

## 審議結果報告書

平成 26 年 3 月 4 日  
医薬食品局審査管理課

[ 販 売 名 ]      ヴォトリエント錠200mg  
[ 一 般 名 ]      パゾパニブ塩酸塩  
[ 申 請 者 名 ]    グラクソ・スミスクライン株式会社  
[ 申 請 年 月 日 ]   平成 25 年 3 月 29 日

### [ 審 議 結 果 ]

平成 26 年 2 月 28 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は、希少疾病用医薬品として承認された新有効成分含有医薬品に対する希少疾病用医薬品に指定されていない効能・効果の追加に係るものであることから、追加される効能・効果等に対する再審査期間は 5 年 10 カ月と設定するとされた。

## 審査報告書

平成 26 年 2 月 18 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販 売 名]	ヴォトリエント錠 200mg
[一 般 名]	パゾパニブ塩酸塩
[申 請 者 名]	グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 3 月 29 日
[剤形・含量]	1 錠中にパゾパニブ塩酸塩 216.7mg (パゾパニブとして 200mg) を含有する錠剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
[審査担当部]	新薬審査第五部

## 審査結果

平成 26 年 2 月 18 日

[販 売 名] ヴォトリエント錠 200mg  
[一 般 名] パゾパニブ塩酸塩  
[申 請 者 名] グラクソ・スミスクライン株式会社  
[申請年月日] 平成 25 年 3 月 29 日

### [審査結果]

提出された資料から、本薬の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、既承認効能・効果である悪性軟部腫瘍において、注意が必要と判断した事象（肝機能障害、高血圧、心・血管事象、出血性事象、気胸、甲状腺機能異常、消化管穿孔及び消化管瘻、タンパク尿及びネフローゼ症候群、皮膚障害、毛髪変色及び皮膚色素減少、創傷治癒遅延、感染症、可逆性後白質脳症症候群、並びに間質性肺炎）については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 悪性軟部腫瘍  
根治切除不能又は転移性の腎細胞癌  
(下線部追加)

[用法・用量] 通常、成人にはパゾパニブとして 1 日 1 回 800mg を食事の 1 時間以上前又は食後 2 時間以降に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。  
(追加・変更なし)

## 審査報告 (1)

平成 25 年 12 月 27 日

### I. 申請品目

[販売名]	ヴォトリエント錠 200mg
[一般名]	パゾパニブ塩酸塩
[申請者名]	グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 3 月 29 日
[剤形・含量]	1 錠中にパゾパニブ塩酸塩 216.7mg (パゾパニブとして 200mg) を含有する錠剤
[申請時効能・効果]	悪性軟部腫瘍 <u>根治切除不能又は転移性の腎細胞癌</u>
[申請時用法・用量]	通常、成人にはパゾパニブとして 1 日 1 回 800mg を食事の 1 時間以上前又は食後 2 時間以降に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(下線部追加)

(追加・変更なし)

### II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

なお、本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」及び「非臨床に関する資料」のうち、薬物動態試験成績及び毒性試験成績は提出されていない。

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

##### (1) 本薬の概要

パゾパニブ塩酸塩（以下、「本薬」）は、GlaxoWellcome 社（現 GlaxoSmithKline 社）により創製された、チロシンキナーゼ阻害剤であり、血管内皮増殖因子受容体-1、-2 及び-3、血小板由来増殖因子受容体- $\alpha$  及び- $\beta$  並びに幹細胞因子受容体の受容体型チロシンキナーゼのリン酸化を阻害することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

本邦において、本薬は、「悪性軟部腫瘍」を効能・効果として、2012 年 9 月 28 日に承認されている。

##### (2) 開発の経緯等

海外では、2005 年 10 月から、未治療又は 1 レジメンのサイトカイン製剤若しくはベバシズマブ（遺伝子組換え）による治療歴がある局所再発又は遠隔転移を有する腎細胞癌（以下、「RCC」）患者を対象とした第Ⅱ相試験（VEG102616 試験）が実施された。その後、2006 年 4 月から、未治療又は 1 レジメンのサイトカイン製剤による治療歴がある局所進行又は遠隔転移を有する RCC 患者を対象とした第Ⅲ相試験（VEG105192 試験）、未治療の局所進行又は遠隔転移を有する RCC 患者を対象とした第Ⅲ相試験（VEG108844 試験）等が実施された。

上記 VEG102616 試験、VEG105192 試験等を基に、米国では 2008 年 12 月に、EU では 2009 年 2 月に本薬の承認申請が行われ、米国では 2009 年 10 月に、「VOTRIENT is indicated for the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma (RCC)」を効能・効果として承認され、EU では、2010 年 6 月に「Votrient is indicated for the first line treatment of advanced Renal Cell Carcinoma (RCC) and for patients who have received prior cytokine therapy for advanced disease.」を効能・効果として承認された。

なお、2013 年 11 月時点において、本薬は RCC に関する適応にて、58 の国又は地域で承

認されている。

本邦では、2007年9月から、固形癌患者を対象とした第I相試験（VEG109693試験）が開始された。その後、2008年12月から、VEG108844試験の本邦での患者登録が開始された。

今般、VEG105192試験及びVEG108844試験を主要な試験成績として、根治切除不能又は転移性のRCCを申請効能・効果とした本薬の承認事項一部変更承認申請が行われた。

## 2. 非臨床に関する資料

### (i) 薬理試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

本項においては、パゾパニブ塩酸塩（以下、「本薬」）の投与量及び濃度はすべて遊離塩基換算量で記載している。

#### 効力を裏付ける試験

#### 腫瘍増殖抑制作用（報告書UH2008/00110/00、UH2008/00109/01）

##### *in vitro* :

ヒト腎細胞癌（以下、「RCC」）由来 786-O、ACHN、Caki-1、RFX-393、TK-10、SN12C、UO-31、CAL-54、Caki-2、769-P 及び A-498 細胞株を含む 281 種のヒト腫瘍由来細胞株に対する本薬の細胞増殖抑制作用が蛍光色素を用いて検討され（「平成 24 年 8 月 28 日付け審査報告書 ヴォトリエン錠 200mg」参照）、本薬の RCC 由来細胞株に対する増殖抑制作用の IC<sub>50</sub> 値は下表のとおりであった。

本薬の RCC 由来細胞株に対する増殖抑制作用

細胞株	IC <sub>50</sub> 値 (μmol/L)	
	高細胞密度培養*1	低細胞密度培養*2
786-O	1.9	2.6
ACHN	3.3	4.0
Caki-1	3.3	3.4
RFX-393	9.2	5.5
TK-10	7.2	6.2
SN12C	9.7	9.0
UO-31	>10	7.6
CAL-54	>10	9.9
Caki-2	>10	>10
769-P	>10	>10
A-498	>10	>10

n=1、\*1：300～3,600cells/well（384well）、\*2：各細胞株の高細胞密度の50%の密度

##### *in vivo* :

Caki-2 及び A-498 細胞株を皮下移植した重症複合免疫不全マウス（以下、「SCID マウス」）並びに ACHN、786-O、A-498 及び Caki-1 細胞株を皮下移植した胸腺欠損マウス（以下、「ヌードマウス」）に対して、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が 100～250mm<sup>3</sup> に到達した時点（移植 16～68 日後）から、本薬 10、30 及び 100mg/kg を、SCID マウスに対しては 1 日 1 回、ヌードマウスに対しては 1 日 2 回 21～46 日間経口投与し、腫瘍体積が算出され、対照（溶媒）群と比較した結果は以下のとおりであった。

- Caki-2 細胞株ではすべての本薬群、並びに ACHN 及び A-498 細胞株では本薬 100mg/kg 投与群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた。
- 786-O 及び Caki-1 細胞株ではすべての本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められなかった。

申請者は、786-O 及び Caki-1 細胞株を用いた *in vivo* 試験において、統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められなかった理由について、以下のように説明している。

- Caki-1 細胞株については、ソラフェニブトシル酸塩を用いた検討においても、腫瘍増殖抑制作用が認められていないこと (JUrol 2013; 190: 285-90) から、受容体型チロシンキナーゼ阻害剤に対する感受性が低下している可能性が考えられる。
- 786-O 細胞株については、個体間で腫瘍増殖速度のばらつきが大きかったことが理由の一つとして考えられる。

#### <審査の概略>

機構は、提出された資料から、本薬は検討された一部の RCC 細胞株に対して増殖抑制作用を示したこと、RCC に対して本薬の有効性が得られる可能性はあると考える。ただし、本薬により増殖抑制作用を示さなかった RCC 細胞株も認められており、当該細胞株に関する情報は、本薬の臨床使用時における有効性の予測や適切な患者選択といった観点から重要となる可能性があることから、今後も引き続き情報収集等を行い、新たな知見が得られた場合には医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

### 3. 臨床に関する資料

#### (i) 臨床薬理試験成績の概要

##### <提出された資料の概略>

腎細胞癌 (以下、「RCC」) 及び結腸・直腸癌患者におけるパゾパニブ塩酸塩 (以下、「本薬」) の薬物動態 (以下、「PK」) が、単独投与時並びにイリノテカン塩酸塩 (以下、「イリノテカン」) 及びセツキシマブ (遺伝子組換え) (以下、「セツキシマブ」) との併用投与時について検討された。

#### (1) 国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.3.5 : VEG108844 試験<2008年8月～実施中 [データカットオフ : 2012年5月21日] >)

局所進行性又は遠隔転移を有する RCC 患者 1,110 例 (PK 解析対象の日本人患者は 28 例) を対象に、本薬 800mg を 1 日 1 回連日経口投与した際の有効性及び安全性をスニチニブリンゴ酸塩 (以下、「スニチニブ」) と比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験 (以下、「VEG108844 試験」) が実施された。得られた PK データに基づき、非線形混合効果モデル (NONMEM) による母集団薬物動態 (以下、「PPK」) 解析が実施された。なお、当該 PPK 解析では、海外臨床試験成績に基づき構築された PK モデル (一次吸収を伴う 1-コンパートメントモデル、「平成 24 年 8 月 28 日付け審査報告書 ヴォトリエント錠 200mg」参照) が用いられた、と申請者は説明している。

当該 PPK 解析から推定された本薬の PK パラメータは下表のとおりであり、C<sub>24</sub> の推定値は実測値 (24.82µg/mL) に近似していた。また、C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24</sub> の推定値は、日本人固形癌患者を対象とした国内第 I 相試験 (VEG109693 試験) の結果 (C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24</sub> はそれぞれ 40.56µg/mL 及び 677µg·h/mL) (「平成 24 年 8 月 28 日付け審査報告書 ヴォトリエント錠 200mg」参照) と同程度であった。

以上より、日本人 RCC 患者における本薬の PK は、海外臨床試験結果に基づき構築された PK モデルを用いた PPK 解析により予測可能であることが示された、と申請者は説明している。

本薬の PK パラメータの推定値

C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> (h) *	AUC <sub>0-24</sub> (µg·h/mL)	C <sub>24</sub> (µg/mL)
39.32 [31.66, 48.82]	2.34 (0.62, 7.17)	744 [598, 924]	23.44 [18.65, 29.47]

幾何平均値 [95%信頼区間 (以下、「CI」)]、n=23、\*: 中央値 (範囲)

#### (2) イリノテカン及びセツキシマブとの薬物相互作用試験 (5.3.3.4 : VEG108925 試験<2007

年 7 月～2010 年 5 月>)

本薬は、*in vitro* の検討において、UDP-グルクロン酸転移酵素（以下、「UGT」）1A1 を阻害することが示されていること（「平成 24 年 8 月 28 日付け審査報告書 ヴォトリエント錠 200mg」参照）から、外国人の遠隔転移を有する結腸・直腸癌患者 25 例を対象に、本薬とイリノテカン及びセツキシマブを併用投与（以下、「本薬併用群」）した VEG108925 試験の結果に基づき、UGT1A1 基質の PK に及ぼす本薬の影響を検討した。なお、本試験は用量漸増コホート（コホート 1 及び 2）及び拡大コホート（コホート 3）から構成された。それぞれの薬剤の用法・用量は下表のとおりであった。

各コホートにおける投与量

	コホート 1	コホート 2	コホート 3
本薬	400mg/日	800mg/日	400mg/日
	第 1 サイクル 2 日目から連日経口投与		
イリノテカン	120mg/m <sup>2</sup>	120mg/m <sup>2</sup>	150mg/m <sup>2</sup>
	2 週間間隔静脈内投与		
セツキシマブ	初回 400mg/m <sup>2</sup> 、2 週目から 250mg/m <sup>2</sup>		
	毎週静脈内投与		

コホート 2 において、本薬を既承認用法・用量（800mg を 1 日 1 回連日経口投与）で投与した際の定常状態における C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24</sub> の範囲は 58.0～98.9µg/mL 及び 1,238～2,031µg·h/mL であり、海外臨床試験（VEG10007 試験）において、固形癌患者に本薬 800mg を単独投与した際の結果（C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24</sub> の範囲はそれぞれ 33～91µg/mL 及び 621～1,670µg·h/mL、Clin Pharmacol Ther 2010; 88: 652-9）と大きな差異は認められなかった。

また、第 2 サイクルの 1 日目におけるセツキシマブの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-t</sub> の範囲は、コホート 3 ではそれぞれ 156～205µg/mL 及び 3,425～4,580µg·h/mL、コホート 2 ではそれぞれ 124～239µg/mL 及び 2,334～5,838µg·h/mL であり、併用投与された本薬の用量にかかわらず大きな差異は認められなかった。

コホート 3 について、第 1 サイクルの 1 日目におけるイリノテカン及びセツキシマブの併用投与時（以下、「本薬非併用群」）に対する第 2 サイクルの 1 日目における本薬併用群のイリノテカン及びその活性代謝物である SN-38 の PK パラメータの幾何最小二乗平均値の比を算出した結果は下表のとおりであった。本薬非併用群と比較して、本薬併用群において、イリノテカン及び SN-38 の C<sub>max</sub>、並びに SN-38 の AUC<sub>0-t</sub> は高値を示した。一方、イリノテカンの AUC<sub>0-t</sub> については、本薬との併用投与による明確な影響は認められなかった。また、イリノテカンに対する SN-38 の AUC<sub>0-t</sub> の比は、本薬非併用群と比較して本薬併用群で 21% 上昇した（幾何最小二乗平均値の比 [90%CI] : 1.21 [1.03, 1.43]）。

以上の結果より、UGT1A1 基質の PK に及ぼす本薬の影響について、申請者は以下のように説明している。

UGT1A1 の基質である SN-38 について、本薬非併用群に対する本薬併用群の AUC<sub>0-t</sub> 比の 90%CI の下限値が 1 を上回ったことから、本薬とイリノテカン及びセツキシマブの併用により SN-38 の AUC<sub>0-t</sub> が上昇する可能性は否定できないものの、本薬併用投与時の安全性において重大な懸念は認められなかった。また、本薬と SN-38 以外の UGT1A1 の基質との併用に関しては臨床試験成績が得られていないことも踏まえると、現時点において UGT1A1 基質の PK に及ぼす本薬の影響について結論付けることは困難であり、引き続き添付文書において注意喚起を行う。

