

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤／キナーゼ阻害剤
パゾパニブ塩酸塩錠

ヴォトリエント[®]錠200mg
Votrient[®] Tablets 200mg

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 (注意－医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	1錠中パゾパニブ塩酸塩 216.7mg (パゾパニブとして 200mg) を含有
一般名	和名：パゾパニブ塩酸塩 (JAN) 洋名：Pazopanib Hydrochloride (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2012年9月28日 薬価基準収載年月日：2012年11月22日 販売開始年月日：2012年11月22日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：ノバルティス ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ノバルティス ファーマ株式会社ノバルティスダイレクト TEL：0120-003-293 受付時間：月～金 9：00～17：30（祝日及び当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.drs-net.novartis.co.jp/

本 IF は 2024 年 2 月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。
専用アプリ「添文ナビ[®]」で GS1 バーコードを読み取ることにより、最新の電子添文等を閲覧できます。



(01)14987443368061

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その最新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、**「XIII. 備考」**に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	(3) 予備容量	7
I-1. 開発の経緯	1	(4) 容器の材質	7
I-2. 製品の治療学的特性	2	IV-11. 別途提供される資材類	7
I-3. 製品の製剤学的特性	2	IV-12. その他	7
I-4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	V. 治療に関する項目	8
I-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	V-1. 効能又は効果	8
(1) 承認条件	2	V-2. 効能又は効果に関連する注意	8
(2) 流通・使用上の制限事項	3	V-3. 用法及び用量	9
I-6. RMP の概要	3	(1) 用法及び用量の解説	9
II. 名称に関する項目	4	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	9
II-1. 販売名	4	V-4. 用法及び用量に関連する注意	10
(1) 和名	4	V-5. 臨床成績	12
(2) 洋名	4	(1) 臨床データパッケージ	12
(3) 名称の由来	4	(2) 臨床薬理試験	13
II-2. 一般名	4	(3) 用量反応探索試験	13
(1) 和名(命名法)	4	(4) 検証的試験	14
(2) 洋名(命名法)	4	1) 有効性検証試験	14
(3) ステム	4	2) 安全性試験	20
II-3. 構造式又は示性式	4	(5) 患者・病態別試験	20
II-4. 分子式及び分子量	4	(6) 治療的使用	21
II-5. 化学名(命名法)又は本質	4	1) 使用成績調査(一般使用成績調査、 特定使用成績調査、使用成績比較調査)、 製造販売後データベース調査、 製造販売後臨床試験の内容	21
II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	2) 承認条件として実施予定の内容又は 実施した調査・試験の概要	21
III. 有効成分に関する項目	5	(7) その他	21
III-1. 物理化学的性質	5	VI. 薬効薬理に関する項目	22
(1) 外観・性状	5	VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	22
(2) 溶解性	5	VI-2. 薬理作用	22
(3) 吸湿性	5	(1) 作用部位・作用機序	22
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	23
(5) 酸塩基解離定数	5	(3) 作用発現時間・持続時間	32
(6) 分配係数	5	VII. 薬物動態に関する項目	33
(7) その他の主な示性値	5	VII-1. 血中濃度の推移	33
III-2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(1) 治療上有効な血中濃度	33
III-3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	34
IV. 製剤に関する項目	6	(3) 中毒域	35
IV-1. 剤形	6	(4) 食事・併用薬の影響	35
(1) 剤形の区別	6	VII-2. 薬物速度論的パラメータ	37
(2) 製剤の外観及び性状	6	(1) 解析方法	37
(3) 識別コード	6	(2) 吸収速度定数	37
(4) 製剤の物性	6	(3) 消失速度定数	37
(5) その他	6	(4) クリアランス	37
IV-2. 製剤の組成	6	(5) 分布容積	37
(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤	6	(6) その他	37
(2) 電解質等の濃度	6	VII-3. 母集団(ポピュレーション)解析	37
(3) 熱量	6	(1) 解析方法	37
IV-3. 添付溶解液の組成及び容量	6	(2) パラメータ変動要因	38
IV-4. 力価	6	VII-4. 吸収	38
IV-5. 混入する可能性のある夾雑物	6	VII-5. 分布	39
IV-6. 製剤の各種条件下における安定性	7	(1) 血液-脳関門通過性	39
IV-7. 調製法及び溶解後の安定性	7	(2) 血液-胎盤関門通過性	39
IV-8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	7	(3) 乳汁への移行性	39
IV-9. 溶出性	7	(4) 髄液への移行性	39
IV-10. 容器・包装	7		
(1) 注意が必要な容器・包装、 外観が特殊な容器・包装に関する情報	7		
(2) 包装	7		

(5) その他の組織への移行性	39	X-2. 有効期間	66
(6) 血漿蛋白結合率	39	X-3. 包装状態での貯法	66
VII-6. 代謝	39	X-4. 取扱い上の注意	66
(1) 代謝部位及び代謝経路	39	X-5. 患者向け資材	66
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、 寄与率	40	X-6. 同一成分・同効薬	66
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	40	X-7. 国際誕生年月日	66
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	40	X-8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	66
VII-7. 排泄	42	X-9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	66
VII-8. トランスポーターに関する情報	42	X-10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	66
VII-9. 透析等による除去率	42	X-11. 再審査期間	66
VII-10. 特定の背景を有する患者	42	X-12. 投薬期間制限に関する情報	66
VII-11. その他	43	X-13. 各種コード	66
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目	44	X-14. 保険給付上の注意	66
VIII-1. 警告内容とその理由	44	X I. 文献	67
VIII-2. 禁忌内容とその理由	44	X I-1. 引用文献	67
VIII-3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	45	X I-2. その他の参考文献	68
VIII-4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	45	X II. 参考資料	69
VIII-5. 重要な基本的注意とその理由	45	X II-1. 主な外国での発売状況	69
VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意	46	X II-2. 海外における臨床支援情報	71
(1) 合併症・既往歴等のある患者	46	X III. 備考	75
(2) 腎機能障害患者	47	X III-1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	75
(3) 肝機能障害患者	47	(1) 粉碎	75
(4) 生殖能を有する者	47	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの 通過性	75
(5) 妊婦	47	X III-2. その他の関連資料	75
(6) 授乳婦	48	<別紙>	
(7) 小児等	48	1) 悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同 第Ⅲ相臨床試験 (VEG110727 試験) における 副作用の種類別発現状況一覧 (全体集団)	76
(8) 高齢者	48	2) 悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同 第Ⅲ相臨床試験 (VEG110727 試験) における 副作用の種類別発現状況一覧 (日本人集団)	81
VIII-7. 相互作用	48	3) 根治切除不能又は手術不能の腎細胞癌患者を 対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 (VEG108844 試験) における 副作用の種類別発現状況一覧	83
(1) 併用禁忌とその理由	49	4) 根治切除不能又は手術不能の腎細胞癌患者を 対象とした外国第Ⅲ相臨床試験 (VEG105192 試験) における 副作用の種類別発現状況一覧	95
(2) 併用注意とその理由	50		
VIII-8. 副作用	52		
(1) 重大な副作用と初期症状	52		
(2) その他の副作用	59		
VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響	59		
VIII-10. 過量投与	60		
VIII-11. 適用上の注意	60		
VIII-12. その他の注意	60		
(1) 臨床使用に基づく情報	60		
(2) 非臨床試験に基づく情報	61		
IX. 非臨床試験に関する項目	62		
IX-1. 薬理試験	62		
(1) 薬効薬理試験	62		
(2) 安全性薬理試験	62		
(3) その他の薬理試験	62		
IX-2. 毒性試験	62		
(1) 単回投与毒性試験	62		
(2) 反復投与毒性試験	63		
(3) 遺伝毒性試験	64		
(4) がん原性試験	64		
(5) 生殖発生毒性試験	64		
(6) 局所刺激性試験	65		
(7) その他の特殊毒性	65		
X. 管理的事項に関する項目	66		
X-1. 規制区分	66		

略語表

略語	略語内容（英語）	略語内容（日本語）
ALP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APD	action potential duration	活動電位持続時間
APD ₆₀	action potential duration at 60%	60% 再分極時の活動電位持続時間
APD ₉₀	action potential duration at 90%	90% 再分極時の活動電位持続時間
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC ₀₋₂₄	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours	投与 0 時間から 24 時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-t}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time t hours postdose	投与 0 時間から t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白質
bFGF	basic fibroblast growth factor	塩基性線維芽細胞増殖因子
BrdU	bromodeoxyuridine (5-bromo-2'-deoxyuridine)	ブロモデオキシウリジン
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
c-Kit	-	幹細胞因子受容体
C ₂₄	observed plasma concentration at 24 hours post dosing	投与 24 時間後の血漿中濃度
C _{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CR	complete response	完全奏効
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DAPI	4'-6-diamidino-2-phenylindole	4',6-ジアミジノ-2-フェニルインドール
EC ₅₀	50% effective concentration	50% 有効濃度
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東部癌共同研究グループ
EIAC	enzyme-inducing anticonvulsants	酵素誘導性抗けいれん薬
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫測定法
FACIT-F	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue	慢性疾患患者の疲労評価スコア
FGFR	fibroblast growth factor receptor	線維芽細胞増殖因子受容体
FKSI-19	Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-19	-
Hb	hemoglobin	ヘモグロビン
HEK-293 細胞	human embryonic kidney 293 cell	ヒト胎児由来腎臓-293 細胞
hERG	human ether-a-go-go-related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HFF	human foreskin fibroblast	ヒト包皮線維芽細胞株
HPMC	hydroxypropyl methylcellulose	ヒドロキシプロピルメチルセルロース
Ht	hematocrit	ヘマトクリット
HUVEC	human umbilical vein endothelial cells	ヒト臍帯静脈血管内皮細胞
IC ₅₀	half maximal (50%) inhibitory concentration	50% 阻害濃度
IFN α	interferon alfa	インターフェロン α
IL-2	interleukin-2	インターロイキン 2
ITT	intention-to-treat	-
KPS	Karnofsky performance status	Karnofsky による一般状態
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフ/タンデム質量分析
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素

