

## 審議結果報告書

平成 24 年 9 月 11 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] グラクソ・スミスクライン株式会社  
[申請年月日] 平成23年12月13日

### [審 議 結 果]

平成24年9月6日に開催された医薬品第二部会において、本品目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。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は10年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

### [承 認 条 件]

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

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。  
この訂正による審査結果の変更はない。

### 記

| 頁  | 行         | 訂正後                                       | 訂正前                                                 |
|----|-----------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 56 | 下 13 (表中) | <u>胞</u> 巣型                               | <u>卵</u> 巣型                                         |
| 89 | 下 2       | 貧血、腹痛、悪心、ALT 増加、高血糖及び低ナトリウム血症各 <u>5</u> 例 | 貧血 <u>5</u> 例、腹痛、悪心、ALT 増加、高血糖及び低ナトリウム血症 <u>5</u> 例 |
| 90 | 下 20      | 低ナトリウム血症、クレアチニン増加                         | 低ナトリウム血症、 <u>上部消化管出血</u> 、クレアチニン増加                  |
| 93 | 3         | <u>発熱</u>                                 | <u>下痢発熱</u>                                         |
| 97 | 下 13      | <u>2/6 例 (33%)</u>                        | <u>0/6 例</u>                                        |

|    |           |                                                                                                     |             |
|----|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| 97 | 下 9       | (17%)、本薬 600mg BID+<br>ラパチニブ 1,000mg BID<br>群では、呼吸困難、疲労、<br>悪心、嘔吐、失神及び腫瘍<br>出血各 1 例 (17%) であっ<br>た。 | (17%) であった。 |
| 98 | 下 20 (表中) | <u>1</u> (5)                                                                                        | (5)         |

(下線部変更)

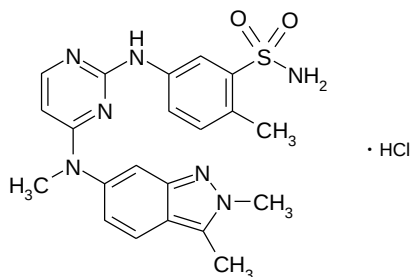
## 審査報告書

平成 24 年 8 月 28 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 23 年 12 月 13 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（1）新有効成分含有医薬品                          |
| [化 学 構 造] |                                              |



分子式：C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S•HCl

分子量：473.98

化学名：

（日本名）5-({4-[(2,3-ジメチル-2*H*-インダゾール-6-イル)(メチル)アミノ]ピリミジン-2-イル}アミノ)-2-メチルベンゼンスルホンアミド 一塩酸塩

（英 名）5-({4-[(2,3-Dimethyl-2*H*-indazol-6-yl)(methyl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)-2-methylbenzenesulfonamide monohydrochloride

|           |                                                                 |
|-----------|-----------------------------------------------------------------|
| [特 記 事 項] | 希少疾病用医薬品（平成 23 年 11 月 16 日付薬食審査発 1116 第 3 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知） |
| [審査担当部]   | 新薬審査第五部                                                         |

## 審査結果

平成 24 年 8 月 28 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 23 年 12 月 13 日

### [審 査 結 果]

提出された資料から、本薬の悪性軟部腫瘍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、①肝機能障害、高血圧、心・血管事象（静脈血栓塞栓事象を含む）、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、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の発現状況、②肝機能障害を有する患者及び臨床試験で投与経験がない悪性軟部腫瘍の組織型を有する患者における安全性情報等については、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、下記の承認条件を付した上で、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

[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。

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

## 審査報告 (1)

平成 24 年 7 月 31 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 23 年 12 月 13 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〕 | 進行性悪性軟部腫瘍                                                               |
| 〔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 を経口投与する。なお、患者の状態により 800mg を超えない範囲で適宜増減する。 |

### 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。

#### 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

悪性軟部腫瘍は、非上皮組織のうち、骨、歯、網内系、グリア及び実質臓器の支柱組織を除いた、中胚葉由来の線維組織、脂肪組織、筋組織、血管組織、滑膜等、及び外胚葉由来の末梢神経等の、全身の軟部組織から発生する腫瘍であり、非常に多様な組織型が存在する。これらの腫瘍の増殖には、血管内皮増殖因子受容体（以下、「VEGFR」）、血小板由来増殖因子受容体（以下、「PDGFR」）、幹細胞因子受容体（以下、「c-Kit」）等の受容体型チロシンキナーゼ（以下、「RTK」）を介したシグナル伝達に関与すると考えられている。

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、VEGFR-1、-2 及び-3、PDGFR- $\alpha$  及び- $\beta$  並びに c-Kit の RTK 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。

本薬は、米国及び EU において、それぞれ 2009 年 10 月及び 2010 年 6 月に腎細胞癌に対する治療薬として承認され、2012 年 6 月時点で本邦を除く 76 の国又は地域で承認されている。

##### (2) 開発の経緯等

海外においては、2002 年 12 月から固形癌患者を対象とした第 I 相試験 (VEG10003 試験) が開始され、2005 年 10 月から悪性軟部腫瘍（消化管間質腫瘍、以下、「GIST」を除く）患者を対象とした第 II 相試験 (VEG20002 試験) が実施された。その後、2008 年 10 月から化学療法の治療歴を有する悪性軟部腫瘍（脂肪肉腫及び GIST を除く）患者を対象とした第 III 相試験 (VEG110727 試験) が、本邦を含む 13 カ国で国際共同試験として実施された。

上記の VEG110727 試験を主要な臨床試験として、米国では 2011 年 6 月、EU では同年 7 月に本薬の効能追加に係る承認申請が行われ、米国では 2012 年 4 月に「VOTRIENT is indicated for the treatment of patients with advanced soft tissue sarcoma who have received prior chemotherapy.」を効能・効果として承認され、また EU では審査中である。

2012 年 6 月時点において、本薬は、悪性軟部腫瘍に関する適応にて 4 カ国で承認されて

いる。

本邦においては、上記の VEG20002 試験の開始約 2 年後の 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) が実施され、その後、VEG110727 試験が海外と同時に開始された。

今般、2011 年 12 月に VEG110727 試験を主要な試験成績として、本薬の承認申請が行われた。

なお、本薬は「進行性悪性軟部腫瘍」を予定される効能・効果として、2011 年 11 月に希少疾病用医薬品に指定されている (指定番号 (23 薬) 第 257 号)。

## 2. 品質に関する資料

### <提出された資料の概略>

#### (1) 原薬

##### 1) 特性

原薬は白色～わずかに黄色の粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、融点 (熱分析)、pH、解離定数、分配係数、結晶多形及び粒子径について検討されている。結晶多形を検討した結果、原薬には 2 種類の結晶形が確認されており、承認申請した実生産の製造工程でも、2 種類の結晶形及び 2 種類の結晶形が生成される可能性がある。しかしながら、実生産では最後の工程で結晶形を 2 種類に変換することにより 2 種類の結晶形のみが選択的に得られる。

原薬の化学構造は、元素分析、質量スペクトル、紫外可視吸収スペクトル (UV/VIS)、赤外吸収スペクトル (IR)、核磁気共鳴スペクトル ( $^1\text{H}$ -、 $^{13}\text{C}$ -NMR) 及び X 線結晶構造解析により確認されている。

##### 2) 製造方法

原薬は 2 種類の結晶形を出発物質として合成される。また、クオリティ・バイ・デザイン (以下、「QbD」) の手法を利用し、主に以下の検討がなされている。

- 原薬の重要品質特性 (以下、「原薬 CQA」) である、2 種類の結晶形、2 種類の結晶形、2 種類の結晶形、2 種類の結晶形及び 2 種類の結晶形に対する管理の特定
- リスクアセスメント、実験計画法に基づく品質重要工程パラメータ (以下、「QCPP」) 及び品質工程パラメータ (以下、「QPP」)、並びにそれらの立証許容範囲\* (以下、「PAR」) の特定

\*:「製剤開発に関するガイドラインの改定について」(平成 22 年 6 月 28 日付、薬食審査発第 0628 第 1 号) における「立証された許容範囲」の定義とは異なり、ある一つの工程パラメータ又は特性に対する PAR は、他の一つ若しくはそれ以上の工程パラメータ又は特性の PAR 値に依存する可能性がある (例: 多変量) と定義された。

重要工程として、パゾパニブ塩酸塩 (2 種類の結晶形) 工程、パゾパニブ塩酸塩 (2 種類の結晶形) 工程、及びパゾパニブ塩酸塩 (2 種類の結晶形) 工程が設定されている。

##### 3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (IR 2 種類の結晶形)、純度試験 (重金属、類縁物質 (液体クロマトグラフィー (以下、「HPLC」)、残留溶媒 (ガスクロマトグラフィー))、2 種類の結晶形、強熱残分、2 種類の結晶形及び定量法 (HPLC) が設定されている。

##### 4) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は下表のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

原薬の安定性試験

| 試験名    | 基準ロット        | 温度  | 湿度    | 保存形態        | 保存期間  |
|--------|--------------|-----|-------|-------------|-------|
| 長期保存試験 | 実生産<br>3 ロット | 30℃ | 65%RH | ポリエチレン袋（二重） | 36 カ月 |
| 加速試験   | 実生産<br>3 ロット | 40℃ | 75%RH |             | 6 カ月  |

以上の安定性試験より、原薬は二重のポリエチレン袋に入れ、室温保存するとき 36 カ月間は安定であることが確認された。しかしながら、カ月経過した原薬を用いて製造した mg 錠（機構注：本邦の申請製剤は 200mg 錠のみ）の一部のロットにおいて、が他のロットよりわずかに傾向が認められた。申請者が原因を調査した結果、原薬の こと、また ことが確認され、これらに影響し、が通常より可能性が推定された。そのため、保存方法及び保存期間による影響、並びに製剤のとの関連性について再検討中であり、当該検討結果が得られるまでは、暫定的に原薬のリテスト期間を カ月とし、包装には こととされた。

## (2) 製剤

### 1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 錠中にパゾパニブ塩酸塩 216.7mg（パゾパニブとして 200mg）を含有するフィルムコーティング錠である。製剤には、結晶セルロース、ポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール 400、ポリソルベート 80 及び三二酸化鉄が添加剤として含まれる。

### 2) 製造方法

製剤は造粒、乾燥・整粒、混合、打錠及びフィルムコーティングからなる工程により製造される。重要工程は工程及び工程とされ、工程パラメータ及び工程管理値が設定されている。また、QbD の手法を利用し、主に以下の検討がなされている。

- ・ 製剤 CQA である、  
、  
、  
、  
、及び  
に対する管理の特定
- ・ 実験計画法に基づく処方の最適化
- ・ リスクアセスメント、実験計画法に基づく QCPP 及び QPP の特定、並びにそれらの PAR の特定
- ・ モデルを用いた条件の検討
- ・ とのによるの管理
- ・   
、  
、  
、  
へのリアルタイムリリース試験（以下、「RTRT」）の適用

### 3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（UV/VIS）、製剤均一性（  
）、溶出性（UV/VIS）及び定量法（HPLC）が設定されている。  
、  
、  
及び  
（  
）に対しては、製剤の出荷判定として RTRT が以下のように設定されている。なお、RTRT が出荷試験に適用できない場合、規格試験の実施も含む調査を実施し、結果に基づいてロットごとに出荷の可否を判断する。

- ・   
：  
製造管理（  
）の他、フィル

ムコーティング錠 [REDACTED]、淡紅色カプセル形のフィルムコーティング錠であることを [REDACTED] 検査する。

- [REDACTED] :  
製造管理の他、[REDACTED] 工程 [REDACTED]  
近赤外吸収スペクトル (NIR) 法で確認する。
- [REDACTED] 及び [REDACTED] ([REDACTED]) :  
製造管理の他、[REDACTED] NIR 法で確認 (又は [REDACTED])、及び [REDACTED] 工程を [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] (NIR 法) を測定する。

#### 4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は下表のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

製剤の安定性試験

| 試験名       | 基準ロット          | 温度  | 湿度    | 保存形態   | 保存期間  |
|-----------|----------------|-----|-------|--------|-------|
| 長期保存試験    | パイロット<br>3 ロット | 25℃ | 60%RH | PTP 包装 | 24 カ月 |
| 加速試験      | パイロット<br>3 ロット | 40℃ | 75%RH |        | 6 カ月  |
| 苛酷試験 (温度) | パイロット<br>3 ロット | 50℃ | —     |        | 3 カ月  |

以上の安定性試験より、「安定性データの評価に関するガイドライン」(平成 15 年 6 月 3 日付、医薬審発第 0603004 号)に基づき、製剤の有効期間は、PTP (ポリ塩化ビニル/ポリ塩化ビニリデンラミネートフィルムとアルミニウム箔) に包装し、室温保存するとき 36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は継続実施中であり、36 カ月まで継続予定とされている。

#### <審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

#### 製剤均一性について

機構は、[REDACTED] による製剤均一性の保証について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

製造販売用製剤は [REDACTED]、[REDACTED] [REDACTED] フィルムコーティング錠であることから、製剤の製剤均一性の規格として [REDACTED] [REDACTED] を設定した。打錠工程では、[REDACTED] の規格に適合するように、[REDACTED] [REDACTED] を行っている。具体的には、打錠工程の工程内管理として、[REDACTED] に [REDACTED] を取り出し [REDACTED] を測定し、[REDACTED] について NIR 法による [REDACTED] を行う。NIR 法による [REDACTED] は、打錠開始から終了時まで [REDACTED] 測定した [REDACTED] から得た [REDACTED] ([REDACTED] : [REDACTED]) の [REDACTED] とする。

実際に、実生産スケールで製造した 3 ロットについて、打錠工程の工程内管理試験で取り出した [REDACTED] に対し、NIR 法で得られた個々の [REDACTED] を用いて標準偏差を求めた結果、下表に示したとおり、ロット内及びロット間の変動は十分に小さいことが示された。



NIR 法による[ ]及びその標準偏差

| ロット番号   | 錠数 | [ ] |     |     | 標準偏差 |
|---------|----|-----|-----|-----|------|
|         |    | 平均値 | 最大値 | 最小値 |      |
| [ ]9818 | 58 | [ ] | [ ] | [ ] | [ ]  |
| [ ]8560 | 69 | [ ] | [ ] | [ ] | [ ]  |
| [ ]8564 | 68 | [ ] | [ ] | [ ] | [ ]  |

さらに、上記の検討で使用した3ロットのうち、標準偏差の最も大きいロット（[ ]8560）について、含量を測定した[ ]を10錠及び30錠ずつに区切り、それぞれの平均含量及び標準偏差を算出し、含量均一性試験の判定値を算出したところ、いずれもL1及びL2\*に適合することが示された。

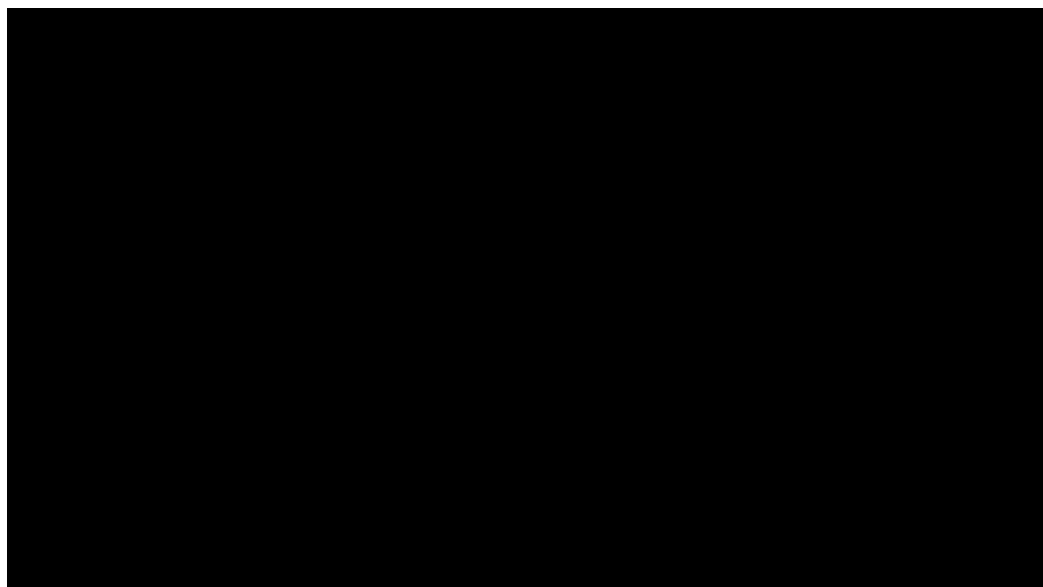
\*：第十六改正日本薬局方における含量均一性の判定基準（L1=15.0、L2=25.0）

加えて、製造販売用製剤では、製剤均一性の管理戦略として[ ]を導入しており、①[ ]が[ ]から[ ]場合には、[ ]を[ ]すること、②[ ]が[ ]の[ ]を外れた（すなわち、[ ]が[ ]を外れた）場合には、当該[ ]することにより、[ ]を管理している。

以上より、製剤は打錠工程における[ ]及びNIR法による[ ]により、[ ]の規格に適合することが保証され则认为。

なお、上記考察の根拠となる統計分析の結果の概略は、以下のとおりである。

[ ]は、正規分布モデルから10錠を1単位として無作為に抽出することを5,000回繰り返し、抽出した各単位あたりの製剤の[ ]、[ ]、[ ]、[ ]及び[ ]を算出した。製剤均一性については、得られた判定値が製剤均一性に適合する確率を算出し、また、現行の[ ]については、[ ]が[ ]に適合する回数、及び個々の質量の[ ]又は[ ]が[ ]に適合する回数を求めた。その結果、現行の[ ]への適合が99.9%となる範囲は、従来の製剤均一性試験への適合が99.9%となる範囲の内側に存在することが示された（下図）。なお、真の[ ]及び真の[ ]が製剤均一性試験の判定値合格域の境界線上にあるときに、工程内管理の[ ]にも適合する確率は2.0%未満であった。以上の結果から、現行の[ ]の方が従来（日本薬局方）の製剤均一性試験による管理よりも厳しい管理であることが示された。



現行の[ ]及び日本薬局方（JP）製剤均一性試験の性能を比較した判定図

ロットが規定の判定値に適合する確率を[ ]（一般的にはロットの[ ]及び[ ]）を用いて図示した。

機構は、提出された資料及び上記の回答を踏まえ、製造販売用製剤の製剤均一性は により管理可能であると判断した。

### 3. 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>

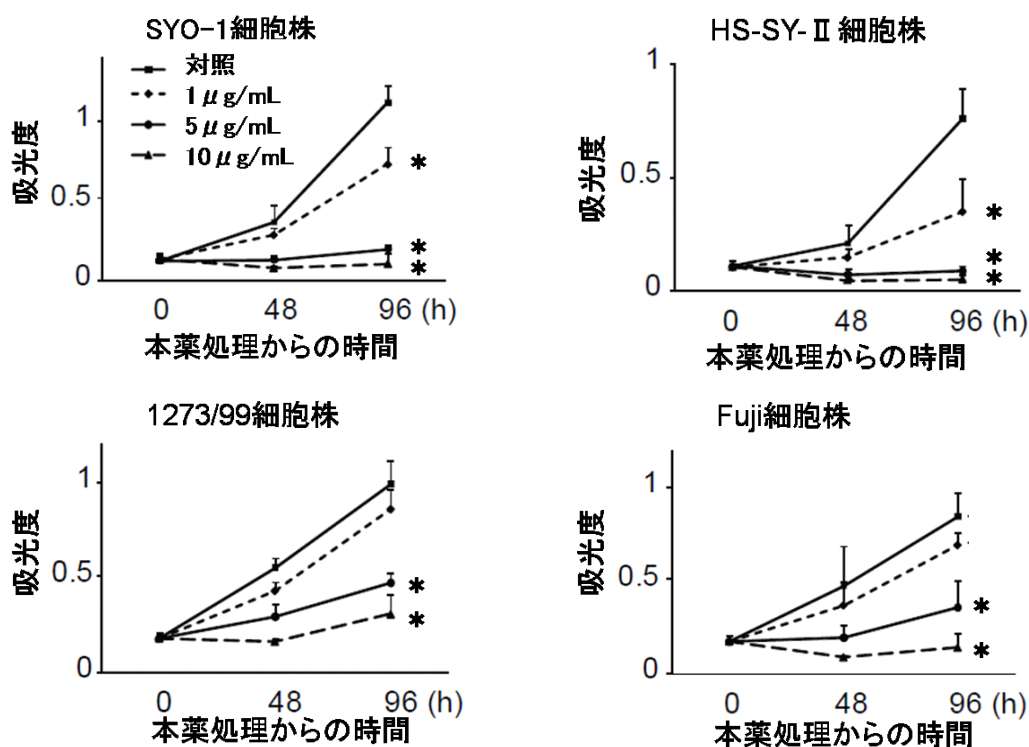
薬理試験では、パゾパニブは一塩酸塩の他に、一部の副次的薬理試験において、二塩酸塩を用いて検討されている。薬理試験の項においては、被験薬及び対照薬の投与量及び濃度はすべて遊離塩基換算量で記載し、パゾパニブ一塩酸塩及び二塩酸塩を「本薬」として記載する。

#### (1) 効力を裏付ける試験

##### 1) 腫瘍増殖抑制作用（報告書 2011N112362\_00）

##### *in vitro* :

ヒト滑膜肉腫由来 SYO-1 細胞株、HS-SY-II 細胞株、1273/99 細胞株及び Fuji 細胞株に対する本薬（1～10 $\mu$ g/mL）の増殖抑制作用が、クリスタルバイオレット染色した細胞の吸光度を指標として検討された（下図）。



##### 本薬の腫瘍増殖抑制作用

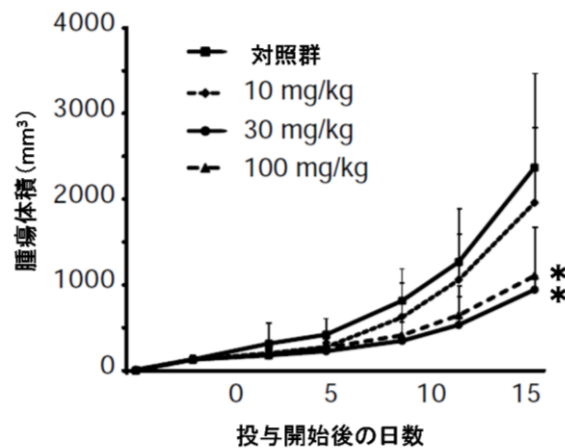
平均値 $\pm$ 標準偏差、n=4（SYO-1 細胞株及び HS-SY-II 細胞株）、n=3（1273/99 細胞株及び Fuji 細胞株）、\*：対照（溶媒）に対して  $p < 0.05$ （Student's t 検定）

##### *in vivo* :

##### i) 滑膜肉腫由来細胞に対する腫瘍増殖抑制作用

ヒト滑膜肉腫由来 SYO-1 細胞株を皮下移植した胸腺欠損マウスに対して、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植した腫瘍が、既定の腫瘍体積（100～200mm<sup>3</sup> 以上）に到達した移植 18 日目（Day1）から、本薬 10、30 及び 100mg/kg を 1 日 2 回（以下、「BID」）、14

日間連日経口投与し、投与期間中の腫瘍体積が検討された（下図）。



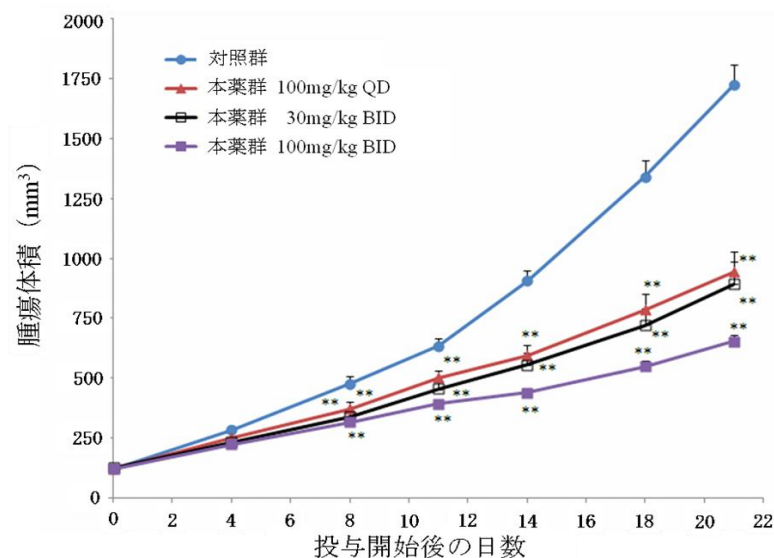
本薬の腫瘍増殖抑制作用 (SYO-1 細胞株)

平均値±標準偏差、n=8、\*：対照（溶媒）群に対して  $p < 0.05$  (Dunnett 検定)

本薬 30 及び 100mg/kg 群において、対照（溶媒）群と比較して統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が示された。また、申請者は、当該作用機序について、本薬による細胞周期の停止及び AKT のリン酸化阻害が示されていること（「2）iii）①リン酸化シグナル伝達経路に対する作用、及び②細胞周期及びアポトーシス誘導に対する作用」の項参照）から、血管新生阻害作用の他に腫瘍細胞に対する本薬の直接的な増殖抑制作用が関与していると考えられる、と説明している。

## ii) 脂肪肉腫由来細胞に対する腫瘍増殖抑制作用

ヒト脂肪肉腫由来 SW-872 細胞株を皮下移植した重症複合免疫不全（SCID）マウスに対して、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植した腫瘍が、既定の腫瘍体積（約 100～200mm<sup>3</sup> 以上）に到達した移植 13 日目（Day1）から、本薬 100mg/kg を 1 日 1 回（以下、「QD」、又は 30 及び 100mg/kg BID で、21 日間連日経口投与し、投与期間中の腫瘍体積が検討された（下図）。



本薬の腫瘍増殖抑制作用 (SW-872 細胞株)

平均値±標準誤差、n=10、\*\*：対照（溶媒）群に対して  $p < 0.01$  (Dunnett 検定)

すべての本薬群で対照（溶媒）群と比較して統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が示された。また、申請者は、当該作用機序について、本薬の SW-872 細胞株の増殖に対する直接的な抑制作用は弱いこと（「2」 iii）③各種腫瘍細胞株に対する増殖抑制作用」の項参照）から、主に血管新生阻害を介した作用であると説明している。

## 2) 作用機序

### i) リン酸化阻害作用

*in vitro* :

#### ①各種受容体型チロシンキナーゼに対する阻害作用（報告書 RR2002/00010/01、RH2003/00076/00）

各種受容体型チロシンキナーゼ（以下、「RTK」）（血管内皮増殖因子受容体（以下、「VEGFR」）-1、-2 及び-3、血小板由来増殖因子受容体（以下、「PDGFR」）- $\alpha$  及び- $\beta$ 、幹細胞因子受容体（以下、「c-Kit」）、並びに線維芽細胞増殖因子受容体（以下、「FGFR」）-1 及び-3）の遺伝子組換えチロシンキナーゼ（以下、「TK」）に対する本薬の阻害作用が、自己リン酸化された酵素量（試験 1）又は  $\gamma$ -<sup>33</sup>P-ATP の基質ペプチドへの取り込み量（試験 2）を指標として検討された。各酵素に対する本薬の IC<sub>50</sub> 値は下表のとおりであった。

各種 RTK に対する阻害作用

| 酵素              | IC <sub>50</sub> (nmol/L) |                    |
|-----------------|---------------------------|--------------------|
|                 | 試験 1                      | 試験 2 <sup>*2</sup> |
| VEGFR-1         | 10±4 <sup>*1</sup>        | 13                 |
| VEGFR-2         | 30±13 <sup>*1</sup>       | 12                 |
| VEGFR-3         | 51、43                     | —                  |
| PDGFR- $\alpha$ | —                         | 71                 |
| PDGFR- $\beta$  | —                         | 84                 |
| c-Kit           | —                         | 80                 |
| FGFR-1          | —                         | 140                |
| FGFR-3          | —                         | 130                |

平均値±標準偏差、\*1：n=3、\*2：n=1

#### ②他のキナーゼ阻害剤との比較（報告書 UH2008/00035/00）

各種 TK（VEGFR-1、-2 及び-3、PDGFR- $\alpha$  及び- $\beta$ 、c-Kit、Fms 様チロシンキナーゼ 3 受容体（以下、「Flt-3」）、B-Raf（野生型）、B-Raf V600E（変異型）、並びに C-Raf）の遺伝子組換えタンパクを用いて、それぞれのキナーゼに対する本薬、スニチニブ及びソラフェニブの阻害作用が検討され、見かけ上の K<sub>i</sub>（K<sub>i</sub><sup>app</sup>）値は下表のとおりであった。

各種TKに対する阻害作用及び他の阻害剤との比較

| 酵素               | K <sub>i</sub> <sup>app</sup> (nmol/L) |           |           | 指標                                           |
|------------------|----------------------------------------|-----------|-----------|----------------------------------------------|
|                  | 本薬                                     | スニチニブ     | ソラフェニブ    |                                              |
| VEGFR-1          | 15±6                                   | 229±76    | 6.5、14    | $\gamma$ - <sup>33</sup> P-ATP の基質ペプチドへの取り込み |
| VEGFR-2          | 8±3                                    | 51±13     | 4±2       |                                              |
| VEGFR-3          | 10±0.6                                 | 30±14     | 6±2       |                                              |
| PDGFR- $\alpha$  | 30±9                                   | 28±9      | 2±1       |                                              |
| PDGFR- $\beta$   | 14±8                                   | 7±5       | 5±2       |                                              |
| Flt-3            | 230±113                                | 0.60±0.2  | 22±12     |                                              |
| c-Kit            | 2.40±1                                 | 0.45±0.07 | 15±5      | ATP の基質ペプチドへの取り込み                            |
| B-Raf（野生型）       | 68±6                                   | 470±50    | 1.90、2.04 | NADH の酸化反応                                   |
| B-Raf V600E（変異型） | 160±30                                 | 3,000±300 | 4.86、7.56 |                                              |
| C-Raf            | 109±9                                  | 2,000±200 | 1.90、1.82 |                                              |

平均値±標準偏差、n=2〜7

### ③各種細胞におけるリン酸化阻害作用（報告書 UH2008/00016/01）

ヒト臍帯静脈内皮細胞（以下、「HUEVC」）、ヒト小細胞肺癌由来 NCI-H526 細胞株及びヒト包皮線維芽細胞株（以下、「HFF」）を用いて、本薬の VEGFR-2、c-Kit 及び PDGFR- $\beta$  に対するリン酸化阻害作用がそれぞれ免疫沈降法/ウエスタンブロット（以下、「IP/IB」）法により検討された。本薬処理により、HUEVC、NCI-H526 細胞株及び HFF において、それぞれ VEGFR-2、c-Kit 及び PDGFR- $\beta$  のリン酸化が阻害され、IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 8,3 及び 3nmol/L であった。

#### *in vivo* :

#### VEGFR-2 阻害作用（報告書 RH2003/00005/00）

マウスに本薬 3、10、30 及び 100mg/kg を単回経口投与 2 時間後に VEGFR に対するリガンドである血管内皮増殖因子（以下、「VEGF」）<sub>121</sub> が静脈内投与され（15 $\mu$ g/例）、VEGF<sub>121</sub> 投与 5 分後の肺における VEGFR-2 のリン酸化状態が IP/IB 法により検討された。10、30 及び 100mg/kg 群において、対照（溶媒）群と比較して VEGFR-2 のリン酸化阻害が認められた。なお、本薬投与 2 時間後における 3、10、30 及び 100mg/kg 群の血漿中未変化体本薬濃度は、それぞれ 14.2、38.4、50.3 及び 180.1 $\mu$ mol/L であった。

また、マウスに本薬 30mg/kg を単回経口投与 1、4、8、16 及び 24 時間後に VEGF<sub>121</sub> が静脈内投与され（15 $\mu$ g/例）、VEGF<sub>121</sub> 投与 5 分後の肺における VEGFR-2 のリン酸化状態が IP/IB 法により検討された。VEGFR-2 に対する本薬のリン酸化阻害作用は、本薬投与 8 時間後まで持続していた。なお、本薬投与 1、4、8、16 及び 24 時間後の血漿中未変化体本薬濃度はそれぞれ 153.9、47.5、41.1、17.3 及び 4.3 $\mu$ mol/L であった。

申請者は、血漿中本薬濃度が 40 $\mu$ mol/L（17.5 $\mu$ g/mL）以上の場合にリン酸化阻害作用が認められたこと、及び臨床予定用量を連日経口投与した場合の血漿中未変化体のトラフ濃度が 22.0 $\mu$ g/mL であること（「4.（ii）＜提出された資料の概略＞（2）1）国内第 I 相試験」の項参照）から、臨床使用時にも本薬が VEGFR のリン酸化を阻害することが期待される、と説明している。

#### ii）血管新生阻害作用

#### ①HUEVC に対する作用（報告書 RH2002/00042/00、UH2007/00096/00）

VEGF 又は塩基性線維芽細胞増殖因子（以下、「bFGF」）存在下における HUEVC の増殖に対する本薬の影響が、ブロモデオキシウリジン（以下、「BrdU」）の取り込みを指標とした酵素免疫測定（以下、「ELISA」）法により検討され、IC<sub>50</sub> 値は下表のとおりであった。

HUEVC に対する本薬の細胞増殖抑制作用

| 細胞      | 刺激物質 | IC <sub>50</sub> (nmol/L) | n  |
|---------|------|---------------------------|----|
| HUEVC   | VEGF | 21.3 $\pm$ 4.5            | 15 |
| HUEVC   | bFGF | 720.9 $\pm$ 239.5         | 11 |
| HFF（対照） | —    | 1,012.3 $\pm$ 153.3       | 5  |

平均値 $\pm$ 標準誤差

また、ヒト血漿中における本薬の主要代謝物として、M24（一酸化体）、M26（一酸化体）、M27（脱メチル体）及び M28（脱メチル体）が認められている。これらの代謝物についても、VEGF 存在下における HUEVC の増殖に対する影響が、BrdU の取り込みを指標とした ELISA 法により検討され、IC<sub>50</sub> 値は下表のとおりであった。

### HUVEC に対する本薬及びその主要代謝物の細胞増殖抑制作用

| 化合物         | IC <sub>50</sub> (nmol/L) |
|-------------|---------------------------|
| 本薬          | 38、40                     |
| M24 (一酸化体)  | 500、254                   |
| M26 (一酸化体)  | 20、51                     |
| M27 (脱メチル体) | 620、803                   |
| M28 (脱メチル体) | 300、910                   |

n=2

### ②CNV 形成に対する作用（報告書 UH2006/00101/00、UH2006/00062/01）

網膜にレーザーを照射することにより血管新生を誘発したマウスを用いて、血管新生に対する本薬の予防効果（試験 1）及び治療効果（試験 2）が検討された。試験 1 では、レーザー照射日から本薬 100mg/kg BID が 13 日間連日経口投与され、試験 2 ではレーザー照射 7 日後から本薬 4、20 及び 100mg/kg BID が 7 日間連日経口投与された。なお、両試験ともレーザー照射から 14 日後に、マウスをフルオレセイン標識したデキストランで灌流し、Choroidal neovascularization（以下、「CNV」）の面積が、蛍光強度を指標に測定された（下表）。

#### 血管新生に対する予防効果（試験 1）

| 投与群    | CNV面積 (mm <sup>2</sup> ×10 <sup>-2</sup> ) | n  |
|--------|--------------------------------------------|----|
| 対照（溶媒） | 2.17±0.16                                  | 8  |
| 本薬     | 0.14±0.03                                  | 10 |

平均値±標準誤差、群間比較において p<0.0001（Kruskal-Wallis 検定）

#### 血管新生に対する治療効果（試験 2）

|               | 投与量 (mg/kg/日) | CNV面積 (mm <sup>2</sup> ×10 <sup>-2</sup> ) | n |
|---------------|---------------|--------------------------------------------|---|
| レーザー照射 7 日後   | 0             | 0.96±0.1                                   | 9 |
| レーザー照射 14 日後* | 0（溶媒対照）       | 1.91±0.13                                  | 9 |
|               | 8             | 1.10±0.09                                  | 7 |
|               | 40            | 0.40±0.05                                  | 6 |
|               | 200           | 0.28±0.04                                  | 8 |

平均値±標準誤差、\*: 群間比較において p<0.001（Kruskal-Wallis 検定）

脈絡膜に血管新生を誘発させるために脈絡膜上腔（脈絡膜と強膜の間に手術により作製した間隙）に VEGF 及び bFGF を含有するハイドロンペレットを留置したウサギに対して、留置 48 時間後から本薬及び gsk001\*（本薬の類縁物質）20mg/kg BID が 26 日間連日経口投与された。ペレットの留置 4 週間後まで 1 週間に 1 回、蛍光眼底血管造影（以下、「FA」）が行われ、蛍光色素の漏出の程度をスコア化した指標（FA スコア）を用いて、本薬の血管新生阻害作用が検討された（下表）。

#### VEGF/bFGF 刺激による血管新生に対する阻害作用（FA スコア\*）

| 投与群     | ペレット留置からの期間 |           |           |           |
|---------|-------------|-----------|-----------|-----------|
|         | 1 週間        | 2 週間      | 3 週間      | 4 週間      |
| 対照（溶媒）  | 0.63±0.18   | 1.00±0.19 | 1.50±0.38 | 1.38±0.42 |
| 本薬      | 0.13±0.13   | 0.13±0.13 | 0.13±0.13 | 0.25±0.25 |
| gsk001* | 0.25±0.16   | 0         | 0         | 0         |

平均値±標準誤差、n=8、\*: 蛍光色素の漏出なしを 0、漏出軽度を 1、漏出中等度を 2、漏出重度を 3 とする 4 段階の評価をスコア化した指標

### iii) 細胞増殖抑制作用の機序

#### ①リン酸化シグナル伝達経路に対する作用（報告書 XXXXXXXXXX）

SYO-1 細胞株、HS-SY-II 細胞株、1273/99 細胞株及び Fuji 細胞株を用いて、PI3K-AKT シグナル伝達経路に及ぼす作用がウエスタンブロット（以下、「IB」）法で検討された。その結果、本薬（5µg/mL）処理により、いずれの細胞株においても AKT のリン酸化が抑制され

た。

## ②細胞周期及びアポトーシス誘導に対する作用（報告書 [REDACTED]）

SYO-1 細胞株及び HS-SY-II 細胞株を用いて、本薬の細胞周期に対する作用がフローサイトメトリー法により検討され、本薬（1 及び 5 $\mu$ g/mL）処理により、G1 期の細胞の割合が増加した。

また、SYO-1 細胞株及び HS-SY-II 細胞株を用いて、本薬のアポトーシス誘導作用が TUNEL 染色により検討されたが、本薬（5 $\mu$ g/mL）処理時に TUNEL 染色陽性の細胞数に変化は認められなかった。

## ③各種腫瘍細胞株に対する増殖抑制作用（報告書 UH2008/00110/00、UH2008/00109/00、UH2008/00014/00、RH2002/00043/00、CH2009/00015/00、CH2009/00064/00）

### *in vitro* :

ヒト腫瘍細胞株パネル（全 281 種類）を用いて、本薬の細胞増殖抑制作用が高細胞密度培養下及び低細胞密度培養下で検討され、このうち悪性軟部腫瘍由来細胞株（18 種類）の IC<sub>50</sub> 値は下表のとおりであった。悪性軟部腫瘍由来細胞株以外に、急性骨髄性白血病由来 GDM-1 細胞株、悪性黒色腫由来 ARH-77 細胞株、結腸癌由来 NCI-H716 細胞株、腎平滑筋芽細胞腫由来 G402 細胞株、甲状腺癌由来 CGTH-W-1 細胞株及び慢性骨髄性白血病由来 CML-T1 細胞株に対して、本薬は増殖抑制作用を示した（IC<sub>50</sub> 値：0.01～0.79 $\mu$ mol/L）。

ヒト悪性軟部腫瘍細胞株に対する増殖抑制作用

| 細胞株       | 組織型     | IC <sub>50</sub> ( $\mu$ mol/L) |         |
|-----------|---------|---------------------------------|---------|
|           |         | 高細胞密度*1                         | 低細胞密度*2 |
| A204      | 横紋筋肉腫   | 0.26                            | 0.27    |
| A673      | 横紋筋肉腫   | 9.1                             | >10     |
| GCT       | 巨細胞腫    | >10                             | 6.4     |
| HOS       | 骨肉腫     | 6.2                             | 6.2     |
| HT-1080   | 線維肉腫    | >10                             | 5.1     |
| KHOS-240S | 骨肉腫     | 4.8                             | 4.6     |
| MES-SA    | 子宮肉腫    | >10                             | 7.0     |
| RD-ES     | ユーイング肉腫 | >10                             | 8.2     |
| SJRH30    | 横紋筋肉腫   | 6.4                             | 9.5     |
| TE381.T   | 横紋筋肉腫   | 5.3                             | 5.2     |
| U-2OS     | 骨肉腫     | 5.2                             | >10     |
| RD        | 骨肉腫     | >10                             |         |
| Saos-2    | 骨肉腫     |                                 |         |
| SK-LMS-1  | 平滑筋肉腫   |                                 |         |
| SK-UT-1   | 平滑筋肉腫   |                                 |         |
| SW1353    | 軟骨肉腫    |                                 |         |
| SW684     | 線維肉腫    |                                 |         |
| SW-872    | 脂肪肉腫    |                                 |         |

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

申請者は、A204 細胞株には VEGFR-1 が発現しており（Int J Oncol 2005; 27: 791-8）、VEGFR-1 が A204 細胞株の増殖に関与している可能性が考えられることから、本薬が VEGFR-1 を阻害することで、A204 細胞株に対して直接的な増殖抑制作用を示した可能性がある、と説明している。

### *in vivo* :

ヒト腎細胞癌由来細胞株（CAKI-2、ACHN 及び 786-O 細胞株）、ヒト卵巣癌由来 OVCAR-3 細胞株、ヒト結腸癌由来 HT29 細胞株、ヒト頭頸部扁平上皮癌由来 HN5 細胞株、ヒト胃癌

由来 MKN-45 細胞株、並びにヒト肝細胞癌由来 Hep3B 細胞株を皮下移植したマウスに対する本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討され、本薬は、すべての移植マウスにおける腫瘍増殖を抑制した。

## (2) 副次的薬理試験

### 1) 受容体、チャネル及びトランスポーターに対する阻害作用（報告書 RD2002/00946/00）

放射性標識したリガンドと、受容体、チャネル及びトランスポーター計 49 種との結合に対する本薬の影響が検討された。本薬は 10 $\mu$ mol/L までの濃度で、アドレナリン  $\beta$ 1 等の計 8 種の受容体とリガンドの結合を 50%以上阻害した。

申請者は、臨床使用時の血漿中本薬未変化体濃度の  $C_{max}$  (92.8 $\mu$ mol/L (40.6 $\mu$ g/mL)) (「4. (ii) <提出された資料の概略> (2) 1) 国内第 I 相試験」の項参照) を踏まえると、本薬がこれら受容体を介した生理機能に影響する可能性が懸念されたが、後記の安全性薬理試験において、本薬による重大な影響が認められなかったことから、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対して臨床使用時に問題となる可能性は低い、と説明している。

### 2) 各種キナーゼに対する阻害作用（報告書 UH2008/00089/00）

242 種のキナーゼに対する阻害作用が  $\gamma$ -<sup>33</sup>P-ATP の取り込み量を指標として検討された。242 種類中、5 種類のキナーゼ (Aurora-A、C-Raf、Mixed lineage kinase 1 (MLK1)、タンパクチロシンキナーゼ 5 (PTK5) 及び Thousand and one amino acid kinase 3 (TAO3)) に対する IC<sub>50</sub> 値が 64、92、21、97 及び 181nmol/L であり、VEGFR-2 に対する IC<sub>50</sub> 値 (12 及び 30nmol/L、 「(1) 2) i) *in vitro*①各種受容体型チロシンキナーゼに対する阻害作用」の項参照) の 10 倍以内であった。

### 3) $\beta$ アドレナリン受容体機能に及ぼす影響（報告書 CH2002/00003/00）

本薬が  $\beta$  アドレナリン受容体に結合する可能性が考えられたこと (「1) 受容体、チャネル及びトランスポーターに対する阻害作用」の項参照) から、ラット摘出心房標本を用いて、本薬の  $\beta$  アドレナリン受容体機能に及ぼす影響が検討された。本薬は、濃度依存的に心房の収縮力を増加させたが、その作用は  $\beta$  アドレナリン受容体アンタゴニストであるプロプラノールにより阻害されなかった。

申請者は、本薬による濃度依存的な心房の収縮力の増加は、 $\beta$  アドレナリン受容体を介さないものと考えられる、と説明している。

また、本薬処理後に、 $\beta$  アドレナリン受容体アゴニストであるイソプロテレノールを添加した場合には、イソプロテレノールによる最大収縮反応が減弱したが、心房拍動数には影響が認められなかった。

申請者は、本薬が  $\beta$  アドレナリン受容体機能を阻害する可能性が懸念されるものの、血漿中未変化体本薬濃度の比較で、臨床使用時とほぼ同程度の  $C_{max}$  が認められている後記の安全性薬理試験において、心血管系に懸念される事象が認められていないことから、臨床使用時に本薬が  $\beta$  アドレナリン受容体に影響を及ぼす可能性は低い、と説明している。

### 4) 骨髄前駆細胞に及ぼす影響（報告書 UH2008/00019/00）

本薬が c-Kit の TK 活性を阻害すること (「(1) 2) i) *in vitro*①各種受容体型チロシンキナーゼに対する阻害作用」の項参照) から、c-Kit 及び Flt-3 が関与するヒト骨髄前駆細胞の増殖及び分化に及ぼす本薬の影響がコロニー形成法により検討された。本薬、ソラフェニブ及びスニチニブは濃度依存的にコロニー形成を抑制した (GM-CSF 又は Flt-3 添加による本薬、ソラフェニブ及びスニチニブの IC<sub>50</sub> 値は、それぞれ 1,079、1,671、32.7、又は 8,984、795、14.8nmol/L)。

申請者は、コロニー形成に対する IC<sub>50</sub> 値の比較から、本薬はソラフェニブ及びスニチニブ



ブより骨髄抑制作用が弱く、その違いは c-Kit 及び Flt-3 に対する阻害作用の強さの違いに起因する可能性がある、と説明している。

### (3) 安全性薬理試験

#### 1) 中枢神経系に及ぼす影響 (報告書 RD2002/00060/00)

雌性ラット (各群 6 例) に本薬 3、10、100 及び 300mg/kg が単回経口投与され、一般状態及び Landing foot splay 法による神経系に及ぼす影響が検討された。いずれの評価項目においても、本薬投与による影響を示唆する変化は認められなかった。

#### 2) 心血管系に及ぼす影響

##### i) hERG 電流に及ぼす影響 (報告書 FD2002/00125/00)

ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子 (以下、「hERG」) を導入したヒト胎児腎細胞由来 HEK293 細胞株を用いて、カリウムイオン電流のうち hERG 電流に及ぼす本薬の影響が、ホールセルパッチクランプ法により検討された。本薬の hERG 電流阻害率 (平均値±標準誤差) は、1.241 及び 4.137µmol/L 処理時にそれぞれ 19.5±2.3 及び 18.5±3.4% (5 例及び 6 例) であった。

##### ii) プルキンエ線維の活動電位に対する作用 (報告書 FD2002/00060/00)

イヌの心臓から摘出したプルキンエ線維を用いて、本薬 (40 及び 80nmol/L) の心筋活動電位に及ぼす影響が、0.5 及び 1Hz 刺激の条件下で静止膜電位、活動電位振幅、最大脱分極速度、並びに活動電位持続時間 (APD<sub>60</sub> 及び APD<sub>90</sub>) を指標として検討された。いずれの本薬濃度でも、心筋活動電位に対する統計学的に有意な影響は認められなかった (4 例)。

##### iii) 心血管系に及ぼす影響 (報告書 CD2002/00099/00、CD2006/00750/00)

雄性カニクイザル (4 例) に本薬 5、50 及び 500mg/kg がクロスオーバー法で単回経口投与され、血圧、心拍数及び心電図 (PR、QT 間隔等) に及ぼす影響が検討された。本薬投与による影響は認められなかった。

雄性カニクイザル (4 例) に本薬 3.75mg/kg が単回静脈内投与され、血圧、心拍数及び心電図 (PR、QT 間隔等) に及ぼす影響が検討され、投与 75 分後から心拍数減少が認められたものの、他のパラメータへの影響は認められなかった。

申請者は、心拍数減少について、変化の程度が軽微 (最大で 26%減少) であり、24 時間後に回復傾向が認められたことから、臨床使用時に懸念される所見には該当しない、と説明している。

#### 3) 呼吸系に及ぼす影響 (報告書 RD2001/01691/00)

雄性ラット (各群 6 例) に本薬 3、10、100 及び 300mg/kg が単回経口投与され、呼吸数、1 回換気量及び毎分換気量に及ぼす影響が全身 Plethysmograph 法で検討された。本薬投与による影響は認められなかった。

### (4) 薬力学的薬物相互作用試験 (報告書 UH2008/00107/00)

血管新生阻害剤は、併用する抗悪性腫瘍剤の腫瘍内濃度を高めるという仮説が提唱されていること (Science 2005; 307: 58-62) から、HT29 細胞株及びヒト非小細胞肺癌由来 NCI-H460 細胞株移植マウスを用いて、本薬と併用した抗悪性腫瘍剤の腫瘍組織中濃度に及ぼす影響が検討された。本検討では、併用した抗悪性腫瘍剤の腫瘍組織中濃度に本薬は影響を及ぼさなかった。

### <審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、効力を裏付ける試験が実施された組織型

である滑膜肉腫及び脂肪肉腫に対して、本薬の有効性は期待できるものと判断した。

#### 様々な組織型を含む悪性軟部腫瘍に対する本薬の作用機序及び有効性について

本申請において、申請効能・効果は「進行性悪性軟部腫瘍」と設定されていた。機構は、悪性軟部腫瘍には様々な組織型が含まれることから、効力を裏付ける試験で検討された滑膜肉腫及び脂肪肉腫以外の悪性軟部腫瘍に対する本薬の作用機序及び有効性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

ヒト滑膜肉腫由来 SYO-1 細胞株における検討結果（「＜提出された資料の概略＞（1）1）*in vivo* i）滑膜肉腫由来細胞に対する腫瘍増殖抑制作用」の項参照）等を踏まえると、本薬は、悪性軟部腫瘍の一部の組織型の腫瘍増殖を直接的に抑制すると考える。

一方、検討したほとんどのヒト悪性軟部腫瘍由来細胞株に対して、本薬は直接的な細胞増殖抑制作用を示さなかったこと（「＜提出された資料の概略＞（1）2）iii）③各種腫瘍細胞株に対する増殖抑制作用」の項参照）から、以下に示す点を考慮すると、本薬の主要な作用機序は血管新生抑制作用であり、効力を裏付ける試験で検討していない、滑膜肉腫及び脂肪肉腫以外の悪性軟部腫瘍の組織型に対しても、本薬の有効性を期待できると考える。

- 本薬は、VEGFR-1、-2 及び-3 等の RTK のリン酸化を阻害したこと（「＜提出された資料の概略＞（1）2）i）リン酸化阻害作用」の項参照）。
- 本薬は、VEGF で刺激した HUVEC の増殖を強く抑制したこと（「＜提出された資料の概略＞（1）2）ii）血管新生阻害作用」の項参照）。
- VEGF、VEGFR、血小板由来増殖因子（PDGF）、PDGFR、肥満細胞密度（MCD）、微小血管密度（MVD/VD）、腫瘍血管密度（IMD）等を指標とした検討結果から、悪性軟部腫瘍の組織型のうち、悪性線維性組織球腫、平滑筋肉腫、滑膜肉腫、線維肉腫、粘液線維肉腫、悪性末梢神経鞘腫瘍、類上皮型血管内皮腫、血管肉腫、胞巣状軟部肉腫及び腎外ラウドイド腫瘍では、共通の病態として血管新生が認められること（Anticancer Res 2005; 25: 3591-6、Cancer Res 1994; 54: 560-4、Rom J Morphol Embryol 2005; 46: 323-7 等）。

機構は、以下のように考える。

本薬の有効性を得るための主要な作用機序に関して、悪性軟部腫瘍の一部の組織型では直接的な細胞増殖抑制作用である可能性が否定できないにも係らず、検討したほとんどのヒト悪性軟部腫瘍由来細胞株に対して本薬が直接的な増殖抑制作用を示さなかったことを理由として血管新生抑制作用であるとする申請者の説明は、悪性軟部腫瘍の様々な組織型に対して本薬が有効性を示すことを前提とした推察に留まると考える。

滑膜肉腫及び脂肪肉腫以外の悪性軟部腫瘍の組織型に対する本薬の有効性については、非臨床の観点からは検討されておらず、不明であると考え。当該情報は、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う観点から重要となる可能性があることから、本薬の作用機序及び悪性軟部腫瘍の様々な組織型に対する本薬の有効性について、非臨床の観点から今後も検討していくことが望ましいと考える。

#### （ii）薬物動態試験成績の概要

##### ＜提出された資料の概略＞

薬物動態試験では、パゾパニブは一塩酸塩の他に、一部の薬物動態試験において二塩酸塩を用いて検討されている。薬物動態試験の項においては、被験薬の投与量及び濃度はすべて遊離塩基換算量で記載し、特記しない限り、パゾパニブ一塩酸塩及び二塩酸塩を「本薬」として記載する。動物における本薬の薬物動態（以下、「PK」）は、マウス、ラット、イヌ及びカニクイザルにおいて検討された。また、本薬の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討は、ヒト又は動物の生体試料を用いて行われた。

## (1) 吸収

### 1) 単回投与

雄性アルビノマウスに本薬（一塩酸塩）100mg/kg、雌性有色マウスに本薬（一塩酸塩）4及び100mg/kg、並びに雌性アルビノマウスに本薬（二塩酸塩）10、30及び100mg/kgを単回経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。

本薬の PK パラメータ（雌雄マウス、単回経口投与）

| 被験物質     | 投与量<br>(mg/kg) | 性別                     | $t_{\max}$<br>(h) | $C_{\max}^{*2}$<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | $\text{AUC}_{0-t}$<br>( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ) |
|----------|----------------|------------------------|-------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| 本薬（一塩酸塩） | 100            | 雄 <sup>*1</sup> （アルビノ） | 0.475             | 120 $\pm$ 3.80                          | 1,017                                                   |
|          | 4              | 雌（有色）                  | 2.05              | 13.5 $\pm$ 4.44                         | 130                                                     |
|          | 100            |                        | 2.03              | 91.4 $\pm$ 29.4                         | 753                                                     |
| 本薬（二塩酸塩） | 10             | 雌（アルビノ）                | 6                 | 19.5 $\pm$ 1.77                         | 220 <sup>*3</sup>                                       |
|          | 30             |                        | 2                 | 58.0 $\pm$ 6.84                         | 657 <sup>*3</sup>                                       |
|          | 100            |                        | 0.5               | 128 $\pm$ 9.65                          | 1,141 <sup>*3</sup>                                     |

平均値、3例/測定時点、\*1：4例/測定時点、\*2：平均値 $\pm$ 標準偏差、\*3： $\text{AUC}_{0-\infty}$

雄性ラットに本薬 10mg/kg を単回経口投与、又は本薬 2mg/kg を 60 分間持続静脈内投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。単回経口投与したときの本薬の曝露量の個体間変動は大きかった。ラットの肝血漿流量及び総体液量（約 1,790mL/h/kg 及び約 668mL/kg、Pharm Res 1993; 10: 1093-5）と比較して、静脈内投与時の本薬の血漿 CL は低値を示し、 $V_{ss}$  は同程度であったことから、静脈内投与後、ラットでは本薬は組織及び血漿中に広く分布すると考えられる、と申請者は説明している。