コホート3における各PKパラメータの比（本薬併用群/本薬非併用群）

	PKパラメータ	幾何最小二乗平均値の比* [90%CI]
イリノテカン	C <sub>max</sub> (μg/mL)	1.14 [0.998, 1.30]
	AUC <sub>0-t</sub> (μg·h/mL)	0.988 [0.909, 1.08]
SN-38	C <sub>max</sub> (μg/mL)	1.14 [0.939, 1.39]
	AUC <sub>0-t</sub> (μg·h/mL)	1.20 [1.03, 1.40]

n=16、\*：本薬非併用群に対する本薬併用群のPKパラメータの幾何最小二乗平均値の比

### <審査の概略>

#### (1) 日本人と外国人における本薬のPKについて

申請者は、本薬のPKにおける民族差について、以下のように説明している。

日本人RCC患者における本薬のPKは、海外臨床試験結果に基づき構築されたPKモデルを用いたPPK解析により予測可能であることが示された（「<提出された資料の概略>

(1) 国際共同第Ⅲ相試験」の項参照)。また、RCC患者に対して本薬800mgを反復投与したVEG108844試験及び海外第Ⅱ相試験(VEG102616試験)において、投与28日後におけるC<sub>24</sub>の幾何平均値は、日本人RCC患者(24.29μg/mL)、白人RCC患者(24.33μg/mL)及びアジア人RCC患者(26.17μg/mL)で同程度であり、C<sub>24</sub>の個別値の分布についても、日本人RCC患者と外国人RCC患者で重なっていた。

以上より、本薬のPKに明確な民族差はないと考える。

機構は、VEG108844試験とVEG102616試験の結果の比較についてはトラフ濃度の比較のみに留まることから、本薬のPKの民族差を厳密に評価することには限界があると考えられるもの、提出された資料から、申請者の説明を了承した。

#### (2) RCC患者とSTS患者における本薬のPKについて

機構は、RCC患者と既承認の悪性軟部腫瘍(以下、「STS」)の患者における本薬のPKの差異について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

RCC患者を対象としたVEG102616試験、及びSTS患者を対象としたVEG20002試験から得られたPKデータに基づき、本薬のPKに及ぼす癌腫の影響を検討した。本薬800mgを1日1回連日経口投与した際のRCC患者及びSTS患者における血漿中本薬濃度は下表のとおりであり、STS患者と比較して、RCC患者における血漿中本薬濃度(算術平均値)は約8~29%低値を示す傾向が認められた。しかしながら、いずれの測定時点においても、血漿中本薬濃度の個別値の分布はRCC患者とSTS患者で概ね同様であったことを踏まえると、本薬のPKについて、RCC患者とSTS患者との間で明確な差異は認められていないと考える。

RCC患者及びSTS患者における血漿中本薬濃度

測定日 (日)	時間 (h)	RCC患者(VEG102616試験)		STS患者(VEG20002試験)	
		例数	血漿中濃度(μg/mL)	例数	血漿中濃度(μg/mL)
29	投与前	205	28.8±13.9	74	37.1±21.1
29	1~2	203	38.8±16.7	73	42.0±21.6
29	3~4	203	44.8±19.6	77	48.6±23.5
29	6~8	196	41.1±17.5	74	45.3±22.4
57	投与前	192	29.8±14.6	74	36.1±18.5
85	投与前	185	30.7±12.9	58	36.0±19.0

算術平均値±標準偏差

機構は、提出された資料から、申請者の説明を了承した。

#### (ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

##### <提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国際共同第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験の



計 2 試験が提出された。また、参考資料として、海外で実施された 5 試験が提出された。

有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	VEG108844	III	未治療の局所進行又は遠隔転移を有する RCC 患者	1,110 ①557 ②553	①本薬 800mg を 1 日 1 回連日経口投与 ②1 サイクルを 6 週間とし、スニチニブ 50mg を 1 日 1 回 4 週間連日経口投与した後、2 週間休薬	有効性 安全性 PK
	海外	VEG105192	III	未治療又は 1 レジメンのサイトカイン製剤による治療歴がある局所進行又は遠隔転移を有する RCC 患者	435 ①290 ②145	①本薬 800mg 又は②プラセボを 1 日 1 回連日経口投与	有効性 安全性
参考	海外	VEG108925	I	遠隔転移を有する結腸・直腸癌患者	31	1 サイクルを 2 週間とし、イリノテカン 120 又は 150mg/m <sup>2</sup> を第 1 日目に静脈内投与、セツキシマブ 250mg/m <sup>2</sup> を第 1 及び 8 日目に静脈内投与、本薬 400 又は 800mg を第 2 日目から 1 日 1 回連日経口投与	安全性 PK
		VEG113078	II	未治療の局所進行又は遠隔転移を有する RCC 患者	367 ①188 ②179	①本薬 800mg を 1 日 1 回連日経口投与 ②1 サイクルを 6 週間として、スニチニブ 50mg を 1 日 1 回 4 週間連日経口投与した後、2 週間休薬	有効性 安全性
		VEG102616	II	未治療又は 1 レジメンのサイトカイン製剤若しくはベバシズマブによる治療歴がある局所進行又は遠隔転移を有する RCC 患者	225	本薬 800mg を 1 日 1 回連日経口投与	有効性 安全性 PK
		VEG107769	継続*	未治療又は 1 レジメンのサイトカイン製剤による治療歴がある局所進行又は遠隔転移を有する RCC 患者	71	本薬 800mg を 1 日 1 回連日経口投与	有効性 安全性
		VEG113046	III	未治療の局所進行又は遠隔転移を有する RCC 患者	168 ①82 ②86	①本薬 800mg を 1 日 1 回 10 週間連日経口投与し、2 週間の休薬後に、スニチニブ 50mg を 1 日 1 回 4 週間連日経口投与し、プラセボを 2 週間連日経口投与後、スニチニブ 50mg を 1 日 1 回 4 週間連日経口投与。その後、非盲検下で、本薬 800mg を 1 日 1 回連日経口投与。 ②スニチニブ 50mg を 1 日 1 回 4 週間連日経口投与し、プラセボを 2 週間連日経口投与後、スニチニブ 50mg を 1 日 1 回 4 週間連日経口投与し、2 週間の休薬後に、本薬 800mg を 1 日 1 回 10 週間連日経口投与。その後、非盲検下で、1 サイクルを 6 週間として、スニチニブ 50mg を 1 日 1 回 4 週間連日経口投与。	有効性 安全性

\* : VEG105192 試験の継続試験、本薬 : パゾパニブ塩酸塩、スニチニブ : スニチニブリノゴ酸塩、イリノテカン : イリノテカン塩酸塩、セツキシマブ : セツキシマブ (遺伝子組換え)、ベバシズマブ : ベバシズマブ (遺伝子組換え)

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「(iii) 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。また、PK 等に関する試験成績は、「(i) 臨床薬理試

験成績の概要」の項に記載した。

#### <評価資料>

##### (1) 国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1 : VEG10884 試験<2008年8月~実施中 [データカットオフ : 2012年5月21日] >)

未治療の局所進行又は遠隔転移を有する RCC 患者 (目標症例数 : 1,100 例) を対象に、本薬の単独投与 (以下、「本薬群」) とスニチニブの単独投与 (以下、「スニチニブ群」) との有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外 14 カ国 190 施設で実施された。

用法・用量は、本薬については、800mg を 1 日 1 回で連日経口投与、スニチニブについては、6 週間を 1 サイクルとして、50mg を 1 日 1 回で 4 週間連日経口投与した後、2 週間休薬することとされ、本薬及びスニチニブともに病勢進行、死亡、許容できない毒性の発現、又は同意の撤回のいずれかが認められるまで投与を継続することとされた。なお、本薬は、同じ時刻 (ただし、食事の 1 時間前又は 2 時間後のいずれか一方) に投与することとされた。

本試験の開始時点では、876 例の患者の登録が計画されていたものの、本薬又はスニチニブの投与中止に至った患者の発現状況等から、解析に必要な無増悪生存期間 (以下、「PFS」) のイベント数 (主解析は総イベント数が 631 件以上に到達した時点で実施することとされた) が不足することが予想されたため、同様のプロトコール\*で実施されていた海外第Ⅱ相試験 (VEG113078 試験) に登録された全患者を本試験の解析対象に含めることとする旨の治験実施計画書の改訂が行われた。そのため、本試験に登録された 927 例に、VEG113078 試験に登録された 183 例を加えた計 1,110 例 (本薬群 557 例、スニチニブ群 553 例) が Intent-to-treat (以下、「ITT」) 集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団のうち、治験薬 (本薬及びスニチニブ) が投与されなかった 8 例を除いた 1,102 例 (本薬群 554 例、スニチニブ群 548 例) が安全性の解析対象とされた。

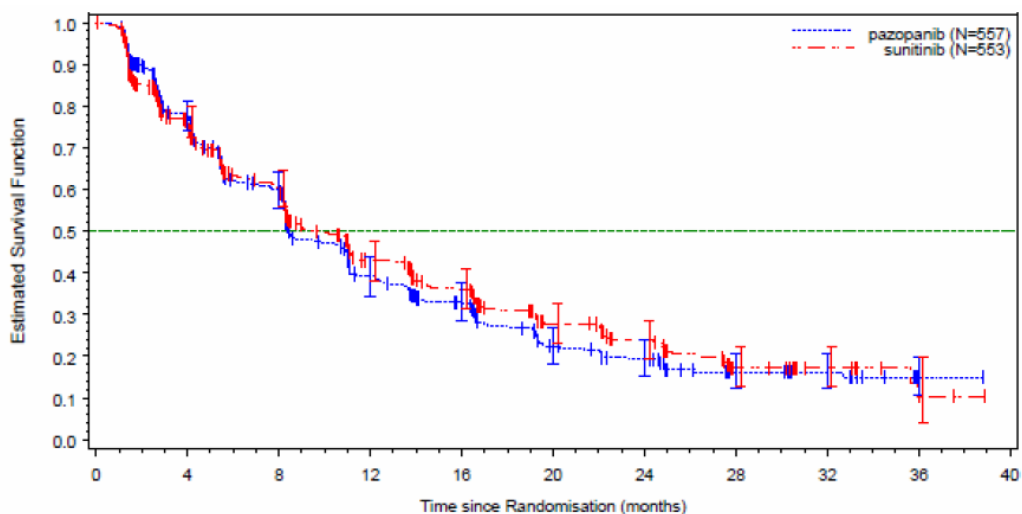
有効性について、本試験の主要評価項目は独立画像評価委員会 (以下、「独立判定」) による PFS とされ、スニチニブ群に対する本薬群の非劣性を検討することとされた。主要評価項目とされた PFS の結果は下表及び下図のとおりであり、ハザード比の 95%CI の上限は、事前に設定された非劣性限界値 1.25 を下回った。また、副次評価項目とされた全生存期間 (以下、「OS」) の中間解析の結果は下表及び下図のとおりであった。

\* : 血液凝固検査の実施時期及び Quality of life (QOL) 評価の有無が異なっていた。

##### PFS の解析結果 (ITT 集団、独立判定、2012年5月21日データカットオフ)

	本薬群	スニチニブ群
例数	557	553
死亡又は増悪数 (%)	336 (60.3)	323 (58.4)
中央値 [95%CI] (カ月)	8.4 [8.3, 10.9]	9.5 [8.3, 11.1]
ハザード比 [95%CI] *	1.0466 [0.8982, 1.2195]	

\* : 層別因子 (Karnofsky Performance Status (以下、「KPS」) )、腎摘除歴の有無、ベースライン時の乳酸脱水素酵素 (以下、「LDH」) 値) 及び投与群を共変量とした Cox 比例ハザードモデル



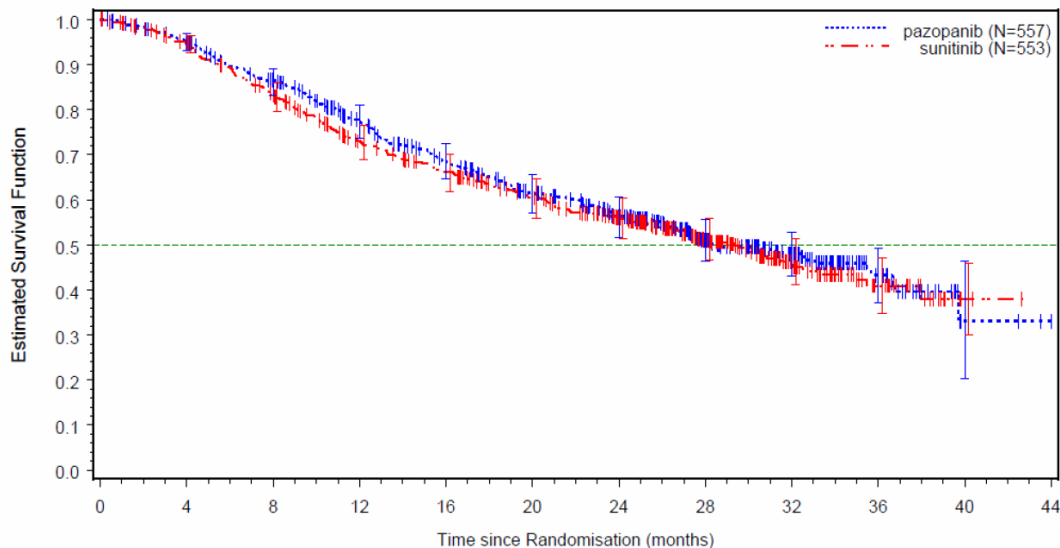
Number of Subjects at Risk:		0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40
pazopanib	557	361	245	136	105	61	46	19	13	1	0	0
sunitinib	553	351	249	147	111	69	48	18	10	3	0	0

PFS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、独立判定、2012 年 5 月 21 日データカットオフ)

OS の解析結果 (中間解析) (ITT 集団、2012 年 5 月 21 日データカットオフ)

	本薬群	スニチニブ群
例数	557	553
死亡数 (%)	250 (44.9)	252 (45.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	28.4 [26.2, 35.6]	29.3 [25.3, 32.5]
ハザード比 [95%CI] *1	0.908 [0.762, 1.082]	
p 値 (両側) *2	0.275	

\*1: Pike 推定量、\*2: 層別 log-rank 検定 (スクリーニング時の KPS、腎摘除歴の有無、及びベースライン時の LDH 値により層別)



Number of Subjects at Risk:		0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44
pazopanib	557	521	458	384	327	274	223	142	82	28	3	0	0
sunitinib	553	501	431	354	313	269	225	148	69	28	3	0	0

OS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2012 年 5 月 21 日データカットオフ)

安全性について、データカットオフ日までに報告された投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は、本薬群 22/554 例 (4.0%)、スニチニブ群 22/548 例 (4.0%) に認められた。

これらの死亡例のうち、病勢進行による死亡（本薬群 16 例、スニチニブ群 10 例）を除く患者の死因は、本薬群では原因不明、脳出血、心肺不全、敗血症、胸膜炎及び脳ヘルニア/頭蓋内出血各 1 例であり、スニチニブ群では呼吸不全 2 例、腫瘍出血、敗血症、左室機能不全、突然死（心肺停止）、薬物性肝障害/微小血管症性溶血性貧血、転倒、病勢進行/汎血球減少症/敗血症性ショック、呼吸困難、内科合併症及び肺合併症各 1 例であった。このうち、本薬群の敗血症及び脳ヘルニア/頭蓋内出血各 1 例、スニチニブ群の薬物性肝障害/微小血管症性溶血性貧血、左室機能不全、呼吸不全、病勢進行/汎血球減少症/敗血症性ショック、内科合併症及び肺合併症各 1 例については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

