

適正使用ガイド

抗悪性腫瘍剤 / チロシンキナーゼ阻害剤

薬価基準収載

カプレルサ[®]錠100mg

バンデタニブ製剤 Caprelsa[®]

劇薬 / 処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

- 1.1 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。
- 1.2 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。[8.1、9.1.1、11.1.1 参照]
- 1.3 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。[2.2、7.1、8.2、9.1.2、10.2、11.1.2 参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 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。][1.3、8.2、9.1.2、10.2、11.1.2 参照]
- 2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5 参照]

適正使用に関するお願い

カプレルサ[®]錠 100mg（一般名：バンデタニブ）は、血管内皮増殖因子受容体 2（VEGFR-2）、上皮増殖因子受容体（EGFR）及び Rearranged during transfection（RET）の各チロシンキナーゼを標的とする経口のマルチキナーゼ阻害剤です。

本剤は、2015 年 9 月に「根治切除不能な甲状腺髄様癌」に対して承認されました。

国内外の臨床試験及び海外の製造販売後において、間質性肺疾患、QT 間隔延長及び Torsade de pointes、心障害、重度の下痢、皮膚障害、光線過敏症等が本剤投与時の重大な副作用として認められています。

本適正使用ガイドはこのような副作用を未然に防ぐ或いは最小化できるよう、適正使用推進を目的に作成しており、患者選択における注意点、投与前及び投与期間中の注意事項、発現する可能性のある副作用とその対策などについて紹介しています。

本剤の使用に際しましては、本適正使用ガイド、最新の電子添文及び製品情報概要を熟読の上、適正な使用をお願いいたします。

【参考情報】

公表文献等を基に、本剤を実地臨床で使用するにあたって参考となる情報を記載しています。

電子添文等には記載していない情報も含まれています。

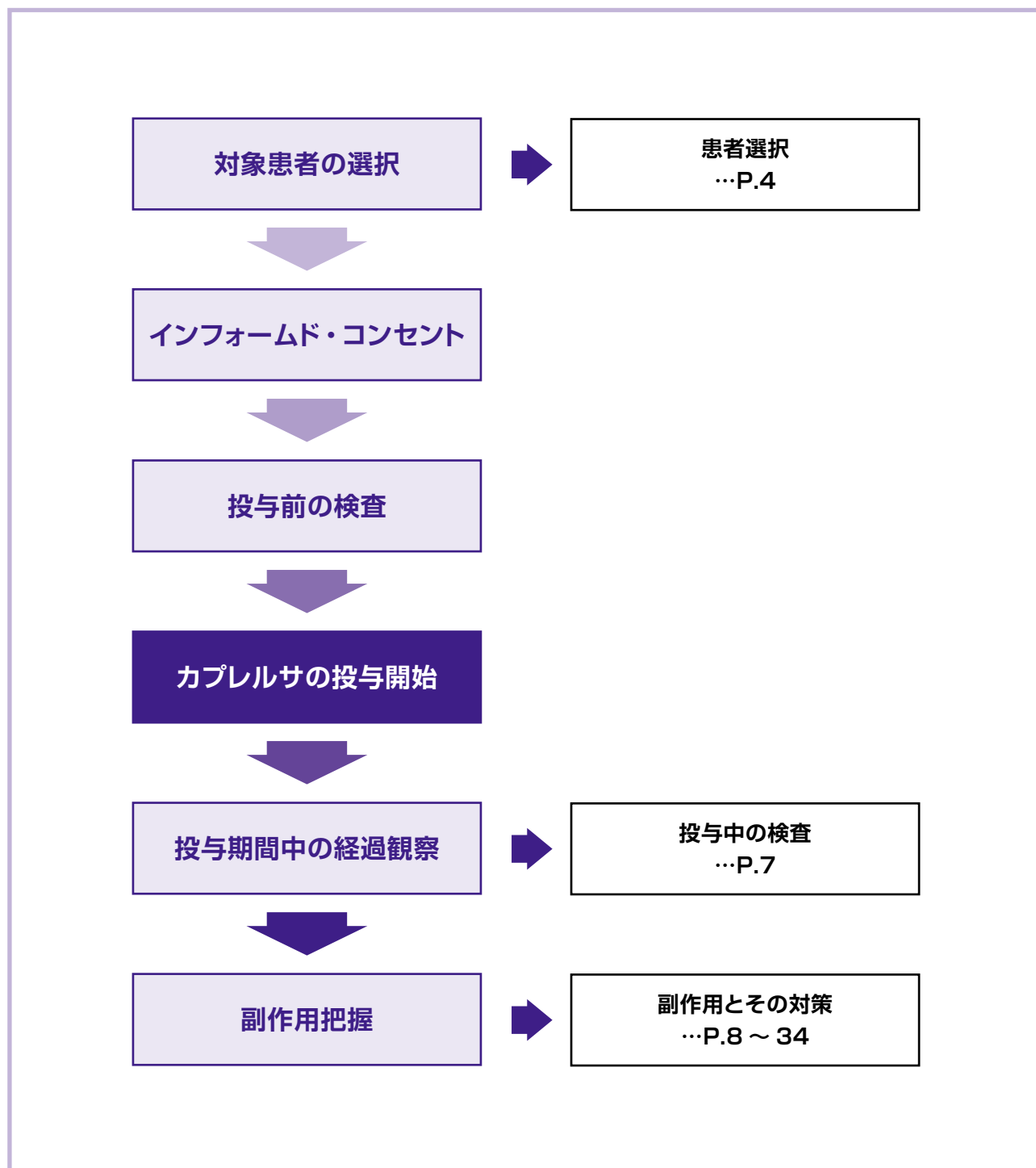
新たな知見あるいは市販後の副作用発現状況等によって、記載内容が変更となる可能性があります。

Contents

1. カプレルサによる治療の流れ	3
2. 患者選択	4
患者選択における注意点（まとめ）	4
3. 投与前及び投与中の注意事項	5
【効能又は効果】	5
【用法及び用量】	5
【相互作用】	5
投与中の検査	7
4. 副作用とその対策	8
間質性肺疾患	8
QT 間隔延長、Torsade de pointes	14
心障害	17
重度の下痢	19
皮膚障害・光線過敏症	20
高血圧及び高血圧クリーゼ	23
眼障害	24
可逆性後白質脳症症候群	26
腎障害	27
低カルシウム血症	28
肝障害	29
消化管穿孔	30
動脈解離	30
CTCAE ver. 5.0 によるグレード分類	31
【臨床試験からの参考情報】	35
臨床試験の実施計画書情報	37

1. カプレルサによる治療の流れ

カプレルサを処方するにあたり、本剤のリスクを的確に理解していただく目的で、医療従事者向け研修の受講をお願いします。



2. 患者選択

患者選択における注意点（まとめ）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	禁忌 本剤投与前に、本剤の成分に対し、過敏症の既往歴を確認してください。 既往歴がある患者には、本剤を投与しないでください。
先天性 QT 延長症候群のある患者	禁忌 本剤投与前に、心電図を測定してください。 患者の既往歴及び家族歴をご確認ください。 先天性 QT 延長症候群のある患者に本剤を投与しないでください。
妊婦又は妊娠している可能性のある女性	禁忌 動物実験で胎児死亡、胎児発育遅延、心血管系の奇形等が報告されています。 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には本剤を投与しないでください。
間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者	特定の背景を有する患者 間質性肺疾患が増悪又は発現するおそれがあります。 本剤投与前に、間質性肺疾患及びその既往歴の有無を確認してください。 息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の症状の観察、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してください。また、必要に応じて動脈血酸素分圧 (PaO ₂)、動脈血酸素飽和度 (SpO ₂)、肺泡気動脈血酸素分圧較差 (A-aDO ₂)、肺拡散能力 (DLco) 等の検査を行ってください。
QT 間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者	特定の背景を有する患者 QT 間隔延長が起こるおそれがあります。 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してください。また、必要に応じて電解質を補正してください。
心不全症状のある患者又はその既往歴のある患者	特定の背景を有する患者 症状が増悪するおそれがあります。 投与開始前及び投与中はこれらの症状の発現状況・重篤度等に応じて心機能検査（心エコー等）を適宜行い、患者の状態を十分に観察してください。
高血圧症の患者	特定の背景を有する患者 高血圧が増悪するおそれがあります。 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してください。
腎機能障害のある患者	特定の背景を有する患者 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してください。
高齢者	一般に、生理機能が低下していることが多いです。 患者の状態を観察しながら慎重に投与してください。
生殖能を有する者	動物実験で胎児死亡、胎児発育遅延、心血管系の奇形等が報告されています。 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与前及び最終投与後 4 カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明してください。
授乳婦	動物実験で乳汁中へ移行することが報告されています。 授乳しないことが望ましいです。
小児等	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ません。

甲状腺腫瘍を対象とした国内第 I / II 相試験の実施計画書における選択基準及び除外基準は、臨床成績からの参考情報「臨床試験の実施計画書情報」に掲載しています（P.37 ～ 38）。

3. 投与前及び投与中の注意事項

【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。
[1.3、8.2、11.1.2 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 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) 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。

【相互作用】

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

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗不整脈剤 キニジン プロカインアミド ジソピラミド等 QT 間隔延長を起こすおそれがある他の薬剤 オンダンセトロン クラリスロマイシン ハロペリドール等 [1.3、2.2、8.2、9.1.2、11.1.2 参照]	QT 間隔延長を起こす又は悪化させるおそれがあるので、QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤と併用する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。	本剤及びこれらの薬剤はいずれも QT 間隔を延長させるおそれがあるため、併用により作用が増強するおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A 誘導剤 フェニトイン カルバマゼピン リファンピシン バルビツール酸系薬物 セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品等 [16.7.1 参照]	CYP3A 誘導剤との併用により、本剤の血漿中濃度が低下するおそれがある。	本剤の代謝には主に CYP3A4 が関与しているため、左記薬剤のような CYP3A 誘導剤との併用で、本剤の代謝が亢進し血漿中濃度が低下する可能性がある。
OCT2 の基質となる薬剤 メトホルミン等 [16.7.2 参照]	OCT2 基質との併用により、OCT2 基質の血漿中濃度が上昇するおそれがある。	本剤は OCT2 の阻害剤であるため、OCT2 基質との併用により OCT2 基質の血漿中濃度が増加する可能性がある。
P- 糖蛋白の基質となる薬剤 ジゴキシン アリスキレン フェキシフェナジン サキサグリブチン シタグリブチン等 [16.7.3 参照]	P- 糖蛋白基質との併用により、P- 糖蛋白基質の血漿中濃度が上昇するおそれがある。	本剤は P- 糖蛋白の阻害剤であることから、本剤と P- 糖蛋白基質との併用により P- 糖蛋白基質の血漿中濃度が増加する可能性がある。