本薬の PK パラメータ（雄性ラット、単回経口又は静脈内投与）

| 投与経路 | 投与量<br>(mg/kg) | $C_{\max}$<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | $t_{\max}$<br>(h) | $\text{AUC}_{0-\infty}$<br>( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ) | $V_{ss}$<br>(mL/kg) | $t_{1/2}$<br>(h) | CL<br>(mL/h/kg) | F<br>(%)        |
|------|----------------|------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------|------------------|-----------------|-----------------|
| 経口   | 10             | 18.8 $\pm$ 19.7                    | 2.43 $\pm$ 1.93   | 104 $\pm$ 150                                                | ND                  | ND               | ND              | 61.4 $\pm$ 87.7 |
| 静脈内  | 2              | 9.47 $\pm$ 5.29*                   | ND                | 35.3 $\pm$ 21.6                                              | 582 $\pm$ 627       | 4.08 $\pm$ 0.43  | 129 $\pm$ 157   | —               |

平均値 $\pm$ 標準偏差、n=4、ND：測定せず、\*：60分間持続静脈内投与終了時点

雌性ラットに本薬（一塩酸塩）又は本薬（二塩酸塩）30mg/kg を単回経口投与したときの  $C_{\max}$  は 41.3 $\pm$ 6.7 又は 33.5 $\mu\text{g/mL}$ 、 $\text{AUC}_{0-t}$  は 388 $\pm$ 73 又は 406 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  であったことから、塩の差異による曝露量への影響は小さいと考えられる、と申請者は説明している。

雄性カニクイザルに、本薬（一塩酸塩）5、10 及び 50mg/kg 若しくは本薬（二塩酸塩）5 及び 50mg/kg を単回経口投与、本薬（一塩酸塩）2mg/kg を 60 分間持続静脈内投与又は本薬（二塩酸塩）5mg/kg を単回静脈内投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。単回経口投与したときの本薬（一塩酸塩）及び本薬（二塩酸塩）の曝露量の個体間変動は大きかった。カニクイザルの肝血漿流量及び総体液量（それぞれ約 1,540mL/h/kg 及び約 693mL/kg、Pharm Res 1993; 10: 1093-5）と比較して、静脈内投与時の CL 及び  $V_{ss}$  はいずれも低値を示した。以上より、塩の差異による本薬の曝露量への影響は小さく、またカニクイザルでは本薬の組織内移行性は低いと考えられる、と申請者は説明している。

本薬の PK パラメータ (雄性カニクイザル、単回経口又は静脈内投与)

| 被験物質      | 投与経路 | 投与量 (mg/kg)      | n | C <sub>max</sub> (µg/mL) | t <sub>max</sub> (h) | AUC <sub>0-∞</sub> (µg·h/mL) | V <sub>ss</sub> (mL/kg) | t <sub>1/2</sub> (h) | CL (mL/h/kg) | F (%)     |
|-----------|------|------------------|---|--------------------------|----------------------|------------------------------|-------------------------|----------------------|--------------|-----------|
| 本薬 (一塩酸塩) | 経口   | 5                | 4 | 7.80±1.04                | 2.00 <sup>*2</sup>   | 50.6±21.2 <sup>*3</sup>      | —                       | —                    | —            | —         |
|           |      | 10               | 4 | 1.17±0.165               | 7.43±0.954           | 20.4±4.64                    | —                       | —                    | —            | 16.1±6.28 |
|           |      | 50               | 4 | 30.3±10.4                | 0.9±0.3              | 141±12.6                     | —                       | 6.6±2.8              | —            | 30±2      |
|           |      | 50 <sup>*2</sup> | 3 | 20.9±4.11                | 1.33±0.58            | 76.3±22.8 <sup>*3</sup>      | —                       | —                    | —            | —         |
|           |      | 50               | 4 | 33.4±3.6                 | 1.75±0.5             | 177±106                      | —                       | —                    | —            | —         |
|           |      | 50 <sup>*2</sup> | 3 | 21.9±4.9                 | 2.00 <sup>*2</sup>   | 129±31 <sup>*3</sup>         | —                       | —                    | —            | —         |
| 本薬 (二塩酸塩) | 静脈内  | 2                | 4 | 10.3±3.75 <sup>*1</sup>  | —                    | 29.3±9.48                    | 268±50.4                | 2.91±0.428           | 81.2±14.0    | —         |
|           | 経口   | 5                | 4 | 8.0±2.1                  | 1.4±1.1              | 28.4±15.3                    | —                       | 4.9±2.5              | —            | 49±31     |
|           |      | 50               | 4 | 33.7±9.9                 | 2.0±1.2              | 174±60.9                     | —                       | —                    | —            | 30±9      |
|           | 静脈内  | 5                | 4 | —                        | —                    | 58.9±11.7                    | 283±24                  | 4.7±0.3              | 96±18        | —         |

平均値±標準偏差、\*1：60 分間持続静脈内投与終了時点、\*2：中央値、\*3：AUC<sub>0-t</sub>

## 2) 反復投与

雌雄マウスに本薬 100、300 及び 1,000mg/kg QD を 13 週間反復経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された (下表)。検討された用量範囲では、投与量の増加に伴う C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-t</sub> の上昇は認められず、また雄と比較して雌において本薬の曝露量は高値を示す傾向が認められた。また、100mg/kg/日で反復投与したときの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-t</sub> は繰り返し投与の影響はなく、同程度で推移した。

本薬の PK パラメータ (雌雄マウス、反復経口投与)

| 測定時点               | 投与量 (mg/kg) | C <sub>max</sub> (µg/mL) <sup>*1</sup> |           | t <sub>max</sub> (h) |      | AUC <sub>0-t</sub> (µg·h/mL) |       |
|--------------------|-------------|----------------------------------------|-----------|----------------------|------|------------------------------|-------|
|                    |             | 雄                                      | 雌         | 雄                    | 雌    | 雄                            | 雌     |
| 1 日                | 100         | 120±3.80                               | —         | 0.475                | —    | 1,017                        | —     |
| 7 日                | 100         | 101±8.24                               | —         | 2.00                 | —    | 987                          | —     |
| 13 週 <sup>*2</sup> | 100         | 102±8.92                               | 132±10.4  | 1.00                 | 2.00 | 818                          | 1,434 |
|                    | 300         | 97.9 <sup>*3</sup>                     | 134±22.0  | 2.00                 | 4.00 | 1,044                        | 1,463 |
|                    | 1,000       | 80.7±26.1                              | 114±0.986 | 2.00                 | 8.00 | 932                          | 1,607 |

平均値、4 例/測定時点、\*1：平均値±標準偏差、\*2：3 例/測定時点、\*3：2 例/測定時点のため平均値のみ

雌雄ラットに本薬 3～300mg/kg/日を 7 日間、4 週間又は 26 週間反復経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された。26 週間反復投与時の PK パラメータは下表のとおりであった。いずれの投与期間の試験においても、本薬の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-t</sub> は用量比を下回って上昇し、曝露量の個体間変動は概して大きかった。また、雌における本薬の曝露量は雄と比較して高値を示す傾向が認められた。なお、300mg/kg/日投与群では、毒性発現により 140 日時点で試験は中止された。

本薬の PK パラメータ (雌雄ラット、反復経口投与)

| 測定時点 | 投与量 (mg/kg) | C <sub>max</sub> (µg/mL) <sup>*1</sup> |           | t <sub>max</sub> (h) |      | AUC <sub>0-t</sub> (µg·h/mL) |       |
|------|-------------|----------------------------------------|-----------|----------------------|------|------------------------------|-------|
|      |             | 雄                                      | 雌         | 雄                    | 雌    | 雄                            | 雌     |
| 4 週  | 3           | 6.48±1.17                              | 11.2±2.20 | 4.00                 | 0.51 | 63.5                         | 90.0  |
|      | 30          | 37.2±2.69                              | 66.1±14.7 | 1.00                 | 1.00 | 351                          | 498   |
|      | 300         | 72.8±9.57                              | 114±22.6  | 4.00                 | 4.00 | 877                          | 1,308 |
| 13 週 | 3           | 8.40±2.94                              | 10.3±1.46 | 1.00                 | 4.00 | 72.2                         | 89.7  |
|      | 30          | 53.8±14.0                              | 58.1±9.89 | 1.00                 | 2.01 | 392                          | 507   |
|      | 300         | 67.5 <sup>*2</sup>                     | 94.1±18.6 | 4.02                 | 4.02 | 830                          | 887   |
| 26 週 | 3           | 8.59±1.65                              | 10.5±0.72 | 4.00                 | 0.50 | 76.6                         | 100   |
|      | 30          | 44.6±8.30                              | 60.9±6.44 | 2.01                 | 1.01 | 374                          | 544   |

平均値、3 例/測定時点、\*1：平均値±標準偏差、\*2：2 例/測定時点のため平均値のみ

雌雄カニクイザルに本薬 5～500mg/kg/日を 7 日間、4 週間又は 52 週間反復経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された。52 週間反復投与時の PK パラメータは下表のとおりであった。いずれの投与期間の試験においても、本薬の  $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-t}$  は用量比を下回って上昇し、曝露量の個体間変動は概して大きかった。52 週間反復投与試験において、500mg/kg/日投与群の投与 13 及び 26 週目の  $AUC_{0-t}$  が、雄と比較して雌で約 2.7 倍高値を示したことを除き、本薬の曝露量は雌雄で概ね同程度であった。なお、500mg/kg/日投与群では、毒性発現により 34 週以降の本薬の投与は中止された。

本薬の PK パラメータ（雌雄カニクイザル、反復経口投与）

| 測定時点 | 投与量<br>(mg/kg)    | $C_{\max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ ) |                         | $t_{\max}$ (h) <sup>*1</sup> |                                  | $AUC_{0-t}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ) |                       |
|------|-------------------|---------------------------------|-------------------------|------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------|
|      |                   | 雄                               | 雌                       | 雄                            | 雌                                | 雄                                             | 雌                     |
| 4 週  | 5                 | 13.6±3.25                       | 10.2±4.28               | 1.50 (1.00, 2.00)            | 1.50 (0.98, 2.00)                | 44.1±10.9                                     | 33.1±9.94             |
|      | 50                | 28.0±19.8                       | 27.1±8.43               | 1.50 (1.00, 2.00)            | 1.51 (0.98, 2.00)                | 151±128                                       | 160±79.2              |
|      | 500               | 62.0±35.3                       | 48.6±28.6               | 3.00 (1.00, 4.00)            | 1.25 (0.50, 3.97)                | 665±615                                       | 345±395               |
| 13 週 | 5                 | 12.1±2.98 <sup>*2</sup>         | 10.5±6.29               | 1.02 (1.00, 2.00)            | 1.00 (0.52, 2.00)                | 40.6±5.19                                     | 32.1±13.6             |
|      | 50                | 23.6±5.16                       | 21.9±2.72               | 1.50 (1.00, 2.02)            | 1.50 (1.00, 2.00)                | 126±52.3                                      | 112±30.6              |
|      | 500               | 44.5±22.3                       | 57.2±36.7               | 2.01 (1.00, 4.03)            | 1.25 (0.50, 11.88)               | 252±228                                       | 670±939               |
| 26 週 | 5                 | 16.9±3.65 <sup>*2</sup>         | 9.20±2.65               | 1.00 (1.00, 1.00)            | 1.54 (0.50, 2.05)                | 49.9±10.2                                     | 30.0±10.8             |
|      | 50                | 24.1±6.03                       | 30.1±5.32               | 1.00 (1.00, 1.00)            | 1.00 (0.50, 4.00)                | 129±50.0                                      | 171±51.2              |
|      | 500               | 26.8 <sup>*2</sup>              | 50.1±25.5               | NC                           | 3.03 (1.00, 4.00)                | 172 <sup>*3</sup>                             | 456±292               |
| 39 週 | 5                 | 14.7±1.43 <sup>*2</sup>         | 18.1±4.18               | 2.00 (1.02, 2.00)            | 1.00 (0.50, 1.00)                | 49.2±1.51                                     | 43.6±13.8             |
|      | 50                | 45.6±16.2                       | 29.4±5.56               | 2.00 (2.00, 2.02)            | 1.50 (1.00, 2.00)                | 221±127                                       | 142±41.4              |
|      | 500 <sup>*4</sup> | NC                              | 50.6±14.9 <sup>*2</sup> | NC                           | 2.00 (1.00, 12.00) <sup>*3</sup> | NC                                            | 450±413 <sup>*2</sup> |
| 52 週 | 5                 | 13.3±1.87 <sup>*2</sup>         | 12.8±4.21               | 1.00 (1.00, 2.00)            | 0.75 (0.50, 1.00)                | 46.0±13.2                                     | 36.3±5.92             |
|      | 50                | 31.8±10.3                       | 44.0±17.1               | 2.01 (1.00, 2.02)            | 3.95 (0.52, 3.98)                | 235±142                                       | 289±100               |

平均値±標準偏差、n=4、NC：算出せず、\*1：中央値（範囲）、\*2：n=3、\*3：n=2 のため平均値のみ、\*4：34 週測定時点

雌雄イヌに 50、100 及び 150mg/kg/日を 4 日間反復経口投与した結果、投与初日及び 4 日目の  $C_{\max}$  は、それぞれ 8.45～33.3 及び 10.6～23.8 $\mu\text{g/mL}$ 、 $AUC_{0-24}$  は 41.1～165 及び 37.6～118 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  であり、投与量の増加に伴う曝露量の上昇は認められなかった。

以上の結果より、申請者は、動物における本薬の PK について以下のように説明している。

- ・ 反復経口投与時の曝露量は用量に比例せず、高用量では用量比を下回って上昇する傾向を示した。PK が非線形を示した要因として、難溶性薬物である本薬は消化管内では溶解しにくく、消化管からの吸収が制限されたことが考えられる。
- ・ マウス及びラットでは、雄と比較して雌における曝露量が高値を示す傾向が認められたものの、当該差異が生じた理由は不明である。
- ・ 本薬の曝露量は反復投与による蓄積性を示さないと考えられる。
- ・ イヌにおける本薬の曝露量は、マウス、ラット及びカニクイザルと比較して低値を示した。

原薬は微粉化されることから、微粉化による PK への影響を検討する目的で、雄性ラットに本薬又は本薬の非微粉化体 30mg/kg/日を最長 4 週間反復経口投与し、微粉化が本薬の PK に及ぼす影響が検討された。本薬の PK パラメータは以下のとおりであり、投与 1 日目における  $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-t}$  は、微粉化に係わらず同程度であった。また、投与 1 日目と 7 日目以降の曝露量は同程度であった。

以上より、ラットにおいて、微粉化は本薬の曝露量に影響を及ぼさないと考えられる、と申請者は説明している。

本薬の PK パラメータ (雄性ラット、反復経口投与)

| 被験物質                | 投与期間 | C <sub>max</sub> (µg/mL) | AUC <sub>0-t</sub> (µg·h/mL) |
|---------------------|------|--------------------------|------------------------------|
| 非微粉化体 <sup>*1</sup> | 1 日  | 33.6±0.8                 | 261±49                       |
| 本薬                  |      | 42.5±10.9                | 450±128                      |
| 本薬                  | 7 日  | 33.4±1.7                 | 317±28                       |
| 非微粉化体 <sup>*2</sup> | 4 週  | 29.9                     | 221                          |
| 非微粉化体 <sup>*3</sup> |      | 37.2±2.69                | 351                          |

平均値±標準偏差、n=4、\*1：n=3、\*2：n=2 のため平均値のみ、\*3：3 例/測定時点

雌雄幼若ラット (生後 21 日) に本薬 10、30 及び 300mg/kg/日を 42 日間反復経口投与し (300mg/kg/日投与では、生後 50 日 (投与 29 日) 前後で死亡及び体重減少が認められたことから、4 日間休薬後に 100mg/kg/日に減量された)、血漿中本薬濃度が検討された (下表)。雌雄ともに本薬の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-t</sub> は概ね用量比を下回って上昇し、本薬の消化管吸収が制限されたことが示唆された。投与 5、15 及び 42 日目の曝露量の比較から、本薬は反復投与による蓄積性を示さないと考えられ、また曝露量には明確な性差は認められなかった。なお、成熟ラットを用いた反復投与試験において、雄と比較して雌における本薬の曝露量が高値を示す傾向が認められた一方、幼若ラットでは本薬の曝露量に性差が認められなかった理由は不明である、と申請者は説明している。

本薬の PK パラメータ (雌雄幼若ラット、反復経口投与)

| 測定<br>時点          | 投与量<br>(mg/kg/日)  | 性別 | C <sub>max</sub> (µg/mL) | t <sub>max</sub> (h) <sup>*2</sup> | AUC <sub>0-t</sub> (µg·h/mL) |
|-------------------|-------------------|----|--------------------------|------------------------------------|------------------------------|
| 5 日 <sup>*1</sup> | 10                | 雄  | 6.93±2.56                | 4.00                               | 51.8                         |
|                   |                   | 雌  | 8.14±2.79                | 1.00                               | 51.4                         |
|                   | 30                | 雄  | 23.7±2.54                | 2.00                               | 152                          |
|                   |                   | 雌  | 26.9±5.94                | 1.00                               | 158                          |
|                   | 300               | 雄  | 73.9±18.8                | 4.00                               | 634                          |
|                   |                   | 雌  | 81.4±10.9                | 2.00                               | 547                          |
| 15 日              | 10                | 雄  | 9.64±3.73                | 4.00 (4.00, 4.00)                  | 85.5±35.4                    |
|                   |                   | 雌  | 10.8±3.58                | 4.00 (1.00, 4.00)                  | 101±54.6                     |
|                   | 30                | 雄  | 28.4±5.85                | 1.00 (1.00, 4.00)                  | 216±18.4                     |
|                   |                   | 雌  | 26.1±4.98                | 2.00 (2.00, 2.00)                  | 213±89.7                     |
|                   | 300               | 雄  | 70.0±4.98                | 8.00 (2.00, 8.00)                  | 762±62.2                     |
|                   |                   | 雌  | 64.6±8.06                | 2.00 (2.00, 4.00)                  | 701±106                      |
| 42 日              | 10                | 雄  | 13.3±4.05                | 2.00 (2.00, 4.00)                  | 96.5±32.9                    |
|                   |                   | 雌  | 16.9±4.26                | 1.00 (1.00, 8.00)                  | 145±16.0                     |
|                   | 30                | 雄  | 27.1±5.34                | 1.00 (1.00, 2.00)                  | 214±72.0                     |
|                   |                   | 雌  | 33.7±6.28                | 1.00 (0.50, 1.00)                  | 191±64.7                     |
|                   | 100 <sup>*3</sup> | 雄  | 56.5±13.4                | 4.00 (2.00, 8.00)                  | 649±176                      |
|                   |                   | 雌  | 34.7±12.4                | 1.00 (0.50, 8.00)                  | 314±144                      |

平均値±標準偏差、n=3、\*1：3 例/測定時点、\*2：中央値 (範囲)、\*3：休薬後、100mg/kg/日の投与 11 日目

### 3) *in vitro* での膜透過性

ヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞株を用いて、本薬のヒト消化管膜透過性が検討された。本薬 1、3 及び 10µmol/L での頂側膜側から基底膜側への見かけの透過係数 (P<sub>app A→B</sub>) は、それぞれ 12.2×10<sup>-6</sup>、7.25×10<sup>-6</sup> 及び 12.7×10<sup>-6</sup>cm/sec であり、陽性対照 (ミノキシジル及びピンドロール (P<sub>app A→B</sub> はそれぞれ 3.07~3.75×10<sup>-6</sup> 及び 13.7~17.3×10<sup>-6</sup>cm/sec)) 及び陰性対照 (アテノロール (P<sub>app A→B</sub> は 0.184~0.265×10<sup>-6</sup>cm/sec)) との比較から、本薬の膜透過性は高いと考えられる、と申請者は説明している。

### (2) 分布

## 1) 組織分布

雌雄有色ラットに  $^{14}\text{C}$  標識した本薬 10mg/kg を単回経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィ法 (WBA 法) により放射能の組織分布が検討された。

雌雄ともに放射能は広範な組織に分布し、放射能はほとんどの組織で投与 2 時間後に最大となった。投与 2 時間後における放射能は、雌雄ともに消化管内容物で最高値を示し、次いで、雄では胆汁、血液、肝臓、肺、副腎、腎髄質、ブドウ膜、腎皮質、褐色脂肪、心臓、膀胱、髄膜及び小腸の順 (それぞれ 21.2、8.57、8.23、7.23、5.45、5.24、4.52、4.11、4.08、3.92、3.89、3.54 及び 3.05  $\mu\text{g eq/g}$ )、雌では髄膜、ブドウ膜、血液、肝臓、副腎、肺及び大動脈の順 (それぞれ 11.9、11.8、11.2、11.2、9.92、9.70 及び 9.40  $\mu\text{g eq/g}$ ) で高値を示した。雌雄ともに組織中放射能は速やかに消失し、メラニン含有組織 (ブドウ膜、皮膚及び髄膜) を除き、投与 3 日後には定量下限未満 (雄及び雌でそれぞれ 0.037 及び 0.044  $\mu\text{g eq/g}$ ) まで減少した。一方、メラニン含有組織では、放射能は投与 35 日後においても検出され、メラニン含有組織からの放射能の消失は緩やかであった。なお、放射能は中枢へ移行したものの、髄膜及び雄の下垂体を除いて血液中より低値を示した。

雄性有色ウサギに  $^{14}\text{C}$  標識した本薬 100mg/kg QD を 7 日間反復経口投与したとき、放射能の眼組織内濃度は、メラニン含有組織である脈絡膜、並びに虹彩及び毛様体で高値を示し、その他の組織にも広く分布した。放射能が検出された眼組織では放射能濃度は投与 7 日目には定常状態に達し、最終投与後はいずれの組織においても経時的に減少した。

以上より、雌雄有色ラットにおいて、本薬は広く組織に分布するものの、中枢移行性は低いこと、並びに本薬及び代謝物はメラニンとの親和性が高いことが考えられる、と申請者は説明している。

## 2) 血漿タンパク結合及び血球移行性

本薬 (10~100  $\mu\text{g/mL}$ ) をマウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの血漿とインキュベートし、平衡透析法により本薬の血漿タンパク結合が検討された。その結果、いずれの動物種においても、本薬の血漿タンパク結合率は約 99% 超と高値を示し、本薬の濃度に係わらず一定であった。また、ヒト血清アルブミン及び  $\alpha_1$ -酸性糖タンパクとの結合率は、それぞれ 99% 超及び 96% 超であった。本薬は血漿タンパク結合率が高く分布容積も小さい薬物であるものの、同様に血漿タンパク結合の高い他剤 (ラパチニブトシル酸塩水和物 (以下、「ラパチニブ」)、ワルファリンカリウム及びオメプラゾール) との薬物動態学的相互作用に関する検討結果 (「4. (ii) <提出された資料の概略> (3) 薬物相互作用試験」の項参照)、及び海外臨床試験でのラパチニブ併用の有無において有害事象の発現状況に明確な差異は認められていないことから、血漿タンパク結合の置換に起因した薬物動態学的相互作用が臨床問題となる可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

雌雄カニクイザルに  $^{14}\text{C}$  標識した本薬 5mg/kg を単回経口投与したとき、血液/血漿中放射能濃度比は約 0.63~0.71 であったことから、本薬及び代謝物の血球移行性は低いと考えられる、と申請者は説明している。

## 3) 胎盤通過性及び胎児移行性

本薬の胎盤通過性及び胎児移行性については検討されていないものの、ラットの胚・胎児発生に関する試験において催奇形性が認められていることから、本薬は胎盤を通過し、胎児に移行すると考えられる、と申請者は説明している。

### (3) 代謝

#### 1) *in vitro* 代謝

$^{14}\text{C}$  標識した本薬 (10  $\mu\text{mol/L}$ ) をマウス、ラット、ウサギ、イヌ、カニクイザル及びヒト

の肝ミクロソームと 37℃で 30 分間インキュベートし、本薬の代謝物の生成が検討された。ウサギを除き、未変化体が最も多く検出され、主な代謝物として、動物及びヒトでは M24（一酸化体）及び M26（一酸化体）が検出された。その他に、ウサギ、カニクイザル及びヒトでは M12（二酸化体）、ウサギでは M28（脱メチル体）、ヒトでは M8（カルボン酸体）が検出された。

<sup>14</sup>C 標識した本薬（10μmol/L）をマウス、ラット、ウサギ、イヌ、カニクイザル及びヒト肝細胞と 37℃で 4 又は 24 時間インキュベートし、本薬の代謝物の生成が検討された。ラット、カニクイザル及びヒトでは未変化体が最も高い割合で検出された。代謝物として、M24 及び M26（ウサギ以外）、M20（一酸化体の脱メチル体（ウサギ及びヒト以外））、M12（ラット及びウサギ以外）、M8（ラット、イヌ及びカニクイザル以外）、及び M15（一酸化体のグルクロン酸抱合体（イヌ以外））が主に検出され、ヒトでのみ M9（カルボン酸体のグルクロン酸抱合体）が検出された。

<sup>14</sup>C 標識した本薬（5 及び 50μmol/L）を、CYP 分子種（CYP1A2、2D6、2C8、2C9、2C19 及び 3A4）の各阻害剤存在下で、ヒトの肝ミクロソームとインキュベートした。CYP3A4 阻害剤により、本薬 5μmol/L では M24 及び M26 への代謝は 100%阻害され、本薬 50μmol/L では M24、M26 及び M27（脱メチル体）への代謝はそれぞれ約 77、85 及び 100%阻害された。また、CYP2C8 阻害剤により、本薬 5μmol/L では M24 及び M26 への代謝はそれぞれ約 62 及び 47%阻害されたが、本薬 50μmol/L では M24、M26 及び M27 への代謝はそれぞれ約 28、23 及び 17%阻害された。なお、CYP1A2、2C9、2D6 及び 2C19 阻害剤の共存下では本薬の代謝への影響は認められなかった。

<sup>14</sup>C 標識した本薬（5 又は 50μmol/L）を遺伝子組換えヒト CYP（CYP1A2、2D6、2C8、2C9、2C19 及び 3A4）とインキュベートし、本薬の代謝に関与する CYP アイソザイムが検討された。本薬 50μmol/L は、CYP1A2、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4 発現系において M24（それぞれ総放射能の 13.44、2.19、0.63、0.73、2.07 及び 4.50%）及び M26（それぞれ総放射能の 1.82、0.45、0.23、0.41、0.18 及び 4.79%）に代謝され、CYP1A2、2D6 及び 3A4 発現系では M27 に代謝された（それぞれ総放射能の 0.84、0.46 及び 0.81%）。一方、本薬 5μmol/L では、CYP2C9 及び 2C19 発現系では M26、並びに CYP2C19 発現系では M24 には代謝されなかった。なお、CYP3A4 発現系では二酸化体である M12 又は M16、及び CYP1A2 発現系では 2 種類の未同定成分に代謝された。

以上より、肝ミクロソーム及び肝細胞では、本薬は代謝を受けにくいものの、本薬の一部は酸化的に代謝され、これには主に CYP3A4、一部 CYP1A2 及び CYP2C8 が関与していると考えられる、と申請者は説明している。

## 2) *in vivo* 代謝

雌雄マウスに <sup>14</sup>C 標識した本薬 100 及び 1,000mg/kg、雌雄ラットに <sup>14</sup>C 標識した本薬 10mg/kg、又は雌雄カニクイザルに <sup>14</sup>C 標識した本薬 5mg/kg を単回経口投与し、本薬の血漿中代謝物が検討された。雄マウス、ラット及びカニクイザルにおいては、本薬は血漿中では主に未変化体として存在した。ヒトで検出された代謝物（M24、M26 及び M27）は動物においても検出され、M24、M26 及び M27 の血漿中濃度は未変化体と比較して低値を示した。いずれの動物種においても、血漿中代謝物に明確な性差は認められなかった。

雄性マウスに本薬 100mg/kg、雄性ラットに本薬 3 及び 30mg/kg、又は雌雄カニクイザルに本薬 50mg/kg QD を 7 日間反復経口投与したとき、本薬は血漿中では主に未変化体として存在し、ヒトでの主な代謝物（M24、M26、M27 及び M28）の血漿中濃度は未変化体と比較して低値を示した。

雌雄ラット及びカニクイザルに、それぞれ <sup>14</sup>C 標識した本薬 10 及び 5mg/kg を単回経口投与し、ラットにおいて尿中及び糞中代謝物、カニクイザルにおいて糞中代謝物が検討され、本薬はラット尿中及び糞中、並びにカニクイザル糞中において主に未変化体として検出された。



胆管カニューレを施した雄性ラット及び雄性カニクイザルに、それぞれ  $^{14}\text{C}$  標識した本薬 10 及び 5mg/kg を単回経口投与し、本薬の胆汁中代謝物が検討された。ラット胆汁中では、未変化体の存在比率（投与量の%）が最も高く（1.3%）、次いで M15（1.2%）が検出された。カニクイザル胆汁中では、M8 及び M9 の総量の存在比率が最も高く（3.8%）、次いで、M18（2.4%）、M14（グルクロン酸抱合体）及び M15 の総量並びに M16 及び M17（一酸化体のグルクロン酸抱合体）の総量（いずれも 1.4%）が検出された。その他に数種の代謝物が検出されたが、未変化体を含めいずれもその存在比率は 1.1%以下であった。

#### **(4) 排泄**

##### **1) 尿中及び糞中排泄**

雌雄ラットに  $^{14}\text{C}$  標識した本薬 10mg/kg を単回経口投与し、放射能の尿中及び糞中排泄率（投与量に対する%）が検討された。投与後 96 時間までの放射能の総回収率は雄で約 90%、雌で約 94%であり、尿中及び糞中排泄率は、それぞれ雄で 15 及び 61%、雌で 17 及び 52%であった。なお、本薬投与による軟便のため、雄及び雌でそれぞれ投与放射能の 25 及び 14%がケージ洗浄液から回収された。

また、雌雄カニクイザルに  $^{14}\text{C}$  標識した本薬 5mg/kg を単回経口投与し、放射能の尿中及び糞中排泄率が検討された。投与後 168 時間までの放射能の総回収率は、それぞれ雄で 89%、雌で 93%であり、尿中及び糞中排泄率は、それぞれ雄で 2 及び 85%、雌で 3 及び 87%であった。

以上より、ラット及びカニクイザルに本薬を単回経口投与したときの主要排泄経路は糞中であり、本薬の排泄に明確な性差は認められないと考えられる、と申請者は説明している。

##### **2) 胆汁中排泄**

胆管カニューレを施した雄性ラット及び雄性カニクイザルに、それぞれ  $^{14}\text{C}$  標識した本薬 10 及び 5mg/kg を単回経口投与し、放射能の胆汁中、尿中及び糞中排泄が検討された。

ラットにおいて、投与 96 時間後までの放射能の総回収率は約 92%であり、胆汁中、尿中及び糞中排泄率は、それぞれ約 8%、約 25%及び約 43%であった。なお、本薬投与による軟便のため、投与放射能の約 14%がケージ洗浄液から回収された。

また、カニクイザルでは、投与 96 時間後までの放射能の胆汁中、尿中及び糞中排泄率はそれぞれ約 23%、約 2%及び約 60%であった。

以上より、ラットにおいて、本薬は主に糞中に、次いで尿中に多く排泄され、わずかに胆汁を介して糞中に排泄され、カニクイザルにおいては、本薬の尿中排泄はわずかであり、主に未変化体として糞中に排泄され、一部は胆汁を介して糞中に排泄されることが考えられる。また、ラット及びカニクイザルでは投与放射能の少なくとも 35 及び 25%が吸収されることが考えられる、と申請者は説明している。

本薬の血中濃度推移からは、腸肝循環を示唆する二峰性の推移は確認されておらず、本薬及び代謝物の腸肝循環について検討は行われていない。なお、本薬は肝臓で酸化的代謝を受けた後にグルクロン酸抱合を受け、胆汁中に排泄されることが考えられることから、腸内細菌によってグルクロン酸抱合体が加水分解されることにより、未変化体又は脱抱合体が生成し、当該生成物が腸肝循環する可能性は否定できないと考えられる、と申請者は説明している。

##### **3) 乳汁中排泄**

本薬の乳汁中排泄について検討は行われていない。なお、薬物の乳汁排泄には乳癌耐性タンパク質（以下、「BCRP」）関与していることが報告されている（Nat Med 2005; 11: 127-9）こと、並びに本薬がマウス Bcrp 及びヒト BCRP の基質となることから、本薬は乳汁中に排

泄されると考えられる、と申請者は説明している。

## (5) 薬物動態学的相互作用

### 1) 酵素阻害

本薬 (0.1~100 $\mu$ mol/L) 存在下で、CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4) の基質をヒト肝ミクロソームとインキュベートしたとき、本薬は検討した各基質の代謝に対して阻害作用を示し、IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 16、15、10、7.9、11、18、17 及び 11~14 $\mu$ mol/L であった。

本薬 (0.1~100 $\mu$ mol/L) をヒト CYP 発現系 (CYP1A2、2C9、2C19、2D6 及び 3A4) とインキュベートしたとき、CYP1A2、2C9、2C19、2D6 及び 3A4 に対する IC<sub>50</sub> 値は、それぞれ 11.7、1.7、12.5、85 及び 12.0~50 $\mu$ mol/L であった。また、本薬 (0.25~250 $\mu$ mol/L) をヒト UGT1A1 発現系に添加した結果、IC<sub>50</sub> 値は 1.2 $\mu$ mol/L であった。

以上より、本薬は CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4、並びに UGT1A1 の活性を阻害することが示唆された。日本人固形癌患者に本薬 800mg を反復経口投与したときの未変化体の C<sub>24</sub> (約 22 $\mu$ g/mL、「4. (ii) <提出された資料の概略> (2) 1) 国内第 I 相試験」の項参照) を踏まえると、本薬はこれら CYP 分子種や UGT1A1 で代謝される薬剤との併用により薬物動態学的相互作用を起こす可能性が考えられる、と申請者は説明している。

### 2) 酵素誘導

#### (i) *in vitro*

ヒト pregnane X receptor (以下、「PXR」) を発現させた HuH7 細胞を用いて本薬 (0.01~10 $\mu$ mol/L) の CYP3A4 誘導作用が検討され、本薬濃度が 10 $\mu$ mol/L のとき、陽性対照であるリファンピシン (10 $\mu$ mol/L) と同程度 (1.07 倍) の PXR の活性化が認められた。

ヒト初代培養肝細胞を本薬 (1~100 $\mu$ mol/L) で 2 日間処置し、CYP1A2、2B6 及び 3A4 の mRNA 発現量及び酵素活性が検討された。mRNA 発現量及び酵素活性は、溶媒群に比べて、CYP3A4 ではそれぞれ 2.0~9.5 及び 0.84~2.3 倍、CYP2B6 ではそれぞれ 1.3~5.6 及び 1.2~3.1 倍、CYP1A2 ではそれぞれ 1.1~3.2 及び 0.57~2.2 倍に変化したものの、本薬濃度に依存した変化は認められなかった。

#### (ii) *in vivo*

雌雄ラットに本薬 3、10、30、100 及び 300mg/kg/日、並びに雌雄カニクイザルに 5、50 及び 500mg/kg/日を 4 週間反復経口投与し、総 CYP 含量並びに CYP1A、2B、2E、3A 及び 4A の酵素活性が検討された。雄ラットの 300mg/kg/日群において、総 CYP 含量が溶媒対照と比較して高値を示したことを除き、雌雄ラット及び雌雄カニクイザルにおいて、総 CYP 含量及び CYP 活性に対する本薬の影響はともに認められなかった。

以上の検討結果から、本薬はヒトにおいて CYP3A4 及び 2B6 を誘導する可能性が考えられるものの、①ラット及びカニクイザルにそれぞれ本薬 300 及び 500mg/kg を反復経口投与した場合にも CYP を誘導しなかったこと、並びに②本薬と各種 CYP 基質との薬物相互作用試験において、CYP 基質の PK に対して CYP 誘導による影響は認められていないこと (「4. (ii) <提出された資料の概略> (3) 4) 各種 CYP 基質との薬物相互作用試験」の項参照) から、臨床において本薬が CYP を誘導する可能性は低いと考えられる、と申請者は説明している。

### 3) トランスポーター

Caco-2 細胞を用いて、本薬 1、3 及び 10 $\mu$ mol/L における P-糖タンパク (以下、「P-gp」) を介した膜透過が検討され、本薬の見かけの流出比 (P<sub>appB→A</sub>/P<sub>appA→B</sub>) はそれぞれ 4.93、4.40

及び 1.65 であり、また、GF120918 (P-gp 阻害剤) 存在下ではそれぞれ 1.38、1.03 及び 0.613 に低下した。

ヒト P-gp を発現させた MDCK II-MDR1 細胞を用いて  $^{14}\text{C}$  標識した本薬  $3\mu\text{mol/L}$  における P-gp を介した膜透過が検討され、本薬の見かけの  $P_{\text{appB}\rightarrow\text{A}}/P_{\text{appA}\rightarrow\text{B}}$  は 19.5 であり、GF120918 存在下では 1.0 に低下した。

マウス Bcrp を発現させた MDCK II 細胞 (以下、「MDCK II-Bcrp 細胞」) 及びヒト BCRP を発現させた MDCK II 細胞 (以下、「MDCK II-BCRP 細胞」) における  $^{14}\text{C}$  標識した本薬 ( $3\mu\text{mol/L}$ ) の  $P_{\text{appB}\rightarrow\text{A}}/P_{\text{appA}\rightarrow\text{B}}$  は、それぞれ 12.9 及び 7.6 であり、GF120918 (BCRP 阻害剤) 存在下ではそれぞれ 1.04 及び 0.84 に低下した。

MDCK II-MDR1 細胞を用いて、P-gp を介したジゴキシンの輸送に対する本薬 ( $0.1\sim 30\mu\text{mol/L}$ ) 並びにヒトにおける主要代謝物である M24 及び M26 ( $0.1\sim 100\mu\text{mol/L}$ ) の阻害作用が検討された。その結果、検討された最高濃度においても、本薬、M24 及び M26 は P-gp に対する阻害作用を示さなかった。

MDCK II-Bcrp 細胞を用いて、マウス Bcrp を介したプラゾシンの輸送に対する本薬 ( $0.3\sim 100\mu\text{mol/L}$ ) の阻害作用が検討された。 $100\mu\text{mol/L}$  では本薬の析出が認められたものの、本薬は Bcrp に対する阻害作用を示さなかった。なお、本薬の析出が認められなかった最高濃度である  $30\mu\text{mol/L}$  においても、本薬は Bcrp に対する阻害作用を示さなかった。また、MDCK II-BCRP 細胞を用いて、ヒト BCRP を介したシメチジンの輸送に対する本薬 ( $0.3\sim 10\mu\text{mol/L}$ ) 並びに M24 及び M26 ( $0.3\sim 100\mu\text{mol/L}$ ) の阻害作用が検討された。その結果、検討された最高濃度においても、本薬は BCRP に対する阻害作用を示さなかった一方、M24 及び M26 は BCRP に対する阻害作用を示し、 $\text{IC}_{50}$  値はいずれも  $10\mu\text{mol/L}$  であった。

ヒト OATP1B1 を発現させたチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて、OATP1B1 を介したエストラジオール  $17\beta\text{-D}$  グルクロナイドの輸送に対する本薬  $0.1\sim 100\mu\text{mol/L}$  の阻害作用が検討され、本薬の OATP1B1 に対する  $\text{IC}_{50}$  値は  $0.79\mu\text{mol/L}$  であった。なお、 $100\mu\text{mol/L}$  では本薬の析出が認められたことから、解析には本薬  $0.1\sim 30\mu\text{mol/L}$  の結果を用いた。

ラット肝細胞 (B-CLEAR キット、CellzDirect 社) を用いて、肝取込み型トランスポーターである  $\text{Na}^+$ -taurocholate-cotransporting polypeptide (以下、「Ntcp」) 及び肝排出型トランスポーターである Bile salt export pump (以下、「Bsep」) を介したタウロコール酸ナトリウムの経細胞輸送に対する本薬、M24 及び M26 ( $0.3\sim 30\mu\text{mol/L}$ ) の阻害作用が検討された。その結果、本薬、M24 及び M26 は、検討された最高濃度においても、タウロコール酸ナトリウムの胆管側への排出係数 (溶媒対照のそれぞれ 95、95 及び 88%) 及び肝細胞内での蓄積 (溶媒対照のそれぞれ 60、85 及び 86%) にほとんど影響を及ぼさなかった。一方、タウロコール酸ナトリウムの肝取込みについては、本薬、M24 及び M26 ( $30\mu\text{mol/L}$ ) は溶媒対照のそれぞれ 44、33 及び 42%まで減少させた。以上より、本薬、M24 及び M26 はラット Ntcp を阻害する一方で、ラット Bsep を阻害しないと考えられた。

ヒト肝細胞 (B-CLEAR キット、CellzDirect 社) を用いて、タウロコール酸ナトリウムの経細胞輸送に対する本薬、M24 及び M26 ( $0.3\sim 30\mu\text{mol/L}$ ) の阻害作用が検討された。その結果、本薬、M24 及び M26 は、検討された最高濃度においても、タウロコール酸ナトリウムの胆管側への排出係数 (溶媒対照のそれぞれ 100、93 及び 91%)、肝細胞内での蓄積 (溶媒対照のそれぞれ 100、150 及び 120%) 及び肝取り込み (溶媒対照のそれぞれ 100、110 及び 93%) にほとんど影響を及ぼさなかったことから、ヒト NTCP 及びヒト BSEP を阻害しないと考えられた。

ヒト多剤耐性関連タンパク 2 (以下、「MRP2」) を発現させた昆虫由来細胞株 Sf9 細胞の細胞膜ベシクルを用いて、MRP2 を介したエストラジオール  $17\beta\text{-D}$  グルクロナイドの輸送に対する本薬 ( $2.3\sim 133\mu\text{mol/L}$ ) の阻害作用が検討された。その結果、検討した最高濃度においても、本薬は MRP2 に対する阻害作用を示さなかった。

以上より、本薬は P-gp 及び BCRP の基質であると考えられること、OATP1B1 を阻害 (IC<sub>50</sub> 値 : 0.79µmol/L (0.3µg/mL)) することが示されていること、及び日本人固形癌患者に本薬 800mg を反復経口投与したときの未変化体の C<sub>24</sub> は約 22µg/mL であったことを踏まえると、臨床において本薬は、P-gp 及び BCRP 阻害剤、並びに OATP1B1 の基質薬剤との併用投与により薬物動態学的相互作用を起こす可能性が考えられる。一方、M24 及び M26 は BCRP を阻害するものの、日本人固形癌患者に本薬 800mg 反復経口投与時の当該代謝物の血漿中濃度を考慮すると、臨床において代謝物が BCRP の阻害を介した薬物動態学的相互作用を起こす可能性は低い、と申請者は説明している。

#### <審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、本薬の吸収、分布、代謝、排泄及び薬物動態学的相互作用に関する申請者の説明は受け入れられると判断した。

##### (1) 組織分布について

申請者は、本薬はメラニンとの親和性が高いと考えられると説明している。機構は、本薬の臨床使用時において、安全性の観点から、メラニン含有組織への本薬又は代謝物の分布に起因して懸念される点について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

有色ラットを用いた単回投与試験の結果から、本薬関連物質はメラニンに対する親和性が高いことが示されたものの、有色ウサギを用いた7日間反復投与試験の結果から、本薬又は代謝物が反復投与によりメラニン含有組織に蓄積する可能性は低いと考える。

悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (VEG110727 試験) において、本薬が投与された日本人 (31 例)、アジア人 (日本人に韓国人 26 例を加えた計 57 例) 及び非アジア人 (183 例) で報告された、皮膚及び皮下組織並びに眼に関連する有害事象及び副作用 (いずれかの集団で 5%以上に発現した事象) について検討を行った。その結果、日本人とアジア人では有害事象の発現率に明確な差異は認められなかったものの、非アジア人と比較してアジア人で 10%以上発現率が高かった有害事象は、毛髪変色 (アジア人 54%、非アジア人 34%、以下同様)、剥脱性発疹 (30%、15%)、脱毛症 (19%、9%) 及び皮膚障害 (28%、6%) であり、皮膚及び皮下組織に関連する一部の有害事象ではアジア人で発現率が高い傾向が認められた。当該差異が生じた理由は不明であるが、いずれも投与中止に至る事象ではなかったことから、当該差異は臨床的に重要なものではないと考える。また、腎細胞癌患者を対象とした VEG105192 試験、VEG102616 試験及び VEG107769 試験において、15%以上の被験者に報告された有害事象の種類及び発現率は東アジア人 (51 例)、アジア人 (89 例) 及び白人 (489 例) の間で同程度であり、本薬の安全性に民族差は認められていないと考える。

さらに、VEG110727 試験において、2 例以上に発現した皮膚及び皮下組織並びに眼に関連する有害事象及び副作用が発現した時期について、本薬の投与開始から 6 カ月以内、6 カ月～1 年以内及び 1 年以降に分類して解析した。その結果、ほとんどの有害事象及び副作用は本薬の投与開始後 6 カ月以内に報告されていることから、本薬の長期投与により臨床上的大きな問題となる事象は認められていないと考えている。

以上より、メラニン含有組織への本薬又は代謝物の分布に起因する本薬の安全性上の懸念は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

非臨床試験において本薬又は代謝物がブドウ膜等のメラニン含有組織に長期間分布する可能性が示唆されていることから、臨床使用時にはメラニン含有組織への分布との関連が示唆される有害事象の発現に留意する必要があると考える。また、VEG110727 試験において外国人患者と比較し日本人患者において発現率が高かった皮膚障害、毛髪変色等の有害事象 (「4. (iii) <審査の概略> (3) 1) 本薬の安全性プロファイル及び安全性の国内外差

について」の項参照) については、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

## (2) トランスポーターを介した薬物動態学的相互作用について

申請者は、検討された 10 又は 30 $\mu$ mol/L までの濃度域において、本薬はヒト P-gp、BCRP、NTCP 及び BSEP に対する阻害作用を示さない、と説明している。機構は、日本人固形癌患者に本薬 800mg を反復経口投与したときの  $C_{max}$  の幾何平均値は約 41 $\mu$ g/mL (94 $\mu$ mol/L) であること(「4. (ii) <提出された資料の概略> (2) 1) 国内第 I 相試験」の項参照) を踏まえ、申請用法・用量で投与した際に、本薬がトランスポーターを介した薬物動態学的相互作用を起こす可能性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

非臨床試験において検討した本薬の最高濃度は、臨床使用時における本薬の  $C_{max}$  と比較して低濃度であることから、さらに高濃度での検討を行うべきであったと考えるものの、マウス Bcrp 及びヒト OATP1B1 に対する本薬の阻害作用に関する検討において、100 $\mu$ mol/L では本薬の析出が認められたこと(「<提出された試験成績の概略> (5) 3) トランスポーター」の項参照) から、それ以降の試験においては 30 $\mu$ mol/L を超える濃度での試験は実施しなかった。したがって、臨床使用時において、本薬がトランスポーターを介した薬物動態学的相互作用を起こす可能性については不明であると考ええる。

機構は、現時点において、臨床使用時におけるトランスポーターを介した本薬の薬物動態学的相互作用については明確になっていないことから、今後も申請者自身による検討を含めて情報収集を行い、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。

## (iii) 毒性試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

毒性試験では、パゾパニブは一塩酸塩の他に、一部の毒性試験において二塩酸塩を用いて検討されている。毒性試験の項においては、被験薬の投与量及び濃度はすべて遊離塩基換算量で記載し、パゾパニブ一塩酸塩及び二塩酸塩を「本薬」として記載する。

## (1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は未実施であるが、ラット 4 日間経口投与毒性試験及びサル 8 日間経口投与毒性試験において急性毒性が検討された。

### 1) ラット 4 日間経口投与毒性試験

ラット (SD 系、雌 6 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、30、100 及び 300mg/kg/日を 4 日間反復経口投与した試験では、300mg/kg/日まで死亡は認められず、概略の致死量は 300mg/kg/日超と判断された。

### 2) サル 8 日間経口投与毒性試験

カニクイザル (雌雄各 1 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、100、300 及び 1,000mg/kg/日を経鼻カテーテルを用いて 8 日間反復経口投与した試験では、1,000mg/kg/日まで死亡は認められず、概略の致死量は 1,000mg/kg/日超と判断された。

## (2) 反復投与毒性試験

### 1) マウス 13 週間経口投与毒性試験

マウス (ICR 系、雌雄各 12 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、100、300 及び 1,000mg/kg/日が 13 週間経口投与された。一般状態観察で、切歯の白色化 (300mg/kg/日以上) の雄、本薬投与群の雌)、切歯の過成長及び破損 (300mg/kg/日以上)、爪の過成長及び破損 (本薬投与群)、退色便 (1,000mg/kg/日の雄、300mg/kg/日以上) の雌)、体重増加量の低値傾向 (1,000mg/kg/日の雄、本薬投与群の雌) 及び摂餌量の低値 (1,000mg/kg/日の雌) が認められた。血液検

査では、ヘマトクリット値及びヘモグロビン濃度の高値（本薬投与群の雄）、赤血球数の低値（本薬投与群の雌）、単球の高値（本薬投与群の雄、300mg/kg/日以上）、好酸球の高値（300mg/kg/日以上）、好塩基球の高値（本薬投与群の雄、1,000mg/kg/日の雌）、白血球の高値（300mg/kg/日以上）、リンパ球の高値（300mg/kg/日以上）の雄、1,000mg/kg/日の雌）、並びに好中球及び大型非染色球数の高値（1,000mg/kg/日）が認められた。血液化学検査では、血漿アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）（本薬投与群の雄、1,000mg/kg/日の雌）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）濃度（300mg/kg/日以上）の雄、1,000mg/kg/日の雌）の高値、血漿グルコース（300mg/kg/日以上）の雌）及びアルブミン濃度（300mg/kg/日以上）の雄、1,000mg/kg/日の雌）の低値が認められた。病理組織検査では、腎臓において腎皮質尿細管の好塩基性化及び腎皮質への炎症細胞浸潤（300mg/kg/日以上）の雌）、糸球体の萎縮及び鉍質沈着並びに腎皮質への色素沈着及び鉍質沈着（1,000mg/kg/日の雌）、肝臓において肝細胞肥大（300mg/kg/日以上）の雄、1,000mg/kg/日の雌）、好酸性変異肝細胞巣及び肝細胞腺腫（1,000mg/kg/日の雌）、肝細胞質密度の低下（本薬投与群）、マクロファージ集簇（300mg/kg/日以上）、脾臓において髄外造血増加（本薬投与群）、ヘモジデリン沈着（本薬投与群の雄）、小腸において粘膜固有層の結晶物質及び炎症細胞浸潤、腸間膜リンパ節の結晶物質、十二指腸粘膜の潰瘍（以上、1,000mg/kg/日）、卵巣において黄体数減少及び黄体消失（300mg/kg/日以上）の雌）、切歯において象牙前質の肥厚、象牙質の菲薄化及びエナメル芽細胞層の配列異常（本薬投与群）、大腿骨及び胸骨において成長板の肥厚、変性及び部分癒合、膝関節において骨関節症（以上、1,000mg/kg/日）、脛骨及び大腿骨関節面の完全癒合（1,000mg/kg/日の雄）、指において皮下炎症並びに遠位指節骨の湾曲及びびらん（本薬投与群の雄、300mg/kg/日以上）の雌）が認められた。なお、本試験において死亡例は認められなかった。

以上より、無毒性量（以下、「NOAEL」）は 100mg/kg/日未満と判断された。

## 2) ラット 4 週間経口投与毒性試験

ラット（SD 系、雌雄各 10 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、3、10、30、100 及び 300mg/kg/日が 4 週間経口投与された。対照群及び 300mg/kg/日群では 6 週間の休薬による回復性試験群（雌雄各 5 例/群）が設定された。血液検査では、網状赤血球数の低値傾向（300mg/kg/日の雄）、血液化学検査では血清 ALT、AST 及びアルカリホスファターゼ（以下、「ALP」）濃度の高値傾向（300mg/kg/日の雌）、臓器重量では精巣重量の低値（300mg/kg/日の雄）、病理組織検査では胸骨（300mg/kg/日）及び大腿骨（100mg/kg/日以上）において骨端成長板の肥厚、胸骨骨幹端の骨髓低形成（300mg/kg/日以上）の雄）、ステージ I～V の精細管における円形精子細胞の減少（100mg/kg/日の雄）が認められた。回復性試験では、休薬期間中に体重増加抑制、摂餌量減少、網状赤血球数の高値傾向、切歯の過成長及び脆弱化並びに爪の欠損及び破損（以上、300mg/kg/日）が認められ、体重及び摂餌量への影響は切歯の異常に関連した二次的変化と判断された。休薬後に歯及び爪への影響は持続していたが、血液化学検査所見並びに精巣、骨端成長板及び骨幹端骨髓の病理組織検査所見は回復又は回復傾向が認められた。なお、本薬投与に関連した死亡、一般状態の悪化、眼科学的検査、尿検査所見及び剖検所見は認められなかった。

以上より、NOAEL は 30mg/kg/日と判断された。

## 3) ラット 26 週間経口投与毒性試験

ラット（SD 系、雌雄各 12 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、3、30 及び 300mg/kg/日が 26 週間経口投与された。試験開始当初、対照群及び 300mg/kg/日群では回復性試験群（雌雄各 6 例/群）が設定されたものの、30mg/kg/日群の雌 1 例及び 300mg/kg/日群の雌雄各 9 例が死亡又は一般状態の悪化により切迫屠殺され、重篤な毒性が発現したことから、300mg/kg/日群の雄生存例及び対照群の雄 6 例は投与 98 日、同群の雌生存例及び対照群の雌 6 例は投与 140 日にそれぞれ途中剖検され、本試験では回復性の検討はなされなかった。一般状態観察で

は、切歯の過成長、破損等（本薬投与群の雌雄）、一般状態の悪化（削瘦、円背位、粗毛等）、異常便（無形便、液状便等）並びに体重及び摂餌量の低値（30mg/kg/日以上）が認められた。血液検査では、赤血球数の低値、赤血球分布幅の高値及び活性化部分トロンボプラスチン時間の延長（30mg/kg/日以上）、血小板数の低値（30mg/kg/日以上の雄）、白血球及びリンパ球数の高値（30mg/kg/日以上の雌）、好中球及び単球数の高値並びにヘマトクリット値の低値（300mg/kg/日）が認められた。血液化学検査では、血清グロブリン及びALT濃度の高値並びにアルブミン/グロブリン比の低値（本薬投与群の雄、30mg/kg/日以上の雌）、血清ALP濃度の高値（300mg/kg/日の雄、本薬投与群の雌）、血清コレステロール及び胆汁酸濃度の高値、血清アルブミン濃度の低値（30mg/kg/日以上）、血清尿素窒素の高値（300mg/kg/日の雄、30mg/kg/日以上の雌）、血清ビリルビン及び無機リン濃度の高値（30mg/kg/日以上の雌）、血清総タンパク濃度の低値及び血清トリグリセリド濃度の高値（300mg/kg/日）、血清AST及びγ-グルタミルトランスペプチダーゼ濃度の高値（300mg/kg/日の雌）が認められた。尿検査では、尿タンパク排泄量及び尿タンパク/クレアチニン比の高値（30mg/kg/日以上）、尿量の高値及び比重の低値（300mg/kg/日の雌）、尿中クレアチニン排泄量の低値（300mg/kg/日の雄）が認められた。剖検及び臓器重量では、精巣重量の低値（30mg/kg/日以上の雄）、切歯の異常（欠損、過成長等）、胃腸管拡張、痂皮又は赤色巣を伴う指の欠損（300mg/kg/日）、副腎重量の高値（300mg/kg/日の雌）が認められた。病理組織検査では、慢性進行性腎症及び副腎皮質の血管拡張（本薬投与群）、下垂体好塩基性細胞の肥大（本薬投与群の雄）、大腿骨及び胸骨の骨髓低形成、大腿骨骨梁萎縮、気管粘膜上皮内顆粒リンパ球の減少、爪の角化異常並びに切歯の象牙質及びエナメル質の菲薄化、変性、歯髄壊死等（以上、30mg/kg/日以上）、大腿骨の成長板肥厚、胸骨骨膜の軟骨様変化、副腎皮質の壊死、十二指腸の絨毛萎縮、脾臓の腺房萎縮、切歯のエナメル芽細胞及び象牙芽細胞の壊死、歯周浮腫並びに腸間膜リンパ節マクロファージ内、十二指腸固有層内及び空腸粘膜固有層内の結晶物質沈着（以上、300mg/kg/日）、精巣の萎縮及び変性並びに精巣上体の変化（精子数減少、無精子及び篩状変化）（30mg/kg/日以上の雄）、卵巣萎縮（30mg/kg/日以上の雌）が認められた。なお、眼科学的検査では、本薬投与に関連する所見は認められなかった。

