

薬第790-3号

平成27年10月1日

一般社団法人埼玉県病院薬剤師会

会長 北澤 貴樹 様

埼玉県保健医療部長 石川 稔 (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等について (通知)

本県の保健医療行政の推進につきましては、日頃格別の御協力を賜り、厚くお礼申し上げます。

今般、下記のとおり通知がありましたのでお知らせします。

つきましては、貴会会員に周知くださるようお願いいたします。

なお、当該通知(写し)を薬務課のホームページに掲載しておりますので、御参照ください。

(薬務課ホームページ)

<http://www.pref.saitama.lg.jp/a0707/yakkyokutoukankeitsuuti.html>

記

1. 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

(平成27年9月28日付け薬食審査発0928第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)

2. 舌下投与用ダニ抽出エキス製剤の使用に当たっての留意事項について

(平成27年9月28日付け薬食審査発0928第5号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)

担 当 薬 務 課 販 売 指 導 担 当

048-830-3622



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 衛生主管部（局）長殿
特 別 区

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

薬発785号



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。

製薬、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】

- 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。
- 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、痰等)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〕
- 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)




- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 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〕
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

【組成・性状】

1. 組成

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

2. 性状

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

【効能・効果】

根治切除不能な甲状腺癌様癌

【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＞

- 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。

- 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。
- 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〕
- 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)

- 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〕
- 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〕
- 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〕
- 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〕
- 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

- 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〕
- 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〕
- 不整脈、心不全等の重篤な心障害があらわれることがあるので、投与開始前及び投与中はこれらの症状の発現状況・重篤度等に応じて適宜心機能検査(心エコー等)を行い、患者の状態を十分

に観察すること。異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。(「重大な副作用」の項参照)

(4) 血圧の上昇があらわれることがあるので、投与開始前及び投与中は定期的に血圧測定を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて降圧剤の投与等を行うとともに、重症、持続性又は通常の降圧治療でコントロールできない高血圧があらわれた場合には本剤の休薬を行うこと。(「重大な副作用」の項参照)

- (5) AST(GOT)、ALT(GPT)、ビリルビン等の上昇を伴う肝障害があらわれることがあるので、投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。(「重大な副作用」の項参照)
- (6) 手足症候群、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑等の皮膚障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。また、必要に応じて皮膚科を受診するよう、患者に指導すること。(「重大な副作用」の項参照)
- (7) 創傷治癒を遅らせる可能性があるため、外科的処置が予定されている場合には、外科的処置の前に本剤の投与を中断すること。外科的処置後の投与再開は、患者の状態に応じて判断すること。
- (8) 視力等の重要な眼障害があらわれることがあるので、投与中は定期的に眼の異常の有無を確認すること。異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。(「その他の副作用」の項参照)
- (9) 疲労、倦怠等があらわれることがあるので、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事する際には注意するよう患者に十分に説明すること。(「その他の副作用」の項参照)
- (10) 本剤を投与する際は、定期的に血清カルシウム濃度を測定すること。(「重大な副作用」の項参照)
- (11) 本剤を投与する際は、定期的に甲状腺刺激ホルモン濃度を測定すること。(「その他の副作用」の項参照)

3. 相互作用

本剤はCYP3A4の基質となる。また、本剤は有機カチオントランスポーター2(OCT2)及びP-糖蛋白を阻害することが示されている。

薬剤名等	臨床症状・検査方法	機序・危険因子
抗不整脈剤 キニジン、 フロカイニド、 シビラジン等 QT間隔延長を起こすおそれがある他の薬剤 オンダンセトロン、 クラリスロマイシン、 ハロペリドール等	QT間隔延長を起こす又はQT間隔延長を促進するおそれがあるため、併用する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。(「薬物動態」の項参照)	本剤及びこれらの薬剤はQT間隔を延長させるおそれがあるため、併用により作用が相加するおそれがある。
CYP3A4阻害剤 フェニトイン、 カルバマゼピン、 リファンピリン、 バルビツール酸系薬物、 セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort)、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品等	CYP3A4阻害剤との併用により、本剤の血中濃度が低下するおそれがある。(「薬物動態」の項参照)	本剤の代謝には主にCYP3A4が関与しているため、左記薬剤のようなCYP3A4阻害剤との併用で、本剤の代謝が亢進し血中濃度が低下する可能性がある。
OCT2の基質となる薬剤 メトホルミン等	OCT2基質との併用により、OCT2基質の血中濃度が上昇するおそれがある。(「薬物動態」の項参照)	本剤はOCT2の阻害剤であるため、OCT2基質との併用によりOCT2基質の血中濃度が増加する可能性がある。
P-糖蛋白の基質となる薬剤 ジゴキシン、 アリスケリン、 フェキソフェナジン、 サキサグリブテン、 シタグリブテン等	P-糖蛋白基質との併用により、P-糖蛋白基質の血中濃度が上昇するおそれがある。(「薬物動態」の項参照)	本剤はP-糖蛋白の阻害剤であることから、本剤とP-糖蛋白基質との併用によりP-糖蛋白基質の血中濃度が増加する可能性がある。