**(2) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1 : VEG105192 試験<2006 年 4 月～実施中 [第 1 回データカットオフ : 2008 年 5 月 23 日、第 2 回データカットオフ : 2010 年 3 月 15 日] >)**

未治療又は 1 レジメンのサイトカイン製剤による治療歴がある局所進行又は遠隔転移を有する RCC 患者（目標症例数 350～400 例）\*を対象に、本薬群とプラセボ単独投与（以下、「プラセボ群」と）の有効性及び安全性を検討することを目的とした二重盲検無作為化比較試験（以下、「VEG105192 試験」）が、23 カ国 80 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 800mg 又はプラセボを 1 日 1 回連日経口投与することとされ、本薬及びプラセボともに、病勢進行、死亡、許容できない毒性の発現、又は同意の撤回のいずれかが認められるまで投与を継続することとされた。なお、本薬は毎日同じ時刻（ただし、食事の 1 時間前又は 2 時間後のいずれか一方）に投与することとされた。

本試験に登録された 435 例（本薬群 290 例、プラセボ群 145 例）全例が ITT 集団とされ、有効性及び安全性の解析対象とされた。

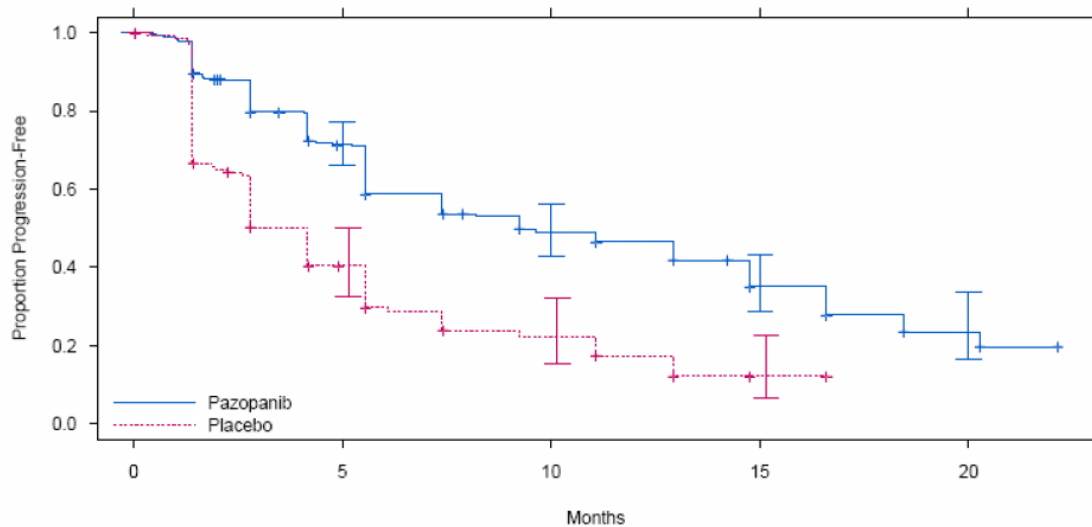
有効性について、本試験の主要評価項目とされた独立判定による PFS 及び副次評価項目とされた OS の結果は下表及び下図のとおりであった。なお、OS については、PFS の最終解析時点で中間解析が実施され、当該解析に伴う第一種の過誤確率の増大については、Lan and DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の  $\alpha$  消費関数により調整された。

\* : VEG105192 試験の計画時点では、1 レジメンのサイトカイン製剤による治療歴がある RCC 患者のみを登録する設定であったが、その後、米国において、2005 年 12 月にソラフェニブトシル酸塩（以下、「ソラフェニブ」）、2006 年 1 月にスニチニブが RCC に対する適応で承認された結果、当該患者が減少したことを踏まえ、サイトカイン製剤未治療の患者も本試験の対象に含める治験実施計画書の改訂（第 3 版、■■■■年■月■日）が行われた。当該改訂に伴い、治療別の部分集団（サイトカイン製剤未治療及び 1 レジメンのサイトカイン製剤による治療歴がある患者）において、それぞれ 127 件の独立判定による PFS イベントを得るためにそれぞれ 150 例以上、試験全体で 350 例以上を登録することとされ、目標症例数は 350 例から 350～400 例（各患者集団で 250 例を超えないこと）に変更された。その後、開鍵前（■■■■年■月）に、PFS の最終解析時点は、治療別の部分集団において、それぞれ 90 件以上のイベントが観察された時点に変更された。

**PFS の解析結果 (ITT 集団、独立判定、2008 年 5 月 23 日データカットオフ)**

	本薬群	プラセボ群
例数	290	145
死亡又は増悪数 (%)	148 (51.0)	98 (67.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	9.2 [7.4, 12.9]	4.2 [2.8, 4.2]
ハザード比 [95%CI] *1	0.46 [0.34, 0.62]	
p 値 (片側) *2	<0.0001	

\*1 : Pike 推定量、\*2 : 層別 log-rank 検定 (スクリーニング時の ECOG PS 及び治療歴により層別)、片側有意水準 0.025



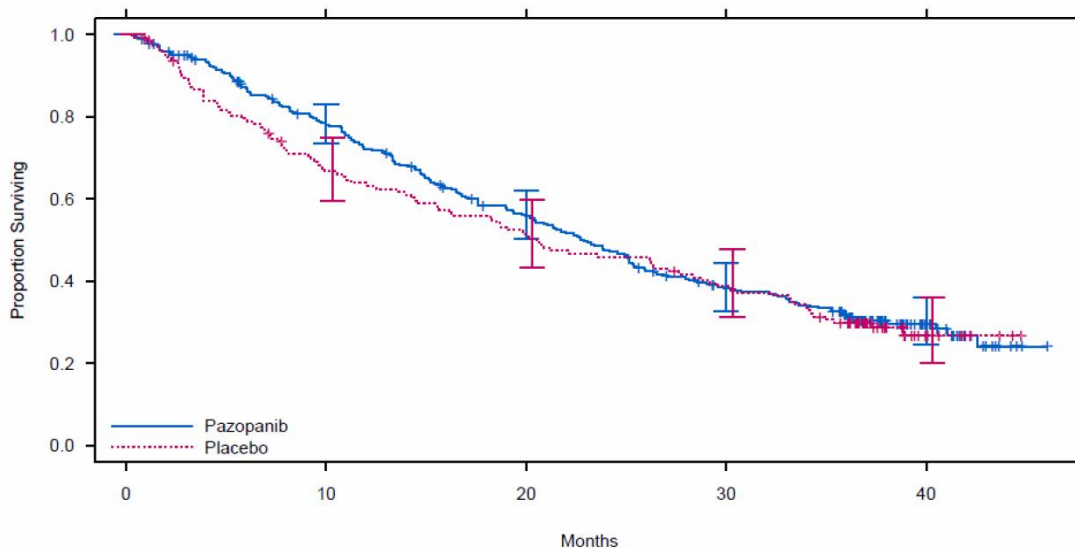
Subjects At Risk  
 Pazopanib 290 159 76 29 6  
 Placebo 145 38 14 2

**PFS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、独立判定、2008 年 5 月 23 日データカットオフ)**

**OS の解析結果 (ITT 集団、2010 年 3 月 15 日データカットオフ)**

	本薬群	プラセボ群
例数	290	145
死亡数 (%)	190 (65.5)	100 (69.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	22.9 [19.9, 25.4]	20.5 [15.6, 27.6]
ハザード比 [95%CI] *1	0.91 [0.71, 1.16]	
p 値 (片側) *2	0.224	

\*1 : Pike 推定量、\*2 : 層別 log-rank 検定 (スクリーニング時の ECOG PS 及び治療歴により層別)、片側有意水準 0.0236



Subjects At Risk  
 Pazopanib 290 213 147 95 25  
 Placebo 145 93 71 53 9

**OS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2010 年 3 月 15 日データカットオフ)**

安全性について、第 1 回データカットオフ日までに報告された投与期間中又は投与終了

後 28 日以内の死亡は、本薬群 29/290 例 (10.0%)、プラセボ群 13/145 例 (9.0%) に認められた。これらの死亡例のうち、病勢進行による死亡 (本薬群 20 例、プラセボ群 10 例) を除く患者の死因は、本薬群では、咯血、肝機能異常、肝機能異常/直腸出血、呼吸困難、腹膜炎、心不全、心筋虚血、気管支肺炎及び虚血性脳卒中各 1 例であり、プラセボ群では下気道感染、急性肺水腫及び突然死各 1 例であった。このうち、本薬群の肝機能異常、肝機能異常/直腸出血、腹膜炎及び虚血性脳卒中各 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。また、第 2 回データカットオフ日までに報告された投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡例は、第 1 回データカットオフ日と比較して、本薬群において病勢進行 2 例、胸水 1 例が新たに認められ、胸水 1 例では、治験薬との因果関係は否定された。

## <参考資料>

### 海外臨床試験

#### (1) 臨床薬理試験

遠隔転移を有する結腸・直腸癌患者を対象とした海外第 I 相試験 (「(i) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照) において、投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は蜂巣炎 1 例に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。

#### (2) 海外臨床試験

##### 1) 海外第 II 相試験 (5.3.5.1 : VEG113078 試験<2010 年 5 月～実施中 [データカットオフ : 2012 年 5 月 21 日] >)

未治療の局所進行又は遠隔転移を有する RCC 患者 (目標症例数 : 160 例) を対象に、本薬群とスニチニブ群の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外 3 カ国 20 施設で実施された。

本試験に登録された 183 例に、VEG108844 試験に登録された 184 例を加えた計 367 例\* (本薬群 188 例、スニチニブ群 179 例) のうち、363 例に治験薬 (本薬又はスニチニブ) が投与され、投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は、本薬群 5/186 例 (2.7%)、スニチニブ群 6/177 例 (3.4%) に認められた。死因は、本薬群では病勢進行 3 例、心肺不全及び脳ヘルニア/頭蓋内出血各 1 例、スニチニブ群では病勢進行及び呼吸不全各 2 例、病勢進行/汎血球減少症/敗血症性ショック及び腫瘍出血各 1 例であり、本薬群の脳ヘルニア/頭蓋内出血 1 例、スニチニブ群の呼吸不全 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

\* : アジア人における有効性及び安全性を評価する目的で、VEG108844 試験におけるアジア人 (日本人、中国人、韓国人及び台湾人) の患者 184 例の成績を併合して解析する目的で治験実施計画書の改訂が実施された。

##### 2) 海外第 II 相試験 (5.3.5.2 : VEG102616 試験<2005 年 10 月～実施中 [データカットオフ : 2008 年 3 月 24 日] >)

未治療又は 1 レジメンのサイトカイン製剤若しくはベバシズマブ (遺伝子組換え) を含む化学療法歴を有する局所進行又は遠隔転移を有する RCC 患者 (目標症例数 : 160~230 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 9 カ国 42 施設で実施された。

本試験に登録された 225 例全例に本薬が投与され、投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は 13/225 例 (5.8%) に認められた。死因は、病勢進行 5 例、原因不明 2 例、大腸穿孔、呼吸困難、急性腎不全、交通事故、肝不全及び安楽死各 1 例であり、大腸穿孔及び呼吸困難各 1 例では本薬との因果関係は否定されず、原因不明 2 例、安楽死 1 例では因果関係は判定されなかった。

##### 3) 海外継続試験 (5.3.5.2 : VEG107769 試験<2006 年 9 月～実施中 [データカットオフ : 2008 年 5 月 23 日] >)

VEG105192 試験においてプラセボ群に割り付けられた後、病勢進行が認められた局所進

行又は遠隔転移を有する RCC 患者（目標症例数：最大約 145 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 19 カ国 36 施設で実施された。

本試験に登録された 71 例全例に本薬が投与され、投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は 9/71 例（12.7%）に認められた。死因は、病勢進行 6 例、原因不明、突然死及び上部消化管出血各 1 例であり、上部消化管出血 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

#### 4) 海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1：VEG113046 試験<2010 年 5 月～実施中 [データカットオフ：2011 年 10 月 19 日] >）

未治療の局所進行又は遠隔転移を有する RCC 患者（目標症例数：160 例）を対象に、本薬群とスニチニブ群の有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化クロスオーバー試験が、海外 5 カ国 40 施設で実施された。

本試験に登録された 168 例\*1（投与期 1 では本薬投与、投与期 2 ではスニチニブ投与とされた患者群（以下、「PS 群」）86 例、投与期 1 ではスニチニブ投与、投与期 2 では本薬投与とされた患者群（以下、「SP 群」）82 例）のうち、136 例に各投与期で少なくとも 1 回は治験薬（本薬又はスニチニブ）が投与された。投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡\*2 は、PS 群の本薬投与 3/86 例（3.5%）及びスニチニブ投与 3/68 例（4.4%）、SP 群の本薬投与 1/68 例（1.5%）及びスニチニブ投与 2/82 例（2.4%）に認められた。死因（PS 群、SP 群、以下同順）は、本薬投与では病勢進行 3 例（3 例、0 例）、呼吸不全 1 例（0 例、1 例）、スニチニブ投与では病勢進行 5 例（3 例、2 例）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

\*1：誤って無作為化された 1 例を除いた患者数。

\*2：投与期 2 において治験薬を投与された場合は投与期 2 における死亡とされ、投与期 2 において治験薬を投与されなかった場合は投与期 1 における死亡とされた。

#### <審査の概略>

##### (1) 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な臨床試験は、未治療又は 1 レジメンのサイトカイン製剤による治療歴がある局所進行又は遠隔転移を有する RCC 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（VEG105192 試験）であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

また、未治療の局所進行又は遠隔転移を有する RCC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（VEG108844 試験）は、スニチニブ群に対する本薬群の非劣性を検討する目的で実施された試験であることから、本薬の臨床的位置付けを確認するとともに、日本人 RCC 患者における本薬の有効性について、当該試験において本薬が投与された日本人患者 29 例の結果を基に評価する方針とした。

##### (2) 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、未治療又は 1 レジメンのサイトカイン製剤による治療歴がある局所進行又は遠隔転移を有する RCC 患者における本薬の有効性は示されたと判断した。

##### 1) 対照群の設定について

申請者は、VEG105192 試験の対照群の適切性について、以下のように説明している。

VEG105192 試験を開始した当時（2006 年 4 月）、サイトカイン製剤は、未治療の局所進行又は遠隔転移を有する RCC 患者に対する事実上の第一選択薬として使用されていたものの、当該患者に対して延命効果が検証された成績は得られていなかった。また、米国において、2005 年 12 月にソラフェニブ、2006 年 1 月にスニチニブが RCC に対する適応で承認さ

れたものの、ソラフェニブ及びスニチニブは、局所進行又は遠隔転移を有する RCC に対する標準的な治療として確立していなかった。

以上より、VEG105192 試験の対照群として、プラセボ群を設定したことは適切であったと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 2) 有効性の評価項目について