以上より、NOAELは3mg/kg/日未満と判断された。投与26週の当該用量における曝露量（AUC<sub>0-24</sub>）は76.6（雄）及び100μg・h/mL（雌）であり、臨床曝露量\*のそれぞれ0.11及び0.15倍であった。

\*：日本人固形癌患者に本薬800mg QDで反復経口投与時（投与22日）のAUC<sub>0-24</sub>は677μg・h/mLであった。

#### 4) サル4週間経口投与毒性試験

カニクイザル（雌雄各3例/群）に本薬0（溶媒対照）、5、50及び500mg/kg/日が29日間経口投与された。一般状態の変化として、本薬投与群で変色便（黄褐色）が認められたが、当該所見は糞中に存在する本薬によるものであり、毒性学的意義のない変化と判断された。体重、眼科学的検査、心電図検査、血液検査、血液化学検査、尿検査、剖検、臓器重量及び病理組織検査で本薬投与に関連する変化は認められなかった。

以上より、NOAELは500mg/kg/日と判断された。

#### 5) サル52週間経口投与毒性試験

カニクイザル（雌雄各4例/群）に本薬0（溶媒対照）、5、50及び500mg/kg/日が52週間経口投与された。投与52日に横隔膜ヘルニアのため5mg/kg/日群の雄1例が、投与90日に右前肢骨折のため500mg/kg/日群の雄1例が、また投与171日に原虫性腸疾患によると考えられる一般状態悪化（持続性下痢、体重減少等）のため500mg/kg/日群の雄1例が、それぞれ切迫屠殺された。500mg/kg/日群の切迫屠殺動物では、病理組織検査で小腸粘膜固有層及び腸間膜リンパ節に結晶物質の沈着が認められたこと、並びに同群の他の2例で一般状態の悪化所見（変色便、液状便等の異常便、体重減少等）による休薬が実施されていたこと

から、同群への本薬投与は、34 週以降は中止された。500mg/kg/日群の残りの動物は、投与 234 日に雌雄各 1 例が結晶物質と下痢との関連性について検討するために剖検され、他の動物は投与 52 週まで約 19 週間休薬して回復性が検討された。一般状態観察で、変色便（緑色、橙色、白色、黄褐色及び黄色）、粘液便及び液状便（50mg/kg/日以上 of 雌雄）、体重減少及び摂餌量の低値（500mg/kg/日の雄）が認められた。血液化学検査では、血清総タンパク及びアルブミン濃度の低値（500mg/kg/日の雌）、血清ビリルビン濃度の高値（500mg/kg/日の雌雄各 1 例）が認められた。病理組織検査では、黄体数減少（500mg/kg/日の雌）が認められた。500mg/kg/日群では休薬期間中においても異常便が認められ、血清総タンパク及びアルブミン濃度の低値は休薬により回復性を示さなかった。500mg/kg/日群の切迫屠殺動物（雄 2 例）で認められた腸間膜リンパ節及び小腸粘膜固有層の結晶物質は、赤外分光法、質量分析法及び核磁気共鳴法により本薬と同定された。眼科学的検査、心電図検査、血液検査、尿検査、剖検及び臓器重量に関しては、本薬投与に関連する変化は認められなかった。

以上より、NOAEL は 50mg/kg/日と判断された。投与 52 週の当該用量における曝露量（AUC<sub>0-1</sub>）は 235（雄）及び 289µg・h/mL（雌）であり、臨床曝露量\*のそれぞれ 0.35 及び 0.43 倍であった。

\*：日本人固形癌患者に本薬 800mg QD で反復経口投与時（投与 22 日）の AUC<sub>0-24</sub> は 677µg・h/mL であった。

### (3) 遺伝毒性試験

*Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537) 並びに *Escherichia coli* (WP2uvrApKM101) を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢リンパ球を用いた染色体異常試験及びラット骨髄小核試験が実施され、本薬は遺伝毒性を有しないと判断された。

### (4) がん原性試験

本薬は、進行性悪性腫瘍の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であるため、がん原性試験は実施されていない。

### (5) 生殖発生毒性試験

#### 1) ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

ラット（SD 系、雄 25 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、3、30 及び 100mg/kg/日が交配 10 日前から 105～108 日間経口投与され、投与 10 日後及び 63～65 日後に無処置の雌性ラットと交配が行われた。雌性ラットは妊娠 20 日（交尾確認日を妊娠 0 日と定義）に帝王切開され、胎児の外表検査が実施された。父動物の一般状態観察では、切歯異常、軟便、体重増加量及び摂餌量の低値等（以上、30mg/kg/日以上）、臓器重量では、精巣、精巣上体及び精嚢重量の低値（以上、30mg/kg/日以上）、精子検査では、精巣及び精巣上体中の精子濃度の低値並びに精子運動性の低下傾向（以上、100mg/kg/日）が認められた。試験期間中に本薬投与に関連する死亡は認められなかった。また、交尾率、受胎率、交尾所要日数、交配した無処置雌性動物の体重、胎児体重、胎児生存率及び胎児外表検査に本薬投与に関連する変化は認められなかった。

以上より、雄授胎能及び雄性生殖器に対する NOAEL はそれぞれ 100 及び 3mg/kg/日と判断された。

ラット（SD 系、雌 25 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、3、30 及び 300mg/kg/日が交配 2 週間前から妊娠 6 日まで経口投与された。無処置の雄性ラットとの交配後、妊娠 20 日に帝王切開され、胎児の外表検査が実施された。母動物の一般状態への影響として、妊娠 0～7 日（本薬投与群）及び妊娠 7～20 日（300mg/kg/日）に体重増加量の低値、並びに妊娠 14～20 日に摂餌量の低値（300mg/kg/日）が認められた。受胎能及び初期胚発生への影響として、着床前及び着床後死亡率の高値（30mg/kg/日以上）、受胎率の低値及び着床数の低値



(300mg/kg/日) が認められた。300mg/kg/日群では生存胎児は得られなかった。胎児への影響として、胎児体重の低値 (30mg/kg/日) が認められた。また、性周期回数、交尾所要日数、交尾率及び胎児の外表検査に本薬投与に関連する変化は認められなかった。

以上より、本薬は胚致死作用を有し、雌受胎能及び初期胚発生に対する NOAEL は 3mg/kg/日と判断された。

## 2) ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験

妊娠ラット (SD 系、21~22 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、1、3 及び 10mg/kg/日が妊娠 6~17 日に経口投与された。妊娠 21 日に帝王切開され、胎児検査が実施された。母動物の一般状態への影響として妊娠 6~18 日に体重増加量の低値 (10mg/kg/日)、胚・胎児発生への影響として胸・腰椎体の骨化遅延 (3mg/kg/日以上)、生存胎児数の低値、着床後死亡率の高値、胎児体重の低値、並びに心血管奇形 (後食道右鎖骨下動脈、腕頭動脈欠損等) (以上、10mg/kg/日) が認められた。

以上より、本薬は胚致死作用及び催奇形性作用を有し、胚・胎児発生に対する NOAEL は 1mg/kg/日と判断された。

## 3) ウサギを用いた胚・胎児発生に関する用量設定試験

妊娠ウサギ (NZW 系、6 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、3、10、30 及び 100mg/kg/日が妊娠 7~19 日に経口投与された。妊娠 29 日に帝王切開され、胎児の外表検査が実施された。母動物の一般状態への影響として、摂餌量の低値 (30mg/kg/日以上)、体重減少 (100mg/kg/日) が認められたため、妊娠 18 日に 100mg/kg/日群の全例が切迫屠殺された。胚・胎児発生への影響として、着床後死亡率の高値 (10 及び 30mg/kg/日)、胎児体重の低値 (本薬投与群) が認められた。

以上より、本薬は胚致死作用を有することが示された。なお、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において本薬の胚致死作用及び催奇形性作用が確認されていることから、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験は実施されなかった。

## 4) 新生児を用いた試験

用量設定試験では、幼若ラットに本薬 0.3、3、30、300 及び 1,000mg/kg/日を生後 9~21 日に経口投与したところ、30mg/kg/日以上で投与 5 日より死亡が認められ、300mg/kg/日以上で投与 8 日までに全例が死亡又は切迫屠殺された。

幼若ラット (SD 系、雌雄各 10 例/群) に本薬の 0 (溶媒対照)、10、30 又は 300mg/kg/日が生後 21~62 日まで経口投与された。また、0、30 及び 300mg/kg/日群については回復性試験群 (雌雄各 10 例/群) が追加され、4 週間の休薬による回復性が検討された。300mg/kg/日群の雌 2 例で顕著な体重増加抑制が認められたため生後 46 日に切迫屠殺され、同群の雌雄全例については生後 49~52 日より 4 日間休薬した後、投与量を 100mg/kg/日に減量された (以下、「300/100mg/kg/日」)。一般状態観察では、切歯の異常 (過成長、破損等) 並びに体重増加量及び摂餌量の低値 (以上、30mg/kg/日以上) が認められた。血液検査では、平均赤血球容積及び平均赤血球ヘモグロビン量の高値 (本薬投与群)、赤血球分布幅及び単球数の高値 (30mg/kg/日以上)、好中球数の高値 (300/100mg/kg/日) が認められた。血液化学検査では、血清 ALT 濃度の高値 (本薬投与群)、血清 ALP 濃度の高値 (本薬投与群の雄、300/100mg/kg/日の雌)、血清総ビリルビン濃度の高値 (300/100mg/kg/日の雄、本薬投与群の雌)、コレステロール濃度の高値 (300/100mg/kg/日の雄)、血清トリグリセリド濃度の高値 (30mg/kg/日以上で雌)、血清 AST の高値並びに血清クレアチニン、アルブミン及び総タンパク濃度の低値 (以上、300/100mg/kg/日) が認められた。尿検査では、尿中グルコース排泄量 (本薬投与群)、尿中タンパク排泄量の低値 (300/100mg/kg/日の雄) が認められた。剖検では、大腿骨長の低値 (本薬投与群) が認められ、臓器重量では、肝臓 (本薬投与群)、精巣 (本薬投与群の雄)、腎臓 (30mg/kg/日以上で雄、本薬投与群の雌)、心臓 (30mg/kg/

日以上)、副腎、脾臓(30mg/kg/日の雄)、胸腺(300/100mg/kg/日)及び前立腺(300/100mg/kg/日の雄)絶対重量の低値が認められた。病理組織検査では、大腿骨及び脛骨の成長板肥大及び皮質骨の菲薄化、気管の粘膜上皮内顆粒リンパ球減少、切歯の象牙質変性(以上、30mg/kg/日以上)、副腎の血管拡張及び壊死、胃幽門部の粘液細胞過形成、ブルンナー腺の管拡張、膵臓の管拡張及び炎症、腸間膜リンパ節のマクロファージ内異物沈着、胸骨の成長板肥大、精巣の精上皮細胞密度低下、前立腺の分泌液減少及び腔の炎症、粘液増加等(以上、300/100mg/kg/日)が認められた。4週間の休薬により、体重、血液検査値、血液化学検査値及び尿検査値への影響には回復傾向が認められた。大腿骨及び脛骨、副腎、ブルンナー腺並びに腸間膜リンパ節の病理組織学的変化に回復性は認められず、休薬後には大腿骨及び脛骨で骨端軟骨の部分的又は完全閉鎖、骨梁及び皮質骨の軟骨遺残及び骨壊死が認められた。その他の病理組織学的変化には回復傾向が認められた。

以上より、NOAELは10mg/kg/日未満と判断された。

## (6) その他の毒性試験

### 1) 切歯及び爪への影響に対する回復性検討試験

ラット 4週間投与毒性試験で認められた切歯及び爪への影響の回復性を検討するため、ラット(SD系、雄5例/群)に本薬0(溶媒対照)、10、30及び300mg/kg/日が4週間経口投与された。対照群及び300mg/kg/日群には2、4、6及び10週間の休薬期間が設定された。投与期間終了時(試験29日)には、切歯の過成長及び爪の短小(本薬投与群)、病理組織検査では切歯の象牙質及びエナメル質の変性及び菲薄化、歯髄壊死等(30mg/kg/日以上)が認められた。本薬投与による切歯及び爪への影響は試験71日(休薬6週)まで認められたが、試験99日(休薬10週)には検出されなかった。

以上より、本薬投与による変化は10週間の休薬により回復することが確認された。

### 2) 不純物の毒性試験

遺伝毒性が予測される不純物 gsk002\* について、遺伝毒性試験が実施された。

gsk002\* は、*S. typhimurium* を用いた復帰突然変異試験では変異原性を示さなかったが、マウスリンフォーマ TK 試験及びマウス骨髄小核試験では陽性であった。マウスリンパ腫 L5178Y 細胞を用いた *in vitro* 小核試験では、gsk002\* によりキネトコア染色陽性の小核が増加したことから、gsk002\* による小核の増加は数的異常によるものと判断された。

「医薬品の残留溶媒ガイドラインについて」(平成10年3月30日付、医薬審第307号)のクラス2溶媒における曝露限度値の設定方法に基づき、マウス骨髄小核試験の無影響量(25mg/kg)から算出した gsk002\* のPDE(permitted daily exposure)は0.1mg/日であり、工程内管理により原薬中の gsk002\* 含量が0.1mg/日を超えないよう管理されていることから、当該不純物に関する安全性は担保されると判断された。

### 3) *in vitro* 光毒性試験

Balb/c 3T3 マウス線維芽細胞を用いた *in vitro* ニュートラルレッド取込み試験において、本薬処理群ではUVA(波長315~400nm)照射の有無に係らず、濃度依存的な細胞毒性が認められ、その程度も同等であったことから、本薬は光毒性を示さないと判断された。

## <審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、本薬に安全域は存在しないが、本薬の適応対象となる患者の疾患重篤性等を考慮すると、本薬の臨床使用は可能と判断した。ただし、新生児を用いた毒性試験において非可逆的な骨病変が認められていることから、本薬の小児への適用については注意が必要と考える。

## 肝臓への影響について

マウス 13 週間経口投与毒性試験において、1,000mg/kg/日投与群の雌で肝臓の増殖性変化（好酸性変異肝細胞巣及び肝細胞腺腫）（「＜提出された資料の概略＞（2）1）マウス 13 週間経口投与毒性試験」の項参照）が認められたことから、機構は、当該所見の発現機序及び本薬のがん原性の懸念について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

マウス 13 週間経口投与毒性試験では、1,000mg/kg/日群の雌 2 例に好酸性変異肝細胞巣、雌 1 例に肝細胞腺腫が観察され、同群では肝細胞肥大も認められた。マウスでは、肝細胞腫大又は肝細胞腺腫が持続的な肝酵素誘導により発現することが報告されている（Mutat Res 1991; 248: 271-90）。なお、肝細胞腺腫は変異肝細胞巣に続いて出現すること（最新毒性病理学 第 1 版（中山書店、1994 年））、及びげっ歯類では加齢に伴って観察されることも知られている（Histopathology of Preclinical Toxicity Studies 2nd edition (Elsevier Press 2000, Amsterdam, The Netherlands)）。マウスにおける本薬 1,000mg/kg/日投与時の AUC<sub>0-24</sub> は、14 日間経口投与用量設定試験（雄及び雌でそれぞれ 2,041 及び 2,453µg・h/mL）と比較して、13 週間経口投与毒性試験（雄及び雌でそれぞれ 932 及び 1,607µg・h/mL）で低値であったこと、及びマウス 13 週間経口投与毒性試験の病理組織検査で肝細胞肥大が認められたことを踏まえると、マウスでは長期投与により肝酵素誘導が生じていた可能性があり、肝臓における肝細胞腺腫は酵素誘導に関連した変化と考えられる。

一方、マウス以外のラット及びカンクイザルの毒性試験では本薬投与による明らかな CYP 誘導は認められていないこと（「(ii) ＜提出された資料の概略＞（5）2）酵素誘導」の項参照）、及び外国人癌患者における本薬反復投与時の薬物動態パラメータにも CYP 誘導を示唆する所見は認められていない（「4. (ii) ＜提出された資料の概略＞（3）4）各種 CYP 基質との薬物相互作用試験」の項参照）ことを踏まえると、ヒトにおいて本薬が当該機序によりがん原性を示す可能性は低いと考える。

なお、増殖性変化が生じる他の要因として、肝細胞の細胞減少又は壊死後の増生、並びに発がん性物質の曝露によるイニシエーション及びプロGRESSIONが想定される（最新毒性病理学 第 1 版（中山書店、1994 年））。しかしながら、げっ歯類を用いた本薬の毒性試験において肝細胞壊死を示す組織学的所見は観察されなかったこと、及び本薬の遺伝毒性試験成績はいずれも陰性であったことから、これらの機序により肝臓の増殖性変化が生じた可能性についても低いと考える。

機構は、申請者の回答を了承した。

#### 4. 臨床に関する資料

##### （i）生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

##### ＜提出された資料の概略＞

パゾパニブ塩酸塩（以下、「本薬」）の開発用製剤として、50、100、200、400 及び 500mg 錠があり、このうち国内第 I 相試験（VEG109693 試験）及び国際共同第 III 相試験（VEG110727 試験）では 200 及び 400mg 錠が使用され、また、海外第 II 相試験（VEG20002 試験）では 100 及び 500mg 錠が使用された。なお、治験では製造販売用製剤 200mg 錠は使用されていないものの、溶出試験法により、開発用製剤 200mg 錠と開発用製剤 400mg 錠、及び開発用製剤 200mg 錠と製造販売用製剤 200mg 錠は生物学的に同等であることが示されている。

##### （1）定量法

ヒト血漿中の本薬及び代謝物（M24（一酸化体）、M26（一酸化体）、M27（脱メチル体）及び M28（脱メチル体））の定量は、LC-MS/MS 法により行われ、定量下限は本薬では 10ng/mL（海外臨床試験）又は 100ng/mL（国内臨床試験）であり、代謝物では 50ng/mL であった。

##### （2）海外第 I 相試験（5.3.1.1.1/ref、5.3.1.1.2/ref：VEG10004 試験＜2007 年 7 月～2008 年 7 月＞）

固形癌患者を対象に  $^{14}\text{C}$  標識した本薬を経口投与（パート A）及び静脈内投与（パート B）したときの PK を検討する非盲検試験が実施された。

#### ①パート A

固形癌患者 3 例を対象に、第 1 期では初日に  $^{14}\text{C}$  標識した本薬 400mg を単回経口投与後、8 日目から 28 日目まで本薬 800mg 1 日 1 回（以下、「QD」）を反復経口投与し、第 2 期では投与初日から 28 日目まで本薬 800mg QD を反復経口投与し、マスバランスが検討された。なお、1 例では、投与開始から 48 時間後までに得られた血液検体を誤って凍結したため、血漿を得ることができなかったことから、血漿中放射能濃度は 2 例で評価された。

本薬は、いずれの採血時点においても血漿中及び血液中には主に未変化体として存在（血漿中総放射能の 86～95% 及び血液中総放射能の 79～89%）し、血漿中及び血液中の代謝物の放射能の割合はいずれも血漿中総放射能の 10% 未満であった。検討された 3 例では、投与後 168 時間までにそれぞれ投与放射能の 96.9、95.3 及び 62.4% が尿中（個別値：3.48、3.10 及び 1.32%）及び糞中（個別値：93.4、92.2 及び 61.1%）に排泄された。糞中には投与放射能の約 67% が未変化体として排泄され、代謝物として、投与放射能の約 6%、約 2% 及び約 3% がそれぞれ M24、M26 及び M8（カルボン酸体）として検出された。また、2 名の被験者における各採血時点での血漿中放射能に対する血液中放射能の比はそれぞれ 0.63～0.93 及び 0.59～0.83 であった。以上より、血液、血漿及び糞中の主成分は未変化体であること、放射能の主排泄経路は糞中排泄であること、並びに本薬の血球移行性は低いことが考えられる、と申請者は説明している。

#### ②パート B

固形癌患者 7 例を対象に、第 1 期では初日に本薬 5mg を単回静脈内投与後、3 日目（4/7 例）又は 5 日目（3/7 例）から 28 日目まで本薬 800mg QD を反復経口投与し、第 2 期では初日から 28 日目まで本薬 800mg QD を反復経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された。なお、1 例では、有害事象が発現したため本薬の投与が中止され、また、3 例では、最終定量時点から無限時間まで外挿して得られた  $\text{AUC}$  ( $\text{AUC}_{\text{extrap}}$ ) が  $\text{AUC}_{0-\infty}$  の 30% を超えたことを理由に、 $\text{CL}$ 、 $\text{V}_{\text{ss}}$  及び  $\text{F}$  算出から除外されたことから、PK パラメータは 7 例のうち 3 例で評価された。

静脈内投与後の本薬の  $t_{1/2}$ （中央値）は約 27.5 時間であった。また、各被験者の絶対的バイオアベイラビリティ（以下、「BA」）はそれぞれ 13.5、21.4 及び 38.9%、 $\text{CL}$  はそれぞれ 0.206、0.246 及び 0.347 L/h、 $\text{V}_{\text{ss}}$  はそれぞれ 11.1、9.15 及び 13.1 L であった。

以上より、①本薬は消化管から吸収された後、ほとんど代謝されず、初回通過効果の影響は小さいと考えられる、②放射能の尿中への排泄はわずかであったことから、腎機能の低下は本薬の曝露量に大きな影響を及ぼさないと考えられる、と申請者は説明している。

#### (3) 海外第 I 相試験 (5.3.1.1.3/ref、5.3.1.1.4/ref : VEG10005 試験<2006 年 9 月～2007 年 8 月>)

固形癌患者 35 例を対象に、本薬 800mg を食事の 1 時間以上前又は食後 2 時間以降の絶食下（投与法 A）、総カロリーの約 50% が脂肪由来の食事（以下、「高脂肪食」）摂取後（投与法 B）、及び総カロリーの約 5% が脂肪由来の食事（以下、「低脂肪食」）摂取後（投与法 C）に単回経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された。また、固形癌患者 9 例を対象に、初日及び 15 日目に本薬（粉碎錠及び末粉碎錠）400mg を経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された。なお、各試験は非盲検クロスオーバー試験として実施された。

投与法 A、B 及び C における PK パラメータは下表のとおりであった。また、投与法 A に対する投与法 B (B/A) 及び投与法 A に対する投与法 C (C/A) の  $\text{C}_{\text{max}}$  及び  $\text{AUC}_{0-28}$  の幾何最小二乗平均値の比を算出した。その結果、 $\text{C}_{\text{max}}$  及び  $\text{AUC}_{0-t}$  の幾何最小二乗平均値の比 [90% 信頼区間、以下、「CI」] は、B/A ではそれぞれ 2.34 [1.64, 3.35] 及び 2.08 [1.51, 2.87]、

C/A ではそれぞれ 1.92 [1.24, 2.98] 及び 2.10 [1.51, 2.91] であった。さらに、B/A 及び C/A における  $t_{\max}$  の差 (h) の中央値 [90%CI] を算出した結果、それぞれ 3.00 [0.02, 6.00] 及び 0.06 [-1.00, 1.22] であった。 $t_{1/2}$  は食事による影響を受けなかった。

以上より、絶食下投与と比較し、食後投与では本薬の曝露量が上昇すると考えられることから、本薬は少なくとも食事の 1 時間前又は 2 時間後に投与する必要があると考える。なお、食事内容 (低脂肪食又は高脂肪食) の違いにより、本薬の曝露量の変化割合に明確な差異は認められなかった、と申請者は説明している。

また、本試験は、開発用製剤 200 及び 400mg 錠を用いて外国人を対象に実施された試験であるものの、製剤組成及び溶出挙動に関する検討並びに国内外薬物動態の比較考察 (「(ii) <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」の項参照) を踏まえると、本試験の結果に基づき、製造販売用製剤の PK に及ぼす食事の影響について考察することは可能であり、製造販売用製剤は開発用製剤と同様に食事による影響を受けると考える、と申請者は説明している。

絶食下、高脂肪食摂取後又は低脂肪食摂取後における本薬の PK パラメータ

| 投与群                 |                   | n  | $C_{\max}$<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | $t_{\max}^*$<br>(h)               | $AUC_{0-24}$<br>( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ) | $t_{1/2}$<br>(h)             | $AUC_{0-t}$<br>( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ) |
|---------------------|-------------------|----|------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------|
| AB/BA <sup>*2</sup> | 絶食下 <sup>*4</sup> | 16 | 22.5<br>(40.8) <sup>*5</sup>       | 4.00<br>(2.0, 10.0) <sup>*5</sup> | 367<br>(39.5) <sup>*5</sup>                       | 30.4<br>(10.8) <sup>*6</sup> | 735<br>(47.5) <sup>*5</sup>                      |
|                     | 高脂肪食後             | 12 | 48.1<br>(50.9)                     | 6.04<br>(4.0, 24.0)               | 803<br>(53.2)                                     | 33.1<br>(8.4) <sup>*6</sup>  | 1,844<br>(47.6)                                  |
| AC/CA <sup>*3</sup> | 絶食下 <sup>*4</sup> | 13 | 18.5<br>(80.3) <sup>*5</sup>       | 4.00<br>(2.0, 23.8) <sup>*5</sup> | 292<br>(77.2) <sup>*5</sup>                       | 29.4<br>(25.1) <sup>*7</sup> | 609<br>(76.0) <sup>*5</sup>                      |
|                     | 低脂肪食後             | 12 | 38.8<br>(74.6)                     | 6.00<br>(3.0, 6.4)                | 566<br>(72.5)                                     | 28.4<br>(23.0) <sup>*8</sup> | 1,118<br>(64.2)                                  |

幾何平均値 (変動係数%)、\*1: 中央値 (範囲)、\*2: 投与方法 A と投与方法 B をクロスオーバーする投与群、\*3: 投与方法 A と投与方法 C をクロスオーバーする投与群、\*4: 本薬 800mg を食事の 1 時間以上前又は食後 2 時間以降に投与、\*5: n=12、\*6: n=3、\*7: n=6、\*8: n=7

また、粉碎錠及び未粉碎錠投与時の PK パラメータは下表のとおりであり、粉碎錠投与時に対する未粉碎錠投与時の  $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-72}$  の幾何最小二乗平均値の比 [90%CI] を算出した結果、それぞれ 2.09 [1.33, 3.26] 及び 1.46 [1.08, 1.97] であった。未粉碎錠投与時と比較して、粉碎錠投与時には本薬の経口 BA 及び吸収速度は上昇すると考えられ、本薬を粉碎して投与することは避けるべきである、と申請者は説明している。

粉碎後又は未粉碎した本薬の PK パラメータ

|      | $C_{\max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ ) | $t_{\max}^*$ (h) | $AUC_{0-72}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ) |
|------|---------------------------------|------------------|------------------------------------------------|
| 未粉碎錠 | 10.5 (64.6)                     | 4.05 (3.0, 6.0)  | 361 (72.5)                                     |
| 粉碎錠  | 22.0 (26.4)                     | 2.52 (2.0, 4.0)  | 651 (26.8)                                     |

幾何平均値 (変動係数%)、n=8、\*: 中央値 (範囲)

## <審査の概略>

### (1) 食事の影響について

機構は、本薬の PK が食事の影響を受けること (「<提出された資料の概略> (3) 海外第 I 相試験」の項参照) から、用法・用量において、本薬の投与時期と食事のタイミング等の規定を行う必要性について説明するように求め、申請者は以下のように回答した。

本薬の投与時期と食事の関係については、用法・用量に関連する使用上の注意の項に、食事の影響を避けるため、食事の 1 時間前から食後 2 時間までの間を避けて服用する旨を記載し、注意喚起を行っている。しかし、本薬の投与時期をより確実に注意喚起するために、用法・用量において本薬の投与時期と食事のタイミングに関する上記の旨を規定することに変更する。

機構は、回答を了承した。

## (2) 消化管内 pH の影響について

本薬の溶解特性として、pH1.0 緩衝液における溶解度は 1.41mg/mL、pH7.0 では  $3.61 \times 10^{-5}$  mg/mL、pH10.3 では  $2.38 \times 10^{-4}$  mg/mL と、中性からアルカリ性溶液において本薬はほとんど溶解せず、製剤の溶出試験においても pH6.8 の条件ではほとんど溶出しない（検出限界以下）ことが確認されている。また、PPK 解析において胃内 pH に影響を及ぼす薬剤との併用により本薬の PK が変化することが示唆されている（「(ii) <提出された資料の概略> (5) 母集団薬物動態 (PPK) 解析」の項参照）。

機構は、低胃酸症を有する患者やプロトンポンプ阻害剤等の薬剤投与により低胃酸状態にある患者では本薬の吸収が低下する可能性が考えられることから、当該集団に対する本薬投与時の注意喚起の必要性について説明するように求め、申請者は以下のように回答した。

PPK 解析の結果に加え、低胃酸状態にある患者における本薬の PK を検討した試験として、承認申請時に実施中であった固形癌患者を対象としたケトコナゾールとの薬物相互作用試験（VEG113971 試験）において、本薬とプロトンポンプ阻害剤であるエソメプラゾールマグネシウム水和物（以下、「エソメプラゾール」）との併用投与の検討の結果が得られた。当該試験成績の概略は、以下のとおりである。

外国人固形癌患者 12 例を対象に、本薬の PK に及ぼすエソメプラゾールの影響を検討する非盲検クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、本薬単独投与期では 800mg QD を 7 日間以上反復経口投与し、エソメプラゾール併用投与期では本薬 800mg 及びエソメプラゾール 40mg QD を、それぞれ朝及び晩に 4 日間反復経口投与し、5 日目に PK が評価された。本薬の PK パラメータは下表のとおりであり、単独投与時に対するエソメプラゾール併用投与時の本薬の AUC<sub>0-24</sub> 及び C<sub>max</sub> の幾何最小二乗平均値の比[90%CI]を算出した結果、それぞれ 0.60 [0.52, 0.70] 及び 0.58 [0.50, 0.67] であった。

本薬単独又はエソメプラゾール併用投与時の本薬の PK パラメータ

|            | C <sub>max</sub><br>(µg/mL) | t <sub>max</sub><br>(h) | AUC <sub>0-24</sub><br>(µg·h/mL) | C <sub>24</sub><br>(µg/mL) |
|------------|-----------------------------|-------------------------|----------------------------------|----------------------------|
| 本薬単独       | 48.9 [39.5, 60.6]           | 3.0 (1.9, 7.8)          | 848 [660, 1,090]                 | 27.2 [20.4, 36.4]          |
| エソメプラゾール併用 | 28.4 [23.8, 33.9]           | 3.9 (1.0, 24.8)         | 512 [418, 627]                   | 17.3 [12.6, 23.7]          |

幾何平均値 [95%CI]、n=12、\*：中央値（範囲）

以上より、制酸剤投与等により低胃酸状態にある患者に対して本薬を投与する場合、本薬の曝露量が低下する可能性があることから、本薬と制酸剤との併用は避ける必要がある旨を新たに注意喚起すると申請者は説明している。

機構は、回答を了承した。ただし、本薬の PK が消化管 pH の影響に関する注意喚起を行う際には、VEG113971 試験結果に加えて、日本人高齢者では一般的に欧米人と比較して低胃酸状態にある人の割合が高い傾向にあることも踏まえ、適切に情報提供する必要があると考える。

## (ii) 臨床薬理試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

健康成人及びがん患者における本薬の PK は、単独投与時、ラパチニブトシル酸塩水和物（以下、「ラパチニブ」）併用投与時、パクリタキセル併用投与時、並びに CYP3A4 阻害剤又は誘導剤併用投与時について検討された。

## (1) 健康成人

### 海外第 I 相試験 (5.3.3.1.1/ref : MD1103367 試験<20■年■月~20■年■月>)

55 歳以上の健康成人 9 例を対象に、プラセボ又は本薬 100mg QD を 14 日間反復経口投与

し、プラセボを対照として本薬の PK を検討する単盲検無作為化並行群間比較試験が実施された。本薬を投与した 5/6 例に本薬と関連性のある有害事象が認められ、このうち 3 例に正常値上限の 3 倍超の血漿アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）増加が認められたことから、本試験は早期中止された。なお、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

治験中止までに得られた本薬の PK パラメータは下表のとおりであった。

本薬の PK パラメータ

| 被験者番号 | 測定日<br>(日) | C <sub>max</sub><br>(μg/mL) | t <sub>max</sub><br>(h) | AUC <sub>0-t</sub><br>(μg·h/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(h) |
|-------|------------|-----------------------------|-------------------------|---------------------------------|-------------------------|
| 1101  | 1          | 1.02                        | 4                       | 18.9                            | 27.8                    |
| 1102  | 1          | 8.98                        | 3                       | 137.8                           | 18.6                    |
| 1104  | 1          | 6.19                        | 4                       | 111.5                           | 47.8                    |
| 1105  | 1          | 0.87                        | 2                       | 11.0                            | 17.4                    |
| 1106  | 1          | 8.44                        | 4                       | 134.1                           | 25.2                    |
|       | 14         | 9.63                        | 1                       | 190.4                           | —                       |
| 1108  | 1          | 0.97                        | 8                       | 17.2                            | 27.0                    |

個別値

## (2) がん患者

### 1) 国内第 I 相試験 (5.3.5.2.2 : VEG109693 試験<2007 年 9 月～2010 年 8 月>)

固形癌患者を対象に、本薬単独投与又は本薬とラパチニブを併用投与し、本薬、代謝物及びラパチニブの PK を検討する非盲検試験が実施された。なお、本試験は、パート A 及びパート B (増量期及び PK 期) から構成された。

#### ①パート A

固形癌患者 13 例を対象に、本薬 400～1,000mg QD を 22 日間反復経口投与し、本薬及び代謝物 (M24、M26、M27 及び M28) の血漿中濃度が検討された (下表)。本薬及び代謝物の血漿中濃度は、いずれも個体間変動が大きかった。また、未変化体に対する代謝物の割合はいずれも 5%以下であった。本薬の投与量と投与 1 日目の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24</sub> との間に用量比例性は認められなかったものの、これは本薬の溶解度が低いことによる消化管吸収の飽和に起因するものである、と申請者は説明している。

単独投与時の本薬の PK パラメータ

| 投与群                     | n | 測定日   | C <sub>max</sub><br>(μg/mL) | t <sub>max</sub> <sup>*1</sup><br>(h) | AUC <sub>0-24</sub><br>(μg·h/mL) | AUC <sub>0-∞</sub><br>(μg·h/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(h) | C <sub>24</sub><br>(μg/mL) |
|-------------------------|---|-------|-----------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|-------------------------|----------------------------|
| 400/800mg <sup>*2</sup> | 3 | 1 日目  | 25.1 (34.0)                 | 4.00 (3.00, 23.7)                     | 402 (17.7)                       | 1,224 (10.8)                    | 28.4 (35.9)             | 14.8 (12.7)                |
|                         |   | 22 日目 | 55.8 (35.2)                 | 2.50 (2.00, 3.00)                     | 962 (46.3)                       | —                               | 40.1 (67.2)             | 34.6 (47.2)                |
| 800mg                   | 7 | 1 日目  | 22.9 (69.5)                 | 2.98 (1.97, 5.95)                     | 325 (76.7)                       | 864 (95.2)                      | 42.5 (31.6)             | 9.1 (90.1)                 |
|                         |   | 22 日目 | 40.6 (47.7)                 | 2.52 (1.92, 3.97)                     | 677 (45.5)                       | —                               | 37.8 (47.2)             | 22.0 (48.4)                |
| 1,000mg                 | 3 | 1 日目  | 21.3 (118.1)                | 3.00 (2.97, 3.00)                     | 305 (128.6)                      | 714 (148)                       | 33.0 (23.8)             | 8.5 (139.6)                |
|                         |   | 22 日目 | 53.9 (55.4)                 | 4.00 (3.00, 4.05)                     | 759 (63.8)                       | —                               | 21.4 (60.7)             | 21.1 (80.5)                |

幾何平均値 (変動係数%)、\*1: 中央値 (範囲)、\*2: 1 日目に 400mg を投与し、2 日目以降は 800mg を投与

#### ②パート B (増量期及び PK 期)

増量期では、固形癌患者 10 例を対象に、本薬 400 又は 800mg とラパチニブ 1,000 又は 1,500mg を併用投与し、本薬及びラパチニブの血漿中濃度が検討された (下表)。本薬及びラパチニブの血漿中濃度の個体間変動は大きく、投与 1 及び 22 日目のいずれにおいても、本薬及びラパチニブの投与量と AUC<sub>0-24</sub> 及び C<sub>max</sub> との間に用量相関性は認められず、また、用量に依存した併用薬の PK に対する影響も認められなかった。

ラパチニブ併用投与時の本薬の PK パラメータ

|                           | 測定日   | n | C <sub>max</sub><br>(μg/mL) | t <sub>max</sub> <sup>*</sup><br>(h) | AUC <sub>0-24</sub><br>(μg・h/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(h) | C <sub>24</sub><br>(μg/mL) |
|---------------------------|-------|---|-----------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|-------------------------|----------------------------|
| 本薬 400mg<br>ラパチニブ 1,000mg | 1 日目  | 4 | 46.4 (10.1)                 | 5.03 (3.03, 8.00)                    | 755 (15.0)                       | 30.1 (21.5)             | 26.8 (17.9)                |
|                           | 22 日目 |   | 57.9 (18.6)                 | 4.05 (3.98, 8.00)                    | 988 (33.2)                       | 35.7 (26.2)             | 34.8 (27.6)                |
| 本薬 800mg<br>ラパチニブ 1,000mg | 1 日目  | 3 | 48.9 (51.1)                 | 6.00 (3.98, 7.98)                    | 853 (53.8)                       | 33.7 (48.3)             | 31.0 (37.5)                |
|                           | 22 日目 |   | 55.6 (7.3)                  | 3.00 (0.48, 6.15)                    | 1141 (18.4)                      | 66.7 (143.3)            | 41.9 (28.5)                |
| 本薬 400mg<br>ラパチニブ 1,500mg | 1 日目  | 3 | 31.7 (68.6)                 | 4.00 (2.95, 4.03)                    | 524 (66.6)                       | 29.3 (24.8)             | 17.6 (61.2)                |
|                           | 22 日目 |   | 51.7 (69.8)                 | 3.95 (3.00, 7.98)                    | 1,004 (65.6)                     | 41.2 (30.4)             | 35.2 (65.2)                |

幾何平均値 (変動係数%)、\* : 中央値 (範囲)

PK 期では、固形癌患者 7 例を対象に、投与開始から 15 日目までは本薬 600mg 又はラパチニブ 1,250mg の単独投与、16~37 日目は本薬 600mg とラパチニブ 1,250mg の併用投与を行い、本薬、代謝物 (M24、M26 及び M27) 及びラパチニブの血漿中濃度が検討された (下表)。本薬と代謝物の血漿中濃度はいずれも個体間変動が大きかった。単独投与時に対する併用投与時の本薬の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24</sub> の幾何最小二乗平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.684 [0.270, 1.732] 及び 0.766 [0.327, 1.793] であった。

単独又はラパチニブ併用投与時の本薬の PK パラメータ

|         | 測定日   | n | C <sub>max</sub><br>(μg/mL) | t <sub>max</sub> <sup>*</sup><br>(h) | AUC <sub>0-24</sub><br>(μg・h/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(h) | C <sub>24</sub><br>(μg/mL) |
|---------|-------|---|-----------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|-------------------------|----------------------------|
| 本薬単独    | 15 日目 | 3 | 79.6 (10.3)                 | 3.00 (3.00, 3.98)                    | 1,331 (13.8)                     | 42.2 (62.9)             | 45.1 (4.2)                 |
| ラパチニブ併用 | 37 日目 | 6 | 63.5 (40.6)                 | 3.00 (2.95, 5.93)                    | 1,189 (37.1)                     | 51.9 (69.8)             | 43.0 (38.4)                |

幾何平均値 (変動係数%)、\* : 中央値 (範囲)

## 2) 海外第 I 相試験 (5.3.5.2.3/ref : VEG10003 試験<2002 年 12 月~2006 年 9 月>)

固形癌患者 63 例を対象に、本薬 50~2,000mg QD、300 又は 400mg 1 日 2 回 (以下、「BID」)、及び 50 又は 100mg 週 3 回 (以下、「TIW」) により反復経口投与したときの PK を検討する非盲検試験が実施された。検討された用量範囲において、投与 1 日目における本薬の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24</sub> は概ね投与量の増加に伴い上昇し、2,000mg 投与群で最も高値を示したが、C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24</sub> は用量比を下回って上昇した。t<sub>max</sub> (中央値) は 2.0~4.0 時間、t<sub>1/2</sub> (平均値) は 18.1~52.3 時間であった。また、検討されたいずれの用法・用量においても、投与 22 日目における本薬の AUC<sub>0-24</sub> は投与初日と比較して上昇したことから、反復投与により本薬の血漿中濃度は蓄積すると考えられた。本薬 800mg 以上の用量を QD 反復投与した場合、明らかな曝露量の上昇は認められなかった。

## 3) 海外第 II 相試験 (5.3.5.2.1 : VEG20002 試験<2005 年 10 月~実施中 [データカットオフ : 20 年 月 日] >)

悪性軟部腫瘍患者 142 例を対象に、本薬 800mg QD を反復経口投与する非盲検試験が実施された。投与 29、57 及び 85 日目における投与前の血漿中本薬濃度 (算術平均) は、それぞれ 37.1、36.1 及び 36.0 μg/mL であり、投与日数に係らず同程度であった。

## 4) 海外第 II 相試験 (5.3.3.2.1/ref : VEG20006 試験<2005 年 1 月~2006 年 12 月>)

多発性骨髄腫患者 21 例 (PK 解析対象は 15 例) を対象に、本薬 800mg QD を反復経口投与する非盲検試験が実施された。本薬の AUC<sub>0-24</sub>、C<sub>max</sub> 及び C<sub>24</sub> の幾何平均値は、それぞれ 487 μg・h/mL、27.5 μg/mL 及び 17.1 μg/mL であった。本薬の C<sub>24</sub> は VEG10003 試験において、臨床効果との関連が認められた血漿中濃度 (15 μg/mL) を上回っていたものの、本試験において多発性骨髄腫患者に対する本薬の有効性は認められなかった。

### (3) 薬物相互作用試験

#### 1) ケトコナゾールとの薬物相互作用試験 (5.3.3.4.1/ref : VEG113971 試験<20 年 月~



## 20 年 月 >)

外国人の固形癌患者 21 例を対象に、本薬の PK に及ぼすケトコナゾール（CYP3A4 及び P-gp の強力な阻害剤）の影響を検討する非盲検クロスオーバー試験が実施された。本薬単独投与期では、本薬 400mg QD を 7 日間以上反復経口投与、ケトコナゾール併用投与期では本薬 400mg 及びケトコナゾール 400mg QD を 5 日間反復経口投与した。PK パラメータは下表のとおりであり、単独投与時に対するケトコナゾール併用投与時の本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  の幾何最小二乗平均平均値の比 [90%CI] を算出した結果、それぞれ 1.45 [1.14, 1.86] 及び 1.66 [1.39, 1.99] であった。

以上より、本薬の曝露量はケトコナゾールとの併用投与により上昇すると考えられることから、本薬は CYP3A4 及び P-gp の強力な阻害剤（ケトコナゾール、リトナビル及びクラリスロマイシン）との併用を避ける必要があると考える、と申請者は説明している。

単独又はケトコナゾール併用投与時の本薬の PK パラメータ

|           | n  | $C_{max}$<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | $t_{max}$<br>(h) | $AUC_{0-24}$<br>( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ) | $C_{24}$<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) |
|-----------|----|-----------------------------------|------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------|
| 本薬単独      | 21 | 40.7 [32.8, 50.6]                 | 3.98 (2.0, 24.0) | 786 [632, 976]                                    | 26.9 [21.5, 33.6]                |
| ケトコナゾール併用 | 16 | 59.2 [45.1, 77.6]                 | 3.48 (2.0, 23.9) | 1,300 [1,030, 1,620]                              | 48.7 [36.5, 65.0]                |

幾何平均値 [95%CI]、\*：中央値（範囲）

## 2) ラパチニブとの薬物相互作用試験 (5.3.3.4.2/ref : VEG10006 試験<2004 年 9 月~2007 年 8 月>)

外国人の固形癌患者 75 例を対象に、本薬及びラパチニブを併用投与する非盲検試験が実施された。なお、本試験は用量漸増期及び継続期から構成された。

用量漸増期では、本薬 200~800mg とラパチニブ 750~1,500mg QD が 22 日間併用投与された。用量漸増期において至適用量を決定することはできなかったが、本薬とラパチニブの併用投与の安全性、忍容性及び薬物動態学的相互作用をさらに検討するため、継続期では、本薬 400 又は 800mg 若しくはラパチニブ 1,000 又は 1,500mg QD が 15 日間単独投与され、16~37 日目は本薬 400mg とラパチニブ 1,000mg 又は本薬 800mg とラパチニブ 1,500mg が併用投与された。本薬及びラパチニブの PK パラメータは下表のとおりであり、本薬 400mg 及びラパチニブ 1,000mg 併用投与時における本薬の PK にはラパチニブによる明確な影響は認められなかった。一方、本薬 800mg 及びラパチニブ 1,500mg 併用投与時では、本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  は単独投与時と比較してそれぞれ約 50%及び約 60%上昇した。また、ラパチニブの PK に対して本薬は明確な影響を及ぼさなかった。

以上より、ラパチニブが CYP3A4、P-gp 及び BCRP の基質であるとともに、これらに対する弱い阻害作用を有すること（「平成 21 年 2 月 9 日付審査報告書 タイケルブ錠 250mg」参照）を踏まえ、本薬とラパチニブとの併用により、本薬の曝露量は上昇する可能性がある、と申請者は説明している。

本薬の PK パラメータ

|             | 測定日                       | n | $C_{max}$<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | $t_{max}$<br>(h)     | $AUC_{0-24}$<br>( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ) | $AUC_{0-t}$<br>( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ) |
|-------------|---------------------------|---|-----------------------------------|----------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 本薬<br>400mg | 15 日目<br>本薬単独             | 9 | 34.9<br>[22.4, 54.3]              | 4.00<br>(1.50, 7.80) | 614<br>[382, 986]                                 | 616<br>[383, 990]                                |
|             | 37 日目<br>ラパチニブ 1,000mg 併用 | 7 | 37.7<br>[25.4, 55.9]              | 3.00<br>(1.00, 8.00) | 616<br>[379, 1,000]                               | 719<br>[472, 1,093]                              |
| 本薬<br>800mg | 15 日目<br>本薬単独             | 5 | 34.4<br>[19.4, 61.1]              | 3.96<br>(1.6, 4.2)   | 567<br>[276, 1,160]                               | 615<br>[345, 1,100]                              |
|             | 37 日目<br>ラパチニブ 1,500mg 併用 | 6 | 52.0<br>[38.1, 71.0]              | 3.58<br>(1.5, 6.8)   | 975<br>[736, 1,290]                               | 976<br>[737, 1,290]                              |

幾何平均値 [95%CI]、\*：中央値（範囲）

ラパチニブの PK パラメータ

|                  | 測定日                     | n | C <sub>max</sub><br>(μg/mL) | t <sub>max</sub> <sup>*1</sup><br>(h) | AUC <sub>0-24</sub><br>(μg・h/mL)   | AUC <sub>0-t</sub><br>(μg・h/mL) |
|------------------|-------------------------|---|-----------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|
| ラパチニブ<br>1,000mg | 15 日目<br>ラパチニブ単独投与      | 4 | 1.60<br>[0.610, 4.19]       | 3.39<br>(0.4, 6.4)                    | 19.5<br>[7.13, 53.5]               | 19.5<br>[7.14, 53.4]            |
|                  | 37 日目<br>本薬 400mg と併用投与 | 4 | 1.72<br>[0.609, 4.85]       | 3.78<br>(1.1, 6.5)                    | 22.6<br>[8.80, 58.3]               | 22.7<br>[8.82, 58.2]            |
| ラパチニブ<br>1,500mg | 15 日目<br>ラパチニブ単独投与      | 4 | 2.19<br>[0.893, 5.38]       | 5.53<br>(2.4, 8.6)                    | 26.9 <sup>*2</sup><br>[9.82, 73.7] | 33.9<br>[13.7, 84.1]            |
|                  | 37 日目<br>本薬 800mg と併用投与 | 4 | 1.51<br>[0.713, 3.19]       | 5.85<br>(1.0, 10.7)                   | 21.4 <sup>*2</sup><br>[4.93, 92.6] | 23.6<br>[10.3, 54.2]            |

幾何平均値 [95%CI]、\*1：中央値（範囲）、\*2：n=3

### 3) ラパチニブ及び CYP 誘導作用を有する抗てんかん薬との薬物相互作用試験 (5.3.3.4.5/ref：VEG102857 試験<2006 年 12 月～2009 年 12 月>)

酵素誘導作用を有する抗てんかん薬を投与中であった外国人の再発悪性神経膠腫患者 34 例を対象に、本薬とラパチニブを併用投与する非盲検試験が実施され、本薬の PK に及ぼす CYP 誘導剤の影響が検討された。本薬 800mg 及びラパチニブ 1,500mg QD を反復経口投与したときの本薬の AUC<sub>0-24</sub>、C<sub>max</sub> 及び C<sub>24</sub> の幾何平均値は、それぞれ 449μg・h/mL、33.6μg/mL 及び 8.74μg/mL であり、ラパチニブとの併用投与試験である VEG10006 試験の結果（「<提出された資料の概略> (3) 2) ラパチニブとの薬物相互作用試験」の項参照）と比較して、それぞれ約 54%、約 35%及び約 74%低下した。

以上より、強力な CYP3A4 誘導剤との併用により本薬の曝露量は低下する可能性がある、と申請者は説明している。

### 4) 各種 CYP 基質との薬物相互作用試験 (5.3.3.4.3/ref：VEG10007 試験<2006 年 7 月～2008 年 2 月>)

外国人の固形癌患者 24 例を対象に、各種 CYP 基質の PK に及ぼす本薬の影響が非盲検試験にて検討された。用法・用量は、ミダゾラム (CYP3A4 の基質) 3mg を 1 及び 23 日目に経口投与、並びにカフェイン 200mg (CYP1A2 の基質)、オメプラゾール 40mg (CYP2C19 の基質)、デキストロメトルフエン臭化水素酸塩水和物 (以下、「デキストロメトルフエン」) 30mg (CYP2D6 の基質) 及びワルファリンカリウム (以下、「ワルファリン」) 10mg (CYP2C9 の基質) の混合溶液を 2 及び 24 日目に経口投与し、6 日目から本薬 800mg QD を反復経口投与することとされた。なお、ミダゾラム、カフェイン、オメプラゾール及びデキストロメトルフエンの同時投与により薬物動態学的及び薬力学的相互作用は起こらないことが報告されていること (Clin Pharmacol Ther 2000; 68: 375-83)、及びワルファリンが CYP2C9 以外の CYP を阻害又は誘導するとの知見はないことから、各種 CYP 基質間で薬物動態学的相互作用が起こる可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

単独投与時に対する本薬併用投与時の各基質の 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り、本薬は CYP1A2 及び 2C9 基質の PK に明確な影響を及ぼさなかった。一方、ミダゾラムについては、本薬との併用により AUC 及び C<sub>max</sub> が単独投与時と比較して約 30%上昇し、また、デキストロメトルフエンについては、尿中デキストロメトルフエン/1-デキストルフエン比が 33～64%増加したことから、本薬は CYP3A4 及び 2D6 を弱く阻害すると考えられる、と申請者は説明している。また、オメプラゾールの曝露量が本薬との併用により低下する傾向が認められたものの、代謝物である 5-ヒドロキシオメプラゾールの曝露量が上昇する傾向は認められていないことから、オメプラゾールの曝露量の低下は偶発的なものであり、本薬は CYP2C19 に明確な影響を及ぼさないと考える、と申請者は説明している。

単独投与時と本薬併用投与時の各基質の PK パラメータの比較

|                                              | n            | 幾何最小二乗平均値の比*<br>[90%CI] |
|----------------------------------------------|--------------|-------------------------|
| ミダゾラム (CYP3A4 基質)                            |              |                         |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)                     | 21           | 1.29 [1.12, 1.49]       |
| AUC <sub>0-t</sub> (ng·h/mL)                 | 21           | 1.35 [1.18, 1.54]       |
| AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)                 | 14           | 1.32 [1.11, 1.57]       |
| S-ワルファリン (CYP2C9 基質)                         |              |                         |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)                     | 19           | 1.03 [0.88, 1.20]       |
| AUC <sub>0-t</sub> (ng·h/mL)                 | 19           | 0.93 [0.84, 1.03]       |
| AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)                 | 9            | 0.82 [0.64, 1.06]       |
| オメプラゾール (CYP2C19 基質)                         |              |                         |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)                     | 20           | 0.84 [0.59, 1.21]       |
| AUC <sub>0-t</sub> (ng·h/mL)                 | 19           | 0.81 [0.59, 1.12]       |
| AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)                 | 9            | 0.65 [0.50, 0.84]       |
| オメプラゾールに対する 5-ヒドロキシオメプラゾールの血漿中濃度比 (投与 2 時間後) | 12           | 0.92 [0.61, 1.37]       |
| カフェイン (CYP1A2 基質)                            |              |                         |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)                     | 20           | 0.98 [0.76, 1.26]       |
| AUC <sub>0-10</sub> (ng·h/mL)                | 20           | 1.00 [0.77, 1.30]       |
| カフェインに対するパラキサンチンの血漿中濃度比 (投与 3 時間後)           | 20           | 0.97 [0.82, 1.16]       |
| カフェインに対するパラキサンチンの AUC <sub>0-10</sub> 比      | 19           | 0.84 [0.71, 0.99]       |
| デキストロメトルフアン (CYP2D6 基質)                      |              |                         |
| デキストロメトルフアンに対する 1-デキストルフアンの尿中濃度比             | 投与後 0～4 時間   | 16 1.33 [0.99, 1.77]    |
|                                              | 投与後 4～8 時間   | 15 1.64 [1.16, 2.32]    |
|                                              | 投与後 8～10 時間  | 17 1.62 [1.13, 2.34]    |
|                                              | 投与後 10～24 時間 | 17 1.45 [1.02, 2.07]    |