略語	略語内容 (英語)	略語内容 (日本語)
MCH	mean cell hemoglobin	平均赤血球ヘモグロビン量
MCHC	mean cell hemoglobin concentration	平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCV	mean cell volume	平均赤血球容積
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集日本語版
MID	minimally important difference	有効な変化があったと感じる最小の差異
MRD	maximum rate of depolarization	最大脱分極速度
mTOR	mammalian target of rapamycin	哺乳類ラパマイシン標的蛋白質
NC	not calculable	計算不能
ND	not detected	検出されず
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド (有機アニオントランスポーター)
OS	overall survival	全生存期間
PDGF	platelet derived growth factor	血小板由来増殖因子
PDGFR	platelet derived growth factor receptor	血小板由来増殖因子受容体
PF 率	progression-free rate	無増悪率
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
Pgp	P-glycoprotein	P-糖蛋白質
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	一般状態
PT	Preferred Terms	基本語
QOL	quality of life	生活の質
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの効果判定規準
RMP	resting membrane potential	静止膜電位
SD	stable disease	安定
SD ラット	Sprague Dawley rat	SD 系ラット
SOC	System Organ Class	器官別大分類
sVEGFR	soluble vascular endothelial growth factor receptor	可溶性血管内皮増殖因子受容体
$t_{1/2}$	terminal half life	消失半減期
T4	thyroxine	サイロキシン
tmax	time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TSE	Treatment Side Effects	治療の副作用
TSH	thyroid stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン
UA	upstroke amplitude	活動電位振幅
UGT	uridine diphosphate glucuronosyl transferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
ULN	upper limit of normal	基準値上限
V/F	apparent volume of distribution	みかけの分布容積
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮細胞増殖因子
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor	血管内皮細胞増殖因子受容体
WHO	World Health Organization	世界保健機関
γ -GTP	gamma-glutamyl transpeptidase	γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ

I. 概要に関する項目

I-1. 開発の経緯

ヴェオトリエンツ（一般名：パゾパニブ塩酸塩）は、グラクソ・スミスクライン社で発見・開発された、VEGFR、PDGFR 並びに c-Kit に対して阻害作用を示すマルチキナーゼ阻害薬である。

悪性軟部腫瘍

本剤の標的となる VEGFR 及び PDGFR のリガンドである VEGF 及び PDGF は、悪性軟部腫瘍の多くで発現し悪性度との関連が報告されている¹⁻³⁾。

さらに、悪性軟部腫瘍には、他の重要な受容体型チロシンキナーゼ（c-Kit、FGFR など）も存在するとされている。

悪性軟部腫瘍は、生体の様々な部位に分布する軟部組織から発生する悪性腫瘍で、非常に予後が悪い重篤な疾患である。2012 年まで国内において悪性軟部腫瘍に対する効能・効果を有し、通常使用される薬剤は、ドキソルビシン塩酸塩とイホスファミドのみであった。したがって、これら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存在していなかった。また、これらの薬剤による治療が医学的に禁忌である悪性軟部腫瘍患者に対して使用可能な薬剤も存在しておらず、このような患者に対して使用可能な新規薬剤の開発が強く望まれていた。

このような背景をもとに、本剤の非臨床試験が 2001 年から開始され、品質、薬理、薬物動態及び毒性に関する検討が行われた。また、臨床的検討は海外において 2002 年 12 月より、国内においては 2007 年 9 月より開始された。2008 年より日本人を含む国際共同第Ⅲ相臨床試験（VEG110727 試験）が実施され、アントラサイクリン系薬剤を含む前治療に対して病勢進行が認められた転移を伴う悪性軟部腫瘍患者において、本剤はプラセボと比較して無増悪生存期間（PFS）を有意に延長した（ $p < 0.001$ 、層別ログランク検定）。また、本剤の管理可能な安全性プロファイルが確認された。

これらの試験成績に基づき、国内では 2011 年 12 月に承認申請を行い、2012 年 9 月に「悪性軟部腫瘍」の効能・効果で承認された。なお、本剤は 2011 年 11 月 16 日に厚生労働省より悪性軟部腫瘍の効能・効果に対して希少疾病用医薬品の指定を受けている。

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

本剤の標的となる VEGFR 及び PDGFR のリガンドである VEGF 及び PDGF は、腎細胞癌で重要な役割を果たしていると考えられることから、血管新生阻害療法は腎細胞癌に対する治療法として有用であると考えられている⁴⁾。

腎細胞癌と診断された患者で推奨される治療法は、国内外問わず外科的切除だが、術後に再発を認める患者も存在する。外科的手術以外の治療方法として、従来はサイトカイン製剤（IFN α 及び IL-2）による薬物治療が中心的な治療方法とされてきたが、近年では分子標的治療薬による薬物治療が中心的な治療方法となっている^{4) 5)}。進行性腎細胞癌に対する分子標的治療薬として、国内では VEGFR 阻害薬及び mTOR 阻害薬が「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」の効能・効果で承認されている。これらの薬剤の登場により治療薬の選択肢は増え、従来のサイトカイン療法が無効となった後でも一定の病勢コントロールが得られるようになったが、各薬剤に共通のあるいは特有の有害事象が存在し、長期間の病勢コントロールのためには個々の患者に適した薬剤を選択する必要がある。したがって、既存薬とは異なる特徴を有する新たな薬剤の開発が期待されていた。

このような背景をもとに、本剤の臨床的検討は海外において 2002 年 12 月より、国内においては 2007 年 9 月より開始された。2006 年より進行性の腎細胞癌に対する外国第Ⅲ相臨床試験が実施され、未治療又は 1 レジメンのサイトカインによる治療歴を有する局所進行性又は転移性腎細胞癌患者において、本剤はプラセボと比較して PFS を有意に延長した（ $p < 0.0000001$ 、層別ログランク検定）。また、2008 年より日本人を含む国際共同第Ⅲ相臨床試験（VEG108844 試験）が実施され、全身治療による治療歴がない局所進行性又は転移性腎細胞

癌患者において、PFSの解析の結果、本剤のスニチニブに対する非劣性が認められた（ハザード比：1.0466）。また、外国第Ⅲ相臨床試験及び国際共同第Ⅲ相臨床試験（VEG108844試験）において、本剤の安全性プロファイルが確認された。これらの試験成績に基づき、国内では2013年3月に「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」の効能・効果を追加するための承認事項一部変更承認申請を行い、2014年3月に承認された。

I-2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は悪性軟部腫瘍及び根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対する分子標的治療薬である。また、悪性軟部腫瘍に対しては初めての分子標的治療薬である。本剤はVEGFR、PDGFR並びにc-Kitに対して阻害作用を示す。
(*in vitro*) (「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照)
- (2) 1日1回の経口投与で悪性軟部腫瘍及び根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の治療が可能である。
(「V-1. 効能又は効果」、「V-3. 用法及び用量」の項参照)
- (3) 悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験において、プラセボと比較して無増悪生存期間を約3ヵ月延長した。
(「V-5. (4) 検証的試験」の項参照)
- (4) 腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験において、無増悪生存期間の対照薬に対する非劣性が認められた。
(「V-5. (4) 検証的試験」の項参照)
- (5) 重大な副作用として、肝不全、肝機能障害、高血圧、高血圧クリーゼ、心機能障害、QT間隔延長、心室性不整脈（Torsade de pointesを含む）、動脈血栓性事象、静脈血栓性事象、出血、消化管穿孔、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、血栓性微小血管症、可逆性後白質脳症候群、膵炎、網膜剥離が報告されている。
(「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

I-3. 製品の製剤学的特性

該当しない

I-4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
医薬品リスク管理計画（RMP）	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

本剤適応のうち、「悪性軟部腫瘍」は2011年11月16日に厚生労働大臣により、希少疾病用医薬品指定（指定番号：(23薬)第257号）を受けている。

I-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

2012年9月に、「悪性軟部腫瘍」の効能及び効果で製造販売承認取得時、以下の承認条件が付されたが、使用成績調査（全例調査）の実施により584例（安全性解析対象症例）のデータを集積したことから、2015年9月承認条件が解除となった（「V-5. (6) 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要」の項参照）。

「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。」

(2) 流通・使用上の
制限事項

該当しない

I-6. RMPの概要

該当しない(RMP策定対象外の事例)

II. 名称に関する項目

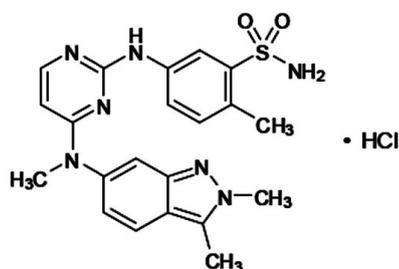
II-1. 販売名

- (1) 和名 ヴォトリエント錠 200mg
- (2) 洋名 Votrient[®] Tablets 200mg
- (3) 名称の由来 特になし

II-2. 一般名

- (1) 和名 (命名法) パゾパニブ塩酸塩 (JAN)
- (2) 洋名 (命名法) Pazopanib Hydrochloride (JAN)
pazopanib (INN)
- (3) ステム 血管新生阻害薬: -anib

