

再審査報告書

令和3年1月27日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販売名	ヴォトリエント錠 200 mg
有効成分名	パゾパニブ塩酸塩
申請者名	ノバルティスファーマ株式会社
承認の 効能・効果	① 悪性軟部腫瘍 ② 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
承認の 用法・用量	通常、成人にはパゾパニブとして1日1回800 mg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。
承認年月日	① 平成24年9月28日 ② <u>平成26年3月17日</u>
再審査期間	① 10年 ② <u>5年10カ月</u>
承認条件	なし
備考	

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ヴォトリエント錠 200 mg（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	腎細胞癌患者を対象とした本剤の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報を収集、評価する。
重点調査項目	肝機能障害、高血圧、心機能障害、QT 間隔延長及びトルサード・ド・ポアント (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、感染症、可逆性後白質脳症症候群、間質性肺炎、創傷治癒遅延
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤の効能・効果である根治切除不能又は転移性の腎細胞癌と診断され、本剤が初めて処方された患者
実施期間	平成 26 年 7 月～令和元年 9 月
目標症例数	150 例（安全性解析対象症例として）
観察期間	本剤投与開始後 1 年間
実施施設数	32 施設
収集症例数	179 例
安全性解析対象症例数	178 例
有効性解析対象症例数	178 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 使用成績調査

4.1.1 副作用発現状況

本調査における副作用発現割合は 80.3%（143/178 例）であり、承認時までの腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（以下、「国際共同試験」）及び海外第Ⅲ相試験（以下、「海外試験」）を合算した副作用発現割合 94.2%（795/844 例）と比較して高くはなかった。発現した主な副作用（発現割合 5%以上）を表 2 に示すが、承認時までの臨床試験（国際共同試験、海外試験）と同様な傾向であった。

表 2 主な副作用の発現状況

副作用の種類	発現例数（発現割合%）
高血圧	47 (26.4%)
肝機能異常	42 (23.6%)

下痢	32 (18.0%)
倦怠感	24 (13.5%)
食欲減退	17 (9.6%)
蛋白尿	17 (9.6%)
血小板数減少	16 (9.0%)
甲状腺機能低下症	15 (8.4%)
悪心	11 (6.2%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	10 (5.6%)

MedDRA/J version (22.0)

4.1.2 重点調査項目

本調査における重点調査項目の発現状況を表3に、各重点調査項目の定義を表4に示す。これら重点調査項目については、発現割合、重篤性等において新たな問題点は検出されなかったこと、いずれも添付文書に記載して注意喚起していることから、特段の追加対応は不要と判断した。

表3 重点調査項目の発現状況

安全性解析対象症例数	178	
	重篤	非重篤
重点調査項目	発現例数 (発現割合%)	発現例数 (発現割合%)
肝機能障害	11 (6.2)	47 (26.4)
高血圧	0	47 (26.4)
心機能障害	1 (0.6)	1 (0.6)
QT間隔延長及びTdPを含む不整脈	1 (0.6)	1 (0.6)
血栓塞栓症	1 (0.6)	0
出血関連事象	1 (0.6)	4 (2.2)
気胸	1 (0.6)	0
甲状腺機能異常	0	20 (11.2)
消化管穿孔及び消化管瘻	1 (0.6)	0
タンパク尿及びネフローゼ症候群	0	17 (9.6)
感染症	1 (0.6)	2 (1.1)
可逆性後白質脳症症候群	0	0
間質性肺炎	1 (0.6)	0
創傷治癒遅延	0	0

MedDRA/J version (22.0)

表4 重点調査項目の定義

重点調査項目	定義
肝機能障害	胆道新生物、機能性、炎症性および胆石が関連する胆道系障害、明確にアルコール関連と報告された肝障害、感染性胆道系障害、肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸、肝臓関連臨床検査、徴候および症状、肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害、非感染性肝炎、良性肝新生物（嚢胞およびポリープを含む）（SMQ）
高血圧	高血圧、高血圧クリーゼ（PT）