機構は、VEG105192 試験の主要評価項目として PFS を設定したことの適切性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

PFS は、腫瘍増殖を反映し後治療の交絡を受けずに評価可能である。また、RCC を対象として実施された他の抗悪性腫瘍剤の臨床試験においても PFS が主要評価項目とされており、その効果の大きさ等によっては意義が認められると考える。なお、米国食品医薬品局 (FDA) のガイダンス (U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. May 2007.)、及び欧州医薬品庁 (EMA) のガイドライン (European Medicines Agency. Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man. London, 14 December 2005.) においても、PFS は薬事承認の主要評価項目となり得る旨が記載されている。

以上の点等を踏まえると、VEG105192 試験の主要評価項目として PFS を設定したことは適切であったと考える。

機構は、以下のように考える。

局所進行又は遠隔転移を有する RCC に対する主な治療目的は延命であること、及び PFS と OS の関連性は確立されていないことから、VEG105192 試験の主要評価項目としては OS を設定することが適切であったと考える。一方、PFS は、その効果の大きさ等によっては、臨床的に一定の意義が認められる場合もあると考えることから、主要評価項目として設定された PFS に加え、副次評価項目に設定された OS の結果についても確認し、総合的に評価する必要があると判断した。

## 3) 有効性の評価結果について

VEG105192 試験の結果、プラセボ群と比較して本薬群で、主要評価項目とされた独立判定による PFS の統計学的に有意な延長が認められた (「<提出された資料の概略><評価資料> (2) 海外第Ⅲ相試験」の項参照)。なお、感度解析として実施された、治験責任医師判定による PFS の結果は下表のとおりであった。

	本薬群	プラセボ群
例数	290	145
死亡又は増悪数 (%)	178 (61.4)	126 (86.9)
中央値 [95%CI] (カ月)	9.0 [7.4, 10.9]	3.0 [2.8, 4.2]
ハザード比 [95%CI] *1	0.44 [0.34, 0.57]	
p 値 (片側) *2	<0.0001	

\*1: Pike 推定量、\*2: 層別 log-rank 検定 (スクリーニング時の ECOG PS 及び治療歴により層別)

機構は、1 レジメンのサイトカイン製剤による治療歴がある患者に加えて、未治療の患者を解析対象に含める目的で治験実施計画書の改訂 (■年■月■日付け第3版) が行われていたことから、当該改訂が本薬の有効性の結果に及ぼす影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

VEG105192 試験の治験実施計画書の改訂では、層別因子として前治療歴の有無を新たに設定し、各部分集団で十分な検出力を有するよう組入れ患者数を変更した。本試験における



①未治療患者及び②1 レジメンのサイトカインによる治療歴がある患者の部分集団解析を実施した結果、いずれの集団においてもプラセボ群と比較して本薬群で PFS の延長効果が認められた（ハザード比 [95%CI] : ①0.40 [0.27, 0.60]、②0.54 [0.35, 0.84]）。

以上より、当該改訂が本薬の有効性の結果に及ぼす影響は小さいと考える。

機構は、以下のように考える。

VEG105192 試験に関しては、主要評価項目とされた独立判定に基づく PFS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証され（「<提出された資料の概略><評価資料> (2) 海外第Ⅲ相試験」の項参照）、かつ得られた PFS の延長効果は臨床的に意義のあるものと考えられる。また、副次評価項目とされた OS について、プラセボ群と比較して本薬群で、OS が短縮する傾向は認められなかった（「<提出された資料の概略><評価資料> (2) 海外第Ⅲ相試験」の項参照）。

以上より、未治療又は 1 レジメンのサイトカイン製剤による治療歴がある局所進行又は遠隔転移を有する RCC 患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

#### 4) 日本人患者における有効性について

VEG108844 試験に組み入れられた日本人患者 60 例（本薬群 29 例、スニチニブ群 31 例）について、スニチニブ群に対する本薬群の独立判定による PFS 及び OS のハザード比 [95%CI] は、それぞれ 1.2479 [0.6397, 2.4344] 及び 1.192 [0.534, 2.661] であり、本薬群及びスニチニブ群の奏効率 [95%CI] は、それぞれ 31.0% [14.2%, 47.9%] 及び 22.6% [7.9%, 37.3%] であった。

機構は、以下のように考える。

VEG108844 試験に組み入れられた日本人患者数は限られていることから、当該試験の PFS 及び OS の日本人集団の結果を評価することには限界があるものの、本薬投与により一定の奏効が認められたことも踏まえると、日本人患者においても本薬の有効性は期待できると考える。

#### (3) 安全性について（有害事象については、「(iii) 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討を行った結果、RCC 患者に本薬を投与する際に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認審査時において注意が必要と判断された事象（肝機能障害、高血圧、心・血管事象、出血性事象、気胸、甲状腺機能異常、消化管穿孔及び消化管瘻、タンパク尿及びネフローゼ症候群、皮膚障害、毛髪変色及び皮膚色素減少、創傷治癒遅延、感染症、可逆性後白質脳症症候群、並びに間質性肺疾患（「平成 24 年 8 月 28 日付け審査報告書 ヴォトリエント錠 200mg」参照））であると考えられる。

ただし、がん化学療法に十分な知識と経験を有する医師によって、本薬の安全性プロファイルについて十分理解した上で、有害事象の観察や管理、休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、RCC 患者に対して本薬は忍容可能であると判断した。

#### 1) 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、RCC における本薬の安全性プロファイルについて、VEG105192 試験及び VEG108844 試験の安全性情報に基づき、以下のように説明している。

VEG105192 試験において、本薬群及びプラセボ群の安全性の概要は下表のとおりであった。

### 安全性の概要 (VEG105192 試験)

	例数 (%)	
	本薬群 (290 例)	プラセボ群 (145 例)
全有害事象	270 (93.1)	107 (73.8)
Grade 3 以上の有害事象	140 (48.3)	36 (24.8)
死亡に至った重篤な有害事象	13 (4.5)	4 (2.8)
重篤な有害事象	76 (26.2)	28 (19.3)
投与中止に至った有害事象	47 (16.2)	7 (4.8)
減量に至った有害事象	72 (24.8)	5 (3.4)
休薬に至った有害事象	102 (35.2)	14 (9.7)

プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 10%以上高い有害事象は、下痢、悪心、嘔吐、毛髪変色、疲労、高血圧、アラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」) 増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、「AST」) 増加、食欲減退及びタンパク尿であった。プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 5%以上高い Grade 3 以上の有害事象は、ALT 増加及び AST 増加であった。発現率が 2%以上の重篤な有害事象は、本薬群では下痢 6/290 例 (2.1%)、呼吸困難 6/290 例 (2.1%) 及び貧血 6/290 例 (2.1%)、プラセボ群では呼吸困難 3/145 例 (2.1%) 及び貧血 4/145 例 (2.8%) であった。発現率が 2%以上の投与中止に至った有害事象は、本薬群では下痢 6/290 例 (2.1%) であり、プラセボ群では認められなかった。発現率が 5%以上の減量に至った有害事象は、本薬群では高血圧 21/290 例 (7.2%) 及び下痢 17/290 例 (5.9%) であり、プラセボ群では認められなかった。発現率が 5%以上の休薬に至った有害事象は、本薬群では高血圧 17/290 例 (5.9%)、下痢 18/290 例 (6.2%)、ALT 増加 18/290 例 (6.2%) 及び AST 増加 15/290 例 (5.2%) であり、プラセボ群では認められなかった。

機構は、RCC と既承認の STS との安全性プロファイルの差異について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

RCC 患者を対象とした 4 試験 (VEG108844 試験、VEG105192 試験、VEG102616 試験及び VEG107769 試験) の併合データ (1,149 例) と STS 患者を対象とした 2 試験 (VEG110727 試験及び VEG20002 試験) の併合データ (382 例) を用いて検討した。

その結果、STS 患者と比較して RCC 患者で発現率が 10%以上高い有害事象 (RCC 患者、STS 患者、以下同順) は、毛髪変色 (35.8%、24.3%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 (18.4%、<1%)、発疹 (14.4%、<1%)、ALT 増加 (23.8%、2.4%)、AST 増加 (20.3%、1.6%) 及びタンパク尿 (13.0%、<1%) であった。STS 患者と比較して RCC 患者で発現率が 5%以上高い Grade 3 以上の有害事象は、ALT 増加 (9.1%、1.8%) であった。

一方、RCC 患者と比較して STS 患者で発現率が 10%以上高い有害事象は、悪心 (38.2%、50.8%)、嘔吐 (24.5%、33.8%)、消化器痛 (<1%、14.4%)、皮膚色素減少 (4.6%、20.7%)、剥脱性発疹 (0%、17.5%)、疲労 (41.8%、62.6%)、体重減少 (12.8%、41.9%)、筋骨格痛 (5.2%、23.0%)、筋肉痛 (5.3%、14.9%)、呼吸困難 (11.0%、20.7%) 及び腫瘍疼痛 (<1%、31.7%) であった。RCC 患者と比較して STS 患者で発現率が 5%以上高い Grade 3 以上の有害事象は、疲労 (14.1%、7.0%) 及び腫瘍疼痛 (8.4%、<1%) であった。

RCC 患者と STS 患者との間で、全 Grade (いずれも 98%) 又は Grade 3 以上 (それぞれ 63%及び 58%) の有害事象の発現率に差異は認められなかったものの、発現率に差異がある有害事象が散見された。当該差異が認められた原因については、有害事象の収集方法の違い\*による影響が考えられたことから、RCC 患者と STS 患者において、有害事象の発現状況に明らかな差異はないものとする。

\*: RCC 患者を対象とした臨床試験では、症例報告書に有害事象名を自由に記載可能であったが、STS 患者を対象とした臨床試験では、米国国立癌研究所の有害事象共通用語基準 (NCI-CTCAE) に基づく有害事象名が症例報告書に予め印字されており、該当する有害事象が発現した場合はその中から選択し、印字されていない有害事象が発現した場合は自由に記載する形式であった。

機構は、以下のように考える。

プラセボ群と比較して本薬群で発現率が高い有害事象、重篤な有害事象、本薬の休薬、減量又は投与中止に至った有害事象が複数認められたものの、当該事象については、STSにおいて既知の有害事象であり、STS患者とRCC患者との間で安全性プロファイルに明らかな差異は認められていないことから、引き続き、がん化学療法に十分な知識と経験を有する医師によって、本薬の安全性プロファイルについて十分理解した上で、有害事象の観察や管理、休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、RCC患者に対しても忍容は可能と考える。また、RCC患者とSTS患者との間で発現率に差異が認められた有害事象については、添付文書において疾患ごとの発現状況を情報提供する必要があると考える。

## 2) 国内外の安全性の差異について

機構は、本薬の安全性の国内外差について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

VEG108844 試験の本薬群で認められた有害事象のうち、外国人患者と比較して日本人患者で10%以上発現率が高い有害事象（日本人患者、外国人患者、以下同順）は、AST増加（58.6%、25.0%）、ALT増加（55.2%、29.5%）、リパーゼ増加（51.7%、5.7%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（48.3%、28.4%）、アミラーゼ増加（44.8%、3.8%）、タンパク尿（41.4%、16.4%）、血中乳酸脱水素酵素増加（37.9%、5.3%）、味覚異常（37.9%、25.1%）、血中アルブミン減少（34.5%、1.1%）、鼻咽頭炎（34.5%、6.7%）、血中アルカリホスファターゼ（以下、「ALP」）増加（31.0%、6.1%）、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ（以下、「 $\gamma$ -GTP」）増加（31.0%、3.8%）、口内炎（24.1%、13.3%）、好中球減少症（24.1%、10.5%）、ヘモグロビン減少（20.7%、5.1%）、血中リン減少（20.7%、<1%）、白血球数減少（17.2%、4.4%）、血中甲状腺刺激ホルモン増加（17.2%、5.0%）、ヘマトクリット減少（17.2%、<1%）、総タンパク減少（17.2%、<1%）、口唇炎（13.8%、<1%）、血中トリグリセリド増加（13.8%、3.0%）、血中尿素増加（13.8%、1.7%）、血中ブドウ糖増加（13.8%、1.3%）、高カリウム血症（13.8%、3.6%）、低リン酸血症（13.8%、3.0%）及び癌疼痛（13.8%、<1%）であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が10%以上高いGrade 3以上の有害事象（日本人患者、外国人患者、以下同順）は、高血圧（34.5%、13.7%）、リパーゼ増加（27.6%、3.0%）、ALT増加（27.6%、11.0%）及びAST増加（24.1%、6.3%）であった。

また、VEG108844 試験の本薬群において、日本人患者及び外国人患者における安全性の概要は下表のとおりであった。

	安全性の概要（VEG108844 試験）	
	例数（%）	
	日本人患者（29例）	外国人患者（525例）
全有害事象	29（100）	523（>99）
Grade 3以上の有害事象	27（93.1）	398（75.8）
重篤な有害事象	17（58.6）	213（40.6）
投与中止に至った有害事象	9（31.0）	126（24.0）
減量又は休薬に至った有害事象	21（72.4）	338（64.4）

外国人患者と比較して日本人患者で発現率が5%以上高い①重篤な有害事象（日本人患者、外国人患者、以下同順）は、ALT増加（17.2%、5.7%）及びリパーゼ増加（10.3%、<1%）、②投与中止に至った有害事象は、ALT増加（10.3%、3.0%）であり、③減量又は休薬に至った有害事象は、リパーゼ増加（17.2%、2.1%）、ALT増加（13.8%、8.0%）、AST増加（13.8%、5.0%）、食欲減退（13.8%、3.0%）及びタンパク尿（13.8%、3.0%）であった。

機構は、以下のように考える。

VEG108844 試験における日本人患者数は極めて限られているため、当該試験成績から国内外の差異の有無に関して考察を行うことには限界があるものの、外国人患者と比較して

日本人患者で発現率が高い有害事象のうち、肝機能障害及びタンパク尿では、投与中止又は減量若しくは休薬に至った患者の割合が高いことから、日本人患者に対する本薬使用時には特に注意が必要と考える。しかしながら、日本人患者において発現率が高かった有害事象はいずれも本薬で既知の有害事象であることから、STS 患者と同様に適切な対応がなされるのであれば、RCC 患者においても本薬は忍容可能であり、引き続き添付文書や資材等による注意喚起を行うことが適切と考える。

### 3) 肝機能障害

機構は、肝機能障害について、STS 患者と比較して RCC 患者で Grade 3 以上の有害事象の発現率が高く、かつ死亡に至った患者も認められたことから、以下の検討を行った。

VEG105192 試験及び VEG108844 試験における肝機能障害の発現状況は下表のとおりであった。また、本薬投与により肝機能障害を発現し、死亡に至った患者が VEG105192 試験では 2 例（いずれも肝機能異常）認められた。さらに、Hy's Law に該当する可能性のある肝機能障害（Guidance for industry. Drug-Induced Liver Injury: premarketing Clinical Evaluation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. July 2009 に基づき定義）が VEG105192 試験では 3 例、VEG108844 試験では 9 例に認められた。