4. 副作用

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

根治切除不能な甲状腺癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験において、本剤が投与された231例中222例(96.1%)に副作用が認められた。主な副作用は、皮膚症状(発疹、さ瘡、皮膚乾燥、皮膚炎、そう

痒症等)191例(82.7%)、下痢108例(46.8%)、高血圧61例(26.4%)、悪心54例(23.4%)、疲労43例(18.9%)等であった。(承認時)

副作用の頻度については、根治切除不能な甲状腺癌患者を対象とした国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験の本剤群の集計に基づき記載した。また、当該試験で認められていない副作用については頻度不明とした。

(1) 重大な副作用

- 1) 間質性肺炎(1%未満): 間質性肺炎(間質性肺炎、肺炎、肺線維症、急性呼吸窮迫症候群等)があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。(「重要な基本的注意」の項参照)
- 2) QT間隔延長(10%以上)、心室性不整脈(Torsade de pointesを含む)(頻度不明): QT間隔延長、心室性不整脈(Torsade de pointesを含む)があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。(「重要な基本的注意」の項参照)
- 3) 心障害(1~10%未満): 顕性不整脈(心房細動、頻脈等)、心不全等の心障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。(「重要な基本的注意」の項参照)
- 4) 重度の下痢(1~10%未満): 重度の下痢があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、脱水、電解質異常等の異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。
- 5) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)(頻度不明)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)、多形紅斑(頻度不明): 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。(「重要な基本的注意」の項参照)
- 6) 重度の皮膚障害(10%以上): 光線過敏反応、発疹、皮膚潰瘍等の重度の皮膚障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。(「重要な基本的注意」の項参照)
- 7) 高血圧: 高血圧(10%以上)、血圧上昇(1~10%未満)、高血圧クリーゼ(1~10%未満)等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。なお、コントロールできない高血圧があらわれた場合には本剤の休薬を行うこと。また、高血圧クリーゼがあらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。(「重要な基本的注意」の項参照)
- 8) 可逆性後白質脳症候群(頻度不明): 可逆性後白質脳症候群があらわれることがあるので、痙攣、頭痛、視覚障害、錯乱、皮膚白等が認められた場合には投与を中止し、血圧のコントロール等の適切な処置を行うこと。
- 9) 腎障害: 腎不全(1%未満)、蛋白尿(1~10%未満)等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。
- 10) 低カルシウム血症(1~10%未満): 低カルシウム血症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、カルシウム剤やビタミンD製剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、必要に応じて本剤の休薬、減量又は中止を考慮すること。(「重要な基本的注意」の項参照)
- 11) 肝障害: ALT増加(1~10%未満)、AST増加(1~10%未満)、血中ビリルビン増加(頻度不明)等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。(「重要な基本的注意」の項参照)
- 12) 出血: 鼻出血(1~10%未満)、血尿(1%未満)、くも膜下出血(頻度不明)等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。

