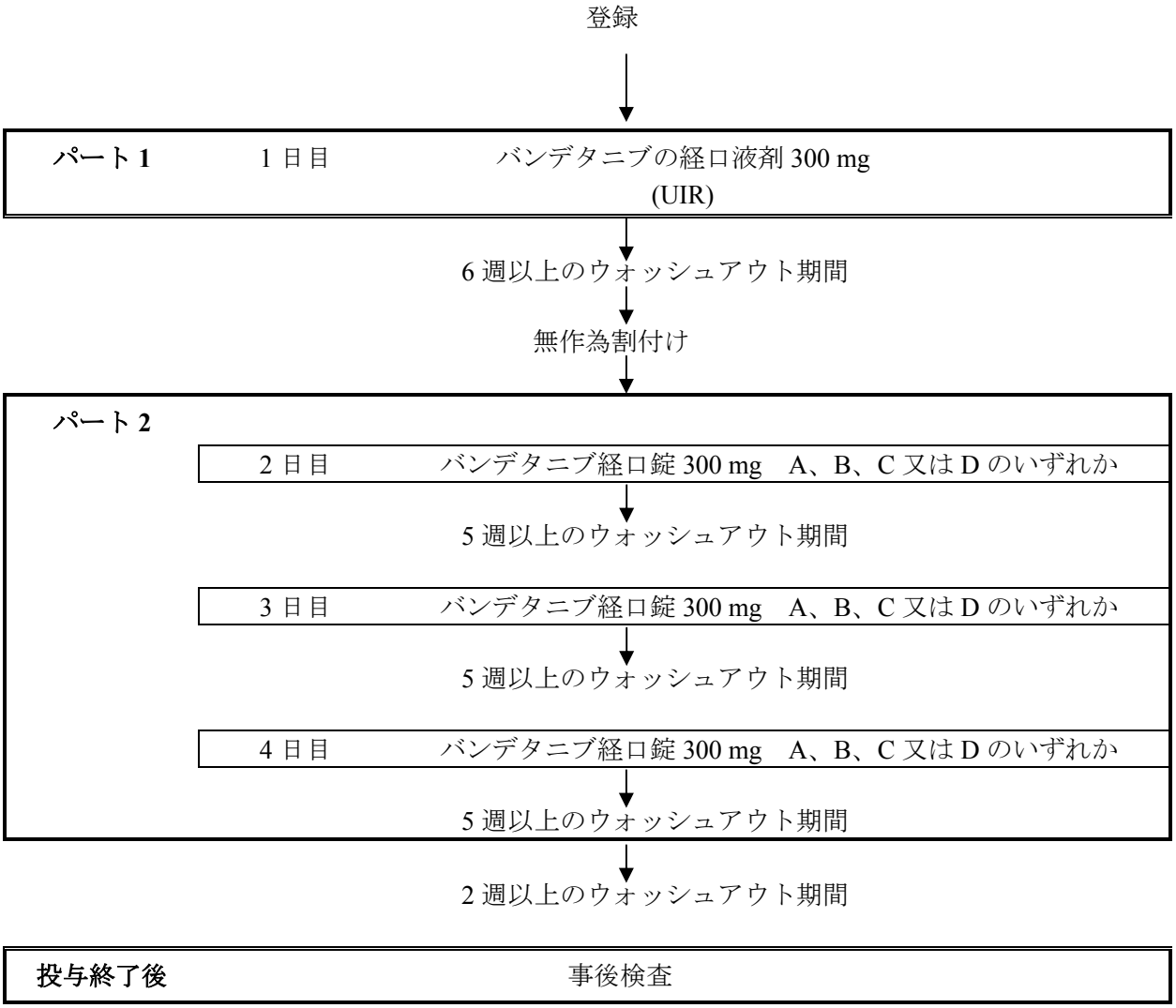


図 37　　試験のフローチャート

D4200C00030 試験の治験総括報告書　図 1 から引用

2.21.2　試験成績

2.21.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性

本試験には合計 23 例が登録された。23 例全例がパート 1 を終了し、パート 2 に割り付けられた。11 例がパート 2 の試験 2 日目から 4 日目の間に中止し、12 例が試験を完了した。中止理由として多かったものは同意の撤回（5 例）であった。

被験者の人口統計学的特性を表 210に示す。

表 210　人口統計学的特性

人口統計学的特性		解析集団	
		安全性解析集団	薬物動態解析集団
性別 例数（%）	男性	21　(91.3)	14　(93.3)
	女性	2　(8.7)	1　(6.7)
年齢（歳）	平均（標準偏差）	29.7　(6.0)	30.0　(5.8)
	範囲	21.0～44.0	23.0～44.0
人種 例数（%）	白人	13　(56.5)	10　(66.7)
	黒人	4　(17.4)	0　(0.0)
	その他	6　(26.1)	5　(33.3)
身長（cm）	平均（標準偏差）	175.6　(9.4)	176.6　(9.2)
	範囲	155.0～195.5	155.0～195.5
体重（kg）	平均（標準偏差）	79.2　(13.2)	78.6　(13.1)
	範囲	59.6～99.7	59.6～99.7

D4200C00030 試験の治験総括報告書　表 9 から引用

2.21.2.2 薬物動態

各製剤のバンデタニブの AUC、C_{max} 及び $t_{½}$の要約を表 211に示す。

バンデタニブの経口液剤を 300 mg の用量で単回投与後の C_{max} 到達時間の中央値（範囲）は 8.25 時間（6.25～18 時間）であった。バンデタニブの経口液剤の AUC と C_{max} の幾何平均はそれぞれ 28700 ng·h/mL と 169.9 ng/mL であった。

標準バンデタニブ錠剤（錠剤 A）の AUC と C_{max} の幾何平均は経口液剤に比べて大きく、それぞれ 34530 ng·h/mL と 183.8 ng/mL であった。

他の 3 種類の錠剤変種の AUC 及び C_{max} は標準バンデタニブ錠剤 A の約 85～90%であり、曝露量はわずかに低かった。

これらのデータは、バンデタニブの曝露量の違いが錠剤組成や製造工程の違いによるものではないことを示している。

表 211　製剤別バンデタニブの AUC、C_{max} 及び $t_{½}$の要約

	AUC (ng·h/mL)			C_{max} (ng/mL)			$t_{½}$ (h)		
	例数 [a]	幾何平均	変動係数（%）	例数 [a]	幾何平均	変動係数（%）	例数 [a]	幾何平均	変動係数（%）
経口液剤	15	28700	28.30	15	169.9	26.67	15	231.5	24.47
錠剤 A	10	34530	23.02	10	183.8	29.37	10	228.1	18.36
錠剤 B	10	30330	22.62	10	163.1	32.87	10	221.7	30.71
錠剤 C	11	30080	31.68	11	157.8	20.72	11	231.0	32.07
錠剤 D	9	31010	28.25	9	159.4	45.30	9	226.3	15.44

D4200C00030 試験の治験総括報告書　表 S1 から引用

a　解析はパート 1 を完了し、少なくとも 1 つの錠剤の薬物動態プロファイルを特徴づけるデータを有する被験者とした。

2.21.2.3 安全性

健康被験者を対象に異なる製剤を単回投与した本治験においてバンデタニブの忍容性は概ね良好であった。

頻度の高かった有害事象はそう痒症 9 例（39%）、頭痛 6 例（26%）、疲労 5 例（22%）、悪心 5 例（22%）及び嘔吐 4 例（17%）であった。頭痛とそう痒症は経口液剤投与期に頻度が高かったが、その他の有害事象の発現率は製剤間で類似していた。

重篤な有害事象はなかった。試験の中止に至った有害事象は 3 例に認められたが、いずれも軽度で後遺症なく回復した。

臨床検査値異常又はバイタルサインにおいて特記すべき傾向は認められなかった。心電図において臨床的に問題となる所見は報告されなかった。

2.21.2.4 結論

- バンデタニブの異なる 4 種類の錠剤変種を経口投与したときの曝露量は類似していた。
- バンデタニブの経口液剤及び 4 種類の錠剤変種を単回経口投与したときの忍容性はいずれも良好であった。

2.22 薬物相互作用試験［海外試験］（D4200C00100 試験）

2.22.1 試験方法

試験方法の概略を表 212に示す。

表 212 試験方法の概略（D4200C00100 試験）

項目	内容
治験の標題	健康被験者を対象にジゴキシンを単独投与及びバンデタニブ（300 mg）と併用投与したときのジゴキシンの体内動態を検討する単施設非盲検第 I 相試験
治験の目的	主要目的： 健康被験者にジゴキシンを単独投与及びバンデタニブ（300 mg）と併用投与したときのジゴキシンの C_{max} 及び AUC を検討する。 副次的目的： ジゴキシン単独投与及びバンデタニブ（300 mg）と併用投与したときの、ジゴキシンとバンデタニブの薬物動態パラメータ、安全性及び忍容性を検討する。
治験デザイン	単施設、非盲検、非無作為化、2 期（図 38参照）
対象	健康被験者
目標症例数	14 例
使用薬剤	バンデタニブ 300 mg 錠（ロット番号 [redacted]） ジゴキシン 0.25 mg 錠（ロット番号 [redacted]）
用法・用量	第 1 期の 1 日目の朝にジゴキシン 0.25 mg を単回経口投与、第 2 期の 1 日目の朝にバンデタニブ 300 mg とジゴキシン 0.25 mg をそれぞれ単回経口投与した。
試験期間	スクリーニングから最終来院（追跡調査）までの期間は約 88 日であった。 内訳（図 38参照）： スクリーニングからジゴキシン投与開始日（28 日以内） 第 1 期の入院期間（ジゴキシン投与開始前日に治験施設に入院し 3 日目に退院） 第 1 期の 5 回の外来通院期間 1 の 4、5、6、7 及び 8 日目） ウォッシュアウト期間（2 週以上） 第 2 期の入院期間（バンデタニブとジゴキシン投与開始前日に治験施設に入院し 4 日目に退院） 第 2 期の 7 回の外来通院（期間 2 の 5、6、7、8、15、22 及び 29 日目） 追跡調査のための来院（最後の来院から 7～14 日目）
評価項目	薬物動態： ジゴキシンの C_{max}、AUC、$AUC_{(0-t)}$、$AUC_{(0-48)}$、λ_z、$t_{½}$、t_{max}、CL/F 及び V_z/F、 ジゴキシンの尿中 $A_{e(0-48)}$、$F_{e(0-48)}$及び CL_R バンデタニブの $AUC_{(0-t)}$、C_{max} 及び t_{max} 安全性： 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、身体所見及び 12 誘導心電図

表 212　　試験方法の概略（D4200C00100 試験）

項目	内容
解析方法	バンデタニブ併用によるジゴキシンの体内動態に及ぼす影響を評価するため、対数変換した薬物動態パラメータ（AUC、$AUC_{(0-t)}$及び C_{max}）について混合効果モデルを用いて解析した。薬物動態パラメータについてバンデタニブ併用の有無による幾何最小二乗平均の比（併用投与／単独投与）及びその 90%信頼区間を求め、AUC、$AUC_{(0-t)}$及び C_{max} の信頼区間が 67～150%の範囲内であればジゴキシンの体内動態はバンデタニブによる影響なしと判断し、それ以外では影響ありと判断することとした。
治験実施施設	米国 1 施設
治験期間	2012 年 4 月 3 日～2012 年 7 月 20 日

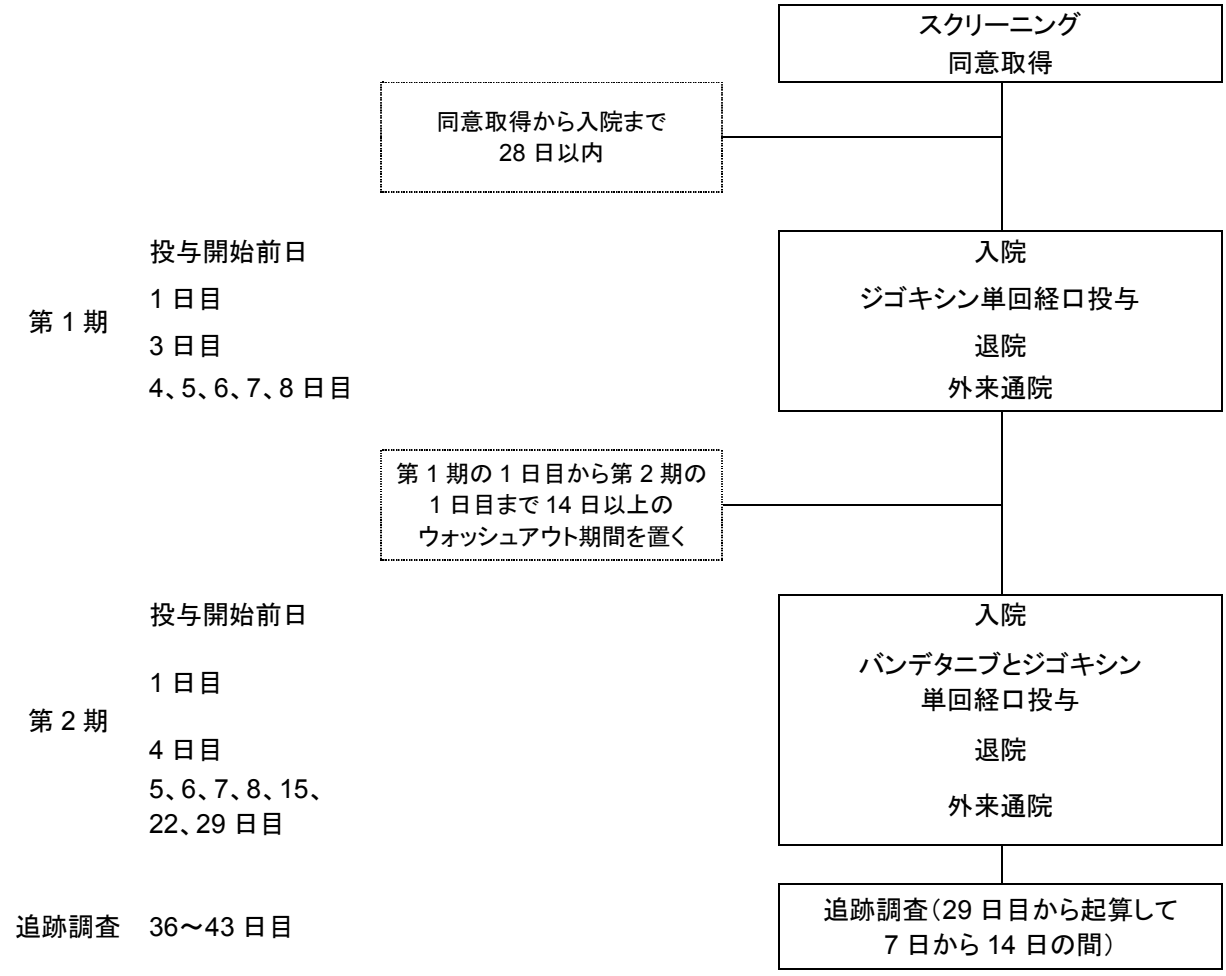


図 38　　試験のフローチャート

D4200C00100 試験の治験総括報告書　図 1 から引用

2.22.2　試験成績

2.22.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性

本試験には 14 例が組み入れられ、全例が治験薬の投与を受け、試験を完了した。14 例全例が安全性及び薬物動態の解析対象集団に含まれた。重大なプロトコール逸脱例はなかった。