本薬群で 2 例以上発現した肝機能障害（VEG105192 試験及び VEG108844 試験）

基本語	例数 (%)			
	VEG105192 試験 (290 例) (MedDRA 12.1/J12.1)		VEG108844 試験 (554 例) (MedDRA 15.0/J15.0)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
高ビリルビン血症	13 (4.5)	2 (<1)	22 (4.0)	0
肝機能異常	9 (3.1)	6 (2.1)	9 (1.6)	9 (1.6)
肝毒性	6 (2.1)	3 (1.0)	12 (2.2)	9 (1.6)
黄疸	0	0	4 (<1)	0
胆石症	1 (<1)	0	3 (<1)	2 (<1)
胆のう炎	0	0	2 (<1)	2 (<1)
高トランスアミナーゼ血症	0	0	2 (<1)	2 (<1)
ALT 増加	55 (19.0)	21 (7.2)	171 (30.9)	66 (11.9)
AST 増加	45 (15.5)	15 (5.2)	148 (26.7)	40 (7.2)
肝機能検査異常	6 (2.1)	2 (<1)	8 (1.4)	5 (<1)
トランスアミナーゼ上昇	3 (1.0)	1 (<1)	4 (<1)	0
血中非抱合ビリルビン増加	1 (<1)	0	16 (2.9)	1 (<1)
γ-GTP 増加	0	0	29 (5.2)	13 (2.3)
抱合ビリルビン増加	0	0	17 (3.1)	1 (<1)
肝酵素上昇	0	0	9 (1.6)	7 (1.3)
血中 ALP 増加	8 (2.8)	2 (<1)	41 (7.4)	10 (1.8)
血中ビリルビン増加	6 (2.1)	2 (<1)	53 (9.6)	9 (1.6)

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、ALP: アルカリホスファターゼ

また、RCC 患者及び STS 患者のうち、臨床検査値（ALT 及び AST 値）の増加が認められた患者の発現状況は下表のとおりであり、RCC 患者と STS 患者との間で明らかな差異は認められなかった。

### RCC 患者及び STS 患者における臨床検査値（ALT 及び AST 値）の増加の発現状況

	例数 (%)					
	RCC 患者				STS 患者	
	VEG108844 試験 (554 例)		VEG105192 試験 (290 例)		(382 例) *	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
ALT	326/547 (59.6)	96/547 (17.6)	153/289 (52.9)	36/289 (12.5)	174/375 (46.4)	29/375 (7.7)
AST	333/547 (60.9)	69/547 (12.6)	153/288 (53.1)	23/288 (8.0)	176/375 (46.9)	24/375 (6.4)

\* : VEG110727 試験及び VEG20002 試験を併せた患者数

機構は、以下のように考える。

本薬投与により肝機能障害が発現し、①死亡に至った患者、②Hy's Law に該当する可能性のある患者、及び③投与中止、減量又は休薬に至った患者が報告されていることを踏まえ、肝機能障害の発現には引き続き注意が必要であり、臨床試験における肝機能障害の発現状況を添付文書で情報提供するとともに、本薬の投与開始前及び投与中は定期的に血液検査等を実施し、患者の状態を十分に観察する旨を添付文書において適切に注意喚起する必要があると考える。

#### (4) 臨床的位置付けについて

機構は、国内外の主な教科書及び診療ガイドラインにおける本薬の記載内容について、以下のとおりであることを確認した。

<教科書>

- DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 9<sup>th</sup> edition (Lippincott Williams & Wilkins 2011, PA, USA) : VEG105192 試験の結果を示し、遠隔転移を有する RCC の治療薬として本薬が記載されている。

<診療ガイドライン>

- National Comprehensive Cancer Network Practice Guidelines in Oncology (以下、「NCCN ガイドライン」) (v.1.2013) : 組織型が淡明細胞型優位である再発又は治癒切除不能な RCC に対して、本薬は、一次治療及びサイトカイン製剤による一次治療で進行後の二次治療における治療選択肢の一つとして推奨されている。また、組織型が淡明細胞型優位である再発、遠隔転移を有する、又は切除不能な RCC に対してチロシンキナーゼ阻害剤による一次治療で進行後の二次治療及び組織型が非淡明細胞型である RCC に対する全身治療における治療選択肢の一つとして挙げられている。
- 腎癌診療ガイドライン 2011 年版 日本泌尿器科学会編 (金原出版株式会社、2011 年) (以下、「国内腎癌ガイドライン」) : 進行性腎癌患者及びサイトカイン製剤による治療が無効な進行性腎癌患者に対する分子標的治療が推奨されており、本薬は分子標的薬の一つとして挙げられている。

また、申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

VEG105192 試験の結果 (「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項参照) から、未治療又は 1 レジメンのサイトカイン製剤による治療歴がある局所進行又は遠隔転移を有する RCC 患者に対する本薬の臨床的有用性が認められた。また、未治療の局所進行又は遠隔転移を有する RCC 患者を対象に、スニチニブ群に対する本薬群の非劣性を検討した VEG108844 試験について、VEG108844 試験と VEG113078 試験との併合解析における主要評価項目とされた独立判定による PFS の結果について、スニチニブ群に対して本薬群は非劣性の基準を満たした (「<提出された資料の概略><評価資料> (1) 国際共同第Ⅲ相試験」の項参照)。なお、VEG108844 試験単独及び VEG113078 試験単独での独立判定に

よる PFS のハザード比 [95%CI] は、それぞれ 1.0567 [0.8976, 1.2440] 及び 0.9461 [0.6031, 1.4844] であり、明らかな差異は認められなかった。

加えて、副次評価項目とされた OS の中間解析の結果（「<提出された資料の概略><評価資料> (1) 国際共同第Ⅲ相試験」の項参照）、本薬群とスニチニブ群との間で明らかな差異は認められなかった。

以上より、本薬は未治療又は 1 レジメンのサイトカイン製剤による治療歴がある局所進行又は遠隔転移を有する RCC 患者に対する新たな治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。また、本薬とスニチニブとの使い分けについては、両薬剤の安全性プロファイル等を考慮して選択されるものとする。

機構は、以下のように考える。

VEG10884 試験について、当該試験は非盲検試験であり、かつ試験開始時点において、VEG113078 試験との併合解析を実施する旨が計画されていなかったことから、評価には限界があるものとする。VEG10884 試験及び VEG113078 試験の併合解析、並びに VEG10884 試験単独における PFS の結果は、予め設定された非劣性の基準を満たしており、スニチニブ群と本薬群との非劣性を示唆する結果であるとする。以上より、VEG105192 試験及び VEG10884 試験の結果を踏まえると、本薬は未治療又は 1 レジメンのサイトカイン製剤による治療歴がある局所進行又は遠隔転移を有する RCC 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

また、本薬と RCC の適応を有する他の抗悪性腫瘍剤（スニチニブ、サイトカイン製剤等）との使い分けについて、① VEG10884 試験はスニチニブ群に対する本薬群の非劣性を検討した試験であること、及び②スニチニブ以外の他の抗悪性腫瘍剤と本薬を比較した臨床試験成績は得られていないことから、現時点において、治療選択の判断基準は不明であり、患者背景や各薬剤で得られている臨床試験成績を勘案した上で、個々に判断されるものとする。

## (5) 効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」と設定されていた。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項では、本薬の術前及び術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない旨が設定されていた。

機構は、「(2) 有効性について」、「(3) 安全性について」及び「(4) 臨床的位置付けについて」の項、並びに本項における以下の検討を踏まえると、添付文書の臨床成績の項において、VEG105192 試験又は VEG10884 試験に登録された患者の病理組織型等に関する情報提供及び注意喚起を行うことを前提として、本薬の効能・効果を「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」と設定することは可能と判断した。また、本薬の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない旨についても、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項において注意喚起する必要があると判断した。

### 1) 組織型について

機構は、淡明細胞型以外の組織型を有する局所進行又は遠隔転移を有する RCC 患者に対する本薬の有効性及び安全性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

VEG10884 試験では淡明細胞型の RCC と診断された患者、未治療の局所進行又は遠隔転移を有する RCC 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（VEG113046 試験）では組織型にかかわらず患者を組み入れることとしており、淡明細胞型以外の組織型を有する RCC 患者は、それぞれ 7 例及び 9 例登録された。当該患者の組織型及び有効性は下表のとおりであった。

組織型別の最大腫瘍縮小率及び最良総合効果 (VEG108844 試験、独立判定)

組織型	最大腫瘍縮小率 (%) *1	最良総合効果 (RECIST 基準)
乳頭状 RCC (淡明細胞型を含む)	-10	SD
肉腫様癌 (淡明細胞型を含む)	+12	PD
肉腫様癌 (淡明細胞型を含む)	-17	PD
肉腫様癌 (淡明細胞型を含む)	未実施*2	未実施*2
可変細胞形態 (淡明細胞型を含む)	評価不能*3	未実施*2
低分化癌 (淡明細胞型を含む)	-39	PR
不明 (淡明細胞型を含まない)	-14	PD

\*1: ベースラインからの腫瘍縮小率 (マイナス表記は腫瘍縮小を示す)、\*2: 治験終了のため、\*3: 標的病変が認められなかったため

組織型別の最大腫瘍縮小率及び腫瘍縮小効果 (VEG113046 試験、治験責任医師判定)

組織型	最大腫瘍縮小率 (%) *1	腫瘍縮小効果 (RECIST 基準) *2
乳頭状 RCC	-4	SD
乳頭状 RCC	-7	SD
乳頭状 RCC	評価不能*3	Non-CR/Non-PD
乳頭状 RCC	未実施*4	未実施*4
嫌色素性 RCC	0	SD
嫌色素性 RCC	0	SD
肉腫様癌	-88	PR
肉腫様癌	-37	PR
好酸球形腫瘍	+22	PD

\*1: ベースラインからの腫瘍縮小率 (マイナス表記は腫瘍縮小を示す)、\*2: 各投与期の終了時点での評価、\*3: 標的病変が認められなかったため、\*4: 治験終了のため

有効性について、VEG108844 試験では、淡明細胞型以外の組織型を有する患者におけるベースラインからの最大腫瘍縮小率は-39~+12%であり、4/7 例 (57.1%) で腫瘍の縮小が認められた。また、VEG113046 試験では、当該患者におけるベースラインからの最大腫瘍縮小率は-88~+22%であり、4/9 例 (44.4%) で腫瘍の縮小が認められた。

また、安全性について、VEG108844 試験に登録された淡明細胞型以外の組織型を有する患者 7 例中、全例 (100%) で有害事象が認められ、Grade 3 以上の有害事象は、高血圧 2 例 (28.6%)、疲労及び腹痛各 1 例 (14.3%) であった。また、VEG113046 試験に登録された淡明細胞型以外の組織型を有する患者 9 例中、全例 (100%) で有害事象が認められ、Grade 3 以上の有害事象は、脱毛症及びタンパク尿各 1 例 (11.1%) であった。以上より、淡明細胞型以外の組織型を有する RCC 患者と RCC 患者全体との間で本薬の安全性プロファイルに明らかな差異は認められなかった。

さらに、淡明細胞型以外の組織型を有する RCC 患者に対する標準的な治療法は確立されていないものの、NCCN ガイドライン (v.1.2013) では、本薬は淡明細胞型以外の組織型を有する RCC に対する治療選択肢の一つとして挙げられている。また、国内腎癌ガイドラインでは、RCC に対する治療法は各組織型で区別されておらず、患者の状態を考慮して薬剤を選択する必要があるとされている。なお、淡明細胞型の RCC 患者の割合は約 70~80% であることが報告 (Cancer Control 1999; 6: 571-9、Cancer Treat Rev 2007; 33: 299-313) されている。

以上より、淡明細胞型の RCC 患者だけでなく、淡明細胞型以外の組織型を有する RCC 患者に対しても本薬の臨床的有用性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

淡明細胞型以外の組織型を有する RCC 患者に対する本薬の有効性について、当該患者は

少数であったことから、当該患者集団に対する本薬の有効性は不明であると考えられる。しかしながら、下記の点を踏まえると、添付文書の臨床成績の項で承認申請資料とされた臨床試験で登録された患者の病理組織型に関する注意喚起を行うことを前提として、本薬の効能・効果から当該患者を除外することを特記する必要性は低いと判断した。

- VEG108844 試験及び VEG113046 試験において、淡明細胞型以外の組織型を有する RCC 患者で奏効例が認められ、また本薬投与により認められた安全性プロファイルは忍容可能であったこと。
- 淡明細胞型と淡明細胞型以外の組織型との間で治療体系は同様であること。

## 2) 本薬の術後補助化学療法としての有効性及び安全性について

申請者は、現時点では、術後補助化学療法における本薬の有効性及び安全性に関する臨床試験成績が得られていないことから、当該内容について、効能・効果に関連する使用上の注意の項で注意喚起する旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

### (6) 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は既承認内容と同一の「通常、成人にはパゾパニブとして 1 日 1 回 800mg を食事の 1 時間以上前又は食後 2 時間以降に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定されていた。また、承認申請時の添付文書案の用法・用量に関連する使用上の注意の項では、今般の承認申請に際して、「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」に「(サイトカイン製剤を含む)」旨の注意喚起を追加することとされていた。

機構は、以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量、及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を、申請どおり設定することは可能であると判断した。

### 1) 本薬の用法・用量について

申請者は、局所進行又は遠隔転移を有する RCC に対する本薬の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

進行固形癌患者を対象に、本薬の安全性及び PK を検討する目的で実施された海外第 I 相試験 (VEG10003 試験) 及び国内第 I 相試験 (VEG109693 試験) の結果を踏まえ、本薬 800mg 単独での 1 日 1 回連日経口投与が推奨用法・用量とされた (「平成 24 年 8 月 28 日付け審査報告書 ヴォトリエンチン錠 200mg」参照)。また、RCC 患者における本薬の PK について、本薬 800mg を 1 日 1 回、3 又は 4 週間経口投与した場合の本薬投与 24 時間後における血漿中本薬濃度は、日本人患者 (VEG108844 試験) と外国人患者 (VEG102616 試験) との間で明らかな差異は認められなかった。さらに、申請用法・用量で実施された VEG105192 試験及び VEG108844 試験において、RCC 患者に対する本薬の有効性及び安全性が示された。

以上より、本薬の申請用法・用量を既承認内容と同一の用法・用量と設定した。

機構は、以下のように考える。

RCC 患者に対しては、申請用法・用量以外の用法・用量で本薬の有効性及び安全性が検討されていないことから、設定された用法・用量が最適な条件であるか否かについては不明と考える。しかしながら、VEG105192 試験において、本薬の有用性が示されたことから、RCC 患者に対する本薬の用法・用量を申請どおり設定することは可能と判断した。

### 2) 用量調節について

申請者は、RCC 患者に対する本薬の用量調節について、以下のように説明している。



STS 患者を対象とした VEG110727 試験において、本薬との因果関係が否定されない有害事象が認められた場合には、必要に応じて休薬又は減量（段階的に、600mg、400mg 及び 200mg までの減量）することとされていた。また、本薬の減量後に、消失した有害事象の再発又は軽快した有害事象の増悪が認められない場合には、200mg 単位で最大 800mg まで増量することが許容されており、VEG110727 試験では、上記の用量調節を実施することにより本薬は忍容可能であった。