【解説】

< QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤 >

QT 間隔を延長させるおそれのある薬剤同士の併用となるため相加的に作用が増強し、重篤な副作用を引き起こすおそれがあります。これらの薬剤と併用する際には、QT 間隔延長、心室性不整脈（Torsade de pointes を含む）等の発現に特に注意し、十分に観察等を実施してください。

< CYP3A 誘導剤 >

バンデタニブの代謝に CYP3A4 が関与することから、CYP3A の誘導剤との相互作用の可能性が考えられます。強力な CYP3A 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、40% 減少したという報告があります。強力な CYP3A 誘導剤の併用は、バンデタニブの有効性を低下させるおそれがあります。

< OCT2 の基質となる薬剤 >

バンデタニブは OCT2 の阻害剤であるため、OCT2 の基質の腎クリアランスを減少させる可能性があります。OCT2 野生型遺伝子を有する健康被験者において、バンデタニブとメトホルミン（OCT2 の基質）を併用したとき、メトホルミンの AUC_(0-t) 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% 減少しました。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ています。

< P- 糖蛋白の基質となる薬剤 >

健康被験者において、バンデタニブとジゴキシン（P- 糖蛋白の基質）を併用時、ジゴキシンの AUC_(0-t) 及び C_{max} はそれぞれ 23% 及び 29% 増加しました。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ています。

投与中の検査

甲状腺髄様癌を対象とした国内第I / II相試験における各種検査スケジュールを参考情報として記載します。下記のスケジュールを参考に患者の状態を十分に観察してください。

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	60	72以降
日目	-28 ~ -1	1	8	15	22	29	57	85	113	141	169	197	225	253	337	421	505以降
許容範囲			±2	±2	±2	±2	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7
同意取得	X																
診察、身長、体重	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
患者背景 (生年月日等)	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	X
選択 / 除外基準	X																
RECIST 評価	X							X			X			X	X	X	
12誘導心電図	X	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	X
併用薬	X	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
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	X
尿検査	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
呼吸機能検査 (X線 / SpO ₂)	X	X	X	X	X	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															

4. 副作用とその対策

間質性肺疾患

- ・間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例【肺癌（未承認）】が報告されています
- ・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、観察を十分に行ってください。必要に応じて動脈血酸素分圧（PaO₂）、動脈血酸素飽和度（SpO₂）、肺泡気動脈血酸素分圧較差（A-aDO₂）、肺拡散能力（DLco）等の検査を行ってください
- ・異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください
- ・間質性肺疾患の診断及び処置については、呼吸器科専門医にご相談ください
- ・上記症状があらわれた場合には、速やかに連絡するよう患者に説明してください

【発現状況】

甲状腺髄様癌を対象とした国内第Ⅰ／Ⅱ相試験 14 例中、1 例に間質性肺疾患（ILD）（グレード 3）の副作用が認められました。

甲状腺髄様癌を対象とした海外第Ⅲ相試験（231 例）において、ILD の副作用は認められていません。

対象疾患		ILD 関連事象*発現例数 （死亡例数）	安全性解析対象症例
甲状腺 髄様癌	国内（第Ⅰ／Ⅱ相試験）	1（0）	14
	海外（第Ⅲ相試験）	0（0）	231
肺癌 （未承認）	国内（第Ⅱ及び第Ⅲ相試験）	15（3）	125
	海外（第Ⅲ相試験）	4（1）	617

* 間質性肺疾患、肺臓炎、急性呼吸窮迫症候群、肺線維症、器質性肺炎の事象名で報告された症例を含む

本剤による ILD 発現のリスク因子は明らかではありません。

肺癌（未承認）における臨床試験結果から、ILD 関連事象の副作用は日本人患者でより高頻度に認められる傾向があります。

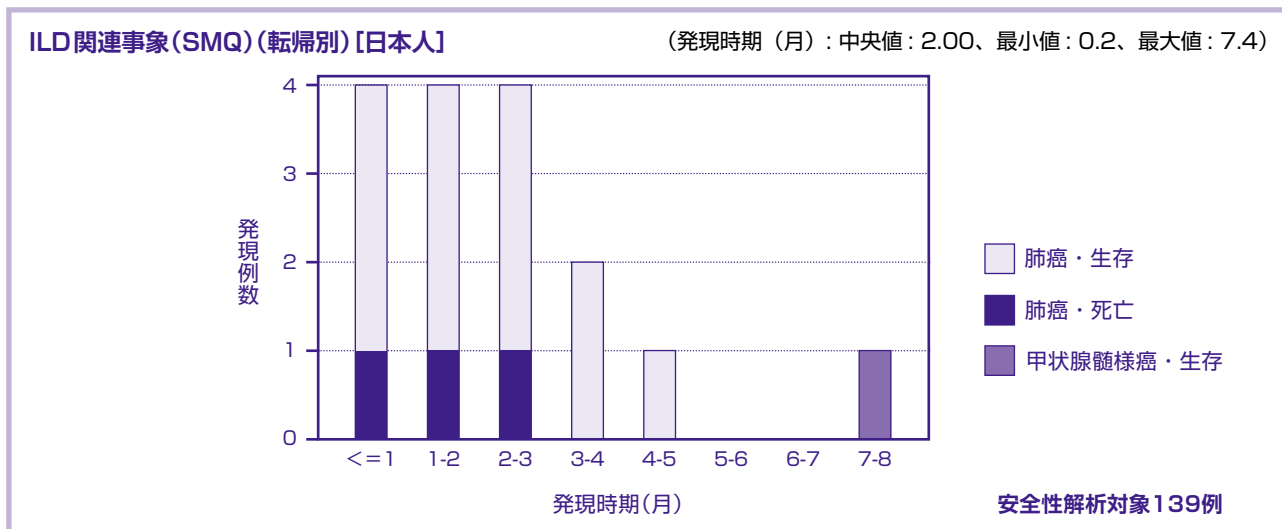
【参考情報】

非特異的なリスク因子としては、年齢 60 歳以上、既存の肺病変（特に間質性肺炎）、肺手術後、呼吸機能の低下、酸素投与、肺への放射線照射、抗悪性腫瘍薬の多剤併用療法、腎障害の存在など患者側のリスク因子が挙げられる。腎機能の低下は薬剤の血中濃度を高める意味でリスク因子となる。

日本呼吸器学会 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き

【発現時期】

甲状腺髄様癌を対象とした国内第Ⅰ／Ⅱ相試験、肺癌（未承認）を対象とした国内第Ⅱ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験において、日本人で、本剤投与後、ILD 関連事象*が発現した時期は次のとおりです。

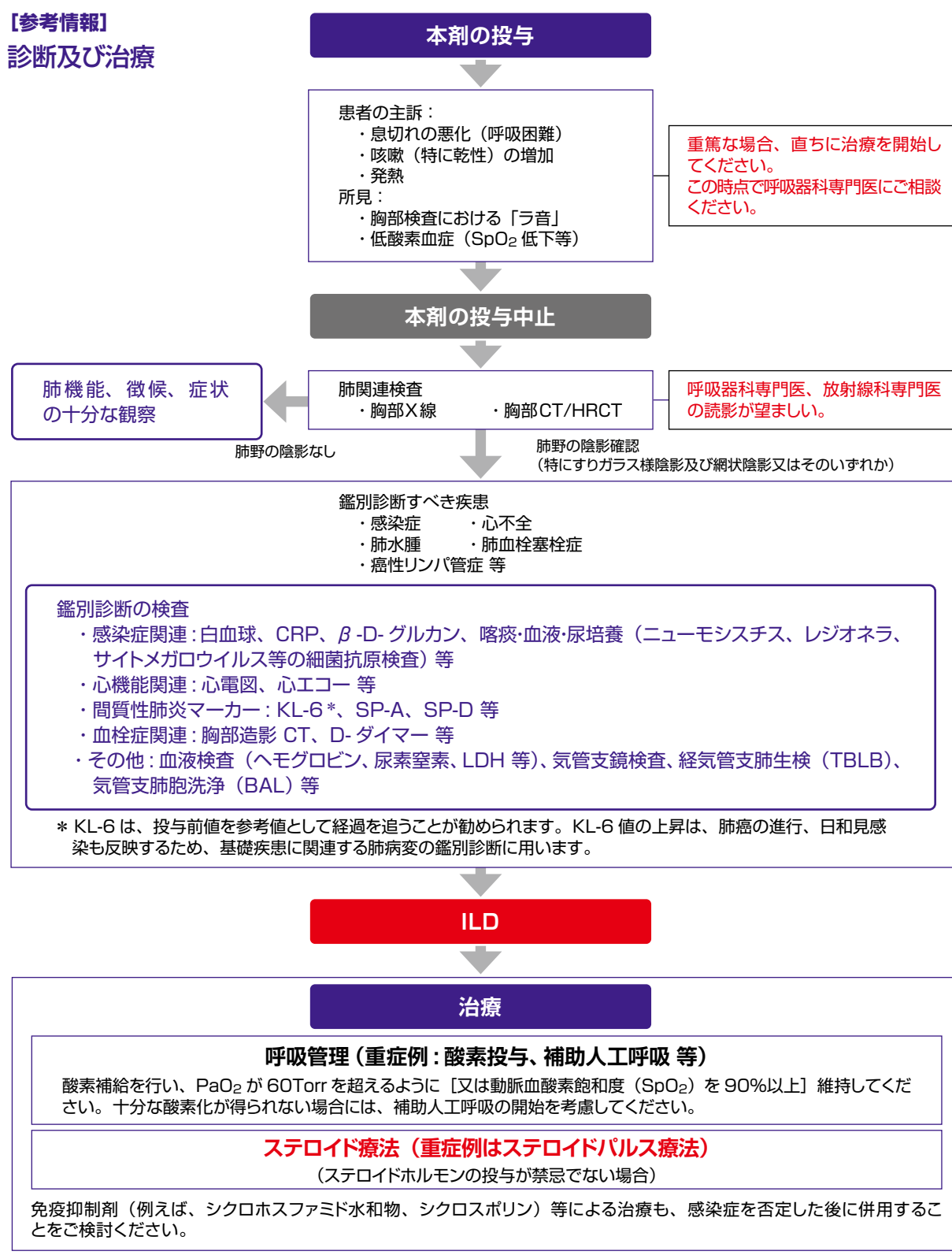


* 間質性肺疾患、急性呼吸窮迫症候群、器質性肺炎の事象名で報告された症例を含む

【対処方法】

異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください。

【参考情報】 診断及び治療



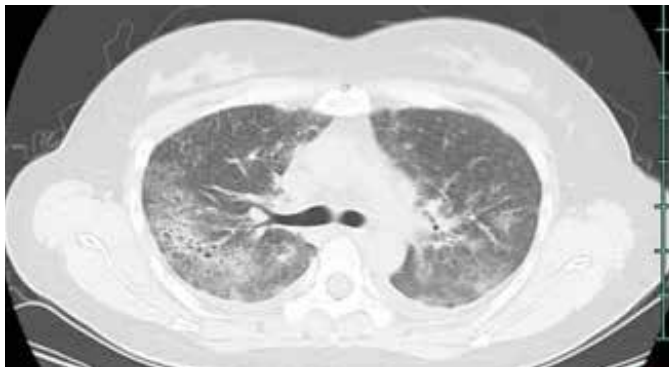
症例概要 間質性肺疾患（甲状腺髄様癌臨床試験（国内）（女性・40 歳代））（回復例）