II-3. 構造式又は示性式



II-4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{21}H_{23}N_7O_2S \cdot HCl$
分子量: 473.98

II-5. 化学名 (命名法) 又は本質

(和名): 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
(JAN)

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

II-6. 慣用名、別名、略号、 記号番号

開発番号: GW786034

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ-1. 物理化学的性質

- (1) 外観・性状 白色～わずかに黄色の粉末である。
- (2) 溶解性
 1) 各種溶媒に対する溶解性
 メタノールに溶けにくく、水又はエタノールに極めて溶けにくい。
 2) 各種 pH 溶液に対する溶解性
 pH1.0 の緩衝液に溶けにくく、pH7.0 の緩衝液にほとんど溶けない。
- (3) 吸湿性 吸湿性はない。
- (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点 パゾパニブ塩酸塩は融解前に熱分解し、融点は特定できなかった。
- (5) 酸塩基解離定数 パゾパニブ遊離塩基の解離定数 pK_1 、 pK_2 及び pK_3 は、それぞれ 2.1、6.4 及び 10.2 であった。
- (6) 分配係数 4470 (1-オクタノール／水系)
- (7) その他の主な示性値 該当資料なし

Ⅲ-2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	30°C /65% RH	二重のポリエチレン袋	36ヵ月	36ヵ月まで規格内であった
加速試験	40°C /75% RH	二重のポリエチレン袋	6ヵ月	6ヵ月まで規格内であった
苛酷試験(光)	光キャビネット／曝光 ¹	無包装(ペトリ皿)	#	規格内であった

測定項目：性状、類縁物質、水分、粒子径（苛酷試験は除く）、含量

1. 湿度は調節せず

#：約 25°C で白光蛍光ランプとして総照度 120 万 lx・hr 以上及び近紫外ランプとして総放射エネルギー 200W・hr/m² 以上を照射して保存

Ⅲ-3. 有効成分の確認試験法、定量法

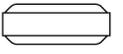
確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法(ATR法)、塩化物の定性反応
 定量法：液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

IV-1. 剤形

(1) 剤形の区別 錠剤（フィルムコーティング錠）

(2) 製剤の外観及び性状

性状	外形			大きさ（約）
淡紅色カプセル形のフィルムコーティング錠				長径：14.3mm 短径：5.6mm 厚さ：5.3mm 質量：330mg

(3) 識別コード 錠剤表面に GS JT と表示

(4) 製剤の物性 該当資料なし

(5) その他 該当しない

IV-2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤
有効成分
 1錠中パゾパニブ塩酸塩 216.7mg（パゾパニブとして 200mg）を含有する。

添加剤
 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、三二酸化鉄

(2) 電解質等の濃度 該当しない

(3) 熱量 該当しない

IV-3. 添付溶解液の組成及び容量 該当しない

IV-4. 力価 該当しない

IV-5. 混入する可能性のある夾雑物 該当資料なし

IV-6. 製剤の各種条件下における安定性

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	25°C /60% RH	PTP ¹ 包装	36ヵ月	36ヵ月まで規格内であった
加速試験	40°C /75% RH		6ヵ月	6ヵ月まで規格内であった
苛酷試験 (温度)	50°C ²		3ヵ月	3ヵ月まで規格内であった
苛酷試験 (光)	曝光 ^{2, 3}	無包装	—	規格内であった

1. 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の PTP シート包装
2. 湿度は管理せず
3. 1 ロットにつき、白色蛍光ランプで総照度 120 万 lx・hr 以上及び近紫外蛍光ランプで総近紫外放射エネルギー200W・hr/m² 以上の光を照射

IV-7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

IV-8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当しない

IV-9. 溶出性

溶出試験法 (パドル法)

回転数：毎分 75 回転

試験液：ラウリル硫酸ナトリウムを 0.75w/v% 含有する pH4.5 の 0.05mol/L 酢酸ナトリウム緩衝液 900mL

測定法：紫外可視吸光度測定法

IV-10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

ヴォトリエント錠は乳幼児が誤って容器を開けて医薬品を飲むことを防ぐための乳幼児誤飲防止シート CRSF (Child Resistant & Senior Friendly) 包装*を採用している。

乳幼児誤飲防止シートからの取り出し方 (プッシュスルータイプ)

①薬の入っている包装シートの凸部を指先で強く押す。

②包装シートの裏面に貼られたアルミニウム箔と紙を一緒に破り、薬を押し出して服用すること (包装シートは飲み込まないこと)。

*乳幼児が誤って容器を開けて医薬品を飲むことを防ぐため、乳幼児には容易に開けられない一方、高齢者でも取り出すことができるように設計した包装である。

(2) 包装

ヴォトリエント錠 200mg : 20 錠 [10 錠 (PTP) × 2]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP : ポリ塩化ビニル/ポリ塩化ビニリデン、アルミニウム箔
箱 : 紙

IV-11. 別途提供される資材類

該当しない

IV-12. その他

特になし

V. 治療に関する項目

V-1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

- 悪性軟部腫瘍
- 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

V-2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

<悪性軟部腫瘍>

- 5.1 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。
- 5.2 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、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1、17.1.2 参照]

(解説)

- 5.1 国際共同第Ⅲ相臨床試験 (VEG110727 試験) は、アントラサイクリン系薬剤を含む前治療に対して病勢進行が認められた悪性軟部腫瘍患者を対象として実施した。また、外国第Ⅱ相臨床試験 (VEG20002 試験) は、化学療法の前治療歴のある、あるいは化学療法を適用できない悪性軟部腫瘍患者を対象として実施した。これら両試験において、化学療法未治療例は外国第Ⅱ相臨床試験 (VEG20002 試験) の2例のみであり、その他はすべて化学療法既治療例であった。このように、本剤の化学療法未治療例における十分な有効性及び安全性データは得られていないことから設定した。
- 5.2 国際共同第Ⅲ相臨床試験 (VEG110727 試験) では、脂肪肉腫、横紋筋肉腫 (多形型又は胞巣型を除く)、軟骨肉腫、骨肉腫、ユーイング腫瘍/未熟神経外胚葉性腫瘍、消化管間質腫瘍、隆起性皮膚線維肉腫、炎症性筋線維芽細胞肉腫、悪性中皮腫、子宮の中胚葉性混合腫瘍を組み入れ対象から除外した。また、外国第Ⅱ相臨床試験 (VEG20002 試験) では、胎児型横紋筋肉腫、軟骨肉腫、骨肉腫、ユーイング腫瘍/未熟神経外胚葉性腫瘍、消化管間質腫瘍、隆起性皮膚線維肉腫、炎症性筋線維芽細胞肉腫、悪性中皮腫、子宮の中胚葉性混合腫瘍を組み入れ対象から除外した。国際共同第Ⅲ相臨床試験 (VEG110727 試験) 及び外国第Ⅱ相臨床試験 (VEG20002 試験) にこれらの腫瘍組織型集団が参加していないことに対する注意喚起として設定した。

<根治切除不能又は転移性の腎細胞癌>

- 5.3 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

(解説)

- 5.3 国際共同第Ⅲ相臨床試験 (VEG108844 試験) 及び外国第Ⅲ相臨床試験 (VEG105192 試験) はそれぞれ、全身治療 (IL-2、IFN α 、化学療法、ペバシズマブ、mTOR 阻害薬又はチロシンキナーゼ阻害薬) による治療歴がない局所進行性又は転移性腎細胞癌患者、及び局所進行性又は転移性腎細胞癌患者 (未治療の患者又は1レジメンのサイトカインによる治療歴を有する患者) を対象として実施した。これまでに根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対して、パゾパニブの術後補助化学療法における有効性及び安全性データは得られていないことから、その旨を注意喚起として設定した。

V-3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

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。

(解説)

食後に本剤を投与した場合、 C_{max} 及び AUC が上昇するため、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（「V-4. 用法及び用量に関連する注意」、「VII-1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照）。

肝機能障害時及び副作用の発現が認められた場合の投与量について、臨床試験結果に基づき設定されている（「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照）。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の用法・用量は、外国第I相臨床試験（VEG10003試験）及び国内第I相臨床試験（VEG109693試験）に基づいて推奨用法・用量が決定され、その妥当性について悪性軟部腫瘍患者に関しては国際共同第III相臨床試験（VEG110727試験）、腎細胞癌患者に関しては外国第III相臨床試験（VEG105192試験）及び国際共同第III相臨床試験（VEG108844試験）の成績に基づいて評価した。

固形癌患者を対象とした外国第I相臨床試験（VEG10003試験）において、本剤を反復経口投与（50～2000mg1日1回、300又は400mg1日2回、あるいは、50又は100mg週3回投与）したとき、800mg1日1回経口投与で管理可能な安全性プロファイルが確認され、800mg以上の1日1回経口投与で曝露量の増加は確認されず、パゾパニブ C_{24} は非臨床試験で血管新生阻害作用がみられたトラフ濃度（17.5µg/mL）とほぼ同等の15µg/mL以上と考えられ、800mgを1日1回経口投与した被験者の93%で C_{24} は15µg/mL以上であった。この結果より、海外では800mg1日1回経口投与が単剤療法における推奨用法・用量として決定された（「V-5. (2) 臨床薬理試験」の項参照）。