被験者の人口統計学的特性を表 213に示す。

被験者は全例男性で平均年齢が 30 歳（18～44 歳）であった。

表 213　人口統計学的特性

人口統計学的特性		被験者（14 例）
性別　例数（%）	男性	14 (100.0)
年齢（歳）	平均±標準偏差	30±9
	範囲	18～44
人種　例数（%）	白人	8 (57.1)
	黒人	6 (42.9)
身長（cm）	平均±標準偏差	176.4±5.7
	範囲	163.7～186.0
体重（kg）	平均±標準偏差	80.5±13.2
	範囲	56.6～101.5
BMI（kg/m^2）	平均±標準偏差	25.81±3.56
	範囲	18.63～30.00

D4200C00100 試験の治験総括報告書　表 5 から引用

2.22.2.2 薬物動態

ジゴキシンを単独投与及びバンデタニブと併用投与したときのジゴキシンの薬物動態パラメータを表 214に示す。

多くの被験者において AUC の外挿部分が AUC の 20%より大きくなったため、本試験では $AUC_{(0\text{-}t)}$を含めて解析を行った。

ジゴキシンの単独投与に対するバンデタニブを併用投与したときのジゴキシンの AUC、$AUC_{(0\text{-}t)}$及び C_{max} の幾何最小二乗平均の比（併用投与／単独投与、90%信頼区間）はそれぞれ 119.01%（102.13～138.68%）、122.61%（112.14～134.05%）及び 129.46%（109.93～152.46%）であった。AUC 及び $AUC_{(0\text{-}t)}$の 90%信頼区間は予め定義した影響なしと判定する範囲（67～150%）であったが、C_{max} については基準範囲の上限を僅かに超えた。

ジゴキシンの単独投与に比べ、ジゴキシンとバンデタニブを併用投与したときのジゴキシンの尿中排泄率（F_e）は僅かに増加し、腎クリアランス（CL_R）は僅かに減少した。

表 214　ジゴキシンの薬物動態パラメータの解析結果（主要評価項目）

パラメータ	投与薬剤	例数	幾何最小二乗平均	併用投与／単独投与	
				比（%）	90%信頼区間
AUC (ng·h/mL)	バンデタニブとジゴキシン併用投与	4	24.32	119.01	(102.13～138.68)
	ジゴキシン単独投与	5	20.43		
$AUC_{(0-t)}$ (ng·h/mL)	バンデタニブとジゴキシン併用投与	14	15.92	122.61	(112.14～134.05)
	ジゴキシン単独投与	14	12.98		
C_{max} (ng/mL)	バンデタニブとジゴキシン併用投与	14	1.288	129.46	(109.93～152.46)
	ジゴキシン単独投与	14	0.9950		

D4200C00100 試験の総括報告書　表 9 を引用

2.22.2.3 安全性

本試験では、死亡、重篤な有害事象、有害事象による中止、重症度が重度である有害事象は発現しなかった。

全試験期間を通して 6 例（42.9%）に有害事象が発現した（ジゴキシン単独投与時 3 例［21.4%］、バンデタニブとジゴキシンの併用投与時 5 例［35.7%］）。本試験で認められた有害事象の重症度はすべて軽度であった。

平均血清クレアチニン値が、併用投与期（第 2 期）投与開始前日の 90 μmol/L から 3 日目及び 8 日目にそれぞれ 114 及び 105 μmol/L に上昇した。ジゴキシン単独投与期（第 1 期）では平均血清クレアチニン値が投与開始前日は 90 μmol/L、3 日目は 98 μmol/L と安定していた。その他の臨床検査値の平均値あるいは中央値について、治験薬投与後に臨床的に問題となる変化はみられなかった。

バイタルサインの平均値あるいは中央値は臨床的に問題となる変化はなく、被験者毎の推移についても概して安定していた。バイタルサインに関連する有害事象は報告されなかった。

QTcB 又は QTcF の平均値において臨床的に重要な変化は認められなかった。

2.22.2.4 結論

- ジゴキシンとバンデタニブを併用投与したとき、ジゴキシンの C_{max} は単独投与時に比べて約 29%増加し、幾何最小二乗平均の比の 90%信頼区間は予め定義した影響なしと判定する範囲（67～150%）の上限を僅かに超えた。
- ジゴキシンとバンデタニブを併用投与したとき、ジゴキシンの $AUC_{(0-t)}$は単独投与時に比べて約 23%増加したが、幾何最小二乗平均の比の 90%信頼区間は予め定義した影響なしと判定する範囲（67～150%）内であった。
- ジゴキシンとバンデタニブを併用投与したとき、ジゴキシンの $t_{½}$及び t_{max} は単独投与時と比べて変わらなかったが、CL_R は僅かに減少した。
- ジゴキシンとバンデタニブを併用投与したときのバンデタニブの薬物動態パラメータは既知の報告と一致した。

- バンデタニブ（300 mg）をジゴキシン（0.25 mg）と併用投与したときの忍容性は良好であった。
- 本試験において、死亡、重篤な有害事象、有害事象による中止、重症度が中等度又は重度である有害事象は発現しなかった。
- ジゴキシンとバンデタニブを併用投与したとき、平均血清クレアチニン値が投与開始前日の 90 μmol/L から投与 3 日目と 8 日目にはそれぞれ 114、105 μmol/L に上昇した。
- その他の臨床検査値、バイタルサイン、心電図、身体所見について治験薬投与後に臨床的に問題となる変化は認められなかった。

2.23 オメプラゾール又はラニチジンとの薬物相互作用試験［海外試験］（D4200C00101 試験）

2.23.1 試験方法

試験方法の概略を表 215に示す。

表 215 試験方法の概略（D4200C00101 試験）

項目	内容
治験の標題	健康被験者を対象にバンデタニブを 300 mg の用量で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投与したときのバンデタニブの体内動態を検討する非盲検単施設無作為化第 I 相試験
治験の目的	主要目的： 健康被験者を対象にバンデタニブを 300 mg の用量で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投与したときのバンデタニブの C_{max} と $AUC_{(0-t)}$を検討する。 副次的目的： バンデタニブを 300 mg の用量で単独投与及びオメプラゾール又はラニチジンと併用投与したときのバンデタニブの薬物動態パラメータ（AUC、$AUC_{(0-672)}$、λ_z、$t_{½}$、t_{max}、CL/F、V_z/F）、安全性及び忍容性を検討する。
治験デザイン	非盲検、単施設、非無作為化、2 期、2 グループ（グループ 1：オメプラゾールとの併用検討、グループ 2：ラニチジンとの併用検討）、クロスオーバー
対象	健康被験者
投与症例数	34 例
使用薬剤	バンデタニブ 300 mg 錠（ロット番号 [redacted]） ラニチジン 150 mg 錠（ロット番号 [redacted]） オメプラゾール 40 mg カプセル（ロット番号 [redacted]）
用法・用量	グループ 1 の被験者は以下に示す投与（A 又は B）を、AB 又は BA のいずれかの順序で受けた。2 投与期の間には 90 日のウォッシュアウト期間を置いた。 投与 A：1 日目の朝にバンデタニブ（300 mg）を単回経口投与 投与 B：オメプラゾール（40 mg）を 4 日間（1 日目から 4 日目）毎朝経口投与し、5 日目の朝にオメプラゾール（40 mg）及びバンデタニブ（300 mg）を併用投与 グループ 2 の被験者は以下に示す投与（A 又は C）を、AC 又は CA のいずれかの順序で受けた。2 投与期の間には 90 日のウォッシュアウト期間を置いた。 投与 A：1 日目の朝にバンデタニブ（300 mg）を単回経口投与 投与 C：1 日目の夕方にラニチジン（150 mg）を 1 回投与、2 日目の朝にラニチジン（150 mg）及びバンデタニブ（300 mg）を併用投与 なお、グループ 2 の被験者登録はグループ 1 の被験者の登録が完了後開始した。

表 215　試験方法の概略（D4200C00101 試験）

項目	内容
評価項目	薬物動態： バンデタニブの C_{max}、$AUC_{(0-t)}$、AUC、$AUC_{(0-672)}$、λ_z、$t_{½}$、t_{max}、CL/F、V_z/F 安全性： 有害事象、バイタルサイン、心電図及び臨床検査値（血液学的検査、血液生化学及び尿検査）
解析方法	オメプラゾール又はラニチジン併用によるバンデタニブの体内動態に及ぼす影響を評価するため、対数変換した薬物動態パラメータ（$AUC_{(0-t)}$及び C_{max}）について混合効果モデルを用いて解析した。各投与期の最小二乗平均とその 95%信頼区間を算出し、バンデタニブを単独投与及びオメプラゾール又はラニチジンと併用投与したときのバンデタニブの $AUC_{(0-t)}$及び C_{max} の幾何最小二乗平均の比（併用投与／単独投与）及びその 90%信頼区間を求めた。
治験実施施設	米国 1 施設
治験期間	2012 年 2 月 28 日～2012 年 9 月 20 日

2.23.2　試験成績

2.23.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性

本試験には 34 例が組み入れられ、全例が少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けた（表 216参照）。グループ 1 の被験者 2 例と、グループ 2 の被験者 3 例が試験を中止し、29 例（85.3%）が試験を完了した。投与症例 34 例全例が薬物動態及び安全性の解析対象集団に含まれた。

表 216　被験者の内訳

被験者の内訳	グループ 1 （16 例）	グループ 2 （18 例）	合計 （34 例）
無作為割付例数／治験薬投与例数　例数（%）	16 (100.0)	18 (100.0)	34 (100.0)
投与完了例数　例数（%）	14 (87.5)	15 (83.3)	29 (85.3)
中止例数　例数（%）	2 (12.5)	3 (16.7)	5 (14.7)
完了例数　例数（%）	14 (87.5)	15 (83.3)	29 (85.3)

D4200C00101 試験の治験総括報告書　表 8 から引用

被験者の人口統計学的特性を表 217に示す。

本試験には女性被験者も組入れ可能であったが、結果的に男性被験者のみが組み入れられた。したがって 34 例全例が男性であった。

表 217　人口統計学的特性

人口統計学的特性		グループ 1 （16 例）	グループ 2 （18 例）	合計 （34 例）
年齢（歳）	平均±標準偏差 範囲	29±6 24～45	31±9 20～48	30±7 20～48
性別 例数（%）	男性	16 (100.0)	18 (100.0)	34 (100.0)
人種 例数（%）	ネイティブアメリカン 黒人 白人	0 (0.0) 10 (62.5) 6 (37.5)	1 (5.6) 8 (44.4) 9 (50.0)	1 (2.9) 18 (52.9) 15 (44.1)
身長（cm）	平均±標準偏差 範囲	176.6±7.0 164.0～188.3	175.6±7.3 157.4～187.4	176.1±7.1 157.4～188.3
体重（kg）	平均±標準偏差 範囲	74.9±10.0 58.6～91.1	79.0±12.1 60.8～97.6	77.0±11.2 58.6～97.6
BMI（kg/m^2）	平均±標準偏差 範囲	23.98±2.70 19.71～28.02	25.52±2.98 20.60～29.80	24.80±2.92 19.71～29.80

D4200C00101 試験の治験総括報告書の表 9 を引用

2.23.2.2 薬物動態

グループ 1（バンデタニブ単独投与及びオメプラゾール併用投与）におけるバンデタニブの薬物動態パラメータの解析結果を表 218に、グループ 2（バンデタニブ単独投与及びラニチジン併用投与）におけるバンデタニブの薬物動態パラメータの解析結果を表 219に示す。

バンデタニブ単独投与とオメプラゾール（グループ 1）と併用投与したときの $AUC_{(0-t)}$の幾何最小二乗平均の比（併用／単独）は 93.87%、90%信頼区間は 88.63～99.42%であり、影響なしと判定する範囲（80～125%）内であった。しかし、C_{max} のバンデタニブ単独投与とオメプラゾールと併用投与における幾何最小二乗平均の比（併用／単独）は 84.52%、90%信頼区間は 74.51～95.88%であり、下限が影響なしと判定する範囲（80～125%）から僅かに外れていた。

バンデタニブ単独投与とラニチジン（グループ 2）と併用投与したときの $AUC_{(0-t)}$及び C_{max} の幾何最小二乗平均の比（併用／単独）はそれぞれ 101.43%及び 108.05%であった。90%信頼区間は $AUC_{(0-t)}$が 96.13～107.03%、C_{max} が 95.80～121.86%であり、ともに影響なしと判定する範囲（80～125%）内であった。