経過及び処置	
投与 1 日目	バンデタニブ 300mg/日を投与開始。
投与 219 日目	発熱、食欲不振、咳嗽が発現。
投与 222 日目	呼吸困難が発現。
投与 224 日目（投与中止）	本剤投与中止。CT 及び X 線画像により肺炎と診断。CT で胸水貯留を確認。 肺炎治療のために入院。 ・注射用 TAZ/PIPC 9g（3 日間投与） ・SpO ₂ ：82～85%（room air）、95%（酸素 2L/min 投与開始後） ・白血球数：8100/mm ³ ・CRP：19.26mg/dL ・LDH：220U/L ・β-D-グルカン：5.0 以下 ・SP-D：63.8ng/mL ・KL-6：152U/mL
投与中止 1 日後	デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物 45mg 経口投与開始。 ・SpO ₂ ：95～98%（酸素投与量 5L/min）
投与中止 2 日後	呼吸器科の医師の診察により、投与中止日に実施した CT 画像ですりガラス影を確認。間質性肺疾患発現の可能性が認められた。 注射用メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム 1g/日（3 日間投与）。
投与中止 4 日後	・SpO ₂ ：95～98%（酸素投与量 3L/min）
投与中止 5 日後	注射用プレドニゾンコハク酸エステルナトリウム 60mg/日（4 日間投与）
投与中止 9 日後	注射用プレドニゾンコハク酸エステルナトリウム 50mg/日（1 日間投与）
投与中止 10 日後	ST 合剤投与開始。 注射用プレドニゾンコハク酸エステルナトリウム 60mg/日（3 日間投与）
投与中止 11 日後	酸素投与量 1L/min、CRP：0.19mg/dL ステロイドパルス療法を含む治療の効果を確認。 血液及び痰の培養からは肺炎の原因菌は認められず、診断名を間質性肺疾患に変更。
投与中止 13 日後	注射用プレドニゾンコハク酸エステルナトリウム 50mg/日（6 日間投与）
投与中止 19 日後	経口プレドニゾン 40mg/日（5 日間投与）
投与中止 29 日後	退院。その後は外来で経過を観察。
投与中止 74 日後	・SP-D：17.3ng/mL 未満
投与中止 86 日後	間質性肺疾患から回復。

XP 投与 224 日目（ILD 発現日）



CT 投与 224 日目（ILD 発現日）



【参考情報】

症例概要 間質性肺疾患（肺癌（未承認）臨床試験（国内）（男性・60歳代））（死亡例）

経過及び処置	
投与 294 日前	胸膜播種の疑いで開胸されたが、肺内に結節が認められたため手術不能例として閉胸（肺扁平上皮癌第 4 期）。
投与 259 日前	CDDP + DOC（シスプラチン+ドセタキセル）による化学療法実施（5 サイクル～投与 168 日前）
投与 1 日目	パデタニブ 300mg/日投与開始（喫煙者）。
投与 60 日目（投与中止）	脾臓に新病変出現。腫瘍増悪（PD）のため本剤投与中止。この頃より乾性咳嗽を自覚するようになる。 ・白血球数：6600/mm ³ ・CRP：2.6mg/dL
投与中止 7 日後	外来受診時、呼吸苦を訴える。SpO ₂ ：91%と低下。本人の都合で帰宅。
投与中止 8 日後	呼吸困難増強し、間質性肺炎にて緊急入院。 CT にて広範囲に右肺にすりガラス状陰影を認め、注射用メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム 1g/日（3 日間投与）。
投与中止 9 日後	シクロホスファミドによるエンドキサンパルス療法実施。
投与中止 10 日後	注射用メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム 1g/日（3 日間投与）。
投与中止 11 日後	CT にて右下葉はすりガラス状陰影へ変化していることを確認。右上葉に関して明らかにすりガラス状陰影の範囲拡大傾向。明らかな牽引性拡張、気管支肺泡束の肥厚を認めず。全体として悪化傾向。ステロイドパルス療法を 3 日間施行するも反応乏しい。右肺全体に捻髪音あり。PS=4、SpO ₂ ：95%（酸素投与量 6L/min）。注射用プレドニゾンコハク酸エステルナトリウム 60mg/日、注射用シクロホスファミド 1g/日（9 日間投与）、注射用 MINO 100mg/日（15 日間投与）、注射用 IPM/CS 0.5 ～ 1g/日（16 日間投与）。
投与中止 12 日後	酸素投与量 4 ～ 6L/min ・CMV-C7HRP：陰性 ・SP-D：1620ng/mL ・KL-6：6359IU/mL ・IgE：920IU/mL
投与中止 13 日後	注射用シベレスタットナトリウム水和物 300mg/日（1 日投与）、ST 合剤投与開始。
投与中止 15 日後	CT にて右肺にすりガラス状陰影の広がりあり。一部モザイク状、網状影も描出。軽度改善するも淡いすりガラス状陰影の範囲は広い。生命を脅かす状態に陥った。
投与中止 18 日後	CT にて右上中肺野の陰影は軽快傾向。右下肺野の陰影は悪化。 経口プレドニゾン 15mg/日。
投与中止 19 日後	再度、注射用メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム 1g/日。X 線上著明悪化は認めず。
投与中止 20 日後	・SP-D：1820ng/mL ・KL-6：7866IU/mL
投与中止 26 日後	ステロイドパルス療法の明らかな効果はないため、再度エンドキサンパルス療法実施。
投与中止 27 日後	一時改善傾向から再度悪化傾向。感染防止のため、LVFX100mg/日投与開始。
投与中止 29 日後	シクロスポリン製剤 100mg/body 投与開始。
投与中止 30 日後	注射用メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム 2g/日によるステロイドパルス療法実施。
投与中止 37 日後	SpO ₂ ：96%（酸素投与量 10L/min）
投与中止 39 日後	CT にて右肺陰影さらに悪化を認める。 ・白血球数：2900/mm ³ ・CRP：12.1mg/dL
投与中止 42 日後	心停止、死亡（死因：間質性肺炎）。 ・DLST：陰性 ・肺生検（部位：右肺上中下葉）：癌細胞の検出なし

XP 投与中止 15 日後



CT 投与中止 15 日後



CT 投与中止 26 日後



QT 間隔延長、Torsade de pointes

- ・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してください
- ・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、併用により作用が増強するおそれがあるため、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してください
- ・500msec を超える補正 QT 間隔（QTcB）延長が認められた場合には、本剤を休薬し、適切な処置を行ってください（P.5 参照）
- ・QT 間隔延長、Torsade de pointes（TdP）が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行い、必要に応じて循環器科専門医にご相談ください
- ・不整脈、めまい、ふらつき、胸部不快感、息切れなどがあらわれた場合には、速やかに連絡するよう患者に説明してください

参考までに、甲状腺髄様癌を対象とした国内第Ⅰ / Ⅱ相試験の実施計画書における QT 間隔延長に関する項目を示しています（臨床試験の実施計画書情報 P. 37 ～ 42 参照）。

「除外基準」、「QTc 間隔に基づく用量調節規定」、「心電図検査等の実施頻度」、「QT 間隔延長を起こすおそれのある薬剤」

【発現状況】

甲状腺髄様癌を対象とした国内第Ⅰ / Ⅱ相試験 14 例中、3 例に心電図 QT 延長（グレード 1 ～ 2）の副作用が認められました。

なお、海外の市販後において、本剤投与後に TdP が発症し、本剤投与中止 13 日後に死亡した症例が集積されていますが、TdP と死亡との関連性については確立されていません。

甲状腺髄様癌を対象とした国内第Ⅰ / Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験における QT 間隔延長及び TdP 関連の副作用