13) 消化管穿孔:小腸穿孔(1%未満)等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の投与、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、苔癬、皮膚乾燥、皮膚炎、毛汗症等)	手足・足底発赤知覚不全症候群、脱毛症、爪の障害	長髪毛症、掻痒症、メラノサイト性母斑、毛髪成長異常、毛質異常、多汗症、発汗
消化器	下痢、悪心、食欲不振	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、嘔吐、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、筋骨格系疼痛、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、ニューロパシー、めまい、健忘、振戦、神経過敏、注意力障害、不安、性欲減退	口の感覚異常、知覚過敏、感覚鈍麻
眼	角膜炎等	結膜炎、眼乾燥、視力障害、眼瞼	目の障害、眼瞼浮腫、眼内障、羞明、光視症、マイグローム膜形成不全
その他	疲労	体重減少、脱水、体重増加、発熱、ほてり、潮紅、全身健康状態低下、低カルウム血症、低マグネシウム血症、低ナトリウム血症、低カルシウム血症、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、低ナトリウム血症、意識消失、頻脈、本剤中毒

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

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

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

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

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

9. 適用上の注意

薬剤交付時:

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの剥離により、鋭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、肝臓、腎臓、脾臓等にリン脂質症に関連する所見(ミエリンの塊状形成による細胞質の空泡化)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AUC₀₋₂₄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 ²⁾ (mg/日)	症例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ³⁾ (h)	AUC ₀₋₂₄ (ng·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	474±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

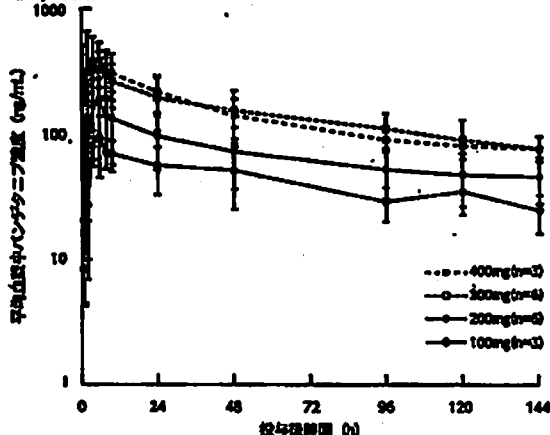


図 バンデタニブを100~400mgの用量で単回経口投与後の血漿中濃度推移(平均値±標準偏差)

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 ²⁾ (mg/日)	症例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ³⁾ (h)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	屎排泄率 ⁴⁾
100	3	1200±583	4	20.3±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	2030	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) 屎排泄率=24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、本薬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結合体も認められた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:30mL/min以上80mL/min以下)、中等度(CrCL:30mL/min以上50mL/min

未満)及び重度(CrCL:30mL/min未満)の腎機能障害者、並びに健康被験者(CrCL:80mL/min超)を対象に、本剤800mg^{BD}を単回経口投与した。軽度、中等度及び重度腎機能障害者では、腎機能が正常な健康被験者に比べ、バンデタニブのAUCはそれぞれ43%(軽度)、58%(中等度)及び74%(重度)高値を示した。一方、バンデタニブのC_{max}は軽度、中等度及び重度腎機能障害者では、腎機能が正常な健康被験者に比べ、それぞれ7%(軽度)、9%(中等度)及び11%(重度)高値を示したが、明らかな差異は認められなかった。

(2) 肝機能障害者における薬物動態(外国人における成績)⁷⁾
軽度(Child-Pugh分類A)、中等度(Child-Pugh分類B)及び重度(Child-Pugh分類C)の肝機能障害者、並びに健康被験者を対象に、本剤800mg^{BD}の用量で単回経口投与した。バンデタニブのAUCには、健康被験者といずれの肝機能障害者との間で差は認められなかった。一方、バンデタニブのC_{max}には、健康被験者と軽度あるいは中等度肝機能障害者の間に差は認められなかったものの、健康被験者に比べ、重度肝機能障害者ではC_{max}は29%低かった。

8. 薬物相互作用

(1) リファンピシン(CYP3A誘導剤)との併用による影響(外国人における成績)⁷⁾
健康被験者16例を対象に、バンデタニブ300mg及びリファンピシン600mg/日を併用投与したとき、バンデタニブ単独投与に比べ、バンデタニブのAUCは40%減少した。バンデタニブのC_{max}には、リファンピシン併用による影響は認められなかった。

(2) メトホルミン(OCT2基質)との併用による影響(外国人における成績)⁷⁾
健康被験者14例を対象に、メトホルミン1000mg及びバンデタニブ800mg^{BD}を併用投与したとき、メトホルミン単独投与に比べ、メトホルミンのAUC及びC_{max}はそれぞれ74%及び50%増加し、メトホルミンの腎クリアランスは52%減少した。

