

## 再審査報告書

令和 6 年 1 月 26 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 平成 26 年 3 月 17 日
再 審 査 期 間	① 10 年 ② 5 年 10 カ月
承 認 条 件	なし**
備 考	*「ヴォトリエント錠 200 mg」は、平成 27 年 11 月 2 日付けでグラクソ・スミスクライン株式会社からノバルティス ファーマ株式会社に承継された。 **効能又は効果「悪性軟部腫瘍」の承認時に付された承認条件（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。）については、全例調査が実施され、調査に関する中間報告が厚生労働省 医薬食品局 審査管理課（現医薬局 医薬品審査管理課）に提出され、評価の結果、承認条件は満たされたものと判断されている（平成 27 年 8 月 31 日付け事務連絡）。

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）。

また、本品目の医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

## 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」）の医薬品リスク管理計画において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に重要な特定されたリスクとして「網膜剥離」が新たに設定されている（平成 27 年 4 月）。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・悪性軟部腫瘍患者を対象とした使用成績調査</li> <li>・腎細胞癌患者を対象とした使用成績調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・悪性軟部腫瘍患者を対象とした使用成績調査</li> <li>・腎細胞癌患者を対象とした使用成績調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・適正使用ガイドの作成及び配布（悪性軟部腫瘍・腎細胞癌）</li> </ul>

下線部：今回の再審査対象

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

使用成績調査（悪性軟部腫瘍）	
目的	悪性軟部腫瘍患者を対象に、本剤の使用実態下での安全性及び有効性を検討する。
安全性検討事項	肝機能障害、肝機能障害患者への使用、高血圧、心機能障害、不整脈、動脈血栓性事象、静脈血栓性事象、出血、消化管穿孔及び消化管瘻、甲状腺機能障害、ネフローゼ症候群、蛋白尿、感染症、創傷治癒遅延、間質性肺炎、可逆性後白質脳症症候群、血栓性微小血管症、膵炎、気胸、網膜剥離
有効性に関する検討事項	使用実態下における悪性軟部腫瘍に対する有効性

調査方法	全例調査方式
対象患者	本剤が投与された悪性軟部腫瘍患者の全症例
実施期間	平成24年9月～令和元年9月
目標症例数	300例
観察期間	本剤投与開始後1年間
実施施設数	378施設
収集症例数	680例
安全性解析対象症例数	649例
有効性解析対象症例数	569例
備考	

### 3. 追加のリスク最小化活動の概要

表4に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表4 追加のリスク最小化活動（適正使用ガイドの作成及び配布）の概要

適正使用ガイドの作成及び配布（悪性軟部腫瘍）	
目的	本剤の安全性の包括的な情報、安全性検討事項の発現状況、早期検出と適切な診断・治療のための情報を提供する。
安全性検討事項	肝機能障害、肝機能障害患者への使用、高血圧、心機能障害、不整脈、動脈血栓性事象、静脈血栓性事象、出血、消化管穿孔及び消化管瘻、甲状腺機能障害、ネフローゼ症候群、蛋白尿、感染症、創傷治癒遅延、間質性肺炎、可逆性後白質脳症候群、血栓性微小血管症、膵炎、気胸、網膜剥離
具体的な方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・納入時に医薬情報担当者が提供、説明し、資材の活用を依頼する。</li> <li>・企業のホームページに掲載する。</li> </ul>
実施期間	実施中
備考	

### 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。なお、本項では、今回の再審査対象である「悪性軟部腫瘍」症例（「適応症不明」及び「適応外使用」症例を含む）について述べる（「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」を除く）。

#### 4.1. 安全性検討事項

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスクに関連する副作用等について、使用成績調査における発現状況は表5のとおりであった（安全性検討事項の定義は別添参照）。間質性肺炎については、製造販売後も認められていることに加え死亡に至った症例も報告されたことから、平成27年8月に間質性肺炎の早期発見・診断・治療に関する「適正使用のお願い」を作成し、情報提供を行った。その後、発現傾向に著しい変化は認められていない。また、その他の重要な特定されたリスクについては、再審査期間中に承認時と比べ発現傾向に著しい変化を認めておらず、新たな対応は不要と判断した。なお、肝機能障害を合併する症例は45例であったが、肝機能障害を合併しない症例と比較して、副作用発現率及び発現した副作用の種類に大きな違いはなかった。

表5 使用成績調査における副作用・感染症発現状況

安全性解析対象症例数	649	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数（発現割合%）	発現症例数（発現割合%）
重要な特定されたリスク	-	-

肝機能障害	26 (4.0)	146 (22.5)
高血圧	16 (2.5)	246 (37.9)
心機能障害	3 (0.5)	4 (0.6)
不整脈	3 (0.5)	6 (0.9)
動脈血栓性事象、静脈血栓性事象	5 (0.8)	1 (0.2)
出血	6 (0.9)	17 (2.6)
消化管穿孔及び消化管瘻	6 (0.9)	1 (0.2)
甲状腺機能障害	1 (0.2)	44 (6.8)
ネフローゼ症候群、蛋白尿	3 (0.5)	52 (8.0)
感染症	6 (0.9)	18 (2.8)
創傷治癒遅延	5 (0.8)	6 (0.9)
間質性肺炎	2 (0.3)	0
可逆性後白質脳症症候群	0	0
血栓性微小血管症	0	0
膵炎	3 (0.5)	0
気胸	15 (2.3)	10 (1.5)
網膜剥離	2 (0.3)	0
重要な潜在的リスク	-	-
該当なし		

