



薬食審査発 0928 第 1 号
平成 27 年 9 月 28 日

各

都	道	府	県		
保	健	所	設	置	市
特	別	区			

 衛生主管部（局）長殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長
(公 印 省 略)

バンデタニブ製剤の使用に当たっての留意事項について

バンデタニブ製剤（販売名：カプレルサ錠 100mg）（以下「本剤」という。）については、本日、「根治切除不能な甲状腺髄様癌」を効能又は効果として承認したところですが、本剤については、間質性肺疾患、QT 間隔延長等の重篤な副作用があらわれること等から、その使用に当たっては、特に下記の点について留意されるよう、貴管下の医療機関及び薬局に対する周知をお願いします。

記

1. 本剤の適正使用について

- (1) 本剤については、承認に際し、製造販売業者による全症例を対象とした使用成績調査をその条件として付したこと。

【承認条件】

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

- (2) 本剤の警告、効能又は効果、並びに用法及び用量は以下のとおりであるので、特段の留意をお願いすること。なお、その他の使用上の注意に

については、別添の添付文書を参照されたいこと。

【警告】

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例が報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、疲労等）の確認、胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。（添付文書「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）
3. QT 間隔延長があらわれることがあるので、定期的な心電図検査及び電解質検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。また、QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤と併用する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。（添付文書「禁忌」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「重大な副作用」の項参照）

【効能又は効果】

根治切除不能な甲状腺髄様癌

【用法及び用量】

通常、成人にはバンデタニブとして1回300mgを1日1回、経口投与する。

なお、患者の状態により適宜減量する。

（用法及び用量に関連する使用上の注意）

1. 副作用により本剤を減量、休薬又は中止する場合には、副作用の症状、重症度に応じて以下の基準を考慮すること。（添付文書「警告」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）

	休薬・減量基準	投与量調節
QT 間隔延長	500msec を超える QTcB	QTcB が 480msec 以下に軽快するまで本剤を休薬し、再開する場合には休薬前の投与量から減量すること。 本剤を休薬し、6週間以内に 480msec 以下に軽快しない場合には、本剤の投与を中止すること。
その他の副作用	グレード 3 以上	回復又はグレード 1 に軽快するまで

		本剤を休薬し、再開する場合には休薬前の投与量から減量すること。
--	--	---------------------------------

グレードは Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ver.4.0 に準じる。

2. 本剤を減量する場合には、1日1回200mgに減量し、その後必要であれば100mgに減量すること。
3. 腎機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇することが報告されているため、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。(添付文書「慎重投与」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照)
4. 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

2. 医療機関における適正使用に関する周知事項について

本剤については、承認取得者である製造販売業者に対し、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和35年法律第145号）第79条に基づき「製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施する」よう義務付けたので、その調査の実施にご協力願いたいこと。

劇薬、処方箋医薬品

注意—医師等の処方箋により使用すること

抗悪性腫瘍剤／チロシンキナーゼ阻害剤

カプレルサ錠100mg

バンデタニブ

Caprelsa® Tablets 100mg

日本標準商品分類番号

874291

貯 法:室温保存

使用期限:外箱に表示の使用期限内に使用すること

承認番号	
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	—
国際誕生	2011年4月

【警告】

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例が報告されているので、初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽、疲労等)の確認、胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照〕
3. QT間隔延長があらわれることがあるので、定期的な心電図検査及び電解質検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。また、QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤と併用する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。〔「禁忌」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「重大な副作用」の項参照〕

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 先天性QT延長症候群のある患者〔QT間隔延長が増悪するおそれがある。〕〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「重大な副作用」の項参照〕
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

【組成・性状】

1. 組成

販売名	カプレルサ錠100mg
成分・含量(1錠中)	バンデタニブ100mg
添加物	リン酸水素カルシウム水和物、結晶セルロース、クロスボリン、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール300、酸化チタン

2. 性状

販売名	カプレルサ錠100mg
剤形	白色のフィルムコーティング錠
外形表面	
外形裏面	
外形側面	
直径	約8.5mm
厚さ	約3.9mm
重量	約0.26g
識別コード	Z100

【効能・効果】

根治切除不能な甲状腺癌様癌

【用法・用量】

通常、成人にはバンデタニブとして1回300mgを1日1回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 副作用により本剤を減量、休薬又は中止する場合には、副作用の症状、重症度に応じて以下の基準を考慮すること。〔「警告」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照〕

	休薬・減量基準	投与量調節
QT間隔延長	500msecを超えるQTcB	QTcBが480msec以下に軽快するまで本剤を休薬し、再開する場合には休薬前の投与量から減量すること。 本剤を休薬し、6週間以内に480msec以下に軽快しない場合には、本剤の投与を中止すること。
その他の副作用	グレード3以上	回復又はグレード1に軽快するまで本剤を休薬し、再開する場合には休薬前の投与量から減量すること。