表 218　グループ 1（バンデタニブ単独投与及びオメプラゾール併用投与）におけるバンデタニブの薬物動態パラメータの解析結果

パラメータ	投与薬剤	例数	幾何最小二乗平均	比（%）	90%信頼区間
$AUC_{(0-t)}$ (ng·h/mL)	バンデタニブ単独投与	16	20010	93.87	(88.63～99.42)
	バンデタニブとオメプラゾール併用投与	14	18780		
C_{max} (ng/mL)	バンデタニブ単独投与	16	178.7	84.52	(74.51～95.88)
	バンデタニブとオメプラゾール併用投与	14	151.1		

D4200C00101 試験の治験総括報告書　表 13 から引用

表 219　グループ 2（バンデタニブ単独投与及びラニチジン併用投与）におけるバンデタニブの薬物動態パラメータの解析結果

パラメータ	投与薬剤	例数	幾何最小二乗平均	比（%）	90%信頼区間
$AUC_{(0-t)}$ (ng·h/mL)	バンデタニブ単独投与	15	19920	101.43	(96.13～107.03)
	バンデタニブとラニチジン併用投与	16	20200		
C_{max} (ng/mL)	バンデタニブ単独投与	16	155.7	108.05	(95.80～121.86)
	バンデタニブとラニチジン併用投与	17	168.2		

D4200C00101 試験の治験総括報告書　表 15 から引用

2.23.2.3 安全性

本試験では、死亡、有害事象による中止、重症度が重度である有害事象は発現しなかった。1 例（グループ 1、投与順序 AB）に投与 A（バンデタニブ単独投与）の 15 日目に重篤な有害事象（心電図異常）が発現した。この有害事象は治験薬と関連なしと判断され同投与期の 21 日目には回復した。

全試験期間を通じて 19 例（55.9%）に有害事象が発現した。頻度の高かった有害事象は、悪心、頭痛及び接触性皮膚炎であった。有害事象の重症度は 1 件が中等度であったがその他はすべて軽度であった。

平均血清クレアチニン値がすべての投与期の 3 日目から 12 日目にかけて上昇したが、追跡調査時にはベースライン値に回復した。それ以外の臨床検査値、心電図、バイタルサイン又は身体所見において問題となる所見は認められなかった。

2.23.2.4 結論

- バンデタニブとオメプラゾールを併用投与したとき、バンデタニブの C_{max} は単独投与時と比べて 15%減少したが、$AUC_{(0-t)}$には差がなかった。
- バンデタニブとラニチジンを併用投与したとき、バンデタニブの C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$はラニチジン投与の影響を受けなかった。
- オメプラゾール又はラニチジンを併用投与したときのバンデタニブの AUC、$AUC_{(0-672)}$、λ_z、$t_{½}$、t_{max}、CL/F 及び V_z/F はいずれもバンデタニブの単独投与時と類似していた。
- バンデタニブを単独投与及びオメプラゾール又はラニチジンと併用投与したときの忍容性は良好であり、安全性プロファイルは類似していた。
- 臨床検査値、心電図、バイタルサイン又は身体所見において臨床的に問題となる所見は認められなかった。

2.24 メトホルミンとの薬物相互作用試験［海外試験］（D4200C00102 試験）

2.24.1 試験方法

試験方法の概略を表 220に示す。

表 220 試験方法の概略（D4200C00102 試験）

項目	内容
治験の標題	健康被験者を対象にメトホルミン（OCT2 の基質）単独投与時及びバンデタニブ（800 mg）と併用投与したときのメトホルミンの体内動態を検討する単施設非盲検第 I 相試験
治験の目的	主要目的： 健康な被験者（OCT2 野生型）にメトホルミンを単独投与及びバンデタニブ（800mg）と併用投与したときメトホルミンの C_{max} と AUC を検討する。 副次的目的： メトホルミンを単独投与時及びバンデタニブ（800 mg）と併用投与したときの、メトホルミンとバンデタニブの薬物動態パラメータ、安全性及び忍容性を検討する。
治験デザイン	単施設、非盲検、非ランダム化、2 期
対象	健康被験者
目標症例数	14 例
使用薬剤	バンデタニブ 100 mg 錠（ロット番号 [redacted]） バンデタニブ 300 mg 錠（ロット番号 [redacted]） メトホルミン 500 mg 錠（ロット番号 [redacted]）
用法・用量	第 1 期の 1 日目にメトホルミン 1000 mg を 1 回経口投与した。第 2 期の 1 日目にバンデタニブ 800 mg を 1 回経口投与し、3 時間後にメトホルミン 1000 mg を 1 回経口投与した。
評価項目	薬物動態： メトホルミンの C_{max}、AUC、t_{max}、$AUC_{(0-t)}$、$AUC_{(0-48)}$、λ_z、$t_{½}$、CL/F 及び V_z/F バンデタニブの C_{max}、t_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$ メトホルミンの尿中 $A_{e(0-48)}$、$F_{e(0-48)}$及び CL_R 安全性： 有害事象、バイタルサイン、心電図、臨床検査値及び血糖値モニタリング
解析方法	バンデタニブ併用によるメトホルミンの体内動態に及ぼす影響を評価するため、対数変換した薬物動態パラメータ（AUC 及び C_{max}）について混合効果モデルを用いて解析した。薬物動態パラメータについてバンデタニブの併用の有無による幾何最小二乗平均の比（併用投与／単独投与）及びその 90%信頼区間を求め、AUC 及び C_{max} の信頼区間が 67～150%の範囲内であればメトホルミンの薬物動態はバンデタニブ併用による影響なしと判断し、それ以外では影響ありと判断することとした。
治験実施施設	米国 1 施設
治験期間	2012 年 3 月 28 日～2012 年 6 月 18 日

2.24.2　試験成績

2.24.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性

本試験には 14 例が組み入れられ、14 例全例が少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けた。計画された用量の治験薬の投与を受けたのは 13 例であった。12 例が試験を完了したが 1 例は追跡不能となり試験を中止した。試験を中止したもう 1 例は、第 1 期の 1 日目にメトホルミン単回投与のみを受け試験を個人的な事情で中止した。

被験者の人口統計学的特性を表 221に示す。

14 例全例が男性で、平均年齢は 31 歳（範囲：20～47 歳）、平均体重は 79.9 kg（範囲：59.5～106.0 kg）、平均 BMI は 25.83 kg/m^2（範囲：20.30～29.93 kg/m^2）であった。人種は白人 10 例、黒人 4 例であった。

表 221　人口統計学的特性

人口統計学的特性		（14 例）
性別　例数（%）	男性	14 (100.0)
年齢（歳）	平均±標準偏差	31±9
	範囲	20～47
人種　例数（%）	白人	10 (71.4)
	黒人	4 (28.6)
身長（cm）	平均±標準偏差	175.5±6.0
	範囲	167.6～188.5
体重（kg）	平均±標準偏差	79.9±13.8
	範囲	59.5～106.0
BMI（kg/m^2）	平均±標準偏差	25.83±3.29
	範囲	20.30～29.93

D4200C00102 試験の治験総括報告書　表 5 から引用

2.24.2.2 薬物動態

主要なメトホルミンの薬物動態パラメータの解析結果を表 222に示す。

OCT2 野生型遺伝子を有する健康被験者において、メトホルミンとバンデタニブを併用したとき、AUC 及び C_{max} のメトホルミン単独投与時との幾何最小二乗平均の比（併用投与／単独投与、90%信頼区間）は 174.45%（158.12～192.46%）及び 149.60%（133.94～167.10%）であり、事前に予め定義した影響なしと判断する 90%信頼区間（67～150%）を AUC では越え、C_{max} では交叉した。また、バンデタニブ併用投与は、メトホルミンの CL_R を 52%減少させた。

これらのメトホルミンの曝露量の増加と対応する CL_R の減少は、腎臓におけるバンデタニブによる OCT2 の阻害による可能性が考えられた。

さらに、バンデタニブによる併用投与はメトホルミンの $AUC_{(0-t)}$を増加させ、CL/F、CL_R 及び V_z/F を減少させたが、メトホルミンの t_{max} と $t_{½}$は変わらなかった。

メトホルミンとバンデタニブ（800 mg）を併用投与したとき、バンデタニブの血漿中濃度と薬物動態パラメータは、他試験の成績と一致していた。

表 222　主要なメトホルミンの薬物動態パラメータの解析結果

パラメータ	投与薬剤	例数	幾何最小二乗平均	メトホルミン及びバンデタニブ併用投与／メトホルミン単独投与	
				比（%）	90%信頼区間
AUC (ng·h/mL)	メトホルミンとバンデタニブ併用投与	13	18360	174.45	(158.12～192.46)
	メトホルミン単独投与	14	10520		
C_{max} (ng/mL)	メトホルミンとバンデタニブ併用投与	13	2352	149.60	(133.94～167.10)
	メトホルミン単独投与	14	1572		

D4200C00102 試験の治験総括報告書　表 10 から引用
対数変換した薬物動態パラメータについて治療を固定効果、被験者を変量効果とする混合効果モデルを用いて解析した結果に基づく。

2.24.2.3 安全性

本試験では、死亡、重篤な有害事象、有害事象による中止、重症度が重度である有害事象は発現しなかった。

全試験期間を通じて 9 例（64.3%）に有害事象が発現した（メトホルミン単独投与時 1 例［7.1%］、バンデタニブとメトホルミン併用投与時 8 例［61.5%］）。メトホルミン単独投与時に比べ、併用投与時に有害事象の発現数は多かったが、両投与期で臨床的に問題となる差はなかった。

頻度の高かった有害事象は、下痢 3 例（21.4%）、クラミジア性尿道炎 2 例（14.3%）及び皮膚刺激（心電図電極装着部位）2 例（14.3%）であった。

中等度の有害事象として発熱（急性熱性疾患）と数秒間の失神が同一被験者で報告された。その他の有害事象はすべて軽度であった。

平均血清クレアチニン値が第 2 期（併用投与期）投与開始前日の 91 µmol/L から投与 3 日目及び 8 日目にそれぞれ 117 及び 111 µmol/L にわずかに上昇したが、15 日目にはほぼベースライン値（96 µmol/L）に回復した。第 1 期（メトホルミン単独）では平均血清クレアチニン値は 93 µmol/L（投与開始前日）、99 µmol/L（投与 3 日目）と安定していた。

血糖値モニタリングにおける臨床的に問題となる変化及び臨床検査値に関する有害事象は認められなかった。バイタルサインは本治験を通じて概ね安定し、平均値又は中央値に臨床的に問題となる変化や傾向は認められなかった。

平均 QTcF 値の増加がバンデタニブとメトホルミン併用投与 8 時間後から投与 8 日目まで継続した。QTcF の平均増加量は 19 ms（投与 8 時間後）から最大で 23 ms（投与 2 日目）であった。平均心室拍動数の減少に伴い平均 QT 値と QTcB 値に類似した増加が認められた。心電図異常に関する有害事象は認められなかった。

2.24.2.4 結論

- OCT2 野生型遺伝子を有する健康被験者において、メトホルミンとバンデタニブを併用投与したとき、メトホルミンの AUC は 74%、C_{max} は 50%増加した。
- バンデタニブの併用投与により、メトホルミンの $AUC_{(0-t)}$は増加し、CL/F、V_z/F 及び CL_R は減少したが、メトホルミンの t_{max} 及び $t_{½}$は変わらなかった。
- メトホルミンとバンデタニブ（800 mg）を併用投与したとき、バンデタニブの血漿中濃度と薬物動態パラメータは、他試験の成績と一致していた。
- 本試験において、死亡、重篤な有害事象、有害事象による中止、重症度が重度である有害事象は発現しなかった。
- メトホルミンとバンデタニブの併用投与により、平均血清クレアチニン値が投与開始前日の 91 µmol/L から投与 3 日目の 117 µmol/L へとわずかに上昇した。
- メトホルミンとバンデタニブの併用投与 8 時間後から投与 8 日目まで平均 QTcF の増加が継続した。
- 本試験において、バイタルサインに特記すべき傾向及び臨床的に問題となる所見は認められなかった。
- 全体として、バンデタニブ 800 mg をメトホルミン 1000 mg と併用投与したときの忍容性は良好であった。

2.25 ミダゾラムとの薬物相互作用試験［海外試験］（D4200C00103 試験）

2.25.1 試験方法

試験方法の概略を表 223に示す。

表 223 試験方法の概略（D4200C00103 試験）

項目	内容
治験の標題	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ミダゾラムの体内動態を検討する単施設非盲検第 I 相試験
治験の目的	主要目的： 健康被験者を対象にミダゾラム単独単回経口投与時及びバンデタニブ（800 mg）と併用したときのミダゾラムの C_{max} と AUC を検討する。 副次的目的： ミダゾラムの薬物動態パラメータ、バンデタニブの薬物動態パラメータ及び安全性を評価する。
治験デザイン	単施設、非盲検、非無作為化、2 期（第 1 期、第 2 期）
対象	健康被験者
投与症例数	17 例
使用薬剤	バンデタニブ 300 mg 錠（ロット番号 [redacted]） バンデタニブ 100 mg 錠（ロット番号 [redacted]） ミダゾラム 2 mg/mL シロップ（ロット番号 [redacted]）
用法・用量	第 1 期と第 2 期における治験薬の用法・用量は以下のとおりである。なお、第 1 期と第 2 期の間には 7 日以上のウォッシュアウト期間を置いた。 第 1 期の 1 日目の朝に、ミダゾラム・シロップ 7.5 mg を単回経口投与した。 第 2 期の 1 日目の朝に、バンデタニブ 800 mg（300 mg 錠 2 錠と 100 mg 錠 2 錠）を単回経口投与し、8 日目の朝にミダゾラム・シロップ 7.5 mg を単回経口投与した。
評価項目	薬物動態： バンデタニブの薬物動態パラメータ（$AUC_{(0-t)}$、C_{max}、t_{max}） ミダゾラムの薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC、$AUC_{(0-t)}$、$t_{½}$、t_{max}、λ_z、CL/F、V_z/F） 安全性： 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、脈拍酸素飽和度測定、身体所見及び 12 誘導心電図