また、日本人固形癌患者を対象とした国内第I相臨床試験（VEG109693試験）において、本剤800及び1000mgを1日1回経口投与したとき、いずれの用量でも良好な忍容性が確認され、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く、800mg1日1回経口投与において最良総合効果として10例中3例でSDが認められ、うち2例は6ヵ月以上病状が安定しており、800及び1000mg1日1回経口投与したときのパゾパニブ C_{24} 幾何平均値はそれぞれ22.0及び21.1µg/mLであり、臨床効果の指標となる C_{24} （15µg/mL以上）を超えていることが示された。この結果より、海外における本剤の用法・用量（800mg1日1回経口投与）は、国内においても適切な用法・用量であると考えられた（「V-5. (2) 臨床薬理試験」の項参照）。

悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第III相臨床試験（VEG110727試験）では、本剤800mgを1日1回経口投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較検討した結果、本剤800mg1日1回経口投与の有効性が認められ、段階的に用量調整を行うことにより管理可能な安全性プロファイルであることが確認された（「V-4. 用法及び用量に関連する注意」、「V-5. (4) 検証的試験」の項参照）。

さらに、局所進行性又は転移性腎細胞癌患者を対象に本剤の有効性及び安全性をプラセボと比較した外国第III相臨床試験（VEG105192試験）、並びにスニチニブと比較検討した国際共同第III相臨床試験（VEG108844試験）においても、悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第III相臨床試験（VEG110727試験）と同様の用法及び用量、安全性に基づく段階的な用量調整等を行った。その結果、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対する本剤800mg1日1回経口投与の有用性と段階的な用量調整による管理可能な安全性プロファイルが確認され、全体集団と日本人部分集団とで安全性及び有効性は同様であることが示された（「V-4. 用法及び用量に関連する注意」、「V-5. (4) 検証的試験」の項参照）。これらの試験結果に基づき、本剤の用法及び用量を設定した。

V-4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 他の抗悪性腫瘍剤（サイトカイン製剤を含む）との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 7.2 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、用法及び用量を遵守して服用すること。[16.2.1 参照]
- 7.3 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。
- 7.4 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。[1.3、9.3.1、16.6.2、17.3.1 参照]
- 7.5 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。[8.1、11.1.1 参照]

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 週間毎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し、投与を再開する場合は、400mg の投与とする。再開後、肝機能検査値異常 ($ALT > 3.0 \times ULN$) 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)

Grade は NCI CTCAE による。
ULN : 基準値上限

(解説)

- 7.1 これまでに悪性軟部腫瘍患者及び根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者に本剤と他の抗悪性腫瘍剤（サイトカイン製剤を含む）を併用投与したときの有効性及び安全性データは得られていない。
- 7.2 固形癌患者に高脂肪食又は低脂肪食とともに本剤 800mg を単回経口投与したときの C_{max} 及び AUC は、空腹時に単回経口投与したときと比較して、高脂肪食摂食後の AUC は絶食下の約 2.3 倍に、低脂肪食摂食後では約 1.9 倍に増加し、高脂肪食及び低脂肪食摂食後の C_{max} はいずれも約 2.1 倍に増加した。そのため、悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験 (VEG110727 試験) 及び外国第 II 相臨床試験 (VEG20002 試験) 及び根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験 (VEG108844 試験) 及び外国第 III 相臨床試験 (VEG105192 試験) では、食事の 1 時間前から食後 2 時間までの間を避けて本剤を投与した。したがって、本剤投与時の曝露量に対する食事の影響を避けるため、設定した。
- 7.3 国際共同第 III 相臨床試験 (VEG110727 試験、VEG108844 試験) 及び外国第 III 相臨床試験 (VEG105192 試験) では、本剤 800mg の 1 日 1 回投与を開始用量とし、本剤との因果関係が示唆される有害事象が認められた場合、必要に応じて本剤の休薬又は減量 (段階的に、600mg、400mg 及び必要に応じて 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は、200mg ずつ 800mg まで段階的に再増量を行えることとした。これらの段階的な用量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設定した。

7.4 肝機能障害患者（肝機能正常者、軽度肝機能低下者、中等度肝機能低下者、重度肝機能低下者）に本剤を1日1回反復経口投与したときの安全性及び薬物動態について評価した（NCI-8063試験）。その結果、中等度肝機能障害患者に対する400mgの1日1回反復経口投与では、4例中2例に用量制限毒性（Grade 4のAST増加1例、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、中等度以上の肝機能障害患者での最大耐用量は200mgであった（「V-5. (5) 患者・病態別試験」の項参照）。

肝機能障害患者での用量制限毒性

投与量 (mg)	肝機能			
	正常	軽度低下	中等度低下	重度低下
100	—	—	—	1/6例 ・ビリルビン増加 (Grade 4)
200	—	—	1/12例 ・ビリルビン増加 (Grade 3)	1/11例 ・下痢 (Grade 3)
400	—	1/6例 ・AST増加(Grade 4)	2/4例 ・AST増加(Grade 4) ・AST増加(Grade 4)、 ALT増加(Grade 4)、 ビリルビン増加 (Grade 3)	—
800	0/18例	1/13例 ・胃出血 (Grade 5)	—	—

用量制限毒性が評価できなかった27例は記載を省略

7.5 国際共同第Ⅲ相臨床試験（VEG110727試験、VEG108844試験）及び外国第Ⅲ相臨床試験（VEG105192試験）では、「ALT > 3.0 × ULN、かつビリルビン上昇（総ビリルビン ≥ 2.0 × ULN 及び直接ビリルビン > 35%）又は過敏症状（発熱、発疹など）」がみられた場合、薬剤誘発性肝障害の可能性のあることから、本剤の投与中止を規定した。また、「ALT > 8.0 × ULN（ただし、ビリルビン上昇や過敏症状を伴わない）」がみられた場合は、Grade 1以下又はベースライン値に回復するまで投与を中断し、治療による利益が認められる場合は再投与を検討可能（ただし、再投与後に同様の肝機能検査値異常が再発した場合は投与中止）と規定した。

VEG110727試験では、有害事象を発現した本剤群の237例中42例（18%）にULNの3倍を超えるALT増加がみられ、そのうち13例（5%）がULNの8倍を超えて増加した。また、237例中12例（5%）にULNの2倍を超える総ビリルビン増加がみられたが、ULNの3倍を超えるALT増加と2倍を超える総ビリルビン増加（かつ直接ビリルビンが35%以上）が同時にみられた被験者は237例中3例（1%）であった。これらの肝機能検査値異常の多くは可逆性の事象であり、適切な本剤の休薬や減量により試験を継続することが可能であった。VEG105192試験及びVEG108844試験では、ULNの3倍を超えるALT増加を認めた患者は204例であった。したがって、これらの国際共同第Ⅲ相臨床試験及び外国第Ⅲ相臨床試験に準じて肝機能検査値異常を適切に管理するため、設定した。

V-5. 臨床成績

(1) 臨床データ
パッケージ

承認申請に用いた臨床データパッケージは以下のとおりである。

試験区分	試験番号	対象：例数	試験デザイン	目的	投与	資料区分
国内 第Ⅰ相	VEG109693	固形癌患者：13例 (パートA)、17例(パートB)	非盲検 非対照	安全性 忍容性 有効性 薬物動態	パートA：パゾパニブ単剤投与 800又は1000mg/日 パートB：パゾパニブ、ラパチニブ併用投与 本剤 400～800mg/日 ラパチニブ 1000～1500mg/日	◎
外国 第Ⅰ相	VEG10003	固形癌患者：63例	非盲検 非無作為化	安全性 忍容性 薬物動態 薬力学 有効性	本剤 50～2000mg (1日1回)、 300、400mg (1日2回)、 50、100mg (週3回)	○
外国 第Ⅱ相	VEG20002	悪性軟部腫瘍患者： 142例	非盲検 非無作為化	有効性 安全性	本剤 800mg (1日1回)	◎
外国 第Ⅱ相	VEG102616	腎細胞癌患者：225例	非盲検 単群	有効性 安全性	本剤 800mg (1日1回)	○
外国 第Ⅱ相	VEG113078 ^a	腎細胞癌患者：367例	無作為化 非盲検 並行群間	有効性 安全性	本剤 800mg/日又は スニチニブ 50mg/日 (1日1回)	○
国際共同 第Ⅲ相	VEG110727 (PALETTE)	悪性軟部腫瘍患者： 369例 (日本人 47例含む)	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	有効性 安全性	本剤 800mg 又は プラセボ (1日1回)	◎
外国 第Ⅲ相	VEG105192	腎細胞癌患者：435例	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	有効性 安全性	本剤 800mg/日又は プラセボ (1日1回)	◎
国際共同 第Ⅲ相	VEG10884 ^b (COMPARZ)	腎細胞癌患者：1110例 (日本人 60例含む)	無作為化 非盲検 並行群間	有効性 安全性	本剤 800mg/日又は スニチニブ 50mg/日 (1日1回)	◎
外国 第Ⅲb相	VEG113046 (PISCES)	腎細胞癌患者：168例	無作為化 二重盲検 クロスオーバー ^c	患者選好	本剤 800mg/日及び スニチニブ 50mg/日 (1日1回)	○
外国 非該当	VEG107769	腎細胞癌患者：71例 (VEG105192試験のプラセボ群で進行が認められ、その後に抗悪性腫瘍療法を受けていない腎細胞癌患者)	非盲検 継続投与 単群	有効性 安全性	本剤 800mg (1日1回)	○