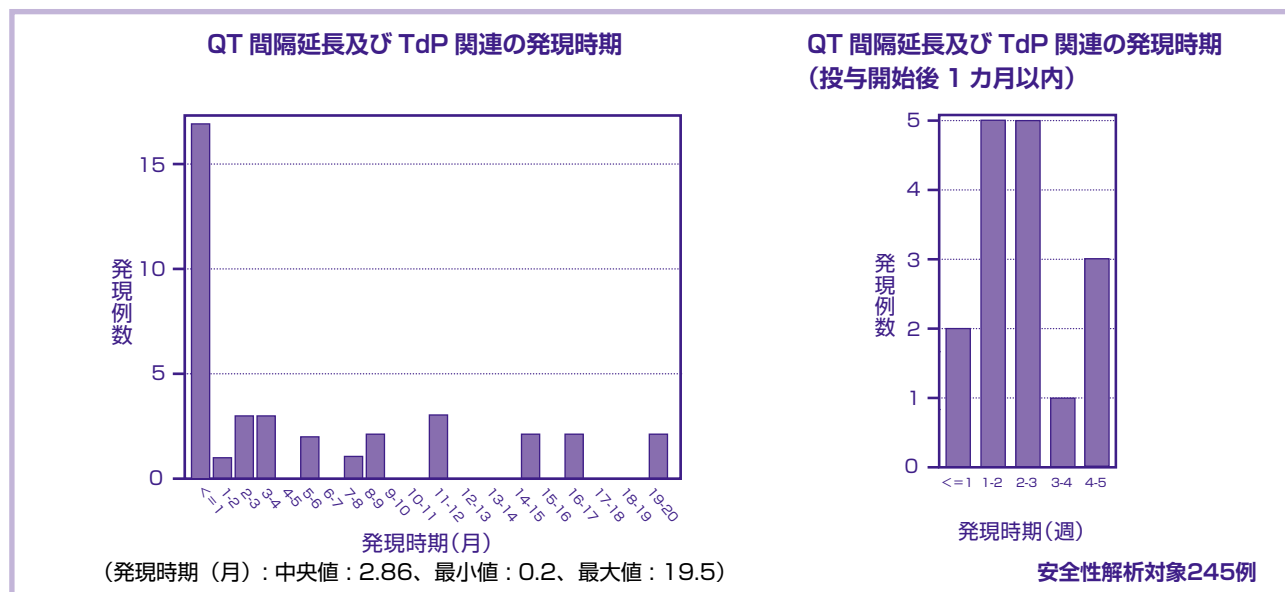
国内における安全性解析対象（14 例）、発現例数（％）				
CTCAE	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
心電図 QT 延長	3 (21.4)	0	0	0
失神	1 (7.1)	0	0	0

海外における安全性解析対象（231 例）、発現例数（％）				
CTCAE	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
心電図 QT 延長	31 (13.4)	17 (7.4)	1 (0.4)	0
意識消失	2 (0.9)	2 (0.9)	0	0
心室性頻脈	1 (0.4)	0	0	0

【発現時期】

甲状腺髄様癌を対象とした国内第Ⅰ / Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験における発現時期は次のとおりです。

心電図 QT 延長及び TdP 関連の副作用は、投与開始後 1 カ月以内に発現が多く認められています。



【対処方法】

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ってください。

【参考情報】

薬剤性 LQTS の治療

1. 原因となっている薬物あるいは被疑薬を中止する。
2. 硫酸マグネシウムを静注する：心停止例に対しては硫酸マグネシウム 2g を 1 ～ 2 分で静注する。それ以外の例に対しては 15 分以上かけて静注する。硫酸マグネシウムは TdP の予防効果が高い。
3. 心房ペースティング、心室ペースティングを行う：徐脈や期外収縮による short-long-short シーケンスを避けるために、一時ペースティングによるオーバードライブペースティング（ペースティングレート $\geq 70/\text{min}$ ）を行う。
4. イソプロテレノールを静注する：持続静注で心拍数 100/min を目標に投与量を調整する。その位置づけはあくまでペースティング治療までのブリッジである。
5. 血清 K 値が 4.5 ～ 5.0mEq/mL になるように補正する。
6. リドカインを静注する：Ib 群抗不整脈薬は QT 間隔を短縮し、TdP 予防に有効と報告されているが、ペースティングやイソプロテレノール静注の TdP 予防効果は低い。

日本循環器学会 他：遺伝性不整脈の診療に関するガイドライン（2017 年改訂版）p25

[https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/12/JCS2017_aonuma_h.pdf（2024 年 3 月閲覧）]

症例概要 QT 間隔延長（甲状腺髄様癌臨床試験（海外）（男性・50 歳代））

経過及び処置	
投与 1 日目	バンデタニブ 300mg/日投与開始。
投与 86 日目	下痢のため、本剤を 200mg/日に減量。
投与 470 日目（休薬）	頭部の動きを伴う浮動性めまい、複視/霧視が発現したため来院。同日入院。 通常のストレス試験実施時に症状が認められた後、テレメトリー検査を実施。低カルシウム血症が認められた。診断検査結果ではカルシウム値 1.17mmol/L であった。 QT 補正間隔延長（グレード 4）が認められ、休薬。サプリメントからカルシトリオール投与に変更。
休薬 2 日後	退院。
休薬 31 日後	QT 補正間隔延長はグレード 1。
休薬 32 日後（投与再開 1 日目）	本剤を 100mg/日に減量の上、投与再開。
休薬 48 日後（投与再開 17 日目）	QT 補正間隔延長は回復。

心障害

- ・頻脈性不整脈（心房細動、頻脈等）、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してください
- ・異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与を中止するなど、適切な処置を行い、必要に応じて循環器科専門医にご相談ください
- ・呼吸困難、全身倦怠感、下腿浮腫などの症状があらわれた場合には、速やかに連絡するよう患者に説明してください

【発現状況】

甲状腺髄様癌を対象とした国内第I / II相試験 14 例中、3 例に動悸（グレード 1 ～ 2）の副作用が認められました。

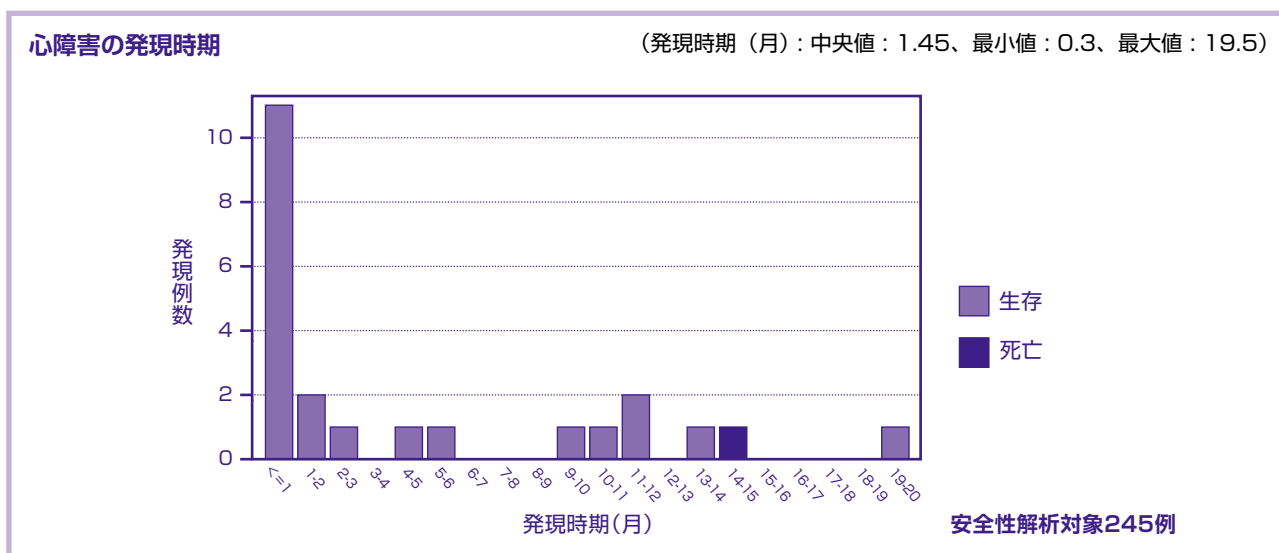
甲状腺髄様癌を対象とした国内第I / II相試験及び海外第III相試験における心障害関連の副作用

国内における安全性解析対象（14 例）、発現例数（％）				
CTCAE	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
動悸	3 (21.4)	0	0	0
上室性期外収縮	1 (7.1)	0	0	0

海外における安全性解析対象（231 例）、発現例数（％）				
CTCAE	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
洞性徐脈	4 (1.7)	0	0	0
血圧上昇	3 (1.3)	0	0	0
徐脈	3 (1.3)	0	0	0
動悸	3 (1.3)	0	0	0
狭心症	2 (0.9)	0	0	0
不整脈	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
心房細動	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
左脚ブロック	1 (0.4)	0	0	0
急性心不全	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
チアノーゼ	1 (0.4)	0	0	0
心電図 T 波逆転	1 (0.4)	0	0	0
心電図異常 T 波	1 (0.4)	0	0	0

【発現時期】

甲状腺髄様癌を対象とした国内第I / II相試験及び海外第III相試験における発現時期は次のとおりです。



重度の下痢

- ・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ってください
- ・重篤な不整脈を引き起こすおそれがありますので、脱水を伴う重度の下痢があらわれた場合には、速やかに連絡するよう患者に説明してください

【発現状況】

甲状腺髄様癌を対象とした国内第Ⅰ／Ⅱ相試験 14 例中、2 例に重度の下痢（グレード 3）の副作用が認められました。

甲状腺髄様癌を対象とした国内第Ⅰ／Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験における重度の下痢の副作用

国内における安全性解析対象（14 例）、発現例数（%）				
CTCAE	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
下痢	10 (71.4)	2 (14.3)	0	0

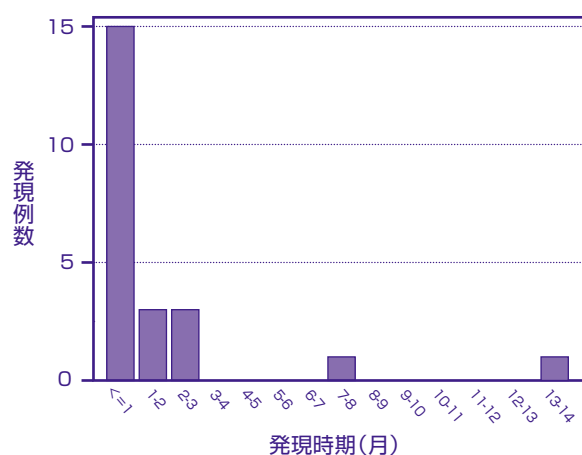
海外における安全性解析対象（231 例）、発現例数（%）				
CTCAE	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
下痢	108 (46.8)	20 (8.7)	1 (0.4)	0

【発現時期】

甲状腺髄様癌を対象とした国内第Ⅰ／Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験における発現時期は次のとおりです。

重度の下痢の発現時期

（発現時期（月）：中央値：0.72、最小値：0.1、最大値：13.3）



安全性解析対象245例

皮膚障害・光線過敏症

- ・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ってください。なお、中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群等を疑う場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください
- ・必要に応じて、皮膚生検などを含め、皮膚及び眼科専門医にご相談ください
- ・皮膚、粘膜症状があらわれた場合には、速やかに連絡するよう患者に説明してください

【発現状況】

甲状腺髄様癌を対象とした国内第Ⅰ／Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験では中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑の副作用は報告されていません。

その他の海外臨床試験では、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）、多形紅斑の副作用が発現しています。