重点調査項目	定義
心機能障害	心不全、心筋症、駆出率減少、急性心不全、うっ血性心不全、心肺不全、左室機能不全、収縮機能障害、心拡大、ストレス心筋症、拘束性心筋症、肺水腫、脳性ナトリウム利尿ペプチド増加 (PT)
QT 間隔延長及び TdP を含む不整脈	徐脈、動悸、上室性頻脈、心電図 QT 延長、心房細動、心室細動、QT 延長症候群、トルサード・ド・ポアント、心室性頻脈、心停止、心肺停止、洞性徐脈、洞性頻脈、上室性期外収縮、第一度房室ブロック、心室性期外収縮、頻脈、心粗動、ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群、上室性不整脈、心室性不整脈、突然死、心電図 QT 間隔異常、不整脈 (PT)
血栓塞栓症	脳梗塞、肺塞栓症、血栓症、大静脈血栓症、深部静脈血栓症、脾静脈血栓症、頸静脈血栓症、静脈血栓症、血栓性静脈炎、網膜静脈閉塞、鎖骨下静脈血栓症、横静脈洞血栓症、脳血管発作、虚血性脳卒中、塞栓性脳卒中、出血性卒中、一過性脳虚血発作、脳循環不全、脳虚血、大脳動脈血栓症、心筋虚血、心筋梗塞、急性心筋梗塞、心電図異常 Q 波、狭心症、不安定狭心症、虚血性心筋症、冠動脈疾患、心臓内血栓、大動脈血栓症、冠動脈狭窄、急性冠動脈症候群、冠動脈不全、動脈血栓症 (PT)
出血関連事象	胃出血、胃腸出血、血便排泄、肛門出血、腹腔内出血、脳出血、鼻出血、喀血、肺出血、気管支出血、気道出血、喉頭出血、咽頭出血、上部消化管出血、下部消化管出血、直腸出血、食道出血、吐血、痔出血、口腔内出血、歯肉出血、メレナ、口唇出血、腹膜出血、後腹膜出血、出血性肛門潰瘍、頭蓋内出血、くも膜下出血、中枢神経系出血 (PT)
気胸	気胸、膿気胸、自然気胸、外傷性気胸 (PT)
甲状腺機能異常	甲状腺機能低下症、血中甲状腺刺激ホルモン増加 (PT)
消化管穿孔及び消化管瘻	消化管穿孔、腸管穿孔、回腸穿孔、腸管皮膚瘻、痔瘻、胃腸管瘻、腸管瘻、大腸穿孔、小腸穿孔、胃瘻、穿孔性胃潰瘍、肛門膿瘍、虫垂膿瘍 (PT)
タンパク尿及びネフローゼ症候群	ネフローゼ症候群、蛋白尿、尿中蛋白/クレアチニン比増加、尿中蛋白陽性 (PT)
感染症	感染症および寄生虫症 (SOC)、大腸炎、十二指腸炎、小腸炎、胆管炎、急性胆管炎、胆嚢炎、急性胆嚢炎、血液培養陽性、カンピロバクター検査陽性、真菌検査陽性、脳炎、前立腺炎、感染性新生物 (PT)
可逆性後白質脳症症候群	可逆性後白質脳症症候群 (PT)
間質性肺炎	間質性肺疾患 (SMQ)
創傷治癒遅延	治癒不良、植皮生着不全、術後創合併症、創離開、創合併症 (PT)

SMQ：標準検索式、SOC：器官別大分類、PT：基本語

MedDRA/J version (22.0)

4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した重篤な副作用は 1,615 例 2,700 件で、このうち「使用上の注意」から予測できない副作用は 471 例 713 件、予測できる副作用は 1,329 例 1,987 件であった。感染症報告はなかった。

再審査期間中に収集した副作用は 3,603 例 8,753 件で、このうち「使用上の注意」から予測できない副作用は 796 例 1,243 件であった。「使用上の注意」から予測できない主な副作用（基本語で総数 10 件以上）を表 5 に示す。「使用上の注意」から予測できない副作用については、原疾患の影響が考えられる症例や他の有害事象の随伴症状と考えられる症例等であり、本剤との関連性を認める症例の集積がない又は少ないことから、現時点では追加の安全対策は不要と考えるが、今後も類似の報告に留意し、慎重に対処していく。