<資料区分> ◎：評価資料 ○：参考資料

- VEG10884試験の補足試験であり、VEG10884試験におけるアジア人集団を VEG113078試験として記載する。
- VEG10884試験は治験実施計画書を改訂し、解析対象集団に VEG10884試験の補足試験としてアジア地域で実施された VEG113078試験の被験者を加えた。これらの解析対象集団を VEG10884試験として記載した。
- PS群 [本剤を投与後、スニチニブを投与 (2週間の休薬期間含む) する群] 又は SP群 [スニチニブを投与 (2週間の休薬期間含む) 後、本剤を投与する群]

注) 本剤の承認されている【効能又は効果】【用法及び用量】は以下のとおりである。
 【効能又は効果】悪性軟部腫瘍、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
 【用法及び用量】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。

(2) 臨床薬理試験

1) 国内第 I 相臨床試験 [忍容性試験 ; 反復投与 (VEG109693 試験)]⁶⁾

日本人固形癌患者 30 例を対象に本剤を単独投与 (パート A : 13 例)、又は、本剤とラパチニブを併用投与 (パート B : 17 例) したときの忍容性及び安全性を検討した。

パート A では、本剤 800mg 又は 1000mg の 1 日 1 回経口投与において、用量制限毒性の発現は認められず、最大耐用量には至らなかった。13 例中 6 例 (46%) に Grade 3 以上の有害事象が発現し、主な事象 (2 例以上に発現) は、好中球減少症及び肝機能異常 (各 3 例 : 23%) であった。

パート B では、本剤 400mg + ラパチニブ 1000mg、本剤 800mg + ラパチニブ 1000mg、本剤 400mg + ラパチニブ 1500mg、及び本剤 600mg + ラパチニブ 1250mg の 1 日 1 回経口投与において、用量制限毒性の発現は認められず、最大耐用量には至らなかった。17 例中 11 例 (65%) に Grade 3 以上の有害事象が発現し、主な事象 (2 例以上に発現) は、リパーゼ増加 (4 例 : 24%) 及び高血圧 (3 例 : 18%) であった。

2) 外国第 I 相臨床試験 [忍容性試験 ; 単回・反復投与 (VEG10003 試験)、外国人のデータ]⁷⁾

固形癌患者 63 例を対象に本剤 50~2000mg を 1 日 1 回、50mg 又は 100mg を週 3 回、あるいは 300mg 又は 400mg を週 3 回経口投与したときの忍容性及び安全性を検討した。

4 例に Grade 3 の用量制限毒性が発現した。50mg の 1 日 1 回投与において、1 例に錐体外路系の不随意運動、別の 1 例に小腸の転移病巣からの胃腸出血が発現し、両被験者とも試験を中止した。また、800mg の 1 日 1 回投与において、1 例に尿蛋白及び高血圧、2000mg の 1 日 1 回投与において、1 例に疲労が発現し、両被験者とも本剤を減量して試験を継続した。試験全体では、63 例中 28 例 (44%) に Grade 3 以上の有害事象が発現し、主な事象 (発現率 5% 以上) は、高血圧 (12 例 : 19%) 及び下痢 (3 例 : 5%) であった。

本試験では最大耐用量を推定できなかったが、本剤 800mg/ 日を超える用量では曝露量が頭打ちとなり、トラフ濃度が本剤の薬力学的作用の指標となる 15µg/mL を超えたことから、800mg の 1 日 1 回経口投与が第 II 相臨床試験の検討用量と考えられた。

(3) 用量反応探索試験

「V-5. (2) 臨床薬理試験」の項参照

注) 本剤の承認されている【効能又は効果】【用法及び用量】は以下のとおりである。

【効能又は効果】悪性軟部腫瘍、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

【用法及び用量】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。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

1) 悪性軟部腫瘍

①悪性軟部腫瘍患者を対象とした外国第Ⅱ相臨床試験〔非盲検非対照試験 (VEG20002 試験)、外国人のデータ〕^{8, 9)}

目的：再発又は難治性の悪性軟部腫瘍患者を対象に本剤（製造販売用製剤とは異なる製剤）の有効性及び安全性を腫瘍組織型別（脂肪肉腫、平滑筋肉腫、滑膜肉腫、その他）に評価する。

試験デザイン	多施設共同、非盲検、非無作為化、非対照																																	
実施国	ベルギー、フランス、ハンガリー、オランダ、英国																																	
対象	再発又は難治性の悪性軟部腫瘍患者 142 例																																	
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18 歳以上の患者 ・ 高悪性度又は中悪性度の悪性軟部腫瘍であることが組織診により確認された患者、又は複数の転移巣が存在する場合は細胞診によりその確認が行われた患者 ・ RECIST に基づく測定可能病変を有する患者 ・ 手術又は放射線治療による完治が見込めない再発又は難治性の悪性軟部腫瘍の患者 ・ 過去 6 ヵ月以内に RECIST に従った病勢進行が確認された患者 																																	
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 下記の組織型の悪性軟部腫瘍患者 胎児型横紋筋肉腫、軟骨肉腫、骨肉腫、ユーイング腫瘍／未熟神経外胚葉性腫瘍、消化管間質腫瘍、隆起性皮膚線維肉腫、炎症性筋線維芽細胞肉腫、悪性中皮腫、子宮の中胚葉性混合腫瘍 																																	
試験方法	被験者を診断時の病理組織学的所見に基づき、悪性軟部腫瘍の WHO 分類に従って脂肪肉腫（脱分化型、粘液型 / 円形細胞型、多形型、混合型、その他）、平滑筋肉腫（子宮、皮膚、臓器由来でないもの）、滑膜肉腫及びその他（高悪性度又は中悪性度の悪性軟部腫瘍で組み入れ可能な組織型）の 4 つの組織型に層別し、本剤 800mg（製造販売用製剤とは異なる製剤）を 1 日 1 回、朝食の 1 時間前又は 2 時間後に経口投与し、病勢進行、死亡、許容できない有害事象が認められるまであるいは同意撤回（理由を問わない）まで継続した。																																	
主要評価項目	中央判定による 12 週時の PF 率：その時点の評価が CR、PR または SD であった被験者の割合																																	
副次的評価項目	<p>PFS OS 奏効率 奏効期間 効果発現までの期間 安全性及び忍容性</p>																																	
結果	有効性 〔データカット オフ〕 2010年8月	<p>主要評価項目</p> <p>ITT 集団（138 例）における投与 12 週時の PF 率は以下のとおりであった。この結果から、第Ⅲ相臨床試験の対象集団は、平滑筋肉腫、滑膜肉腫、その他の悪性軟部腫瘍とし、脂肪肉腫は除外された。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>脂肪肉腫 (N=19)</th> <th>平滑筋肉腫 (N=41)</th> <th>滑膜肉腫 (N=37)</th> <th>その他 (N=41)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>12 週時評価</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>CR</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>PR</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>4</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>5</td> <td>16</td> <td>14</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>PF 率 (%) (90%信頼区間)</td> <td>26 (11.0, 47.6)</td> <td>41 (28.4, 55.5)</td> <td>49 (34.3, 63.2)</td> <td>41 (28.4, 55.5)</td> </tr> </tbody> </table>				脂肪肉腫 (N=19)	平滑筋肉腫 (N=41)	滑膜肉腫 (N=37)	その他 (N=41)	12 週時評価					CR	0	0	0	0	PR	0	1	4	1	SD	5	16	14	16	PF 率 (%) (90%信頼区間)	26 (11.0, 47.6)	41 (28.4, 55.5)	49 (34.3, 63.2)	41 (28.4, 55.5)
			脂肪肉腫 (N=19)	平滑筋肉腫 (N=41)	滑膜肉腫 (N=37)	その他 (N=41)																												
12 週時評価																																		
CR	0	0	0	0																														
PR	0	1	4	1																														
SD	5	16	14	16																														
PF 率 (%) (90%信頼区間)	26 (11.0, 47.6)	41 (28.4, 55.5)	49 (34.3, 63.2)	41 (28.4, 55.5)																														
<p>副次的評価項目</p> <p>PFS ITT 集団全体での治験責任医師判定による PFS 中央値は、12.1 週（90%信頼区間：12.0～22.4）であった。 組織型集団別の PFS 中央値は、脂肪肉腫 11.1 週（90%信頼区間：7.1～11.9）、平滑筋肉腫 17.2 週（90%信頼区間：12.0～24.1）、滑膜肉腫 23.4 週（90%信頼区間：11.7～29.3）、その他 14.0 週（90%信頼区間：12.0～36.3）であった。</p> <p>OS ITT 集団全体での OS 中央値は、10.6 ヵ月（90%信頼区間：9.5～11.7）であった。 組織型集団別の OS 中央値は、脂肪肉腫 6.5 ヵ月（90%信頼区間：4.2～19.3）、平滑筋肉腫 11.7 ヵ月（90%信頼区間：10.6～17.6）、滑膜肉腫 10.3 ヵ月（90%信頼区間：7.6～13.2）、その他 9.8 ヵ月（90%信頼区間：7.6～11.3）であった。</p> <p>奏効率 ITT 集団全体における RECIST 基準に基づき治験責任医師により奏効（CR + PR）が確定された被験者は 8 例（全例 PR）で、奏効率は 6%であった。</p> <p>効果発現までの期間及び奏効期間 奏効と判定された 8 例における効果発現までの期間の中央値は 18.0 週（90%信頼区間：12.0～23.9）、奏効期間中央値は 33.6 週（90%信頼区間：24.4～NC）であった。</p>																																		