RCC 患者を対象とした VEG105192 試験及び VEG108844 試験においても、上記の用量調整を実施することにより本薬は忍容可能であった（「(3) 安全性について」の項参照）。また、肝機能検査値異常に対する休薬、減量及び中止基準について、VEG105192 試験及び VEG108844 試験では、現行の添付文書の内容に加えて以下の①～③の基準を追加したものの、当該基準を満たす患者は殆ど認められなかった。

以上より、RCC 患者に対する本薬の用量調節についても、既承認内容と同一の設定とした。

- ① ALT $>$ 3.0 $\times$ ULN の肝機能検査値異常とともに、薬剤性肝障害の典型的な症状である過敏症状（発熱、発疹等）が認められた場合、ビリルビン上昇の有無によらず治験薬の投与を中止することとした。
- ② 現行の添付文書における投与再開基準（ALT/AST が Grade 1 以下に改善）に、以下の基準を追加した。
  - ・ 総ビリルビン 1.5 $\times$ ULN 未満、又は直接ビリルビン 35%以下であること。
  - ・ 過敏症状が認められないこと。
  - ・ 本薬による効果が認められていること。
- ③ 申請者の医学専門家と協議して認められた場合、投与中断前と同一の用量を投与可能とした。

機構は、以下のように考える。

本薬の用量調節について、VEG105192 試験及び VEG108844 試験においても既承認の STS と同様の設定により本薬は忍容可能であったことから、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項において、引き続き既承認用法・用量と同様の内容を設定することは可能と判断した。また、本薬を減量した後に、本薬を増量した患者の安全性情報は未だ限られていることから、製造販売後において、引き続き当該情報を収集する必要があると考える。

### 3) 他の抗悪性腫瘍剤（サイトカイン製剤を含む）との併用について

機構は、RCC に対して本薬とサイトカイン製剤を含む他の抗悪性腫瘍剤を併用した場合の有効性及び安全性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

RCC 患者を対象とした本薬とサイトカイン製剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用における臨床試験成績は得られていない。したがって、本薬の添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項において、本薬とサイトカイン製剤を含む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旨を注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### (7) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

使用実態下における本薬の安全性等を把握することを目的として、RCC 患者を対象とした中央登録方式の製造販売後調査（以下、「本調査」）を計画している。

本調査の重点調査項目については、既承認効能・効果の「悪性軟部腫瘍」に対する全症例を対象とした製造販売後調査（以下、「全例調査」）が実施中であること、及び RCC 患者と STS 患者との間で本薬の安全性プロファイルに大きな差異は認められていないと考えるこ

とから、実施中の全例調査と同一の項目（肝機能障害、高血圧、心機能障害、QT 間隔延長及び *Torsade de pointes* を含む不整脈、血栓塞栓症、出血関連事象、気胸、甲状腺機能異常、消化管穿孔及び消化管瘻、タンパク尿及びネフローゼ症候群、感染症、可逆性後白質脳症候群、間質性肺炎並びに創傷治癒遅延）を設定する予定である。

解析対象症例数について、実施中の全例調査では、発現頻度が不明である可逆性後白質脳症候群を除いた重点調査項目のうち、発現率が最も低い事象が 1%程度の発現率であったことから、発現率が 1%の事象の発現例を 95%以上の確率で少なくとも 1 例検出するために必要な症例数として、300 例と設定した（「平成 24 年 8 月 28 日付け審査報告書 ヴォトリエント錠 200mg」参照）。本調査の解析対象症例数については、以下の状況を踏まえ、2%の事象の発現例を 95%の確率で少なくとも 1 例検出するために必要な症例数として、150 例と設定する予定である。なお、150 例の登録には約 9 カ月を要する見込みである。

- 重点調査項目のうち、RCC 患者を対象とした 2 つの第Ⅲ相試験（VEG105192 試験及び VEG108844 試験）と STS 患者を対象とした第Ⅲ相試験（VEG110727 試験）との間で副作用発現率に 1%以上の差異が認められた事象は、肝機能障害、高血圧、心機能障害、出血関連事象、気胸、甲状腺機能異常、タンパク尿及びネフローゼ症候群並びに感染症の 8 項目であったこと。
- RCC 患者を対象とした 2 つの第Ⅲ相試験（VEG105192 試験及び VEG108844 試験）において、発現が認められなかった気胸を除いた上記の 7 項目のうち、発現率が最も低い事象は心機能障害であり、当該事象の発現率は 2.4%（20/844 例）であったこと。
- 上記 8 項目以外の重点調査項目については、RCC 患者と STS 患者との間で安全性プロファイルに大きな差異は認められていないことから、それぞれの製造販売後調査から得られる結果を併合して分析することにより検討可能と考えること。

本調査の観察期間については、RCC 患者を対象とした 2 つの第Ⅲ相試験（VEG105192 試験及び VEG108844 試験）において、重点調査項目に挙げた事象が 1 年以内に初めて発現した症例の割合は 95%であり、大部分の症例でいずれの事象も 1 年以内に認められていることから、実施中の全例調査の観察期間と同様に 1 年間と設定する予定である。

機構は、以下のように考える。

STS 患者と比較して RCC 患者で、肝機能障害、タンパク尿等の事象が高い頻度で発現する可能性が考えられるものの、RCC 患者と STS 患者との間で、発現している有害事象の種類に差異は認められず、本薬の安全性プロファイルに大きな差異はないと考える（「(3) 安全性について」の項参照）。しかしながら、①VEG108844 試験に組み入れられた日本人の RCC 患者数が限定的であること、及び②実施中の全例調査における本薬の安全性の結果が得られていないことを踏まえると、RCC についても少なくとも STS と同程度の製造販売後調査を実施し、得られた結果をできる限り速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

また、RCC 患者と STS 患者との間で安全性プロファイルが大きく異ならず、かつ製造販売後調査において検討すべき内容が概ね同様であることを踏まえると、本調査の重点調査項目及び観察期間については、申請者が計画した内容で差し支えないと考える。なお、STS 患者を対象とした全例調査にて検討することとされている減量後に増量した場合の安全性については、RCC 患者を対象とした本調査においても引き続き情報収集する必要があると考える。

### (iii) 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

(1) 国際共同第Ⅲ相試験 (VEG108844 試験)

有害事象は本薬群 552/554 例 (>99%)、スニチニブ群 544/548 例 (>99%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群 538/554 例 (97%)、スニチニブ群 534/548 例 (97%) に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

有害事象 (いずれかの群で発現率 20%以上)

器官別大分類 基本語 (MedDRA 15.0/J 15.0)	例数 (%)			
	本薬群 (554 例)		スニチニブ群 (548 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	552 (>99)	425 (77)	544 (>99)	421 (77)
胃腸障害				
下痢	348 (63)	49 (9)	315 (57)	42 (8)
悪心	247 (45)	12 (2)	250 (46)	12 (2)
嘔吐	155 (28)	11 (2)	146 (27)	16 (3)
便秘	94 (17)	4 (<1)	130 (24)	5 (<1)
消化不良	78 (14)	0	133 (24)	3 (<1)
口内炎	77 (14)	4 (<1)	150 (27)	8 (1)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	302 (55)	59 (11)	344 (63)	94 (17)
粘膜の炎症	61 (11)	3 (<1)	141 (26)	16 (3)
皮膚及び皮下組織障害				
毛髪変色	168 (30)	0	53 (10)	1 (<1)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	163 (29)	32 (6)	275 (50)	64 (12)
発疹	97 (18)	4 (<1)	125 (23)	4 (<1)
臨床検査				
ALT 増加	171 (31)	66 (12)	97 (18)	15 (3)
AST 増加	148 (27)	40 (7)	98 (18)	6 (1)
神経系障害				
味覚異常	143 (26)	1 (<1)	198 (36)	0
頭痛	126 (23)	15 (3)	119 (22)	6 (1)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	207 (37)	8 (1)	202 (37)	19 (3)
血管障害				
高血圧	257 (46)	82 (15)	223 (41)	81 (15)
血液及びリンパ系障害				
好中球減少症	62 (11)	18 (3)	149 (27)	58 (11)
血小板減少症	57 (10)	12 (2)	185 (34)	84 (15)
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	67 (12)	0	133 (24)	2 (<1)

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

重篤な有害事象は本薬群の 230/554 例 (42%)、スニチニブ群の 224/548 例 (41%) に認められた。3 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で ALT 増加 35 例 (6%)、AST 増加 17 例 (3%)、肺塞栓症、脱水、肝毒性及び貧血各 8 例 (1%)、リパーゼ増加、嘔吐及び肝機能異常各 7 例 (1%)、肝酵素上昇、悪心、呼吸困難及び高血圧各 6 例 (1%)、下痢、膵炎、高カルシウム血症及び発熱各 5 例 (<1%)、低ナトリウム血症、脳出血、脊髄圧迫、肺炎、血小板減少症及び急性腎不全各 4 例 (<1%)、 $\gamma$ -GTP 増加、肝機能検査異常、腹痛、十二指腸潰瘍、イレウス、喀血、一過性脳虚血発作、敗血症、疲労、非心臓性胸痛、発熱性好中球減少症及び背部痛各 3 例 (<1%)、スニチニブ群で血小板減少症 24 例 (4%)、発熱 14 例 (3%)、疲労 12 例 (2%)、胸水及び脱水各 11 例 (2%)、下痢 10 例 (2%)、血小板数減少、貧血及び急性腎不全各 9 例 (2%)、ALT 増加、嘔吐及び呼吸困難各 8 例 (1%)、悪心、肺塞

栓症、低ナトリウム血症、好中球減少症及び高血圧各 7 例 (1%)、鼻出血及び背部痛各 6 例 (1%)、肺炎 5 例 (<1%)、リパーゼ増加、腹痛、失神、肝機能異常及び腎不全各 4 例 (<1%)、脊髄圧迫、痙攣、下気道感染、無力症、疼痛、心筋梗塞及びうっ血性心不全各 3 例 (<1%) であった。このうち、本薬群の ALT 増加 34 例、AST 増加 16 例、肝毒性 8 例、肝機能異常 7 例、肝酵素上昇、リパーゼ増加及び貧血各 6 例、下痢、悪心、膵炎、高血圧及び肺塞栓症各 5 例、血小板減少症及び脱水各 4 例、 $\gamma$ -GTP 増加、肝機能検査異常、十二指腸潰瘍、嘔吐、疲労及び発熱各 3 例、イレウス、発熱性好中球減少症、脳出血、一過性脳虚血発作、敗血症及び急性腎不全各 2 例、腹痛、非心臓性胸痛、低ナトリウム血症、呼吸困難、喀血及び肺炎各 1 例、スニチニブ群の血小板減少症 24 例、疲労及び脱水各 10 例、血小板数減少及び下痢各 8 例、貧血及び発熱各 7 例、ALT 増加、悪心、嘔吐及び好中球減少症各 6 例、高血圧、低ナトリウム血症及び急性腎不全各 5 例、リパーゼ増加、肝機能異常、鼻出血及び腎不全各 4 例、腹痛、肺塞栓症、呼吸困難、うっ血性心不全及び心筋梗塞各 3 例、失神及び胸水各 2 例、無力症及び肺炎各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群の 135/554 例 (24%)、スニチニブ群の 112/548 例 (20%) に認められた。3 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で ALT 増加 19 例 (3%)、タンパク尿 13 例 (2%)、AST 増加 10 例 (2%)、疲労 7 例 (1%)、肝毒性 6 例 (1%)、肝酵素上昇、膵炎及び無力症各 5 例 (<1%)、下痢及び高血圧各 4 例 (<1%)、悪心、肝機能異常及び左室機能不全各 3 例 (<1%)、スニチニブ群で疲労 13 例 (2%)、下痢及びタンパク尿各 6 例 (1%)、左室機能不全、貧血及び血小板減少症各 5 例 (<1%)、肺塞栓症 4 例 (<1%)、ALT 増加、血小板数減少、心筋梗塞及び好中球減少症各 3 例 (<1%) であった。このうち、本薬群の ALT 増加 19 例、タンパク尿 12 例、AST 増加 10 例、疲労 7 例、肝毒性 6 例、肝酵素上昇、膵炎及び無力症各 5 例、下痢及び高血圧各 4 例、悪心及び肝機能異常各 3 例、左室機能不全 2 例、スニチニブ群の疲労 13 例、下痢及びタンパク尿各 6 例、貧血及び血小板減少症各 5 例、左室機能不全 4 例、ALT 増加、血小板数減少、心筋梗塞及び好中球減少症各 3 例、肺塞栓症 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

## (2) 海外第Ⅲ相試験 (VEG105192 試験) (第 2 回データカットオフ)

有害事象は、本薬群 270/290 例 (93%)、プラセボ群 107/145 例 (74%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群 257/290 例 (89%)、プラセボ群 57/145 例 (39%) に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

有害事象 (いずれかの群で発現率 10%以上)

器官別大分類 基本語 (MedDRA 12.1/J 12.1)	例数 (%)			
	本薬群 (290 例)		プラセボ群 (145 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	270 (93)	140 (48)	107 (74)	36 (25)
胃腸障害				
下痢	152 (52)	13 (4)	13 (9)	1 (<1)
悪心	74 (26)	2 (<1)	13 (9)	0
嘔吐	62 (21)	8 (3)	13 (9)	3 (2)
腹痛	32 (11)	7 (2)	2 (1)	0
皮膚及び皮下組織障害				
毛髪変色	109 (38)	1 (<1)	4 (3)	0
全身障害及び投与局所様態				
疲労	57 (20)	7 (2)	14 (10)	4 (3)
無力症	42 (14)	8 (3)	13 (9)	1 (<1)
血管障害				
高血圧	116 (40)	13 (4)	15 (10)	1 (<1)
臨床検査				

器官別大分類 基本語 (MedDRA 12.1/J 12.1)	例数 (%)			
	本薬群 (290 例)		プラセボ群 (145 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
ALT 増加	55 (19)	21 (7)	5 (3)	1 (<1)
AST 増加	45 (16)	15 (5)	5 (3)	0
体重減少	30 (10)	2 (<1)	5 (3)	1 (<1)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	70 (24)	6 (2)	17 (12)	1 (<1)
神経系障害				
頭痛	31 (11)	0	7 (5)	0
腎及び尿路障害				
タンパク尿	30 (10)	7 (2)	0	0
筋骨格系及び結合組織障害				
背部痛	23 (8)	2 (<1)	15 (10)	3 (2)
呼吸器、胸部及び縦隔障害				
咳嗽	24 (8)	0	15 (10)	0