表 5 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数

合計	796	1,243	471	713	410	530
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	72	96	69	92	4	4
悪性新生物進行	14	14	14	14	0	0
血液およびリンパ系障害	74	78	62	64	14	14
播種性血管内凝固	27	27	27	27	0	0
骨髄機能不全	23	23	23	23	0	0
代謝および栄養障害	34	35	20	20	15	15
腫瘍崩壊症候群	14	14	14	14	0	0
神経系障害	57	81	38	58	22	23
脳梗塞	10	10	10	10	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	67	87	41	52	31	35
胸水	34	34	15	15	19	19
胃腸障害	97	118	63	75	39	43
腹水	20	20	20	20	0	0
皮膚および皮下組織障害	84	97	20	21	65	76
水泡	10	10	1	1	9	9
紅斑	28	29	4	4	24	25
紫斑	9	10	0	0	9	10
腎および尿路障害	100	105	86	90	15	15
腎機能障害	73	74	67	68	6	6
一般・全身障害および投与部位の状態	117	129	58	60	67	69
死亡	21	21	21	21	0	0
疼痛	14	14	1	1	13	13
全身健康状態悪化	20	20	9	9	11	11
多臓器機能不全症候群	11	11	11	11	0	0
臨床検査	96	105	17	18	79	87
C-反応性蛋白増加	16	16	3	3	13	13

MedDRA/J version (22.1)

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

抗腫瘍効果：使用成績調査において、調査責任/分担医師により、固形がんの治療効果判定のためのガイドライン (RECIST guideline version 1.1) を参考に、総合効果が、「完全奏効 (CR)」、「部分奏効 (PR)」、「安定 (SD)」、「進行 (PD)」及び「評価不能 (NE)」の5区分で評価された。その結果、本調査における奏効割合 (CR+PR) は、20.8% (37/178 例) であった。承認時までの臨床試験 (国際共同試験) の奏効割合は 30.7% (171/557 例) であり、本調査の奏効割合の方が低値であったが、承認時は「全身化学療法による治療歴がない患者」等の適格基準を設定していたのに対し、本調査は使用実態下で実施されていることから多様な患者背景を有する患者でのデータであるため、奏効割合に違いが生じた可能性が考えられた。一方、本調査における病態コントロール割合 (CR+PR+SD) は 68.0% (121/178 例) であり、承認時までの臨床試験 (国際共同試験) の 69.5% (387/557 例) と同程度であった。

全生存期間 (OS)：使用成績調査において、本剤投与開始後 52 週 (1 年) 時点の生存割合は 69.3% (95%信頼区間：59.1,77.4) であった。患者背景等が異なるため、承認時までの臨床試験 (国際共同試験、海外試験) の OS との直接比較はできないものの、承認時までの臨床試験のおよそ 1 年時点の生存割合は 70%前後であり、本調査の成績は承認時までの臨床試験成績と同程度であった。なお、本調査では観察期間を本剤投与開始後 1 年間と設定しており、死亡症例が少なかったことから、OS の中央値は算出できなかった。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に、機構に報告した外国措置報告は7件、研究報告は2件であった。それらの概要を表6に示すが、情報入手時点で添付文書改訂の可否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表6 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① 生殖細胞系 BRCA1/BRCA2 の突然変異に関する Dear investigator letter 発行の情報（平成 27 年 5 月） ② 中核医薬品リスク管理計画書の改訂情報（2 件） ③ 本剤を含む血管内皮増殖因子（VEGF）受容体チロシンキナーゼ阻害剤による動脈解離及び動脈瘤のリスクに関する情報（2 件） ④ 本剤による腫瘍崩壊症候群のリスクに関する情報（2 件）
研究報告	① アラニンアミノトランスフェラーゼ上昇のリスクに関する研究報告（平成 26 年 9 月） ② VEGF シグナル伝達阻害剤による大動脈剥離のリスク上昇に関する研究報告（平成 29 年 3 月）
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上