安全性 [データカット オフ] 2010年8月	副作用は本剤を投与された 142 例中 127 例 (89%) に認められた。 主な副作用は高血圧 (58 例、41%)、皮膚色素減少 (毛髪を含む) (53 例、37%)、疲労 (52 例、37%)、悪心 (51 例、36%)、下痢 (44 例、31%)、嘔吐 (35 例、25%) であった。 重篤な有害事象は、本剤群の 41 例 (肺塞栓症及び気胸各 5 例、腹痛 4 例、下痢、嘔吐、全身健康状態低下、高血圧が各 3 例等) に認められた。 投与中止に至った有害事象は収集されなかった。 死亡に至った有害事象は 10 例に報告された。このうち 5 例の主な死因は病勢進行であり、他の 5 例は有害事象 (播種性血管内凝固、うつ病、腹膜炎、腹膜感染、小腸穿孔、肺炎、傾眠) であった。
----------------------------------	---

②悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 [二重盲検無作為化比較試験 (VEG110727 試験、PALETTE 試験)]^{10, 11)}

目的：治療歴を有する転移性の悪性軟部腫瘍患者を対象に本剤の安全性及び有効性をプラセボと比較検討する。

試験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照															
実施国	フランス、日本、米国、韓国を含む 13カ国															
対象	治療歴を有する転移性の悪性軟部腫瘍患者 369 例 (日本人 47 例含む) 本剤群：246 例 (日本人 31 例含む) プラセボ群：123 例 (日本人 16 例含む)															
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・アントラサイクリン系薬剤を含む前治療中又は前治療後 (進行性病変に対する 4 レジメンまでの全身治療) に病勢進行が確認された転移性の悪性軟部腫瘍を組織診で確認された患者。 ・過去 6ヵ月以内 (術前・術後補助療法のみ) の前治療歴を有する患者では過去 12ヵ月以内に RECIST ver.1.0 に従った病勢進行が確認された患者。 ・線維芽細胞性腫瘍、線維組織球性腫瘍、平滑筋肉腫、悪性グロムス腫瘍、横紋筋肉腫 (多形型又は胞巣型)、血管性腫瘍、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、腎外ラドイド腫瘍、悪性間葉腫、血管周囲性類上皮細胞腫瘍、血管内膜肉腫)、悪性末梢神経鞘腫瘍、分類不能の未分化悪性軟部腫瘍及びその他の組み入れ可能な悪性軟部腫瘍を有する患者。 															
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・下記の組織型の悪性軟部腫瘍患者 脂肪肉腫、横紋筋肉腫 (多形型又は胞巣型を除く)、軟骨肉腫、骨肉腫、ユーイング腫瘍/未熟神経外胚葉性腫瘍、消化管間質腫瘍、隆起性皮膚線維肉腫、炎症性筋線維芽細胞肉腫、悪性中皮腫、子宮の中胚葉性混合性腫瘍 															
試験方法	本剤 800mg の 1 日 1 回経口投与 (本剤群) 又はプラセボ投与 (プラセボ群) のいずれかに無作為に割り付け、病勢進行、死亡、許容できない毒性、同意の撤回 (理由を問わない) のいずれかが発現するまで治験薬を投与															
主要評価項目	独立判定による PFS															
副次的評価項目	OS 組織型集団別の PFS (平滑筋肉腫、滑膜肉腫及びその他の組み入れ可能な組織型) 奏効率 奏効期間 効果発現までの期間 安全性及び忍容性															
結果	<p>有効性 [データカット オフ] 2010年11月 (OSのみ2011年 10月)</p> <p>主要評価項目 全体集団 (369 例) における PFS の中央値は、本剤群で 20.0 週、プラセボ群で 7.0 週であり、本剤群の PFS はプラセボ群と比して有意に延長した (ハザード比：0.35、95%信頼区間：0.26~0.48、$p < 0.001$、両側層別ログランク検定)。 日本人部分集団 (47 例) における PFS の中央値は、本剤群で 24.7 週、プラセボ群で 7.0 週であり、本剤群の PFS はプラセボ群と比して有意に延長した (ハザード比：0.41、95%信頼区間：0.19~0.90、$p=0.002$)。</p> <p>PFS の Kaplan-Meier 曲線 (全体集団、独立判定)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="5">Subjects At Risk</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pazopanib</td> <td>246</td> <td>88</td> <td>25</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>123</td> <td>8</td> <td>1</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Note : 95% confidence interval bands are shown for each treatment</p>	Subjects At Risk					Pazopanib	246	88	25	5	Placebo	123	8	1	
Subjects At Risk																
Pazopanib	246	88	25	5												
Placebo	123	8	1													

	副次的評価項目 OS	<p>全体集団（369例）におけるOSの中央値は、本剤群で12.6ヵ月、プラセボ群で10.7ヵ月であり、事前に規定した有意水準（$p \leq 0.04434$）には至らなかった（ハザード比：0.87、95.57%信頼区間：0.67～1.13、$p=0.256$、両側層別ログランク検定）。</p> <p>日本人部分集団（47例）におけるOSの中央値は、本剤群で15.4ヵ月、プラセボ群で14.9ヵ月であった（ハザード比：0.87、95%信頼区間：0.41～1.83、$p=0.687$）。</p> <p>組織型集団別のPFS（独立判定）</p> <p>平滑筋肉腫（158例）におけるPFSの中央値は、本剤群で20.1週、プラセボ群で8.1週（ハザード比：0.37、$p < 0.001$）、滑膜肉腫（38例）におけるPFSの中央値は、本剤群で17.9週、プラセボ群で4.1週（ハザード比：0.43、$p=0.005$）、その他の組み入れ可能な悪性軟部腫瘍（173例）におけるPFSの中央値は、本剤群で20.1週、プラセボ群で4.3週（ハザード比：0.39、$p < 0.001$）であり、いずれの組織型集団においても本剤群のPFSはプラセボ群と比して有意に延長した。</p> <p>奏効率（独立判定）</p> <p>全体集団（369例）におけるRECIST基準による奏効率（CR + PR）は、本剤群で4%（246例中11例）、プラセボ群で0%（123例中0例）であった。</p> <p>日本人部分集団（47例）における奏効率は、本剤群で3%（31例中1例）、プラセボ群で0%（16例中0例）であった。</p> <p>奏効期間（独立判定）</p> <p>全体集団の本剤群でPRと判定された被験者における奏効期間の中央値は、38.9週間（95%信頼区間：16.7～40.0週間）であった。</p> <p>効果発現までの期間（独立判定）</p> <p>全体集団の本剤群でPRと判定された被験者における効果発現までの期間の中央値は、8.4週間（95%信頼区間：4.7～19.1週間）であった。</p>
安全性 [データカットオフ] 2010年11月		<p>副作用は本剤を投与された240例中（日本人31例を含む）219例（91.3%）に認められた。主な副作用は下痢（130例、54.2%）、疲労（126例、52.5%）、悪心（116例、48.3%）、高血圧（94例、39.2%）、毛髪変色（93例、38.8%）、食欲減退（82例、34.2%）、体重減少（73例、30.4%）であった。</p> <p>重篤な有害事象は、本剤群99例（呼吸困難10例、ALT増加9例、Hb減少8例、AST増加、γ-GTP増加及び気胸各6例、疲労及び左室機能不全各5例、胸水、消化器痛、胸痛、腫瘍疼痛及び嘔吐各4例、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、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）であり、プラセボ群29例（呼吸困難、発熱、腫瘍疼痛各3例、Hb減少、リンパ球百分率*、呼吸不全及び消化器痛各2例）であった。</p> <p>投与中止に至った有害事象は、本剤群48例（呼吸困難、ALT増加及び左室機能不全各4例、嘔吐、疲労及び高血圧各3例、抑うつ気分、悪心、小腸閉塞及び心嚢液貯留各2例等）であり、プラセボ群6例（呼吸困難2例、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）であった。</p> <p>死亡に至った重篤な有害事象は本剤群8例（塞栓症2例、疾患進行、心肺停止、死亡、肺障害、多臓器不全、心嚢液貯留及び肺炎各1例）、プラセボ群6例（呼吸不全2例、疾患進行、呼吸困難、イレウス、限局性浮腫及び敗血症各1例）であった。</p> <p>*：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。</p>

2) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

①根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象とした外国第Ⅲ相臨床試験 [二重盲検無作為化比較試験（VEG105192試験）、外国人のデータ]¹²⁻¹⁴⁾

目的：局所進行性又は転移性腎細胞癌患者における本剤の有効性及び安全性をプラセボと比較する。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照
実施国	アルゼンチン、オーストリア、オーストラリア、ブラジル、チリ、中国、チェコ共和国、エストニア、香港、インド、アイルランド、イタリア、韓国、ラトビア、リトアニア、ニュージーランド、パキスタン、ポーランド、ロシア連邦、スロバキア、チュニジア、英国、ウクライナ
対象	局所進行性又は転移性腎細胞癌患者 435例（本剤群：290例 プラセボ群：145例）
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・18歳以上の患者 ・サイトカインによる全身治療歴がない、又は1レジメンのサイトカイン治療歴を有する進行性腎細胞癌（Ⅳ期）の患者で、組織学的に淡明細胞型又は淡明細胞型優位である。 ・ベースライン時点でRECISTに基づく測定可能な病変を有する。 ・十分な臓器機能を有し、ECOG PSが0又は1である。