表 223　試験方法の概略（D4200C00103 試験）

項目	内容
解析方法	バンデタニブ併用によるミダゾラムの体内動態に及ぼす影響を評価するため、対数変換した薬物動態パラメータ（AUC 及び C_{max}）について混合効果モデルを用いて解析した。 薬物動態パラメータについてバンデタニブ併用の有無による幾何最小二乗平均の比（併用投与／単独投与）及びその 90%信頼区間を求めた。AUC 及び C_{max} の 90%信頼区間が 67～150%の範囲内に完全に含まれる場合、ミダゾラムの体内動態がバンデタニブの併用により影響されなかったと判定し、それ以外の場合はミダゾラムの体内動態がバンデタニブ併用により影響された判定することとした。
治験実施施設	米国 1 施設
治験期間	2012 年 4 月 11 日～2012 年 7 月 19 日

2.25.2　試験成績

2.25.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性

本試験には 17 例が組み入れられ、そのうち 16 例が治験薬の投与を受け、試験を完了した。1 例は第 1 期でミダゾラム投与のみを受けた後に同意を撤回し試験を中止した。17 例全例が安全性解析対象集団に含まれた。薬物動態の解析は第 1 期では 17 例、第 2 期では 16 例を対象とした。

被験者の人口統計学的特性を表 224に示す。

表 224　人口統計学的特性

人口統計学的特性		合計（17 例）
性別　例数（%）	男性	16 (94.1)
	女性	1 (5.9)
年齢（歳）	平均±標準偏差	31±11
	範囲	18～49
人種　例数（%）	白人	11 (64.7)
	黒人	6 (35.3)
身長（cm）	平均±標準偏差	178.8±6.8
	範囲	166.6～189.5
体重（kg）	平均±標準偏差	79.0±11.2
	範囲	65.4～105.9
BMI（kg/m^2）	平均±標準偏差	24.74±3.21
	範囲	20.32～29.70

D4200C00103 試験の治験総括報告書　表 5 から引用

2.25.2.2 薬物動態

ミダゾラムの薬物動態パラメータの統計解析結果を表 225に示す。

ミダゾラムとバンデタニブの併用投与時と、ミダゾラム単独投与時におけるミダゾラムの AUC 及び C_{max} の幾何最小二乗平均の比（90%信頼区間）はそれぞれ 97.87%（92.02～104.10%）及び 97.35%（87.72～108.04%）であった。90%信頼区間は予め定義した影響なしと判定する範囲（67～150%）内であった。さらに生物学的同等性の判定基準（80～125%）を満たした。

ミダゾラムをバンデタニブ投与後に投与したときのミダゾラムの AUC、C_{max}、t_{max}（中央値）、$t_{½}$、CL/F 及び V_z/F の幾何平均はミダゾラム単独投与時と類似していた。

バンデタニブを 800 mg の用量で投与後のバンデタニブ血漿中濃度と薬物動態パラメータは他試験の成績と一致していた。

表 225　ミダゾラムの薬物動態パラメータの統計解析結果

パラメータ	投与薬剤	例数	幾何最小二乗平均	ミダゾラムとバンデタニブ併用投与/ミダゾラム単独投与	
				比（%）	90%信頼区間
AUC (ng·h/mL)	ミダゾラムとバンデタニブ併用投与	16	89.64	97.87	(92.02～104.10)
	ミダゾラム単独投与	17	91.59		
C_{max} (ng/mL)	ミダゾラムとバンデタニブ併用投与	16	33.51	97.35	(87.72～108.04)
	ミダゾラム単独投与	17	34.43		

D4200C00103 試験の治験総括報告書　表 9 を引用

2.25.2.3 安全性

本試験では、死亡、有害事象による中止、重症度が重度である有害事象は発現しなかった。

重篤な有害事象として心電図変化が 1 例に認められ、この被験者は入院した。この事象は第 2 期の投与開始日に、バンデタニブ単独投与 8 時間後の心電図に ST と T 波異常が認められ、側壁及び下壁の虚血の可能性を示していたが、症状はみられなかった。断層心エコー像は正常であり、負荷心エコー像では心筋虚血の所見は認められなかった。アセチルサリチル酸（324 mg 単回投与）と酸素（鼻カニューレで毎分 2 L）による治療が行われた。この事象は発現約 40 時間後（投与 3 日目）に消失し、被験者は予定どおり試験を完了した。この事象は治験担当医師に軽度と評価され、バンデタニブと関連がある可能性ありと判定された。

試験期間を通して、17 例（100.0%）に有害事象が発現し、14 例（82.4%）はミダゾラム単独投与期、6 例（37.5%）はバンデタニブ単独投与期、16 例（100.0%）は併用投与期の発現であった。

17 例（100.0%）で 28 件の鎮静が、両投与期のミダゾラム投与時に発現した。これはミタゾラムの薬理作用による予測された事象である。

頻度の高かった有害事象は接触性皮膚炎 4 例（23.5%、ミダゾラム単独投与期 2 例、バンデタニブ単独投与期 2 例）、腹部不快感 3 例（17.6%、バンデタニブ単独投与期 2 例、併用投与期 1 例）であった。本試験でのすべての有害事象は、軽度又は中等度であった。

平均血清クレアチニン値が第 2 期のバンデタニブ単独投与期に 86 μmol/L（投与開始前日）から 109 μmol/L（投与 3 日目）にわずかに上昇したが、8 日目にはベースラインに近い 93 μmol/L まで回復した。第 1 期（ミダゾラム単独）では平均血清クレアチニン値は、86 μmol/L（投与開始前日）から 89 μmol/L（投与 3 日目）と安定していた。

試験期間を通じてバイタルサインの平均値又は中央値において臨床的に意味のある変化及び傾向は認められず、個々の被験者のバイタルサインも安定していた。

QTcF の平均値の延長が第 2 期のバンデタニブ単独投与 4 時間後から投与 5 日目にかけて認められたが、8 日目には回復した。投与開始日の平均 QTcF の延長は 15 ms（投与 8 時間後）で最大の延長は投与 2 日目の 33 ms であった。2 日目及び 3 日目には平均心室拍動数のわずかな減少とともに、平均 QT 及び QTcB に同様の延長が認められた。

2.25.2.4 結論

- バンデタニブの併用投与は、ミダゾラムの薬物動態パラメータに影響を与えなかった。
- ミダゾラムの併用投与後のバンデタニブの薬物動態パラメータは他試験の成績と一致していた。
- バンデタニブ 800 mg 及びミダゾラム 7.5 mg の併用投与時の忍容性は良好であった。
- バンデタニブ投与後に心電図の変化に関連する重篤な有害事象が 1 例に認められたが、死亡、有害事象による中止、重度の有害事象はなかった。
- 平均血清クレアチニン値がバンデタニブ単独投与の期間で 86 μmol/L（投与開始前日）から 109 μmol/L（3 日目）に上昇した。
- QTcF の平均値の延長がバンデタニブ単独投与期の投与 4 時間後から投与 5 日目にかけて認められた。

2.26 NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（ペメトレキセド併用との比較）（D4200C00036 試験）

2.26.1 試験方法

試験方法の概略を表 226に示した。

表 226 試験方法の概略（D4200C00036 試験）

項目	内容
治験の課題	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
治験の目的（主要目的）	一次抗癌療法（術後補助療法は含まない）が奏効しなかった局所進行/転移性（ⅢB/Ⅳ期）NSCLC 患者を対象に無増悪生存期間（PFS）の延長についてバンデタニブ（ZD6474）とペメトレキセドとの併用と、プラセボとペメトレキセドとの併用を比較検討する。
治験デザイン	無作為化、プラセボ対照、2 群並行群間、二重盲検
対象	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
症例数	計画時：510 例（1 群 255 例）以上 割付例数：534 例（バンデタニブ 100 mg+ペメトレキセド併用群：256 例、ペメトレキセド単独群：278 例）
治験薬	被験薬：バンデタニブ 100 mg 錠及びそのプラセボ 併用薬：ペメトレキセド 500 mg/m^2
用法・用量	バンデタニブ 100 mg を 1 日 1 回 1 錠、毎朝できるだけ同じ時刻に経口投与に加え、ペメトレキセドは 21 日ごとに 1 回 10 分間以上かけて静脈内投与した。
投与期間	21 日間を 1 サイクルとし、ペメトレキセドの投与は最大 6 サイクルまでとした。ペメトレキセドの 6 サイクル投与終了後も、バンデタニブ/プラセボ単独療法を継続した。治験薬治療によるベネフィットが得られており、病勢進行の徴候がなく、他の中止基準に該当しない限り、治療継続可能とした。
評価項目	有効性： 主要評価項目： • 無増悪生存期間（PFS） 副次的評価項目： • 全生存期間（OS） • 客観的奏効率（ORR）、病勢コントロール率（DCR）及び奏効期間（DOR） • 疾患関連症状（LCSS） • LCSS による疾患関連症状が悪化するまでの期間（TDS） 薬物動態： • バンデタニブの母集団薬物動態 • 個々の患者で予測されるバンデタニブの血漿中濃度 安全性： 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図

表 226　試験方法の概略（D4200C00036 試験）

項目	内容
解析方法	有効性： 主要な解析実施時には 2 つの解析対象集団（全患者集団及び全女性患者集団）を用いた。PFS 及び OS を除く全解析には名義的有意水準として両側 2.5%を用いた。PFS、OS 及び TDS の解析にはログランク検定を用いた。ORR 及び DCR の解析にはロジスティック回帰を用いた。 安全性： 安全性及び忍容性はすべての患者から収集した有害事象、臨床検査データ、バイタルサイン及び心電図変化について評価した。有害事象は被験者ごとに一覧表を作成し、投与群ごとに要約した。
治験実施施設	21 カ国 118 施設
治験期間	2007 年 1 月 9 日～2008 年 9 月 5 日（データカットオフ日）

2.26.2　試験成績

2.26.2.1 症例の内訳

スクリーニング例は 687 例でうち 534 例が無作為割付され（256 例がバンデタニブ併用群〔バンデタニブ 100 mg＋ペメトレキセド併用群〕、278 例がペメトレキセド単独群〔プラセボ＋ペメトレキセド併用群〕）、うち 533 例（バンデタニブ併用群 256 例、ペメトレキセド単独群 277 例）に治験薬が投与された。

無作為割付された 534 例全てが有効性の解析対象集団である FAS に含まれたが、ペメトレキセド単独群の 1 例は治験薬が投与されなかったため、安全性解析対象集団から除外された。また、ペメトレキセド単独群に割付けられた 4 例が誤ってバンデタニブを投与されたため、安全性解析対象集団としてはバンデタニブ併用群に含めた。

データカットオフ時点（2008 年 9 月 5 日）で治験薬を継続していた患者は、バンデタニブ併用群で 30 例（11.7%）、ペメトレキセド単独群で 23 例（8.3%）であった。

FAS の人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 227に示した。人口統計学的及び他の基準値の特性は両投与群でほぼ同じであった。人種別では白人が 77.7%を占め、性別においては男性（61.8%）が女性（38.2%）よりも多かった。

表 227　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

		バンデタニブ 100 mg + ペメトレキセド 256 例	プラセボ+ ペメトレキセド 278 例	合計 534 例
年齢（歳）	平均	58.7	60.2	59.4
	標準偏差	9.95	9.50	9.73
	範囲	28～82	35～83	28～83
年齢 例数 (%)	65 歳未満	189 (73.8)	181 (65.1)	370 (69.3)
	65 歳以上 75 歳未満	52 (20.3)	80 (28.8)	132 (24.7)

表 227　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

		バンデタニブ 100 mg + ペメトレキセド 256 例	プラセボ+ ペメトレキセド 278 例	合計 534 例
	75 歳以上	15 (5.9)	17 (6.1)	32 (6.0)
性別	男性	159 (62.1)	171 (61.5)	330 (61.8)
例数 (%)	女性	97 (37.9)	107 (38.5)	204 (38.2)
人種	白人	197 (77.0)	218 (78.4)	415 (77.7)
例数 (%)	黒人	8 (3.1)	3 (1.1)	11 (2.1)
	東洋人	28 (10.9)	34 (12.2)	62 (11.6)
	その他	23 (9.0)	23 (8.3)	46 (8.6)
体重（kg）	合計	256	277	534
	平均	72.0	70.3	71.1
	標準偏差	15.86	16.05	15.96
	範囲	39～119	39～154	39～154
身長（cm）	平均	167.4	166.7	167.0
	標準偏差	9.75	9.49	9.61
	範囲	142～191	142～190	142～191
NSCLC 治療歴	放射線療法	104 (40.6)	110 (39.6)	214 (40.1)
例数 (%)	化学療法	250 (97.7)	271 (97.5)	521 (97.6)
	免疫/内分泌療法	3 (1.2)	8 (2.9)	11 (2.1)
	その他の全身抗癌療法	25 (9.8)	32 (11.5)	57 (10.7)
化学療法歴	合計	250 (97.7)	271 (97.5)	521 (97.6)
例数 (%)	1 レジメン	217 (84.8)	240 (86.3)	457 (85.6)
	2 レジメン	32 (12.5)	30 (10.8)	62 (11.6)
	3 レジメン	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
WHO PS	0	104 (40.6)	113 (40.7)	217 (40.6)
例数 (%)	1	132 (51.6)	151 (54.3)	283 (53.0)
	2	18 (7.0)	13 (4.7)	31 (5.8)
	3	0	0	0
	4	0	0	0
	データなし	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (0.6)
病期	IIIB	37 (14.5)	46 (16.5)	83 (15.5)
例数 (%)	IV	219 (85.5)	232 (83.5)	451 (84.5)
	その他	0	0	0
組織型	腺癌(NOS)	148 (57.8)	173 (62.2)	321 (60.1)
例数 (%)	腺癌：細気管支肺胞上皮癌	7 (2.7)	8 (2.9)	15 (2.8)
	腺扁平上皮癌	5 (2.0)	4 (1.4)	9 (1.7)
	扁平上皮癌(NOS)	54 (21.1)	60 (21.6)	114 (21.3)
	大細胞癌 (NOS)	15 (5.9)	13 (4.7)	28 (5.2)
	その他	27 (10.5)	20 (7.2)	47 (8.8)
喫煙歴	非喫煙者 [a]	57 (22.3)	54 (19.4)	111 (20.8)