\*: 単独投与時に対する本薬併用投与時の各基質の PK パラメータの幾何最小二乗平均値の比

#### 5) パクリタキセルとの薬物相互作用試験 (5.3.3.4.4/ref : VEG105427 試験<2004 年 12 月～2008 年 5 月>)

外国人の固形癌患者 26 例を対象に、パクリタキセルの PK に及ぼす本薬の影響が非盲検試験にて検討された。用法・用量は、パクリタキセル 15～80mg/m<sup>2</sup>を 1、8 及び 15 日目に静脈内投与、2 日目から本薬 400 又は 800mg QD を反復経口投与することとされた。パクリタキセル 80mg/m<sup>2</sup>と本薬 800mg を併用投与したときのパクリタキセルの PK パラメータは下表のとおりであり、単独投与時と比較して、パクリタキセルの AUC<sub>0-∞</sub>及び C<sub>max</sub> (投与 15 日目) は、本薬併用投与によりそれぞれ約 26%及び約 36%増加した。また、単独投与時 (投与 1 日目) に対する本薬併用投与時 (投与 15 日目) のパクリタキセルの C<sub>max</sub> 及び CL の幾何最小二乗平均値の比 [90%CI] を算出した結果、それぞれ 1.31 [1.03, 1.67] 及び 0.86 [0.72, 1.02] であったことから、パクリタキセルの曝露量は本薬との併用により上昇すると考える、と申請者は説明している。

パクリタキセルの PK パラメータ

| 測定日              | n  | C <sub>max</sub><br>(µg/mL) | AUC <sub>0-6</sub><br>(µg·h/mL) | AUC <sub>0-∞</sub><br>(µg·h/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(h) |
|------------------|----|-----------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------|
| 1 日目 (パクリタキセル単独) | 16 | 2.38 (25)                   | 2.86 (22)                       | 3.88 (23)                       | 10.3 (16)               |
| 8 日目 (本薬併用)      | 14 | 2.73 (39)                   | 4.02 (35)                       | —                               | —                       |
| 15 日目 (本薬併用)     | 12 | 3.23 (39)                   | 3.74 (38)                       | 4.89 (41)                       | 11.1 (12)               |

幾何平均値 (変動係数%)

#### (4) 薬力学に関する検討

申請者は、非臨床における血管内皮増殖因子受容体 (以下、「VEGFR」) -2 のリン酸化阻害作用に関する検討結果 (「3. (i) <提出された資料の概略> (1) 2) i) リン酸化阻

害作用」の項参照)、及び以下の検討結果を踏まえ、臨床使用時における本薬の標的血漿中濃度は15～20 $\mu\text{g/mL}$ であると考え、と説明している。

#### 1) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.4.2.1/ref : VEG102616 試験<2005年10月～2008年3月>)

腎臓明細胞癌患者 225 例を対象に、プラセボを対照とした非盲検無作為化治療中止デザインによる第Ⅱ相試験が実施され、本薬 800mg QD を反復経口投与したときの PK 及び薬力学が検討された。投与 4、8 及び 12 週目における本薬の  $C_{24}$  (平均値) は、それぞれ 28.8、29.8 及び 30.7 $\text{ng/mL}$  であった。 $E_{\max}$  モデルを用いた解析により、投与 4 週目における本薬の  $C_{24}$  と血漿中可溶性 VEGFR (以下、「sVEGFR」) -2 濃度のベースライン時からの変化率との間に関連が認められ、血漿中 sVEGFR-2 濃度は血漿中本薬濃度の上昇に伴い減少し、 $EC_{50}$  は 21.3 $\mu\text{g/mL}$  であった。しかしながら、本薬の曝露量と血漿中 sVEGFR-2 濃度の変化率との相関は弱かった ( $r^2=0.27$ ) ことから、血漿中 sVEGFR-2 濃度の減少量と本薬の有効性との関連に関する検討は実施していない、と申請者は説明している。

また、白人において、UGT1A1 遺伝子型 (TA 反復配列数) と投与期間中の総ビリルビン値の最高値との間に統計学的に有意な関連が認められたことから、UGT1A1 遺伝子の TA7/TA7 遺伝子型 (UGT1A1\*28/\*28) を有する白人患者では、当該遺伝子型を有さない患者と比較して、パゾパニブ誘発性の高ビリルビン血症を発症する可能性が高いことが示唆された。なお、白人以外の人種については症例数が不足しており評価が困難であった、と申請者は説明している。

#### 2) 曝露量と血圧の変動及び有効性との関係に関する検討

外国人の固形癌患者を対象に実施された VEG10003 試験 (「(2) 2) 海外第Ⅰ相試験」の項参照) において、本薬の曝露量と血圧の変動及び有効性との関係が検討された。ロジスティック回帰モデルを用いた解析から、50%の患者が高血圧\*を発現する可能性のある本薬の  $C_{24}$  は約 15 $\mu\text{g/mL}$  と考えられた。さらに、本試験において、腎細胞癌患者 10 例を対象に本薬の有効性を検討した結果、部分奏効 (以下、「PR」) 又は安定 (以下、「SD」) 症例の 5/6 例では本薬の  $C_{24}$  は 15 $\mu\text{g/mL}$  以上であった。一方、進行 (以下、「PD」) 症例 4 例では、 $C_{24}$  はいずれの症例においても 15 $\mu\text{g/mL}$  未満であった。

\*: 平均動脈圧がベースライン時から3回以上にわたり 15mmHg 以上上昇した被験者又は降圧剤の追加又は増量を行った被験者

また、外国人の悪性軟部腫瘍患者を対象に実施された VEG20002 試験において、本薬の  $C_{24}$  と無増悪生存期間との関係が検討された結果 (PK 解析対象は 84 例)、明確な関係は認められなかった。

#### 3) 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関係に関する検討 (5.3.4.2.2/ref : VEG111485 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>)

外国人の固形癌患者 96 例を対象に、本薬の心伝導系 (QT/QTc 間隔) に及ぼす影響についてプラセボ及びモキシフロキサシンを対照とした二重盲検無作為化試験が実施された。混合効果モデルを用いた解析から、QTcF (時間を一致させたプラセボで補正した値) のベースライン値からの平均変化量と、本薬及び本薬の代謝物 (M24、M26 及び M27) の血漿中濃度との間に相関は認められなかった。また、事後解析の結果から、本薬投与時の個体ごとに心拍数で補正した QT 間隔 (QTci) の変化は小さいこと、及び QTc の外れ値を示した患者に異常な臨床所見は認められなかったことから、本薬は臨床的に意義のある QTc 間隔の延長作用を示さないと考えられる、と申請者は説明している。

#### 4) 曝露量と肝機能検査値の変動との関係に関する検討

外国人のがん患者 (計 344 例) を対象に実施された臨床試験 (VEG10003、VEG10007、VEG20006、VEG105192 及び VEG102616) を基に、本薬の曝露量と肝機能検査値 (ALT、

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）、アルカリホスファターゼ（以下、「ALP」）及びビリルビン）の変動との関係が検討された。ロジスティック回帰モデルを用いた解析の結果、定常状態における本薬の  $C_{24}$  と ALT が正常値上限の 3 倍以上に上昇する確率との間に関連性が認められた。また、観察された血漿中本薬濃度の範囲では、ALT 値が正常範囲の 3 倍以上に上昇した被験者の割合は最大で約 26%であった。一方、本薬の  $C_{24}$  と AST、ALP 又はビリルビンの最高値との間に明確な関連性は認められなかった。

#### （5）母集団薬物動態（PPK）解析

健康成人及びがん患者（計 408 例）を対象に実施された海外第 I 相試験（VEG10003 試験、VEG10005 試験、VEG10006 試験、VEG10007 試験及び MD1103367 試験）、海外第 II 相試験（VEG102616 試験及び VEG20006 試験）並びに海外第 III 相試験（VEG105192 試験）を基に、NONMEM version 6.0（GloboMax 社）を用いて PPK 解析が実施された。被験者背景の内訳は、性別は男性及び女性がそれぞれ 258 及び 150 例、人種は白人、アジア人、黒人及びその他がそれぞれ 325、67、10 及び 6 例、年齢は 23～81 歳、体重は 38.7～147kg、ベースラインのクレアチニンクリアランスは 30.8～150mL/min であった。本薬の PK は一次吸収を伴う 1-コンパートメントモデルで記述された。

申請者は、本 PPK 解析結果について、以下のように説明している。

- 最終モデルから推定された本薬の CL、V/F 及び F は、VEG10004 試験の結果（「(i) <提出された資料の概略> (2) 海外第 I 相試験」の項参照）と同程度であった。
- 相対的 BA は、800mg 投与時と比較して 400mg 投与時に 40%高値を示すことが推定された。
- 絶食下投与と比較して、食後投与では本薬の BA が 2.6 倍に増加すると推定され、当該結果は VEG10005 試験の結果（「(i) <提出された資料の概略> (3) 海外第 I 相試験」の項参照）と同様の結果であった。
- 胃内 pH を上昇させる薬剤との併用により、本薬の BA は増加することが推定され、当該結果は、エソメプラゾールとの併用投与試験の結果（「(i) <審査の概略> (2) 消化管内 pH の影響について」の項参照）と異なる傾向を示した。当該差異が生じた要因として、PPK 解析に用いられた臨床試験では、 $H_2$  受容体阻害剤、プロトンポンプ阻害剤等の胃内 pH を上昇させる様々な薬剤が使用されたこと、並びにパゾパニブ及び制酸剤の服用時期が規定されていなかったことに起因するものであると考えられた。
- ラパチニブとの併用により本薬の CL は 36%低下することが推定され、当該結果は VEG10006 試験の結果（「(3) 2) ラパチニブとの薬物相互作用試験」の項参照）と同様の結果であった。
- ECOG スコアが 1 の患者では、ECOG スコアが 0 の患者と比較して、本薬の CL が約 18%高いことが推定された。
- 年齢、体重、性別、人種及びクレアチニンクリアランスは、本薬の PK パラメータの有意な共変量ではなかった。
- CYP3A4 阻害剤又は誘導剤を併用投与した被験者は少数例（それぞれ 4 及び 2 例）であったことから、これらの作用を有する薬剤が本薬の PK に及ぼす影響を評価するにはデータが不十分であった。

#### （6）肝機能低下患者を対象とした海外第 I 相試験（5.3.3.3.1/ref : NCI-8063（VEG110827）試験<20■年■月～20■年■月>）

肝機能障害を有する固形癌患者 98 例（PK 解析対象は 69 例）を対象に、本薬の PK に及ぼす肝機能低下の影響が検討された。用法・用量は、肝機能正常者には本薬 800mg QD、軽度の肝機能低下者（ビリルビン値は正常範囲内で ALT が正常値上限超、又は ALT に係らずビリルビン値が正常値上限の最大 1.5 倍）には本薬 400 及び 800mg QD、中等度の肝機能低下者（ALT に係らずビリルビン値の上昇が正常値上限の 1.5～3 倍）には、本薬 200 及び 400mg

QD、並びに重度の肝機能低下者（ALT に係らずビリルビン値の上昇が正常範囲の 3 倍以上）には、本薬 100 及び 200mg QD を 21 日間反復経口投与することとされた。中等度の肝機能低下患者における本薬の最大耐量は、200mg QD であった。

それぞれの患者集団に対して忍容性が確認された最高用量での PK パラメータは下表のとおりであり、軽度の肝機能低下患者に本薬 800mg QD を反復経口投与したときの定常状態における  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  は、肝機能正常者と同程度であった。中等度及び重度の肝機能低下患者に本薬 200mg QD を反復経口投与したときの定常状態における  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  は、肝機能正常者に本薬 800mg QD を反復経口投与したときのそれぞれ約 44%及び約 37%、並びに約 18%及び約 15%であった。

以上より、中等度の肝機能低下患者における本薬の開始用量は 200mg とする必要があると考える。なお、当該用量では本薬の  $C_{24}$  が VEGFR-2 活性の阻害濃度とされた 17.5 $\mu$ g/mL（「3. (i) <提出された資料の概略> (1) 2) i) リン酸化阻害作用」の項参照）に到達せず、本薬の有効性が期待できない可能性があると考えことから、患者の状態を確認しながら注意して投与する必要があると考える。また、重度の肝機能低下患者に対して本薬 200mg QD を投与した場合、本薬の  $C_{24}$  が VEGFR-2 活性の阻害濃度に到達しないと考えることから、当該集団に対する本薬の投与は推奨できないと考える、と申請者は説明している。

肝機能正常者及び肝機能低下患者における本薬の PK パラメータ

| 肝機能障害の程度 | 投与量<br>(mg) | n                | $C_{max}$<br>( $\mu$ g/mL) | $AUC_{0-24}$<br>( $\mu$ g·h/mL) | $C_{24}$<br>( $\mu$ g/mL) |
|----------|-------------|------------------|----------------------------|---------------------------------|---------------------------|
| 正常       | 800         | 18               | 52.0 (17.1, 85.7)          | 888.2 (345.5, 1,482)            | 29.8 (10.3, 75.0)         |
| 軽度       |             | 12 <sup>*1</sup> | 33.5 (11.3, 104.2)         | 774.2 (214.7, 2,034.4)          | 24.0 (8.3, 74.6)          |
| 中等度      | 200         | 11 <sup>*2</sup> | 22.2 (4.2, 32.9)           | 256.8 (65.7, 487.7)             | 16.2 (3.1, 24.2)          |
| 重度       |             | 14 <sup>*3</sup> | 9.4 (2.4, 24.3)            | 130.6 (46.9, 473.2)             | 5.7 (1.5, 18.4)           |

中央値（範囲）、\*1：他に本薬 300 及び 400mg QD 投与がそれぞれ n=1 及び 5、\*2：他に本薬 400mg QD 投与が n=3、\*3：他に本薬 100mg QD 投与が n=5

## (7) 本薬の PK に及ぼす腎機能低下の影響

<sup>14</sup>C 標識した本薬を経口投与したときの放射能の尿中回収率は投与量の約 2.6%であったこと（「(i) <提出された資料の概略> (2) 海外第 I 相試験」の項参照）、及び PPK 解析の結果から、クレアチニンクリアランスは本薬の CL に影響を及ぼさないことが示されていること（「(5) 母集団薬物動態 (PPK) 解析」の項参照）から、腎機能の低下が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える。したがって、腎機能障害を有する患者に本薬を投与する際に投与量の調節を行う必要はないと考えられた。なお、腎機能障害患者を対象とした本薬の臨床薬理試験は実施していない。

## <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。

固形癌患者を対象に実施された国内臨床試験（VEG109693 試験）並びに海外臨床試験（VEG10003 試験、VEG10005 試験、VEG10006 試験、VEG10007 試験、VEG20006 試験、VEG105192 試験及び VEG102616 試験）の PK データを基に、本薬の PK における国内外差を検討した。

本薬 800mg を単回経口投与（VEG109693 試験、VEG10003 試験及び VEG10005 試験）並びに QD 反復経口投与（VEG109693 試験、VEG10003 試験、VEG10006 試験、VEG10007 試験及び 20006 試験）したときの PK パラメータ（ $C_{max}$ 、 $AUC_{0-24}$ 、 $t_{1/2}$  及び  $t_{max}$ ）（「<提出された資料の概略> (2) がん患者」の項参照）について、個体間変動は大きいものの、日本人と外国人との間で明確な差異は認められないと考えられた。また、単回及び反復投与時の各患者における本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  の分布は、一部の日本人症例で外国人症例全体の範

囲から外れて高値を示したものの、日本人と外国人で概ね重なっていたことから、日本人と外国人との間で本薬の PK に明確な差異は認められないと考えられた。なお、一部の被験者において本薬の曝露量が高値を示した要因として、胃内 pH 及び胃内容排出速度の個人差等が考えられるものの、明確な理由は不明である。

機構は、以下のように考える。

本薬の PK の個体間変動は民族に係らず大きいこと、及び日本人患者における本薬の PK は少数例（7 例）での検討結果であることから、本薬の PK における民族差に関する評価は困難であると考えられるものの、現時点では、日本人と外国人との間で本薬の PK が明らかに異なる傾向は示されていないと考える。ただし、現在までに得られている本薬の PK の民族差に関するデータは限られていることから、今後も本薬の PK の民族差を評価可能な情報を収集し、新たな知見が得られた場合には、適切に情報提供する必要があると考える。

## （2）薬物動態学的相互作用について

申請者は、強力な CYP3A4 阻害剤（ケトコナゾール、イトラコナゾール、クラリスロマイシン等）を併用することは避ける必要があるものの、やむを得ず強力な CYP3A4 阻害剤を併用する場合には、本薬の用量を 400mg に減量する必要がある旨を説明している。

機構は、CYP3A4 阻害剤併用投与時における本薬の用量調節の臨床薬理学的根拠について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

下記の理由から、強力な CYP3A4 阻害剤と併用する際の本薬の用量として 400mg を設定した。

- ケトコナゾールとの薬物相互作用試験である VEG113971 試験において、本薬 400mg QD 単独投与時と比較してケトコナゾール併用投与時に本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  は約 2 倍に増加したこと、及びケトコナゾール併用時における本薬の  $C_{24}$ （幾何平均値）は、VEGFR-2 活性の阻害濃度とされた 17.5 $\mu$ g/mL（「3.（i）＜提出された資料の概略＞（1）2） i）リン酸化阻害作用」の項参照）よりも高値を示したこと（「＜提出された資料の概略＞（3）1）ケトコナゾールとの薬物相互作用試験」の項参照）。
- 国内外の臨床試験において、本薬 800mg QD 投与時の忍容性は良好であることが示されていること。

機構は、以下のように考える。

悪性軟部腫瘍患者における本薬の  $C_{24}$  と有効性との関係は明確になっていないこと（「＜提出された資料の概略＞（4）2）曝露量と血圧の変動及び有効性との関係に関する検討」の項参照）から、VEG113971 試験において、本薬 400mg とケトコナゾールとの併用投与時における本薬の  $C_{24}$  が VEGFR-2 活性の阻害濃度とされる濃度を上回ったことを以て、当該併用投与時における本薬の有効性が担保されたとは考えられない。したがって、強力な CYP3A4 阻害剤と併用する際の本薬の適切な投与量は不明であると考ええる。

強力な CYP3A4 阻害剤を併用する場合は、本薬の曝露量が上昇すると考えられるため、減量が必要となる可能性はあると考えるものの、現時点において強力な CYP3A4 阻害剤を併用した際の本薬の適切な減量幅は不明であることから、強力な CYP3A4 阻害剤を本薬と併用することは避け、代替の治療薬への変更を考慮することが望ましいと考える。なお、やむを得ず強力な CYP3A4 阻害剤を併用する場合には、本薬の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、有害事象等の発現に注意する必要があると考える。

上記の内容については、添付文書等を用いて、適切に情報提供する必要があると考える。

## （iii）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、国内で実施された第 I 相試験 1 試験、海外

で実施された第Ⅱ相試験 1 試験及び国際共同第Ⅲ相試験 1 試験の計 3 試験が提出された。  
また、参考資料として、海外で実施された第Ⅰ相試験 9 試験、第Ⅰ/Ⅱ相試験 1 試験、第Ⅱ相試験 2 試験及び第Ⅳ相試験 1 試験の計 13 試験が提出された。

有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

| 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 <sup>*1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 主な評価項目              |
|------|------|----------------------|-----|--------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 評価   | 国内   | VEG109693            | I   | 固形癌患者                    | PartA : 13<br>PartB : 17                    | Part A (本薬単独投与)<br>・ 本薬 400mg 単回投与後 <sup>*2</sup> 、本薬 800mg QD 投与<br>・ 本薬 800mg 単回投与後 <sup>*2</sup> 、本薬 800mg QD 投与<br>・ 本薬 1,000mg 単回投与後 <sup>*2</sup> 、本薬 1,000mg QD 投与<br>Part B (ラパチニブとの併用)<br>・ 本薬 400mg 及びラパチニブ 1,000mg QD 投与<br>・ 本薬 800mg 及びラパチニブ 1,000mg QD 投与<br>・ 本薬 400mg 及びラパチニブ 1,500mg QD 投与<br>・ 本薬 600mg 又はラパチニブ 1,250mg QD15 日間投与後、本薬 600mg 及びラパチニブ 1,250mg QD 投与 | 安全性<br>忍容性<br>PK    |
|      | 海外   | VEG20002             | II  | 再発又は難治性の悪性軟部腫瘍患者         | 142                                         | 本薬 800mg QD 投与                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 有効性<br>安全性          |
|      | 国際共同 | VEG110727            | III | 化学療法施行後に病勢進行を認めた悪性軟部腫瘍患者 | 369<br>①246<br>②123                         | ① 本薬 800mg QD 投与<br>② プラセボ QD 投与                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 有効性<br>安全性          |
| 参考   | 海外   | VEG10003             | I   | 固形癌患者                    | 63                                          | ・ 本薬 50、100、200、400、600、800、1,000、1,400 又は 2,000mg QD 投与<br>・ 本薬 300 又は 400mg BID 投与<br>・ 本薬 50 又は 100mg TIW 投与                                                                                                                                                                                                                                                                     | 安全性<br>忍容性<br>PK/PD |
|      |      | VEG10004             | I   | 固形癌患者                    | PartA : 3<br>PartB : 7                      | Part A<br>・ 本薬 400mg ( <sup>14</sup> C 標識体) 単回投与後、本薬 800mg QD 投与<br>・ 本薬 800mg QD 投与<br>Part B<br>・ 本薬 5mg 単回静脈内投与後、本薬 800mg QD 投与<br>・ 本薬 800mg QD 投与                                                                                                                                                                                                                              | PK<br>安全性           |
|      |      | VEG10005             | I   | 固形癌患者                    | Part1 : 44<br>①6<br>②29<br>③9<br>Part2 : 26 | Part 1<br>①本薬 400mg 単回投与 (高脂肪食後)<br>②本薬 800mg QD 投与 (空腹時、低又は高脂肪食後)<br>③ 本薬 400mg 単回投与 (粉砕錠又は未粉砕錠)<br>Part 2<br>・ 本薬 800mg QD 投与                                                                                                                                                                                                                                                     | PK<br>安全性<br>忍容性    |
|      |      | MD1103367            | I   | 健康成人 (高齢者)               | 9<br>①6<br>②3                               | ① 本薬 100mg QD 投与<br>② プラセボ QD 投与                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 安全性<br>忍容性<br>PK    |
|      |      | VEG20006             | II  | 多発性骨髄腫患者                 | 21                                          | 本薬 800mg QD 投与                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 安全性<br>忍容性<br>PK    |
|      |      | NCI-8063 (VEG110827) | I   | 肝機能が低下した固形癌患者及びリンパ腫患者    | 98                                          | 本薬 50、100、200、400 又は 800mg QD 投与                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 安全性<br>PK/PD        |
|      |      | VEG113971            | IV  | 固形癌患者                    | A 群 : 21<br>B 群 : 13                        | A 群<br>・ 本薬 400mg QD 投与<br>・ 本薬 400mg 及びケトコナゾール 400mg QD 投与<br>B 群<br>・ 本薬 800mg QD 投与<br>・ 本薬 800mg 及びエソメプラゾール 40mg QD 投与                                                                                                                                                                                                                                                          | PK<br>安全性           |



|           |        |        |                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                     |
|-----------|--------|--------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| VEG10006  | I      | 固形癌患者  | 75                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>本薬 200～800mg 及びラパチニブ 750～1,500mg QD22 日間投与</li> <li>本薬 400 又は 800mg 若しくはラパチニブ 1,000 又は 1,500mg QD15 日間投与し、16 日目から 37 日目まで、本薬 400mg とラパチニブ 1,000mg 又は本薬 800mg とラパチニブ 1,500mg QD 投与</li> </ul>                                               | 安全性<br>忍容性<br>PK    |
| VEG10007  | I      | 固形癌患者  | 24                    | 1 日目及び 23 日目にミダゾラム 3mg 単回投与し、2 日目及び 24 日目にワルファリン 10mg、オメプラゾール 40mg、カフェイン 200mg 及びデキストロメトर्फアン 0mg 単回投与し、6 日目から 28 日目まで本薬 800mg QD 投与                                                                                                                                              | PK<br>安全性<br>忍容性    |
| VEG105427 | I      | 癌患者    | 26                    | 1, 8 及び 15 日目にパクリタキセル 15～80mg/m <sup>2</sup> 静脈内投与し、2 日目から本薬 400mg 又は 800mg QD 投与                                                                                                                                                                                                 | 安全性<br>忍容性<br>PK    |
| VEG102857 | I / II | 悪性神経膠腫 | I 相 : 34<br>II 相 : 41 | I 相<br><ul style="list-style-type: none"> <li>本薬 200 又は 800mg 及びラパチニブ 1,500mg QD 投与</li> <li>本薬 800mg QD 及びラパチニブ 500～1,000mg BID 投与</li> </ul> II 相<br><ul style="list-style-type: none"> <li>本薬 600mg 及びラパチニブ 1,000mg BID 投与</li> <li>本薬 400 mg 及びラパチニブ 1,000mg QD 投与</li> </ul> | 安全性<br>忍容性<br>PK    |
| VEG102616 | II     | 腎細胞癌患者 | 225                   | 本薬 800mg QD 投与                                                                                                                                                                                                                                                                    | 安全性<br>忍容性<br>PK/PD |
| VEG111485 | I      | 固形癌患者  | 96                    | 1 日目にモキシフロキサシン 400mg 又はプラセボ単回投与し、2 日目から 8 日目まで本薬 800mg 又はプラセボ QD 投与し、9 日目に本薬 1,600mg 又はプラセボ単回投与                                                                                                                                                                                   | 安全性                 |

QD : 1 日 1 回、BID : 1 日 2 回、TIW : 1 週 3 回、\*1 : 本薬の投与経路は経口投与、\*2 : 投与後 96 時間まで PK 用の採血を実施

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、「(iv) 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また PK に関する試験成績は、「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項に記載した。

#### <評価資料>

##### (1) 国内第 I 相試験 (5.3.5.2.2 : VEG109693 試験<2007 年 9 月～実施中 [データカットオフ : 2010 年 10 月 29 日] >)

標準的治療法により効果が得られなかった固形癌患者 (目標症例数 : Part A : オリジナルコホート 6 例及び追加コホート各群 3 例、計 6 例、Part B : 増量コホート各群 3 例及び PK コホート 6 例) を対象に、本薬の安全性、忍容性及び PK を検討することを目的とした非盲検試験が、国内 2 施設で実施された。

用法・用量は、Part A (本薬単独投与) のオリジナルコホートでは、本薬 800mg を単回経口投与し、PK 測定用の採血完了後から、本薬 800mg QD を反復経口投与すること (以下、「P800mg 群」とされ、追加コホートでは、本薬 400mg を単回経口投与し、PK 測定用の採血完了後から、本薬 800mg QD を反復経口投与すること (以下、「P400/800mg 群」、又は本薬 1,000mg を単回投与し、PK 測定用の採血完了後から、本薬 1,000mg QD を反復経口投与すること (以下、「P1,000mg 群」とされた。また、Part B (ラパチニブとの併用) の増量コホートでは、本薬 400mg QD 及びラパチニブ 1,000mg QD (以下、「P400/L1,000 群」、本薬 800mg QD 及びラパチニブ 1,000mg QD (以下、「P800/L1,000 群」、又は本薬 400mg QD 及びラパチニブ 1,500mg QD (以下、「P400/L1,500 群」) を経口投与することとされ、PK コホートでは、本薬 600mg QD 又はラパチニブ 1,250mg QD のいずれかを 15 日間経口投与後、本薬 600mg QD 及びラパチニブ 1,250mg QD を経口投与 (以下、「P600/L1,250 群」) するこ

ととされた。

本試験に登録された Part A の 13 例 (P400/800mg 群 3 例、P800mg 群 7 例、及び P1,000mg 群 3 例) 及び Part B の 17 例 (P400/L1,000 群 4 例、P800/L1,000 群 3 例、P400/L1,500 群 3 例、P600/L1,250 群 7 例) 全例に本薬が投与され、安全性及び薬物動態の解析対象とされた。

安全性について、Part B で 1 例 (P800/L1,000 群) が治験薬の最終投与から 47 日後に死亡した。当該症例の死因は疾患進行とされ、本薬との因果関係は否定された。なお、Part A では死亡は認められなかった。

## (2) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.1 : VEG20002 試験<2005 年 10 月～実施中 [データカットオフ : 20■年■月■日] >)

再発又は難治性の悪性軟部腫瘍患者 (目標症例数 : 平滑筋肉腫、脂肪肉腫、滑膜肉腫及びその他の組織集団 37 例 (ステージ 1 及び 2 がそれぞれ 17 及び 20 例)、計 148 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試験が、海外 15 施設で実施された。

有効性の解析対象として、138 例が intent-to-treat (以下、「ITT」) 集団に含まれた。また、本試験に組み入れられた 142 例全例が安全性解析対象とされた。

有効性について、Simon の 2 段階デザイン (Optimal 法) が使用された (「<審査の概略> (5) 1) 対象集団及び組織型について」の項参照)。悪性軟部腫瘍の組織型ごとの投与 12 週時の評価に基づく SD 以上の患者の割合 (Progression free rate (PF 率)) は、「脂肪肉腫」、「平滑筋肉腫」、「滑膜肉腫」及び「その他」(脂肪肉腫、平滑筋肉腫及び滑膜肉腫以外の組織型) について、それぞれ 5/19 例 (26%)、17/41 例 (41%)、18/37 例 (49%) 及び 17/41 例 (41%) であった。

安全性について、治験薬の初回投与から最終投与後 28 日までの死亡は 19 例であり、病勢進行による死亡 14 例を除く患者の死因は、傾眠、うつ病、播種性血管内凝固 (以下、「DIC」)、腹膜炎/小腸穿孔/腹膜感染、及び肺炎各 1 例であった。このうち DIC、及び腹膜炎/小腸穿孔/腹膜感染は本薬との因果関係があると判断され、傾眠の因果関係については治験責任医師により評価不能と判断された。

## (3) 国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1 : VEG110727 試験<2008 年 10 月～実施中 [データカットオフ : 2010 年 11 月 22 日] >)

アントラサイクリン系薬剤及び治験を依頼した各医療機関で使用可能であった標準的な化学療法による治療中又は治療後に病勢進行を認めた転移性の悪性軟部腫瘍患者 (目標症例数 : 360 例\*) を対象 (組入れ対象とされた組織型については、「<審査の概略> (5) 1) 対象集団及び組織型について」の項参照) に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的にプラセボを対照とした、二重盲検無作為化並行群間比較試験が日本を含む 13 カ国 72 施設で実施された。

\* : 治験実施計画書第 1 版 (20■年■月■日) では、目標症例数は 255 例とされ、被験者の組入れが想定より早く進んだ場合、全生存期間 (以下、「OS」) に対する検出力を高める目的で目標症例数は再推定可能とされていた。最初の 6 カ月での組入れ数が当初想定した 10 例/月を上回ったことから、1 カ月あたりの登録例数が 17 例と推定され、目標症例数は盲検下において 360 例に変更された。

用法・用量は、プラセボ又は本薬 800mg QD を反復経口投与することとされ、疾患の増悪、死亡、許容できない有害事象の発現、及び患者の同意撤回が認められるまで投与を継続することとされた。

本試験に登録後無作為化された 369 例 (本薬群 246 例及びプラセボ群 123 例) 全例が ITT 集団として、有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団のうち治験薬が 1 回以上投与された 363 例 (本薬群 240 例及びプラセボ群 123 例) が安全性の解析対象とされた。

有効性について、独立判定 (外部の放射線学の医学専門家による盲検下での放射線学的

評価)による無増悪生存期間(以下、「PFS」)が主要評価項目、OS が主な副次評価項目と設定された。

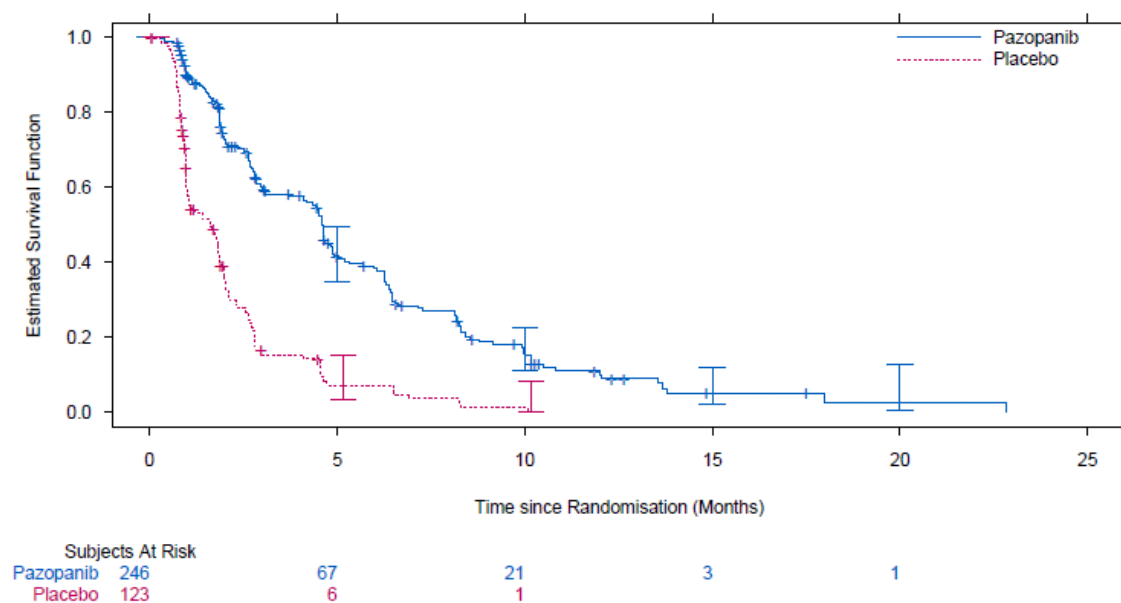
本試験では、病勢進行又は死亡以外の理由で治験薬の投与を中止した場合も、病勢進行が認められるか、新たな抗悪性腫瘍療法を開始するまで追跡調査が行われた。治験実施計画書に規定された主要解析では、進行が確認される前に治験薬の投与を中止した被験者は、投与中止時点で打ち切りとし、適切に評価が行われた最終腫瘍病変評価日を打ち切り日とするとして定義されていたが、群間で打ち切りの分布が異なった場合の結果への影響を考慮し、統計解析計画書(2010年11月22日作成)に定義されたPFSの主要解析では、治験薬の投与中止時点で打ち切りとせず、追跡調査において確認された病勢進行又は死亡までの期間に基づき解析することとされた。

OSの検討については、PFSの最終解析時点において、中間解析が計画され、Lan and DeMets法に基づくO'Brien-Fleming型の $\alpha$ 消費関数が用いられた。なお、病勢進行後、プラセボ群から本薬群へのクロスオーバーは実施しないこととされた。

主要評価項目とされた独立判定によるPFSについて、統計解析計画書に規定された主要解析結果は以下のとおりであり、本薬群のPFSが統計学的に有意に延長していた。なお、治験実施計画書に規定された主要解析結果は、プラセボ群に対する本薬群のPFSのハザード比[95%CI]は0.33[0.24, 0.46]であった。

| PFSの最終解析結果(独立判定、ITT集団、2010年11月22日データカットオフ) |                   |                |
|--------------------------------------------|-------------------|----------------|
|                                            | 本薬群               | プラセボ群          |
| 例数                                         | 246               | 123            |
| 進行又は原因を問わない死亡数*1                           | 163 (66%)         | 106 (86%)      |
| 中央値[95%CI](カ月)                             | 4.6 [4.1, 4.9]    | 1.6 [1.0, 1.9] |
| ハザード比[95%CI]*2                             | 0.35 [0.26, 0.48] |                |
| p値(両側)*3                                   | <0.001            |                |

\*1: 適切な追跡調査期間中に進行と診断されず死亡した患者(本薬群15例及びプラセボ群6例)を含む、\*2: 層別因子(WHO PS及び進行性疾患に対する全身治療のレジメン数)で調整し、Pike推定量よりハザード比を推定した、\*3: 層別log-rank検定



PFSのKaplan-Meier曲線(独立判定、ITT集団、2010年11月22日データカットオフ)

安全性について、治験薬の初回投与から最終投与後28日までの死亡は、39例(本薬群26例及びプラセボ群13例)に認められた。このうち、病勢進行による死亡例(本薬群22

例及びプラセボ群 12 例)を除く患者の死因は、本薬群では、肺炎、肺障害、多臓器不全及び不明各 1 例、プラセボ群では敗血症 1 例であった。このうち、本薬群における多臓器不全は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

#### <参考資料>

##### (1) 海外第 I 相試験 (5.3.5.2.3 : VEG10003 試験<2002 年 12 月～2006 年 9 月>)

固形癌患者 (目標症例数 : 各群 2 例以上、計 30～65 例) を対象に、本薬の安全性、忍容性及び薬物動態を検討することを目的とした非盲検試験が、海外 2 施設で実施された。

本試験に登録され、本薬を 1 回以上投与された 63 例が安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験期間中 (本薬の初回投与から最終投与後 21 日まで) の死亡は認められなかった。

##### (2) 海外第 I 相試験 (5.3.1.1.1 及び 5.3.1.1.2 : VEG10004 試験<2007 年 7 月～2008 年 7 月>)

固形癌患者 (目標症例数 : 10 例) を対象に、本薬の PK 及び安全性を検討することを目的とした非盲検試験が、海外 2 施設で実施された。

本試験に登録され、本薬を 1 回以上投与された 10 例が安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験期間中 (本薬の初回投与から最終投与後 14 日まで) の死亡は認められなかった。

##### (3) 海外第 I 相試験 (5.3.1.1.3 及び 5.3.1.1.4 : VEG10005 試験<2006 年 9 月～2007 年 8 月>)

固形癌患者 (目標症例数 : Part1 : 36 例、Part2 : 目標設定なし) を対象に、本薬の PK、安全性及び忍容性を検討することを目的とした非盲検試験が、海外 2 施設で実施された。

本試験に登録され、本薬を 1 回以上投与された 69 例が安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験期間中 (本薬の初回投与から最終投与後 14 日まで) の死亡は 3 例であり、病勢進行による死亡 2 例を除く死因は、交通事故 1 例であった。いずれも本薬との因果関係は否定された。

##### (4) 海外第 I 相試験 (5.3.3.1.1 : MD1103367 試験<20■年■月～20■年■月>)

健康成人 (高齢者、目標症例数 : 9 例) を対象に、本薬の安全性、忍容性及び PK を検討することを目的とした単盲検試験が、海外 1 施設で実施された。

本試験に登録され、治験薬を 1 回以上投与された 9 例が安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験期間中 (治験薬の初回投与から最終投与後 7 日まで) の死亡は認められなかった。

##### (5) 海外第 II 相試験 (5.3.3.2.1 : VEG20006 試験<2005 年 1 月～2006 年 12 月>)

多発性骨髄腫患者 (目標症例数 : 40 例) を対象に、本薬の安全性、忍容性及び PK を検討することを目的とした非盲検試験が、海外 4 施設で実施された。

本試験に登録され、本薬を 1 回以上投与された 21 例が安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験期間中 (本薬の初回投与から最終投与後 28 日まで) の死亡は認められなかった。

##### (6) 海外第 I 相試験 (5.3.3.3.1 : NCI-8063 (VEG110827) 試験<20■年■月～20■年■月>)

肝機能が低下した固形癌患者及びリンパ腫患者 (目標症例数 : 132 例) を対象に、本薬の安全性、PK 及び薬力学を検討することを目的とした非盲検試験が、海外 18 施設で実施された。

本試験に登録され、本薬を1回以上投与された97例が安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験期間中（本薬の最終投与から30日以内）の死亡は40例であり、全例とも病勢進行による死亡であった。

\*：40例中10例に関して、主な死因は疾患進行と考えられたものの、腎不全及び脳症各2例、呼吸困難、麻薬の投与、胃出血/胃十二指腸の偽動脈留/悪心/嘔吐、脳血管虚血/高血圧/先天性中枢神経の異常、真菌血症/蜂巣炎及び肝不全各1例についても死因と関連のある有害事象と考えられた。このうち、胃出血及び脳血管虚血は本薬との因果関係が否定されなかった。

#### **(7) 海外第Ⅳ相試験（5.3.3.4.1、5.3.3.4.6：VEG113971 試験＜20■年■月～20■年■月＞）**

固形癌患者（目標症例数：A群12例、B群12例）を対象に、本薬のPK及び安全性を検討することを目的とした非盲検試験が、海外2施設で実施された。

本試験に登録され、本薬を1回以上投与されたA群21例、及びB群13例が安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験期間中（本薬の初回投与から最終投与後28日まで）の死亡は認められなかった。

#### **(8) 海外第Ⅰ相試験（5.3.3.4.2：VEG10006 試験＜2004年9月～2007年7月＞）**

固形癌患者（目標症例数：75例）を対象に、本薬の安全性、忍容性及びPKを検討することを目的とした非盲検試験が、海外1施設で実施された。

本試験に登録され、本薬を1回以上投与された75例が安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験期間中（本薬の初回投与から最終投与後28日まで）の死亡は4例であり、疾患進行による死亡3例\*を除く患者の死因は上部消化管出血1例であった。当該症例は、本薬との因果関係は否定されなかった。

\*：3例中1例に関して、主な死因は疾患進行と考えられたものの、嘔吐、脱水及び腎不全についても死因と関連のある有害事象と考えられた。このうち、嘔吐及び脱水は本薬との因果関係が否定されなかった。

#### **(9) 海外第Ⅰ相試験（5.3.3.4.3：VEG10007 試験＜2006年7月～2008年2月＞）**

固形癌患者（目標症例数：30例）を対象に、本薬のPK、安全性及び忍容性を検討することを目的とした非盲検試験が、海外1施設で実施された。

本試験に登録され、治験薬を1回以上投与された24例が安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験期間中（治験薬の初回投与から最終投与後28日まで）の死亡は5例であり、病勢進行による死亡4例を除く患者の死因は、肺炎1例であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

#### **(10) 海外第Ⅰ相試験（5.3.3.4.5：VEG105427 試験＜2004年12月～2008年5月＞）**

癌患者（目標症例数：33例）を対象に、本薬の安全性、忍容性及びPKを検討することを目的とした非盲検試験が、海外3施設で実施された。

本試験に登録され、本薬を1回以上投与された26例が安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験期間中（本薬の初回投与から最終投与後28日まで）の死亡は6例であり、原疾患による死亡5例を除く患者の死因は消化管出血1例であった。当該症例は、治験薬との因果関係は否定されなかった。

#### **(11) 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（5.3.3.4.5：VEG102857 試験＜2006年12月～2009年12月＞）**

再発悪性神経膠腫患者（目標症例数：48例）を対象に、本薬の安全性、忍容性及びPKを検討することを目的とした非盲検試験が、海外6施設で実施された。

本試験に登録され、本薬を1回以上投与された34例が安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験期間中（本薬の初回投与から最終投与後28日まで）の死亡は20例（Ⅰ相：11例、Ⅱ相：9例）であり、病勢進行による死亡19例を除く患者の死因は、レ

ンサ球菌性肺炎 1 例であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

#### (12) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.4.2.1 : VEG102616 試験<2005 年 10 月～2008 年 3 月>)

腎細胞癌患者 (目標症例数 : 160～230 例) を対象に、本薬の安全性、忍容性及び PK を検討することを目的とした非盲検試験が、海外 1 施設で実施された。

本試験に登録され、本薬を 1 回以上投与された 225 例が安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験期間中 (本薬の初回投与から最終投与後 28 日まで) の死亡は 13 例、最終投与後 28 日以降の死亡は 9 例の合計 22 例であった。病勢進行による死亡 15 例を除く患者の死因は、呼吸困難 2 例、交通事故、安楽死、腸穿孔、急性腎不全及び不明各 1 例であり、このうち、腸穿孔及び呼吸困難の各 1 例は本薬との因果関係は否定されなかった。

#### (13) 海外第Ⅰ相試験 (5.3.4.2.2 : VEG111485 試験<20■年■月～20■年■月>)

固形癌患者 (目標症例数 : 80 例) を対象に、本薬の安全性を検討することを目的とした二重盲検試験が、海外 8 施設で実施された。

本試験に登録され、治験薬を 1 回以上投与された 96 例が安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験期間中 (治験薬の初回投与から最終投与後 46 日まで) の死亡は 3 例 (本薬群 1 例及びプラセボ群 2 例) に認められ、死因は、本薬群では病勢進行、プラセボ群では耳出血及び不整脈各 1 例であった。このうち、プラセボ群における不整脈\*は、治験薬との因果関係は否定されなかった。

\*本試験においてプラセボを投与された当該患者は、VEG111485 試験終了後に、別の本薬の臨床試験に登録され、本薬の最終投与後 1 日目に不整脈により死亡し、不整脈は本薬との因果関係は否定されなかった。

### <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最も重要な臨床試験は、化学療法施行後に病勢進行を認めた転移性の悪性軟部腫瘍患者における本薬の有効性及び安全性を検討した国際共同第Ⅲ相試験 (VEG110727 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。

#### (2) 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、VEG110727 試験の対象とされた転移性の悪性軟部腫瘍患者に対して、本薬の有効性は期待できると判断した。

#### 1) 対照群の設定について

申請者は、VEG110727 試験の試験計画時点における以下の背景から、対照薬としてプラセボを設定したと説明している。

- VEG110727 試験の主な対象である、ドキソルビシン塩酸塩 (以下、「ドキソルビシン」) 治療後に病勢進行が認められた患者に対する確立した治療法はなかったこと。
- 比較対照を「医師の選択した治療法」とすることも検討したが、ドキソルビシン治療歴を有する転移性の悪性軟部腫瘍では治験依頼予定の各医療機関で様々な救済化学療法が試みられていること、及び盲検化することができないことにより、本薬の安全性を適切に評価できなくなると考えたこと。

機構は、VEG110727 試験が計画された当時、VEG110727 試験の対象とされた転移性の悪性軟部腫瘍に対する初回治療としてはドキソルビシンが標準的に使用されていたものの、当該治療後に進行が認められた患者に対して標準的治療法はなかったと考えることから、対照薬としてプラセボを設定したことは適切であったと考える。

## 2) 有効性の評価項目について

機構は VEG110727 試験の主要評価項目として PFS を設定した理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

転移性の悪性軟部腫瘍は一般的に化学療法抵抗性であり、化学療法のみで治癒させることは困難であるため、当該患者に対する化学療法は対症的又は姑息的治療を主目的とし、その意義は病状コントロール及び臨床症状の改善効果であるとされている（軟部腫瘍プラクティカルガイド（中山書店、2011 年）、最新整形外科学大系 第 20 巻 骨・軟部腫瘍および関連疾患（中山書店、2007 年））。当該知見を踏まえると、PFS の延長は転移性の悪性軟部腫瘍患者の腫瘍増大を遅延させるとともに、次治療への移行も遅らせることを可能とすることから、PFS の延長は転移性の悪性軟部腫瘍患者にとって臨床的に意義があるものと考ええる。また、PFS はそれ自体が客観的かつ定量的に評価することが可能な腫瘍増殖抑制効果の直接的な指標の一つであり、また試験終了後に施行された他の治療による影響を受けない指標であることから、主要評価項目として PFS を設定した。なお、OS も重要な評価項目であることから、「主な副次評価項目」とした。

機構は、VEG110727 試験の有効性の評価項目について、以下のように考える。

悪性軟部腫瘍患者のうち根治が期待できない患者に対する治療目的は延命であり、VEG110727 試験の対象集団において他に延命効果が検証された治療法がないことを踏まえると、本薬の有効性を評価する上では、OS を主要評価項目とすることが最も適切であったと考える。しかしながら、試験計画時に当該疾患領域において、ドキソルビシンの治療歴を有する患者では、OS の延長が検証された治療法のみならず、PFS の延長等の time-to-event を有効性の指標として臨床的意義が明確に示された治療選択肢がなかったこと、当該疾患に対する新規薬剤を早期に医療現場に臨床導入することの必要性等を総合的に考慮すると、OS よりも早期に試験成績が得られる PFS を有効性評価のための主要評価指標として設定したことについて、一定の理解は可能である。以上より、VEG110727 試験の有効性は、主要評価項目として設定された PFS を中心に評価し、「主な副次評価項目」とされた OS についても確認する方針とした。

## 3) 有効性の評価結果について

VEG110727 試験の主要評価項目である ITT 集団における独立判定による PFS は、プラセボ群と比較して本薬群で統計学的に有意に延長していた（「＜提出された資料の概略＞＜評価資料＞（3）国際共同第Ⅲ相試験」の項参照）。また、感度分析として実施された、治験責任医師評価による PFS の結果は下表のとおりであり、独立判定の結果と矛盾のないことを確認した。

| PFS の最終解析結果（治験責任医師評価、ITT 集団、2010 年 11 月 22 日データカットオフ） |                   |                |
|-------------------------------------------------------|-------------------|----------------|
|                                                       | 本薬群               | プラセボ群          |
| 例数                                                    | 246               | 123            |
| 進行又は原因を問わない死亡数 <sup>*1</sup>                          | 192 (78%)         | 117 (95%)      |
| 中央値 [95%CI] (カ月)                                      | 4.6 [4.3, 5.7]    | 1.5 [1.0, 1.9] |
| ハザード比 [95%CI] <sup>*2</sup>                           | 0.39 [0.30, 0.52] |                |
| p 値 (両側) <sup>*3</sup>                                | <0.001            |                |

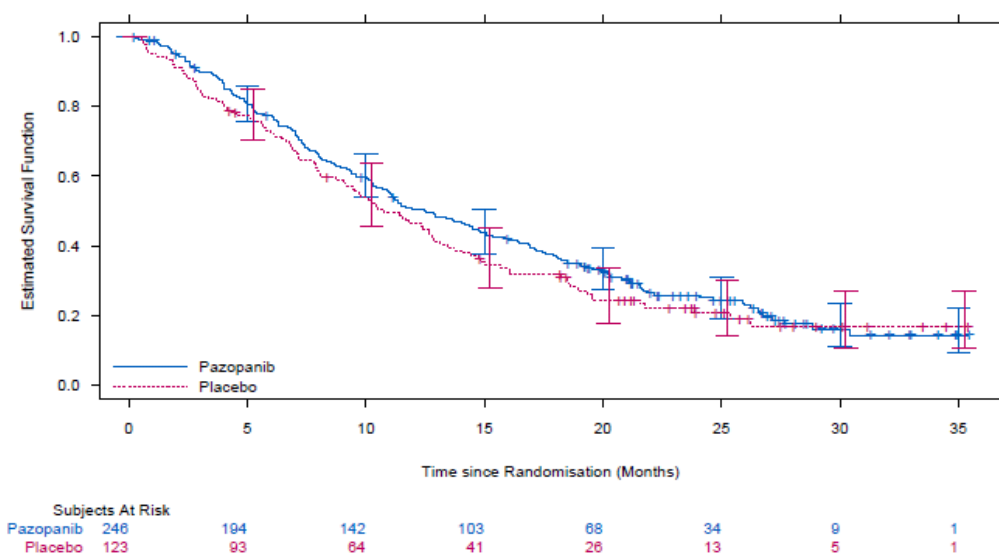
<sup>\*1</sup>: 適切な追跡調査期間中に進行と診断されず死亡した患者（本薬群 9 例及びプラセボ群 4 例）を含む、<sup>\*2</sup>: 層別因子（WHO PS 及び進行性疾患に対する全身治療のレジメン数）で調整し、Pike 推定量よりハザード比を推定した、<sup>\*3</sup>: 層別 log-rank 検定

また、主な副次評価項目である OS について、PFS の最終解析時点において中間解析が実施され、統計学的な有意差が認められなかった（p 値=0.156、層別 log-rank 検定、有意水準 0.021）。また、承認申請後に提出された OS の最終解析結果は、下表のとおりであった。

OS の最終解析結果 (ITT 集団、20 年 月 日データカットオフ)

|                             | 本薬群               | プラセボ群            |
|-----------------------------|-------------------|------------------|
| 例数                          | 246               | 123              |
| 死亡数                         | 185 (75%)         | 95 (77%)         |
| 中央値 [95%CI] (カ月)            | 12.6 [10.9, 14.9] | 10.7 [9.0, 13.1] |
| ハザード比 [95%CI] <sup>*1</sup> | 0.87 [0.67, 1.12] |                  |
| p 値 (両側) <sup>*2</sup>      | 0.256             |                  |

\*1: 層別因子 (WHO PS 及び進行性疾患に対する全身治療のレジメン数) で調整し、Pike 推定量よりハザード比を推定した、\*2: 層別 log-rank 検定 (有意水準 0.044)



OS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、20 年 月 日データカットオフ)

機構は、OS において統計学的に有意な差が認められなかった理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

VEG110727 試験の計画時には、主要評価項目である PFS のハザード比及び検出力を考慮して設定された症例数から、検出力 80% で検出できる OS の差としてハザード比を 0.67 (中央値が 8 カ月から 12 カ月への 4 カ月間の延長) と設定された。したがって、OS の仮説は、PFS の評価を目的とした試験計画において実施可能性を考慮して設定されたものであり、本薬の効果が過大に見積もられていた可能性がある。

また、病勢進行後の生存期間が比較的長い疾患を対象とした試験では、後治療等の状況が群間で同様でも、OS に対する被験薬剤の効果は減衰される可能性があること (J Natl Cancer Inst 2009; 101: 1642-9) から、検出力不足が一因として考えられる。

なお、VEG110727 試験において、病勢進行後に手術・放射線治療を含む何らかの治療を受けた患者の割合は本薬群 149/246 例 (61%)、プラセボ群 92/123 例 (75%) であり不均衡が認められたものの、後治療の内容については群間で顕著な違いは認められなかった。また、前治療レジメン数別、前治療薬別、並びに病変部位及び原発巣部位別にそれぞれプラセボ群と本薬群で OS の解析結果を比較検討した結果、部分集団間で大きな違いは認められなかった。

機構は、VEG110727 試験における有効性の評価結果について、以下のように考える。

PFS については、転移性の悪性軟部腫瘍患者に対して、本薬投与により主要評価項目である PFS の延長効果が、感度分析による解析結果も含めて一貫して示されており、本薬の有効性は期待できると考える。一方、OS については、VEG110727 試験が OS の評価を主な目的として計画、実施されたものではなかったこと、OS の仮説の設定根拠が脆弱であったこ



と等を踏まえると、本試験で得られた結果に基づき、本薬の OS 延長効果を確定的に評価することは困難であると考ええる。しかしながら、本薬群の OS がプラセボ群と比較して少なくとも短縮する傾向は認められないことを確認した。

#### 4) 組織型別の有効性について

機構は、組織型別の有効性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

VEG110727 試験に組み入れられた転移性の悪性軟部腫瘍の組織型について、主な組織型別に「平滑筋肉腫」、「滑膜肉腫」及び「その他」（平滑筋肉腫及び滑膜肉腫以外の組織型）として評価を行った。その結果は下表のとおりであり、組織型別部分集団解析においても、本薬群ではプラセボ群と比較して有意な PFS の延長が認められた。

**組織型による部分集団別 PFS の解析結果（独立判定、ITT 集団、2010 年 11 月 22 日データカットオフ）**

| 組織型   | 本薬群 |                     | プラセボ群 |                     | ハザード比<br>[95%CI] * <sup>1</sup> | p 値<br>(両側) * <sup>2</sup> |
|-------|-----|---------------------|-------|---------------------|---------------------------------|----------------------------|
|       | 例数  | 中央値<br>[95%CI] (カ月) | 例数    | 中央値<br>[95%CI] (カ月) |                                 |                            |
| 平滑筋肉腫 | 109 | 4.6 [3.1, 5.3]      | 49    | 1.9 [1.7, 2.1]      | 0.37 [0.23, 0.60]               | <0.001                     |
| 滑膜肉腫  | 25  | 4.1 [2.0, 6.2]      | 13    | 1.0 [0.9, 2.0]      | 0.43 [0.19, 0.98]               | 0.005                      |
| その他   | 112 | 4.6 [3.0, 6.2]      | 61    | 1.0 [0.9, 1.8]      | 0.39 [0.25, 0.60]               | <0.001                     |