(3) ジゴキシン(P-糖蛋白基質)との併用による影響(外国人における成績)⁷⁾
健康被験者14例を対象に、ジゴキシン0.25mg及びバンデタニブ300mgを併用投与したとき、ジゴキシン単独投与に比べ、ジゴキシンのAUC及びC_{max}はそれぞれ23%及び29%増加した。

(4) イトラコナゾール(CYP3A阻害剤)との併用による影響(外国人における成績)⁷⁾
健康被験者15例を対象に、バンデタニブ300mg及びイトラコナゾール200mg/日を併用投与したとき、バンデタニブ単独投与に比べ、バンデタニブのAUCは9%増加した。バンデタニブのC_{max}には、イトラコナゾール併用による影響は認められなかった。

(5) ミダゾラム(CYP3A基質)との併用による影響(外国人における成績)⁷⁾
健康被験者17例を対象に、バンデタニブ800mg^{BD}及びミダゾラム7.5mgを併用投与したとき、バンデタニブはミダゾラムの曝露量に影響を及ぼさなかった。

(6) CYP1A2及びCYP2C9に対するバンデタニブの誘導作用¹⁰⁾
In vitro試験において、CYP1A2及びCYP2C9に対するバンデタニブの誘導作用を評価した結果、バンデタニブはCYP1A2及びCYP2C9を誘導することが示された。

(7) 乳糖耐性タンパク(BCRP)に対するバンデタニブの阻害作用¹⁰⁾
In vitro試験において、バンデタニブはBCRPを若干阻害する(IC₅₀値:11.9µg/ml)ことが示された。

7. QTc間隔に及ぼす影響(外国人における成績)¹⁰⁾

健康被験者24例を対象に、バンデタニブ(700mg^{BD})を単独投与したときQTc間隔の延長(11.4ms)が認められた。また、バンデタニブと5HT₂拮抗薬であるオンダンセロン(32mg)を併用投与したとき、バンデタニブ単独投与に比べてさらにQTc間隔が延長(10.8ms)することが示された。

注)本剤の承認用量は300mg/日である。

【臨床成績】

1. 国内第Ⅲ相試験¹⁰⁾

根治切除不能な甲状腺癌患者(14例)を対象として、本剤300mg/日^{BD}の安全性及び忍容性を検討する非盲検第Ⅲ相試験を実施した。有効性解析対象集団(13例)における客観的奏効率は38.5%(5/13例)であった。

※中等度腎機能障害患者では200mg/日

2. 海外第Ⅲ相試験¹⁰⁾

根治切除不能な甲状腺癌患者(本剤群231例、プラセボ群100例)を対象として、本剤300mg/日の有効性及び安全性をプラセボと比較する二重盲検無作為化比較第Ⅲ相試験を実施した。主要評価項目である画像中央判定に基づく無増悪生存期間の最終解析結果(中央値(95%信頼区間))は、本剤群でNE[※](24.9~NE)カ月、プラセボ群で19.3(15.1~NE)カ月であり、本剤はプラセボに対し統計学的に有意な延長を示した(ハザード比0.46、95%信頼区間0.31~0.69、p=0.0001(ログランク検定)、2009年7月31日データカットオフ)。

※NE:Not Estimable(推定不可)

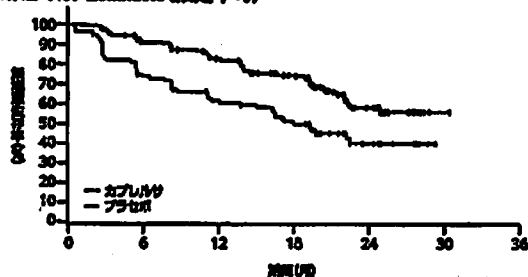


図 無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線(最大解析対象集団)