表 227 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

		バンデタニブ 100 mg + ペメトレキセド 256 例	プラセボ+ ペメトレキセド 278 例	合計 534 例
例数 (%)	喫煙者	199 (77.7)	224 (80.6)	423 (79.2)
	元喫煙者 [b]	134 (52.3)	164 (59.0)	298 (55.8)
	非常習喫煙者 [c]	3 (1.2)	4 (1.4)	7 (1.3)
	常習喫煙者 [d]	62 (24.2)	56 (20.1)	118 (22.1)

a 非喫煙者＝生涯でタバコ 20 g 以上を吸ったことがない被験者
b 元喫煙者＝365 日以上前に喫煙をやめた被験者
c 非常習喫煙者＝1 日当たりの喫煙が 1 本未満
d 常習喫煙者＝1 日当たりの喫煙が 1 本以上
D4200C00036 試験の治験総括報告書 表 12、表 13、表 14、表 16、表 17、表 18、表 19 及び表 20 から引用

併用薬は進行 NSCLC 患者に対して処方される代表的な薬剤であり、多くの種類の薬剤が投与されていたが、両投与群間でこれらの種類及び使用頻度に大きな違いはなく、有効性及び安全性の結果に影響を及ぼさないと考えられた。

2.26.2.2 有効性の結果

主要評価項目である PFS、並びに副次的評価項目である OS 及び ORR の結果を表 228に示した。

PFS について、統計学的に有意差は認められなかったが、ペメトレキセド単独群に比べてバンデタニブ併用群では延長傾向が認められた（ハザード比 0.86、97.58%信頼区間 0.69～1.06、両側 p 値=0.1075）。PFS の中央値は、バンデタニブ併用群で 17.6 週、ペメトレキセド単独群で 11.9 週であった。Kaplan-Meier 法を用いて 6 カ月時点で無増悪である患者の割合を算出したところ、バンデタニブ併用群で 29.6%、ペメトレキセド単独群で 22.8%であった。

なお、2 つの主要解析集団（全患者集団及び全女性患者集団）で PFS の結果に差はなかった。

サブグループ解析のフォレストプロットの評価、及び検定で有意な交互作用が認められなかったことから、PFS におけるバンデタニブ併用の効果はサブグループにより大きく異なることはないと考えられたが、扁平上皮癌を有する患者では同様の効果が得られない可能性が示唆された。

OS についても、統計学的に有意差は認められなかったが、ペメトレキセド単独群に比べてバンデタニブ併用群では延長傾向が認められた（ハザード比 0.86、97.54%信頼区間 0.65～1.13、両側 p 値=0.2190）。OS の中央値は、バンデタニブ併用群で 10.5 カ月、ペメトレキセド単独群で 9.2 カ月であった。Kaplan-Mieir 法による 1 年時点での生存率は、バンデタニブ併用群で 42.2%、ペメトレキセド単独群で 42.9%であった。

ORR については、バンデタニブ併用群では、ドセタキセル単独群と比較して統計学的に有意な増加が認められた（オッズ比 2.75、97.5%信頼区間 1.49～5.08、両側 p 値=0.0002）。

表 228 有効性の結果（FAS）

評価項目 / 投与群	例数及び治療成績		治療効果（バンデタニブ vs プラセボ）		
無増悪生存期間（PFS）	例数	PFS 中央値	ハザード比 [a]	97.58%信頼区間	p 値

表 228 有効性の結果（FAS）

評価項目 / 投与群	例数及び治療成績		治療効果（バンデタニブ vs プラセボ）		
無増悪生存期間（PFS）	例数	PFS 中央値	ハザード比 [a]	97.58%信頼区間	p 値
バンデタニブ 100 mg + ペメトレキセド	256	17.6 週	0.86	0.69, 1.06	0.1075
プラセボ＋ペメトレキセド	278	11.9 週			
全生存期間（OS）	例数	生存期間中央値	ハザード比 [a]	97.54%信頼区間	p 値
バンデタニブ 100 mg + ペメトレキセド	256	10.5 カ月	0.86	0.65, 1.13	0.2190
プラセボ＋ペメトレキセド	278	9.2 カ月			
客観的奏効率（ORR）[b]	例数	客観的奏効率	オッズ比 [c]	97.5%信頼区間	p 値
バンデタニブ 100 mg + ペメトレキセド	256	19.1%	2.75	1.49, 5.08	0.0002
プラセボ＋ペメトレキセド	278	7.9%			

a ハザード比<1 のとき、バンデタニブ併用により有意に延長。解析は投与群を単一因子としてログランク検定を用いて実施
b 客観的奏効率＝完全奏効＋部分奏効
c オッズ比>1 のとき、バンデタニブ併用により増加。解析は投与群を単一因子としてロジスティック回帰モデルを用いて実施

D4200C00036 試験の治験総括報告書 表 S2 から引用

2.26.2.3 母集団薬物動態解析及び母集団薬物動態／薬力学解析の結果

本試験から得た NSCLC 患者 248 例において測定された血漿中バンデタニブ濃度及び QTc 値を、本試験と同様の試験デザインで実施された第Ⅲ相臨床試験（試験 32、バンデタニブ 100 mg とドセタキセルの第Ⅲ相併用療法試験）から得た NSCLC 患者 331 例の血漿中バンデタニブ濃度及び QTc 値と併合し、母集団薬物動態解析及び母集団薬物動態／薬力学解析を行った（2.11.2.3項を参照）。

2.26.2.4 安全性の結果

(a) 有害事象

有害事象の分類別発現例数を表 229に示した。ほぼ全ての症例で有害事象が報告され、発現率は両投与群でほぼ同じであったが、死亡に至る重篤な有害事象、CTCAE グレード 3 以上の有害事象、治験薬投与中止に至る有害事象のいずれにおいてもバンデタニブ併用群で高かった。

表 229 有害事象の分類別発現例数（安全性解析対象集団）

有害事象の分類 例数（%）[a]	バンデタニブ 100 mg ＋ペメトレキセド 260 例	プラセボ＋ ペメトレキセド 273 例	合計 533 例
全有害事象	250 (96.2)	264 (96.7)	514 (96.4)

表 229　有害事象の分類別発現例数（安全性解析対象集団）

有害事象の分類 例数（%）[a]	バンデタニブ 100 mg ＋ペメトレキセド 260 例	プラセボ＋ ペメトレキセド 273 例	合計 533 例
バンデタニブ/プラセボとの因果関係ありと判定された有害事象[b]	192 (73.8)	176 (64.5)	368 (69.0)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	136 (52.3)	133 (48.7)	269 (50.5)
重篤な有害事象（死亡を含む）	84 (32.3)	94 (34.4)	178 (33.4)
死亡に至る重篤な有害事象	14 (5.4)	12 (4.4)	26 (4.9)
その他の重要な有害事象	0	0	0
有害事象によるバンデタニブ/プラセボ投与中止	41 (15.8)	31 (11.4)	72 (13.5)
有害事象によるペメトレキセド投与中止	26 (10.0)	25 (9.2)	51 (9.6)
有害事象によるバンデタニブ/プラセボ減量	3 (1.2)	4 (1.5)	7 (1.3)

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　治験担当医師による判定
D4200C00036 試験の治験総括報告書 表 47 から引用

主な有害事象（発現率 10%超）を表 230に示した。バンデタニブ併用群で発現率が高かった有害事象（ペメトレキセド単独群との発現率の差が 5%超）は、発疹（バンデタニブ併用群 38.1%、ペメトレキセド単独群 26.4%）、下痢（同 26.2%、18.3%）、及び高血圧（同 11.5%、2.9%）であった。ペメトレキセド単独群で発現率が高かった有害事象は（バンデタニブ併用群との発現率の差が 5%超）、疲労（バンデタニブ併用群 38.5%、ペメトレキセド単独群 45.4%）、悪心（同 28.8%、37.4%）、嘔吐（同 15.4%、22.3%）、貧血（同 8.1%、22.0%）、発熱（同 11.5%、17.2%）及び無力症（同 10.8%、16.5%）であった。

表 230　有害事象の要約（発現率>10%）（安全性解析対象集団）

器官別大分類 　基本語 例数（%）[a]	バンデタニブ 100 mg ＋ペメトレキセド 260 例	プラセボ＋ ペメトレキセド 273 例	合計 533 例
有害事象発現例数（%）	250 (96.2)	264 (96.7)	514 (96.4)
胃腸障害	173 (66.5)	179 (65.6)	352 (66.0)
悪心	75 (28.8)	102 (37.4)	177 (33.2)
下痢	68 (26.2)	50 (18.3)	118 (22.1)
便秘	52 (20.0)	54 (19.8)	106 (19.9)
嘔吐	40 (15.4)	61 (22.3)	101 (18.9)
皮膚および皮下組織障害	170 (65.4)	136 (49.8)	306 (57.4)
発疹	99 (38.1)	72 (26.4)	171 (32.1)
そう痒症	28 (10.8)	40 (14.7)	68 (12.8)
全身障害および投与局所様態	154 (59.2)	190 (69.6)	344 (64.5)
疲労	100 (38.5)	124 (45.4)	224 (42.0)
発熱	30 (11.5)	47 (17.2)	77 (14.4)

表 230　有害事象の要約（発現率>10%）（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 例数（%）[a]	バンデタニブ 100 mg ＋ペメトレキセド 260 例	プラセボ＋ ペメトレキセド 273 例	合計 533 例
無力症	28 (10.8)	45 (16.5)	73 (13.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	137 (52.7)	155 (56.8)	292 (54.8)
咳嗽	65 (25.0)	59 (21.6)	124 (23.3)
呼吸困難	55 (21.2)	65 (23.8)	120 (22.5)
筋骨格系および結合組織障害	90 (34.6)	110 (40.3)	200 (37.5)
背部痛	26 (10.0)	30 (11.0)	56 (10.5)
代謝および栄養障害	79 (30.4)	96 (35.2)	175 (32.8)
食欲不振	56 (21.5)	65 (23.8)	121 (22.7)
神経系障害	78 (30.0)	91 (33.3)	169 (31.7)
頭痛	28 (10.8)	39 (14.3)	67 (12.6)
精神障害	63 (24.2)	55 (20.1)	118 (22.1)
不眠症	34 (13.1)	27 (9.9)	61 (11.4)
血管障害	49 (18.8)	44 (16.1)	93 (17.4)
高血圧	30 (11.5)	8 (2.9)	38 (7.1)
血液およびリンパ系障害	47 (18.1)	89 (32.6)	136 (25.5)
好中球減少症	23 (8.8)	31 (11.4)	54 (10.1)
貧血	21 (8.1)	60 (22.0)	81 (15.2)

a　有害事象発現例数（%）は、器官別大分類別で発現率の高い順に示し、各器官別大分類内では基本語別に発現率の高い順に示す （実際の投与内容に基づいて、バンデタニブ併用群での発現率を優先した）。
同一症例がある器官別大分類内で複数の基本語の有害事象を発現した場合、同一の基本語に対しては複数回発現しても 1 例として集計した。
D4200C00036 試験の治験総括報告書 表 48 から引用

(i)　死亡に至る重篤な有害事象

死亡に至る重篤な有害事象の要約を表 231に示した（明らかに病勢進行によるものは含まれていない）。死亡に至る重篤な有害事象はバンデタニブ併用群で 14 例（5.4%）、ペメトレキセド単独群で 12 例（4.4%）に認められた。バンデタニブ併用群で最も多く報告された死亡に至った重篤な有害事象は、呼吸不全（バンデタニブ併用群 1.2%、ペメトレキセド単独群 0%）及び肺炎（同 1.2%、0.7%）であり、それ以外は各基本語で 1 又は 2 例の発現であった。

表 231　死亡に至る重篤な有害事象の要約（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 例数（%）[a]	バンデタニブ 100 mg ＋ペメトレキセド 260 例	プラセボ＋ ペメトレキセド 273 例
死亡に至る重篤な有害事象発現例数	14 (5.4)	12 (4.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (3.1)	4 (1.5)
呼吸不全	3 (1.2)	0

表 231　死亡に至る重篤な有害事象の要約（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 例数（%）[a]	バンデタニブ 100 mg ＋ペメトレキセド 260 例	プラセボ＋ ペメトレキセド 273 例
喀血	2 (0.8)	2 (0.7)
呼吸困難	1 (0.4)	1 (0.4)
肺塞栓症	1 (0.4)	1 (0.4)
肺水腫	1 (0.4)	0
呼吸窮迫	0	1 (0.4)
感染症および寄生虫症	4 (1.5)	4 (1.5)
肺炎	3 (1.2)	2 (0.7)
下気道感染	1 (0.4)	0
肺感染	0	1 (0.4)
敗血症性ショック	0	1 (0.4)
心臓障害	1 (0.4)	3 (1.1)
心不全	1 (0.4)	0
急性心筋梗塞	0	1 (0.4)
心停止	0	1 (0.4)
心筋梗塞	0	1 (0.4)
全身障害および投与局所様態	1 (0.4)	1 (0.4)
死亡	1 (0.4)	0
臓器不全	0	1 (0.4)
血液およびリンパ系障害	1 (0.4)	0
血小板減少症	1 (0.4)	0
神経系障害	1 (0.4)	0
脳血管発作	1 (0.4)	0

a　有害事象発現例数（%）は、器官別大分類別で発現率の高い順に示し、各器官別大分類内では基本語別に発現率の高い順に示す。（なお実際の投与内容に基づき、バンデタニブ併用群での発現率をペメトレキセド単独群での発現率より優先している。）