\*1：層別因子（WHO PS 及び進行性疾患に対する全身治療のレジメン数）で調整し、Pike 推定量よりハザード比を推定した、\*2：層別 log-rank 検定

また、VEG110727 試験における組織型による部分集団別の OS は下表のとおりであり、「滑膜肉腫」において OS はプラセボ群の方が延長したが、「平滑筋肉腫」及び「その他」（平滑筋肉腫及び滑膜肉腫以外の組織型）の患者集団では本薬群の OS がプラセボ群と比較して延長する傾向が認められた。滑膜肉腫で本薬群と比較してプラセボ群で OS の延長傾向が示された理由は不明であるものの、当該組織型の組入れ患者数が非常に少数であったことにより、本薬群とプラセボ群との間で何らかの不均衡が生じた可能性があると考ええる。

**組織型による部分集団別 OS の解析結果（ITT 集団、2010 年 11 月 22 日データカットオフ）**

| 組織型   | 本薬群 |                     | プラセボ群 |                     | ハザード比<br>[95%CI] * |
|-------|-----|---------------------|-------|---------------------|--------------------|
|       | 例数  | 中央値<br>[95%CI] (カ月) | 例数    | 中央値<br>[95%CI] (カ月) |                    |
| 平滑筋肉腫 | 109 | 16.7 [12.6, 19.0]   | 49    | 14.1 [11.8, 18.5]   | 0.84 [0.56, 1.26]  |
| 滑膜肉腫  | 25  | 8.7 [5.7, 14.6]     | 13    | 21.6 [6.6, 25.4]    | 1.62 [0.79, 3.33]  |
| その他   | 112 | 10.3 [8.0, 13.6]    | 61    | 9.5 [7.1, 10.7]     | 0.84 [0.59, 1.21]  |

\*：層別因子（WHO PS 及び進行性疾患に対する全身治療のレジメン数）で調整し、Pike 推定量よりハザード比を推定した

さらに、VEG110727 試験における組織型による部分集団別の最良総合効果及び奏効率は下表のとおりであり、いずれの部分集団においても完全奏効（以下、「CR」）は認められなかったものの、PR であった患者は本薬群においてのみ認められ、SD であった患者の割合はプラセボ群と比較して本薬群で高かった。

組織型による部分集団別最良総合効果及び奏効率  
(RECIST 基準、独立判定、2010 年 11 月 22 日データカットオフ)

|       | 例数    | 最良総合効果 例数 (%) |    |                  |          | 評価<br>不能 | 奏効例数<br>(奏効率 <sup>*2</sup><br>[95%CI] (%)) |
|-------|-------|---------------|----|------------------|----------|----------|--------------------------------------------|
|       |       | CR            | PR | SD <sup>*1</sup> | PD       |          |                                            |
| 全体集団  | 本薬群   | 246           | 0  | 11 (4)           | 134 (54) | 66 (27)  | 35 (14)                                    |
|       | プラセボ群 | 123           | 0  | 0                | 33 (27)  | 76 (62)  | 14 (11)                                    |
| 平滑筋肉腫 | 本薬群   | 109           | 0  | 5 (5)            | 63 (58)  | 30 (28)  | 11 (10)                                    |
|       | プラセボ群 | 49            | 0  | 0                | 16 (33)  | 27 (55)  | 6 (12)                                     |
| 滑膜肉腫  | 本薬群   | 25            | 0  | 1 (4)            | 11 (44)  | 6 (24)   | 7 (28)                                     |
|       | プラセボ群 | 13            | 0  | 0                | 2 (15)   | 11 (85)  | 0                                          |
| その他   | 本薬群   | 112           | 0  | 5 (4)            | 60 (54)  | 30 (27)  | 17 (15)                                    |
|       | プラセボ群 | 61            | 0  | 0                | 15 (25)  | 38 (62)  | 8 (13)                                     |

\*1 : 8 週間以上 SD と評価された場合、最良総合効果を SD とした、\*2 : CR+PR

なお、「その他」(平滑筋肉腫及び滑膜肉腫以外の組織型)については、組み入れられた個々の組織型の患者数がいずれも全体 (246 例) の 10%未満であるため、組織型別に PFS の評価を行うことはできなかったものの、独立判定による本薬群における組織型別の最良総合効果は下表のとおりであり、65/112 例 (58%) に PR 5/112 例 (4%) 又は SD 60/112 例 (54%) が認められた。また、52/112 例 (46%) に標的病変のベースラインからの何らかの腫瘍縮小が認められた。以上のことから、組織型によらず本薬の有効性は示唆されていると考える。

「その他」に分類した各組織型別の本薬の投与例数及び有効性  
(独立判定、2010 年 11 月 22 日データカットオフ)

| 組織型                                      | 例数 (%)   | 最良総合効果 (例数) |    | 腫瘍縮小例<br>(例数) <sup>*1</sup> |
|------------------------------------------|----------|-------------|----|-----------------------------|
|                                          |          | PR          | SD |                             |
| その他の悪性軟部腫瘍                               | 112 (46) | 5           | 60 | 52                          |
| 線維芽細胞性腫瘍                                 |          |             |    |                             |
| 粘液線維肉腫                                   | 8 (3)    | 0           | 4  | 5                           |
| 悪性孤在性線維性腫瘍                               | 8 (3)    | 0           | 6  | 4                           |
| 硬化性類上皮線維肉腫                               | 3 (1)    | 0           | 2  | 1                           |
| 成人型線維肉腫                                  | 2 (<1)   | 0           | 1  | 0                           |
| 低悪性度線維粘液性肉腫<br>/硝子化紡錘型細胞腫瘍 <sup>*2</sup> | 1 (<1)   | 1           | 0  | 1                           |
| 線維組織球性腫瘍                                 |          |             |    |                             |
| 多形性悪性線維性組織球腫                             | 20 (8)   | 1           | 9  | 9                           |
| 巨細胞型悪性線維性組織球腫                            | 1 (<1)   | 0           | 0  | 0                           |
| 炎症型悪性線維性組織球腫                             | 0        | —           | —  | —                           |
| 悪性グロムス腫瘍                                 | 0        | —           | —  | —                           |
| 横紋筋性腫瘍                                   |          |             |    |                             |
| 卵巣型/多形型横紋筋肉腫                             | 0        | —           | —  | —                           |
| 血管性腫瘍                                    |          |             |    |                             |
| 類上皮型血管内皮腫/血管肉腫                           | 4 (2)    | 1           | 3  | 2                           |
| 組織由来不明腫瘍                                 |          |             |    |                             |
| 類上皮肉腫                                    | 7 (3)    | 0           | 3  | 3                           |
| 胞巣状軟部肉腫                                  | 6 (2)    | 0           | 5  | 5                           |
| 線維形成性小細胞腫瘍                               | 3 (1)    | 0           | 3  | 3                           |
| 明細胞肉腫                                    | 1 (<1)   | 0           | 1  | 1                           |
| 腎外ラブドイド腫瘍                                | 1 (<1)   | 0           | 0  | 0                           |
| 血管周囲性類上皮細胞腫瘍                             | 1 (<1)   | 0           | 0  | 1                           |
| 悪性間葉腫                                    | 0        | —           | —  | —                           |
| 血管内膜肉腫                                   | 0        | —           | —  | —                           |
| 脂肪肉腫 <sup>*3</sup>                       |          |             |    |                             |

| 組織型            | 例数 (%) | 最良総合効果 (例数) |    | 腫瘍縮小例<br>(例数) *1 |
|----------------|--------|-------------|----|------------------|
|                |        | PR          | SD |                  |
| 脱分化型脂肪肉腫       | 1 (<1) | 0           | 1  | 0                |
| 悪性末梢神経鞘腫瘍      | 8 (3)  | 1           | 3  | 4                |
| 分類不能の未分化悪性軟部腫瘍 | 15 (6) | 0           | 10 | 6                |
| その他            | 22 (9) | 1           | 9  | 7                |
| 滑膜肉腫*4         | 2 (<1) | 0           | 1  | 0                |
| 平滑筋肉腫*4        | 2 (<1) | 0           | 2  | 2                |
| 悪性顆粒細胞腫*4      | 1 (<1) | 0           | 1  | 1                |
| 分類不能の悪性軟部腫瘍*4  | 1 (<1) | 0           | 1  | 1                |
| 子宮内膜間質肉腫*4     | 1 (<1) | 0           | 0  | 0                |
| 悪性末梢神経鞘腫瘍*4    | 1 (<1) | 0           | 0  | 0                |
| 筋線維芽細胞肉腫*4     | 2 (<1) | 0           | 0  | 0                |
| 紡錘細胞肉腫 NOS*5   | 7 (3)  | 0           | 2  | 2                |
| 多形性筋原性肉腫 NOS*5 | 2 (<1) | 1           | 0  | 1                |
| 分類不能の軟骨—骨分化肉腫  | 1 (<1) | 0           | 1  | 0                |
| 未分化間質肉腫        | 1 (<1) | 0           | 1  | 0                |
| 未分化類上皮肉腫       | 1 (<1) | 0           | 0  | 0                |

\*1：最長径の和（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors ver.1.0）を用いた標的病変の測定の結果、標的腫瘍がベースラインから縮小した患者、\*2：治験実施計画書では組入れ対象集団及び除外集団のいずれにも明記されていない、\*3：脂肪肉腫は VEG110727 試験の除外集団、\*4：再分類された組織型（中央病理組織評価を事後に再実施し、「その他」の組織型を再分類した。再評価においては、利用可能な場合、最初の中央病理組織診断以降に新たに入手した腫瘍組織、若しくは免疫組織化学染色又は FISH 解析等の追加の診断情報を利用した）、\*5：他に分類されない

機構は、VEG110727 試験の結果から、下記について確認した。

- 個々の組織型の患者数は限られており、組織型ごとに本薬の有効性について結論付けることはできないものの、組織型別の部分集団解析においても、全体集団と同様に本薬群ではプラセボ群と比較して PFS の延長が認められたこと。
- 「滑膜肉腫」においてプラセボ群で本薬と比較して OS が延長したことについて、本試験から OS 延長効果の確定的な評価が困難であること、及び当該部分集団が少数例であることを踏まえると、当該部分集団の OS の結果についても評価は困難であること。
- 「その他」（平滑筋肉腫及び滑膜肉腫以外の組織型）の多くの組織型において PR、又は何らかの腫瘍縮小が認められたこと。

##### 5) 日本人患者における有効性について

VEG110727 試験における日本人患者での PFS 及び OS の結果は、下表のとおりであった。

日本人集団における独立判定による PFS の解析結果  
(独立判定、ITT 集団、2010 年 11 月 22 日データカットオフ)

|                  | 本薬群               | プラセボ群          |
|------------------|-------------------|----------------|
| 例数               | 31                | 16             |
| 進行又は原因を問わない死亡数*1 | 26 (84%)          | 15 (94%)       |
| 中央値 [95%CI] (カ月) | 5.7 [2.0, 6.5]    | 1.6 [0.9, 2.7] |
| ハザード比 [95%CI] *2 | 0.41 [0.19, 0.90] |                |
| p 値 (両側) *3      | 0.002             |                |

\*1：適切な追跡調査期間中に進行と診断されず死亡した患者（本薬群 1 例及びプラセボ群 0 例）を含む、\*2：層別因子（WHO PS 及び進行性疾患に対する全身治療のレジメン数）で調整し、Pike 推定量よりハザード比を推定した、\*3：層別 log-rank 検定

日本人集団における OS の解析結果 (20 年 月 日データカットオフ)

|                  | 本薬群               | プラセボ群          |
|------------------|-------------------|----------------|
| 例数               | 31                | 16             |
| 死亡数              | 21 (68%)          | 11 (69%)       |
| 中央値 [95%CI] (カ月) | 15.4 [7.9, 28.8]  | 14.9 [6.8, NC] |
| ハザード比 [95%CI] *1 | 0.87 [0.41, 1.83] |                |
| p 値 (両側) *2      | 0.687             |                |

NC：計算不能、\*1：層別因子（WHO PS 及び進行性疾患に対する全身治療のレジメン数）で調整し、Pike 推定量よりハザード比を推定した、\*2：層別 log-rank 検定

機構は、転移性の悪性軟部腫瘍の日本人患者における PFS 及び OS の成績について、症例数は限られるものの、VEG110727 試験の全患者集団の成績と大きく異なるものではないことを確認し、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、「(iv) 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、以下の検討を行った結果、本薬投与時に注意を要する有害事象は、肝機能障害、高血圧、心・血管事象（静脈血栓塞栓事象を含む）、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、並びに創傷治癒遅延であり、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考ええる。

しかしながら、機構は、本薬の使用にあたって、がん化学療法に十分な知識と経験のある医師によって、有害事象の観察及び管理、休薬・減量・中止等の用量調節をはじめとした適切な対応がなされるのであれば、本薬は日本人の悪性軟部腫瘍患者において忍容可能であると判断した。ただし、国内で得られた安全性情報は極めて限られていることから、製造販売後も、継続的に情報収集を行い、新たな安全性情報は適切かつ迅速に医療現場へ提供する必要があると考える。

なお、申請者は、承認申請後に、欧米での悪性軟部腫瘍に関する審査結果を踏まえ、腎細胞癌の承認時に設定された本薬の注意喚起が追加・変更された旨を説明しており、追加・変更の詳細な内容については、申請者に照会中である。

1) 本薬の安全性プロファイル及び安全性の国内外差について

VEG110727 試験において、本薬の安全性の概要は、下表のとおりであった。

安全性の概要（VEG110727 試験）

|                        | 例数 (%)    |             |
|------------------------|-----------|-------------|
|                        | 本薬群、240 例 | プラセボ群、123 例 |
| 全有害事象                  | 237 (99)  | 110 (89)    |
| 重篤な有害事象                | 99 (41)   | 29 (24)     |
| 死亡                     | 134 (56)  | 78 (63)     |
| 治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象 | 48 (20) * | 6 (5)       |
| 治験薬の減量に至った有害事象         | 77 (32)   | 1 (<1)      |
| 治験薬の休薬に至った有害事象         | 120 (50)  | 12 (10)     |
| Grade 3 以上の有害事象        | 149 (62)  | 34 (28)     |

\*：治験責任医師による投与中止の主な理由の内訳は、「治験薬との因果関係がある毒性/毒性による死亡」28 例、「治験薬との因果関係がない有害事象」3 例、「合併症による死亡（悪性疾患又は毒性が原因ではない）」3 例、「病勢進行/再発/臨床的進行/病勢進行による死亡」12 例、「被験者の拒否/被験者の希望」1 例及び「その他」1 例であった。

VEG110727 試験においていずれかの群で 10%以上に発現した有害事象に関しては、「(iv)

臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載したとおりであった。プラセボ群と比較して本薬群で 10%以上発現率が高かった有害事象は、疲労 (65%)、下痢 (59%)、悪心 (56%)、体重減少 (48%)、高血圧 (42%)、食欲減退 (40%)、毛髪変色 (39%)、嘔吐 (33%)、味覚異常 (28%)、消化器痛 (23%)、頭痛 (23%)、筋肉痛 (23%)、耳鼻咽喉科検査異常 (12%)、脱毛症 (12%)、皮膚障害 (11%) 及び皮膚色素減少 (11%) であった。本薬群で 3%以上に認められた重篤な有害事象は、呼吸困難 (4%)、ALT 増加 (4%)、AST 増加 (3%)、 $\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼ (以下、「 $\gamma$ -GTP」) 増加 (3%)、ヘモグロビン減少 (3%)、気胸 (3%) 及び塞栓症 (3%) であった。本薬群で 1% (3 例) 以上に認められた投与中止に至った有害事象は、ALT 増加 (2%)、呼吸困難 (2%)、左室機能不全 (2%)、疲労 (1%)、高血圧 (1%) 及び嘔吐 (1%) であった。

機構は、VEG110727 試験での国内外における本薬の安全性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。

VEG110727 試験において、日本人患者又は外国人患者のいずれかで 10%以上発現した有害事象は下表のとおりであった。

| 有害事象 (VEG110727 試験)                   |          |            |            |            |           |            |             |            |
|---------------------------------------|----------|------------|------------|------------|-----------|------------|-------------|------------|
| 器官別大分類<br>基本語<br>(MedDRA 13.1/J 13.1) | 例数 (%) * |            |            |            |           |            |             |            |
|                                       | 日本人患者    |            |            |            | 外国人患者     |            |             |            |
|                                       | 本薬群、31 例 |            | プラセボ群、16 例 |            | 本薬群、209 例 |            | プラセボ群、107 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                                 | 31 (100) | 19 (61)    | 12 (75)    | 2 (13)     | 206 (99)  | 130 (62)   | 98 (92)     | 32 (30)    |
| 胃腸障害                                  |          |            |            |            |           |            |             |            |
| 悪心                                    | 18 (58)  | 0          | 5 (31)     | 0          | 117 (56)  | 8 (4)      | 22 (21)     | 2 (2)      |
| 下痢                                    | 17 (55)  | 2 (6)      | 4 (25)     | 0          | 124 (59)  | 9 (4)      | 15 (14)     | 1 (<1)     |
| 嘔吐                                    | 11 (35)  | 0          | 3 (19)     | 0          | 69 (33)   | 8 (4)      | 11 (10)     | 1 (<1)     |
| 便秘                                    | 9 (29)   | 0          | 2 (13)     | 0          | 29 (14)   | 1 (<1)     | 19 (18)     | 3 (3)      |
| 消化器痛                                  | 6 (19)   | 0          | 0          | 0          | 49 (23)   | 6 (3)      | 11 (10)     | 5 (5)      |
| 口内炎                                   | 5 (16)   | 0          | 0          | 0          | 22 (11)   | 1 (<1)     | 4 (4)       | 0          |
| 消化不良                                  | 3 (10)   | 0          | 0          | 0          | 14 (7)    | 0          | 2 (2)       | 0          |
| 皮膚及び皮下組織障害                            |          |            |            |            |           |            |             |            |
| 剥離性発疹                                 | 11 (35)  | 0          | 2 (13)     | 0          | 33 (16)   | 1 (<1)     | 9 (8)       | 0          |
| そう痒症                                  | 5 (16)   | 0          | 1 (6)      | 0          | 5 (2)     | 0          | 2 (2)       | 0          |
| 毛髪変色                                  | 18 (58)  | 0          | 0          | 0          | 75 (36)   | 0          | 3 (3)       | 0          |
| 皮膚障害                                  | 9 (29)   | 1 (3)      | 0          | 0          | 18 (9)    | 3 (1)      | 1 (<1)      | 0          |
| 脱毛症                                   | 7 (23)   | 0          | 0          | 0          | 21 (10)   | 0          | 1 (<1)      | 0          |
| 皮膚色素減少                                | 5 (16)   | 0          | 0          | 0          | 22 (11)   | 0          | 0           | 0          |
| 毛髪成長異常                                | 3 (10)   | 0          | 0          | 0          | 0         | 0          | 0           | 0          |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態                      |          |            |            |            |           |            |             |            |
| 疲労                                    | 18 (58)  | 1 (3)      | 5 (31)     | 0          | 139 (67)  | 32 (15)    | 54 (50)     | 6 (6)      |
| 末梢性浮腫                                 | 5 (16)   | 2 (6)      | 2 (13)     | 0          | 28 (13)   | 3 (1)      | 9 (8)       | 2 (2)      |
| 胸痛                                    | 6 (19)   | 1 (3)      | 1 (6)      | 0          | 19 (9)    | 3 (1)      | 6 (6)       | 0          |
| 発熱                                    | 3 (10)   | 0          | 1 (6)      | 0          | 22 (11)   | 0          | 11 (10)     | 1 (<1)     |
| 臨床検査                                  |          |            |            |            |           |            |             |            |
| 体重減少                                  | 20 (65)  | 1 (3)      | 3 (19)     | 0          | 96 (46)   | 8 (4)      | 15 (14)     | 0          |
| 体重増加                                  | 0        | 0          | 2 (13)     | 0          | 11 (5)    | 1 (<1)     | 6 (6)       | 0          |
| 耳鼻咽喉科検査異常                             | 3 (10)   | 0          | 0          | 0          | 26 (12)   | 4 (2)      | 3 (3)       | 0          |
| 代謝及び栄養障害                              |          |            |            |            |           |            |             |            |
| 食欲減退                                  | 18 (58)  | 2 (6)      | 6 (38)     | 0          | 79 (38)   | 12 (6)     | 17 (16)     | 0          |
| 神経系障害                                 |          |            |            |            |           |            |             |            |
| 味覚異常                                  | 13 (42)  | 0          | 1 (6)      | 0          | 53 (25)   | 0          | 3 (3)       | 0          |
| 頭痛                                    | 7 (23)   | 0          | 0          | 0          | 49 (23)   | 2 (<1)     | 10 (9)      | 0          |
| 末梢性感覚ニューロ                             | 4 (13)   | 0          | 0          | 0          | 18 (9)    | 1 (<1)     | 10 (9)      | 1 (<1)     |

| 器官別大分類<br>基本語<br>(MedDRA 13.1/J 13.1) | 例数 (%) * |            |           |             |          |            |           |             |
|---------------------------------------|----------|------------|-----------|-------------|----------|------------|-----------|-------------|
|                                       | 日本人患者    |            |           |             | 外国人患者    |            |           |             |
|                                       | 本薬群、31 例 | プラセボ群、16 例 | 本薬群、209 例 | プラセボ群、107 例 | 本薬群、31 例 | プラセボ群、16 例 | 本薬群、209 例 | プラセボ群、107 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  |
| パチー                                   |          |            |           |             |          |            |           |             |
| 傾眠                                    | 3 (10)   | 0          | 0         | 0           | 5 (2)    | 0          | 0         | 0           |
| 浮動性めまい                                | 0        | 0          | 1 (6)     | 0           | 27 (13)  | 2 (<1)     | 4 (4)     | 0           |
| 感染症及び寄生虫症                             |          |            |           |             |          |            |           |             |
| 鼻咽頭炎                                  | 6 (19)   | 0          | 4 (25)    | 0           | 6 (3)    | 0          | 3 (3)     | 0           |
| 血管障害                                  |          |            |           |             |          |            |           |             |
| 高血圧                                   | 16 (52)  | 5 (16)     | 3 (19)    | 0           | 85 (41)  | 11 (5)     | 4 (4)     | 0           |
| 呼吸器、胸郭及び縦隔障害                          |          |            |           |             |          |            |           |             |
| 咳嗽                                    | 6 (19)   | 0          | 2 (13)    | 1 (6)       | 35 (17)  | 1 (<1)     | 13 (12)   | 0           |
| 発声障害                                  | 3 (10)   | 0          | 1 (6)     | 0           | 15 (7)   | 0          | 2 (2)     | 0           |
| 呼吸困難                                  | 0        | 0          | 0         | 0           | 46 (22)  | 14 (7)     | 21 (20)   | 8 (7)       |
| 筋骨格系及び結合組織障害                          |          |            |           |             |          |            |           |             |
| 筋骨格痛                                  | 8 (26)   | 1 (3)      | 1 (6)     | 0           | 48 (23)  | 4 (2)      | 23 (21)   | 2 (2)       |
| 筋肉痛                                   | 8 (26)   | 1 (3)      | 0         | 0           | 48 (23)  | 4 (2)      | 11 (10)   | 0           |
| 良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)         |          |            |           |             |          |            |           |             |
| 腫瘍疼痛                                  | 6 (19)   | 3 (10)     | 3 (19)    | 1 (6)       | 64 (31)  | 17 (8)     | 23 (21)   | 9 (8)       |
| 精神障害                                  |          |            |           |             |          |            |           |             |
| 不安                                    | 4 (13)   | 0          | 0         | 0           | 16 (8)   | 2 (<1)     | 8 (7)     | 1 (<1)      |
| 不眠症                                   | 2 (6)    | 0          | 1 (6)     | 0           | 20 (10)  | 1 (<1)     | 6 (6)     | 0           |
| 心臓障害                                  |          |            |           |             |          |            |           |             |
| 左室機能不全                                | 3 (10)   | 0          | 0         | 0           | 16 (8)   | 4 (2)      | 5 (5)     | 0           |

\*：発現率が 10%以上の有害事象

本薬群において、外国人患者に比べ日本人患者で発現率が 10%以上高かった有害事象は、便秘、剥脱性発疹、そう痒症、毛髪変色、皮膚障害、脱毛症、胸痛、体重減少、食欲減退、味覚異常、鼻咽頭炎及び高血圧であった。また、外国人患者に比べ日本人患者で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、末梢性浮腫及び高血圧であった。

日本人患者の安全性成績は少数例から得られたものであることから、日本人患者と外国人患者との有害事象の発現状況を厳密に比較することは困難であるものの、食欲減退、鼻咽頭炎及び高血圧についてはプラセボ群においても日本人患者で高い発現率が認められた。また、重篤な有害事象、投与中止・減量・中断に至った有害事象は、本薬群の日本人患者及び外国人患者において、それぞれ 11/31 例 (35%)、5/31 例 (16%)、14/31 例 (45%) 及び 17/31 例 (55%)、並びに 88/209 例 (42%)、43/209 例 (21%)、63/209 例 (30%) 及び 103/209 例 (49%) で認められており、発現率に顕著な差異はなかったこと、及び日本人患者に特徴的な有害事象も認められなかったことから、国内外の安全性に明らかな差異はないと考える。

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かった疲労、下痢、悪心、体重減少、高血圧、食欲減退、毛髪変色、嘔吐、味覚異常、消化器痛、頭痛、筋肉痛、剥脱性発疹、脱毛症、皮膚障害、皮膚色素減少、呼吸困難、ALT 増加、AST 増加、 $\gamma$ -GTP 増加、ヘモグロビン減少、気胸、塞栓症、左室機能不全、及び高血圧については、本薬投与により発現する事象として注意が必要と考えることから、適切に情報提供する必要があると考える。

また、国内外で発現率に差異が認められる事象はあるものの、検討された日本人症例数は限られており、国内外で有害事象の発現率の差異を厳密に比較することは困難であると考え。ただし、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、及び 5%以上発現率が高い Grade 3 以上の有害事象、並びに尿タンパクを評価するためにモニ

タリグされた尿タンパク/クレアチニン比（以下、「UPC」）が3以上となった本薬群の3例（1%）がすべて日本人であった（「9）タンパク尿及びネフローゼ症候群」の項参照）ことについては、国内外での有害事象の発現状況の差異に関する情報として、適切に情報提供する必要があると考える。

## 2) 肝機能障害

申請者は、肝機能障害について、以下のように説明している。

VEG110727 試験並びに VEG110727 試験及び VEG20002 試験の本薬群の併合データにおける肝機能検査値の異常は下表のとおりであった。死亡に至った肝関連事象は 3/375 例（1%）で報告され、いずれも Grade 4 の ALT 増加が認められ、このうち 2 例では肝不全が認められた。なお、死亡例はすべて外国人患者であった。

肝機能検査値の異常（VEG110727 試験及び併合データ）

| 検査値基準*1                                                                                                               | 例数 (%)          |                   |                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
|                                                                                                                       | VEG110727 試験    |                   | 併合データ*2         |
|                                                                                                                       | 本薬群、<br>237 例*3 | プラセボ群、<br>123 例*3 | 本薬群、<br>375 例*3 |
| Hy's Law に該当する可能性：ALT が $>3\times\text{ULN}$ かつ総ビリルビン*4 が $>2\times\text{ULN}$ （ALP が $<3\times\text{ULN}$ 又は ALP 欠測） | 5 (2) *5        | 1 (<1)            | 6 (2)           |
| ALT が $>3\times\text{ULN}$ かつ総ビリルビン*4 が $>2\times\text{ULN}$                                                          | 5 (2)           | 1 (<1)            | 7 (2)           |
| ALT/ALP 比上昇                                                                                                           |                 |                   |                 |
| ALT( $\times\text{ULN}$ )/ALP( $\times\text{ULN}$ ) $>5$                                                              | 22 (9)          | 3 (2)             | 28 (7)          |
| ALT 又は AST 上昇                                                                                                         |                 |                   |                 |
| ALT 又は AST が $>3\times\text{ULN}$                                                                                     | 48 (20)         | 6 (5)             | 63 (17)         |
| ALT 又は AST が $>5\times\text{ULN}$                                                                                     | 27 (11)         | 5 (4)             | 33 (9)          |
| ALT 又は AST が $>8\times\text{ULN}$                                                                                     | 17 (7)          | 2 (2)             | 21 (6)          |
| ALT 又は AST が $>20\times\text{ULN}$                                                                                    | 6 (3)           | 1 (<1)            | 6 (2)           |
| ALT 上昇                                                                                                                |                 |                   |                 |
| ALT が $>3\times\text{ULN}$                                                                                            | 42 (18)         | 6 (5)             | 54 (14)         |
| ALT が $>5\times\text{ULN}$                                                                                            | 23 (10)         | 4 (3)             | 29 (8)          |
| ALT が $>8\times\text{ULN}$                                                                                            | 13 (5)          | 2 (2)             | 16 (4)          |
| ALT が $>20\times\text{ULN}$                                                                                           | 5 (2)           | 1 (<1)            | 5 (1)           |
| ALT が $>3\times\text{ULN}$ かつベースラインの ALT が $<3\times\text{ULN}$ （又はベースラインの ALT が欠測）                                   | 42 (18)         | 6 (5)             | 54 (14)         |
| 総ビリルビン上昇                                                                                                              |                 |                   |                 |
| 総ビリルビンが $>2\times\text{ULN}$                                                                                          | 12 (5)          | 3 (2)             | 28 (7)          |
| 総ビリルビンが $>2\times\text{ULN}$ かつベースラインの総ビリルビンが $<2\times\text{ULN}$ （又はベースラインの総ビリルビンが欠測）                               | 12 (5)          | 3 (2)             | 27 (7)          |
| ALP 上昇                                                                                                                |                 |                   |                 |
| ALP が $>3\times\text{ULN}$                                                                                            | 13 (5)          | 5 (4)             | 33 (9)          |
| ALP が $>3\times\text{ULN}$ かつベースラインの ALP が $<3\times\text{ULN}$ （又はベースラインの ALP が欠測）                                   | 10 (4)          | 2 (2)             | 24 (6)          |

ULN：基準値上限、\*1：被験者は複数の分類で集計されている場合がある、\*2：VEG110727 試験の本薬群及び VEG20002 試験の併合データ、\*3：ベースライン以降の測定値がある被験者の数（プラセボ群の総ビリルビンについては 122 例）、\*4：ビリルビンは ALT 上昇から 28 日後までの上昇を含む、\*5：Hy's Law の基準（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）に該当するとして報告されたものの、肝機能検査値異常の発現日におけるビリルビンの測定値が未報告の 1 例を含む

Grade 別の肝機能検査値異常 (VEG110727 試験及び併合データ)

|        | 例数 (%)       |         |         |                 |          |         |         |
|--------|--------------|---------|---------|-----------------|----------|---------|---------|
|        | VEG110727 試験 |         |         | 併合データ*2、375 例*1 |          |         |         |
|        | 本薬群、237 例*1  |         |         | プラセボ群、123 例*1   |          |         |         |
|        | 全 Grade      | Grade 3 | Grade 4 | 全 Grade         | 全 Grade  | Grade 3 | Grade 4 |
| ALT    | 110 (46)     | 18 (8)  | 5 (2)   | 22 (18)         | 174 (46) | 24 (6)  | 5 (1)   |
| AST    | 122 (51)     | 13 (5)  | 6 (3)   | 27 (22)         | 176 (47) | 18 (5)  | 6 (2)   |
| ALP    | 77 (32)      | 7 (3)   | 0       | 28 (23)         | 125 (33) | 10 (3)  | 0       |
| 総ビリルビン | 68 (29)      | 3 (1)   | 0       | 9 (7)           | 117 (31) | 8 (2)   | 2 (<1)  |

\*1：ベースライン以降に 1 回以上の検査値がある被験者の数（プラセボ群の総ビリルビンについては 122 例）、\*2：VEG110727 試験の本薬群及び VEG20002 試験の併合データ

発現時期について、VEG110727 試験及び VEG20002 試験の併合データにおける、ベースライン以降に施設基準値上限の 3 倍を超える ALT 上昇が初めて発現した時期の中央値（範囲）は 50 日（4～565 日）であり、発現時期には一定の傾向はなかった。死亡に至った肝関連事象を発現した 3 例では、Grade 4 の ALT 上昇は、それぞれ day60、day118 及び day213 に発現した。また、Hy's Law の基準に該当した 6 例では、当該基準に該当する肝機能異常は day56 から day213 の間に発現した。

発現後の経過について、VEG110727 試験及び VEG20002 試験の併合データでは、本薬が投与された患者のうち、54/375 例（14%）で ALT が基準値上限の 3 倍を超えていたが、このうち 46 例で ALT の回復\*が認められた。本薬休薬から回復までの期間の中央値（範囲）は 22 日（5～39 日）であった。また、このうち 16 例が休薬後に投与を再開しており、このうち 10 例では投与再開後に ALT が基準値上限の 3 倍を超えず、残りの 6 例では ALT が基準値上限の 3 倍を超えていた。当該 6 例における ALT 上昇の再発までの時期の中央値（範囲）は 12 日（7～45 日）であり、当該 6 例のうち 5 例は投与を中止し回復に至り、1 例は休薬後に再度投与を再開したが ALT の上昇は見られなかった。

これら肝機能検査値異常の多くは可逆性の事象であり、適切な本薬の休薬や減量により投与継続が可能であったことから、肝機能検査値異常を適切に管理するため、添付文書において、本薬投与中に肝機能検査値異常が発現した場合は、VEG110727 試験における休薬、減量及び中止基準に準じて、休薬、減量及び中止することを注意喚起する予定である。

\*：ALT が 2 回の検査で連続して Grade 1 以下（基準値上限の 2.5 倍未満）に減少するか、又はデータがない場合には Grade 1 以下に 1 回減少した場合

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、肝不全により死亡に至ったと考えられる患者も報告されており、肝機能障害は特定の時期に発現する傾向も見られていないことから、臨床試験における肝機能障害の発現状況を添付文書において注意喚起及び情報提供した上で、本薬投与開始前及び投与中は定期的に血液生化学検査等を実施し、肝機能障害の発現に注意する必要があると考える。また、肝機能障害の発現時に、VEG110727 試験で設定された肝機能障害発現時における本薬の休薬・減量又は中止の目安に準じて適切な処置が講じられるよう、当該目安について、適切に情報提供する必要があると考える。

### 3) 高血圧

申請者は、本薬投与による高血圧について以下のように説明している。

VEG110727 試験では、治験薬投与中に本薬群で 101/240 例（42%）及びプラセボ群で 7/123 例（6%）に高血圧\*が発現した。本薬群で、Grade 3 が 16 例（7%）に認められたが、Grade 4 以上の高血圧は認められなかった。高血圧により治験薬の投与が中止、減量及び中断された患者は、本薬群でそれぞれ 3 例（1%）、16 例（7%）及び 24 例（10%）であった。収縮期血圧及び拡張期血圧のベースライン以降の血圧最高値は下表のとおりであった。



\*：有害事象（MedDRA 基本語）として報告された高血圧

収縮期及び拡張期血圧のベースライン以降の血圧最高値（VEG110727 試験）

|                       |         | 例数 (%)     |             |
|-----------------------|---------|------------|-------------|
|                       |         | 本薬群、239 例* | プラセボ群、123 例 |
| ベースライン以降の収縮期血圧 (mmHg) | 150～169 | 67 (28)    | 13 (11)     |
|                       | 170 以上  | 29 (12)    | 0           |
| ベースライン以降の拡張期血圧 (mmHg) | 90～109  | 119 (50)   | 22 (18)     |
|                       | 110 以上  | 15 (6)     | 0           |

\*：ベースライン以降の血圧が測定されなかった 1 例（本薬投与後 9 日目に死亡）を除く

また、VEG110727 試験及び VEG20002 試験の併合データにおける、最初の高血圧（収縮期血圧が 150mmHg 以上又は拡張期血圧が 100mmHg 以上）の発現時期の中央値（範囲）は 28 日（4～1,434 日）であり、高血圧の累積発現率を検討した結果、高血圧発症患者のうち 40.1%は投与後 9 日以内に、90.1%は 18 週以内に高血圧を発現していた。

以上のことから、本薬の投与により高血圧の発現が多く認められており、高血圧の合併患者では高血圧が悪化するおそれがあることから、本薬の投与開始前に血圧を十分にコントロールする必要がある。また、本薬の投与開始後早期から血圧を観察し、高血圧が発現した場合には、降圧剤の投与や、本薬の減量、中断又は中止等の適切な処置を速やかに行う必要がある。

機構は、以下のように考える。

本薬投与による高血圧の発現率は高く、投与中止に至った患者も認められることから、注意が必要であると考え。したがって、本薬投与開始前、及び投与中は定期的に血圧をモニタリングし、血圧をコントロールする必要があると考える。

#### 4) 心・血管事象（静脈血栓塞栓事象を含む）

##### ①心筋機能障害

申請者は、本薬投与による心筋機能障害（MedDRA 基本語の左室機能不全、肺水腫、心不全及び拘束性心筋症を併せて「心筋機能障害」として検討された）について、以下のよう説明している。

VEG110727 試験における心筋機能障害関連の有害事象の発現率は、下表のとおりであった。なお、死亡に至った心筋機能障害関連の有害事象の報告はなかった。

心筋機能障害関連の有害事象の発現率（VEG110727 試験）

| 器官別大分類<br>基本語<br>(MedDRA 13.1/J 13.1) | 例数 (%)    |            |             |            |
|---------------------------------------|-----------|------------|-------------|------------|
|                                       | 本薬群、240 例 |            | プラセボ群、123 例 |            |
|                                       | 全 Grade   | Grade 3 以上 | 全 Grade     | Grade 3 以上 |
| 全事象                                   | 21 (9)    | 4 (2)      | 6 (5)       | 0          |
| 左室機能不全                                | 19 (8)    | 4 (2)      | 5 (4)       | 0          |
| 心不全                                   | 1 (<1)    | 0          | 0           | 0          |
| 肺水腫                                   | 1 (<1)    | 0          | 1 (<1)      | 0          |
| 拘束性心筋症                                | 1 (<1)    | 0          | 0           | 0          |

重篤な有害事象として本薬群で左室機能不全が 5/240 例（2%）に認められ、このうち、3 例は回復したが、2 例は未回復であった。

また、VEG110727 試験では、心筋機能障害に関して、左室駆出率（以下、「LVEF」）をベースライン時及び投与第 12 週\*、又は治験担当医師が臨床的に必要と判断した時点でモニタリングを実施し、LVEF の変化に基づいた評価を行った。その結果、データが得られた患者の割合は、本薬群で 140/240 例（58%）、プラセボ群で 39/123 例（32%）であり、LVEF 値に基づき定義した心筋機能障害\*\*は、本薬群 15/140 例（11%）、プラセボ群 1/39 例（3%）に認

められ、そのうち本薬群の2例では、症候性のLVEF低下が認められた。

本薬群で心筋機能障害が発現した15例のLVEFの回復状況は、完全回復（ベースラインのLVEFから5%以内までに回復）4例、部分的回復（基準値下限を上回り、かつベースラインのLVEFより5%以上低い）5例、追跡データ不十分5例、未回復1例であった。LVEFが低下した13/15例では、高血圧の発現又は新たな降圧薬の追加後にLVEFの最初の低下が認められた。7/15例で、LVEF低下後に本薬投与が再開されなかったが、8/15例では本薬投与を継続（3例）又は休薬後に投与再開（5例）されていた。これら本薬投与を継続又は再開された6/8例は用量を600mgに減量し、そのうちの1例はLVEF低下が再発し400mgに再度減量された。400mgまで減量された1例では、LVEF低下のたびに高血圧が再発した。

高血圧及びこれに伴う心負荷増加は、アントラサイクリン系薬剤の投与歴のある患者では、本薬投与によって無症状であった左室機能障害が増悪したことが考えられる。本薬群で発現した心筋機能障害は、血圧コントロールと本薬の用量調節により管理可能であったことから、心筋機能障害の危険因子（アントラサイクリン系薬剤による治療歴等）のある患者に本薬を投与する場合は、LVEFのモニタリング、厳格な血圧コントロール及び本薬の用量調節を行うことが推奨される。

\*：治験薬実施計画書第3版（20■年■月■日改訂）において、治験開始後に投与第12週以降も治験薬の投与中止まで2回の規定来院ごと（16週ごと）に実施するよう改訂された。

\*\*：①心筋機能障害の症状、②ベースラインと比較した絶対値でLVEF15%以上の低下、又は③ベースラインと比較してLVEF 10%以上低下し、かつ施設基準値を下回る、のいずれかに該当する場合を心筋機能障害として評価された。

機構は、本薬による心筋機能障害の発現に関連すると推測される予測因子、及び心筋機能障害に対する安全対策について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

VEG110727試験では、ベースライン評価時、投与第12週時、以後は治験薬の投与中止まで2回の規定来院ごと（16週ごと）にLVEFを測定し、心筋機能障害についてLVEFの変化に基づいた評価を実施したが、心筋機能障害が好発する正確な時期は特定されず、本薬の投与（投与期間及び累積投与量）との関連性について評価することはできなかった。心筋機能障害が発現した15例は、ベースライン時のLVEFは正常で、アントラサイクリン系薬剤の治療歴を有していた。

また、総括報告書（第1版）作成後に更新された安全性情報（20■年■月■日データカットオフ）では、本薬群のうち心筋機能障害を認めた患者（16例）及び認めなかった患者（115例）の一部（それぞれ13例及び79例）においてドキソルビシンの累積投与量に関する情報が得られ、当該中央値（範囲）はそれぞれ360mg/m<sup>2</sup>（145～679mg/m<sup>2</sup>）及び240mg/m<sup>2</sup>（19～643mg/m<sup>2</sup>）であった。さらに、心筋機能障害の危険因子として、縦隔への放射線治療歴、高血圧、糖尿病、脂質異常症、心筋梗塞、不安定狭心症、末梢血管疾患及び脳卒中の既往歴又は合併、並びに血管形成術/ステント植え込み術及び冠動脈バイパス移植手術の施行歴の有無について評価した結果、高血圧の既往歴又は合併が認められた患者の割合は、心筋機能障害を認めた患者では7/16例（44%）、心筋機能障害を認めなかった患者では30/115例（26%）であった。以上のことから、アントラサイクリン系薬剤の治療歴、若しくは高血圧の既往歴又は合併がある患者では、本薬の投与により高血圧の発症又は悪化がみられた場合、それまで無症候であった心筋機能障害も増悪する可能性が考えられる。

本薬の投与に際しては、投与開始前及び投与開始後早期からの十分な血圧のコントロール、必要に応じた降圧剤投与等の適切な処置の速やかな実施、心機能不全のリスクのある患者（アントラサイクリン系薬剤の治療歴のある患者、胸部放射線療法歴のある患者、高血圧を有する患者等）における投与開始前及び投与中の定期的な心エコー等の実施によるLVEFの評価が必要であると考ええる。

機構は、以下のように考える。

本薬投与による心筋機能障害の発現と関連する予測因子については、現時点では情報が

不足しており、明らかに特定することができないものの、アントラサイクリン系薬剤においてはクラス効果として心毒性が認められること、及び当該系薬剤の総投与量が一定量を超えると心筋症やうっ血性心不全のリスクが高くなること（Cancer Principles and Practice of Oncology 7th edition, 384-388（LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS 2005, PA, USA））が知られていること、及び本薬投与開始前にほとんどの患者でアントラサイクリン系薬剤の治療歴があると考えられることを踏まえると、本薬投与による心毒性の発現を明確に判断することは難しいと考える。しかしながら、LVEF の変化量を指標とした評価では、プラセボ群と比較して本薬群で心筋機能障害の発現率が高いことを踏まえると、本薬投与により、心毒性発現のリスクが上昇する可能性は否定できないことから、本薬投与開始前及び投与中は定期的に心エコー等の心機能検査を実施する必要があることを注意喚起する必要があると考える。また、臨床試験における心筋機能障害の発現状況を情報提供した上で、発現した際に減量・休薬等の適切な処置を速やかに実施するよう注意喚起をする必要があると考える。

## ②不整脈

申請者は、本薬投与による不整脈（MedDRA 基本語の洞性頻脈、動悸、洞性徐脈、心房細動、上室性頻脈、心房粗動、心室性頻脈、心電図 QT 延長、上室性期外収縮、第一度房室ブロック、頻脈、心室性期外収縮及び心肺停止を併せて「不整脈」として検討された）について、以下のように説明している。

VEG110727 試験における不整脈関連の有害事象の発現率は、下表のとおりであった。

不整脈関連の有害事象（VEG110727 試験）

| 器官別大分類<br>基本語<br>(MedDRA 13.1/J 13.1) | 例数 (%)    |            |             |            |
|---------------------------------------|-----------|------------|-------------|------------|
|                                       | 本薬群、240 例 |            | プラセボ群、123 例 |            |
|                                       | 全 Grade   | Grade 3 以上 | 全 Grade     | Grade 3 以上 |
| 全事象                                   | 15 (6)    | 4 (2)      | 11 (9)      | 1 (<1)     |
| 心電図 QT 延長                             | 5 (2)     | 2 (<1)     | 0           | 0          |
| 洞性徐脈                                  | 4 (2)     | 0          | 1 (<1)      | 0          |
| 上室性期外収縮                               | 3 (1)     | 0          | 0           | 0          |
| 動悸                                    | 2 (<1)    | 0          | 2 (2)       | 0          |
| 洞性頻脈                                  | 2 (<1)    | 1 (<1)     | 3 (2)       | 0          |
| 第一度房室ブロック                             | 1 (<1)    | 0          | 0           | 0          |
| 頻脈                                    | 1 (<1)    | 0          | 0           | 0          |
| 心室性期外収縮                               | 1 (<1)    | 0          | 0           | 0          |
| 心肺停止                                  | 1 (<1)    | 1 (<1)     | 0           | 0          |
| 心房細動                                  | 0         | 0          | 2 (2)       | 0          |
| 上室性頻脈                                 | 0         | 0          | 2 (2)       | 0          |
| 心房粗動                                  | 0         | 0          | 1 (<1)      | 1 (<1)     |
| 心室性頻脈                                 | 0         | 0          | 1 (<1)      | 1 (<1)     |

重篤な有害事象として、本薬群で心肺停止が 1/240 例（1%未満）に認められた。当該患者は死亡に至っているが、心肺停止は疾患進行に関連して認められ、本薬との因果関係はないと判断された。また、プラセボ群で心房細動、心房粗動、及び洞性徐脈が各 1 例に認められた。

VEG110727 試験及び VEG20002 試験の併合データにおいて、本薬群の不整脈の有害事象発現率は 24/382 例（6%）であった。QT 間隔延長は 5 例（いずれも VEG110727 試験の本薬群）で認められ、*Torsade de pointes*（以下、「TdP」）又は突然死の報告はなかった。なお、腎細胞癌患者を対象とした臨床試験において、11/558 例（2%）で QT 間隔延長（500msec 以上）及び 2/558 例（1%未満）で本薬との因果関係が示唆された TdP がみられていることから、QT 間隔延長の既往歴のある患者、抗不整脈薬や QT 間隔を延長させる可能性のある薬剤を使用している患者、又は QT 間隔延長を来す心疾患を有する患者に本薬を投与する際

には慎重に投与する必要があると考える。また、本薬の投与開始前及び投与中は、定期的に心電図をモニターするとともに、電解質（カルシウム、マグネシウム及びカリウム）を定期的に測定し、必要に応じて正常範囲内に補正する必要があると考える。

機構は、以下のように考える。

本薬投与により悪性軟部腫瘍患者において QT 間隔延長等を含む不整脈が発現し、腎細胞癌患者を対象とした海外臨床試験においては TdP が認められていることから、注意が必要であると考え。したがって、本薬投与開始前及び投与中は、定期的に電解質検査及び心電図検査を行うこと、及び本薬投与開始前に電解質異常がみられる場合には補正した上で、本薬の投与を開始する必要があると考える。また、QT/QTc 間隔延長や不整脈の発現が認められた場合には、休薬等を含め適切な処置を実施するよう注意喚起する必要があると考える。

### ③血栓塞栓事象

申請者は、本薬投与による静脈血栓塞栓及び動脈血栓塞栓について以下のように説明している。

VEG110727 試験における静脈血栓塞栓症関連の有害事象の発現率は、下表のとおりであった。

静脈血栓塞栓症関連の有害事象（VEG110727 試験）

| 器官別大分類<br>基本語<br>(MedDRA 13.1/J 13.1) | 例数 (%)    |            |             |            |
|---------------------------------------|-----------|------------|-------------|------------|
|                                       | 本薬群、240 例 |            | プラセボ群、123 例 |            |
|                                       | 全 Grade   | Grade 3 以上 | 全 Grade     | Grade 3 以上 |
| 全事象*                                  | 13 (5)    | 8 (3)      | 3 (2)       | 3 (2)      |
| 肺塞栓症                                  | 3 (1)     | 3 (1)      | 1 (<1)      | 1 (<1)     |
| 深部静脈血栓症                               | 7 (3)     | 3 (1)      | 1 (<1)      | 1 (<1)     |
| 大静脈及び腎静脈血栓症                           | 1 (<1)    | 1 (<1)     | 0           | 0          |
| 血管グラフト血栓症                             | 1 (<1)    | 0          | 0           | 0          |
| 下大静脈血栓症                               | 1 (<1)    | 1 (<1)     | 0           | 0          |
| 腎静脈血栓症                                | 0         | 0          | 1 (<1)      | 1 (<1)     |

\*：血栓塞栓症にコーディングされたすべての事象について実際の病態について問い合わせを行い、静脈血栓塞栓事象と判断された事象

本薬群の肺塞栓症 3 例のうち 2 例は、死亡に至っているが、死亡に至った 2 例の肺塞栓症は病勢進行に関連して認められ、本薬との因果関係はないと判断された。

関連する既往歴又はリスク因子として、本薬群の静脈血栓塞栓事象を発現した 6/13 例において、血栓症の既往 3 例、下肢浮腫の合併、静脈不全/静脈瘤の合併、及び深部静脈血栓症/下大静脈フィルターの留置各 1 例が認められた。

VEG20002 試験では、試験期間中に 8/142 例 (6%) に静脈血栓塞栓事象が認められ、内訳は肺塞栓症 4 例、深部静脈血栓症 3 例、及び肺塞栓症/下大静脈血栓症 1 例であり、いずれも非致死性であった。関連する既往歴又はリスク因子として、右下肢血栓性静脈炎 3 例、動脈血栓症/大動脈弁置換、及び血栓症各 1 例が認められた。

動脈血栓塞栓事象は、VEG110727 試験では、本薬群のみ 5/240 例 (2%) に認められ、このうち 4 例は Grade 1～3 の心筋虚血性事象、1 例は本薬の最終投与から 85 日後（ゲムシタビン塩酸塩（以下、「ゲムシタビン」）とドセタキセル水和物（以下、「ドセタキセル」）投与を 1 サイクル完了した 12 日後）に Grade 4 の脳血管発作であり、Grade 4 の事象は 4 日後に回復した。また、関連する既往歴又はリスク因子として、高血圧/高脂血症 3 例、高血圧/糖尿病、及び高血圧/糖尿病/高脂血症/アテローム性動脈硬化性心血管疾患/冠動脈石灰化各 1 例が認められた。

VEG20002 試験では、試験期間中に 2/142 例 (1%) に動脈血栓塞栓事象が認められ、その

内訳は Grade 3 の冠動脈疾患 1 例及び Grade 4 の大動脈機械弁血栓症 1 例であった。関連する既往歴又はリスク因子として、高血圧/胸痛及び動脈塞栓症/大動脈弁置換各 1 例が認められた。

臨床試験では過去 6 カ月以内に動脈血栓性事象の既往のある患者は除外されていることから、心筋梗塞、狭心症、虚血性脳卒中、一過性脳虚血発作等の動脈血栓性事象の危険性の高い患者又は動脈血栓性事象の既往のある患者には慎重に投与する必要があると考える。

機構は、以下のように考える。

本薬投与により、血栓塞栓事象が発現し、死亡例も認められていることから、本薬投与による血栓塞栓症については、注意が必要であると考え。したがって、臨床試験における血栓塞栓事象の発現状況及び当該患者の背景情報について情報提供した上で、血栓塞栓事象が発現した際に適切な処置を実施するよう注意喚起する必要があると考える。

## 5) 出血性事象

申請者は、本薬投与による出血性事象について、以下のように説明している。

VEG110727 試験における出血性事象の発現率は、下表のとおりであった。なお、死亡に至った出血性事象関連の有害事象の報告はなかった。

出血性事象関連の有害事象 (VEG110727 試験)

| 器官別大分類<br>基本語<br>(MedDRA 13.1/J 13.1) | 例数 (%) *1 |          |          |             |         |         |
|---------------------------------------|-----------|----------|----------|-------------|---------|---------|
|                                       | 本薬群、240 例 |          |          | プラセボ群、123 例 |         |         |
|                                       | 全 Grade   | Grade 3  | Grade 4  | 全 Grade     | Grade 3 | Grade 4 |
| 全事象                                   | 54 (23)   | 3 (1) *2 | 3 (1) *3 | 10 (8)      | 1 (<1)  | 1 (<1)  |
| 鼻出血                                   | 20 (8)    | 0        | 0        | 2 (2)       | 0       | 0       |
| 口腔内出血                                 | 6 (3)     | 0        | 0        | 0           | 0       | 0       |
| 肛門出血                                  | 5 (2)     | 0        | 0        | 0           | 0       | 0       |
| 挫傷                                    | 3 (1)     | 0        | 0        | 0           | 0       | 0       |
| 肺出血                                   | 3 (1)     | 0        | 0        | 5 (4)       | 0       | 1 (<1)  |
| 血腫                                    | 3 (1)     | 0        | 0        | 0           | 0       | 0       |
| 歯肉出血                                  | 2 (<1)    | 0        | 0        | 0           | 0       | 0       |
| 直腸出血                                  | 2 (<1)    | 0        | 0        | 0           | 0       | 0       |
| 膀胱出血                                  | 2 (<1)    | 0        | 0        | 1 (<1)      | 0       | 0       |
| 腔出血                                   | 2 (<1)    | 0        | 0        | 0           | 0       | 0       |

\*1：本薬群で発現率が 2 例以上の有害事象、\*2：内訳は、上部消化管出血、血尿及び出血、\*3：内訳は、腹膜出血、頭蓋内出血及びくも膜下出血

VEG110727 試験において Grade 3 以上の出血性事象を発現した患者は 8 例（本薬群 6/240 例 (3%)、プラセボ群 2/123 例 (2%)）であり、これらはすべて重篤な有害事象であった。このうち 7/8 例では、スクリーニング時の検査又は事象発現後の検査により、出血への影響が考えられる臓器に腫瘍性病変が認められた。すなわち、腹膜出血を発現した患者では肝臓、右鼠径部出血を発現した患者では右鼠径部リンパ節、肺出血又は咯血を発現した患者では肺への転移がスクリーニング時の検査で認められ、頭蓋内出血を発現した患者では脳、上部消化管出血を発現した患者では胃、血尿を発現した患者では膀胱への転移が事象発現後の検査で認められた。以上のことから、出血への影響が考えられる臓器における腫瘍性病変が出血性事象発症の予測因子の一つであると考え。

臨床試験では過去 6 カ月以内に咯血若しくは脳又は臨床的に重大な胃腸出血の既往のある患者は除外されており、本薬の投与により出血性事象があらわれることがあることから、重大な出血の危険性のある患者には慎重に投与する必要があると考える。

機構は、以下のように考える。

本薬投与により重篤な出血性事象が発現しており、他の血管新生阻害作用を有する薬剤

と同様に注意が必要であると考え。したがって、臨床試験における重篤な腫瘍出血を含む出血性事象の発現状況について情報提供した上で、出血関連事象が発現した際に適切な処置を実施するよう注意喚起する必要があると考える。