【薬効薬理】

1. 抗癌効果

(1) In vitro

バンデタニブは、RET遺伝子変異を有するヒト甲状腺癌由来TT及びMZ-CRC-1細胞株(それぞれC634W及びM918T変異)の増殖を抑制した¹²⁾。

(2) In vivo

バンデタニブは、TT細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて腫瘍増殖を抑制した¹²⁾。

2. 作用機序

・バンデタニブは、ヒト甲状腺癌由来細胞株のVEGFR-2、EGFR、RET等のチロシンキナーゼのリン酸化を阻害することにより、細胞増殖を抑制した¹²⁾。

・バンデタニブは、ヒト肺癌血管内皮細胞(HUVEC)のVEGFR-2及びEGFRのチロシンキナーゼのリン酸化を阻害し、VEGF又はEGF刺激によるHUVECの増殖を抑制した^{12,13)}。

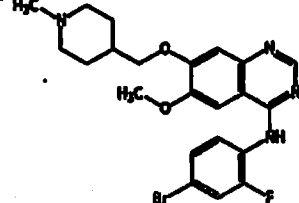
・ヒト肺癌由来Calu-6又はA549細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、バンデタニブによる血管内皮細胞数減少、腫瘍血管数減少等が認められた¹²⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名 : バンデタニブ (Vandetanib) (IIN)

化学名 : N-(4-bromo-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-[(1-methylpiperidin-4-yl)methoxy]quinazolin-4-amine

構造式 :



分子式 : C₂₂H₂₄BrFN₂O₃

分子量 : 475.35

性状 : 本品は白色の粉末である。

【承認条件】

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

【包装】

カプレルサ錠100mg：[PTP]50錠(10錠×5)

【主要文献】

- 1) Tamura, T., et al.:J. Thromb. 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(甲状腺機能障害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, 4643, 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 大阪市北区大塚町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。

製造販売元
アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

④: アストラゼネカグループの登録商標です。
© AstraZeneca 2015

AstraZeneca 



薬食審査発 0928 第 5 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)

舌下投与用ダニ抽出エキス製剤の使用に当たっての留意事項について

舌下投与用ダニ抽出エキス製剤 (販売名: ミティキュアダニ舌下錠 3,300JAU、同舌下錠 10,000JAU。以下「本剤」という。) については、本日、「ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎に対する減感作療法」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、ショックを含むアナフィラキシーなど、重篤な副作用が発現するリスクがあること等から、その使用に当たっては、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) 本剤の効能又は効果は、「ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎に対する減感作療法」であることから、投与開始に際し、ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎の確定診断を行うこと。
- (2) 本剤については、舌下投与による減感作療法に関する十分な知識・経験を持つ医師によってのみ処方・使用されるとともに、本剤のリスク等について十分に管理・説明できる医師・医療機関のもとでのみ用いられ、薬局においては調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤がなされるよう、今回の承認に当たり、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、製造販売業者に適正な流通管理の実施を義務付けたこと。

薬ヤ786号



(参考：流通管理に係る承認条件)

舌下投与による減感作療法に関する十分な知識・経験をもつ医師によってのみ処方・使用されるとともに、本剤のリスク等について十分に管理・説明できる医師・医療機関のもとでのみ用いられ、薬局においては調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤がなされるよう、製造販売にあたって必要な措置を講ずること。

(3) 本剤の使用に当たっては、あらかじめ、最新の添付文書の内容を理解し、その注意を遵守すること。

(4) 本剤の流通管理の基本は別添「ミティキュア適正使用管理体制全体図」のとおりであり、その概要は以下のとおりであること。

本剤の処方・使用に当たっては、

- ① 医師は減感作療法及び本剤の適正使用に関する講習を受講
- ② 製造販売業者は講習を修了した医師をデータベースに登録
- ③ 薬剤師は処方医が講習を修了した医師であることを確認した上で調剤

2. 本剤の流通管理に関する周知事項について

(1) 本剤については、上記 1 (4) の流通管理がなされること。

(2) 上記 1 (4) ①の講習の受講を希望する医師については、製造販売業者への問合せ等をお願いしたいこと。

(3) 薬剤師は本剤の調剤前に、処方医が上記 1 (4) ①の講習を修了した医師であることを確認すること。また、その確認ができない場合には、調剤することを拒むこと。

(4) 上記 (3) に基づく理由により調剤を拒むことについては、薬剤師法（昭和 35 年法律第 146 号）第 21 条（調剤の求めに応ずる義務）の「正当な理由」に当たるものと解されること。

【ミティキュア適正使用管理体制全体図】

(別添)