同一症例が同一器官別大分類で複数の基本語に集計されることがある。
同一症例で死亡に至る重篤な有害事象が複数発現した場合、各基本語に関して 1 例として集計した。
D4200C00036 試験の治験総括報告書 表 52 から引用

(ii)　重篤な有害事象（死亡例を含む）

死亡例を含む重篤な有害事象（発現率 2%超）を表 232に示した。重篤な有害事象は合計 178 例（33.4%）に認められ、バンデタニブ併用群 84 例（32.3%）、ペメトレキセド単独群 94 例（34.4%）に認められた。発現率が高かったのは、呼吸困難（バンデタニブ併用群 3.1%、ペメトレキセド単独群 3.7%）、肺塞栓症（同 1.2%、2.2%）、肺炎（同 2.7%、3.7%）、嘔吐（同 1.2%、2.2%）、発熱（同 2.7%、1.1%）、疲労（同 0.4%、2.2%）及び貧血（同 0.8%、2.6%）であった。

表 232 重篤な有害事象の要約（発現率>2%）（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 例数（%）[a]	バンデタニブ 100 mg ＋ペメトレキセド 260 例	プラセボ＋ ペメトレキセド 273 例
重篤な有害事象発現例数（%）	84 (32.3)	94 (34.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	24 (9.2)	31 (11.4)
呼吸困難	8 (3.1)	10 (3.7)
肺塞栓症	3 (1.2)	6 (2.2)
感染症および寄生虫症	17 (6.5)	20 (7.3)
肺炎	7 (2.7)	10 (3.7)
胃腸障害	16 (6.2)	13 (4.8)
嘔吐	3 (1.2)	6 (2.2)
全身障害および投与局所様態	11 (4.2)	12 (4.4)
発熱	7 (2.7)	3 (1.1)
疲労	1 (0.4)	6 (2.2)
血液およびリンパ系障害	8 (3.1)	18 (6.6)
貧血	2 (0.8)	7 (2.6)

a 有害事象発現例数（%）は、器官別大分類別で発現率の高い順に示し、各器官別大分類内では基本語別に発現率の高い順に示す。（なお実際の投与内容に基づき、バンデタニブ併用群での発現率をペメトレキセド単独群での発現率より優先している。）

同一症例が同一器官別大分類で複数の基本語に集計されることはあるが、同一基本語に関しては複数回発現しても 1 例として集計した。

D4200C00036 試験の治験総括報告書 表 53 から引用

(iii) 治験薬投与中止に至る有害事象

有害事象によるバンデタニブ/プラセボの中止例（発現率 1%超）を表 233に示した。バンデタニブ/プラセボの投与中止に至る有害事象は合計 72 例（13.5%）に認められ、バンデタニブ併用群 41 例（15.8%）、ペメトレキセド単独群 31 例（11.4%）に認められた。発現率が高かったものは、発疹（バンデタニブ併用群 2.7%、ペメトレキセド単独群 0%）、血小板減少症（同 1.2%、0.4%）、肺炎（同 0.8%、1.5%）及び嘔吐（同 0%、1.1%）であった。

表 233 有害事象によるバンデタニブ/プラセボ中止例の要約（発現率>1%）（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 例数（%）[a]	バンデタニブ 100 mg ＋ペメトレキセド 260 例	プラセボ＋ ペメトレキセド 273 例	合計 533 例
中止に至る有害事象発現例数[b]	41 (15.8)	31 (11.4)	72 (13.5)
皮膚および皮下組織障害	12 (4.6)	1 (0.4)	13 (2.4)
発疹	7 (2.7)	0	7 (1.3)
胃腸障害	4 (1.5)	8 (2.9)	12 (2.3)
嘔吐	0	3 (1.1)	3 (0.6)

表 233 有害事象によるバンデタニブ/プラセボ中止例の要約（発現率>1%）（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 例数（%）[a]	バンデタニブ 100 mg ＋ペメトレキセド 260 例	プラセボ＋ ペメトレキセド 273 例	合計 533 例
血液およびリンパ系障害	4 (1.5)	5 (1.8)	9 (1.7)
血小板減少症	3 (1.2)	1 (0.4)	4 (0.8)
感染症および寄生虫症	3 (1.2)	5 (1.8)	8 (1.5)
肺炎	2 (0.8)	4 (1.5)	6 (1.1)

a 有害事象発現例数（%）は、器官別大分類別で発現率の高い順に示し、各器官別大分類内では基本語別に発現率の高い順に示す。（なお実際の投与内容に基づき、バンデタニブ併用群での発現率をペメトレキセド単独群での発現率より優先している。）
同一症例が同一器官別大分類で複数の基本語に集計されることはあるが、同一基本語に関しては複数回発現しても 1 例として集計した。
同一症例で中止に至る有害事象が複数発現した場合、各基本語に関して 1 例として集計した。
b バンデタニブ/プラセボの投与を完全に中止して対処
D4200C00036 試験の治験総括報告書 表 54 から引用

(iv) その他の安全性所見

ペメトレキセド単独群に比べて、バンデタニブ併用群で出血性、静脈血栓性並びに塞栓性、及び心虚血性の事象の発現率が高くなることはなかった。喀血は、進行性 NSCLC 患者では発現することが知られている事象であるが、バンデタニブ併用群で 14 例（5.4%）、ペメトレキセド単独群で 19 例（7.0%）に認められた。組織型が扁平上皮癌の患者では、非扁平上皮癌の患者に比べて、いずれの投与群においても喀血の発現率は高かった。喀血の発現率は、群間比較ではバンデタニブ併用群の方がペメトレキセド単独群より低かった。動脈血栓塞栓性の事象の報告例は少なかった。バンデタニブ併用群の 4 例で脳血管虚血性の事象が認められ（ペメトレキセド単独群ではなし）、うち 1 例は血小板減少症により死亡した。いずれの投与群においても各 1 例で ILD が発現したが、ILD による死亡例はなかった。QTc 延長の発現率は 1%未満であり、QTc 延長が確認された症例はすべて無症候性であった。なお、バンデタニブ併用群の 1 例で治験実施計画書で定義した QTc 延長が認められた。

(b) 臨床検査

有害事象として報告された蛋白尿は、バンデタニブ併用群で 8 例（3.1%）、ペメトレキセド単独群で 3 例（1.1%）に認められた。ネフローゼ症候群の報告例はなかった。尿検査における蛋白尿の発現率はバンデタニブ併用群で 55.0%であり、ペメトレキセド単独群（28.9%）に比べて高かったが、腎臓関連の有害事象の発現率がバンデタニブ併用群で高くなることはなかった。ヘモグロビンの中央値はバンデタニブ併用群の方が高かった。また、バンデタニブ併用群では、ペメトレキセド単独群に比べて、ALT 上昇の発現率が高かったが（バンデタニブ併用群 14.6%、ペメトレキセド単独群 8.4%）、臨床的に問題となるものはなかった。

2.26.2.5 結論

一次抗癌療法が無効となった局所進行/転移性 NSCLC 患者に対して、バンデタニブ 100 mg＋ペメトレキセド併用療法は、ペメトレキセド単独療法と比較して、統計学的に有意に ORR、DCR、TDS（LCSS トータルスコアによる）及び PRO の経時的変化における改善を認め、PFS 及び OS においても数値的に延長傾向が認められた。

バンデタニブ 100 mg＋ペメトレキセド併用療法の忍容性は概ね良好であり、ペメトレキセドの投与状況に及ぼす影響はなかった。バンデタニブ 100 mg＋ペメトレキセド併用療法の安全性プロファイルは、これまでの臨床試験における安全性プロファイルとほぼ同様であった。

2.27 NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（エルロチニブとの比較）（D4200C00057 試験）

2.27.1 試験方法

試験方法の概略を表 234に示した。

表 234 試験方法の概略（D4200C00057 試験）

項目	内容
治験の課題	1 レジメン以上の化学療法が奏効しなかった局所進行又は転移性（ⅢB/Ⅳ期）NSCLC 患者を対象に ZD6474（バンデタニブ）の有効性をエルロチニブ（タルセバ™）と比較検討する国際多施設共同無作為化二重盲検並行群間第Ⅲ相試験
治験の目的（主要目的）	一次又は二次抗癌療法が奏効しなかった局所進行/転移性の NSCLC 患者を対象に無増悪生存期間（PFS）の延長についてバンデタニブとエルロチニブ（タルセバ™）を比較検討する。
治験デザイン	無作為化、ダブルダミー、2 群並行群間、二重盲検
対象	1 レジメン以上の化学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
症例数	計画時：1150 例（1 群 575 例）以上 割付例数：1240 例（バンデタニブ 300 mg 群：623 例、エルロチニブ群：617 例）
治験薬	被験薬：バンデタニブ 100 mg 錠、300 mg 錠及びそのプラセボ錠 対照薬：エルロチニブ 25 mg 錠、100 mg 錠及び 150 mg 錠及びそのプラセボ錠
用法・用量	バンデタニブ 300 mg（＋エルロチニブのマッチングプラセボ錠）、又はエルロチニブ 150 mg（＋バンデタニブのマッチングプラセボ錠）を 1 日 1 回経口投与する。
投与期間	治験薬治療によるベネフィットが得られており、病勢進行の徴候がなく、他の中止基準に該当しない限り、治療継続可能とした。
評価項目	有効性： 主要評価項目： • 無増悪生存期間（PFS） 副次的評価項目： • 全生存期間（OS） • 客観的奏効率（ORR） • 病勢コントロール率（DCR） • 奏効期間（DOR） • 疼痛、呼吸困難及び咳嗽に関する疾患関連症状が悪化するまでの期間（TDS） 薬物動態： • バンデタニブの母集団薬物動態 安全性： • 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図
解析方法	有効性： 全解析には名義的有意水準として両側 5%を用いるが、主要評価項目の PFS、及び副次的評価項目の OS については 1 回の中間解析を行うため、名義的有意水準を両側約 4.88%に調整して解析を行った。 PFS、OS、TDS 及び TDPS の解析にはログランク検定を用いた。ORR 及び DCR の解析にはロジスティック回帰を用いた。 安全性：

表 234 試験方法の概略（D4200C00057 試験）

項目	内容
	安全性及び忍容性はすべての患者から収集した有害事象、臨床検査データ、バイタルサイン及び心電図変化について評価した。有害事象は被験者ごとに一覧表を作成し、投与群ごとに要約した。
治験実施施設	22 カ国 171 施設
治験期間	2006 年 8 月 24 日～2008 年 9 月 26 日（データカットオフ日）

2.27.2 試験成績

2.27.2.1 症例の内訳

スクリーニング例は 1574 例で、うち 1240 例が無作為割付され（バンデタニブ 300 mg 投与群〔バンデタニブ投与群〕623 例、エルロチニブ 150 mg 投与群〔エルロチニブ投与群〕617 例）、うち 1237 例（バンデタニブ投与群 623 例、エルロチニブ投与群 614 例）に治験薬が投与された。無作為割付された 1240 例全例が有効性の解析対象集団である FAS に含まれたが、エルロチニブ投与群 3 例は治験薬が投与されなかったため、安全性解析対象集団から除外された。データカットオフ時点（2008 年 9 月 26 日）で治験薬を継続していた被験者は、バンデタニブ投与群 31 例（5%）、エルロチニブ投与群 34 例（5.5%）であった。

FAS の人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 235に示した。人口統計学的及び他の基準値の特性は両投与群で概ね類似していた。人種別では白人が 63.6%を占め、性別では男性（62.4%）が女性（37.6%）よりも多かった。

表 235 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

		バンデタニブ 300 mg 623 例	エルロチニブ 150 mg 617 例	合計 1240 例
年齢 (歳)	平均	60.4	60.8	60.6
	標準偏差	10.56	10.17	10.37
	範囲	26～92	26～85	26～92
年齢 例数 (%)	65 歳未満	400 (64.2)	389 (63.0)	789 (63.6)
	65 歳以上 75 歳未満	165 (26.5)	170 (27.6)	335 (27.0)
	75 歳以上	58 (9.3)	58 (9.4)	116 (9.4)
性別 例数 (%)	男性	381 (61.2)	393 (63.7)	774 (62.4)
	女性	242 (38.8)	224 (36.3)	466 (37.6)
人種 例数 (%)	白人	401 (64.4)	388 (62.9)	789 (63.6)
	黒人	12 (1.9)	12 (1.9)	24 (1.9)
	東洋人	202 (32.4)	207 (33.5)	409 (33.0)
	その他	8 (1.3)	10 (1.6)	18 (1.5)
体重（kg）	平均	68.1	67.1	67.6
	標準偏差	15.72	15.64	15.68
	範囲	34～145	26～131	26～145