## 6) 気胸

申請者は、本薬投与による気胸について、以下のように説明している。

VEG110727 試験では、気胸は本薬群の 8/240 例 (3%) で発現し、プラセボ群での発現はなかった。VEG110727 試験及び VEG20002 試験の併合データでは、本薬を投与された 15/382 例 (4%) で気胸が発現し、このうち 5 例が Grade 3 以上であった。また、このうち 14 例に本薬投与開始前に肺病変又は胸膜病変が認められた。気胸が最初に発現するまでの期間の中央値 (範囲) は 40 日 (12~614 日) であった。気胸を発現した 11/15 例が重篤な有害事象であり、このうち 1 例では Grade 4 の気胸のために本薬の投与中止に至り、別の 1 例では過去の胸膜癒着術に伴う Grade 2 の重篤な気胸を発現し、約 5 カ月後に肺炎のために死亡した。また、悪性軟部腫瘍患者を対象とした Compassionate use program (VEG115859 試験) において、2 例の気胸の報告があり、このうち 1 例では本薬投与開始前に肺病変が認められ、別の 1 例は肺又は胸膜病変の有無は不明であった。

VEG110727 試験では、本薬群の 191/240 例 (80%) が治験薬投与開始前に肺又は胸膜病変を有しており、このうち 8/191 例 (4%) に気胸が発現し、プラセボ群の 103/123 例 (84%) が治験薬投与開始前に肺又は胸膜病変を有していたものの、気胸の発現は認められなかった。また、VEG20002 試験では、35/142 例 (25%) が本薬投与開始前に肺病変を有しており、このうち 6/35 例 (17%) に気胸が発現した。

欧米における進行性腎細胞癌の臨床試験では、本薬を投与された 4/586 例 (1%未満) で気胸が発現し、4 例ともに、本薬投与開始前に肺又は胸膜病変が認められた。また、2009 年 10 月に米国で進行性腎細胞癌の承認を取得して以来、約 2,800 例/年の患者に本薬が投与されていると推定され、2012 年 5 月 21 日時点で、2 例に気胸が認められた。このうち 1 例は滑膜肉腫患者に対する適応外使用であり、当該患者では本薬投与開始前に肺病変が認められ、別の 1 例は肺又は胸膜病変の有無は不明であった。

以上、腎細胞癌患者と比較して悪性軟部腫瘍患者で気胸の発現率が高かった。なお、悪性軟部腫瘍では、抗悪性腫瘍剤投与によって生じた肺病変又は胸膜病変の壊死が気胸をもたらすと推察されており、気胸の発現リスクが高いことが報告されているものの (Chest 2010; 138: 510-8)、腎細胞癌の主な転移部位は悪性軟部腫瘍と同様に肺であり、両者の転移形式に違いがある等の報告は認められず、両集団で発現率に差異が生じた理由は不明である。

機構は、以下のように考える。

本薬投与開始前に肺又は胸膜病変を有する悪性軟部腫瘍患者において、本薬投与により重篤な気胸が発現していることを踏まえると、肺又は胸膜病変を有する患者において特に気胸の発現に注意する必要があると考える。

## 7) 甲状腺機能異常

申請者は、本薬投与による甲状腺機能異常について、以下のように説明している。

VEG110727 試験及び VEG20002 試験における甲状腺機能異常の発現率は下表のとおりであり、すべて Grade 1 又は 2 であり、重篤な事象はなかった。

**治験薬の投与開始後に発現した TSH 上昇及び甲状腺ホルモン補充  
(VEG110727 試験及び併合データ)**

|                          | 例数 (%)                    |             | 併合データ*1、<br>382 例 |
|--------------------------|---------------------------|-------------|-------------------|
|                          | VEG110727 試験<br>本薬群、240 例 | プラセボ群、123 例 |                   |
| ベースライン以降の TSH 検査値の上昇*2   |                           |             |                   |
| TSH が 5mU/L 超            | 82 (34)                   | 3 (2)       | 112 (29)          |
| 5<TSH≤10mU/L             | 39 (16)                   | 3 (2)       | 52 (14)           |
| 10<TSH≤20mU/L            | 28 (12)                   | 0           | 38 (10)           |
| TSH>20mU/L               | 15 (6)                    | 0           | 22 (6)            |
| 甲状腺機能低下症の診断*2            |                           |             |                   |
| 5<TSH≤10mU/L、かつ T4<基準値下限 | 3 (1)                     | 0           | 4 (1) *3          |
| TSH>10mU/L、かつ T4<基準値下限   | 7 (3)                     | 0           | 11 (3) *4         |
| 甲状腺機能亢進症の診断*2            |                           |             |                   |
| TSH<0.3mU/L、かつ T4>基準値上限  | 5 (2)                     | 0           | 5 (1)             |
| 甲状腺ホルモン補充に伴う TSH 上昇*5    |                           |             |                   |
| 該当                       | 17 (7)                    | 1 (<1)      | 19 (5)            |
| 非該当                      | 223 (93)                  | 122 (>99)   | 363 (95)          |

\*1：VEG110727 試験の本薬群及び VEG20002 試験の併合データ、\*2：ベースラインで TSH 検査値異常が認められない被験者のみ、\*3：VEG110727 試験の被験者 188、254、322 及び VEG20002 試験の被験者 35、\*4：VEG110727 試験の被験者 21、44、115（ベースライン時に TSH 検査値異常（TSH>5 かつ T4<基準値下限と定義）が発現していたため、この表では含まれない）、142、166、178、260、264 及び VEG20002 試験の被験者 10、20、84、120、\*5：ベースラインには TSH 検査値異常が認められなかったものの、治療開始後に甲状腺ホルモン補充が開始され、TSH が 5mU/L を超えた被験者

VEG110727 試験及び VEG20002 試験の併合データでは、有害事象として報告された甲状腺機能低下症は 20/382 例（5%）及び同亢進症は 2/382 例（1%未満）であった。

機構は、以下のように考える。

本薬投与後に TSH が 5mU/L を超え甲状腺ホルモン補充が開始された例も認められることから、本薬投与中は定期的に甲状腺機能検査を行う必要があると考える。

## 8) 消化管穿孔及び消化管瘻

申請者は、本薬投与による消化管穿孔及び消化管瘻について以下のように説明している。

VEG110727 試験及び VEG20002 試験の併合データでは、4/382 例（1%）で消化管穿孔又は消化管瘻が発現した。これらは Grade 3 の胃腸管瘻、Grade 3 の腸管皮膚瘻、Grade 4 の回腸穿孔、及び Grade 5 の小腸穿孔であった。当該 4 例では、試験参加時点で腹部転移を有し、このうち消化管穿孔の 2 例では転移病変部位に穿孔が生じていた。当該 2 例のうち 1 例は腹膜炎を併発して死亡し、別の 1 例は外科的手術により回復した。また、消化管瘻の 2 例はいずれも回復した。なお、このうち 1 例はベースライン時に消化管瘻があり、試験中に別の消化管瘻が発現したが、当該患者での両事象はともに回復した。

腹部転移、消化管に近接する部位に病変を有する患者では、消化管穿孔及び消化管瘻が発現する可能性があるため、慎重に投与する必要があると考える。

機構は、以下のように考える。

本薬投与により、Grade 3 以上の消化管穿孔及び消化管瘻が発現し、死亡例も認められることから、注意が必要であると考え。したがって、臨床試験で消化管穿孔及び消化管瘻により死亡例が認められたこと等については、適切に情報提供するとともに、消化管穿孔及び消化管瘻が発現した際に適切な処置を実施するよう、注意喚起する必要があると考える。

## 9) タンパク尿及びネフローゼ症候群

申請者は、本薬投与によるタンパク尿について、以下のように説明している。

VEG110727 試験では、有害事象の発現に加えて尿タンパク/クレアチニン比（以下、「UPC」）のモニタリングによってもタンパク尿を評価した\*。

\*：UPC が 3 以上の場合 24 時間タンパク尿測定を実施するよう治験実施計画書で規定された。  
また、尿タンパクが 3g 以上になった時に、治験薬の投与を中断し、UPC が 3 未満に戻った時点で投与量を減量して投与を再開することとされた。再減量しても UPC が 3 以上となった場合は、治験薬の投与を中止することとされた。

VEG110727 試験及び VEG20002 試験の併合データでは、タンパク尿の有害事象が 2 例で報告されており、Grade 2 以下であった。また、UPC が 3 以上であった Grade 4 のネフローゼ症候群が VEG110727 試験の本薬群で 1 例報告されており、当該患者ではこの事象により治験薬投与が中止された。

VEG110727 試験において UPC が 3 以上に上昇した患者の割合は、本薬群 3/240 例（1%）及びプラセボ群 3/123 例（3%）であった。このうち、本薬群の 3 例はすべて日本人であり、24 時間タンパク尿も 3g 以上であった。この 3 例はともに休薬後、減量して投与を再開したものの、投与再開後も 3 例ともに UPC が 3 以上となり本薬投与を中止した。なお、当該 3 例では、有害事象としてタンパク尿は報告されなかった。

機構は、以下のように考える。

本薬投与により、タンパク尿及びネフローゼ症候群の発現が認められており、また日本人患者において UPC の上昇により本薬の投与中止に至った例があることから、注意が必要であると考え。したがって、本薬投与中は定期的に尿検査を行い、異常がみられた場合には休薬を含め適切な処置を実施するよう注意喚起する必要があると考える。

## 10) 皮膚障害

機構は、手足症候群を含む皮膚障害及び剥脱性発疹の発現状況及び注意喚起の必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

VEG110727 試験では、本薬群及びプラセボ群において、皮膚障害（手足症候群を含む）はそれぞれ 27/240 例（11%、31 件）及び 1/123 例（1%未満、1 件）、剥脱性発疹はそれぞれ 44/240 例（18%、52 件）及び 11/123 例（9%、11 件）に発現した。

本薬群における皮膚障害の発現までの期間の中央値（範囲）は 32.0 日（6～300 日）であり、発現日と回復日のデータが得られた 26 件の持続期間の中央値（範囲）は 50.5 日（4～379 日）であった。また、剥脱性発疹の発現までの期間の中央値（範囲）は 45.0 日（1～370 日）であり、発現日と回復日のデータが得られた 45 件の持続期間の中央値（範囲）は、32.0 日（1～300 日）であった。

本薬群における皮膚障害の 27/31 件（87%）及び剥脱性発疹の 45/52 件（87%）が回復し、他は試験終了時点で未回復であった。本薬投与を中断又は減量したのは皮膚障害 10 件及び剥脱性発疹 3 件であり、本薬投与を中止した患者はいなかった。

また、VEG109693 試験では、手掌・足底発赤知覚不全症候群 5 例 6 件及び皮膚剥脱 2 例 4 件に発現し、いずれも本薬とラパチニブ併用投与の Part B の患者であった。これらの患者では治験薬の投与中止や中断・減量に至ったものはなく、すべての事象が回復した。

いずれの試験でも、皮膚症状に対する処置についての具体的な規定は設けていなかったものの、医師により個々の患者に応じた処置が実施され、本薬の投与中止には至っていないことから、当該事象に対する注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。

本薬投与により発現した手足症候群を含む皮膚障害及び剥脱性発疹は、投与中止に至ったものではなく、本薬の減量又は中断により試験が継続され、多くは回復していることから、



皮膚障害に対する対応や本薬の減量等が適切に実施されることで、管理可能な有害事象であると考え。ただし、臨床試験における当該事象の発現状況については、情報提供する必要があると考える。

#### 11) 毛髪変色及び皮膚色素減少

機構は、毛髪変色及び皮膚色素減少について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

VEG110727 試験では、本薬群（240 例）及びプラセボ群（123 例）において、毛髪変色はそれぞれ 93 例 94 件（Grade 2 は 27 件、その他は Grade 1）及び 3 例 3 件（すべて Grade 1）、皮膚色素減少はそれぞれ 27 例 27 件（Grade 2 は 6 件、その他は Grade 1）及び 0 例で発現し、重篤な事象はなかった。

毛髪変色は 30/94 件（32%）が回復し、64/94 件（68%）が試験終了時点で未回復であった。本薬の減量が 1 例で行われたが、毛髪変色が原因ではなかった。また、皮膚色素減少は 11/27 件（41%）が回復し、16/27 件（59%）は試験終了時点で未回復であった。観察期間中に未回復の毛髪変色及び皮膚色素減少が一部に認められたが、当該事象のほとんどは Grade 1 であり、減量された 1 例を除き、本薬の中止又は中断・減量に至った患者はいなかった。

機構は、毛髪変色及び皮膚色素減少の発現により、本薬の投与継続が困難となる状況は稀と考えるが、一定の割合で認められる事象であり、また、未回復のケースがあることも踏まえると、臨床試験における発現状況は、医療現場に情報提供する必要があると考える。

#### 12) 創傷治癒遅延

本薬投与による創傷治癒遅延について、申請者は以下のように説明している。

VEG109693 試験において、Grade 1 の創傷治癒遅延が 1 例認められた。また、海外における腎細胞癌患者を対象とした臨床試験において、術後創合併症の発現率は 3/586 例（1%未満）であり、植皮生着不全の発現率は 1/586 例（1%未満）であった。

本薬投与による治癒不良については、限られた経験しかないものの、創傷治癒遅延は、本薬と同様、VEGF シグナル伝達阻害作用を有するベバシズマブ（遺伝子組換え）等で報告されている事象であることから、注意が必要であると考え。

機構は、以下のように考える。

本薬投与による創傷治癒不良について、①本薬は血管新生阻害作用を有しており、本薬と同様の作用を有する他の抗悪性腫瘍剤において創傷治癒を遅延させることが知られていること、及び②VEG110727 試験及び VEG109693 試験において「試験への登録前 28 日間のうちに大手術や重大な外傷を受けた患者」が除外されたため、これらの患者に対する安全性は不明であることを踏まえると、大きな手術の実施前には本薬の投与を中断するとともに、創傷治癒の状態等の患者の状態に応じて、本薬の投与再開の可否について慎重に判断する必要があると考える。したがって、本薬の臨床試験に規定されていた内容について、適切に情報提供する必要があると考える。

#### (4) 臨床的位置付けについて

下記の国内外の診療ガイドラインを基に、悪性軟部腫瘍に対する治療方針について確認した結果、これらの診療ガイドラインにおいて本薬に関する記載はなかった。

- National Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) Adult Soft Tissue Sarcoma Treatment (2012 年 2 月 16 日改訂) :
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Soft Tissue Sarcoma (Ver 1.2012、以下、「NCCN ガイドライン」) :
- 軟部腫瘍診療ガイドライン 2012 (日本整形外科学会監修 (南江堂、2012 年)、以下、「国

内診療ガイドライン)」：

機構は、転移性の悪性軟部腫瘍に対する治療における本薬の臨床的位置付けについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

国内診療ガイドラインでは、悪性軟部腫瘍のうち非円形細胞肉腫（平滑筋肉腫、悪性線維性組織球腫、滑膜肉腫等）に対する治療として、局所進行例及び転移例ともに、全身化学療法が考慮される、と記載されている。全身化学療法としては、ドキソルビン単独投与が標準的治療に位置付けられており、イホスファミドも使用される。また、ドキソルビンとイホスファミド以外で転移症例に有効である可能性を示唆されているのは、シクロホスファミド水和物、ダカルバジン、ゲムシタビン、ドセタキセル、トラベクテジン等であるが、国内で悪性軟部腫瘍に対する適応を有し通常使用される薬剤は、ドキソルビンとイホスファミドのみであり、これら薬剤による化学療法施行後に増悪した悪性軟部腫瘍に対して使用可能な薬剤はない。

本薬は、VEG110727 試験において、アントラサイクリン系薬剤治療後に病勢進行が認められた転移性の悪性軟部腫瘍患者に対する有効性が示され、管理可能な安全性プロファイルも確認されたことから、転移性の悪性軟部腫瘍に対して標準的な治療として使用されるドキソルビン等による化学療法施行後の使用を想定している。ただし、ドキソルビンには蓄積性の心毒性が知られているため、当該薬剤を使用できない悪性軟部腫瘍患者においては、イホスファミド又は本薬が治療選択肢になると考える。

機構は、「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項並びに本項での検討結果を踏まえ、本薬は、標準的に使用されているドキソルビン等を含む治療後に病勢進行が認められた転移性の悪性軟部腫瘍に対する二次化学療法のうちの治療選択肢の一つとして位置付けることは可能と判断した。

#### (5) 効能・効果について

申請効能・効果は「進行性悪性軟部腫瘍」と設定されていた。

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、並びに以下の本項における検討の結果から、本薬の効能・効果を「悪性軟部腫瘍」と設定し、添付文書の臨床成績の項において、臨床成績で組入れ対象とされた組織型及び組入れから除外された組織型を的確に周知した上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項では、下記の旨を注意喚起することが適切であると判断した。なお、申請効能・効果で設定された「進行性」との標記について、本薬の適応となる患者を適切に選択するために評価されるべき悪性軟部腫瘍の組織型、切除の可否、前治療の有無等の範囲を明確化できないと考えることから、効能・効果において敢えて明示しないことが適切であると判断した。

- 本薬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。
- 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、本薬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。

#### 1) 対象集団及び組織型について

申請者は、VEG110727 試験の対象集団の設定経緯について、以下のように説明している。

VEG20002 試験では、高悪性度又は中悪性度で、手術又は放射線治療による完治が見込まない悪性軟部腫瘍患者のうち、既存の化学療法不適格例、若しくは進行性疾患に対して 1 レジメンの併用投与又は 1～2 レジメンの単独投与が施行された悪性軟部腫瘍患者を対象とし、悪性軟部腫瘍の WHO 分類に従って次の 4 つの組織型のいずれかに層別された。

- 平滑筋肉腫（子宮、皮膚及び臓器由来でないもの）

- ・ 脂肪肉腫（脱分化型、粘液型/円形細胞型、多形型、混合型及びその他）
- ・ 滑膜肉腫
- ・ その他の悪性軟部腫瘍（高悪性度又は中悪性度の悪性軟部腫瘍）

なお、VEG20002 試験では、Simon の 2 段階デザイン（Optimal 法）が使用された。すなわち、ステージ 1 では、「脂肪肉腫」、「平滑筋肉腫」、「滑膜肉腫」及び「その他」（脂肪肉腫、平滑筋肉腫及び滑膜肉腫以外の組織型）の各組織型にそれぞれ 17 例の患者を組み入れ、投与 12 週時の評価で 4 例以上に CR、PR 又は SD がみられた場合（PF 率が 20%以上）にステージ 2 へ移行し、患者を 37 例まで追加して、PF 率が 40%以上であった場合に有効性が期待できると判断することとされた。

VEG20002 試験の結果、脂肪肉腫（脱分化型、粘液型/円形細胞型、多形型、混合型及びその他）を除き、良好な結果が得られた平滑筋肉腫、滑膜肉腫及びその他の悪性軟部腫瘍を VEG110727 試験の対象集団とすることとした。

VEG110727 試験では、高悪性度又は中悪性度の悪性軟部腫瘍患者のうち、アントラサイクリン系薬剤治療後で、進行性病変に対して 1~4 レジメンの全身化学療法が施行された転移を有する患者が対象とされ、悪性軟部腫瘍の WHO 分類に従い、下記の組織型が適格とされた。

- ・ 線維芽細胞性腫瘍（成人型線維肉腫、粘液線維肉腫、硬化性類上皮線維肉腫及び悪性孤在性線維性腫瘍）
- ・ 線維組織球性腫瘍[多形型悪性線維性組織球腫(MFH)、巨細胞型 MFH 及び炎症型 MFH]
- ・ 平滑筋肉腫
- ・ 悪性グロムス腫瘍
- ・ 横紋筋性腫瘍（胞巣型又は多形型横紋筋肉腫）
- ・ 血管性腫瘍（類上皮型血管内皮腫及び血管肉腫）
- ・ 組織由来不明腫瘍（滑膜肉腫、類上皮肉腫、胞巣状軟部肉腫、明細胞肉腫、線維形成性小細胞腫瘍、腎外ラブドイド腫瘍、悪性間葉腫、血管周囲性類上皮細胞腫瘍(PEComa)及び血管内膜肉腫。ただし、軟骨肉腫及びニューイング腫瘍/未熟神経外胚葉性腫瘍（以下、「PNET」）を除く）
- ・ 悪性末梢神経鞘腫瘍
- ・ 分類不能の未分化悪性軟部腫瘍
- ・ その他の悪性軟部腫瘍

一方、VEG110727 試験では下表の組織型が不適格とされた。

| VEG110727 試験の組入れ対象として不適格とした組織型及び理由       |                                                                                                                                  |
|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 組織型                                      | 不適格とした理由                                                                                                                         |
| 脂肪肉腫（すべての亜型）                             | VEG20002 試験の施設診断による組織型分類に基づいて実施した中間評価*において、次ステージへの移行基準を満たさなかったため、その後の組入れが中止された。VEG110727 試験は本中間評価結果に基づいて計画されたため、組入れ対象として不適格とされた。 |
| 横紋筋肉腫（多形型又は胞巣型横紋筋肉腫を除く）                  | 悪性軟部腫瘍に分類されるが、小児や若年者に発生又は好発する腫瘍であり、成人悪性軟部腫瘍の対象とは異なるため。                                                                           |
| 軟骨肉腫<br>骨肉腫<br>ニューイング腫瘍/未熟神経外胚葉性腫瘍（PNET） | いずれも骨腫瘍の組織型の一つに分類され、悪性軟部腫瘍とは治療体系（転移例に対する化学療法）も異なるため。                                                                             |
| 消化管間質腫瘍（GIST）                            | 悪性軟部腫瘍に分類されるが、他の悪性軟部腫瘍とは異なる治療体系が確立されており、標準治療薬としてイマチニブメシル酸塩（以下、「イマチニブ」）及びスニチニブリンゴ酸塩が使用されているため。                                    |
| 隆起性皮膚線維肉腫                                | 悪性軟部腫瘍に分類されるが、他の悪性軟部腫瘍とは異なる治療体系が確立                                                                                               |

| 組織型         | 不適格とした理由                                                                           |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------|
|             | されており、海外では標準治療薬としてイマチニブが承認されているため。なお、国内では隆起性皮膚線維肉腫を効能・効果とする薬剤は承認されていない。            |
| 炎症性筋線維芽細胞肉腫 | 悪性軟部腫瘍に分類され、治療体系は他の悪性軟部腫瘍と同様であるが、局所進行は認めるものの、通常転移性ではないことから、悪性腫瘍とは異なる病態を示すと考えられたため。 |
| 悪性中皮腫       | 中皮腫として分類され、標準治療薬としてシスプラチン及びペメトレキセドナトリウム水和物が使用されているため。                              |
| 子宮の中胚葉性混合腫瘍 | 子宮癌に分類され、悪性軟部腫瘍とは治療体系も異なるため（イホスファミドとパクリタキセルとの併用が推奨されている）。                          |

\*: 脂肪肉腫については、施設診断による組織型分類に基づいて実施した中間評価では、投与 12 週時に CR、PR 又は SD を認めた被験者は 2/17 例であり、治験実施計画書で規定した次ステージへの移行基準（投与 12 週時の評価で CR、PR 又は SD が 4/17 例以上）は満たさなかったため、以後の組入れが中止された。ただし、中央診断による組織型分類に基づいた評価では、5/19 例に SD が認められており、次ステージへの移行基準は満たしていた。

申請者は、VEG20002 試験及び VEG110727 試験での本薬の対象集団を踏まえ、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、「第Ⅲ相臨床試験では脂肪肉腫及び消化管間質腫瘍を対象集団から除外した。また、第Ⅱ相臨床試験では消化管間質腫瘍を対象集団から除外した。」旨を設定したと説明している。

機構は、①臨床試験の組入れ対象であったものの、結果的に本薬が投与されなかった組織型及び②臨床試験の対象集団から除外された悪性軟部腫瘍の組織型に対する本薬の臨床的有用性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

悪性軟部腫瘍では、平滑筋肉腫、悪性線維性組織球腫、隆起性皮膚線維肉腫等の多くの組織型で血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) が過剰発現しており (Anticancer Res 2004; 24: 333-7)、血小板由来増殖因子 (PDGF) 等の、VEGF 以外の血管新生調節因子も過剰発現しており、腫瘍の悪性度や細胞増殖と関係している (Cancer Res 1994; 54: 560-4、J Surg Res 2006; 135: 282-90)。本薬は主に VEGF 受容体-1、-2 及び-3、PDGF 受容体- $\alpha$  及び- $\beta$  並びに幹細胞因子受容体に対するキナーゼ阻害作用を有していることから、作用機序の観点からは、悪性軟部腫瘍のすべての組織型に対して有効性が期待される。また、非臨床薬理試験において、悪性軟部腫瘍の主要な組織型である脂肪肉腫及び滑膜肉腫に対して増殖抑制効果を有することが示唆された（「3. (i) <提出された資料の概略> (1) 効力を裏付ける試験」の項参照）。さらに、悪性軟部腫瘍では、組織型に係らず血管新生が腫瘍の進展に重要な役割を果たしている可能性が考えられる (Virchows Arch 2001; 438: 13-22、Oncologist 2008; 13: 1193-200) ことから、本薬は様々な組織型の悪性軟部腫瘍に対して有効性が期待できると考える。

#### ①臨床試験の組入れ対象であったが結果的に本薬が投与されなかった組織型

VEG110727 試験では、炎症型悪性線維性組織球腫、悪性グロムス腫瘍、胞巣型及び多形型横紋筋肉腫、悪性間葉腫並びに血管内膜肉腫については、組入れ対象であったものの、結果的に本薬投与例はなかった（「(2) 4) 組織型別の有効性について」の項参照）。悪性軟部腫瘍には多様な組織型が存在しており、発生が極めて稀なものも存在することから、すべての組織型について組織型ごとに有効性を議論することは、臨床試験の実施可能性の観点から非現実的であり、VEG110727 試験の組入れ対象のうち結果的に本薬が投与されなかった組織型も含めて定義された「その他」（平滑筋肉腫及び滑膜肉腫以外の組織型）の組織型集団においても本薬の有効性が示されたと考えることから、VEG110727 試験の組入れ対象であったものの、結果的に本薬投与例がなかった組織型についても、本薬の臨床的有用性は認められると考える。

## ②臨床試験の対象集団から除外された組織型

VEG110727 試験から除外された組織型のうち、脂肪肉腫以外の組織型については、VEG20002 試験においても当初から組入れ対象から除外されており、現時点では本薬の臨床的有用性は不明であると考え。一方、脂肪肉腫については、下記の理由から、本薬の一定の臨床的有用性は認められると考える。

- 非臨床薬理試験成績より、ヒト脂肪肉腫細胞株を用いたマウス異種移植モデルにおいて本薬の腫瘍増殖抑制効果が示されたこと。
- VEG20002 試験での施設診断による組織型分類に基づいて実施した中間評価において、脂肪肉腫は次ステージへの移行基準を満たさず (SD 2/17 例及び PF 率 11%)、組入れが中止されたものの、その後、当初施設診断で「その他」(脂肪肉腫、平滑筋肉腫及び滑膜肉腫以外の組織型) に分類されていた患者のうち、中央診断による組織型分類で、「脂肪肉腫」に再分類され、さらに当該患者で効果が認められたことから、最終成績では、「脂肪肉腫」はステージ 2 への移行基準を満たしており (SD 5/19 例及び PF 率 26%)、脂肪肉腫に対する本薬の有効性は否定されていなかったと考えること。

機構は、以下のように考える。

非臨床の効力を裏付ける試験では、滑膜肉腫及び脂肪肉腫以外の悪性軟部腫瘍の組織型に対する本薬の有効性について検討されていないことから、本薬が血管新生作用を有することが確認されていること、及び一部の悪性軟部腫瘍細胞ではその増殖に血管新生が関与するとの知見を以て、本薬が様々な組織型の悪性軟部腫瘍に対して有効性が期待できる、とする申請者の説明は推論に留まるものと考え (「3. (i) <審査の概略> 様々な組織型を含む悪性軟部腫瘍に対する本薬の作用機序及び有効性について」の項参照)。

しかしながら、悪性軟部腫瘍の組織型の多様性や発生頻度の希少性を考慮すると、臨床試験においてすべての組織型について組織型ごとに本薬の有効性を評価することが困難であった旨の申請者の説明は理解可能であり、以下の①及び②における検討を踏まえ、本薬の効能・効果は希少な組織型を含めて「悪性軟部腫瘍」と設定することが適切であると考え。ただし、これまでに実施された臨床試験で得られた悪性軟部腫瘍の組織型ごとの有効性等も考慮して、本薬の適応となる患者を選択することが可能となるよう、添付文書等を用いて注意喚起及び情報提供する必要があると判断した。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項における設定については、脂肪肉腫及び消化管間質腫瘍に関する注意喚起に限定することなく、臨床試験に組み入れられた組織型を的確に周知する必要があると判断した。

## ①臨床試験の組入れ対象であったが結果的に本薬が投与されなかった組織型

- VEG110727 試験の結果から、「平滑筋肉腫」、「滑膜肉腫」及び「その他」(平滑筋肉腫及び滑膜肉腫以外の組織型) として分類された部分集団解析において、全体集団と同様に本薬群ではプラセボ群と比較して有意な PFS の延長が認められたこと、並びに「その他」(平滑筋肉腫及び滑膜肉腫以外の組織型) の多くの組織型において PR、又はベースラインからの何らかの腫瘍縮小が認められたことを踏まえると、VEG110727 試験において、結果的に本薬の投与例がなかったことを以て、本剤の臨床的有用性が否定されたとは考えられないこと。

## ②臨床試験の対象集団から除外された組織型

- VEG110727 試験において対象集団から除外された脂肪肉腫について、組入れ対象とされた VEG20002 試験の結果から、本薬の臨床的有用性が期待されることがあること。
- 脂肪肉腫を除く臨床試験の対象集団から除外された組織型について、本薬の臨床的有

用性は明らかになっていないと考えるものの、本薬ががん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師により使用される薬剤であることを踏まえると、VEG20002 試験及び VEG110727 試験の対象患者を的確に周知することにより、本薬の患者選択は適切にされると考えられること。

## 2) 局所進行例について

VEG110727 試験の組入れ対象患者は転移病変を有する悪性軟部腫瘍患者であり、局所進行病変のみを有する患者は含まれていなかった。

機構は、本薬の局所進行例に対する有効性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

以下の理由から、本薬の投与が局所進行例に対しても推奨され则认为る。

- 国内診療ガイドラインでは、根治切除不能な局所進行性の悪性軟部腫瘍患者に対しては、転移性の悪性軟部腫瘍患者と同様に、全身化学療法が考慮され、化学療法ではドキソルビシンの単独投与が標準治療に位置付けられていることから、悪性軟部腫瘍の治療において、局所進行性及び転移性の悪性軟部腫瘍に対する化学療法に明らかな差異はないと考えること。
- VEG110727 試験では、転移病変（転移病変及び局所進行病変、並びに転移病変のみ）を有する悪性軟部腫瘍患者を対象としたものの、当該設定は主要評価項目である PFS の評価を考慮したものであり、転移病変と局所進行病変に対する本薬の治療効果の差を想定したものではないこと。
- VEG110727 試験では、結果として 4 例の「転移病変を有さない局所進行性の悪性軟部腫瘍患者」が組み入れられたものの、非常に少数であることから、当該患者集団における有効性及び安全性を評価することはできない。しかしながら、転移病変と局所進行病変はいずれも原発腫瘍由来の細胞増殖によるものであり、転移病変に対する本薬の有効性が局所進行病変で大きく変わることはないと推察されることから、転移病変を有さない局所進行性の悪性軟部腫瘍患者における本薬の有効性及び安全性は、VEG110727 試験で得られた本薬の有効性及び安全性と大きく異なることはないと考えること。
- VEG110727 試験には転移病変及び局所進行病変の両方を有する悪性軟部腫瘍患者も含まれていることから、本薬の対象患者を、転移病変を有する悪性軟部腫瘍患者に限定することは適切ではなく、局所進行病変のみを有する患者も本薬の対象であると考えること。

機構は、以下のように考える。

悪性軟部腫瘍に対する国内診療ガイドラインにおいて、局所進行病変のみを有する患者と転移病変のみを有する患者との間に治療体系の差異はないことを踏まえると、VEG110727 試験で除外された転移病変を有さない局所進行性の悪性軟部腫瘍を効能・効果から除外する意義は低いと考える。ただし、臨床試験で組入れ対象となった患者集団が転移病変を有する患者であったことについては、適切に情報提供する必要があると考える。

## 3) 術前・術後補助化学療法について

機構は、本薬の術前及び術後補助化学療法に関する注意喚起の必要性の有無について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

悪性軟部腫瘍に対する術前補助化学療法について、切除可能な悪性軟部腫瘍において効果的に腫瘍の切除を行うため、腫瘍の減量を目的として実施されることがある（NCCN ガイドライン）。一方、国内診療ガイドラインでは、術前補助化学療法の意義について明記されておらず、悪性軟部腫瘍における術前補助化学療法の位置付けは明らかではない。

また、悪性軟部腫瘍に対する術後補助化学療法について、国内診療ガイドラインでは、

切除可能な StageⅢ の非円形細胞肉腫の四肢発生例における、ドキソルビンとイホスファミドを中心とした術後補助化学療法の実施を考慮すべきとしているが、患者の状態を考慮してリスクとベネフィットに関する十分な説明を患者に行った上で実施すべきである旨が併記されており、その臨床的位置付けは明らかではない。

以上のように、悪性軟部腫瘍における術前及び術後補助化学療法の臨床的位置付けが明らかになっていない状況で、当該事項に関する注意喚起を行うことは、既に確立された術前及び術後補助化学療法が存在するとの誤解を招く恐れがあると考えことから、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こととしていた、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は、設定しないこととする。

機構は、国内外のガイドラインにおいて、悪性軟部腫瘍に対する術前及び術後化学療法は確立されたものではないこと（NCCN ガイドライン等）を確認した上で、申請者の回答を了承した。

#### 4) 前治療歴について

機構は、化学療法未治療例に対する本薬投与の注意喚起について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

EU における本薬の申請効能・効果では、「化学療法による治療が適さない患者（patients who are unsuited for such therapy）」を含み、当該集団には化学療法の治療歴のない未治療の転移性悪性軟部腫瘍患者が含まれる。EU ではトラベクテジン（本邦未承認）が当該患者を含めた効能・効果で承認を取得しており、トラベクテジンと本薬の主要な臨床試験は、いずれもアントラサイクリン系薬剤、イホスファミド又はその他の化学療法の治療歴のある悪性軟部腫瘍患者を対象としており、対象集団は類似していたため、トラベクテジンを前例とし、本薬の EU での申請効能・効果に「化学療法による治療が適さない患者」を含めた。

一方、国内では、ドキソルビン及びイホスファミドが悪性軟部腫瘍に対する適応を有しているが、ドキソルビンでは蓄積性の心毒性（アドリアシン注用 10/同注用 50 添付文書）、イホスファミドでは腎障害や出血性膀胱炎等の泌尿器系のリスク（注射用イホマイド 1g 添付文書）があり、これらの薬剤が医学的に禁忌である化学療法未治療の転移性悪性軟部腫瘍患者は存在する。しかしながら、化学療法未治療例における本薬の有効性及び安全性は確立されていないことから、国内における本薬の申請効能・効果には「化学療法による治療が適さない患者」に関する記載は含めず、効能・効果に関連する使用上の注意の項において「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。」と記載することによって、未治療例に対する注意喚起を行うこととした。

機構は、以下のように考える。

転移性の悪性軟部腫瘍患者に対する第一選択薬としてはドキソルビンが標準的治療として確立されていること（NCCN ガイドライン等）、及び本薬はがん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師により使用される薬剤であることを踏まえると、ドキソルビン等の化学療法未治療例に対する本薬の使用はほとんど想定されず、本薬の投与対象が既治療例である旨を承認事項である効能・効果の表記として記載する意義は必ずしも高くないと考える。ただし、未治療患者に対する本薬の有効性及び安全性は不明であることを踏まえると、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、未治療例における有効性及び安全性は確立していない旨を、注意喚起することが適切であると判断した。

#### (6) 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「通常、成人にはパゾパニブとして 1 日 1 回 800mg を経口投与する。なお、患者の状態により 800mg を超えない範囲で適宜増減する。」と設定されていた。

機構は、「(i) <審査の概略> (1) 食事の影響について」の項、及び以下に示す検討の

結果から、本薬の用法・用量を、「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。」と記載を整備した上で、用法・用量に関連する使用上の注意として、下記の内容を注意喚起することが適切であると判断した。なお、錠剤の粉砕、制酸剤との併用、及び CYP3A4 阻害剤との併用時の注意喚起に関しては、それぞれ「(i) <提出された資料の概略> (3) 海外第 I 相試験」、「(i) <審査の概略> (2) 消化管内 pH の影響について」及び「(ii) <審査の概略> (2) 薬物動態学的相互作用について」の項に記載した。

- 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。
- 食後に本薬を投与した場合、 $C_{max}$  及び AUC が上昇するとの報告があることから、食事の影響を避けるため、用法・用量を遵守すること。
- 副作用の発現により用量を変更する場合には、200mg ずつ減量すること。また、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。
- 中等度以上の肝機能障害を有する患者に対しては、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。
- 本薬を服用中に肝機能検査値異常が発現した場合には、以下の基準を考慮すること。

#### 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                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| $3.0 \times ULN \leq ALT \leq 8.0 \times ULN$                           | 投与継続 (Grade 1 以下あるいは投与前値に回復するまで 1 週間ごとに肝機能検査を実施)                                                                                            |
| $ALT > 8.0 \times ULN$                                                  | Grade 1 以下あるいは投与前値に回復するまで投与を中断する。治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合は、400mg に減量して投与を再開できる。<br>再開後、肝機能検査値異常 ( $ALT > 3.0 \times ULN$ ) が再発した場合は、投与を中止する。 |
| $ALT > 3.0 \times ULN$ 、かつ総ビリルビン $> 2.0 \times ULN$ (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)                                                                                                       |

#### 1) 本薬の用法・用量について

申請者は、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。

海外第 I 相試験 (VEG10003 試験) において、①800mg QD 経口投与で管理可能な安全性プロファイルが確認されたこと、②800mg QD を超える用量の経口投与では曝露量の更なる増加は確認されなかったこと、③本薬の薬力学的作用の指標となる投与 24 時間後の血漿中濃度 ( $C_{24}$ ) は  $15\mu\text{g/mL}$  以上と考えられ、この濃度は非臨床試験において血管新生阻害作用がみられたトラフ濃度 ( $17.5\mu\text{g/mL}$ ) (「3. (i) <提出された資料の概略> (1) 2) i) リン酸化阻害作用」の項参照) とほぼ同等であったこと、及び④800mg QD を経口投与した患者の 93% (13/14 例) で  $C_{24}$  は  $15\mu\text{g/mL}$  であったことから、海外では本薬の推奨用量は 800mg QD を経口投与と決定された。

また、国内第 I 相試験 (VEG109693 試験) において、①800mg 及び 1,000mg QD を経口投与の良好な忍容性が確認されたこと、②日本人と外国人の安全性プロファイルに明らかな違いはないと推察されたこと、③800mg QD を経口投与において最良総合効果として 3/10 例に SD が認められ、2/3 例は 6 カ月以上病状が安定していたこと、及び④800mg 及び 1,000mg QD を経口投与時の本薬の  $C_{24}$  の幾何平均値 (それぞれ 22.0 及び  $21.1\mu\text{g/mL}$ ) は本薬の臨床効果の指標となる  $C_{24}$  ( $15\mu\text{g/mL}$ ) を超えていたことから、海外における推奨用法・用量は、日本人においても適切な用法・用量であると考えられた。

さらに、800mg QD を経口投与で実施された国際共同第 III 相試験 (VEG110727 試験) において、転移を伴う悪性軟部腫瘍患者 (全体集団及び日本人部分集団) に対する本薬の有効性及び安全性が確認された。したがって、本薬の申請用法・用量を「通常、1 日 1 回 800mg を経口投与」と設定した。



機構は、申請者の説明を了承した。

## 2) 本薬の用量調節について

副作用により減量する場合の本薬の減量方法、及び本薬を服用中に肝機能検査値異常が発現した場合の本薬の休薬・減量又は中止の目安が、承認申請時の用法・用量に関連する使用上の注意の項で設定されていた。申請者は、当該設定根拠について、以下のように説明している。

VEG110727 試験では、本薬 800mg QD を開始用量とし、本薬との因果関係が示唆される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）を行った。また、減量後、有害事象の再発又は悪化がみられない場合には、200mg ずつ 800mg まで段階的に再増量は可能とした。これらの段階的な調整により有害事象を管理することが可能であったことから、用法・用量に関連する使用上の注意として「副作用により本剤を減量して投与を継続する場合は、症状、重症度に応じて、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。」を設定した。

VEG110727 試験の結果、肝機能検査値異常の多くは可逆性の事象であり、適切な休薬・減量により試験を継続することが可能であった。以上のことから、VEG110727 試験に準じて肝機能検査値異常を適切に管理するため、用法・用量に関連する使用上の注意として「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。」並びに「肝機能検査値異常に対する休薬、減量及び中止基準」を設定した。なお、VEG110727 試験では、肝機能検査値異常以外の有害事象として高血圧、タンパク尿、出血等についても休薬・減量・中止の基準が設定されたものの、日常診療では、それぞれの有害事象と患者の状態、併用薬、リスク・ベネフィット等を考慮した医学的判断のもと、休薬・減量・中止を判断する方が望ましいと考えるため、添付文書案では当該基準について規定していない。

機構は、VEG110727 試験において、本薬を減量した後に増量した患者における増量後の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。

VEG110727 試験において、本薬を増量した患者は 24/240 例（10%）であり、このうち、有害事象又は臨床検査値異常により本薬を減量した後に増量した患者は 19 例であった。このうち、減量理由となった事象が増量後に再発・再燃した患者は 4 例に認められたものの、投与中止に至るものはなかった。このうち、1/4 例では有害事象（下痢）の再発・再燃により本薬を再減量したが、その後再増量された。なお、本薬を減量後に増量した患者の 1/19 例については、減量の理由が非血液毒性とのみ報告され、有害事象名の詳細が報告されず不明であった。

以上より、有害事象又は臨床検査値異常により本薬を減量した場合、当該有害事象又は臨床検査値異常が消失した患者又は悪化がみられない患者では、増量後の安全性に重大な懸念はないと考えることから、本薬の減量後の増量は推奨可能と考える。

機構は、以下のように考える。

本薬の減量方法について、申請者の説明を概ね了承するものの、本薬を減量後に増量した症例は極めて限られていることから、製造販売後に、減量後に増量した症例での安全性情報も収集し、適切に情報提供すべきであると考え（「(7) 製造販売後の検討事項について」の項参照）。

また、本薬の休薬・減量又は中止の目安について、「3) 肝機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節について」の項における検討の結果を踏まえ、本薬投与中においても肝機能障害発現時に適切な処置が講じられるよう、VEG110727 試験で設定された肝機能障害

発現時における当該目安を、用法・用量に関連する使用上の注意において注意喚起することが適切であると判断した。なお、肝機能障害以外の有害事象発現時における当該目安については、本薬投与に際して参考となると考えることから、医療現場に適切に情報提供することが望ましいと考える。特に、本薬投与時に注意を要する有害事象に関連する休薬・減量・中止及び減量後の増量の具体的な判断基準については、資材等により適切に情報提供が必要があると考ええる。

### 3) 肝機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節について

中等度の肝機能障害（総ビリルビン：1.5～3.0×ULN）を有する患者では、本薬の開始用量は 200mg QD とし、重度の肝機能障害（総ビリルビン：3×ULN 超）を有する患者には本薬の投与を推奨しない旨が、承認申請時の用法・用量に関連する使用上の注意の項で設定されていた。申請者は、当該設定理由について、以下のように説明している。

肝機能障害患者における本薬の薬物動態を検討することを目的とした NCI-8063 試験において、400mg QD コホートに登録された中等度の肝機能障害を有する患者の 2/4 例で用量制限毒性（Grade 4 の ALT 増加が 1 例、並びに Grade 4 の AST 増加、Grade 4 の ALT 増加及び Grade 3 の高ビリルビン血症が 1 例）が認められたことから、中等度以上の肝機能障害を有する患者に対する本薬の最大耐量は 200mg QD であった（「(ii) <提出された資料の概略> 「(6) 肝機能低下患者を対象とした海外第 I 相試験」の項参照）。また、NCI-8063 試験において、中等度及び重度の肝機能障害患者に本薬 200mg QD 反復投与したときの定常状態における本薬のトラフ濃度（範囲）がそれぞれ 16.2µg/mL (3.1～24.2µg/mL) 及び 5.7µg/mL (1.5～18.4µg/mL) であったこと、及び、非臨床における VEGFR-2 のリン酸化阻害作用に関する検討において血管新生阻害作用がみられたトラフ濃度 (17.5µg/mL)（「3. (i) <提出された資料の概略> (1) 2) i) リン酸化阻害作用」の項参照）を踏まえ、重度の肝機能障害を有する患者では、本薬の曝露量が治療上有効な濃度に達しない可能性が示唆された。

機構は、以下のように考える。

NCI-8063 試験の結果から、中等度以上の肝機能障害を有する患者に対しては、NCI-8063 試験において最大耐量とされた 200mg QD を超える用量を投与すべきではないと考える。加えて、悪性軟部腫瘍患者における本薬の曝露量と有効性との関係は不明であること（「(ii) <提出された資料の概略> (4) 2) 曝露量と血圧の変動及び有効性との関係に関する検討」の項参照）を踏まえると、200mg QD を開始用量とする用量調節を推奨する根拠は十分に得られていないと考える。

したがって、中等度以上の肝機能障害を有する患者に対して本薬を投与する際には、NCI-8063 試験の結果を十分に理解し、投与の可否及び用量が慎重に判断されるよう、中等度以上の肝機能障害を有する患者における最大耐量が 200mg QD であったことを含む NCI-8063 試験の結果について、添付文書等において適切に注意喚起及び情報提供が必要があると考ええる。

### 4) 本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与について

申請者は、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、以下のように説明している。

現時点では、他の抗悪性腫瘍剤併用時の安全性及び有効性は確立していないため、他の抗悪性腫瘍剤とは併用できない旨を注意喚起する。なお、海外では固形癌患者を対象とした本薬とアントラサイクリン系薬剤（ドキシソルビシン又はエピルビシン塩酸塩）との併用第 I 相試験（VEG109603 試験）を実施中である。

機構は、申請者の説明内容を了承した。

### (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。

製造販売後の使用実態下における本薬の①未知の副作用、②副作用の発現状況並びに③安全性等に影響を及ぼすと考えられる要因を把握することを目的として、本薬が投与された全症例を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。

重点調査項目は、国際共同第Ⅲ相試験（VEG110727 試験）における重度の有害事象発現率がプラセボ群と比較して本薬群で高く、日本人部分集団においても発現が認められた肝機能障害、高血圧及び心機能障害（心不全、心筋症等）を設定し、当該事象の発現率、重症度、発現時期等を検討する予定である。

目標解析症例数は、重点調査項目である Grade 3 以上の肝機能障害、高血圧及び心機能障害の発現率に基づき、当該事象を 95%の確率でそれぞれ 1 例以上検出可能な症例数として 200 例と設定する予定である。なお、登録目標症例数は 300 例と設定する予定であり、日本整形外科学会患者登録及び市場調査に基づいた本薬の推定使用患者数は 6 カ月間で約 100 ～140 例程度と見込んでおり、予定登録期間を 1.5 年間と設定した。

観察期間は、国際共同第Ⅲ相試験（VEG110727 試験）及び海外第Ⅱ相試験（VEG20002 試験）において、①重点調査項目の 3 事象の初発時期は、本薬投与開始 1 年以降に初めて高血圧が発現した 1 症例を除いて、いずれの症例も 1 年以内であったこと、及び②本薬投与開始 1 年以降にのみに発現した事象のうち、複数例集積している事象はないことから、1 年間と設定した。

機構は、提出された製造販売後調査計画等について、以下のように考える。

本薬は VEGF 阻害作用を有する薬剤であり、同様の作用を有する薬剤が本邦において承認されているものの、悪性軟部腫瘍を適応として承認された薬剤はないこと、及び現時点で得られている本薬の日本人における安全性情報は限られており、製造販売後は迅速に安全性情報を収集する必要があることから、製造販売開始後には一定例数の使用全例を対象とした製造販売後調査が必要であると考ええる。

調査項目については、申請者が重点調査項目に挙げている項目に加えて、以下の内容についても情報を収集し、検討する必要があると考ええる。

- ・ 肝機能障害を有する患者における本薬の投与状況及び安全性
- ・ QT 間隔延長及び TdP 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
- ・ 創傷治癒遅延による合併症
- ・ 臨床試験で投与経験がない組織型に使用した場合の安全性
- ・ 減量後に増量した場合の安全性

目標解析症例数については、上記を含む調査項目が収集可能となるよう変更すべきと考える。また、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考える。なお、本薬の投与対象である転移性の悪性軟部腫瘍には多様な組織型が含まれることから、症例数が多い一部の組織型の情報に偏らないように、方策を検討することが望ましいと考える。

#### **(8) 小児における開発について**

機構は、悪性軟部腫瘍患者に対する本薬の小児用法・用量に関する開発状況について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

現在、海外では、Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP) の支援の下、小児腫瘍グループ (Children's Oncology Group、以下「COG」) による、小児固形癌患者を対象とした本薬の臨床試験が実施・計画中である。実施中の第 I 相試験 (ADV0815 試験) において、小児固形癌に対する本薬の推奨用法・用量 (450mg/m<sup>2</sup>、QD を経口投与) が決定されており、今後、小児固形癌患者を対象として複数群 (横紋筋肉腫群、非横紋筋肉腫群、ユーイング肉腫群等) からなる第 II 相試験が予定されている。

国内では、小児固形癌患者を対象とした本薬の開発計画はなく、上記の COG による小児固形癌に対する開発動向を注視している状況である。

機構は、以下のように考える。

国内における悪性軟部腫瘍に対する本薬の小児用法・用量に関する開発が、海外から遅滞なく実施されるよう、小児患者に対する開発要望に関する情報を収集・分析するとともに、海外での本薬の開発計画の情報等について遅滞なく入手した上で、海外臨床試験への日本からの参加等も含め、申請者は適切な対策を講じるべきであると考えている。

#### (iv) 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「(iii) 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) 国内第 I 相試験 (VEG109693 試験)

##### 1) Part A

有害事象は、P400/800mg 群 3/3 例 (100%)、P800mg 群 7/7 例 (100%) 及び P1,000mg 群 3/3 例 (100%) 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、それぞれ 3/3 例 (100%)、6/7 例 (86%) 及び 3/3 例 (100%) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は下表のとおりである。

| 有害事象                                  |                  |            |              |            |                |            |
|---------------------------------------|------------------|------------|--------------|------------|----------------|------------|
| 器官別大分類<br>基本語<br>(MedDRA 13.1/J 13.1) | 例数 (%) *         |            |              |            |                |            |
|                                       | P400/800mg 群、3 例 |            | P800mg 群、7 例 |            | P1,000mg 群、3 例 |            |
|                                       | 全 Grade          | Grade 3 以上 | 全 Grade      | Grade 3 以上 | 全 Grade        | Grade 3 以上 |
| 全有害事象                                 | 3 (100)          | 3 (100)    | 7 (100)      | 2 (29)     | 3 (100)        | 1 (33)     |
| 胃腸障害                                  |                  |            |              |            |                |            |
| 下痢                                    | 1 (33)           | 0          | 4 (57)       | 0          | 2 (67)         | 0          |
| 悪心                                    | 1 (33)           | 0          | 1 (14)       | 0          | 3 (100)        | 0          |
| 嘔吐                                    | 1 (33)           | 0          | 1 (14)       | 0          | 2 (67)         | 0          |
| 臨床検査                                  |                  |            |              |            |                |            |
| AST 増加                                | 2 (67)           | 0          | 3 (43)       | 0          | 0              | 0          |
| ALT 増加                                | 2 (67)           | 0          | 2 (29)       | 0          | 0              | 0          |
| リパーゼ増加                                | 2 (67)           | 0          | 2 (29)       | 1 (14)     | 1 (33)         | 0          |
| 血小板数減少                                | 0                | 0          | 4 (57)       | 0          | 0              | 0          |
| 血中 ALP 増加                             | 1 (33)           | 0          | 0            | 0          | 2 (67)         | 0          |
| 血中甲状腺刺激ホルモン増加                         | 2 (67)           | 0          | 1 (14)       | 0          | 0              | 0          |
| 好中球数減少                                | 0                | 0          | 3 (43)       | 0          | 0              | 0          |
| 白血球数減少                                | 0                | 0          | 3 (43)       | 0          | 0              | 0          |
| 血中甲状腺刺激ホルモン減少                         | 0                | 0          | 2 (29)       | 0          | 0              | 0          |
| 皮膚及び皮下組織障害                            |                  |            |              |            |                |            |
| 発疹                                    | 1 (33)           | 0          | 3 (43)       | 0          | 1 (33)         | 0          |
| 皮膚色素減少                                | 2 (67)           | 0          | 0            | 0          | 1 (33)         | 0          |
| 毛髪変色                                  | 0                | 0          | 2 (29)       | 0          | 0              | 0          |
| 血液及びリンパ系障害                            |                  |            |              |            |                |            |
| 白血球減少症                                | 3 (100)          | 0          | 1 (14)       | 0          | 1 (33)         | 1 (33)     |

| 器官別大分類<br>基本語<br>(MedDRA 13.1/J 13.1) | 例数 (%) *         |            |              |            |                |            |
|---------------------------------------|------------------|------------|--------------|------------|----------------|------------|
|                                       | P400/800mg 群、3 例 |            | P800mg 群、7 例 |            | P1,000mg 群、3 例 |            |
|                                       | 全 Grade          | Grade 3 以上 | 全 Grade      | Grade 3 以上 | 全 Grade        | Grade 3 以上 |
| 好中球減少症                                | 3 (100)          | 2 (67)     | 1 (14)       | 0          | 1 (33)         | 1 (33)     |
| リンパ球減少症                               | 2 (67)           | 0          | 1 (14)       | 1 (14)     | 1 (33)         | 0          |
| 血小板減少症                                | 3 (100)          | 0          | 0            | 0          | 1 (33)         | 0          |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態                      |                  |            |              |            |                |            |
| 疲労                                    | 0                | 0          | 1 (14)       | 0          | 2 (67)         | 0          |
| 血管障害                                  |                  |            |              |            |                |            |
| 高血圧                                   | 3 (100)          | 1 (33)     | 1 (14)       | 0          | 1 (33)         | 0          |
| 腎及び尿路障害                               |                  |            |              |            |                |            |
| タンパク尿                                 | 1 (33)           | 0          | 2 (29)       | 0          | 0              | 0          |

\*：いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象

重篤な有害事象は、P400/800mg 群 1/3 例 (33%)、P800mg 群 4/7 例 (57%) 及び P1,000mg 群 1/3 例 (33%) に認められた。内訳は、P400/800mg 群では、肝機能異常 1 例 (33%)、P800mg 群では、感染性小腸結腸炎、イレウス、下気道感染及び肺臓炎各 1 例 (14%)、P1,000mg 群では、肝機能異常 1 例 (33%) であった。このうち、P400/800mg 群の肝機能異常 1 例、P800mg 群の肺臓炎 1 例、P1,000mg 群の肝機能異常 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、P400/800mg 群 1/3 例 (33%)、P800mg 群 2/7 例 (29%) 及び P1,000mg 群 0/3 例 (0%) に認められた。内訳は、P400/800mg 群では、肝機能異常 1 例 (33%)、P800mg 群では、イレウス、肝機能異常及び下気道感染各 1 例 (14%) であった。このうち、P400/800mg 群の肝機能異常 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