試験方法	被験者を3種類の因子 [サイトカインによる治療歴：あり/なし、ベースラインの ECOG PS : 0/1、腎摘除歴：あり/なし] により層別し、本剤 800mg 群又はプラセボ群のいずれかに2:1の割合で中央で無作為化し、本剤 800mg の1日1回経口投与 (本剤群) 又はプラセボ投与 (プラセボ群) のいずれかに無作為に割り付け、病勢進行、死亡、許容できない毒性、同意の撤回 (理由を問わない) のいずれかが発現するまで治療薬を投与																		
主要評価項目	PFS																		
副次的評価項目	OS サイトカインによる治療歴の有無による PFS の比較 奏効率 CR + PR + 6か月間 SD 率 安全性等																		
結果	<p>有効性 [データカットオフ] PFS最終解析: OS中間解析: 2008年5月 OS最終解析: 2010年3月</p> <p>主要評価項目 独立判定による PFS の中央値は本剤群で 9.2ヵ月 (95%信頼区間: 7.4 ~ 12.9)、プラセボ群で 4.2ヵ月 (95%信頼区間: 2.8~4.2) であり、本剤群の PFS はプラセボ群と比して有意に延長した (ハザード比: 0.46、95%信頼区間: 0.34 ~ 0.62、$p < 0.0000001$、片側層別ログランク検定)。</p> <div data-bbox="571 622 1310 1061" data-label="Figure"> <table border="1" data-bbox="571 1019 756 1061"> <thead> <tr> <th>Subjects At Risk</th> <th>0</th> <th>5</th> <th>10</th> <th>15</th> <th>20</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pazopanib</td> <td>290</td> <td>159</td> <td>76</td> <td>29</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>145</td> <td>38</td> <td>14</td> <td>2</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> </div> <p>副次的評価項目 OS の中間解析 OS の中間解析は 176 例が死亡した時点で行った。本剤群で 21.1ヵ月、プラセボ群では 18.7ヵ月であった (ハザード比: 0.73、95%信頼区間: 0.53~1.00、99.16%信頼区間: 0.47~1.12、片側検定 $p=0.020$)。しかし、あらかじめ定めた中間解析の O'Brien-Fleming 有意水準 (優越性: 片側 $p \leq 0.004$、無益性: 片側 $p > 0.201$) には達しておらず、その差は有意ではなかった。</p> <p>OS の最終解析 両群ともに、最終 OS の中央値は中間解析時から延長し、本剤群で 21.1ヵ月から 22.9ヵ月、プラセボ群で 18.7ヵ月から 20.5ヵ月に延長した。最終 OS に関して本剤群とプラセボ群で統計学的有意差は認められなかった (ハザード比: 0.91、95%信頼区間: 0.71 ~ 1.16、$p=0.224$、片側層別ログランク検定)。</p> <p>抗腫瘍効果 第1回データカットオフ時 (2008年5月) に解析された抗腫瘍効果は、独立判定、治験責任医師による判定のいずれにおいても、本剤群における奏効率はプラセボ群に比べて有意に高かった (独立判定: 30%対3%、$p < 0.001$、治験責任医師による判定: 36%対6%、$p < 0.001$)。未治療の被験者、サイトカインによる治療歴を有する被験者のいずれにおいても、奏効率は同様であった (それぞれ 32%及び 29%)。 本剤群の奏効期間中央値は 58.7 週 (95%信頼区間: 52.1~68.1 週、独立判定)、効果発現までの期間の中央値は 11.9 週 (95%信頼区間: 9.4~12.3 週、独立判定) であった。</p> <p>前治療の有無による PFS の比較 未治療の被験者、サイトカインによる治療歴を有する被験者のいずれにおいても、PFS はプラセボ群に比べて本剤群で大きく延長した。未治療の被験者では、PFS 中央値は本剤群で 11.1ヵ月、プラセボ群で 2.8ヵ月であり、ハザード比は 0.40 (95%信頼区間: 0.27~0.60、$p < 0.0000001$、独立判定) であった。サイトカインによる治療歴を有する被験者では、PFS 中央値は本剤群で 7.4ヵ月、プラセボ群で 4.2ヵ月であり、ハザード比は 0.54 (95%信頼区間: 0.35~0.84、$p=0.0002560$、独立判定) であった。</p>	Subjects At Risk	0	5	10	15	20	Pazopanib	290	159	76	29	6	Placebo	145	38	14	2	0
Subjects At Risk	0	5	10	15	20														
Pazopanib	290	159	76	29	6														
Placebo	145	38	14	2	0														

安全性 [データカット オフ] 2010年3月	副作用は本剤を投与された 290 例中 257 例 (89%) に認められた。主な副作用は下痢 (44%)、高血圧 (37%)、毛髪変色 (37%) であった。 重篤な有害事象は本剤群 76 例 (下痢、呼吸困難及び貧血各 6 例、嘔吐及び喀血各 4 例、胸水、肝毒性及び心筋梗塞各 3 例等) であり、プラセボ群 28 例 (貧血 4 例、呼吸困難 3 例、嘔吐、上気道感染、脱水、無力症、急性腎不全及び大腿骨折各 2 例等) であった。 投与中止に至った有害事象は本剤群 47 例 (下痢 6 例、ALT 増加及び蛋白尿各 4 例、無力症、肝毒性、心筋梗塞各 3 例等) であり、プラセボ群 7 例 (APTT 延長、無力症、疲労、肝機能異常、骨痛、病的骨折、痙攣、貧血各 1 例) であった。 死亡に至った有害事象は本剤群 13 例 (喀血及び肝機能異常各 2 例等)、プラセボ 4 例 (急性肺水腫、無力症、突然死及び下気道感染各 1 例) であった。
----------------------------------	---

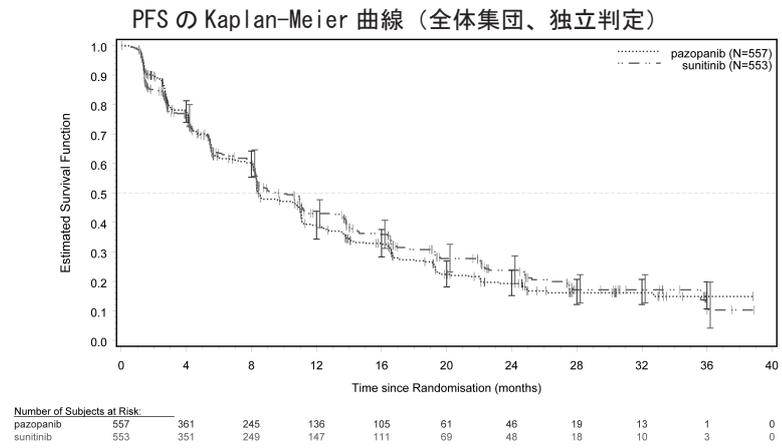
②根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 [非盲検無作為化比較試験 (VEG108844 試験、COMPARZ 試験)]^{15, 16)}

目的：局所進行性又は転移性腎細胞癌患者を対象に本剤の治療効果をスニチニブと比較検討する。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検、並行群間
実施国	ドイツ、アイルランド、イタリア、オランダ、スペイン、スウェーデン、英国、中国、日本、韓国、台湾、カナダ、米国、オーストラリア
対象	局所進行性又は転移性腎細胞癌患者 1110 例 (日本人 60 例含む) 本剤群：557 例 (日本人 29 例含む) スニチニブ群：553 例 (日本人 31 例含む) 注) 本試験に準じてアジア (中国、韓国及び台湾) で実施された第Ⅱ相臨床試験の被験者 183 例 (本剤群 93 例、スニチニブ群 90 例) を含む。 組織学的分類では有効性解析対象 1110 例のうち 1031 例 (92.9%) が淡明細胞型であった。
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・淡明細胞型の腎細胞癌と診断された患者 ・進行性又は転移性腎細胞癌の全身治療 [IL-2、IFN α、化学療法、ベバシズマブ、mTOR 阻害薬、スニチニブ、ソラフェニブ又はその他の VEGF 阻害薬] の治療歴がない患者 ・局所進行性 (根治的外科手術又は放射線療法が不可能な癌と定義) 又は転移性腎細胞癌 [American Joint Committee on Cancer (AJCC) 病期分類でⅣ期の腎細胞癌に相当] の患者 ・RECIST ver.1.0 に基づく測定可能病変を有する患者 ・KPS が 70 以上の患者 ・治験実施計画書で定義された臓器機能の基準を満たす患者
主な除外基準	<p>他の癌の既往歴がある患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・中枢神経系 (CNS) 転移の既往がある患者 ・コントロール不良な高血圧 (収縮期血圧が 150mmHg 以上又は拡張期血圧が 90mmHg 以上の場合) である患者 ・過去 12ヵ月間に下記の心血管系病態・処置の既往がある患者 <ol style="list-style-type: none"> 1) 心臓の血管形成術又はステント植込み術 2) 心筋梗塞 3) 不安定狭心症 4) 冠動脈バイパス移植術 5) 症候性の末梢血管疾患 6) ニューヨーク心臓協会 (NYHA) 機能分類でクラスⅢ又はⅣのうっ血性心不全 ・過去 12ヵ月間に一過性脳虚血発作を含む脳血管発作の既往がある患者 ・過去 6ヵ月間の肺塞栓症歴又は未治療の深部静脈血栓症歴がある患者 ・気管支内病変又は肺の大血管への腫瘍浸潤が認められる患者 ・被験者の安全性、同意取得又は試験指示遵守の妨げとなりうる重篤又は不安定な既存の内科病態、精神科病態又はその他の病態がある患者 ・VEGF 又は VEGF 受容体を標的とする治験薬又は既承認薬 (ベバシズマブ、スニチニブ、ソラフェニブ等)、あるいは mTOR 阻害薬 (テムシロリムス、エベロリムス等) を使用したことがある患者
試験方法	被験者は、非盲検下にて本剤 800mg を 1 日 1 回連続で経口投与する群又はスニチニブ 50mg を 1 日 1 回 4 週間経口投与後 2 週間の休薬の 6 週間を 1 サイクルとして投与する群のいずれかに 1 : 1 で無作為に割り付けられ、病勢進行、死亡、許容できない毒性の発現又は同意撤回のいずれかまで治験薬を投与した。
主要評価項目	PFS
副次的評価項目	OS 奏効率 効果発現までの期間及び奏効期間 健康に関する QOL 及び腎細胞癌の症状 安全性等