表 235　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

		バンデタニブ 300 mg 623 例	エルロチニブ 150 mg 617 例	合計 1240 例
身長（cm）	合計	609	607	1216
	平均	166.6	166.4	166.5
	標準偏差	9.53	9.90	9.71
	範囲	140～200	139～195	139～200
NSCLC 治療歴 例数 (%)	放射線療法	270 (43.3)	275 (44.6)	545 (44.0)
	化学療法	623 (100.0)	616 (99.8)	1239 (99.9)
	免疫/内分泌療法	12 (1.9)	14 (2.3)	26 (2.1)
	その他の全身抗癌療法	23 (3.7)	25 (4.1)	48 (3.9)
化学療法歴 例数 (%)	合計	623 (100.0)	616 (99.8)	1239 (99.9)
	1 レジメン	404 (64.8)	390 (63.2)	794 (64.0)
	2 レジメン	211 (33.9)	217 (35.2)	428 (34.5)
	3 レジメン	8 (1.3)	9 (1.5)	17 (1.4)
WHO PS 例数 (%)	0	194 (31.1)	179 (29.0)	373 (30.1)
	1	363 (58.3)	358 (58.0)	721 (58.2)
	2	65 (10.4)	77 (12.5)	142 (11.5)
	3	0	0	0
	4	0	0	0
	データなし	1 (0.2)	3 (0.5)	4 (0.3)
病期 例数 (%)	IIIB	106 (17.0)	98 (15.9)	204 (16.5)
	IV	517 (83.0)	519 (84.1)	1036 (83.5)
	その他	0	0	0
組織型 例数 (%)	合計	621 (99.7)	617 (100.0)	1238 (99.8)
	腺癌(NOS)	371 (59.6)	329 (53.3)	700 (56.5)
	腺癌：細気管支肺胞上皮癌	21 (3.4)	20 (3.2)	41 (3.3)
	腺扁平上皮癌	7 (1.1)	10 (1.6)	17 (1.4)
	扁平上皮癌(NOS)	129 (20.7)	143 (23.2)	272 (21.9)
	大細胞癌 (NOS)	36 (5.8)	49 (7.9)	85 (6.9)
	その他	57 (9.1)	66 (10.7)	123 (9.9)
喫煙歴 例数 (%)	非喫煙者 [a]	130 (20.9)	145 (23.5)	275 (22.2)
	喫煙者	493 (79.1)	472 (76.5)	965 (77.8)
	元喫煙者 [b]	359 (57.6)	344 (55.8)	703 (56.7)
	非常習喫煙者 [c]	9 (1.4)	8 (1.3)	17 (1.4)
	常習喫煙者 [d]	125 (20.1)	120 (19.4)	245 (19.8)

a　非喫煙者＝生涯でタバコ 20 g 以上を吸ったことがない被験者
b　元喫煙者＝365 日以上前に喫煙をやめた被験者
c　非常習喫煙者＝1 日当たりの喫煙が 1 本未満
d　常習喫煙者＝1 日当たりの喫煙が 1 本以上
D4200C00057 試験の治験総括報告書表 13、表 14、表 15、表 17、表 18、表 19、表 20 及び表 21 から引用

併用薬は進行 NSCLC 患者に対して処方される代表的な薬剤であり、多くの種類の薬剤が投与されていたが、両投与群間でこれらの種類及び使用頻度に大きな違いはなく、有効性及び安全性の結果に影響を及ぼさないと考えられた。

2.27.2.2 有効性の結果

主要評価項目である PFS、並びに副次的評価項目である OS 及び ORR の結果を表 236に示した。

PFS 及び OS ともに両投与群間で統計学的有意差は認められなかった（PFS：ハザード比 0.98、95.22%信頼区間 0.87～1.10、両側 p 値=0.7214、OS：ハザード比 1.01、95.08%信頼区間 0.89～1.16、両側 p 値=0.8303）。PFS の中央値は、バンデタニブ投与群で 11.3 週、エルロチニブ投与群で 8.9 週、また、OS の中央値はバンデタニブ投与群で 6.9 カ月、エルロチニブ投与群で 7.8 カ月であった。

既定されていた非劣性評価の結果、PFS 及び OS ともにエルロチニブに対するバンデタニブの非劣性が示されたことから、当該患者集団に対するバンデタニブの有効性はエルロチニブに匹敵するものであると考えられた。

他の有効性の評価項目（DCR、DOR 及び TDS）においても、両投与群間で統計学的有意差は認められなかった。

表 236　有効性の結果 (FAS)

評価項目 / 投与群	例数及び治療成績		治療効果（バンデタニブ対エルロチニブ）		
無増悪生存期間（PFS）	例数	PFS 中央値	ハザード比 [a]	95.22%信頼区間	両側 p 値
バンデタニブ 300 mg	623	11.3 週	0.98	0.87, 1.10	0.7214
エルロチニブ 150 mg	617	8.9 週			
全生存期間（OS）	例数	生存期間中央値	ハザード比 [a]	95.08%信頼区間	両側 p 値
バンデタニブ 300 mg	623	6.9 カ月	1.01	0.89, 1.16	0.8303
エルロチニブ 150 mg	617	7.8 カ月			
客観的奏効率（ORR） [b]	例数	客観的奏効率	オッズ比 [c]	95%信頼区間	両側 p 値
バンデタニブ 300 mg	623	12%	1.00	0.71, 1.41	0.9806
エルロチニブ 150 mg	617	12%			

a　ハザード比<1 のとき、バンデタニブにより有意に延長。解析は投与群を単一因子としてログランク検定を用いて実施

b　客観的奏効率＝完全奏効＋部分奏効

c　オッズ比>1 のとき、バンデタニブにより増加。解析は投与群を単一因子としてロジスティック回帰モデルを用いて実施

D4200C00057 試験の治験総括報告書表 22、表 25、表 30、表 11.2.1.5.1 及び表 11.2.1.5.2 から引用

2.27.2.3 母集団薬物動態解析及び母集団薬物動態／薬力学解析の結果

外国人 MTC 患者 227 例において測定した血漿中バンデタニブ濃度（969 点）及び QTc 値（1482 点）を用いて母集団薬物動態解析及び母集団薬物動態／薬力学解析を行った。

バンデタニブ 300 mg を 1 日 1 回投与した時の血漿中濃度は 1 次吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデルによく当てはまった（吸収速度定数（K_a）は、頻回採血により血漿中濃度推移を詳細に検討した過去の試験で推定された値に固定した）。バンデタニブの体内動態に及ぼす人種、

性別、年齢、体重、体表面積（BSA）、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）、アルカリホスファターゼ（ALP）、血清アルブミン、総ビリルビン及び CYP3A4 誘導薬の影響を検討した結果、体重はバンデタニブの経口クリアランス（CL/F）及びみかけの中央コンパートメント容積（V_1/F）に対する有意な共変量であり、また血清アルブミンは V_1/F に対する有意な共変量であった。人種はいずれの薬物動態パラメータに対しても有意ではなかった。CYP3A4 誘導薬の併用の有無について CL/F への影響を検討したところ、収束はしないながらも有意に目的関数を減少させた。しかしながら、CYP3A4 誘導薬の併用時の血漿中濃度データは 4 症例から得られた 9 時点のみと少数であったため、最終モデル構築の際には共変量候補から除外した。パラメータ推定値を表 237に示す。体重と CL/F 及び V_1/F と血清アルブミン値及び体重との関係はそれぞれ以下の通りであった。

CL/F [L/h] = 0.13 × *Body weight* [kg]

Serum Albumin < 35 g/L の場合：V_1/F [L] = 590 × (*Body weight* [kg] / 67)$^{1.64}$

Serum Albumin ≥ 35 g/L の場合：V_1/F [L] = 1340 × (*Body weight* [kg] / 67)$^{1.64}$

表 237　血漿中バンデタニブ濃度の 1 次吸収 2-コンパートメントモデルにおけるパラメータ推定値

パラメータ	推定値	推定誤差
母集団平均		
K_a（h^{-1}）	0.300（固定）	NA
体重 1 kg 当たりの CL/F（L/h.kg）	0.127	0.00597
血清アルブミン値 3.5 g/L 未満の患者の V_1/F（L）	590	425
血清アルブミン値 3.5 g/L 以上の患者の V_1/F（L）	1340	143
V_1/F に対する体重の影響（－）	1.64	0.281
V_2/F（L）	2840	798
Q/F（L/h）	8.55	1.33
個体間変動		
ω^2（CL/F）	0.148	0.0258
ω^2（V_1/F）	0.266	0.0834
ω（V_1/F, V_2/F）	0.306	0.173
ω^2（V_2/F）	1.24	0.932
ω^2（Q/F）	0.280	0.216
残差変動		
σ^2（指数誤差モデル）	0.0496	0.00873

D4200C00057 試験の母集団薬物動態／薬力学解析報告書　表 14 から引用（一部改変）
NA：該当せず

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（図 39）。パラメータ推定値を表 238に示す。投与開始から 1 カ月以内に QTc 間隔の延長は最大（20～30 ms）となり、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。QTc 間隔

は血漿中バンデタニブ濃度 1000 ng/mL までは増加し、それ以上の血漿中バンデタニブ濃度（最大 3000 ng/mL）では QTc 間隔はほぼ一定であった。QTc 間隔（Fridericia 法による補正値）は Bazett 法による補正値と同様の傾向を示したが、ベースラインからの増加の程度は Bazett 法による補正値よりも大きい傾向にあった（Bazett 法：15.9～25.2 ms、Fridericia 法：23.0～30.6 ms）。

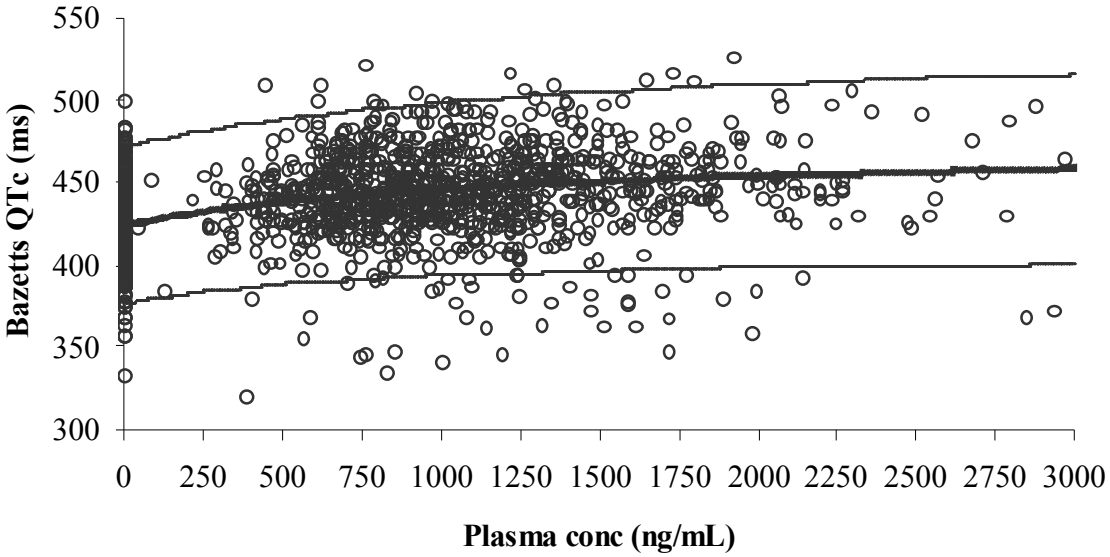


図 39　血漿中バンデタニブ濃度（予測値）に対する QTc 間隔（Bazett 法による補正、観測値）との関係

D4200C00057 試験の母集団薬物動態／薬力学解析報告書　図 64 から引用
○は QTc 間隔（観測値）を示し、図中の曲線は E_{max} モデルによる理論曲線（平均値及び 95%信頼区間）

表 238　QTc 間隔（Bazett 法による補正値）の E_{max} モデルにおけるパラメータ推定値

パラメータ	推定値	推定誤差
母集団平均		
Baseline（ms）	424	1.43
E_{max}（ms）	47.5	11.3
EC_{50}（ng/mL）	1160	532
個体間変動		
ω^2（Baseline）	0.00146	0.000234
ω^2（E_{max}）	0.185	0.0578
残差変動		
σ^2（比例誤差モデル）	0.00184	0.000194

D4200C00057 試験の母集団薬物動態／薬力学解析報告書　表 19 から引用（一部改変）

無増悪生存期間と曝露量（バンデタニブ病勢進行が認められた時点における血漿中バンデタニブ濃度、投与 56 日時点のトラフ濃度及び投与 56 日までの累積 AUC）との関連性は認められな

かった。全生存期間と曝露量（投与 56 日時点のトラフ濃度及び投与 56 日までの累積 AUC）との関連性も認められなかった。また、5 カ月以上の生存が確認された患者（総症例数の 74%）及び 8 カ月以上の生存が確認された患者（総症例数の 44%）のそれぞれについて、客観的奏効と 5 カ月及び 8 カ月時点までの累積 AUC との相関は認められたが、5 カ月及び 8 カ月時点の血漿中バンデタニブ濃度との相関は認められておらず、バンデタニブの投与期間の増加に伴い、SD 又は PD の確率が高くなることを示唆していると考えられた。なお、客観的奏功と曝露量との関係性の解析において、人種及び性別の影響を副次的に検討したところ、両方ともが有意な共変量として見出された。しかしながら、これら患者背景とバンデタニブの薬効との間に関連性があるという明確な根拠もなく、他の因子と交絡している可能性も考えられた。

CTCAE グレード 3 以上の有害事象（発疹［発現率：8.8%、以下同様］、高血圧［3.5%］及び下痢［4.8%］）及び QTc 間隔関連の有害事象［3.5%］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血漿中濃度との明確な関連性は認められなかった。

2.27.2.4 安全性の結果

(a) 有害事象

有害事象の分類別発現例数を表 239に示した。ほぼ全ての症例で有害事象が報告され、発現率は両投与群でほぼ同じであったが、死亡に至る重篤な有害事象、CTCAE グレード 3 以上の有害事象、治験薬の投与中止に至る有害事象の発現率はバンデタニブ併用群で高かった。