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

重篤な有害事象は本薬群の 76/290 例 (26%)、プラセボ群の 28/145 例 (19%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、本薬群で下痢、呼吸困難及び貧血各 6 例 (2%)、嘔吐及び咯血各 4 例 (1%)、胸水、肝毒性及び心筋梗塞各 3 例 (1%)、腹痛、上腹部痛、腸閉塞、肺炎、肝機能異常、心筋虚血、ALT 増加、血中クレアチニン増加、脱水、高カリウム血症、高血圧、胃癌及び錯乱状態各 2 例 (<1%)、肛門直腸静脈瘤出血、便秘、腸管皮膚瘻、胃出血、胃炎、過敏性腸症候群、悪心、食道出血、腹膜炎、直腸出血、後腹膜出血、水気胸、胸膜炎、肺塞栓症、肺出血、気管支炎、気管支肺炎、带状疱疹、感染、白血球減少症、胆汁うっ滞性黄疸、高ビリルビン血症、痙攣、対麻痺、脳循環不全、虚血性脳卒中、脊髄炎、一過性脳虚血発作、急性心筋梗塞、心房細動、徐脈、心停止、心不全、心電図 QT 延長、ヘモグロビン減少、好中球数減少、食欲減退、胸痛、発熱、血尿、腎出血、尿閉、下肢骨折、植皮生着不全、高血圧クリーゼ、基底細胞癌、扁平上皮癌、背部痛、発疹、皮膚病変、回転性めまい及びアナフィラキシー反応各 1 例 (<1%)、プラセボ群で貧血 4 例 (3%)、呼吸困難 3 例 (2%)、嘔吐、上気道感染、脱水、無力症、急性腎不全及び大腿骨骨折各 2 例 (1%)、腹痛、上腹部痛、腹部膨満、胃腸出血、咯血、胸水、急性肺水腫、咳嗽、鼻出血、肺炎、虫垂炎、耳感染、下気道感染、肝機能異常、胆汁うっ滞性黄疸、痙攣、対麻痺、協調運動異常、浮動性めまい、会話障害、ALT 増加、血中クレアチニン増加、AST 増加、血中ビリルビン増加、血中尿素増加、食欲減退、悪液質、疲労、ヘルニア、疼痛、突然死、腎静脈血栓症、挫傷、高血圧、深部静脈血栓症、新生物、筋骨格痛及び病的骨折各 1 例 (<1%) であった。このうち、本薬群の下痢 5 例、貧血 4 例、肝毒性及び心筋梗塞各 3 例、嘔吐、肝機能異常、咯血及び高血圧各 2 例、腸管皮膚瘻、胃炎、腸閉塞、過敏性腸症候群、食道出血、腹膜炎、直腸出血、後腹膜出血、白血球減少症、高ビリルビン血症、心房細動、心停止、心筋虚血、ALT 増加、血中クレアチニン増加、心電図 QT 延長、好中球数減少、高血圧クリーゼ、気管支炎、感染、痙攣、虚血性脳卒中、一過性脳虚血発作、発疹、皮膚病変、植皮生着不全、高カリウム血症、錯乱状態及び血尿各 1 例、プラセボ群の貧血、咯血、鼻出血、高血圧及び肺炎各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群の 47 例 (16%)、プラセボ群の 7 例 (5%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で下痢 6 例 (2%)、ALT 増加及びタンパク尿各 4 例 (1%)、無力症、肝毒性及び心筋梗塞各 3 例 (1%)、嘔吐、AST 増加、肝機能検査異常、疲労、高ビリルビン血症、胃癌及び錯乱状態各 2 例 (<1%)、上腹部痛、便秘、胃出血、腹膜炎、血中ビリルビン増加、血中クレアチニン増加、顔面浮腫、肝機能異常、心房細動、心停止、心筋虚血、腎出血、背部痛、筋力低下、痙攣、虚血性脳卒中、一過性脳虚血発作、貧血、食欲減退、脱水、不安、高血圧、高血圧クリーゼ、皮下組織

膿瘍及び手掌・足底発赤知覚不全症候群各 1 例 (<1%)、プラセボ群で活性化部分トロンボプラスチン時間延長、無力症、疲労、肝機能異常、骨痛、病的骨折、痙攣及び貧血各 1 例 (<1%) であった。このうち、本薬群の下痢 5 例、ALT 増加 4 例、タンパク尿、肝毒性及び心筋梗塞各 3 例、肝機能検査異常、疲労及び高ビリルビン血症各 2 例、無力症、嘔吐、AST 増加、錯乱状態、上腹部痛、腹膜炎、血中ビリルビン増加、顔面浮腫、肝機能異常、心房細動、心停止、痙攣、虚血性脳卒中、一過性脳虚血発作、貧血、食欲減退、高血圧、高血圧クリーゼ及び手掌・足底発赤知覚不全症候群各 1 例、プラセボ群の活性化部分トロンボプラスチン時間延長及び貧血各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

### (3) 海外第 I 相試験 (VEG108925 試験)

有害事象は、コホート 1~3 の全例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象もコホート 1~3 の全例 (100%) に認められた。コホート 1 又は 2 で 2 例以上若しくはコホート 3 で 30%以上に認められた有害事象は下表のとおりであった。

有害事象 (コホート 1 又は 2 で 2 例以上若しくはコホート 3 で 30%以上)

器官別大分類 基本語 (MedDRA 13.0/J 13.0)	例数 (%)					
	コホート 1 (6 例)		コホート 2 (3 例)		コホート 3 (16 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	6 (100)	5 (83)	3 (100)	2 (67)	16 (100)	14 (88)
胃腸障害						
下痢	6 (100)	1 (17)	3 (100)	0	14 (88)	3 (19)
悪心	4 (67)	0	2 (67)	0	9 (56)	0
便秘	3 (50)	0	1 (33)	0	5 (31)	0
腹痛	3 (50)	0	1 (33)	0	4 (25)	0
嘔吐	3 (50)	0	1 (33)	0	4 (25)	0
上腹部痛	3 (50)	0	0	0	2 (13)	0
アフタ性口内炎	3 (50)	0	0	0	0	0
痔核	2 (33)	0	0	0	1 (6)	0
全身障害及び投与局所様態						
無力症	6 (100)	3 (50)	2 (67)	0	13 (81)	3 (19)
粘膜の炎症	3 (50)	0	1 (33)	0	6 (38)	0
全身健康状態低下	2 (33)	1 (17)	0	0	1 (6)	0
皮膚及び皮下組織障害						
紅斑	4 (67)	0	1 (33)	0	8 (50)	1 (6)
発疹	2 (33)	0	0	0	3 (19)	0
ざ瘡	2 (33)	0	1 (33)	0	0	0
爪床出血	2 (33)	0	1 (33)	0	0	0
血液及びリンパ系障害						
好中球減少症	3 (50)	1 (17)	3 (100)	2 (67)	6 (38)	5 (31)
血小板減少症	2 (33)	0	1 (33)	0	3 (19)	0
リンパ球減少症	2 (33)	1 (17)	0	0	3 (19)	1 (6)
代謝及び栄養障害						
食欲減退	3 (50)	0	1 (33)	0	9 (56)	0
臨床検査						
ALT 増加	2 (33)	1 (17)	2 (67)	2 (67)	5 (31)	1 (6)
AST 増加	2 (33)	1 (17)	1 (33)	0	3 (19)	1 (6)
体重減少	2 (33)	0	0	0	3 (19)	0
呼吸器、胸郭及び縦郭障害						
鼻出血	1 (17)	0	1 (33)	0	5 (31)	0
眼障害						
視力障害	2 (33)	0	0	0	0	0

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

重篤な有害事象はコホート1で1/6例(17%)、コホート2で2/3例(67%)、コホート3で7/16例(44%)に認められた。認められた重篤な有害事象は、コホート1で全身健康状態低下及び糖尿病各1例(17%)、コホート2でALT増加、不安、胃出血及び胃潰瘍各1例(33%)、コホート3で下痢、全身健康状態低下、蜂巣炎、脱水、発熱性好中球減少症、胃腸出血、喀血、頭蓋内圧上昇、悪心、発熱、腫瘍出血及び嘔吐各1例(6%)であった。このうち、コホート2のALT増加1例、コホート3の蜂巣炎、下痢、発熱性好中球減少症、胃腸出血、喀血、悪心、腫瘍出血及び嘔吐各1例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象はコホート1で2/6例(33%)、コホート2で2/3例(67%)、コホート3で10/16例(63%)に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、コホート1でALT増加、AST増加、無力症及び全身健康状態低下各1例(17%)、コホート2でALT増加2例(67%)、コホート3で好中球減少症2例(13%)、ALT増加、血小板減少症、痔瘻、下痢、胃腸出血、無力症、蜂巣炎、爪囲炎、脱水、腫瘍出血及び頭蓋内圧上昇各1例(6%)であった。このうち、コホート1のALT増加、AST増加及び無力症各1例、コホート2のALT増加2例、コホート3の好中球減少症2例、ALT増加、血小板減少症、痔瘻、下痢、胃腸出血、無力症、蜂巣炎、爪囲炎及び腫瘍出血各1例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

#### (4) 海外第II相試験 (VEG113078 試験)

有害事象は本薬群 185/186例 (>99%)、スニチニブ群 175/177例 (99%)に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群 184/186例(99%)、スニチニブ群 175/177例 (99%)に認められた。いずれかの群で発現率が30%以上の有害事象は下表のとおりであった。

有害事象 (いずれかの群で発現率 30%以上)

器官別大分類 基本語 (MedDRA 15.0/J 15.0)	例数 (%)			
	本薬群 (186例)		スニチニブ群 (177例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	185 (>99)	152 (82)	175 (99)	138 (78)
胃腸障害				
下痢	100 (54)	15 (8)	81 (46)	8 (5)
口内炎	25 (13)	3 (2)	53 (30)	3 (2)
臨床検査				
ALT 増加	82 (44)	25 (13)	57 (32)	4 (2)
AST 増加	78 (42)	19 (10)	59 (33)	2 (1)
血小板数減少	30 (16)	5 (3)	62 (35)	30 (17)
皮膚及び皮下組織障害				
手掌・足底発赤知覚不全症候群	93 (50)	19 (10)	114 (64)	26 (15)
毛髪変色	67 (36)	0	14 (8)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	78 (42)	16 (9)	91 (51)	19 (11)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	78 (42)	7 (4)	66 (37)	6 (3)
血管障害				
高血圧	103 (55)	41 (22)	95 (54)	36 (20)
血液及びリンパ系障害				
好中球減少症	44 (24)	12 (6)	77 (44)	30 (17)
白血球減少症	40 (22)	5 (3)	59 (33)	10 (6)
血小板減少症	31 (17)	10 (5)	81 (46)	51 (29)
腎及び尿路障害				
タンパク尿	60 (32)	11 (6)	53 (30)	14 (8)

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

重篤な有害事象は本薬群の 68/186 例 (37%)、スニチニブ群の 73/177 例 (41%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で ALT 増加 11 例 (6%)、肝機能異常 6 例 (3%)、AST 増加、リパーゼ増加及び貧血各 4 例 (2%)、低ナトリウム血症及び発熱各 3 例 (2%)、好中球数減少、下痢、イレウス、発熱性好中球減少症、血小板減少症、食欲減退、肺炎及び結腸癌各 2 例 (1%)、スニチニブ群で血小板減少症 15 例 (8%)、血小板数減少及び発熱各 7 例 (4%)、好中球減少症 5 例 (3%)、貧血、疲労及び胸水各 4 例 (2%)、ALT 増加、リパーゼ増加及び肝機能異常各 3 例 (2%)、上部消化管出血、低ナトリウム血症、高尿酸血症、高ビリルビン血症、無力症、背部痛、呼吸不全及び高血圧各 2 例 (1%) であった。このうち、本薬群の ALT 増加 10 例、肝機能異常 6 例、貧血 4 例、AST 増加及びリパーゼ増加各 3 例、好中球数減少、発熱性好中球減少症、血小板減少症、下痢、発熱及び食欲減退各 2 例、イレウス及び肺炎各 1 例、スニチニブ群の血小板減少症 15 例、血小板数減少 7 例、発熱 5 例、貧血及び好中球減少症各 4 例、リパーゼ増加、肝機能異常及び疲労各 3 例、ALT 増加、上部消化管出血及び高血圧各 2 例、高ビリルビン血症、無力症、高尿酸血症、低ナトリウム血症、胸水及び呼吸不全各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群の 34/186 例 (18%)、スニチニブ群の 34/177 例 (19%) に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で ALT 増加 6 例 (3%)、タンパク尿 5 例 (3%)、肝機能異常 3 例 (2%)、AST 増加及び口内炎各 2 例 (1%)、スニチニブ群で貧血 4 例 (2%)、タンパク尿 3 例 (2%)、血小板数減少、上部消化管出血、疲労、胸水、呼吸不全及び血小板減少症各 2 例 (1%) であった。このうち、本薬群の ALT 増加 6 例、タンパク尿 5 例、肝機能異常 3 例、AST 増加及び口内炎各 2 例、スニチニブ群の貧血 4 例、タンパク尿 3 例、血小板数減少、上部消化管出血、疲労及び血小板減少症各 2 例、呼吸不全及び胸水各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

#### (5) 海外第Ⅱ相試験 (VEG102616 試験)

有害事象は 221/225 例 (98%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 215/225 例 (96%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

有害事象 (発現率 20%以上)		
器官別大分類 基本語 (MedDRA 11.0/J 11.0)	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	221 (98)	124 (55)
胃腸障害		
下痢	142 (63)	9 (4)
悪心	94 (42)	2 (<1)
嘔吐	45 (20)	2 (<1)
皮膚及び皮下組織障害		
毛髪変色	97 (43)	0
全身障害及び投与局所様態		
疲労	103 (46)	12 (5)
神経系障害		
味覚異常	54 (24)	0
頭痛	44 (20)	0
血管障害		
高血圧	93 (41)	20 (9)
代謝及び栄養障害		
食欲不振	54 (24)	2 (<1)

重篤な有害事象は 74/225 例 (33%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象



は、胸水 5 例 (2%)、肺塞栓症 4 例 (2%)、腹痛、呼吸困難、脱水及び ALT 増加各 3 例 (1%)、下痢、胃腸出血、大腸穿孔、嘔吐、気胸、低ナトリウム血症、胸痛、疲労、椎間板突出、一過性脳虚血発作、AST 増加、高血圧及び錯乱状態各 2 例 (<1%) であった。このうち、肺塞栓症及び ALT 増加各 3 例、胃腸出血、大腸穿孔、AST 増加、低ナトリウム血症及び高血圧各 2 例、腹痛、下痢、呼吸困難、気胸、疲労及び脱水各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 34/225 例 (15%) に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、ALT 増加 6 例 (3%)、AST 増加 4 例 (2%)、呼吸困難 3 例 (1%)、大腸穿孔、無力症、疲労、全身健康状態低下及び  $\gamma$ -GTP 増加各 2 例 (<1%) であった。このうち、ALT 増加 6 例、AST 増加 4 例、呼吸困難 3 例、大腸穿孔、無力症、全身健康状態低下及び  $\gamma$ -GTP 増加各 2 例、疲労 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

#### (6) 海外第Ⅱ相試験 (VEG107769 試験)

有害事象は 66/71 例 (93%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 58/71 例 (82%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

有害事象 (発現率 20%以上)

器官別大分類 基本語 (MedDRA 11.0/J 11.0)	例数 (%)	
	21 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	66 (93)	22 (31)
胃腸障害		
下痢	27 (38)	1 (1)
悪心	17 (24)	0
皮膚及び皮下組織障害		
毛髪変色	28 (39)	0
血管障害		
高血圧	33 (46)	3 (4)
代謝及び栄養障害		
食欲不振	17 (24)	1 (1)