## 2) Part B

有害事象は、P400mg+L1,000mg 群 4/4 例 (100%)、P800mg+L1,000mg 群 3/3 例 (100%)、P400mg+L1,500mg 群 3/3 例 (100%) 及び P600mg+L1,250mg 群 7/7 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は全例に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は下表のとおりである。

| 器官別大分類<br>基本語<br>(MedDRA 13.1/J 13.1) | 有害事象<br>例数 (%) *       |            |                        |            |                        |            |                        |            |
|---------------------------------------|------------------------|------------|------------------------|------------|------------------------|------------|------------------------|------------|
|                                       | P400mg+L1,000 群<br>4 例 |            | P800mg+L1,000 群<br>3 例 |            | P400mg+L1,500 群<br>3 例 |            | P600mg+L1,250 群<br>7 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                                 | 4 (100)                | 3 (75)     | 3 (100)                | 3 (100)    | 3 (100)                | 1 (33)     | 7 (100)                | 4 (57)     |
| 胃腸障害                                  |                        |            |                        |            |                        |            |                        |            |
| 下痢                                    | 4 (100)                | 0          | 3 (100)                | 0          | 3 (100)                | 0          | 7 (100)                | 1 (14)     |
| 悪心                                    | 3 (75)                 | 0          | 1 (33)                 | 0          | 2 (67)                 | 0          | 3 (43)                 | 0          |
| 口内炎                                   | 0                      | 0          | 1 (33)                 | 0          | 2 (67)                 | 0          | 4 (57)                 | 1 (14)     |
| 嘔吐                                    | 3 (75)                 | 0          | 1 (33)                 | 1 (33)     | 1 (33)                 | 0          | 2 (29)                 | 0          |
| イレウス                                  | 2 (50)                 | 1 (25)     | 0                      | 0          | 0                      | 0          | 0                      | 0          |
| 臨床検査                                  |                        |            |                        |            |                        |            |                        |            |
| 血中甲状腺刺激<br>ホルモン増加                     | 1 (25)                 | 0          | 3 (100)                | 0          | 1 (33)                 | 0          | 5 (71)                 | 0          |
| 体重減少                                  | 3 (75)                 | 1 (25)     | 2 (67)                 | 0          | 1 (33)                 | 0          | 2 (29)                 | 0          |
| ALT 増加                                | 1 (25)                 | 0          | 1 (33)                 | 0          | 3 (100)                | 0          | 2 (29)                 | 0          |
| 血中アミラーゼ<br>増加                         | 2 (50)                 | 0          | 2 (67)                 | 1 (33)     | 0                      | 0          | 2 (29)                 | 0          |
| AST 増加                                | 1 (25)                 | 0          | 1 (33)                 | 0          | 3 (100)                | 0          | 0                      | 0          |
| 血中 ALP 増加                             | 1 (25)                 | 0          | 2 (67)                 | 0          | 1 (33)                 | 0          | 1 (14)                 | 0          |
| 血中 LDH 増加                             | 0                      | 0          | 2 (67)                 | 0          | 3 (100)                | 0          | 0                      | 0          |
| 血小板数減少                                | 3 (75)                 | 0          | 0                      | 0          | 1 (33)                 | 0          | 1 (14)                 | 0          |
| リパーゼ増加                                | 2 (50)                 | 2 (50)     | 0                      | 0          | 1 (33)                 | 1 (33)     | 1 (14)                 | 1 (14)     |

| 器官別大分類<br>基本語<br>(MedDRA 13.1<br>/J 13.1) | 例数 (%) *               |            |                        |            |                        |            |                        |            |
|-------------------------------------------|------------------------|------------|------------------------|------------|------------------------|------------|------------------------|------------|
|                                           | P400mg+L1,000 群<br>4 例 |            | P800mg+L1,000 群<br>3 例 |            | P400mg+L1,500 群<br>3 例 |            | P600mg+L1,250 群<br>7 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 |
| C-反応性タンパク増加                               | 2 (50)                 | 0          | 0                      | 0          | 1 (33)                 | 0          | 0                      | 0          |
| ヘモグロビン減少                                  | 1 (25)                 | 0          | 0                      | 0          | 0                      | 0          | 2 (29)                 | 0          |
| γ-GTP 増加                                  | 0                      | 0          | 0                      | 0          | 2 (67)                 | 0          | 0                      | 0          |
| 皮膚及び皮下組織障害                                |                        |            |                        |            |                        |            |                        |            |
| 発疹                                        | 3 (75)                 | 0          | 1 (33)                 | 0          | 2 (67)                 | 0          | 5 (71)                 | 0          |
| 皮膚色素減少                                    | 2 (50)                 | 0          | 2 (67)                 | 0          | 1 (33)                 | 0          | 2 (29)                 | 0          |
| 毛髪変色                                      | 1 (25)                 | 0          | 1 (33)                 | 0          | 0                      | 0          | 4 (57)                 | 0          |
| 脱毛症                                       | 1 (25)                 | 0          | 1 (33)                 | 0          | 1 (33)                 | 0          | 2 (29)                 | 0          |
| 皮膚乾燥                                      | 0                      | 0          | 0                      | 0          | 2 (67)                 | 0          | 3 (43)                 | 0          |
| 手掌・足底発赤                                   | 0                      | 0          | 1 (33)                 | 0          | 1 (33)                 | 0          | 3 (43)                 | 0          |
| 知覚不全症候群                                   |                        |            |                        |            |                        |            |                        |            |
| 爪の障害                                      | 2 (50)                 | 0          | 0                      | 0          | 1 (33)                 | 0          | 1 (14)                 | 0          |
| 湿疹                                        | 0                      | 0          | 0                      | 0          | 0                      | 0          | 2 (29)                 | 0          |
| 血液及びリンパ系障害                                |                        |            |                        |            |                        |            |                        |            |
| 好中球減少症                                    | 2 (50)                 | 0          | 3 (100)                | 0          | 2 (67)                 | 0          | 4 (57)                 | 0          |
| 白血球減少症                                    | 2 (50)                 | 0          | 3 (100)                | 1 (33)     | 0                      | 0          | 4 (57)                 | 0          |
| リンパ球減少症                                   | 2 (50)                 | 0          | 1 (33)                 | 0          | 1 (33)                 | 0          | 3 (43)                 | 1 (14)     |
| 血小板減少症                                    | 0                      | 0          | 2 (67)                 | 0          | 0                      | 0          | 5 (71)                 | 0          |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態                          |                        |            |                        |            |                        |            |                        |            |
| 疲労                                        | 3 (75)                 | 1 (25)     | 2 (67)                 | 0          | 2 (67)                 | 0          | 4 (57)                 | 0          |
| 代謝及び栄養障害                                  |                        |            |                        |            |                        |            |                        |            |
| 食欲減退                                      | 3 (75)                 | 0          | 1 (33)                 | 0          | 3 (100)                | 0          | 5 (71)                 | 0          |
| 低アルブミン血症                                  | 1 (25)                 | 0          | 1 (33)                 | 0          | 0                      | 0          | 3 (43)                 | 0          |
| 高カリウム血症                                   | 0                      | 0          | 0                      | 0          | 2 (67)                 | 0          | 0                      | 0          |
| 神経系障害                                     |                        |            |                        |            |                        |            |                        |            |
| 味覚異常                                      | 1 (25)                 | 0          | 1 (33)                 | 0          | 3 (100)                | 0          | 4 (57)                 | 0          |
| 頭痛                                        | 2 (50)                 | 1 (25)     | 0                      | 0          | 1 (33)                 | 0          | 0                      | 0          |
| 感染症及び寄生虫症                                 |                        |            |                        |            |                        |            |                        |            |
| 鼻咽頭炎                                      | 2 (50)                 | 0          | 0                      | 0          | 2 (67)                 | 0          | 0                      | 0          |
| 呼吸器、胸郭及び縦隔障害                              |                        |            |                        |            |                        |            |                        |            |
| 鼻出血                                       | 1 (25)                 | 0          | 1 (33)                 | 0          | 0                      | 0          | 2 (29)                 | 0          |
| 血管障害                                      |                        |            |                        |            |                        |            |                        |            |
| 高血圧                                       | 2 (50)                 | 2 (50)     | 1 (33)                 | 0          | 2 (67)                 | 0          | 4 (57)                 | 1 (14)     |
| 腎及び尿路障害                                   |                        |            |                        |            |                        |            |                        |            |
| タンパク尿                                     | 1 (25)                 | 0          | 2 (67)                 | 0          | 1 (33)                 | 0          | 2 (29)                 | 0          |
| 筋骨格系及び結合組織障害                              |                        |            |                        |            |                        |            |                        |            |
| 関節痛                                       | 1 (25)                 | 0          | 0                      | 0          | 1 (33)                 | 0          | 3 (43)                 | 0          |
| 筋痙縮                                       | 0                      | 0          | 0                      | 0          | 1 (33)                 | 0          | 2 (29)                 | 0          |
| 肝胆道系障害                                    |                        |            |                        |            |                        |            |                        |            |
| 高ビリルビン血症                                  | 0                      | 0          | 1 (33)                 | 0          | 0                      | 0          | 3 (43)                 | 0          |
| 精神障害                                      |                        |            |                        |            |                        |            |                        |            |
| 不眠症                                       | 0                      | 0          | 0                      | 0          | 1 (33)                 | 0          | 2 (29)                 | 0          |
| 生殖系及び乳房障害                                 |                        |            |                        |            |                        |            |                        |            |
| 不規則月経                                     | 1 (25)                 | 0          | 0                      | 0          | 0                      | 0          | 2 (29)                 | 0          |

\*: いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象

重篤な有害事象は、P400mg+L1,000mg 群 4/4 例(100%)、P800mg+L1,000mg 群 1/3 例(33%)、P400mg+L1,500mg 群 0/3 例 (0%) 及び P600mg+L1,250mg 群 2/7 例 (29%) に認められた。内訳は、P400mg+L1,000mg 群では、イレウス 2 例 (50%)、歯冠周囲炎、尿路感染、頭痛及び失神各 1 例 (25%)、P800mg+L1,000mg 群では、排尿困難及び発熱各 1 例 (33%)、

P600mg+L1,250mg 群では、肝機能異常、肺炎及び肝機能検査異常各 1 例（14%）であった。このうち、P600mg+L1,250mg 群の肝機能異常、肺炎及び肝機能検査異常各 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、P400mg+L1,000mg 群 1/4 例（25%）、P800mg+L1,000mg 群 1/3 例（33%）、P400mg+L1,500mg 群 0/3 例（0%）及び P600mg+L1,250mg 群 1/7 例（14%）に認められた。内訳は、P400mg+L1,000mg 群では、イレウス 1 例（25%）、P800mg+L1,000mg 群では、疲労、ALT 増加及び AST 増加各 1 例（33%）、P600mg+L1,250mg 群では、肝機能異常及び肺炎各 1 例（14%）であった。このうち、P800mg+L1,000mg 群の疲労、ALT 増加及び AST 増加各 1 例、P600mg+L1,250mg 群の肝機能異常及び肺炎各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

## （2）海外第Ⅱ相試験（VEG20002 試験）

有害事象は、138/142 例（97%）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 127/142 例（89%）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る。

| 器官別大分類<br>基本語<br>(MedDRA 13.1/J 13.1) | 有害事象<br>例数 (%) *, 142 例 |            |
|---------------------------------------|-------------------------|------------|
|                                       | 全 Grade                 | Grade 3 以上 |
| 全有害事象                                 | 138 (97)                | 73 (51)    |
| 胃腸障害                                  |                         |            |
| 下痢                                    | 64 (45)                 | 9 (6)      |
| 悪心                                    | 59 (42)                 | 2 (1)      |
| 嘔吐                                    | 49 (35)                 | 4 (3)      |
| 便秘                                    | 33 (23)                 | 0          |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態                      |                         |            |
| 疲労                                    | 82 (58)                 | 21 (15)    |
| 皮膚及び皮下組織障害                            |                         |            |
| 皮膚色素減少                                | 52 (37)                 | 0          |
| 血管障害                                  |                         |            |
| 高血圧                                   | 60 (42)                 | 10 (7)     |
| 呼吸器、胸郭及び縦隔障害                          |                         |            |
| 咳嗽                                    | 32 (23)                 | 1 (<1)     |
| 呼吸困難                                  | 31 (22)                 | 7 (5)      |
| 神経系障害                                 |                         |            |
| 頭痛                                    | 29 (20)                 | 3 (2)      |
| 筋骨格系及び結合組織障害                          |                         |            |
| 筋骨格痛                                  | 32 (23)                 | 1 (<1)     |
| 良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）          |                         |            |
| 腫瘍疼痛                                  | 51 (36)                 | 12 (8)     |
| 臨床検査                                  |                         |            |
| 体重減少                                  | 44 (31)                 | 1 (<1)     |
| 代謝及び栄養障害                              |                         |            |
| 食欲減退                                  | 46 (32)                 | 1 (<1)     |

\*：発現率が 20%以上の有害事象

重篤な有害事象は 41/142 例（29%）に認められ、2 例以上に認められた事象は、肺塞栓症及び気胸各 5 例（4%）、腹痛 4 例（3%）、下痢、嘔吐、全身健康状態低下及び高血圧各 3 例（2%）、胸痛、疲労、発熱、肺炎及び背部痛各 2 例（1%）であった。このうち、肺塞栓症 5 例、高血圧 3 例、気胸 2 例、腹痛、下痢、嘔吐、胸痛、疲労、発熱、肺炎及び全身健康状態低下各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

VEG20002 試験では、本薬の投与中止に至った有害事象は収集されなかった。

### (3) 国際共同第Ⅲ相試験 (VEG110727 試験)

有害事象は、本薬群 237/240 例 (99%) 及びプラセボ群 110/123 例 (89%) 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、それぞれ 219/240 例 (91%) 及び 78/123 例 (63%) 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る。

| 器官別大分類<br>基本語<br>(MedDRA 13.1/J 13.1) | 有害事象<br>例数 (%) * |            |             |            |
|---------------------------------------|------------------|------------|-------------|------------|
|                                       | 本薬群、240 例        |            | プラセボ群、123 例 |            |
|                                       | 全 Grade          | Grade 3 以上 | 全 Grade     | Grade 3 以上 |
| 全有害事象                                 | 237 (99)         | 149 (62)   | 110 (89)    | 34 (28)    |
| 胃腸障害                                  |                  |            |             |            |
| 下痢                                    | 141 (59)         | 11 (5)     | 19 (15)     | 1 (<1)     |
| 悪心                                    | 135 (56)         | 8 (3)      | 27 (22)     | 2 (2)      |
| 嘔吐                                    | 80 (33)          | 8 (3)      | 14 (11)     | 1 (<1)     |
| 消化器痛                                  | 55 (23)          | 6 (3)      | 11 (9)      | 5 (4)      |
| 便秘                                    | 38 (16)          | 1 (<1)     | 21 (17)     | 3 (2)      |
| 口内炎                                   | 27 (11)          | 1 (<1)     | 4 (3)       | 0          |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態                      |                  |            |             |            |
| 疲労                                    | 157 (65)         | 33 (14)    | 59 (48)     | 6 (5)      |
| 末梢性浮腫                                 | 33 (14)          | 5 (2)      | 11 (9)      | 2 (2)      |
| 胸痛                                    | 25 (10)          | 4 (2)      | 7 (6)       | 0          |
| 発熱                                    | 25 (10)          | 0          | 12 (10)     | 1 (<1)     |
| 臨床検査                                  |                  |            |             |            |
| 体重減少                                  | 116 (48)         | 9 (4)      | 18 (15)     | 0          |
| 耳鼻咽喉科検査異常                             | 29 (12)          | 4 (2)      | 3 (2)       | 0          |
| 皮膚及び皮下組織障害                            |                  |            |             |            |
| 毛髪変色                                  | 93 (39)          | 0          | 3 (2)       | 0          |
| 剥脱性発疹                                 | 44 (18)          | 1 (<1)     | 11 (9)      | 0          |
| 脱毛症                                   | 28 (12)          | 0          | 1 (<1)      | 0          |
| 皮膚障害                                  | 27 (11)          | 4 (2)      | 1 (<1)      | 0          |
| 皮膚色素減少                                | 27 (11)          | 0          | 0           | 0          |
| 呼吸器、胸郭及び縦隔障害                          |                  |            |             |            |
| 呼吸困難                                  | 48 (20)          | 15 (6)     | 21 (17)     | 8 (7)      |
| 咳嗽                                    | 41 (17)          | 1 (<1)     | 15 (12)     | 1 (<1)     |
| 神経系障害                                 |                  |            |             |            |
| 味覚異常                                  | 66 (28)          | 0          | 4 (3)       | 0          |
| 頭痛                                    | 56 (23)          | 2 (<1)     | 10 (8)      | 0          |
| 浮動性めまい                                | 27 (11)          | 2 (<1)     | 5 (4)       | 0          |
| 筋骨格系及び結合組織障害                          |                  |            |             |            |
| 筋骨格痛                                  | 56 (23)          | 5 (2)      | 24 (20)     | 2 (2)      |
| 筋肉痛                                   | 56 (23)          | 5 (2)      | 11 (9)      | 0          |
| 血管障害                                  |                  |            |             |            |
| 高血圧                                   | 101 (42)         | 16 (7)     | 7 (6)       | 0          |
| 代謝及び栄養障害                              |                  |            |             |            |
| 食欲減退                                  | 97 (40)          | 14 (6)     | 23 (19)     | 0          |
| 良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)         |                  |            |             |            |
| 腫瘍疼痛                                  | 70 (29)          | 20 (8)     | 26 (21)     | 10 (8)     |

\*: 発現率が 10%以上の有害事象

重篤な有害事象は、本薬群 99/240 例 (41%) 及びプラセボ群 29/123 例 (24%) に認められた。2 例以上に認められた事象は、本薬群では、呼吸困難 10 例 (4%)、ALT 増加 9 例 (4%)、ヘモグロビン減少 8 例 (3%)、AST 増加、 $\gamma$ -GTP 増加及び気胸各 6 例 (3%)、疲労及び左室機能不全各 5 例 (2%)、胸水、消化器痛、胸痛、腫瘍疼痛及び嘔吐各 4 例 (2%)、血小板数



減少、肺炎、肺塞栓症、血栓症及び活動状態低下各 3 例 (1%)、血中ビリルビン増加、好中球百分率\*、AST\*\*、好中球数減少、体重減少、肺障害、小腸閉塞、悪性胸水、食欲減退、脱水、筋肉痛、腎不全及び発熱性好中球減少症各 2 例 (<1%)、プラセボ群では、呼吸困難、発熱及び腫瘍疼痛各 3 例 (2%)、ヘモグロビン減少、リンパ球百分率\*、呼吸不全及び消化器痛各 2 例 (2%) であった。このうち、本薬群の ALT 増加 8 例、AST 増加及び気胸各 5 例、左室機能不全、 $\gamma$ -GTP 増加及び疲労各 4 例、血栓症、ヘモグロビン減少、消化器痛及び嘔吐各 3 例、血中ビリルビン増加、体重減少及び呼吸困難各 2 例、肺炎、胸痛、肺塞栓症、脱水、AST\*\*及び食欲減退各 1 例、プラセボ群の消化器痛及び発熱各 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 48/240 例 (20%) 及びプラセボ群 6/123 例 (5%) に認められた。内訳は、本薬群で、呼吸困難、ALT 増加及び左室機能不全各 4 例 (2%)、嘔吐、疲労及び高血圧各 3 例 (1%)、抑うつ気分、悪心、小腸閉塞及び心嚢液貯留各 2 例 (<1%)、肺障害、肺臓炎、気胸、AST\*\*、AST 増加、ヘモグロビン減少、血小板数減少、尿中タンパク／クレアチニン比\*\*、下痢、嚥下障害、上部消化管出血、胸痛、死亡、多臓器不全、活動状態低下、心筋梗塞、洞性頻脈、肺塞栓症、血栓症、出血、腫瘍疼痛、皮膚転移、味覚異常、頭蓋内出血、頭痛、くも膜下出血、不眠症、ネフローゼ症候群、腎不全、血栓性微小血管症、肺炎、放射線損傷、筋肉痛及び皮膚潰瘍各 1 例 (<1%)、プラセボ群で、呼吸困難 2 例 (2%)、肺出血、血中ビリルビン増加、イレウス、胸痛及び腫瘍疼痛各 1 例 (<1%) であった。このうち、本薬群の ALT 増加 4 例、高血圧、疲労、嘔吐及び左室機能不全各 3 例、抑うつ気分及び悪心各 2 例、上部消化管出血、血栓性微小血管症、皮膚潰瘍、味覚異常、不眠症、頭痛、ネフローゼ症候群、尿中タンパク／クレアチニン比\*\*、下痢、放射線損傷、皮膚転移、筋肉痛、多臓器不全、AST\*\*、くも膜下出血、AST 増加、ヘモグロビン減少、出血、心筋梗塞、頭蓋内出血、肺臓炎、血栓症及び気胸各 1 例、プラセボ群の肺出血及び呼吸困難各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

\*：MedDRA J 13.1 に基づく用語選択。症例報告書において当該数値の「減少」と記録された。

\*\*：MedDRA J 13.1 に基づく用語選択。症例報告書において当該数値の「増加」と記録された。

#### (4) 海外第 I 相試験 (VEG10003 試験)

有害事象は、61/63 例 (97%) 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 48/63 例 (76%) 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る。

| 有害事象                                  |               |            |
|---------------------------------------|---------------|------------|
| 器官別大分類<br>基本語<br>(MedDRA 10.0/J 10.0) | 例数 (%) *、63 例 |            |
|                                       | 全 Grade       | Grade 3 以上 |
| 全有害事象                                 | 61 (97)       | 29 (46)    |
| 胃腸障害                                  |               |            |
| 悪心                                    | 30 (48)       | 1 (2)      |
| 下痢                                    | 28 (44)       | 3 (5)      |
| 嘔吐                                    | 19 (30)       | 0          |
| 便秘                                    | 13 (21)       | 1 (2)      |
| 皮膚及び皮下組織障害                            |               |            |
| 毛髪変色                                  | 21 (33)       | 0          |
| 全身障害及び投与局所様態                          |               |            |
| 疲労                                    | 21 (33)       | 2 (3)      |
| 代謝及び栄養障害                              |               |            |
| 食欲不振                                  | 24 (38)       | 0          |
| 血管障害                                  |               |            |
| 高血圧                                   | 22 (35)       | 12 (19)    |

\*：発現率が 20%以上の有害事象

重篤な有害事象は 15/63 例 (24%) に認められ、内訳は、蜂巣炎及び肺炎各 2 例 (3%)、骨痛、徐脈、深部静脈血栓症、心電図変化、錐体外路障害、高血圧、胃排出不全、腸閉塞、悪心、疼痛、骨盤静脈血栓症、クレブシエラ菌性肺炎、術後イレウス、肺塞栓症、発熱、脊髄圧迫及び腫瘍出血各 1 例 (2%) であった。このうち、錐体外路障害、悪心、高血圧、徐脈、腫瘍出血、肺塞栓症、深部静脈血栓症、骨盤静脈血栓症及び心電図変化各 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、10/63 例 (16%) に認められ、内訳は錐体外路障害、脊髄圧迫、深部静脈血栓症、高血圧、骨盤静脈血栓症、胃排出不全、高ビリルビン血症、蜂巣炎、術後イレウス、ALT 増加、AST 増加、血中 ALP 増加、血中ビリルビン増加、腫瘍出血、タンパク尿及び肺塞栓症各 1 例 (2%) であった。このうち腫瘍出血、錐体外路障害、肺塞栓症、高ビリルビン血症、深部静脈血栓症、骨盤静脈血栓症、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。

#### (5) 海外第 I 相試験 (VEG10004 試験)

有害事象は、PartA3/3 例 (100%) 及び PartB7/7 例 (100%) 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、それぞれ 3/3 例 (100%)、3/7 例 (43%) に認められた。

PartA で 2 例以上に認められた有害事象は、ALT 増加 2 例 (67%) であり、いずれも Grade 3 未満であった。PartB で 30%以上に認められた有害事象は、疲労 6 例 (86%)、悪心 4 例 (57%)、高血圧 3 例 (43%) であり、このうち、Grade 3 以上の有害事象は高血圧 1 例 (Grade 3) であった。

重篤な有害事象は、PartA1/3 例 (33%) 及び PartB1/7 例 (14%) に認められた。内訳は、PartA では、胆管炎及び胆管ステント閉塞各 1 例 (33%)、PartB では、精神状態変化及び疼痛各 1 例 (14%) であり、いずれも本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認められなかった。

#### (6) 海外第 I 相試験 (VEG10005 試験)

有害事象は、導入コホート2/6例 (33%)、食事の影響を検討するコホート13/28例 (46%)、錠剤の粉砕による影響を検討するコホート6/9例 (67%) 及びPart2 26/26例 (100%) 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、それぞれ1/6例 (17%)、5/28例 (18%)、3/9例 (33%) 及び21/26例 (81%) に認められた。

20%以上に認められた有害事象は、食事の影響を検討するコホートでは認められず、導入コホートの下痢及び心房細動各 1 例 (17%)、錠剤の粉砕による影響を検討するコホートの紅斑、嘔吐及び疲労各 2 例 (22%)、Part2 の疲労 15 例 (58%)、食欲不振 12 例 (46%)、悪心 8 例 (31%) 及び嘔吐 6 例 (23%) であった。このうち、Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は、導入コホート 1/6 例 (17%)、食事の影響を検討するコホート 7/28 例 (25%)、錠剤の粉砕による影響を検討するコホート 0/9 例及び Part2 2/26 例 (8%) に認められた。内訳は、導入コホートでは、心房細動 1 例 (17%)、食事の影響を検討するコホートでは、心房細動及びうつ血性心不全各 2 例 (7%)、胃腸出血、悪心、尿路感染、損傷、交通事故、心筋梗塞及び背部痛各 1 例 (3%)、Part2 では、ALT 増加、AST 増加及び深部静脈血栓症各 1 例 (4%) であった。このうち、導入コホートの心房細動 1 例、Part2 の ALT 増加、AST 増加及び深部静脈血栓症各 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、導入コホート 0/6 例、食事の影響を検討するコホート 4/28 例 (14%)、錠剤の粉砕による影響を検討するコホート 0/9 例及び Part2 2/26 例 (8%) に認められた。内訳は、食事の影響を検討するコホートでは、心筋梗塞及び心房細動各 1 例 (3%)、Part2 では、下痢、疲労及び AST 増加 1 例 (4%) であった。このうち、Part2 の下痢、疲労及び AST 増加各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

### (7) 海外第 I 相試験 (MD1103367 試験)

有害事象は、本薬群 6/6 例 (100%) 及びプラセボ群 2/3 例 (67%) 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、それぞれ 5/6 例 (83%) 及び 1/3 例 (33%) に認められた。

2 例以上に認められた有害事象は、本薬群では、ALT 増加及び AST 増加各 3 例 (50%)、頭痛 2 例 (33%) であり、プラセボ群では認められなかった。

重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群 5/6 例 (83%) 及びプラセボ群 0/3 例に認められ、内訳は、AST 増加 2 例、ALT 増加 3 例、洞停止及び血圧上昇各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

### (8) 海外第 II 相試験 (VEG20006 試験)

有害事象は、21/21 例 (100%) 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、18/21 例 (86%) 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る。

| 有害事象                                |                |            |
|-------------------------------------|----------------|------------|
| 器官別大分類<br>基本語<br>(MedDRA *2/J 13.1) | 例数 (%) *1、21 例 |            |
|                                     | 全 Grade        | Grade 3 以上 |
| 全有害事象                               | 21 (100)       | 10 (48)    |
| 筋骨格系及び結合組織障害                        |                |            |
| 筋痙縮                                 | 7 (33)         | 0          |
| 関節痛                                 | 5 (24)         | 0          |
| 背部痛                                 | 5 (24)         | 1 (5)      |
| 胃腸障害                                |                |            |
| 悪心                                  | 9 (43)         | 1 (5)      |
| 下痢                                  | 7 (33)         | 0          |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態                    |                |            |
| 疲労                                  | 9 (43)         | 2 (10)     |
| 呼吸器、胸郭及び縦隔障害                        |                |            |
| 鼻出血                                 | 5 (24)         | 0          |
| 血管障害                                |                |            |
| 高血圧                                 | 6 (29)         | 0          |

\*1：発現率が 20%以上の有害事象、\*2：MedDRA のバージョン番号は不明

重篤な有害事象は、5/21 例 (24%) に認められ、内訳は、細菌性上気道感染 2 例 (10%)、肺炎、悪心・嘔吐、腹痛、低カルシウム血症、多発ニューロパチー及び敗血症各 1 例 (5%) であった。このうち、悪心・嘔吐 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 3/21 例 (14%) に認められ、内訳は、悪心・嘔吐、疲労及び腹痛各 1 例 (5%) であった。このうち、悪心・嘔吐及び疲労各 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

### (9) 海外第 I 相試験 (NCI-8063 (VEG110827 試験))

有害事象は、肝機能正常群 23/23 例 (100%)、肝機能軽度群 23/23 例 (100%)、肝機能中等度群 19/19 例 (100%) 及び肝機能重度群 32/32 例 (100%) 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、それぞれ、23/23 例 (100%)、23/23 例 (100%)、19/19 例 (100%)、32/32 例 (100%) に認められた。

20%以上に認められた有害事象は、肝機能正常群の下痢及び疲労各 10 例 (43%)、高血圧 8 例 (35%)、AST 増加、食欲不振及び高アルブミン血症各 7 例 (30%)、嘔吐 6 例 (26%)、貧血 5 例、腹痛、悪心、ALT 増加、高血糖及び低ナトリウム血症 5 例 (22%)、肝機能軽度群の疲労 13 例 (57%)、下痢 10 例 (43%)、貧血 9 例 (39%)、ALT 増加、アルカリホスフ

アターゼ増加、血中ビリルビン増加、悪心、嘔吐及びタンパク尿各 8 例 (35%)、リンパ球数減少、白血球減少及び高血圧 7 例 (30%)、AST 増加 6 例 (26%)、血小板数減少、食欲不振 5 例及び低ナトリウム血症各 5 例 (22%)、肝機能中等度群の血中ビリルビン増加 11 例 (58%)、疲労 10 例 (53%)、アルカリホスファターゼ増加及び悪心 8 例 (42%)、下痢 7 例、AST 増加、嘔吐、食欲不振及び高血圧各 6 例 (32%)、貧血及び ALT 増加各 5 例 (26%)、腹痛、INR 増加及び血小板数減少各 4 例 (21%)、肝機能重度群の疲労 18 例 (56%)、血中ビリルビン増加 17 例 (53%)、AST 増加 13 例 (41%)、アルカリホスファターゼ増加 12 例 (38%)、低アルブミン血症及び低ナトリウム血症各 11 例 (34%)、悪心及び食欲不振 9 例 (28%) であった。このうち、肝機能正常群の疲労 4 例、嘔吐、貧血及び低ナトリウム血症各 2 例及び下痢、高血糖、高アルブミン血症、腹痛、ALT 増加、食欲不振及び高血圧各 1 例、肝機能軽度群のアルカリホスファターゼ増加及び AST 増加各 5 例、ALT 増加及び血中ビリルビン増加各 4 例、疲労、悪心、嘔吐、リンパ球数減少、高血圧各 2 例及び貧血、食欲不振及び低ナトリウム血症各 1 例、肝機能中等度群の血中ビリルビン増加 7 例、アルカリホスファターゼ増加 6 例、AST 増加及び ALT 増加各 4 例、腹痛 3 例、疲労、高血圧、嘔吐及び悪心各 2 例、食欲不振、INR 増加及び血小板数減少各 1 例、肝機能重度群の血中ビリルビン増加 16 例、アルカリホスファターゼ増加及び低ナトリウム血症各 10 例、AST 増加 9 例、低アルブミン血症 8 例、疲労 7 例、食欲不振 2 例は Grade3 以上であった。

重篤な有害事象は、肝機能正常群 7/23 例 (30%)、肝機能軽度群 9/23 例 (39%)、肝機能中等度群 7/19 例 (37%) 及び肝機能重度群 20/32 例 (63%) に認められた。内訳は、肝機能正常群では、貧血、ビリルビン増加、高血糖、洞性頻脈、胆嚢閉塞及び低アルブミン血症各 2 例 (9%)、呼吸困難、低ナトリウム血症、低リン酸血症及び肺臓炎各 1 例 (4%)、肝機能軽度群では、全身筋力低下、意識レベルの低下、ALT 増加、体重減少、腹腔内出血、脱水、高カリウム血症、低ナトリウム血症、悪心、音声変調、大腸炎、ビリルビン増加、出血による心停止及び呼吸困難各 1 例 (4%)、肝機能中等度群では、脱水、低血圧、疼痛、高カリウム血症、悪心、嘔吐、腹膜感染、高血圧、杆状核球増加症、上部消化管出血、体重減少、ビリルビン増加、ALP 増加、胆管炎、ALT 増加、AST 増加、急性腎不全、脱水及び血液感染各 1 例 (5%)、肝機能重度群では、ビリルビン増加 9 例 (28%)、貧血、低ナトリウム血症、上部消化管出血、クレアチニン増加、胆道感染、低アルブミン血症、胆嚢感染及び上部消化管出血各 2 例 (6%)、味覚異常、ALP 増加、脳症、疲労、全身筋力低下、錯乱、急性腎不全、意識レベルの低下、傾眠、呼吸困難、胸水、心嚢液貯留、脳症、腹痛及び脱水各 1 例 (3%) であった。このうち、肝機能正常群の貧血、洞性頻脈、低アルブミン血症、低リン酸血症及び肺臓炎各 1 例、肝機能軽度群の、ALT 増加、体重減少、腹腔内出血、高カリウム血症、低ナトリウム血症、音声変調及び大腸炎各 1 例、肝機能中等度群の高血圧、体重減少、ALT 増加及び AST 増加各 1 例、肝機能重度群の味覚異常、上部消化管出血及び疲労各 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、肝機能正常群 4/23 例 (17%)、肝機能軽度群 5/23 例 (22%)、肝機能中等度群 3/19 例 (16%) 及び肝機能重度群 7/32 例 (22%) に認められた。内訳は、肝機能正常群では嘔吐 2 例 (9%)、外眼筋不全麻痺、便秘、食欲不振、疲労及び腹痛各 1 例 (4%)、肝機能軽度群では錯乱、クレアチニン増加、タンパク尿、軟膜・髄膜疾患、腹痙及びビリルビン増加各 1 例 (4%)、肝機能中等度群ではビリルビン増加 3 例 (16%)、腹水、下痢、悪心、腹痛、アルカリホスファターゼ増加、ALT 増加、AST 増加及びリンパ球減少症各 1 例 (5%)、肝機能重度群では腹痛、ビリルビン増加、クレアチニン増加、穿刺、AST 増加、脳症及び腹痛各 1 例 (3%) であった。このうち、肝機能正常群の嘔吐及び便秘各 1 例、肝機能軽度群のクレアチニン増加及びタンパク尿各 1 例、肝機能中等度群の下痢、悪心、ALT 増加、AST 増加、ビリルビン増加及びリンパ球減少症各 1 例、肝機能重度群の AST 増加 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

#### (10) 海外第IV相試験 (VEG113971 試験)

## 1) A 群

有害事象は本薬群 11/21 例 (52%) 及び本薬+ケトコナゾール群 17/21 例 (81%) 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、それぞれ 8/21 例 (38%) 及び 13/21 例 (62%) に認められた。

20%以上に認められた有害事象は、本薬群の悪心 5 例 (24%) 及び本薬+ケトコナゾール群の高血糖 5 例 (24%) であり、このうち、Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群 0/21 例及び本薬+ケトコナゾール群 4/21 例 (19%) に認められた。内訳は、本薬+ケトコナゾール群では嘔吐及び高血圧各 2 例 (10%) であった。このうち、嘔吐 2 例、高血圧 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

## 2) B 群

有害事象は本薬群で 2/13 例 (15%) 及び本薬+エソメプラゾール群で 8/13 例 (62%) 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、それぞれ 2/13 例 (15%) 及び 7/13 例 (54%) に認められた。

20%以上に認められた有害事象は、本薬群では認められず、本薬+エソメプラゾール群では高血圧 3 例 (23%) であり、このうち、高血圧 2 例は Grade 3 以上の有害事象であった。

重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

## (11) 海外第 I 相試験 (VEG10006 試験)

有害事象は、P500mg+L750mg 群 6/6 例 (100%)、P250mg+L750mg 群 4/4 例 (100%)、P250mg+L1,000mg 群 3/3 例 (100%)、P500mg+L1,000mg 群 4/4 例 (100%)、P250mg+L1,250mg 群 6/6 例 (100%)、P400mg+L1,250mg 群 7/7 例 (100%)、P200mg+L1,500mg 群 3/3 例 (100%)、P400mg+L1,500mg 群 7/7 例 (100%)、P400mg+L1,000mg 群 18/18 例 (100%) 及び P800mg+L1,500mg 群 17/17 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は、それぞれ 6/6 例 (100%)、4/4 例 (100%)、3/3 例 (100%)、4/4 例 (100%)、6/6 例 (100%)、6/7 例 (86%)、3/3 例 (100%)、7/7 例 (100%)、18/18 例 (100%) 及び 15/17 例 (88%) に認められた。いずれかの群で 40%以上に認められた有害事象は下表のとおりである。

| 器官別大分類<br>基本語<br>(MedDRA <sup>®</sup> /J 13.1) | 有害事象                 |               |                      |               |                        |               |                        |               |                        |               |
|------------------------------------------------|----------------------|---------------|----------------------|---------------|------------------------|---------------|------------------------|---------------|------------------------|---------------|
|                                                | 例数 (%) <sup>*1</sup> |               |                      |               |                        |               |                        |               |                        |               |
|                                                | P500mg+L750mg<br>6 例 |               | P250mg+L750mg<br>4 例 |               | P250mg+L1,000mg<br>3 例 |               | P500mg+L1,000mg<br>4 例 |               | P250mg+L1,250mg<br>6 例 |               |
|                                                | 全 Grade              | Grade 3<br>以上 | 全 Grade              | Grade 3<br>以上 | 全 Grade                | Grade 3<br>以上 | 全 Grade                | Grade 3<br>以上 | 全 Grade                | Grade 3<br>以上 |
| 全有害事象                                          | 6 (100)              | 5 (83)        | 4 (100)              | 3 (75)        | 3 (100)                | 2 (67)        | 4 (100)                | 4 (100)       | 6 (100)                | 5 (83)        |
| 胃腸障害                                           |                      |               |                      |               |                        |               |                        |               |                        |               |
| 下痢                                             | 5 (83)               | 2 (33)        | 2 (50)               | 1 (25)        | 3 (100)                | 2 (67)        | 3 (75)                 | 1 (25)        | 3 (50)                 | 1 (17)        |
| 悪心                                             | 4 (67)               | 0             | 2 (50)               | 1 (25)        | 3 (100)                | 1 (33)        | 3 (75)                 | 0             | 4 (67)                 | 0             |
| 嘔吐                                             | 5 (83)               | 0             | 1 (25)               | 1 (25)        | 2 (67)                 | 1 (33)        | 2 (50)                 | 0             | 4 (67)                 | 1 (17)        |
| 腹痛                                             | 3 (50)               | 0             | 2 (50)               | 0             | 2 (67)                 | 0             | 2 (50)                 | 1 (25)        | 1 (17)                 | 0             |
| 便秘                                             | 3 (50)               | 0             | 0                    | 0             | 0                      | 0             | 2 (50)                 | 0             | 1 (17)                 | 0             |
| 消化不良                                           | 1 (17)               | 0             | 0                    | 0             | 2 (67)                 | 0             | 2 (50)                 | 0             | 1 (17)                 | 0             |
| 鼓腸                                             | 1 (17)               | 0             | 3 (75)               | 0             | 1 (33)                 | 0             | 0                      | 0             | 0                      | 0             |
| 皮膚及び皮下組織障害                                     |                      |               |                      |               |                        |               |                        |               |                        |               |
| 発疹                                             | 2 (33)               | 0             | 0                    | 0             | 1 (33)                 | 0             | 1 (25)                 | 0             | 3 (50)                 | 0             |
| 毛髪変色                                           | 3 (50)               | 0             | 1 (25)               | 0             | 1 (33)                 | 0             | 3 (75)                 | 0             | 1 (17)                 | 0             |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態                               |                      |               |                      |               |                        |               |                        |               |                        |               |
| 疲労                                             | 3 (50)               | 0             | 2 (50)               | 0             | 2 (67)                 | 0             | 4 (100)                | 0             | 4 (67)                 | 2 (33)        |
| 代謝及び栄養障害                                       |                      |               |                      |               |                        |               |                        |               |                        |               |

| 器官別大分類<br>基本語<br>(MedDRA <sup>*2</sup> /J 13.1) | 例数 (%) <sup>*1</sup> |               |                      |               |                        |               |                        |               |                        |               |
|-------------------------------------------------|----------------------|---------------|----------------------|---------------|------------------------|---------------|------------------------|---------------|------------------------|---------------|
|                                                 | P500mg+L750mg<br>6 例 |               | P250mg+L750mg<br>4 例 |               | P250mg+L1,000mg<br>3 例 |               | P500mg+L1,000mg<br>4 例 |               | P250mg+L1,250mg<br>6 例 |               |
|                                                 | 全 Grade              | Grade 3<br>以上 | 全 Grade              | Grade 3<br>以上 | 全 Grade                | Grade 3<br>以上 | 全 Grade                | Grade 3<br>以上 | 全 Grade                | Grade 3<br>以上 |
| 食欲不振                                            | 3 (50)               | 0             | 0                    | 0             | 2 (67)                 | 0             | 4 (100)                | 0             | 2 (33)                 | 0             |
| 筋骨格系及び結合組織障害                                    |                      |               |                      |               |                        |               |                        |               |                        |               |
| 筋痙縮                                             | 2 (33)               | 0             | 2 (50)               | 0             | 2 (67)                 | 0             | 1 (25)                 | 0             | 0                      | 0             |
| 背部痛                                             | 0                    | 0             | 0                    | 0             | 0                      | 0             | 2 (50)                 | 0             | 1 (17)                 | 0             |
| 神経系障害                                           |                      |               |                      |               |                        |               |                        |               |                        |               |
| 頭痛                                              | 4 (67)               | 0             | 1 (25)               | 0             | 0                      | 0             | 2 (50)                 | 0             | 1 (17)                 | 0             |
| 味覚異常                                            | 1 (17)               | 0             | 0                    | 0             | 2 (67)                 | 0             | 0                      | 0             | 0                      | 0             |
| 臨床検査                                            |                      |               |                      |               |                        |               |                        |               |                        |               |
| ALT 増加                                          | 1 (17)               | 1 (17)        | 1 (25)               | 1 (25)        | 0                      | 0             | 2 (50)                 | 1 (25)        | 0                      | 0             |

\*1：いずれかの群で 40%以上に発現した有害事象、\*2：MedDRA のバージョン番号は不明

#### 有害事象（続き）

| 器官別大分類<br>基本語<br>(MedDRA <sup>*2</sup> /J 13.1) | 例数 (%) <sup>*1</sup>   |               |                        |               |                        |               |                         |               |                         |               |
|-------------------------------------------------|------------------------|---------------|------------------------|---------------|------------------------|---------------|-------------------------|---------------|-------------------------|---------------|
|                                                 | P400mg+L1,250mg<br>7 例 |               | P200mg+L1,500mg<br>3 例 |               | P400mg+L1,500mg<br>7 例 |               | P400mg+L1,000mg<br>18 例 |               | P800mg+L1,500mg<br>17 例 |               |
|                                                 | 全 Grade                | Grade 3<br>以上 | 全 Grade                | Grade 3<br>以上 | 全 Grade                | Grade 3<br>以上 | 全 Grade                 | Grade 3<br>以上 | 全 Grade                 | Grade 3<br>以上 |
| 全有害事象                                           | 7 (100)                | 5 (71)        | 3 (100)                | 1 (33)        | 7 (100)                | 4 (57)        | 18 (100)                | 7 (39)        | 17 (100)                | 11 (65)       |
| 胃腸障害                                            |                        |               |                        |               |                        |               |                         |               |                         |               |
| 下痢                                              | 5 (71)                 | 0             | 2 (67)                 | 0             | 4 (57)                 | 1 (14)        | 15 (83)                 | 1 (6)         | 12 (71)                 | 3 (18)        |
| 悪心                                              | 5 (71)                 | 0             | 1 (33)                 | 0             | 5 (71)                 | 0             | 10 (56)                 | 0             | 5 (29)                  | 0             |
| 嘔吐                                              | 3 (43)                 | 0             | 1 (33)                 | 0             | 5 (71)                 | 0             | 10 (56)                 | 0             | 5 (29)                  | 0             |
| 皮膚及び皮下組織障害                                      |                        |               |                        |               |                        |               |                         |               |                         |               |
| 発疹                                              | 3 (43)                 | 0             | 1 (33)                 | 0             | 3 (43)                 | 0             | 5 (28)                  | 0             | 5 (29)                  | 0             |
| 毛髪変色                                            | 3 (43)                 | 0             | 0                      | 0             | 1 (14)                 | 0             | 6 (33)                  | 0             | 3 (18)                  | 0             |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態                                |                        |               |                        |               |                        |               |                         |               |                         |               |
| 疲労                                              | 4 (57)                 | 0             | 0                      | 0             | 2 (29)                 | 0             | 5 (28)                  | 0             | 10 (59)                 | 3 (18)        |
| 代謝及び栄養障害                                        |                        |               |                        |               |                        |               |                         |               |                         |               |
| 食欲不振                                            | 4 (57)                 | 0             | 3 (100)                | 0             | 3 (43)                 | 0             | 7 (39)                  | 0             | 7 (41)                  | 0             |
| 筋骨格系及び結合組織障害                                    |                        |               |                        |               |                        |               |                         |               |                         |               |
| 背部痛                                             | 2 (29)                 | 0             | 2 (67)                 | 0             | 0                      | 0             | 1 (6)                   | 0             | 2 (12)                  | 0             |
| 呼吸器、胸郭及び縦隔障害                                    |                        |               |                        |               |                        |               |                         |               |                         |               |
| 呼吸困難                                            | 4 (57)                 | 0             | 1 (33)                 | 0             | 1 (14)                 | 0             | 1 (6)                   | 0             | 4 (24)                  | 0             |
| 咳嗽                                              | 3 (43)                 | 0             | 0                      | 0             | 0                      | 0             | 1 (6)                   | 0             | 1 (6)                   | 0             |
| 臨床検査                                            |                        |               |                        |               |                        |               |                         |               |                         |               |
| 体重減少                                            | 1 (14)                 | 0             | 0                      | 0             | 0                      | 0             | 5 (28)                  | 0             | 7 (41)                  | 0             |

\*1：いずれかの群で 40%以上に発現した有害事象、\*2：MedDRA のバージョン番号は不明

重篤な有害事象は、P500mg+L750mg 群 1/6 例 (17%)、P250mg+L750mg 群 1/4 例 (25%)、P250mg+L1,000mg 群 2/3 例 (67%)、P500mg+L1,000mg 群 2/4 例 (50%)、P250mg+L1,250mg 群 2/6 例 (33%)、P400mg+L1,250mg 群 3/7 例 (43%)、P200mg+L1,500mg 群 2/7 例 (29%)、P400mg+L1,500mg 群 3/7 例 (43%)、P400mg+L1,000mg 群 5/18 例 (28%) 及び P800mg+L1,500mg 群 8/17 例 (47%) に認められた。内訳は、P500mg+L750mg 群では、高血圧 1 例 (17%)、P250mg+L750mg 群では、心嚢液貯留、胸水、アカシジア、悪心及び嘔吐各 1 例 (25%)、P250mg+L1,000mg 群では、悪心、嘔吐、腹痛、下痢及びイレウス各 1 例 (33%)、P500mg+L1,000mg 群では、尿管閉塞及び喀血各 1 例 (25%)、P250mg+L1,250mg 群では、腸閉塞及び亜イレウス各 1 例 (17%)、P400mg+L1,250mg では、肺炎、中枢神経系転移及び胆管閉塞各 1 例 (14%)、P200mg+L1,500mg 群では、低ナトリウム血症及び病勢進行各 1 例 (14%)、

P400mg+L1,500mg 群では、発熱 2 例 (29%)、錯乱状態、傾眠、高ビリルビン血症、倦怠感、嘔吐、脱水及び腎不全各 1 例 (14%)、P400mg+L1,000mg 群では、腎不全、深部静脈血栓症、下痢、嘔吐、下痢発熱、上部消化管出血及び筋骨格系胸痛各 1 例 (6%)、P800mg+L1,500mg 群では、腹痛及び腫瘍疼痛各 2 例 (12%)、上部消化管出血、腫瘍出血、肝機能異常、状態悪化、高血圧、タンパク尿、血小板減少症、下痢、呼吸困難、疲労、血中クレアチニン増加及び痔瘻各 1 例 (6%) であった。このうち、P500mg+L750mg 群の高血圧 1 例、P250mg+L1,000mg 群の下痢 1 例、P400mg+L1,500mg 群の錯乱状態、傾眠、嘔吐及び脱水各 1 例、P400mg+L1,000mg 群の下痢及び上部消化管出血各 1 例、P800mg+L1,500mg 群の高血圧、血小板減少症、上部消化管出血、下痢及び腹痛各 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、P500mg+L750mg 群 1/6 例 (17%)、P250mg+L750mg 群 2/4 例 (50%)、P250mg+L1,000mg 群 0/3 例、P500mg+L1,000mg 群 1/5 例 (20%)、P250mg+L1,250mg 群 1/6 例 (17%)、P400mg+L1,250mg 群 1/7 例 (14%)、P200mg+L1,500mg 群 0/3 例、P400mg+L1,500mg 群 2/7 例 (29%)、P400mg+L1,000mg 群 2/18 例 (11%) 及び P800mg+L1,500mg 群 1/17 例 (6%) に認められた。内訳は、P500mg+L750mg 群では、中枢神経系転移 1 例 (17%)、P250mg+L750mg 群では、ALT 増加、AST 増加、呼吸困難、心嚢液貯留及び胸水各 1 例 (25%)、P500mg+L1,000mg 群では、食欲不振、疲労、疼痛、嘔吐、ALT 増加、AST 増加及び創壊死各 1 例 (20%)、P250mg+L1,250mg 群では、嘔吐、腹痛、悪心及び亜イレウス各 1 例 (17%)、P400mg+L1,250mg 群では、肺炎、失語症、運動失調、錯乱状態、不全片麻痺、中枢神経系転移、血中ビリルビン増加及び胆管閉塞各 1 例 (14%)、P400mg+L1,500mg 群では、高ビリルビン血症及び腎不全各 1 例 (14%)、P400mg+L1,000mg 群では、深部静脈血栓症及び上部消化管出血各 1 例 (6%)、P800mg+L1,500mg 群では、疲労 2 例 (11%)、上部消化管出血、悪心、腹痛、ALT 増加、AST 増加、下痢、腫瘍出血、腫瘍疼痛及び病勢進行各 1 例 (9%) であった。このうち、P250mg+L750mg 群の ALT 増加及び AST 増加各 1 例、P500mg+L1,000mg 群の ALT 増加、AST 増加及び創壊死各 1 例、P400mg+L1,500mg 群の高ビリルビン血症 1 例、P400mg+L1,000mg 群の上部消化管出血 1 例、P800mg+L1,500mg 群の疲労、上部消化管出血、悪心、腹痛、ALT 増加、AST 増加及び下痢各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

## (12) 海外第 I 相試験 (VEG10007 試験)

有害事象は、各種 CYP 基質\*投与期 11/24 例 (46%) 及び本薬投与期 22/23 例 (96%) 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、それぞれ 6/24 例 (25%) 及び 21/23 例 (91%) に認められた。いずれかの群で 3 例以上に認められた有害事象は下表のとおりである。

\*：ミダゾラム、カフェイン、オメプラゾール、デキストロメトर्फアン及びワルファリンの混合溶液

| 器官別大分類<br>基本語<br>(MedDRA*2/J 13.1) | 有害事象<br>例数 (%) *1   |            |              |            |
|------------------------------------|---------------------|------------|--------------|------------|
|                                    | 各種 CYP 基質投与期*3、24 例 |            | 本薬投与期*4、23 例 |            |
|                                    | 全 Grade             | Grade 3 以上 | 全 Grade      | Grade 3 以上 |
| 全有害事象                              | 11 (46)             | 5 (21)     | 22 (96)      | 12 (52)    |
| 胃腸障害                               |                     |            |              |            |
| 下痢                                 | 1 (4)               | 0          | 12 (52)      | 1 (4)      |
| 悪心                                 | 2 (8)               | 0          | 5 (22)       | 0          |
| 嘔吐                                 | 0                   | 0          | 6 (26)       | 0          |
| 腹部膨満                               | 0                   | 0          | 3 (13)       | 0          |
| 血管障害                               |                     |            |              |            |
| 高血圧                                | 0                   | 0          | 16 (70)      | 1 (4)      |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態                   |                     |            |              |            |

| 器官別大分類<br>基本語<br>(MedDRA <sup>*2</sup> /J 13.1) | 例数 (%) <sup>*1</sup>             |            |                           |            |
|-------------------------------------------------|----------------------------------|------------|---------------------------|------------|
|                                                 | 各種 CYP 基質投与期 <sup>*3</sup> 、24 例 |            | 本薬投与期 <sup>*4</sup> 、23 例 |            |
|                                                 | 全 Grade                          | Grade 3 以上 | 全 Grade                   | Grade 3 以上 |
| 疲労                                              | 0                                | 0          | 15 (65)                   | 0          |
| 発熱                                              | 3 (13)                           | 0          | 3 (13)                    | 0          |
| 皮膚及び皮下組織障害                                      |                                  |            |                           |            |
| 毛髪変色                                            | 0                                | 0          | 7 (30)                    | 0          |
| 発疹                                              | 0                                | 0          | 6 (26)                    | 0          |
| 皮膚色素脱失                                          | 0                                | 0          | 5 (22)                    | 0          |
| 水疱                                              | 0                                | 0          | 3 (13)                    | 0          |
| 皮膚乾燥                                            | 0                                | 0          | 3 (13)                    | 0          |
| 臨床検査                                            |                                  |            |                           |            |
| 血中ビリルビン増加                                       | 0                                | 0          | 5 (22)                    | 0          |
| AST 増加                                          | 0                                | 0          | 4 (17)                    | 0          |
| 血中 ALP 増加                                       | 1 (4)                            | 0          | 3 (13)                    | 1 (4)      |
| 血液及びリンパ系障害                                      |                                  |            |                           |            |
| 貧血                                              | 0                                | 0          | 4 (17)                    | 1 (4)      |
| 好中球減少症                                          | 0                                | 0          | 3 (13)                    | 0          |
| 代謝及び栄養障害                                        |                                  |            |                           |            |
| 食欲不振                                            | 0                                | 0          | 5 (22)                    | 0          |
| 低ナトリウム血症                                        | 0                                | 0          | 3 (13)                    | 2 (9)      |
| 神経系障害                                           |                                  |            |                           |            |
| 浮動性めまい                                          | 0                                | 0          | 3 (13)                    | 0          |

\*1：いずれかの群で3例以上に発現した有害事象、\*2：MedDRA のバージョン番号は不明、\*3：Part 1 の 1 日目～5 日目、\*4：Part 1 の 6 日目～28 日目及び Part 2