グレードはCommon Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ver.4.0に準じる。

2. 本剤を減量する場合には、1日1回200mgに減量し、その後必要であれば100mgに減量すること。
3. 腎機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇することが報告されているため、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。〔「慎重投与」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照〕
4. 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者〔間質性肺疾患が増悪又は発現するおそれがある。〕〔「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照〕
- (2) QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者〔QT間隔延長が起こるおそれがある。〕〔「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「重大な副作用」の項参照〕
- (3) 心不全症状のある患者又はその既往歴のある患者〔症状が増悪するおそれがある。〕〔「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照〕
- (4) 高血圧症の患者〔高血圧が増悪するおそれがある。〕〔「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照〕
- (5) 腎機能障害のある患者〔本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。〕〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認、定期的な胸部画像検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて動脈血酸素分圧(PaO₂)、動脈血酸素飽和度(SpO₂)、肺動脈血酸素分圧較差(A-aDO₂)、肺拡散能力(DLco)等の検査を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕
- (2) QT間隔延長があらわれることがあるので、投与開始前及び投与中は定期的に心電図検査及び電解質検査(カリウム、マグネシウム、カルシウム等)を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて電解質を補正するとともに、QT間隔延長、不整脈等があらわれた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。〔「相互作用」及び「重大な副作用」の項参照〕
- (3) 不整脈、心不全等の重篤な心障害があらわれることがあるので、投与開始前及び投与中はこれらの症状の発現状況・重篤度等に応じて適宜心機能検査(心エコー等)を行い、患者の状態を十分

13) 消化管穿孔：小腸穿孔（1%未満）等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休業、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満
皮膚	皮膚症状（発疹、さ瘡、皮膚乾燥、皮膚炎、そう痒症等）	手掌・足底発赤知覚不全症候群、脱毛症、爪の障害	長睫毛症、擦過傷、メラノサイト性母斑、毛髪成長異常、毛質異常、多汗症、寝汗
消化器	下痢、悪心、食欲減退	消化不良、嘔吐、腹痛、便秘、嚥下障害、口内炎、口内乾燥	肺炎、腹部膨満、唾液欠乏、放屁、胃腸音異常
呼吸器		咳嗽、呼吸困難、発声障害	鼻乾燥
筋・骨格系		無力症、関節炎、筋骨格系胸痛、筋痙攣	筋力低下
血液		ヘモグロビン増加、リンパ球減少症	貧血
内分泌		甲状腺機能低下症	
精神神経系		頭痛、睡眠障害（不眠症、嗜眠等）、うつ病、味覚異常、聴力低下、ニューロパチー、めまい、錯感覚、振戦、神経過敏、注意力障害、不安、性欲減退	口の感覚鈍麻、知覚過敏、感覚鈍麻
眼	角膜混濁	結膜炎、眼乾燥、視力障害、霧視	眼の障害、眼瞼浮腫、緑内障、羞明、光視症、マイグローム腺機能不全
その他	疲労	体重減少、脱水、体重増加、疼痛、ほてり、潮紅、全身健康状態低下、低カリウム血症、低マグネシウム血症、尿意切迫、発熱、浮腫	虚血性脳血管障害、狭心症、治療不良、粘膜炎の炎症、低ナトリウム血症、意識消失、頻尿、末梢冷感

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、妊娠可能な女性に対しては、適切な避妊を行うよう指導すること。〔動物実験（ラット）で胎児死亡、胎児発育遅延、心血管系の奇形等が報告されている。〕
- (2) 授乳中の婦人に投与することは避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験が少ない）

8. 過量投与

海外臨床試験において、300mgを超える用量を反復投与した際に、発疹、下痢、高血圧等の副作用の頻度及び重篤度が高くなったとの報告がある。

過量投与が疑われた場合には、特にQT間隔延長及びTorsade de pointesが起ころおそれがあるため、本剤の投与を中止するとともに速やかに心電図検査を行うなど観察を十分に行い、症状に応じ適切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：

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

10. その他の注意

ラット反復投与毒性試験において、ヒトにおける曝露量よりも低い曝露量で、肺、肝臓、腎臓、脾臓等にリン脂質症に関連する所見（ミエリンの渦状形成による細胞質の空胞化）が認められた。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 単回及び反復投与¹⁾

日本人固形癌患者において本剤を100、200、300及び400mgの用量で単回経口投与したとき、最高血漿中濃度は投与4～6時間

後に認められ、その後、血漿中濃度は2相性の消失を示した。C_{max}及びAUC_{0-∞}は100～400mgの用量範囲で、ほぼ用量に比例して増加した。

表 日本人固形癌患者に本剤を100、200、300及び400mgの用量で単回経口投与したときの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

用量 ¹⁾ (mg/日)	症例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ²⁾ (h)	AUC _{0-∞} (μg・h/mL)	t _{1/2} (h)
100	3	103±42.0	6	10.1±3.53	115±46.0
200	6	186±91.6	4	16.8±6.94	101±14.1
300	6	392±198	5	29.4±11.8	90.2±13.7
400	3	447±240	6	32.1±4.66	114±44.7