甲状腺髄様癌を対象とした国内第Ⅰ／Ⅱ相試験 14 例中、13 例に皮膚障害（グレード 1 ～ 3）の副作用が認められましたが、光線過敏症関連の副作用は報告されていません。

甲状腺髄様癌を対象とした国内第Ⅰ／Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験における皮膚障害及び光線過敏症の副作用

国内における安全性解析対象（14 例）、発現例数（％）				
CTCAE	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
発疹	6 (42.9)	3 (21.4)	0	0
斑状丘疹状皮疹	5 (35.7)	0	0	0
脱毛症	4 (28.6)	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	4 (28.6)	0	0	0
爪囲炎	3 (21.4)	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	2 (14.3)	0	0	0
そう痒症	2 (14.3)	0	0	0
口唇炎	1 (7.1)	0	0	0
感染性皮膚炎	1 (7.1)	0	0	0
皮膚乾燥	1 (7.1)	0	0	0
嵌入爪	1 (7.1)	0	0	0
爪甲脱落症	1 (7.1)	0	0	0

海外における安全性解析対象（231 例）、発現例数（％）				
CTCAE	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
発疹	98 (42.4)	7 (3.0)	1 (0.4)	0
ざ瘡	43 (18.6)	2 (0.9)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	34 (14.7)	0	0	0
光線過敏性反応	30 (13.0)	4 (1.7)	0	0
皮膚乾燥	29 (12.6)	0	0	0
そう痒症	24 (10.4)	3 (1.3)	0	0
紅斑	18 (7.8)	2 (0.9)	0	0

海外における安全性解析対象（231 例）、発現例数（%）				
CTCAE	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
脱毛症	13 (5.6)	0	0	0
色素沈着障害	9 (3.9)	0	0	0
皮膚色素過剰	7 (3.0)	0	0	0
爪の障害	7 (3.0)	0	0	0
サンバーン	7 (3.0)	0	0	0
皮膚剥脱	6 (2.6)	1 (0.4)	0	0
そう痒性皮疹	6 (2.6)	0	0	0
毛包炎	5 (2.2)	0	0	0
皮膚変色	5 (2.2)	0	0	0
皮膚病変	5 (2.2)	0	0	0
膿疱性皮疹	5 (2.2)	0	0	0
丘疹性皮疹	5 (2.2)	0	0	0
蕁麻疹	4 (1.7)	0	0	0
紅斑性皮疹	4 (1.7)	1 (0.4)	0	0
剥脱性発疹	3 (1.3)	0	0	0
爪破損	3 (1.3)	0	0	0
爪床の炎症	3 (1.3)	0	0	0
爪囲炎	3 (1.3)	0	0	0
潮紅	3 (1.3)	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	3 (1.3)	1 (0.4)	0	0
顔面浮腫	3 (1.3)	1 (0.4)	0	0
毛髪成長異常	2 (0.9)	0	0	0
毛質異常	2 (0.9)	0	0	0
皮膚潰瘍	2 (0.9)	0	0	0
皮膚障害	2 (0.9)	0	0	0
皮膚炎	2 (0.9)	0	0	0
斑状皮疹	2 (0.9)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	2 (0.9)	0	0	0
長睫毛症	2 (0.9)	0	0	0
多汗症	2 (0.9)	0	0	0
全身性皮疹	2 (0.9)	0	0	0
全身紅斑	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0
水疱性皮膚炎	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0
寝汗	2 (0.9)	0	0	0
擦過傷	2 (0.9)	0	0	0
眼瞼浮腫	2 (0.9)	0	0	0
メラノサイト性母斑	2 (0.9)	0	0	0

海外第Ⅲ相試験における皮膚障害及び光線過敏症は、発現例数が 2 例以上の事象を記載しています。

【発現時期】

甲状腺髄様癌を対象とした国内第I / II相試験及び海外第III相試験における発現時期は次のとおりです。

皮膚障害：(発現時期 (月)：中央値：0.53、最小値：0.1、最大値：24.9)

光線過敏症：(発現時期 (月)：中央値：3.37、最小値：0.0、最大値：22.2)

【対処方法】

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ってください。

甲状腺髄様癌を対象とした国内第I / II相試験の治験実施計画書に規定されている光線過敏症、皮膚障害に関する予防・対処法は以下のとおりでした（対症療法及び本剤の休薬等の規定の抜粋）。

予防法

- ・ 治験薬投与中及び投与中止後 3 ～ 4 週間は、すべての被験者が日焼け防止方法（服を重ねて着る及び／又は日焼け止めを使用する）を講じるよう強く推奨される。この目的は、発疹の発現リスクを低減させるため、又は発疹の重症度を最小限にするため、及び治験薬を減量する必要性を最小限にするためである。

対処法

- ・ スティーブンス・ジョンソン症候群が認められた場合、バンデタニブの投与を中止する。
- ・ 発疹管理のため、各種薬剤を使用してもよい。これら薬剤には、軽～中程度のステロイドクリーム又は全身ステロイド、抗生物質の局所又は全身投与、抗ヒスタミン剤の局所又は全身投与、場合によってはレチノイドクリームの使用が含まれる。
- ・ CTCAE グレード 2 以上の発疹が認められた場合、直ちに対症療法を実施する。
- ・ CTCAE グレード 3 又は 4 の発疹が認められた場合、CTCAE グレード 1 又はベースラインの状態に回復するまでバンデタニブの投与を中断し、その後バンデタニブの用量を減量して投与を継続してもよいが、以降の用量は増量しない。

【参考情報】

海外において、甲状腺髄様癌患者に本剤投与後に発現した皮膚障害 (Grande E et al. Adv Ther. 2013; 30: 945-966.)

本剤投与患者における毛包炎の例

a ; 手及び前腕の発疹



b ; 上肢及び背中の光線過敏型発疹



a ; 背中



b ; 胸



高血圧及び高血圧クリーゼ

- ・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してください
- ・高血圧があらわれた場合には、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い、必要に応じて、循環器科専門医にご相談ください
- ・高血圧クリーゼがあらわれた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください
- ・定期的に血圧測定するよう患者に説明してください

【発現状況】

甲状腺髄様癌を対象とした国内第Ⅰ / Ⅱ相試験 14 例中、9 例に高血圧（グレード 2 ～ 3）の副作用が認められました。

甲状腺髄様癌を対象とした国内第Ⅰ / Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験における高血圧及び高血圧クリーゼ関連の副作用

国内における安全性解析対象（14 例）、発現例数（％）				
CTCAE	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
高血圧	9 (64.3)	2 (14.3)	0	0

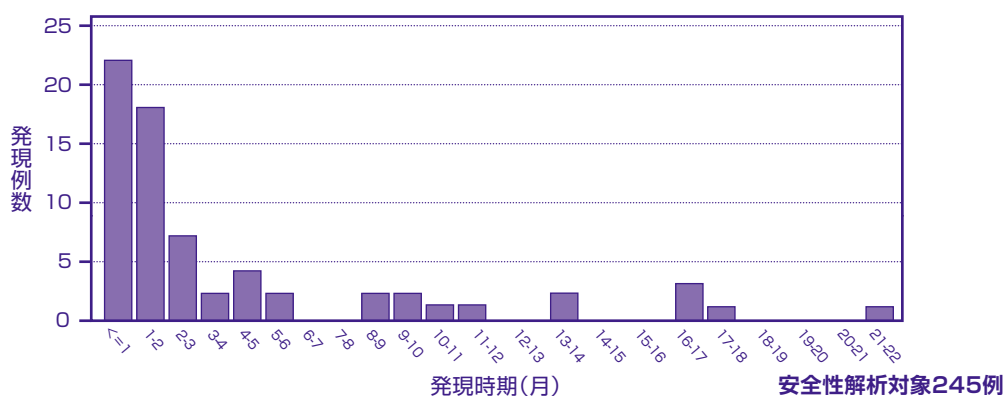
海外における安全性解析対象（231 例）、発現例数（％）				
CTCAE	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
高血圧	57 (24.7)	13 (5.6)	1 (0.4)	0
高血圧クリーゼ	3 (1.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
進行性高血圧	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0

【発現時期】

甲状腺髄様癌を対象とした国内第Ⅰ / Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験における発現時期は次のとおりです。

高血圧関連の発現時期

（発現時期（月）：中央値：1.87、最小値：0.2、最大値：21.3）



眼障害

- ・霧視等の重篤な眼障害があらわれることがあるので、投与中は定期的に眼の異常の有無を観察してください
- ・必要に応じて眼科専門医にご相談ください
- ・異常があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう、患者に説明してください

【発現状況】

甲状腺髄様癌を対象とした国内第Ⅰ／Ⅱ相試験 14 例中、8 例に眼障害（グレード 1 ～ 2）の副作用が認められました。

甲状腺髄様癌を対象とした国内第Ⅰ／Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験における眼障害関連の副作用

国内における安全性解析対象（14 例）、発現例数（％）				
CTCAE	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
角膜混濁	5 (35.7)	0	0	0
マイボーム腺機能不全	2 (14.3)	0	0	0
霧視	1 (7.1)	0	0	0
角膜症	1 (7.1)	0	0	0
角膜炎	1 (7.1)	0	0	0
眼乾燥	1 (7.1)	0	0	0