重篤な有害事象は、各種 CYP 基質投与期 1/24 例 (4%) 及び本薬投与期 10/23 例 (43%) に認められた。内訳は、各種 CYP 基質投与期では、胸水及び敗血症各 1 例 (4%)、本薬投与期では、低ナトリウム血症 2 例 (9%)、上部消化管出血、肝不全、活動状態低下、下気道感染、肺炎、尿路感染、低血糖症、デング熱、脾炎、腹部癒着、高ビリルビン血症 各 1 例 (4%) であった。このうち、本薬投与期の低ナトリウム血症 2 例、活動状態低下及び脾炎 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、各種 CYP 基質投与期 1/24 例 (4%) 及び本薬投与期 5/23 例 (22%) に認められた。内訳は、各種 CYP 基質投与期で、胸水及び敗血症 1 例、本薬投与期で、低ナトリウム血症 2 例、上部消化管出血、腹部膨満、肝不全、活動状態低下、肺炎各 1 例に認められた。このうち、本薬投与期の低ナトリウム血症 2 例及び活動状態低下 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

### (13) 海外第 I 相試験 (VEG105427 試験)

有害事象は、パクリタキセル 15mg/m<sup>2</sup>+本薬 400mg 群 3/3 例 (100%)、パクリタキセル 15mg/m<sup>2</sup>+本薬 800mg 群 3/3 例 (100%)、パクリタキセル 50mg/m<sup>2</sup>+本薬 800mg 群 3/3 例 (100%) 及びパクリタキセル 80mg/m<sup>2</sup>+本薬 800mg 群 17/17 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は、それぞれ 2/3 例 (67%)、3/3 例 (100%)、3/3 例 (100%) 及び 16/17 例 (94%) に認められた。いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象は下表のとおりである。



# 有害事象

| 器官別大分類<br>基本語<br>(MedDRA)*2<br>/J 13.1) | 例数 (%) *1                                    |                                              |                                              |                                               |         |            |          |            |
|-----------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------|------------|----------|------------|
|                                         | パクリタキセル 15mg/m <sup>2</sup><br>+本薬 400mg、3 例 | パクリタキセル 15mg/m <sup>2</sup><br>+本薬 800mg、3 例 | パクリタキセル 50mg/m <sup>2</sup><br>+本薬 800mg、3 例 | パクリタキセル 80mg/m <sup>2</sup><br>+本薬 800mg、17 例 | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade  | Grade 3 以上 |
| 全有害事象                                   | 3 (100)                                      | 2 (67)                                       | 3 (100)                                      | 3 (100)                                       | 3 (100) | 2 (67)     | 17 (100) | 13 (76)    |
| 胃腸障害                                    |                                              |                                              |                                              |                                               |         |            |          |            |
| 下痢                                      | 1 (33)                                       | 0                                            | 3 (100)                                      | 1 (33)                                        | 2 (67)  | 1 (33)     | 10 (59)  | 0          |
| 悪心                                      | 2 (67)                                       | 0                                            | 2 (67)                                       | 0                                             | 2 (67)  | 0          | 12 (71)  | 1 (6)      |
| 嘔吐                                      | 1 (33)                                       | 0                                            | 3 (100)                                      | 0                                             | 1 (33)  | 0          | 8 (47)   | 1 (6)      |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態                        |                                              |                                              |                                              |                                               |         |            |          |            |
| 疲労                                      | 1 (33)                                       | 0                                            | 0                                            | 0                                             | 3 (100) | 0          | 14 (82)  | 0          |
| 皮膚及び皮下組織障害                              |                                              |                                              |                                              |                                               |         |            |          |            |
| 脱毛症                                     | 0                                            | 0                                            | 0                                            | 0                                             | 0       | 0          | 9 (53)   | 0          |
| 発疹                                      | 1 (33)                                       | 0                                            | 1 (33)                                       | 0                                             | 0       | 0          | 9 (53)   | 0          |
| 筋骨格系及び結合組織障害                            |                                              |                                              |                                              |                                               |         |            |          |            |
| 関節痛                                     | 0                                            | 0                                            | 0                                            | 0                                             | 2 (67)  | 0          | 4 (24)   | 1 (6)      |
| 呼吸器、胸郭及び縦隔障害                            |                                              |                                              |                                              |                                               |         |            |          |            |
| 咳嗽                                      | 0                                            | 0                                            | 0                                            | 0                                             | 3 (100) | 0          | 3 (18)   | 0          |
| 鼻出血                                     | 0                                            | 0                                            | 2 (67)                                       | 0                                             | 0       | 0          | 4 (24)   | 0          |
| 代謝及び栄養障害                                |                                              |                                              |                                              |                                               |         |            |          |            |
| 食欲不振                                    | 1 (33)                                       | 0                                            | 1 (33)                                       | 0                                             | 1 (33)  | 0          | 7 (41)   | 1 (6)      |

\*1：いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象、\*2：MedDRA のバージョン番号は不明

重篤な有害事象は、パクリタキセル 15mg/m<sup>2</sup>+本薬 400mg 群 2/3 例 (67%)、パクリタキセル 15mg/m<sup>2</sup>+本薬 800mg 群 1/3 例 (33%)、パクリタキセル 50mg/m<sup>2</sup>+本薬 800mg 群 1/3 例 (33%) 及びパクリタキセル 80mg/m<sup>2</sup>+本薬 800mg 群 7/17 例 (41%) に認められた。内訳は、パクリタキセル 15mg/m<sup>2</sup>+本薬 400mg 群では、脳血管発作、水腎症、低カリウム血症及び小腸閉塞各 1 例 (33%)、パクリタキセル 15mg/m<sup>2</sup>+本薬 800mg 群では、下痢 1 例 (33%)、パクリタキセル 50mg/m<sup>2</sup>+本薬 800mg 群では、腹部膨満及び呼吸困難各 1 例 (33%)、パクリタキセル 80mg/m<sup>2</sup>+本薬 800mg 群では、急性肝炎、食道閉塞症、単径部膿瘍、腹水、腹痛、背部痛、痙攣及び胃腸出血が各 1 例 (6%) であった。このうち、パクリタキセル 80mg/m<sup>2</sup>+本薬 800mg 群の急性肝炎、単径部膿瘍及び胃腸出血各 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、パクリタキセル 15mg/m<sup>2</sup>+本薬 400mg 群 1/3 例 (33%)、パクリタキセル 50mg/m<sup>2</sup>+本薬 800mg 群 1/3 例 (33%) 及びパクリタキセル 80mg/m<sup>2</sup>+本薬 800mg 群 4/17 例 (24%) に認められた。内訳は、パクリタキセル 15mg/m<sup>2</sup>+本薬 400mg 群では、小腸閉塞 1 例 (33%)、パクリタキセル 50mg/m<sup>2</sup>+本薬 800mg 群では、腹部膨満及び呼吸困難各 1 例 (33%)、パクリタキセル 80mg/m<sup>2</sup>+本薬 800mg 群では、単径部膿瘍、腹水、ALT 増加及び胃腸出血各 1 例 (6%) であった。このうち、パクリタキセル 80mg/m<sup>2</sup>+本薬 800mg 群の単径部膿瘍、ALT 増加及び胃腸出血各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

## (14) 海外第 I / II 相試験 (VEG102857 試験)

### 1) 第 I 相部分

有害事象は、本薬 200mg+ラパチニブ 1,500mg 群 4/4 例 (100%)、本薬 800mg+ラパチニブ 1,500mg 群 6/6 例 (100%)、本薬 800mg+ラパチニブ 500mg BID 群 5/5 例 (100%)、本薬 800mg+ラパチニブ 750mg BID 群 6/7 例 (86%)、本薬 800mg+ラパチニブ 1,000mg BID 群 6/6 例 (100%) 及び本薬 600mg BID+ラパチニブ 1,000mg BID 群 6/6 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は、それぞれ 2/4 例 (50%)、6/6 例 (100%)、4/5 例 (80%)、4/7 例 (57%)、6/6 例 (100%) 及び 6/6 例 (100%) に認められた。いずれかの群で 2 例以上

に認められた有害事象は下表のとおりである。

| 有害事象                                            |                                     |            |                                     |            |                                    |            |
|-------------------------------------------------|-------------------------------------|------------|-------------------------------------|------------|------------------------------------|------------|
| 器官別大分類<br>基本語<br>(MedDRA <sup>*2</sup> /J 13.1) | 例数 (%) <sup>*1</sup>                |            |                                     |            |                                    |            |
|                                                 | 本薬 200mg QD+ラパチニブ<br>1,500mg QD、4 例 |            | 本薬 800mg QD+ラパチニブ<br>1,500mg QD、6 例 |            | 本薬 800mg QD+ラパチニブ<br>500mg BID、5 例 |            |
|                                                 | 全 Grade                             | Grade 3 以上 | 全 Grade                             | Grade 3 以上 | 全 Grade                            | Grade 3 以上 |
| 全有害事象                                           | 4 (100)                             | 3 (75)     | 6 (100)                             | 5 (83)     | 5 (100)                            | 3 (60)     |
| 胃腸障害                                            |                                     |            |                                     |            |                                    |            |
| 便秘                                              | 1 (25)                              | 0          | 2 (33)                              | 0          | 0                                  | 0          |
| 下痢                                              | 0                                   | 0          | 3 (50)                              | 0          | 2 (40)                             | 0          |
| 悪心                                              | 0                                   | 0          | 3 (50)                              | 0          | 2 (40)                             | 1 (20)     |
| 神経系障害                                           |                                     |            |                                     |            |                                    |            |
| 失語症                                             | 0                                   | 0          | 2 (33)                              | 1 (17)     | 0                                  | 0          |
| 痙攣                                              | 0                                   | 0          | 1 (17)                              | 0          | 2 (40)                             | 0          |
| 頭痛                                              | 2 (50)                              | 1 (25)     | 3 (50)                              | 0          | 1 (20)                             | 0          |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態                                |                                     |            |                                     |            |                                    |            |
| 疲労                                              | 2 (50)                              | 0          | 3 (50)                              | 0          | 1 (20)                             | 0          |
| 臨床検査                                            |                                     |            |                                     |            |                                    |            |
| AST 増加                                          | 1 (25)                              | 0          | 2 (33)                              | 2 (33)     | 2 (40)                             | 0          |
| ALT 増加                                          | 0                                   | 0          | 2 (33)                              | 0          | 1 (20)                             | 0          |
| 血管障害                                            |                                     |            |                                     |            |                                    |            |
| 高血圧                                             | 0                                   | 0          | 3 (50)                              | 0          | 0                                  | 0          |
| 眼障害                                             |                                     |            |                                     |            |                                    |            |
| 霧視                                              | 0                                   | 0          | 1 (17)                              | 0          | 3 (60)                             | 0          |
| 筋骨格系及び結合組織障害                                    |                                     |            |                                     |            |                                    |            |
| 筋力低下                                            | 0                                   | 0          | 2 (33)                              | 1 (17)     | 1 (20)                             | 0          |
| 精神障害                                            |                                     |            |                                     |            |                                    |            |
| 不眠症                                             | 1 (25)                              | 0          | 2 (33)                              | 0          | 0                                  | 0          |

\*1：いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象、\*2：MedDRA のバージョン番号は不明

| 有害事象 (続き)                                       |                                    |            |                                      |            |                                       |            |
|-------------------------------------------------|------------------------------------|------------|--------------------------------------|------------|---------------------------------------|------------|
| 器官別大分類<br>基本語<br>(MedDRA <sup>*2</sup> /J 13.1) | 例数 (%) <sup>*1</sup>               |            |                                      |            |                                       |            |
|                                                 | 本薬 800mg QD+ラパチニブ<br>750mg BID、7 例 |            | 本薬 800mg QD+ラパチニブ<br>1,000mg BID、6 例 |            | 本薬 600mg BID+ラパチニブ<br>1,000mg BID、6 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 (86)                             | 5 (71)     | 6 (100)                              | 5 (83)     | 6 (100)                               | 4 (67)     |
| 胃腸障害                                            |                                    |            |                                      |            |                                       |            |
| 下痢                                              | 3 (43)                             | 0          | 6 (100)                              | 1 (17)     | 6 (100)                               | 0          |
| 悪心                                              | 0                                  | 0          | 3 (50)                               | 0          | 3 (50)                                | 0          |
| 嘔吐                                              | 0                                  | 0          | 3 (50)                               | 1 (17)     | 1 (17)                                | 0          |
| 神経系障害                                           |                                    |            |                                      |            |                                       |            |
| 頭痛                                              | 0                                  | 0          | 4 (67)                               | 2 (33)     | 0                                     | 0          |
| 末梢性感覚ニュー                                        | 0                                  | 0          | 2 (33)                               | 0          | 0                                     | 0          |
| ロパチー                                            |                                    |            |                                      |            |                                       |            |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態                                |                                    |            |                                      |            |                                       |            |
| 疲労                                              | 3 (43)                             | 0          | 3 (50)                               | 1 (17)     | 6 (100)                               | 1 (17)     |
| 臨床検査                                            |                                    |            |                                      |            |                                       |            |
| ALT 増加                                          | 1 (14)                             | 0          | 0                                    | 0          | 2 (33)                                | 0          |
| 血管障害                                            |                                    |            |                                      |            |                                       |            |
| 高血圧                                             | 0                                  | 0          | 2 (33)                               | 0          | 4 (67)                                | 0          |
| 眼障害                                             |                                    |            |                                      |            |                                       |            |
| 霧視                                              | 0                                  | 0          | 2 (33)                               | 0          | 3 (50)                                | 0          |
| 皮膚及び皮下組織障害                                      |                                    |            |                                      |            |                                       |            |

| 器官別大分類<br>基本語<br>(MedDRA*2/J 13.1) | 例数 (%) *1                          |            |                                      |            |                                       |            |
|------------------------------------|------------------------------------|------------|--------------------------------------|------------|---------------------------------------|------------|
|                                    | 本薬 800mg QD+ラパチニブ<br>750mg BID、7 例 |            | 本薬 800mg QD+ラパチニブ<br>1,000mg BID、6 例 |            | 本薬 600mg BID+ラパチニブ<br>1,000mg BID、6 例 |            |
|                                    | 全 Grade                            | Grade 3 以上 | 全 Grade                              | Grade 3 以上 | 全 Grade                               | Grade 3 以上 |
| 発疹                                 | 1 (14)                             | 0          | 1 (17)                               | 0          | 3 (50)                                | 0          |
| 血液及びリンパ系障害                         |                                    |            |                                      |            |                                       |            |
| 好中球減少症                             | 0                                  | 0          | 2 (33)                               | 2 (33)     | 1 (17)                                | 1 (17)     |
| 血小板減少症                             | 1 (14)                             | 1 (14)     | 2 (33)                               | 1 (17)     | 1 (17)                                | 0          |

\*1：いずれかの群で2例以上に発現した有害事象、\*2：MedDRAのバージョン番号は不明

重篤な有害事象は、本薬 200mg QD+ラパチニブ 1,500mg QD 群 1/4 例 (25%)、本薬 800mg QD+ラパチニブ 1,500mg QD 群 4/6 例 (67%)、本薬 800mg QD+ラパチニブ 500mg BID 群 2/5 例 (40%)、本薬 800mg QD+ラパチニブ 750mg BID 群 3/7 例 (43%)、本薬 800mg QD+ラパチニブ 1,000mg BID 群 3/6 例 (50%) 及び本薬 600mg BID+ラパチニブ 1,000mg BID 群 2/6 例 (33%) に認められた。内訳は、本薬 200mg QD+ラパチニブ 1,500mg QD 群では、誤嚥 1 例 (25%)、本薬 800mg QD+ラパチニブ 1,500mg QD 群では、不全片麻痺、ALT 増加、AST 増加、トランスアミナーゼ上昇、大葉性肺炎、レンサ球菌性肺炎及び高血糖各 1 例 (17%)、本薬 800mg QD+ラパチニブ 500mg BID 群では、悪心、嘔吐、下痢、大腿骨頸部骨折、恥骨骨折及び筋力低下各 1 例 (20%)、本薬 800mg QD+ラパチニブ 750mg BID 群では、発熱、痙攣及び脳ヘルニア各 1 例 (14%)、本薬 600mg BID+ラパチニブ 1,000mg BID 群では、悪心、嘔吐、疲労、失神、呼吸困難及び腫瘍出血各 1 例 (17%)、本薬 800mg QD 群+ラパチニブ 1,000mg BID 群では、錯乱状態 2 例 (33%)、嘔吐、疲労、発熱、下痢、頭痛、血小板減少症及び甲状腺機能低下症各 1 例 (17%) であった。このうち、本薬 800mg QD+ラパチニブ 1,500mg 群のトランスアミナーゼ上昇 1 例、本薬 800mg QD 群+ラパチニブ 1,000mg BID 群の血小板減少症、下痢及び甲状腺機能低下症各 1 例、本薬 600mg QD+ラパチニブ 1,000mg BID 群の悪心、嘔吐、疲労、呼吸困難、失神及び腫瘍出血各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬 200mg QD+ラパチニブ 1,500mg QD 群 0/4 例、本薬 800mg QD+ラパチニブ 1,500mg QD 群 1/6 例 (17%)、本薬 800mg QD+ラパチニブ 500mg BID 群 1/5 例 (20%)、本薬 800mg QD+ラパチニブ 750mg BID 群 0/7 例、本薬 800mg QD+ラパチニブ 1,000mg BID 群 2/6 例 (33%) 及び本薬 600mg BID+ラパチニブ 1,000mg BID 群 0/6 例に認められた。内訳は、本薬 800mg QD+ラパチニブ 1,500mg 群では、レンサ球菌性肺炎 1 例 (17%)、本薬 800mg QD+ラパチニブ 500mg BID 群では、ALT 増加 1 例 (20%)、本薬 800mg QD+ラパチニブ 1,000mg BID 群では、下痢、疲労、錯乱状態、頭痛、発熱、血小板減少症及び嘔吐各 1 例 (17%) であった。このうち、本薬 800mg QD+ラパチニブ 1,000mg BID 群の下痢 1 例、本薬 800mg QD+ラパチニブ 500mg BID 群の ALT 増加 1 例、本薬 600mg BID+ラパチニブ 1,000mg BID 群の呼吸困難、疲労、悪心、嘔吐、失神及び腫瘍出血各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

## 2) 第Ⅱ相部分

有害事象は、バイオマーカー陽性群 18/19 例 (95%) 及びバイオマーカー陰性群 22/22 例 (100%) 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、それぞれ 16/19 例 (84%) 及び 19/22 例 (86%) に認められた。いずれかの群で 20%以上に認められた有害事象は下表のとおりである。

| 有害事象                                            |                      |            |                |            |
|-------------------------------------------------|----------------------|------------|----------------|------------|
| 器官別大分類<br>基本語<br>(MedDRA <sup>*2</sup> /J 13.1) | 例数 (%) <sup>*1</sup> |            |                |            |
|                                                 | バイオマーカー陽性、19 例       |            | バイオマーカー陰性、22 例 |            |
|                                                 | 全 Grade              | Grade 3 以上 | 全 Grade        | Grade 3 以上 |
| 全有害事象                                           | 18 (95)              | 12 (63)    | 22 (100)       | 13 (59)    |
| 胃腸障害                                            |                      |            |                |            |
| 下痢                                              | 12 (63)              | 1 (5)      | 14 (64)        | 1 (5)      |
| 悪心                                              | 5 (26)               | 0          | 3 (14)         | 1 (5)      |
| 神経系障害                                           |                      |            |                |            |
| 頭痛                                              | 7 (37)               | 0          | 8 (36)         | 1 (5)      |
| 痙攣                                              | 3 (16)               | 1 (5)      | 7 (32)         | 4 (18)     |
| 末梢性感覚ニューロパチー                                    | 3 (16)               | 0          | 5 (23)         | 1 (5)      |
| 健忘                                              | 5 (26)               | 0          | 1 (5)          | 0          |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態                                |                      |            |                |            |
| 疲労                                              | 11 (58)              | 1 (5)      | 10 (45)        | 3 (14)     |
| 皮膚及び皮下組織障害                                      |                      |            |                |            |
| 発疹                                              | 8 (42)               | 1 (5)      | 4 (18)         | 0          |
| ざ瘡様皮膚炎                                          | 1 (5)                | 0          | 5 (23)         | 0          |
| 精神障害                                            |                      |            |                |            |
| 錯乱状態                                            | 5 (26)               | 1 (5)      | 4 (18)         | 0          |
| 代謝及び栄養障害                                        |                      |            |                |            |
| 高血糖                                             | 3 (16)               | 1 (5)      | 6 (27)         | 0          |
| 血液及びリンパ系障害                                      |                      |            |                |            |
| リンパ球減少症                                         | 5 (26)               | 4 (21)     | 6 (27)         | 3 (14)     |
| 血管障害                                            |                      |            |                |            |
| 高血圧                                             | 3 (16)               | (5)        | 9 (41)         | 1 (5)      |
| 眼障害                                             |                      |            |                |            |
| 霧視                                              | 1 (5)                | 1 (5)      | 5 (23)         | 0          |

\*1：いずれかの群で 20%以上に発現した有害事象、\*2：MedDRA のバージョン番号は不明

重篤な有害事象は、バイオマーカー陽性群 6/19 例 (32%) 及びバイオマーカー陰性群 8/22 例 (36%) に認められた。内訳は、バイオマーカー陽性群では、肺炎 2 例 (11%)、痙攣、肺塞栓症、会話障害、錯乱状態、精神状態変化、気分変化及び肺臓炎各 1 例 (5%)、バイオマーカー陰性群では、痙攣 4 例 (18%)、肺塞栓症、脳出血、部分発作、腹痛、感染、肺炎、無力症、疲労、ALT 増加、AST 増加及び深部静脈血栓症各 1 例 (5%) であった。このうち、バイオマーカー陽性群の肺炎 2 例、肺臓炎 1 例、バイオマーカー陰性群の ALT 増加、AST 増加、深部静脈血栓症、肺塞栓症、無力症、痙攣、疲労及び脳出血各 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、バイオマーカー陽性群 3/19 例 (17%) 及びバイオマーカー陰性群 2/22 例 (9%) に認められた。内訳は、バイオマーカー陽性群では、下痢出血、気分変化及び肺塞栓症各 1 例 (6%)、バイオマーカー陰性群では、腹痛及び痙攣各 1 例 (5%) であった。このうち、バイオマーカー陽性群の下痢出血 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

#### (15) 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る。

### 有害事象

| 器官別大分類<br>基本語<br>(MedDRA 11.0 / J 13.1) | 例数 (%) *、225 例 |            |
|-----------------------------------------|----------------|------------|
|                                         | 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          |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態                        |                |            |
| 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)     |

\*：いずれかの群で 20%以上に発現した有害事象

重篤な有害事象は 74/225 例 (33%) に認められ、2 例以上に認められた事象は、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、ALT 増加 3 例、高血圧、胃腸出血、AST 増加、肺塞栓症及び低ナトリウム血症各 2 例、大腸穿孔、腹痛、嘔吐、気胸及び疲労各 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、34/225 例 (15%) に認められ、2 例以上に認められた事象は、ALT 増加 6 例 (3%)、AST 増加 4 例 (2%) 及び呼吸困難 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%) であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

### (16) 海外第 I 相試験 (VEG111485 試験)

有害事象は、投与順序 1、2、3 及び 4\*でそれぞれ 10/24 例 (42%)、18/24 (75%)、13/24 例 (54%) 及び 17/24 例 (71%) 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、それぞれ 6/24 例 (25%)、15/24 例 (63%)、7/24 例 (29%) 及び 13/24 例 (54%) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は下表のとおりである。

\*：投与順序 1：1 日目にプラセボ<sub>moxi</sub>を投与、2～8 日目に本薬 800mg に対するプラセボ、9 日目に本薬 1,600mg に対するプラセボを投与、投与順序 2：1 日目にプラセボ<sub>moxi</sub>を投与、2～8 日目に本薬 800mg、9 日目に本薬 1,600mg を投与、投与順序 3：1 日目にモキシフロキサシン 400mg を投与、2～8 日目に本薬 800mg に対するプラセボ、9 日目に本薬 1,600mg に対するプラセボを投与、投与順序 4：1 日目にモキシフロキサシン 400mg を投与、2～8 日目に本薬 800mg、9 日目に本薬 1,600mg を投与

### 有害事象

| 器官別大分類<br>基本語<br>(MedDRA 10.0/<br>J 13.1) | 例数 (%) *    |            |             |            |             |            |             |            |
|-------------------------------------------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|------------|
|                                           | 投与順序 1、24 例 |            | 投与順序 2、24 例 |            | 投与順序 3、24 例 |            | 投与順序 4、24 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                                     | 7 (29)      | 0 (0)      | 16 (67)     | 6 (25)     | 9 (38)      | 2 (8)      | 12 (50)     | 0 (0)      |
| 胃腸障害                                      |             |            |             |            |             |            |             |            |
| 腹痛                                        | 0 (0)       | 0 (0)      | 2 (8)       | 0 (0)      | 0 (0)       | 0 (0)      | 0 (0)       | 0 (0)      |

| 器官別大分類<br>基本語<br>(MedDRA 10.0/<br>J 13.1) | 例数 (%) *    |            |             |            |             |            |             |            |
|-------------------------------------------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|------------|
|                                           | 投与順序 1、24 例 |            | 投与順序 2、24 例 |            | 投与順序 3、24 例 |            | 投与順序 4、24 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 |
| 便秘                                        | 0 (0)       | 0 (0)      | 0 (0)       | 0 (0)      | 0 (0)       | 0 (0)      | 2 (8)       | 0 (0)      |
| 排便回数増加                                    | 0 (0)       | 0 (0)      | 0 (0)       | 0 (0)      | 2 (8)       | 0 (0)      | 0 (0)       | 0 (0)      |
| 血便排泄                                      | 0 (0)       | 0 (0)      | 0 (0)       | 0 (0)      | 2 (8)       | 0 (0)      | 0 (0)       | 0 (0)      |
| 悪心                                        | 3 (13)      | 0 (0)      | 9 (38)      | 0 (0)      | 3 (6)       | 0 (0)      | 4 (17)      | 0 (0)      |
| 下痢                                        | 0 (0)       | 0 (0)      | 2 (8)       | 0 (0)      | 0 (0)       | 0 (0)      | 3 (13)      | 0 (0)      |
| 嘔吐                                        | 0 (0)       | 0 (0)      | 4 (17)      | 0 (0)      | 0 (0)       | 0 (0)      | 0 (0)       | 0 (0)      |
| 一般状態及び投与部位の状態                             |             |            |             |            |             |            |             |            |
| 疲労                                        | 2 (8)       | 0 (0)      | 8 (33)      | 0 (0)      | 3 (13)      | 0 (0)      | 6 (25)      | 0 (0)      |
| 味覚異常                                      | 2 (8)       | 0 (0)      | 0 (0)       | 0 (0)      | 0 (0)       | 0 (0)      | 0 (0)       | 0 (0)      |
| 食欲減退                                      | 0 (0)       | 0 (0)      | 0 (0)       | 0 (0)      | 0 (0)       | 0 (0)      | 3 (13)      | 0 (0)      |
| 発熱                                        | 0 (0)       | 0 (0)      | 2 (8)       | 0 (0)      | 0 (0)       | 0 (0)      | 0 (0)       | 0 (0)      |
| 代謝及び栄養障害                                  |             |            |             |            |             |            |             |            |
| 低カリウム血症                                   | 2 (8)       | 0 (0)      | 0 (0)       | 0 (0)      | 2 (8)       | 1 (4)      | 0 (0)       | 0 (0)      |
| 食欲減退                                      | 0 (0)       | 0 (0)      | 5 (21)      | 1 (4)      | 0 (0)       | 0 (0)      | 0 (0)       | 0 (0)      |
| 神経系障害                                     |             |            |             |            |             |            |             |            |
| 浮動性めまい                                    | 0 (0)       | 0 (0)      | 2 (8)       | 0 (0)      | 0 (0)       | 0 (0)      | 0 (0)       | 0 (0)      |
| 錯感覚                                       | 0 (0)       | 0 (0)      | 2 (8)       | 0 (0)      | 2 (8)       | 0 (0)      | 0 (0)       | 0 (0)      |
| 呼吸器、胸郭及び縦隔洞障害                             |             |            |             |            |             |            |             |            |
| 呼吸困難                                      | 2 (8)       | 0 (0)      | 2 (8)       | 0 (0)      | 0 (0)       | 0 (0)      | 0 (0)       | 0 (0)      |
| 発声障害                                      | 0 (0)       | 0 (0)      | 2 (8)       | 0 (0)      | 0 (0)       | 0 (0)      | 0 (0)       | 0 (0)      |
| 筋骨格及び結合組織障害                               |             |            |             |            |             |            |             |            |
| 関節痛                                       | 2 (8)       | 0 (0)      | 0 (0)       | 0 (0)      | 0 (0)       | 0 (0)      | 0 (0)       | 0 (0)      |
| 背部痛                                       | 0 (0)       | 0 (0)      | 2 (8)       | 0 (0)      | 2 (8)       | 1 (4)      | 0 (0)       | 0 (0)      |
| 臨床検査                                      |             |            |             |            |             |            |             |            |
| ALT 増加                                    | 0 (0)       | 0 (0)      | 2 (8)       | 0 (0)      | 0 (0)       | 0 (0)      | 0 (0)       | 0 (0)      |
| AST 増加                                    | 0 (0)       | 0 (0)      | 2 (8)       | 2 (8)      | 0 (0)       | 0 (0)      | 0 (0)       | 0 (0)      |
| 体重減少                                      | 0 (0)       | 0 (0)      | 5 (21)      | 0 (0)      | 0 (0)       | 0 (0)      | 0 (0)       | 0 (0)      |
| 血管障害                                      |             |            |             |            |             |            |             |            |
| 高血圧                                       | 0 (0)       | 0 (0)      | 6 (25)      | 3 (13)     | 0 (0)       | 0 (0)      | 0 (0)       | 0 (0)      |

\*：いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象

重篤な有害事象は、投与順序 1、2、3 及び 4 で、それぞれ 1/24 例 (4%)、1/24 例 (4%)、1/24 例 (4%) 及び 0/24 例に認められた。内訳は、投与順序 1 では肺出血、投与順序 2 では上部消化管出血、胆汁うっ滞、胆道感染、ALT 増加、AST 増加、血中アルカリホスファターゼ増加及び血中ビリルビン増加、投与順序 3 では背部痛であった。このうち、投与順序 1 の肺出血 1 例 (4%) 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、投与順序 3 でのみ 1/24 例 (4%) に認められた。当該事象は耳出血であり、治験薬との因果関係は否定された。

### 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 (5.3.5.1.1) に対して GCP 実地調査を実施した。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。

#### IV. 総合評価

提出された資料から、本薬の悪性軟部腫瘍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新有効成分含有医薬品であり、悪性軟部腫瘍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える。また、機構は、効能・効果等については、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 24 年 8 月 28 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 23 年 12 月 13 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 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「(2) 有効性について」の項における検討の結果、国際共同第Ⅲ相試験 (VEG110727 試験) においてパゾパニブ塩酸塩（以下、「本薬」）投与により主要評価項目である無増悪生存期間（以下、「PFS」）の延長効果が示されたこと等から、化学療法施行後に病勢進行を認めた転移性の悪性軟部腫瘍患者に対する本薬の有効性は期待できると判断した。なお、VEG110727 試験の主要解析の計画が変更され、その解析計画が統計解析計画書のみに規定されていたことについては、変更内容が主要評価項目である PFS のイベントの定義に関するものであり、検証的試験である VEG110727 試験の結論の信頼性に関わるため、治験実施計画書も適切に改訂されるべきであったと考える。VEG110727 試験では、治験実施計画書に定義されていた解析を含め、いずれの解析においても一貫した結果が得られていたことから、本薬投与により PFS の延長効果は期待できると判断した。

また、機構は、審査報告 (1) の「(2) 4) 組織型別の有効性について」の項における検討の結果、個々の組織型の患者数は限られており、本薬の有効性について組織型ごとに結論付けることは困難と判断した。

専門協議において、専門委員から下記の意見も出された上で、以上の機構の判断は支持された。

- VEG110727 試験の「滑膜肉腫」の部分集団解析において、本薬群及びプラセボ群の OS 中央値 [95%信頼区間（以下、「CI」）]（カ月）が、それぞれ 8.7 [5.7, 14.6] 及び 21.6 [6.6, 25.4] と、プラセボ群でより長い傾向が認められた。しかし、当該部分集団の患者数が極めて限られており、その結果、ハザード比 [95%CI] では 1.62 [0.79, 3.33] と 95%CI の幅が大きかったことを考慮すると、上記の傾向のみを以て、本薬の滑膜肉腫患者に対する生命予後に及ぼす影響を評価することは困難であると考ええる。

#### (2) 安全性について

機構は、提出された試験の結果から、本薬投与時に注意を要する有害事象は、肝機能障害、高血圧、心・血管事象（静脈血栓塞栓事象を含む）、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、並びに創傷治癒遅延であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、当該有害事象の発現に注意すべきであると考ええるものの、がん化学療法に十分な知識と経験のある医師によって、有害事象の観察及び管理、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、本薬は忍容可能であ



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。また、専門委員から以下の意見が出された。

- 臨床試験で出血性事象が認められており、凝固系異常のある患者及び抗血液凝固剤を使用中の患者において、本薬投与により出血が助長される可能性があることから、注意が必要であると考ええる。
- 臨床試験で創傷治癒遅延が認められており、本薬投与中及び中止後に外科的処置を実施する場合には、創傷治癒遅延の発現リスク、全身状態等を総合的に勘案して外科的処置の可否を決定する必要がある。しかしながら、本薬の投与中止から外科的処置の実施までの適切な期間に関する知見が乏しく、当該期間の目安となる何らかのデータがあれば、医療現場に情報提供することが望ましいと考える。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、臨床試験における、①抗血液凝固剤の併用状況、及び凝固系検査値異常の有無別での出血性事象の発現状況、並びに②本薬の投与中止から外科的処置の実施までの目安として、欧米において「手術予定の少なくとも 7 日前に本薬投与を中止」する旨が注意喚起された経緯について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

#### ①出血性事象：

VEG110727 試験における抗血液凝固剤の併用投与の有無別、及び凝固系検査値異常の有無別の出血性事象の発現状況は下表のとおりであった。

治験薬と抗血液凝固剤が併用投与された患者のうち、出血性事象発現時に併用投与された患者は、本薬群及びプラセボ群でそれぞれ 8/10 例及び 2/2 例であった。

凝固系検査値異常が認められた患者のうち、出血性事象発現時にプロトロンビン時間（以下、「PT」）延長又は INR 延長が認められた患者は、本薬群及びプラセボ群でそれぞれ 5/8 例及び 1/1 例であった。また、出血性事象発現時に部分トロンボプラスチン時間（以下、「PTT」）延長が認められた患者は、本薬群及びプラセボ群でそれぞれ 6/14 例及び 0/2 例であった。

患者背景別での出血性事象関連の有害事象（VEG110727 試験）

| 患者背景の有無          | 例数 (%)    |          |             |          |
|------------------|-----------|----------|-------------|----------|
|                  | 本薬群、240 例 |          | プラセボ群、123 例 |          |
|                  | あり        | なし       | あり          | なし       |
| 抗血液凝固剤の併用投与      | 49 (20)   | 191 (80) | 15 (12)     | 108 (88) |
| 出血性事象あり          | 10 (20)   | 44 (23)  | 2 (13)      | 8 (7)    |
| 出血性事象なし          | 39 (80)   | 147 (77) | 13 (87)     | 100 (93) |
| PT 延長*又は INR 上昇* | 36 (15)   | 204 (85) | 22 (18)     | 101 (82) |
| 出血性事象あり          | 8 (22)    | 46 (23)  | 1 (5)       | 9 (9)    |
| 出血性事象なし          | 28 (78)   | 158 (77) | 21 (95)     | 92 (91)  |
| PTT 延長*          | 74 (31)   | 166 (69) | 28 (23)     | 95 (77)  |
| 出血性事象あり          | 14 (19)   | 40 (24)  | 2 (7)       | 8 (8)    |
| 出血性事象なし          | 60 (81)   | 126 (76) | 26 (93)     | 87 (92)  |

出血性事象として検討された有害事象の詳細は「審査報告 (1)「II.4. (iii) <審査の概略> (3) 5) 出血性事象」の項参照、\*：施設基準値上限を上回った場合

#### ②本薬中止から外科的処置の実施までの目安：

当該目安は、本薬の  $t_{1/2}$  が約 30 時間であることを踏まえ、本薬による創傷治癒遅延の影響を低減するための期間として、 $t_{1/2}$  の 5 倍に相当する 7 日間と設定された。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、以下のように考える。

①抗血液凝固剤の併用投与の有無別、及び凝固系検査値異常の有無別での出血性事象の発現状況について、背景別に検討した結果、患者数が限られることから、本薬群とプラセボ群での発現状況を厳密に比較することは困難であると考え、両群間で明らかな発現率の差異は認められないと考える。したがって、機構は、審査報告(1)の「(3) 5) 出血性事象」及び「(7) 製造販売後の検討事項」の項における検討の結果のとおり、臨床試験における重篤な腫瘍出血を含む出血性事象の発現状況について情報提供した上で、出血性事象が発現した際に適切な処置を実施するよう注意喚起するとともに、製造販売後調査において出血性事象の発現状況について情報収集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。

②本薬中止から外科的処置の実施までの目安について、当該目安を「少なくとも7日間」と設定する臨床薬理学的根拠は不十分であると考え、本薬の休薬期間と創傷治癒遅延のリスク低減との関連性を検討可能な成績がない現状を踏まえると、医師が外科的処置の実施予定日までの休薬期間を判断するための情報の一つとして、本薬の $t_{1/2}$ について適切に情報提供する必要があると考える。

機構は、上記について適切に対応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。

また、審査報告(1)の作成時点で申請者に確認中であった、承認申請後に欧米で変更された本薬の注意喚起の内容を踏まえた国内での対応について、申請者は以下のように回答した。

国内での承認申請後に、欧米における本薬の安全性情報の変更は、米国で3回(2012年1月、3月及び4月)、欧州で3回(2012年3月、5月及び8月)実施された。また、米国及び欧州では、悪性軟部腫瘍に対する適応追加の承認(それぞれ2012年4月及び2012年8月)に伴う安全性情報の変更が行われた。

欧米で変更された本薬の安全性情報のうち、感染症については、好中球減少症の有無に係らず、本薬との因果関係が否定できない重篤な副作用報告が93例集積(2010年10月28日データロック)され、欧米において安全性情報として追加されたことを踏まえ、国内においても新たに注意喚起する必要があると考える。また、感染症を除いて、国内での承認申請後に国内における製造販売後の安全対策の変更を必要とする新たな安全性情報は得られていないと考える。ただし、可逆性後白質脳症症候群(以下、「RPLS」)が7例報告されたことに基づき、米国でRPLSが安全性情報として追加されたものの、国内での注意喚起の必要性については、英国 GlaxoSmithKline 社とともに検討中である。なお、これらの7例に悪性軟部腫瘍患者は含まれていない。

また、欧米で変更された安全性情報ではないが、間質性肺疾患については、VEG110727試験の本薬群で1/240例(0.4%)及びVEG109693試験のPart A(本薬単独投与群)で1/30例(3.3%)に、本薬との因果関係が否定できないと判断された肺臓炎が報告されている。いずれも日本人患者であり、それぞれGrade 1及び2で回復又は軽快しているものの、間質性肺疾患が発現した場合には重篤になる可能性があることから、国内では注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。

本薬との因果関係が否定できない患者が報告されている感染症及びRPLSについては、添付文書で適切に注意喚起する必要があると考える。

また、間質性肺疾患については、上記の2例以外に海外で実施されたNCI-8063(VEG110827)試験の肝機能正常群で1/23例(4%)及びVEG102857試験の第Ⅱ相部分(ラパチニブとの併用)のバイオマーカー陽性群で1/19例(5%)に、本薬との因果関係が否定

できないと判断された重篤な有害事象として肺臓炎が報告されていることから、本薬の投与にあたっては間質性肺疾患の発現にも注意が必要であると考え。したがって、臨床試験における間質性肺疾患関連事象の発現状況について情報提供した上で、間質性肺疾患が発現した際には投与を中止する等、適切な処置を実施するよう添付文書等で注意喚起する必要があると考える。加えて、製造販売後においても、間質性肺疾患に関する安全性情報を引き続き収集し、更なる注意喚起及び対策が必要な場合は、迅速かつ適切に対応する必要があると考える。

機構は、上記について適切に対応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。

### (3) 臨床的位置付けについて

機構は、審査報告(1)の「(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」の項での検討の結果、本薬は、ドキソルビシン塩酸塩（以下、「ドキソルビシン」）等を含む治療後に病勢進行が認められた転移性の悪性軟部腫瘍患者に対する二次化学療法における治療選択肢の一つとして位置付け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から支持された。また、専門委員から以下の意見が出された。

- 既存の化学療法に難治性の悪性軟部腫瘍患者に対する標準的治療法は確立されていないことから、本薬の臨床的意義はあると考える。
- 高齢の患者、並びに心機能低下及び腎機能低下を認める等の臓器予備能が低下した患者は、ドキソルビシン及びイホスファミドの適応とならない場合もあることから、本薬が化学療法未治療例に対して使用される可能性が否定できないため、本薬の臨床的位置付けについて適切に情報提供する必要がある。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、本薬の臨床的位置付けに関する内容を添付文書等で適切に情報提供するとともに（「(4) 効能・効果について」の項参照）、患者の状態や前治療歴に応じて本薬投与の適否を判断する上で重要と考えられる VEG110727 試験に組み入れられた患者の背景情報等について、資材等を用いて情報提供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。

### (4) 効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「(5) 効能・効果について」の項における検討の結果、本薬の効能・効果を「悪性軟部腫瘍」と記載を整備した上で設定することが適切であると判断した。ただし、添付文書の臨床成績の項において、VEG110727 試験及び海外第Ⅱ相試験（VEG20002 試験）で組入れ対象とされた組織型及び組入れから除外された組織型、及び臨床試験では転移病変を有する患者のみが組入れ対象とされた旨を的確に周知した上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項では、下記の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

- 本薬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
- 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、本薬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

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。また、専門委員から以下の意見が出された。

- 悪性軟部腫瘍は組織型が多様な疾患であり、特定の組織型では発生頻度が極めて低頻度となることを考慮すると、臨床試験で組入れ対象とされなかった組織型を含め、臨床的な観点での枠組みから、効能・効果を「悪性軟部腫瘍」と一纏めとして設定す

ることが妥当と考える。ただし、脂肪肉腫が VEG110727 試験から除外された経緯や、臨床試験で組入れ対象とされなかった組織型が明確となるように、適切に情報提供する必要があると考える。

- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Soft Tissue Sarcoma (Ver 2.2012、以下、「NCCN ガイドライン」)において、脂肪原性肉腫 (Lipogenic sarcoma) に対する本薬の使用は推奨されていないものの、脂肪肉腫に対する本薬の投与を否定する成績は報告されていないことを考慮すると、効能・効果から脂肪肉腫を除外する必要はないと考える。
- 添付文書において、「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、本薬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」との注意喚起を行うことは、臨床試験に組み入れられた悪性軟部腫瘍の組織型を的確に周知することとして重要であるが、病理医による悪性軟部腫瘍の正確な病理組織診断が困難である場合もあることを踏まえると、組織型に関する注意喚起に基づく適切な患者選択には限界があると考ええる。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下のように考える。

最新の NCCN ガイドラインにおいて追加された脂肪原性肉腫に対する本薬の記載内容は、VEG20002 試験の結果を根拠とするものであるが、一方、機構は、VEG20002 試験結果から、脂肪肉腫に対する本薬の臨床的有用性を否定するような情報は得られていないと考える（審査報告 (1) 「II.4. (iii) <審査の概略> (5) 1) 対象集団及び組織型について」の項参照）。

また、下記の理由も考慮すると、効能・効果は「悪性軟部腫瘍」と設定することが適切と考える。ただし、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師が、これまでに得られている本薬の有効性等を考慮して、患者を選択することが可能となるよう、添付文書を含む情報提供資料を用いて情報提供する必要があると考える。

- 悪性軟部腫瘍の発生頻度の希少性、及び組織型の多様性により、組織型別の網羅的な評価が困難であり、その結果として、本薬の有効性を組織型別に評価することが困難であること。
- 悪性軟部腫瘍の組織型について、正確な病理組織診断の実施が困難な場合があること。

また、専門協議において、本薬の術前・術後補助化学療法に関する注意喚起の必要性について、下記の議論が行われた。

機構は、審査報告 (1) の「(5) 3) 術前・術後補助化学療法について」の項における検討の結果、悪性軟部腫瘍における術前・術後補助化学療法の臨床的位置付けが明らかではない現状において、本薬の術前・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注意喚起する必要性は低いと判断した。

専門協議において、専門委員から下記の意見も出された上で、以上の機構の判断は支持された。

- 根治切除不能な悪性軟部腫瘍において、化学療法や放射線治療が著効した結果、根治切除が可能と判断される場合が稀にあるものの、当該疾患領域では根治切除不能な悪性軟部腫瘍に対する術前・術後補助化学療法は確立されていないと考える。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、化学療法未治療例に対する本薬の有効性及び安全性が確立されていない旨の注意喚起が設定されることも踏まえると、本薬は二次治療以降に使用される薬剤として位置付けられ、術前・術後補助化学療法における有効性及び安全性が確立していない旨を敢えて注意喚起する必要性は低いと考える。
- VEG110727 試験における最良総合効果として完全奏効は認められておらず、本薬の腫瘍縮小効果はそれほど高くないこと（審査報告 (1) 「II.4. (iii) <審査の概略> (2)

4) 組織型別の有効性について」の項参照)を踏まえ、本薬を術前・術後補助化学療法として臨床導入する根拠は、現時点ではないと考える。

以上より、機構は、添付文書の臨床成績の項等において、VEG110727 試験及び VEG20002 試験で除外された組織型を適切に情報提供するとともに、下記のように効能・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指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

＜効能・効果＞

悪性軟部腫瘍

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- ・ 本薬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
- ・ 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、本薬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

なお、機構が、審査報告(1)の作成時点で申請者に確認中であった VEG20002 試験で使われた開発用製剤(100mg 及び 500mg 錠)と VEG110727 試験で使われた製剤(200mg 及び 400mg 錠)との生物学的同等性等の検討の経緯について、申請者は以下のように回答した。

VEG20002 試験及び VEG110727 試験で使われた開発用製剤間の処方変更は、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」(平成 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発第 0229 第 10 号)における「E 水準」に相当するが、ヒトにおける生物学的同等性試験は実施されていない。ただし、①両製剤間の溶出挙動に明らかな差異は認められないこと、②本薬の PK の評価を目的として実施された海外臨床試験において、開発用製剤を 100mg 錠 3 錠及び 500mg 錠 1 錠(VEG10003 試験、VEG10006 試験、VEG10007 試験及び VEG20006 試験)、又は 400mg 錠 2 錠(VEG10004 試験、VEG10005 試験及び VEG105427 試験)として、800mg が単回又は反復経口投与された際に、いずれの条件においても本薬の曝露量に明らかな差異は認められないこと、並びに③VEG110727 試験と比較して VEG20002 試験の有効性及び安全性に明らかな差異は認められないことから、使用された開発用製剤の差異が、製造販売用製剤と異なる VEG20002 試験結果の有効性及び安全性の評価に及ぼす影響はなかったと考える。

機構は、VEG110727 試験及び VEG20002 試験で使われた開発用製剤間で生物学的同等性試験が実施されていないことから、VEG20002 試験において得られた有効性及び安全性の結果は参考情報としての位置付けに留まるものと考ええる。したがって、脂肪肉腫の有効性の結果を情報提供する際には、当該結果が製造販売用製剤とは異なる製剤により得られた成績である旨も併せて情報提供する必要があると判断した。

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。

以上より、機構は、VEG20002 試験結果が、製造販売用製剤とは異なる製剤により得られた成績である旨を適切に情報提供するよう指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

#### (5) 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「(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・用量を「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。」と記載を整備した上で設定することが適切であると判断した。また、機構は、用法・用量に関連する使用上の注意の項においては、下記の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

- 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
- 食後に本薬を投与した場合、 $C_{max}$  及び AUC が上昇するとの報告があることから、食事の影響を避けるため、用法・用量を遵守すること
- 副作用の発現により用量を変更する場合には、200mg ずつ減量すること。また、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
- 中等度以上の肝機能障害を有する患者に対しては、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること
- 本薬を服用中に肝機能検査値異常が発現した場合には、VEG110727 試験で規定された肝機能検査値異常に対する休薬、減量及び中止基準を考慮すること

また、機構は、審査報告(1)の「(6) 3) 肝機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節について」の項における検討の結果、NCI-8063 試験において、中等度の肝機能障害を有する患者における最大耐量が 200mg を 1 日 1 回(以下、「QD」とされたことから、中等度以上の肝機能障害を有する患者に対して、本薬 200mg QD を超える用量は投与すべきではないと考える。したがって、中等度以上の肝機能障害を有する患者への本薬の投与については、NCI-8063 試験結果を十分に理解した上で、慎重に投与の可否を判断することが可能となるよう、添付文書において NCI-8063 試験の結果を十分に注意喚起することが適切と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。

以上より、機構は、以下のように用法・用量及び用法・用量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。

#### <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。

#### <用法・用量に関連する使用上の注意>

- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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×ULN≦ALT≦8.0×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）                                                           |
| ALT>8.0×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。<br>再開後、肝機能検査値異常（ALT>3.0×ULN）が再発した場合は、投与を中止する。 |
| ALT>3.0×ULN、かつ<br>総ビリルビン>2.0×ULN<br>（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

**(6) 製造販売後の検討事項について**

申請者は、解析予定症例数を 200 例、観察期間を 1 年間として、本薬が投与された全症例を対象とする製造販売後調査を計画している。重点調査項目は、①肝機能障害及び②高血圧及び心機能障害（心不全、心筋症等）を設定することを計画している（審査報告（1）「II.4. (iii) <審査の概略>（7）製造販売後の検討事項について」の項参照）。

機構は、審査報告（1）の「（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、製造販売開始後には一定例数の使用全例を対象とした製造販売後調査を実施し、安全性情報を迅速に把握した上で、得られた調査結果を速やかに医療現場に情報提供する必要があると判断した。

調査項目については、申請者が重点調査項目に挙げている項目に加えて、審査報告（1）の「（7）製造販売後の検討事項について」の項に記載した 11 項目に関する内容についても適切に把握する必要があると考え、当該調査項目に関する情報が収集可能となるよう解析予定症例数を変更すべきと判断した。また、承認申請後に欧米で変更された本薬の安全性情報のうち（「(2) 安全性について」の項参照）、感染及び RPLS については重篤例が含まれること等を踏まえ、重点調査項目として発現状況を適切に情報収集する必要があると判断した。なお、本薬の投与対象である悪性軟部腫瘍には多様な組織型が含まれることから、症例数が多い一部の組織型の情報に偏らないように、方策を検討することが望ましいと考える。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 製造販売後調査において組織亜型及び腫瘍の悪性度（Grade）についても把握すべきと考える。
- ・ 製造販売後調査において本薬の有効性を評価することは困難であるが、可能な限り多くの組織型についての安全性の情報を把握することが望ましいと考える。したがって、特定の組織型に対象患者数が偏らないように、解析予定症例数に達した時点で収集できていない組織型の情報を把握するために、登録期間を延長する等の方策を検討することが望ましいと考える。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、上記の機構における審査内容に加えて、臨床試験で肺臓炎が報告されていることから（「(2) 安全性について」の項参照）、間質性肺疾患についても重点調査項目として発現状況を情報収集すること、組織亜型及び腫瘍の悪性度（Grade）に関する情報も収集すること、及び中間解析を実施し、得られた結果を速やかに医療現場に情報提供することが可能となるよう、調査計画を変更する必要があると判断した。また、主な組織型別の登録症例数（例：平滑筋肉腫、滑膜肉腫、脂肪肉腫、その他（平

滑筋肉腫、滑膜肉腫及び脂肪肉腫以外の組織型))の目安を設定した上で、当該目安を大きく下回る等の状況が生じた場合の対応策を検討し、調査計画に反映する必要があると判断した。

機構は、以上の内容について、適切に対応するよう申請者に指示し、申請者は以下のよう

に回答した。  
重点調査項目に追加した事象のうち、発現率が不明である RPLS を除き、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、感染並びに間質性肺疾患の発現率は、VEG110727 試験、VEG20002 試験、VEG109693 試験並びに腎細胞癌患者を対象とした海外臨床試験 (VEG105192 試験、VEG102616 試験及び VEG107769 試験) によると、最も発現率が低い事象においても概ね 1%程度であることから、当該事象の発現例を 95%以上の確率で少なくとも 1 例把握するために必要な症例数として、解析予定症例数は 300 例と変更する。また、主要な組織型別の登録症例数の目安として、平滑筋肉腫 28 例、滑膜肉腫 20 例、脂肪肉腫 99 例、その他の組織型 153 例を設定する。なお、重点調査項目に加えて、組織亜型及び腫瘍の悪性度に関する情報についても収集可能となるように調査票を設計する。

中間解析については、少なくとも 100 例について調査 (観察期間最長 1 年間) が完了した時点で、当該患者を対象として実施する。また、中間解析の結果は医療現場に情報提供する。なお、登録症例数や調査票の回収状況等の情報を踏まえ、目標とする情報が収集可能であることを確認した段階で、調査票回収を伴わない患者登録への移行の適否を検討する予定である。当該検討において、主要な組織型別の登録症例数が当初設定した目安から著しく下回る状況等が確認された場合には、該当する組織型のみを対象として調査を継続する等の方策についても併せて検討する。

機構は、申請者の回答を了承した。

## (7) その他

専門協議において、専門委員より、以下の意見が出された。

- ①本薬の重要な作用機序として、申請者は血管内皮増殖因子受容体 (以下、「VEGFR」) 阻害作用を挙げているものの、臨床試験において組織型別の VEGFR の発現量等が検討されていないこと、②非臨床試験において、一部の組織型の検討結果から本薬の薬効が血管新生阻害による治療効果であると考えられていること (審査報告 (1)「II.3.(i) <提出された資料の概略> (1) 効力を裏付ける試験」の項参照) を踏まえると、提出された試験の結果から、VEGFR の発現状況別又は組織型別の有効性を本薬の作用機序の観点から考察するには限界があると考ええる。

機構は、以下のよう

に考える。  
本承認申請の対象疾患である悪性軟部腫瘍は、組織型の多様性や悪性軟部腫瘍全体としても希少疾病であることを踏まえると、組織型毎に薬剤の有効性を検証する目的の臨床試験を各々実施するには限界があることは理解できる。しかし、臨床開発段階においても非臨床試験をより積極的に実施し、非臨床の観点から、より広範囲の組織型に対する本薬の有効性を可能な限り裏付けるべきであったと考える。また、悪性軟部腫瘍の組織型別の有効性評価が困難であったことから、今後の医薬品開発においては、申請者自らが、検証的試験の組入れから除外された組織型等の各組織型に対する有効性評価が可能となるよう、非臨床試験や臨床試験を積極的に実施することが望ましいと考える。加えて、当該検討の結果、新たな知見が得られた場合には、適切に情報提供する必要があると考える。

機構は、上記の趣旨について申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。



### 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                                                             |
|----|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| 9  | 下 3 | 移植 13 日目 (Day1)                                                                       | 移植 13 日目 (Day0)                                                 |
| 34 | 下 3 | AUC <sub>0-28</sub>                                                                   | AUC <sub>0-24</sub>                                             |
| 78 | 表中  | Grade1 以下あるいは投与前値に回復するまで投与を中断する。治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合は、 <u>400mg に減量して投与を再開できる。</u> | Grade1 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、 <u>400mg の投与とする。</u> |

### 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、下記の承認条件を付した上で、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。本薬の再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] 悪性軟部腫瘍

[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、患者の状態で適宜減量する。

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

[警告]

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 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、本薬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]

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]

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、本薬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。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 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。<br>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<br>総ビリルビン $> 2.0 \times \text{ULN}$<br>（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