MedDRA/J version (22.0)

#### 4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 728 例 1,110 件、予測できない重篤な副作用は 296 例 461 件、予測できない非重篤な副作用は 257 例 335 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 10 件以上収集された主な副作用は表 6 のとおりであった。「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情報が不十分であり本剤との因果関係も不明である症例等であり、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等から、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 6 「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	500	796	296	461	257	335
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)	67	88	63	84	4	4
悪性新生物進行	11	11	11	11	0	0
軟部組織肉腫	13	13	13	13	0	0
血液およびリンパ系障害	44	47	39	41	6	6
播種性血管内凝固	11	11	11	11	0	0
骨髄抑制	18	18	18	18	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	43	59	29	40	17	19
胸水	19	19	11	11	8	8
胃腸障害	66	83	44	55	27	28
腹水	17	17	17	17	0	0
皮膚および皮下組織障害	50	59	9	10	42	49
水疱	10	10	1	1	9	9
紅斑	15	16	3	3	12	13
腎および尿路障害	41	44	36	38	6	6
腎機能障害	25	26	24	25	1	1

一般・全身障害および投与部位の状態	78	85	33	34	48	51
死亡	16	16	16	16	0	0
疼痛	11	11	1	1	10	10
全身健康状態悪化	12	12	4	4	8	8

MedDRA/J version (25.0)

- ・各副作用等の種類の「総数」、「重篤」、「非重篤」の「症例数」については、それぞれ計算した。「総数」の「件数」については、「重篤」と「非重篤」の和とした。
- ・同一症例において、基本語（PT）が同一となる副作用・感染症が複数回発現した場合の「件数」は発現回数にて計算した。

## 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。

**無増悪生存期間（PFS）**：使用成績調査の有効性解析対象症例 569 例における PFS（中央値）は 3.09 カ月であった。承認時までの VEG110727 試験とは患者背景等が異なるため厳密な比較は困難であるが、VEG110727 試験の結果では、PFS（中央値）は、プラセボ群で 7 週（1.6 カ月）、本剤投与群で 20 週（4.6 カ月）であり、使用実態下の本調査においても一定の有効性が示唆されたと考える。

**全生存期間（OS）**：使用成績調査の有効性解析対象症例 569 例における OS は観察期間 1 年で中央値は未達であった。

## 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、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国措置報告は 20 件、研究報告は 3 件であった。それらの概要を表 7 に示すが、動脈解離（措置報告⑦、⑩）については、企業中核データシート（以下、「CCDS」）の改訂等も踏まえ、添付文書に記載して注意喚起することとする。その他の事項については、現時点において、新たな対応が必要な事案はなかった。

表 7 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> <li>① 臨床試験の中止に関する措置情報（3 件）</li> <li>② CCDS の改訂情報（3 件）</li> <li>③ 英国における Dear investigator letter の発出情報（2 件）</li> <li>④ カナダにおける血栓性微小血管症リスクに関する注意喚起情報（平成 26 年 1 月）</li> <li>⑤ Core RMP の新規発行情報（平成 27 年 12 月）</li> <li>⑥ Core RMP の改訂情報（平成 28 年 8 月）</li> <li>⑦ 英国等の諸外国における動脈瘤及び動脈解離リスクに関する措置情報（4 件）</li> <li>⑧ 腫瘍崩壊症候群のシグナル検出に関する情報（令和元年 10 月）</li> <li>⑨ 米国添付文書の改訂情報（2 件）</li> <li>⑩ 大動脈解離と皮膚潰瘍のシグナル検出に関する情報（令和 3 年 4 月）</li> <li>⑪ 腫瘍崩壊症候群リスクに関する欧州製品概要の改訂情報（令和 2 年 9 月）</li> </ul>
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> <li>① 臨床試験の中止に関する研究報告（平成 26 年 2 月）</li> <li>② 60 歳以上の患者におけるアラニンアミノトランスフェラーゼ上昇のリスク増</li> </ul>

	加に関する研究報告（平成 26 年 8 月） ③ 血管内皮細胞増殖因子シグナル伝達阻害剤使用による大動脈解離のシグナル 検出に関する研究報告（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。

また、機構は、本品目の医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

以上

## 安全性検討事項の定義

安全性検討事項	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）
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）
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）
動脈血栓性事象	脳梗塞、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）
静脈血栓性事象	深部静脈血栓症、肺塞栓症、脾静脈血栓症、大静脈血栓症、頸静脈血栓症、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（PT）
出血	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）
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）
甲状腺機能障害	甲状腺機能低下症、血中甲状腺刺激ホルモン増加（PT）
ネフローゼ症候群、蛋白尿	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）
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）
間質性肺炎	間質性肺疾患（SMQ）
可逆性後白質脳症症候群	可逆性後白質脳症症候群（PT）
血栓性微小血管症	血栓性微小血管症、微小血管症、血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群、微小血管症性溶血性貧血（PT）
膀胱炎	膀胱炎、急性膀胱炎、浮腫性膀胱炎、膀胱性嚢胞、膀胱不全（PT）
気胸	気胸、膿気胸、自然気胸、外傷性気胸（PT）
網膜剥離	網膜剥離、網膜裂孔（PT）

SMQ：標準検索式、SOC：器官別大分類、PT：基本語

MedDRA/J version (22.0)