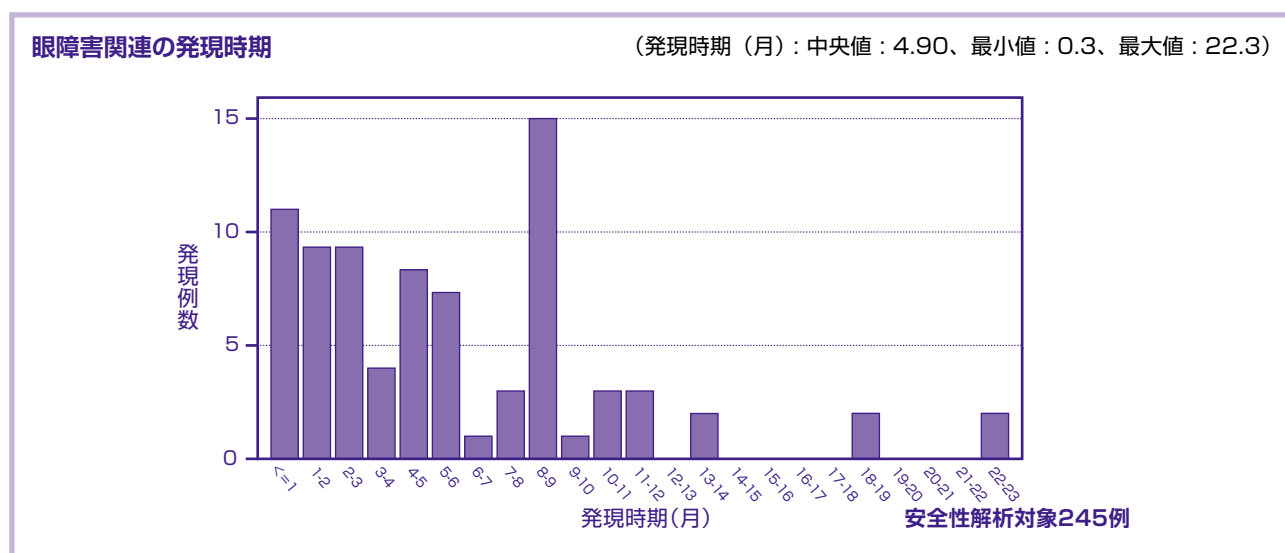
海外における安全性解析対象（231 例）、発現例数（％）				
CTCAE	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
霧視	16 (6.9)	0	1 (0.4)	0
角膜混濁	12 (5.2)	0	0	0
角膜沈着物	11 (4.8)	0	0	0
視力障害	5 (2.2)	0	0	0
結膜炎	4 (1.7)	0	0	0
眼乾燥	4 (1.7)	0	0	0
光輪視	4 (1.7)	0	0	0
角膜症	4 (1.7)	0	0	0
視力低下	4 (1.7)	1 (0.4)	0	0
眼の障害	2 (0.9)	0	0	0
眼瞼浮腫	2 (0.9)	0	0	0
緑内障	2 (0.9)	0	0	0
羞明	2 (0.9)	0	0	0
光視症	2 (0.9)	0	0	0
長睫毛症	2 (0.9)	0	0	0
調節障害	1 (0.4)	0	0	0
核性白内障	1 (0.4)	0	0	0
角膜ジストロフィー	1 (0.4)	0	0	0
角膜浮腫	1 (0.4)	0	0	0

海外における安全性解析対象（231 例）、発現例数（%）				
CTCAE	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
先天性角膜混濁	1 (0.4)	0	0	0
角膜色素沈着	1 (0.4)	0	0	0
角膜瘢痕	1 (0.4)	0	0	0
眼瞼湿疹	1 (0.4)	0	0	0
眼感染	1 (0.4)	0	0	0
眼充血	1 (0.4)	0	0	0
高眼圧症	1 (0.4)	0	0	0
眼窩周囲浮腫	1 (0.4)	0	0	0
網膜蒼白	1 (0.4)	0	0	0
眼そう痒症	1 (0.4)	0	0	0
角膜リポイド環	1 (0.4)	0	0	0
結膜障害	1 (0.4)	0	0	0
変視症	1 (0.4)	0	0	0
後天性角膜ジストロフィー	1 (0.4)	0	0	0
オキュラサーフェス疾患	1 (0.4)	0	0	0

上記には、未回復の緑内障及び霧視等も認められています。

【発現時期】

甲状腺髄様癌を対象とした国内第Ⅰ / Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験における発現時期は次のとおりです。



【対処方法】

異常があらわれた場合には、本剤の減量、休薬又は中止等を行い、必要に応じて眼科専門医にご相談ください。また、中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群等を疑う場合は、皮膚障害・光線過敏症の項（P.20 ～ 22）を参照ください。

可逆性後白質脳症症候群

・痙攣、頭痛、視覚障害、錯乱、皮質盲等が認められた場合には投与を中止し、血圧のコントロール等の適切な処置を行ってください

【発現状況】

甲状腺髄様癌を対象とした国内第Ⅰ / Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験では可逆性後白質脳症症候群の副作用は報告されていません。

その他の海外臨床試験では、可逆性後白質脳症症候群の副作用が報告されています。

腎障害

・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ってください

【発現状況】

甲状腺髄様癌を対象とした国内第Ⅰ／Ⅱ相試験 14 例中、5 例に腎障害（グレード 1 ～ 2）の副作用が認められました。

甲状腺髄様癌を対象とした国内第Ⅰ／Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験における腎障害関連の副作用

国内における安全性解析対象（14 例），発現例数（％）				
CTCAE	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
蛋白尿	5 (35.7)	0	0	0
腎機能障害	2 (14.3)	0	0	0
血中クレアチニン増加	2 (14.3)	0	0	0
血尿	1 (7.1)	0	0	0

海外における安全性解析対象（231 例），発現例数（％）				
CTCAE	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
蛋白尿	19 (8.2)	0	0	0
血中クレアチニン増加	5 (2.2)	1 (0.4)	0	0
腎不全	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
腎結石症	1 (0.4)	0	0	0
尿細管間質性腎炎	1 (0.4)	0	0	0
ヘモグロビン尿	1 (0.4)	0	0	0

低カルシウム血症

- ・定期的に血清カルシウム濃度を測定の上、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ってください
- ・必要に応じて本剤の休薬、減量又は中止を考慮してください

【発現状況】

甲状腺髄様癌を対象とした国内第I / II相試験 14 例中、2 例に低カルシウム血症（グレード 1 ～ 2）の副作用が認められました。

甲状腺髄様癌を対象とした国内第I / II相試験及び海外第III相試験における低カルシウム血症の副作用

国内における安全性解析対象 (14 例), 発現例数 (%)				
CTCAE	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
低カルシウム血症	2 (14.3)	0	0	0

海外における安全性解析対象 (231 例), 発現例数 (%)				
CTCAE	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
低カルシウム血症	13 (5.6)	1 (0.4)	1 (0.4)	0

肝障害

- ・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ってください

【発現状況】

甲状腺髄様癌を対象とした国内第Ⅰ / Ⅱ相試験 14 例中、3 例に肝障害（グレード 1～3）の副作用が認められました。

甲状腺髄様癌を対象とした国内第Ⅰ / Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験における肝障害関連の副作用

国内における安全性解析対象（14 例），発現例数（％）				
CTCAE	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (7.1)	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 (7.1)	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (7.1)	0	0	0
腹水	1 (7.1)	1 (7.1)	0	0

海外における安全性解析対象（231 例），発現例数（％）				
CTCAE	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	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	7 (3.0)	1 (0.4)	0	0
トランスアミナーゼ上昇	5 (2.2)	0	0	0
肝機能異常	1 (0.4)	0	0	0

消化管穿孔

・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ってください

【発現状況】

甲状腺髄様癌を対象とした国内第Ⅰ / Ⅱ相試験では消化管穿孔の副作用は報告されていません。

甲状腺髄様癌を対象とした海外第Ⅲ相試験における消化管穿孔関連の副作用

海外における安全性解析対象 (231 例), 発現例数 (%)				
CTCAE	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
小腸穿孔	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0

動脈解離

・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ってください

【発現状況】

甲状腺髄様癌を対象とした国内第Ⅰ / Ⅱ相試験では動脈解離の副作用は報告されていません。

レセプト情報・特定健診等情報データベース (NDB) を用いた調査結果※より、VEGF 又は VEGF 受容体の阻害作用を有する薬剤 (以下、「VEGF/VEGFR 阻害剤」) では、動脈解離が既知のリスクであるベバシズマブ (遺伝子組換え) と比較して、動脈解離の発現リスクが一貫して同程度以上に高い傾向が認められました。VEGF/VEGFR 阻害剤の薬理学的機序も踏まえると、動脈解離は VEGF/VEGFR 阻害剤に共通のリスクであると考えられます。

※独立行政法人 医薬品医療機器総合機構：匿名レセプト情報・匿名特定健診等情報データベース (NDB) を用いた調査結果の概要 (2024 年 2 月 15 日) [<https://www.pmda.go.jp/files/000266521.pdf> (2024 年 3 月閲覧)]

CTCAE ver. 5.0 によるグレード分類

間質性肺疾患

呼吸器、胸郭および縦隔障害のグレード（抜粋）

	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	グレード 5
肺臓炎	症状がない；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない	症状がある；内科的治療を要する；身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状；身の回りの日常生活動作の制限；酸素投与を要する	生命を脅かす；緊急処置を要する（例：気管切開や気管内挿管）	死亡

QT 間隔延長、Torsade de pointes

臨床検査のグレード（抜粋）

	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	グレード 5
心電図 QT 補正間隔延長	平均 QTc 450-480ms	平均 QTc 481-500ms	平均 QTc ≥ 501 ms；ベースラインから > 60 ms の変化	Torsade de pointes；多型性心室頻拍；重篤な不整脈の徴候 / 症状	—

心障害

心臓障害のグレード（抜粋）

	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	グレード 5
心不全	症状はないが、検査値（例：BNP [脳性ナトリウム利尿ペプチド]）や画像検査にて心臓の異常がある	中等度の活動や労作で症状がある	安静時またはわずかな活動や労作でも症状がある；入院を要する；症状の新規発症	生命を脅かす；緊急処置を要する（例：持続的静注療法や機械的な循環動態の補助）	死亡

重度の下痢

胃腸障害のグレード（抜粋）

	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	グレード 5
下痢	ベースラインと比べて < 4 回 / 日の排便回数増加；ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が軽度増加	ベースラインと比べて 4-6 回 / 日の排便回数増加；ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量の中程度増加；身の回り以外の日常生活動作の制限	ベースラインと比べて 7 回以上 / 日の排便回数増加；入院を要する；ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量の高度増加；身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす；緊急処置を要する	死亡