表 239 有害事象の分類別発現例数（安全性解析対象集団）

有害事象の分類 例数（%）[a]	バンデタニブ 300 mg 623 例	エルロチニブ 150 mg 614 例	合計 1237 例
全有害事象	590 (94.7)	593 (96.6)	1183 (95.6)
バンデタニブ/エルロチニブとの因果関係ありと判定された有害事象 [b]	492 (79.0)	537 (87.5)	1029 (83.2)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	312 (50.1)	246 (40.1)	558 (45.1)
重篤な有害事象（死亡を含む）	193 (31.0)	154 (25.1)	347 (28.1)
死亡に至る重篤な有害事象	35 (5.6)	18 (2.9)	53 (4.3)
その他の重要な有害事象	0	0	0
有害事象によるバンデタニブ/エルロチニブ投与中止	90 (14.4)	44 (7.2)	134 (10.8)
有害事象によるバンデタニブ/エルロチニブ減量	51 (8.2)	38 (6.2)	89 (7.2)

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 治験担当医師による判定
D4200C00057 試験の治験総括報告書 表 44 から引用

発現率が 10%を超えて認められた有害事象を表 240に示した。バンデタニブ投与群で発現率が高かった有害事象は、下痢（バンデタニブ投与群 50.2%、エルロチニブ投与群 38.3%）、及び高血圧（同 16.2%、2.6%）であった。エルロチニブ投与群で発現率が高かった有害事象は、発疹

（バンデタニブ投与群 27.6%、エルロチニブ投与群 37.6%）、ざ瘡様皮膚炎（同 12.0%、17.1%）、及び便秘（同 9.3%、14.5%）であった。

表 240　有害事象の要約（発現率>10%）（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	バンデタニブ 300mg 623 例 例数（%）[a]	エルロチニブ 150mg 614 例 例数（%）[a]
有害事象発現例数（%）	590 (94.7)	593 (96.6)
胃腸障害	421 (67.6)	403 (65.6)
下痢	313 (50.2)	235 (38.3)
悪心	144 (23.1)	130 (21.2)
嘔吐	87 (14.0)	94 (15.3)
便秘	58 (9.3)	89 (14.5)
皮膚および皮下組織障害	403 (64.7)	490 (79.8)
発疹	172 (27.6)	231 (37.6)
ざ瘡様皮膚炎	75 (12.0)	105 (17.1)
皮膚乾燥	59 (9.5)	84 (13.7)
そう痒症	35 (5.6)	64 (10.4)
全身障害および投与局所様態	248 (39.8)	253 (41.2)
疲労	125 (20.1)	113 (18.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	238 (38.2)	257 (41.9)
呼吸困難	95 (15.2)	95 (15.5)
咳嗽	83 (13.3)	99 (16.1)
代謝および栄養障害	187 (30.0)	187 (30.5)
食欲不振	124 (19.9)	132 (21.5)
血管障害	128 (20.5)	55 (9.0)
高血圧	101 (16.2)	16 (2.6)

a　有害事象発現例数（%）は、器官別大分類別で発現率の高い順に示し、各器官別大分類内では基本語別に発現率の高い順に示す （実際の投与内容に基づいて、バンデタニブ投与群での発現率を優先した）。
同一症例がある器官別大分類内で複数の基本語の有害事象を発現した場合、同一の基本語に対しては複数回発現しても 1 例として集計した。
D4200C00057 試験の治験総括報告書 表 45 から引用

(i)　死亡に至る重篤な有害事象

死亡に至る重篤な有害事象の要約を表 241に示した（明らかに病勢進行によるものは含まれていない）。死亡に至る重篤な有害事象はバンデタニブ投与群で 35 例（5.6%）、エルロチニブ投与群で 18 例（2.9%）に認められた。最も多く報告された死亡に至る重篤な有害事象は、肺炎（バンデタニブ投与群 1.4%、エルロチニブ投与群 0.8%）、呼吸困難（同 1.0%、0.5%）及び死亡（同 0.5%、0%）であり、それ以外は各基本語で 1 又は 2 例の発現であった。

表 241　死亡に至る重篤な有害事象の要約（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 例数（%）[a]	バンデタニブ 300 mg 623 例	エルロチニブ 150 mg 614 例
死亡に至る重篤な有害事象発現例数（%）	35 (5.6)	18 (2.9)
感染症および寄生虫症	14 (2.2)	6 (1.0)
肺炎	9 (1.4)	5 (0.8)
気道感染	2 (0.3)	0
クロストリジウム菌性胃腸炎	1 (0.2)	0
肺敗血症	1 (0.2)	0
敗血症性ショック	1 (0.2)	0
下気道感染	0	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (1.8)	7 (1.1)
呼吸困難	6 (1.0)	3 (0.5)
嚥下性肺炎	2 (0.3)	0
肺塞栓症	2 (0.3)	0
呼吸不全	2 (0.3)	0
後天性気管食道瘻	1 (0.2)	0
誤嚥	0	1 (0.2)
喀血	0	1 (0.2)
胸水	0	1 (0.2)
肺臓炎	0	1 (0.2)
心臓障害	5 (0.8)	1 (0.2)
心筋梗塞	1 (0.2)	1 (0.2)
心停止	1 (0.2)	0
心不全	1 (0.2)	0
心肺停止	1 (0.2)	0
心肺不全	1 (0.2)	0
全身障害および投与局所様態	4 (0.6)	4 (0.7)
死亡	3 (0.5)	0
突然死	1 (0.2)	3 (0.5)
多臓器不全	0	1 (0.2)
神経系障害	1 (0.2)	3 (0.5)
不全片麻痺	1 (0.2)	0
脳血管発作	0	2 (0.3)
意識変容状態	0	1 (0.2)
血液およびリンパ系障害	1 (0.2)	0
血栓性血小板減少性紫斑病	1 (0.2)	0
胃腸障害	1 (0.2)	0
胃腸出血	1 (0.2)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.2)	0
過量投与	1 (0.2)	0
精神障害	1 (0.2)	0

表 241　死亡に至る重篤な有害事象の要約（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 例数（%）[a]	バンデタニブ 300 mg 623 例	エルロチニブ 150 mg 614 例
自殺既遂	1 (0.2)	0
血管障害	0	1 (0.2)
血液量減少性ショック	0	1 (0.2)

a　有害事象発現例数（%）は、器官別大分類別で発現率の高い順に示し、各器官別大分類内では基本語別に発現率の高い順に示す。（なお実際の投与内容に基づき、バンデタニブ投与群での発現率をエルロチニブ投与群での発現率より優先している。）

同一症例が同一器官別大分類で複数の基本語に集計されることがある。
同一症例で死亡に至る重篤な有害事象が複数発現した場合、各基本語に関して 1 例として集計した。
D4200C00057 試験の治験総括報告書 表 49 から引用

(ii)　重篤な有害事象（死亡例を含む）

死亡例を含む重篤な有害事象（発現率 1%超）を表 242に示した。重篤な有害事象は合計 347 例（28.1%）に認められ、バンデタニブ投与群 193 例（31.0%）、エルロチニブ投与群 154 例（25.1%）に認められた。発現率が高かったのは、肺炎（バンデタニブ投与群 4.2%、エルロチニブ投与群 3.4%）、下痢（同 3.0%、1.3%）及び呼吸困難（同 1.9%、3.7%）であった。

表 242　重篤な有害事象の要約（発現率>1%）（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 例数（%）[a]	バンデタニブ 300mg 623 例	エルロチニブ 150mg 614 例
重篤な有害事象発現例数（%）	193 (31.0)	154 (25.1)
感染症および寄生虫症	61 (9.8)	46 (7.5)
肺炎	26 (4.2)	21 (3.4)
下気道感染	7 (1.1)	6 (1.0)
胃腸障害	34 (5.5)	30 (4.9)
下痢	19 (3.0)	8 (1.3)
嘔吐	8 (1.3)	9 (1.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	32 (5.1)	50 (8.1)
呼吸困難	12 (1.9)	23 (3.7)
肺塞栓症	8 (1.3)	6 (1.0)
喀血	1 (0.2)	11 (1.8)
代謝および栄養障害	17 (2.7)	10 (1.6)
脱水	7 (1.1)	3 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	16 (2.6)	10 (1.6)
発疹	7 (1.1)	2 (0.3)

a　有害事象発現例数（%）は、器官別大分類別で発現率の高い順に示し、各器官別大分類内では基本語別に発現率の高い順に示す。（なお実際の投与内容に基づき、バンデタニブ投与群での発現率をエルロチニブ投与群での発現率より優先している。）

同一症例が同一器官別大分類で複数の基本語に集計されることはあるが、同一基本語に関しては複数回発現しても 1 例として集計した。
D4200C00057 試験の治験総括報告書 表 50 から引用

(iii) 治験薬投与中止に至る有害事象

有害事象によるバンデタニブ/エルロチニブ投与中止例（発現率 1%超）を表 243に示した。バンデタニブ/エルロチニブ投与中止に至る有害事象は合計 134 例（10.8%）に認められ、バンデタニブ投与群 90 例（14.4%）、エルロチニブ投与群 44 例（7.2%）に認められた。発現率が高かったものは、発疹（バンデタニブ投与群 1.3%、エルロチニブ投与群 0.7%）、肺炎（同 1.1%、0.7%）及び呼吸困難（同 1.0%、1.1%）であった。

表 243 有害事象によるバンデタニブ/エルロチニブ中止例の要約（発現率>1%）（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 例数（%）[a]	バンデタニブ 300mg 623 例	エルロチニブ 150mg 614 例
中止に至る有害事象発現例数（%）[b]	90 (14.4)	44 (7.2)
皮膚および皮下組織障害	22 (3.5)	8 (1.3)
発疹	8 (1.3)	4 (0.7)
感染症および寄生虫症	14 (2.2)	7 (1.1)
肺炎	7 (1.1)	4 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 (2.1)	13 (2.1)
呼吸困難	6 (1.0)	7 (1.1)

a 有害事象発現例数（%）は、器官別大分類別で発現率の高い順に示し、各器官別大分類内では基本語別に発現率の高い順に示す。（なお実際の投与内容に基づき、バンデタニブ投与群での発現率をエルロチニブ投与群での発現率より優先している。）
b バンデタニブ/エルロチニブの投与を完全に中止して対処
同一症例が同一器官別大分類で複数の基本語に集計されることはあるが、同一基本語に関しては複数回発現しても 1 例として集計した。
同一症例で中止に至る有害事象が複数発現した場合、各基本語に関して 1 例として集計した。
D4200C00057 試験の治験総括報告書 表 51 から引用

(iv) その他の安全性所見

治験実施計画書で定義した QTc 延長は、バンデタニブ投与群で 40 例（6.4%）、エルロチニブ投与群で 1 例（0.2%）に認められた。バンデタニブ投与群で QTc 延長が認められた 40 例のうち 2 例が投与中止に至った。両投与群合わせて 5 例の患者が QTc 関連事象により死亡したが、これらの事象は基礎疾患に関連するものと考えられた。ILD 関連事象は 12 例（バンデタニブ投与群 5 例、エルロチニブ投与群 7 例）に認められたが、エルロチニブ投与群の 1 例に認められた肺臓炎を除いては、ILD 関連事象による死亡例はなかった。

発作の発現率は、エルロチニブ投与群と比較してバンデタニブ投与群で高かった（バンデタニブ投与群 1.9%、エルロチニブ投与群 0.8%）が、バンデタニブ投与群で発作を認めた患者の大部

分は、既に脳転移を認めていたか、治験薬投与中に新たな脳転移を認めていた。可逆性後白質脳症症候群の報告例はなかった。

バンデタニブ投与群における喀血の発現率は、エルロチニブ投与群と比較して低かった（バンデタニブ投与群 5.1%、エルロチニブ投与群 7.5%）が、組織型が扁平上皮癌の患者においても同様にバンデタニブ投与群で低かった（同 6.2%、11.2%）。

出血性の事象は、エルロチニブ投与群と比較してバンデタニブ投与群で発現率が低かったが、心及び脳血管虚血の血管障害に関しては、バンデタニブ投与群の方が発現率が高かった。

(b) 臨床検査

治験薬投与後のヘモグロビン値は、バンデタニブ投与群でエルロチニブ投与群と比較し高かったが、血栓症又は塞栓症の発現率の増加とは関連がなかった。治験薬投与後、新たに認められた血尿（バンデタニブ投与群 23.0%、エルロチニブ投与群 16.1%）、及び蛋白尿（同 72.2%、37.6%）の発現率は、バンデタニブ投与群で高かった。しかし、重度の腎機能障害に関連する有害事象の発現状況は両投与群で同程度であった。蛋白尿及び血尿の発現により、高血圧の発現リスクが高くなることはなかった。

基準値上限の 3 倍を超える ALT 上昇の発現率は、バンデタニブ投与群で 3.7%、エルロチニブ投与群で 2.3%、基準値上限の 5 倍を超える ALT 上昇の発現率はそれぞれ 0.8%及び 0.7%、基準値上限の 8 倍を超える ALT 上昇の発現率はそれぞれ 0.3%及び 0.3%であった。バンデタニブ投与群の 1 例で、基準値上限の 3 倍を超える AST 上昇、基準値上限の 3 倍を超える ALP 上昇、かつ基準値上限の 2 倍を超えるビリルビン上昇が認められた。

2.27.2.5 結論

一次又は二次抗癌療法が奏効しなかった局所進行/転移性 NSCLC 患者に対して、バンデタニブ 300 mg 単独療法とエルロチニブ 150 mg 単独療法を比較検討した結果、主要評価項目である PFS 及び副次的評価項目である OS 及び ORR について両投与群間で統計学的な有意差は認められなかった。既定されていた非劣性の評価の結果、PFS 及び OS のいずれにおいても、エルロチニブ 150 mg に対するバンデタニブ 300 mg の非劣性が示された。

NSCLC に対する二次又は三次抗癌療法剤として、バンデタニブ 300 mg 及びエルロチニブ 150 mg は良好な忍容性を示した。しかし、バンデタニブ 300 mg 投与群において、CTCAE グレード 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、治験薬投与中止に至る有害事象の発現率や、下痢、高血圧、及び心電図 QTc 延長の発現率が高かったことから、忍容性はエルロチニブ 150 mg ほど良好ではないと考えられた。