注1) 本剤の承認用量は300mg/日である。

注2) 中央値

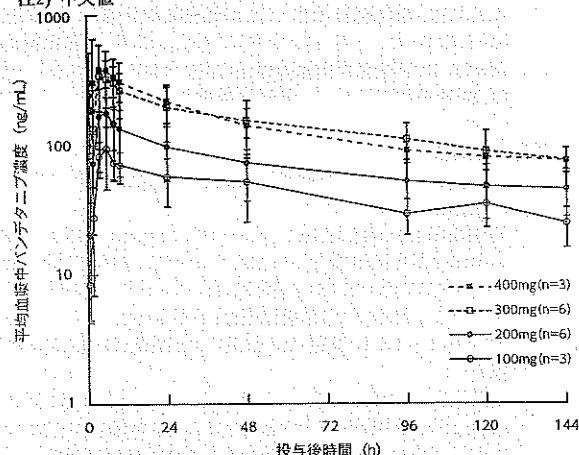


図 バンデタニブを100～400mgの用量で単回経口投与後の血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

日本人固形癌患者において本剤を100、200、300及び400mgの用量で1日1回28日間反復経口投与したとき、血漿バンデタニブ濃度は投与開始後28日以降に定常状態に到達すると考えられた。

表 日本人固形癌患者に本剤を100、200、300及び400mgの用量で1日1回28日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

用量 ¹⁾ (mg/日)	症例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ²⁾ (h)	AUC ₀₋₂₄ (μg・h/mL)	累積係数 ³⁾
100	3	1200±583	4	20.5±5.00	14.2±1.8
200	4	922±259	6	18.3±5.71	6.2±1.9
300	3	1580±302	6	29.9±4.60	5.3±1.2
400	1	2050	4	44.6	6.5

注1) 本剤の承認用量は300mg/日である。

注2) 中央値

注3) 累積係数=28日目のAUC₀₋₂₄/1日目のAUC₀₋₂₄

(2) 食事の影響（外国人における成績）²⁾

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

2. 分布

In vitro試験において、本剤はヒト血清アルブミン及びヒトα₁-酸性糖蛋白に結合し、蛋白結合率は約90%である³⁾。

3. 代謝（in vitro試験及び外国人における成績）

健康男性被験者に¹⁴C標識バンデタニブを単回経口投与したとき、血漿、尿及び糞中に、バンデタニブのN-オキシド体及びN-脱メチル体が検出された。尿及び糞中には少量のグルクロン酸抱合体も認められた²⁾。In vitro試験において、N-脱メチル体は主にCYP3A4により生成し⁴⁾、N-オキシド体はフラビン含有モノオキシゲナーゼ（FMO1及びFMO3）により生成した⁵⁾。

4. 排泄（外国人における成績）²⁾

健康男性被験者に¹⁴C標識バンデタニブを単回経口投与したとき、投与後21日までの総放射能排泄率は約69%であった。糞及び尿中にはそれぞれ投与した放射能の約44%及び25%が排泄された。

5. 特殊集団における薬物動態

(1) 腎機能障害者における薬物動態（外国人における成績）⁶⁾

クレアチニンクリアランス（CrCL）に基づく軽度（CrCL：50mL/min以上80mL/min以下）、中等度（CrCL：30mL/min以上50mL/min

【包装】

カブレラ錠100mg：[PTP]50錠(10錠×5)

【主要文献】

- 1) Tamura, T., et al.:J. Thorac. Oncol., 1(9), 1002, 2006
- 2) Martin, P., et al.:Clin. Ther., 34(1), 221, 2012
- 3) 社内資料(血漿蛋白結合率,2000)
- 4) 社内資料(チトクロームP450による代謝,2004)
- 5) 社内資料(フラビン含有モノオキシゲナーゼによる代謝,2004)
- 6) 社内資料(腎機能障害者における薬物動態試験,2009)
- 7) 社内資料(肝機能障害者における薬物動態試験,2009)
- 8) Martin, P., et al.:Drugs R D, 11(1), 37, 2011
- 9) Johansson, S., et al.:Clin. Pharmacokinet., 53, 837, 2014
- 10) 社内資料(チトクロームP450に及ぼす本薬の酵素誘導作用,2007)
- 11) 社内資料(各種トランスポーターに及ぼす本薬の阻害作用,2008)
- 12) 社内資料(本薬及びオンダンセトロンによる心筋の再分極に対する薬力学的作用,2004)
- 13) 社内資料(甲状腺癌様癌患者を対象とした国内第I/II相臨床試験)
- 14) Wells, S.A., et al.:J. Clin. Oncol., 30(2), 134,2012
- 15) Vitagliano, D., et al.:Endocrine-Related Cancer, 18, 1, 2011
- 16) Brave, S.R., et al.:Int. J. Oncol., 39, 271, 2011
- 17) Wedge, S.R., et al.:Cancer Res., 62, 4645, 2002

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号
☎ 0120-189-115
FAX 06-6453-7376

【投薬期間制限医薬品に関する情報】

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付)に基づき、薬価基準収載から1年を経過する月の末日まで、投薬(あるいは投与)は1回14日分を限度とされています。