重篤な有害事象は 17/71 例 (24%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、疼痛 2 例 (3%)、無力症、末梢性浮腫、突然死 (原因不明)、腹痛、下痢、膵炎、上部消化管出血、気管支炎、感染、気道感染、尿路感染、関節痛、筋骨格痛、腕神経叢障害、脳出血、気管支痙攣、呼吸不全、白血球減少症、血小板減少症、白内障、黄疸、心電図 QT 延長、脱水、栄養障害、結腸癌、うつ病、そう痒症及び高血圧各 1 例 (1%) であった。このうち、下痢、上部消化管出血、白血球減少症、血小板減少症、疼痛、黄疸、気道感染、尿路感染及び高血圧各 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 8/71 例 (11%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、肝機能異常、黄疸、ALT 増加、AST 増加、血中ビリルビン増加、肝酵素上昇、白血球減少症、血小板減少症、疼痛、気道感染、結腸癌、タンパク尿、呼吸不全及び高血圧各 1 例 (1%) であった。このうち、肝機能異常、黄疸、ALT 増加、AST 増加、血中ビリルビン増加、肝酵素上昇、白血球減少症、血小板減少症、疼痛、気道感染、タンパク尿及び高血圧各 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

#### (7) 海外第Ⅲ相試験 (VEG113046 試験)

有害事象は、無作為化投与期では本薬投与 148/153 例 (97%)、スニチニブ投与 147/148 例 (>99%)、非盲検期では 57/84 例 (68%) に認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、無作為化投与期では本薬投与 140/153 例 (92%)、スニチニブ投与 138/148 例

(93%)、非盲検期では 50/84 例 (60%) に認められた。いずれかの投与時の発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

有害事象 (いずれかの投与時の発現率 20%以上)

器官別大分類 基本語 (MedDRA 14.1/J 14.1)	例数 (%)					
	無作為化投与期				非盲検期 (84 例)	
	本薬投与 (153 例)		スニチニブ投与 (148 例)		全 Grade	Grade 3 以上
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	148 (97)	59 (39)	147 (>99)	70 (47)	57 (68)	12 (14)
胃腸障害						
下痢	64 (42)	1 (<1)	47 (32)	1 (<1)	22 (26)	0
悪心	50 (33)	1 (<1)	44 (30)	0	7 (8)	1 (1)
一般・全身障害及び投与部位の状態						
疲労	44 (29)	6 (4)	44 (30)	7 (5)	9 (11)	2 (2)
無力症	25 (16)	1 (<1)	35 (24)	4 (3)	7 (8)	1 (1)
粘膜の炎症	24 (16)	0	32 (22)	2 (1)	4 (5)	0
皮膚及び皮下組織障害						
手掌・足底発赤知覚不全症候群	25 (16)	2 (1)	38 (26)	6 (4)	3 (4)	0
神経系障害						
味覚異常	25 (16)	0	40 (27)	0	5 (6)	0
血管障害						
高血圧	35 (23)	12 (8)	38 (26)	13 (9)	7 (8)	3 (4)
代謝及び栄養障害						
食欲減退	31 (20)	0	28 (19)	1 (<1)	5 (6)	0

重篤な有害事象は、無作為化投与期では本薬投与の 30/153 例 (20%)、スニチニブ投与の 35/148 例 (24%)、非盲検期では 5/84 例 (6%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、無作為化投与期では本薬投与で ALT 増加及び高血圧各 3 例 (2%)、疲労、貧血、一過性脳虚血発作及び AST 増加各 2 例 (1%)、スニチニブ投与で疲労、全身健康状態低下、貧血及び血小板減少症各 3 例 (2%)、胸水、鼻出血、感染、ALT 増加、直腸出血、血尿及び高血圧各 2 例 (1%)、であった。このうち、無作為化投与期における本薬投与の ALT 増加及び高血圧各 3 例、疲労、AST 増加及び一過性脳虚血発作各 2 例、貧血 1 例、スニチニブ投与の血小板減少症及び疲労各 3 例、ALT 増加、高血圧及び鼻出血各 2 例、感染及び直腸出血各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、無作為化投与期では本薬投与の 25/153 例 (16%)、スニチニブ投与の 38/148 例 (26%)、非盲検期では 4/84 例 (5%) に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、無作為化投与期では本薬投与で ALT 増加 4 例 (3%)、AST 増加、嘔吐及び疲労各 3 例 (2%)、一過性脳虚血発作及び下痢各 2 例 (1%)、スニチニブ投与で疲労 5 例 (3%)、血小板減少症 3 例 (2%)、ALT 増加、呼吸困難、鼻出血、胸水、無力症及び高血圧各 2 例 (1%)、非盲検期では下痢 2 例 (2%) であった。このうち、無作為化投与期における本薬投与の ALT 増加 4 例、AST 増加及び嘔吐各 3 例、一過性脳虚血発作、下痢及び疲労各 2 例、スニチニブ投与の疲労及び血小板減少症各 3 例、ALT 増加、鼻出血、無力症及び高血圧各 2 例、非盲検期における下痢 2 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

### Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

#### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1 VEG108844）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱事例（重篤な有害事象の報告に係る規定の不遵守、治験薬の投与中断に係る規定の不遵守）が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、該当する症例に対して適切な取り扱いがなされたことから、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

## IV. 総合評価

提出された資料から、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、血管内皮増殖因子受容体、血小板由来増殖因子受容体、幹細胞因子受容体等のチロシンキナーゼに対して阻害作用を有する薬剤であり、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考えられる。また、機構は、臨床的位置付け、製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに議論したい。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告 (2)

平成 26 年 2 月 6 日

### I. 申請品目

〔販売名〕	ヴォトリエント錠 200mg
〔一般名〕	パゾパニブ塩酸塩
〔申請者名〕	グラクソ・スミスクライン株式会社
〔申請年月日〕	平成 25 年 3 月 29 日

### II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

#### (1) 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「II. 3. (ii) <審査の概略> (2) 有効性について」の項における検討の結果、未治療又は 1 レジメンのサイトカイン製剤による治療歴がある局所進行又は遠隔転移を有する腎細胞癌（以下、「RCC」）患者を対象とした海外第 III 相試験（VEG105192 試験）の結果、対照群として設定されたプラセボ群と比較して、パゾパニブ塩酸塩（以下、「本薬」）群で、主要評価項目とされた独立判定による無増悪生存期間（以下、「PFS」）の優越性が検証されたこと等から、当該患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

#### (2) 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「II. 3. (ii) <審査の概略> (3) 安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に注意を要する有害事象は、既承認の悪性軟部腫瘍（以下、「STS」）に対する承認審査時において注意が必要と判断された事象（肝機能障害、高血圧、心・血管事象、出血性事象、気胸、甲状腺機能異常、消化管穿孔及び消化管瘻、タンパク尿及びネフローゼ症候群、皮膚障害、毛髪変色及び皮膚色素減少、創傷治癒遅延、感染症、可逆性後白質脳症候群、並びに間質性肺疾患）であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきであると判断した。

また、機構は、がん化学療法に十分な知識と経験を有する医師によって、本薬の安全性プロファイルについて十分理解した上で、有害事象の観察や管理、休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、RCC 患者に対して本薬は忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

#### (3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告 (1) の「II. 3. (ii) <審査の概略> (4) 臨床的位置付けについて」の項における検討の結果、本薬は、未治療又は 1 レジメンのサイトカイン製剤による治療歴がある局所進行又は遠隔転移を有する RCC 患者に対する治療選択肢の一つと位置付けられると判断した。

また、機構は、審査報告 (1) の「II. 3. (ii) <審査の概略> (5) 効能・効果について」の項における検討の結果、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、本薬の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない旨を記載して注意喚起した上で、

本薬の効能・効果を「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」と設定することは可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、以下のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

<効能・効果>

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 本薬の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

#### (4) 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「Ⅱ. 3. (ii) <審査の概略> (6) 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項については、既承認効能・効果において設定している内容を引き続き設定することは可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

#### (5) 医薬品リスク管理計画(案)について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、RCC患者を対象に、解析対象症例数を150例、観察期間を1年間とした使用成績調査(以下、「本調査」)を計画している。また、本調査の重点調査項目としては、既承認効能・効果の「悪性軟部腫瘍」に対する全症例を対象とした使用成績調査(以下、「全例調査」)と同一の項目(肝機能障害、高血圧、心機能障害、QT間隔延長及び*Torsade de pointes*を含む不整脈、血栓塞栓症、出血関連事象、気胸、甲状腺機能異常、消化管穿孔及び消化管瘻、タンパク尿及びネフローゼ症候群、感染症、可逆性後白質脳症症候群、間質性肺炎並びに創傷治癒遅延)を設定することを計画している。

機構は、審査報告(1)の「Ⅱ. 3. (ii) <審査の概略> (7) 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、本調査の解析対象症例数については、既承認のSTS患者を対象として実施中の全例調査と同程度(300例)とする必要があると判断した。また、本調査の重点調査項目及び観察期間については、申請者の計画どおりに設定することで差し支えないと判断した。

なお、審査報告(1)の作成後に全例調査の中間解析の結果が報告され、申請者は、以下のように説明している。

- 〇〇年〇〇月時点で661例が登録され、うち調査票回収症例は242例であったこと。
- 中間解析時点における安全性解析対象症例は168例であり、最終解析時点における調査票回収症例は4〇〇例となる見込みであること(最終報告書は〇〇年〇〇月に作成予定)。
- 中間解析の結果、新たな注意喚起が必要となる安全性上の問題は認められていないこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により概ね支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 本調査の解析対象症例数については、①RCC患者とSTS患者との間で本薬の安全性プ

ロファイルが大きく異なること、及び②実施中の全例調査の中間解析の結果、新たな安全性上の問題が認められていないことを考慮すると、申請者の計画どおりに 150 例と設定することも一案である。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、本調査の解析対象症例数については、申請者の計画どおり 150 例と設定することは可能と判断した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画について、下表のとおり、安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

**医薬品リスク管理計画における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項**

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 肝機能障害</li> <li>• 肝機能障害患者への使用</li> <li>• 高血圧</li> <li>• 心機能障害</li> <li>• 不整脈</li> <li>• 動脈血栓性事象</li> <li>• 静脈血栓性事象</li> <li>• 出血</li> <li>• 消化管穿孔及び消化管瘻</li> <li>• 甲状腺機能障害</li> <li>• ネフローゼ症候群、タンパク尿</li> <li>• 感染症</li> <li>• 創傷治癒遅延</li> <li>• 間質性肺炎</li> <li>• 血栓性微小血管症</li> <li>• 可逆性後白質脳症症候群</li> <li>• 膝炎</li> <li>• 気胸</li> </ul>	なし	なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 使用実態下における STS に対する有効性</li> <li>• 使用実態下における RCC に対する有効性</li> </ul>		

**医薬品リスク管理計画における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験の計画及び追加のリスク最小化活動の概要**

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験の計画	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>市販直後調査</u></li> <li>• STS 患者を対象とした使用成績調査（全例調査）</li> <li>• <u>RCC 患者を対象とした使用成績調査（計画の骨子（案）は下表参照）</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• STS 患者を対象とした使用成績調査（全例調査）</li> <li>• <u>RCC 患者を対象とした使用成績調査（計画の骨子（案）は下表参照）</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>市販直後調査による情報提供</u></li> <li>• <u>適正使用ガイドの作成及び配布</u></li> </ul>

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

### RCC患者を対象とした使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本薬の安全性等を検討すること
調査方法	中央登録方式
対象患者	RCC患者
観察期間	1年間
予定症例数	150例
主な調査項目	重点調査項目：肝機能障害、高血圧、心機能障害、QT間隔延長及び <i>Torsade de pointes</i> を含む不整脈、血栓塞栓症、出血関連事象、気胸、甲状腺機能異常、消化管穿孔及び消化管瘻、タンパク尿及びネフローゼ症候群、感染症、可逆性後白質脳症候群、間質性肺炎並びに創傷治癒遅延 上記以外の主な調査項目：減量後に増量した場合の安全性、患者背景（病理組織型、既往歴・合併症等）、併用薬剤等

### Ⅲ. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
21	下13	添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項及び臨床成績の項において	添付文書の臨床成績の項において
23	2	添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項	添付文書の臨床成績の項
27	1	高血圧各7例	高血圧各7例（1%）
33	下13	ALT増加4例（2%）	ALT増加4例（3%）

### Ⅳ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、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適正使用が遵守されるのであれば、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本申請は、希少疾病用医薬品として承認された新有効成分含有医薬品に対する希少疾病用医薬品に指定されていない効能・効果の追加に係るものであることから、追加される効能・効果等に対する再審査期間は5年10カ月と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]（下線部追加）

悪性軟部腫瘍  
根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

[用法・用量]（変更なし）

通常、成人にはパゾパニブとして1日1回800mgを食事の1時間以上前又は食後2時間以降に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[警告]（変更なし）

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. 重篤な肝機能障害があらわれることがあり、肝不全により死亡に至った例も報告されているので、本剤投与開始前及び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。
3. 中等度以上の肝機能障害を有する患者では、本剤の最大耐用量が低いことから、こ

これらの患者への投与の可否を慎重に判断するとともに、本剤を投与する場合には減量すること。

[禁忌] (変更なし)

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

[効能・効果に関連する使用上の注意] (下線部追加)

1. 悪性軟部腫瘍

- (1) 本剤の化学療法未治療例における有効性及び安全性は確立していない。
- (2) 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

2. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

[用法・用量に関連する使用上の注意] (下線部追加)

1. 他の抗悪性腫瘍剤 (サイトカイン製剤を含む) 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. 食後に本剤を投与した場合、 $C_{max}$ 及びAUCが上昇するとの報告がある。食事の影響を避けるため、用法・用量を遵守して服用すること。
3. 副作用の発現により用量を減量して投与を継続する場合は、症状、重症度等に応じて、200mgずつ減量すること。また、本剤を減量後に増量する場合は、200mgずつ増量すること。ただし、800mgを超えないこと。
4. 臨床試験において、中等度の肝機能障害を有する患者に対する最大耐用量は200mgであることが確認されており、中等度以上の肝機能障害を有する患者に対して本剤200mgを超える用量の投与は、最大耐用量を超えるため推奨されない。中等度以上の肝機能障害を有する患者に対しては減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。
5. 本剤を服用中に肝機能検査値異常が発現した場合は、以下の基準を考慮して、休薬、減量又は中止すること。

肝機能検査値異常に対する休薬、減量及び中止基準

肝機能検査値	処置
$3.0 \times \text{ULN} \leq \text{ALT} \leq 8.0 \times \text{ULN}$	投与継続 (Grade 1 以下あるいは投与前値に回復するまで1週間毎に肝機能検査を実施)
$\text{ALT} > 8.0 \times \text{ULN}$	Grade 1 以下あるいは投与前値に回復するまで投与を中断し、投与を再開する場合は、400mgの投与とする。 再開後、肝機能検査値異常 ( $\text{ALT} > 3.0 \times \text{ULN}$ ) が再発した場合は、投与を中止する。
$\text{ALT} > 3.0 \times \text{ULN}$ 、かつ総ビリルビン $> 2.0 \times \text{ULN}$ (直接ビリルビン $> 35\%$ )	投与中止 (Grade 1 以下あるいは投与前値に回復するまで経過を観察)

Grade は NCI CTCAE による。

ULN : 基準値上限