皮膚障害・光線過敏症

皮膚および皮下組織障害のグレード（抜粋）

	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	グレード 5
中毒性表皮壊死融解症	—	—	—	表皮壊死が体表面積の $\geq 30\%$ を占め、症状を伴う（例：紅斑、紫斑、表皮の剥離）	死亡
スティーヴンス・ジョンソン症候群	—	—	体表面積の $< 10\%$ を占める表皮壊死による症状（例：紅斑、紫斑、表皮剥離、粘膜剥離）	体表面積の $10\text{--}30\%$ を占める表皮壊死による症状（例：紅斑、紫斑、表皮剥離、粘膜剥離）	死亡
多形紅斑	虹彩様皮疹が体表面積の $< 10\%$ を占め、皮膚の圧痛を伴わない	虹彩様皮疹が体表面積の $10\text{--}30\%$ を占め、皮膚の圧痛を伴う	虹彩様皮疹が体表面積の $> 30\%$ を占め、口腔内や陰部のびらんを伴う	虹彩様皮疹が体表面積の $> 30\%$ を占め、水分バランスの異常または電解質異常を伴う；ICUや熱傷治療ユニットでの治療を要する	死亡
皮膚および皮下組織障害、その他（具体的に記載）	症状がない、または軽度の症状；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない	中等症；最小限／局所的／非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限	重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない；入院または入院期間の延長を要する；身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす；緊急処置を要する	死亡
手掌・足底発赤知覚不全症候群	疼痛を伴わない軽微な皮膚の変化または皮膚炎（例：紅斑、浮腫、角質増殖症）	疼痛を伴う皮膚の変化（例：角層剥離、水疱、出血、亀裂、浮腫、角質増殖症）；身の回り以外の日常生活動作の制限	疼痛を伴う高度の皮膚の変化（例：角層剥離、水疱、出血、亀裂、浮腫、角質増殖症）；身の回りの日常生活動作の制限	—	—
光線過敏症	疼痛を伴わない紅斑が体表面積の $< 10\%$ を占める	体表面積の $10\text{--}30\%$ を占める圧痛を伴う紅斑	体表面積の $> 30\%$ を占める落屑を伴う紅斑；光線過敏症；経口副腎皮質ステロイドを要する；疼痛コントロールを要する（例：麻薬性薬剤、NSAIDs）	生命を脅かす；緊急処置を要する	死亡

高血圧及び高血圧クリーゼ

血管障害のグレード（抜粋）

	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	グレード 5
高血圧	成人：収縮期血圧 120-139mmHg または拡張期血圧 80-89mmHg; 小児：収縮期 / 拡張期血圧 > 90 パーセントイルかつ < 95 パーセントイル; 青年：< 95 パーセントイルであっても、血圧 120/80 mmHg	成人：収縮期血圧 140-159 mmHg または拡張期血圧 90 -99mmHg; ベースラインで行っていた内科的治療の変更を要する; 再発性または持続性 (≥ 24 時間); 症状を伴う > 20mmHg (拡張期血圧) の上昇または > 140/90 mmHg への上昇 (以前正常であった場合); 単剤の薬物治療を要する; 小児および青年：再発性または持続性 (≥ 24 時間) の > ULN の血圧上昇; 単剤の薬物治療を要する; 収縮期 / 拡張期血圧が > 95 パーセントイルと 99 パーセントイルの 5mmHg 上の間; 青年：< 95 パーセントイルであっても、収縮期血圧 130 -139mmHg または拡張期血圧 80-89mmHg	成人：収縮期血圧 ≥ 160mmHg または拡張期血圧 ≥ 100 mmHg; 内科的治療を要する; 2 種類以上の薬物治療または以前よりも強い治療を要する; 小児および青年：収縮期 / 拡張期血圧が 99 パーセントイルより 5mmHg 上回る	成人および小児：生命を脅かす (例：悪性高血圧、一過性または恒久的な神経障害、高血圧クリーゼ); 緊急処置を要する	死亡

眼障害

眼障害のグレード（抜粋）

	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	グレード 5
霧視	治療を要さない	症状があり、中等度の視力の低下を伴う (最高矯正視力 0.5 以上または既知のベースラインから 3 段階以下の視力低下); 身の回り以外の日常生活動作の制限	症状があり、顕著な視力の低下を伴う (最高矯正視力 0.5 未満, 0.1 を超える, または既知のベースラインから 3 段階を超える視力低下); 身の回りの日常生活動作の制限	罹患眼の最高矯正視力 0.1 以下	—
ドライアイ	症状がない; 臨床所見または検査所見のみ; 潤滑剤で改善する症状	症状があり、中等度の視力の低下を伴う (最高矯正視力 0.5 以上または既知のベースラインから 3 段階以下の視力低下)	症状があり、顕著な視力の低下を伴う (最高矯正視力 0.5 未満, 0.1 を超える, または既知のベースラインから 3 段階を超える視力低下); 身の回りの日常生活動作の制限	—	—

可逆性後白質脳症症候群

神経系障害のグレード（抜粋）

	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	グレード 5
可逆性後白質脳症症候群	—	中等度の症状; 身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状; 身の回りの日常生活動作の制限; 入院を要する	生命を脅かす	死亡

腎障害

臨床検査のグレード（抜粋）

	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	グレード 5
クレアチニン増加	> ULN-1.5 × ULN	>1.5-3.0 × ULN	> 3.0-6.0 × ULN	> 6.0 × ULN	—

腎および尿路障害のグレード（抜粋）

	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	グレード 5
急性腎障害	—	—	入院を要する	生命を脅かす；人工透析を要する	死亡
蛋白尿	蛋白尿 1+；尿蛋白 $\geq$ ULN- < 1.0 g/24 時間	成人：蛋白尿 2+ ~ 3+；尿蛋白 1.0- < 3.5 g/24 時間； 小児：尿蛋白 / クレアチニン比 0.5-1.9	成人：尿蛋白 $\geq$ 3.5 g/24 時間；蛋白尿 4+ 小児：尿蛋白 / クレアチニン比 $>$ 1.9	—	—
腎結石	症状がない，または軽度の症状；市販の鎮痛薬の不定期使用を要する	症状がある；経口制吐剤を要する；連続的に市販の鎮痛薬 / 経口麻薬性鎮痛薬を要する	入院を要する；静脈内投与による治療を要する（例：鎮痛薬，制吐薬）；待機的侵襲的治療を要する	生命を脅かす；緊急の侵襲的治療を要する	死亡

低カルシウム血症

代謝および栄養障害のグレード（抜粋）

	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	グレード 5
低カルシウム血症	補正血清カルシウム < LLN-8.0 mg/dL； < LLN-2.0 mmol/L； イオン化カルシウム < LLN-1.0 mmol/L	補正血清カルシウム < 8.0-7.0 mg/dL； < 2.0-1.75 mmol/L； イオン化カルシウム < 1.0-0.9 mmol/L； 症状がある	補正血清カルシウム < 7.0-6.0 mg/dL； < 1.75-1.5 mmol/L； イオン化カルシウム < 0.9-0.8 mmol/L； 入院を要する	補正血清カルシウム < 6.0 mg/dL； < 1.5 mmol/L； イオン化カルシウム < 0.8 mmol/L； 生命を脅かす	死亡

肝障害

臨床検査のグレード（抜粋）

	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	グレード 5
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	ベースラインが基準範囲内の場合 $>$ ULN-3.0 $\times$ ULN； ベースラインが異常値の場合 1.5-3.0 $\times$ ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合 $>$ 3.0-5.0 $\times$ ULN； ベースラインが異常値の場合 $>$ 3.0-5.0 $\times$ ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合 $>$ 5.0-20.0 $\times$ ULN； ベースラインが異常値の場合 $>$ 5.0-20.0 $\times$ ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合 $>$ 20.0 $\times$ ULN； ベースラインが異常値の場合 $>$ 20.0 $\times$ ベースライン	—
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	ベースラインが基準範囲内の場合 $>$ ULN-3.0 $\times$ ULN； ベースラインが異常値の場合 1.5-3.0 $\times$ ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合 $>$ 3.0-5.0 $\times$ ULN； ベースラインが異常値の場合 $>$ 3.0-5.0 $\times$ ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合 $>$ 5.0-20.0 $\times$ ULN； ベースラインが異常値の場合 $>$ 5.0-20.0 $\times$ ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合 $>$ 20.0 $\times$ ULN； ベースラインが異常値の場合 $>$ 20.0 $\times$ ベースライン	—

消化管穿孔

胃腸障害のグレード（抜粋）

	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	グレード 5
小腸穿孔	—	侵襲的治療を要さない	侵襲的治療を要する	生命を脅かす；緊急の外科的処置を要する	死亡

【臨床試験からの参考情報】

●日本人と外国人における曝露量

臨床試験の成績より、外国人患者と比較して日本人患者で本剤の曝露量が高値を示しました。

【解説】

日本人固形悪性腫瘍患者に本剤 300mg を投与した平均曝露量 (C_{max} : 392ng/mL、AUC: 29.4 μ g·h/mL) *¹ は、外国人固形悪性腫瘍患者の平均曝露量 (C_{max} : 227ng/mL、AUC: 21.9 μ g·h/mL) *² よりも高い値を示しました。なお、それぞれの平均体重は、日本人患者 56.5kg、外国人患者 77.2kg でした。

*1 国内第I相試験 (対象 6 例)

*2 海外第I相試験 (対象 C_{max} 及び体重: 8例、AUC: 6 例)

●日本人と外国人における副作用発現率

国内第I / II相試験 14 例中、2 例以上報告された事象のうち、海外第III相試験の外国人 231 例に比べ、国内第I / II相試験の日本人で発現率の値が高かった CTCAE グレード 3 以上の副作用

MedDRA/J V17.0	発現例数 (%)	
	国内第I / II相試験 バンデタニブ群 (14 例)	海外第III相試験 バンデタニブ群 (231 例)
発疹	3 (21.4%)	8 (3.5%)
下痢	2 (14.3%)	21 (9.1%)
高血圧	2 (14.3%)	13 (5.6%)

●外国人におけるバンデタニブ群とプラセボ群での副作用発現率

発現率 10%以上の副作用のうち、プラセボ群と比較してバンデタニブ群で発現率が高かった副作用

MedDRA/J V17.0	発現例数 (%)	
	海外第Ⅲ相試験	
	バンデタニブ群 (231 例)	プラセボ群 (99 例)
下痢	108 (46.8%)	19 (19.2%)
発疹	98 (42.4%)	9 (9.1%)
高血圧	57 (24.7%)	2 (2.0%)
悪心	54 (23.4%)	7 (7.1%)
ざ瘡	43 (18.6%)	5 (5.1%)
疲労	43 (18.6%)	14 (14.1%)
食欲減退	35 (15.2%)	7 (7.1%)
ざ瘡様皮膚炎	34 (14.7%)	2 (2.0%)
心電図QT延長	31 (13.4%)	0
光線過敏性反応	30 (13.0%)	0
皮膚乾燥	29 (12.6%)	4 (4.0%)
無力症	24 (10.4%)	5 (5.1%)
そう痒症	24 (10.4%)	1 (1.0%)

臨床試験の実施計画書情報

国内第I / II相試験における基準

選択基準 被験者は下記の基準をすべて満たしていなければならない。

1. 治験に関わる手順・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甲状腺髄様癌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. 妊娠の可能性のある女性の場合、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 週間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 10mm 以上（リンパ節病変については短径 15mm 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 10mm 未満の病変及び短径が 10mm 以上 15mm 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瘍や腹部臓器腫大を含む。

除外基準 被験者は下記の基準のいずれにも抵触してはならない。

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 週間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とする
2. 併用薬として強力なチトクローム 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 週間以内であった患者
5. 放射線療法を登録前 4 週間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とする
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）が 30mL/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 30mL/分以上 50mL/分未満の中等度腎障害患者における開始用量は 200mg/日に減量し、治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 4.0mmol/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 = $\text{Ca} + 0.8 \times (4 - \text{血清アルブミン})$

10. ALT、AST 又は ALP が基準値上限の 2.5 倍を超える、又は治験責任医師等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、又は心室性不整脈のリスクを増大させると治験責任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。投薬でコントロールされている心房細動は組入れ可。
13. TdP 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 QT 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 480msec 以上の患者
（注：スクリーニング時の心電図で QTcB 間隔が 480msec 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 480msec 未満であること）

ただし、治験組み入れ前に併用薬として TdP 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 460msec 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 > 160mmHg、又は拡張期血圧 > 100mmHg）を有する患者
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肺疾患、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

QTc 間隔に基づく用量調節規定

- ・ 300mg/日、200mg/日の用量においては QTcB の値が >500msec を 1 回でも示した場合、バンデタニブの投与を中断しなければならない。QTcB が ≤ 480msec に低下した後、バンデタニブの投与は減量して再開が可能だが、以降の用量は増量しない。QTc 延長による投与中断後、6 週間以内に QTc 間隔が <480msec に低下しない場合、バンデタニブの投与を中止しなければならない。
- ・ バンデタニブ 100mg/日の投与中に、QTcB が > 500msec を示した場合、バンデタニブの投与を中止しなければならない。

心電図検査等の実施頻度

- ・ スクリーニング時～投与開始から 4 週目：毎週実施
- ・ 投与 8 週目～36 週目：4 週毎に実施
- ・ 投与 48 週目以降：12 週毎に実施

QT 間隔延長を起こすおそれのある薬剤*

- ・ QT 間隔を延長する及び Torsade de pointes (TdP) を誘発するリスクのある薬剤を下記に示した。TdP を誘発するリスクの認知度に基づき、2 グループに分けて示した。

* Arizona Center for Education and Research on Therapeutics, Tucson 及び Rockville のクリティカルパス研究所の情報引用 (<http://www.qtdrugs.org>) (国内第 I / II 相試験の計画書確定の 2012 年 6 月 1 日時点)

グループ 1：TdP を誘発するリスクが一般的に受け入れられている薬剤

このグループの薬剤は登録前の 2 週間以内又は治験期間中に使用してはならない。また治験薬の投与中止後も少なくとも 4 週間は使用してはならない。

グループ 1 の薬剤

薬剤名 (一般名)	薬効分類 (臨床応用)	注記
アミオダロン	不整脈治療剤 (異常心リズム)	TdP リスクは低いと考えられる
アプリンジン	不整脈治療剤 (異常心リズム)	
三酸化ヒ素	抗癌剤 (白血病)	
ベプリジル	狭心症治療剤 (心臓痛)	
クロルプロマジン	抗精神病剤・制吐剤 (統合失調症・悪心)	
クラリスロマイシン	抗生物質 (細菌感染)	
ジソピラミド	不整脈治療剤 (異常心リズム)	
ドンペリドン	抗悪心剤 (悪心)	
ドロペリドール	鎮静剤・抗悪心剤 (補助的麻酔・悪心)	
エリスロマイシン	抗生物質・消化管運動賦活調整剤 (細菌感染・消化管運動増加)	

薬剤名（一般名）	薬効分類（臨床応用）	注記
ハロペリドール	抗精神病剤（統合失調症、激越）	静脈内投与もしくは推奨用量を上回る投与を行った場合、突然死、QT 延長、TdP のリスクが上昇する。
マプロチリン	抗うつ剤（うつ病）	
ミコナゾール	抗真菌剤（真菌感染）	
ミルリノン	強心剤（心不全）	
モキシフロキサシン	抗生物質（細菌感染）	
オフロキサシン	抗生物質（細菌感染）	
オルプリノン	強心剤（心不全）	
ペンタミジン	抗感染剤（ニューモシスティス肺炎）	
ピモベンダン	強心剤（心不全）	
ピルシカイニド	不整脈治療剤（異常心リズム）	
ピルメノール	不整脈治療剤（異常心リズム）	
ピモジド	抗精神病剤（トゥレット症候群のチック）	
プロブコール	高脂血症治療剤（高コレステロール血症）	
プロカインアミド	不整脈治療剤（異常心リズム）	
フルリフロキサシン	抗生物質（細菌感染）	
キニジン	不整脈治療剤（異常心リズム）	
芍薬甘草湯	漢方薬	
ソタロール	不整脈治療剤（異常心リズム）	
スバルフロキサシン	抗生物質（細菌感染）	
スルピリド	潰瘍治療剤、抗精神病剤、抗うつ剤（胃十二指腸潰瘍、統合失調症、うつ病）	
スルトブリド	躁病治療剤、抗精神病剤（双極性障害、統合失調症）	
バソプレシン	脳下垂体後葉ホルモン剤（尿崩症）	

TdP : Torsade de pointes

グループ 2 : TdP 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 TdP 誘発の十分なエビデンスがない薬剤

このグループの薬剤は登録前の 2 週間以内及び治験期間中に使用してはならない。しかし、これらの薬剤は、治験責任医師等の判断で絶対に必要であると考えられる場合は、使用してもよい。このような場合、QTc 及び電解質の定期的なチェックを含め、被験者を十分に観察すること。

グループ 2 の薬剤

薬剤名（一般名）	薬効分類（臨床応用）	注記
アマンタジン	ドーパミン作動剤 / 抗ウイルス剤 / 抗感染剤（パーキンソン病）	
アタザナビル	プロテアーゼ阻害剤（HIV）	
アジスロマイシン	抗生物質（細菌感染）	
ブロムペリドール	抗精神病剤（統合失調症）	
カルピプラミン	抗精神病剤（統合失調症）	
シベンゾリン	抗不整脈剤（異常心リズム）	

薬剤名（一般名）	薬効分類（臨床応用）	注記
抱水クロラール	鎮静剤（鎮静・不眠症）	
シナカルセト	カルシウム調節剤（続発性副甲状腺機能亢進症）	
クロカプラミン	抗精神病剤（統合失調症）	
クロミプラミン	抗うつ剤（うつ病）	
クロザピン	抗精神病剤（統合失調症）	
シプロフロキサシン	抗生物質（細菌感染）	
デスフルラン	吸入麻酔剤（全身麻酔）	
ドネベジル	コリンエステラーゼ阻害剤（アルツハイマー病）	
エスシタロプラム	抗うつ剤（大うつ病・不安障害）	
エバスチン	抗ヒスタミン剤 （蕁麻疹、皮膚そう痒症、湿疹、アレルギー性鼻炎）	
ファモチジン	H ₂ 受容体拮抗剤（消化性潰瘍・GERD）	
フレカイニド	抗不整脈剤（異常心リズム）	
フルコナゾール	抗真菌剤（真菌感染）	
フルフェナジン	抗精神病剤（統合失調症）	
ホスカルネット	抗ウイルス剤（HIV 感染）	
ホスフルコナゾール	抗真菌剤（真菌感染）	
ホスフェニトイン	抗痙攣剤（発作）	
フロセミド	血圧降下剤（高血圧）	
ガレノキサシン	抗生物質（細菌感染）	
ガチフロキサシン	抗生物質（細菌感染）	
グラニセトロン	抗悪心剤（悪心及び嘔吐）	
イミプラミン	抗うつ剤（うつ病）	
イミダフェナシン	ムスカリン性コリン受容体 M1、M3 拮抗剤（過活動性膀胱）	
インダパミド	利尿剤（尿及び塩分排出促進）	
ラパチニブ	抗癌剤（乳癌、転移）	
レボフロキサシン	抗生物質（細菌感染）	
レボメプロマジン	抗精神病剤（不安、統合失調症）	
リチウム	抗躁剤（双極性障害）	
メキシレチン	抗不整脈剤（異常心リズム）	
ミノドロン酸水和物	カルシウム調節剤（骨粗鬆症）	
モサプラミン	抗精神病剤（統合失調症）	
ニカルジピン	血圧降下剤（高血圧）	
ニロチニブ	抗癌剤（白血病）	
ノルトリプチリン	抗うつ剤（うつ病）	
オクトレオチド	ホルモン剤（末端肥大症・カルチノイド性下痢）	
オンダンセトロン	制吐剤（悪心及び嘔吐）	
オキシトシン	子宮収縮剤（分娩促進）	
パリペリドン	非定型抗精神病剤（統合失調症）	
ペルフェナジン	抗精神病剤（統合失調症、メニエール病、悪心、嘔吐）	
プロクロルペラジン	抗精神病剤（統合失調症、悪心、嘔吐）	
プロパフェノン	抗不整脈剤（異常心リズム）	
プロペリシアジン	抗精神病剤（統合失調症）	
クエチアピン	抗精神病剤（統合失調症）	
リスベリドン	抗精神病剤（統合失調症）	
ロキシシロマイシン	抗生物質（細菌感染）	
セボフルラン	吸入麻酔剤（全身麻酔）	

薬剤名（一般名）	薬効分類（臨床応用）	注記
ソリフェナシン	ムスカリン性受容体拮抗剤	
スニチニブ	抗癌剤（RCC、GIST）	
タクロリムス	免疫抑制剤（免疫抑制）	
タモキシフェン	抗癌剤（乳癌）	
テリスロマイシン	抗生物質（細菌感染）	
チアプリド	神経系薬剤	
チミペロン	抗精神病剤（統合失調症）	
チザニジン	筋弛緩剤	
トリフロペラジン	抗精神病剤（統合失調症）	
バルデナフィル	ホスホジエステラーゼ阻害薬（血管拡張剤）	
ポリコナゾール	抗真菌剤（真菌感染）	
ジブラシドン	抗精神病剤（統合失調症）	