結果 有効性
[データカット
オフ]
2012年5月

主要評価項目
独立判定による PFS の中央値は、本剤群で 8.4 ヵ月（95%信頼区間：8.3～10.9）、スニチニブ群で 9.5 ヵ月（95%信頼区間：8.3～11.1）であり、事前に規定した本剤群のスニチニブ群に対する非劣性の判断基準（ハザード比の 95% 信頼区間の上限値が 1.25 を下回る）を満たした（ハザード比：1.0466、95% 信頼区間：0.8982～1.2195）。



独立判定による日本人の PFS の中央値は、本剤群で 8.3 ヵ月（95%信頼区間：4.2～16.6）、スニチニブ群で 11.2 ヵ月（95%信頼区間：6.6～21.9）であり、ハザード比は 1.2479（95% 信頼区間：0.6397～2.4344）であった。

副次的評価項目

OS
OS の中央値は本剤群で 28.4 ヵ月（95%信頼区間：26.2～35.6）、スニチニブ群で 29.3 ヵ月（95% 信頼区間：25.3～32.5）であり、ハザード比は 0.908（95% 信頼区間：0.762～1.082、 $p=0.275$ 、両側層別ログランク検定）であった。
日本人での OS はデータカットオフ時点での死亡例は本剤群で 12 例（41%）、スニチニブ群で 12 例（39%）であり、OS の中央値は推定できなかった。OS のハザード比は 1.192（95% 信頼区間：0.534～2.661、 $p=0.666$ ）であった。

抗腫瘍効果の解析
独立判定による奏効率は、スニチニブ群より本剤群の方が高く（本剤群 31%、スニチニブ群 25%）、その差は 6% で統計学的に有意であった（ $p=0.032$ 、Fisher の直接確率検定）。日本人の独立判定による奏効率は、本剤群で 31%、スニチニブ群で 23% であった。

効果発現までの期間
独立判定による効果発現までの期間の中央値は、本剤群で 11.9 週（95%信頼区間：11.3～12.1）、スニチニブ群で 17.4 週（95%信頼区間：12.7～18.0）であった。

奏効期間
奏効期間（CR 又は PR が最初に確認された日から進行又は死亡までの期間）の中央値は、独立判定、治験責任医師判定いずれも 1 年超であった。独立判定による奏効期間の中央値は、本剤群で 13.8 ヵ月（95%信頼区間：12.2～16.4）、スニチニブ群で 18.0 ヵ月（95%信頼区間：14.3～22.1）であった。

QOL
投与開始後最初の 6 ヵ月間では、QOL の 14 項目中 11 項目において、ベースラインからの変化量に関して、本剤群とスニチニブ群で統計学的に有意な差が認められた。事前に規定した QOL の一次評価項目である FKSI-19 の TSE 及び FACIT-F の全体スコアを含め、これらはすべて本剤群の方が良好な結果であった。6 ヵ月間における両群の QOL スコアの差は、報告されている MID に達していなかった。

FKSI
いずれの投与群でも、FKSI-19 の総スコアの平均値は投与開始後最初の 6 ヵ月間に悪化がみられた。数値的には、投与開始後最初の 6 ヵ月間でスニチニブ群のスコアの方が悪化した（ベースラインからの調整済み変化量は、本剤群で -5.1、スニチニブ群で -6.5 であった）。平均変化量の群間差は 1.41 で統計学的に有意であり（ $p=0.018$ ）、本剤群の方が良好であった。しかし、報告されている MID 5.0 よりは低かった。

FACIT-F
本剤群及びスニチニブ群の平均疲労スコアは、投与開始以降の 6 ヵ月間にベースラインからの悪化がみられた。疲労スコアは、本剤群と比較してスニチニブ群の方が悪化した。ベースラインからの調整済み平均変化スコアは、本剤群で -4.7、スニチニブ群で -7.0 であった。平均変化スコアの群間差は統計学的に有意であり、本剤群の方が良好であった（ $p < 0.001$ ）。FACIT-F の総スコアを解析した結果、本剤群とスニチニブ群の全般的な疲労スコアの差は 2.3 であり、統計学的に有意であった（ $p < 0.001$ ）。報告されている FACIT-F の MID は 3.0 であった。

<p>安全性 [データカット オフ] 2012年5月</p>	<p>副作用は本剤を投与された 554 例中（日本人 29 例を含む）538 例（97%）に認められた。主な副作用は下痢（321 例、58%）、疲労（273 例、49%）、高血圧（240 例、43%）、悪心（223 例、40%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（159 例、29%）であった。</p> <p>重篤な有害事象は本剤群 230 例（ALT 増加 35 例、AST 増加 17 例、肺塞栓症、脱水、肝毒性及び貧血各 8 例、リパーゼ増加、嘔吐及び肝機能異常各 7 例、肝酵素上昇、悪心、呼吸困難及び高血圧各 6 例等）であり、スニチニブ群 224 例（血小板減少症 24 例、発熱 14 例、疲労 12 例、胸水及び脱水各 11 例、下痢 10 例、血小板数減少、貧血及び急性腎不全各 9 例、ALT 増加、嘔吐及び呼吸困難各 8 例、悪心、肺塞栓症、低ナトリウム血症、好中球減少症及び高血圧各 7 例、鼻出血及び背部痛各 6 例等）であった。</p> <p>投与中止に至った有害事象は本剤群 135 例（ALT 増加 19 例、蛋白尿 13 例、AST 増加 10 例、疲労 7 例、肝毒性 6 例等）であり、スニチニブ群 112 例（疲労 13 例、下痢及び蛋白尿各 6 例等）であった。</p> <p>死亡に至った有害事象は本剤群 13 例（呼吸不全 2 例等）、スニチニブ群 19 例（呼吸不全、慢性閉塞性肺疾患及び腸閉塞各 2 例等）であった。</p>
--	---

2) 安全性試験

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

肝機能障害患者における最大耐用量検討[外国第 I 相臨床試験(NCI-8063 試験)、外国人のデータ]^{17, 18)}

肝機能障害患者 98 例（肝機能正常者 23 例、軽度肝機能低下者 23 例、中等度肝機能低下者 20 例、重度肝機能低下者 32 例）に本剤を 1 日 1 回反復経口投与したときの安全性及び薬物動態について評価した（安全性解析対象例 97 例）。400mg コホートの中重度肝機能障害患者 2/4 例で用量制限毒性（Grade 4 の AST 増加 1 例、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、中等度以上の肝機能障害患者での最大耐用量は 200mg であった（「VII-10. 特定の背景を有する患者」の項参照）。

肝機能障害患者での用量制限毒性

投与量 (mg)	肝機能			
	正常	軽度低下	中等度低下	重度低下
100	—	—	—	1/6 例 ・ビリルビン増加 (Grade 4)
200	—	—	1/12 例 ・ビリルビン増加 (Grade 3)	1/11 例 ・下痢 (Grade 3)
400	—	1/6 例 ・AST 増加 (Grade 4)	2/4 例 ・AST 増加 (Grade 4) ・AST 増加 (Grade 4)、 ALT 増加 (Grade 4)、 ビリルビン増加 (Grade 3)	—
800	0/18 例	1/13 例 ・胃出血 (Grade 5)	—	—

用量制限毒性が評価できなかった 27 例は記載を省略

注) 本剤の承認されている【効能又は効果】【用法及び用量】は以下のとおりである。
【効能又は効果】 悪性軟部腫瘍、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
【用法及び用量】 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。

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査
(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、
製造販売後データベース調査、
製造販売後臨床試験の内容

腎細胞癌患者を対象とした使用成績調査：実施

腎細胞癌患者における使用実態下での安全性及び有効性を検討する。

承認条件として実施した試験の概要は、「V-5. (6) 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要」の項参照

- 2) 承認条件として
実施予定の内容
又は実施した
調査・試験の
概要

悪性軟部腫瘍患者を対象とした使用成績調査（全例調査）：実施

悪性軟部腫瘍患者における使用実態下での安全性及び有効性を検討する。

「I-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項」の項参照

(7) その他

特になし

VI. 薬効薬理に関する項目

VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

マルチキナーゼ阻害薬

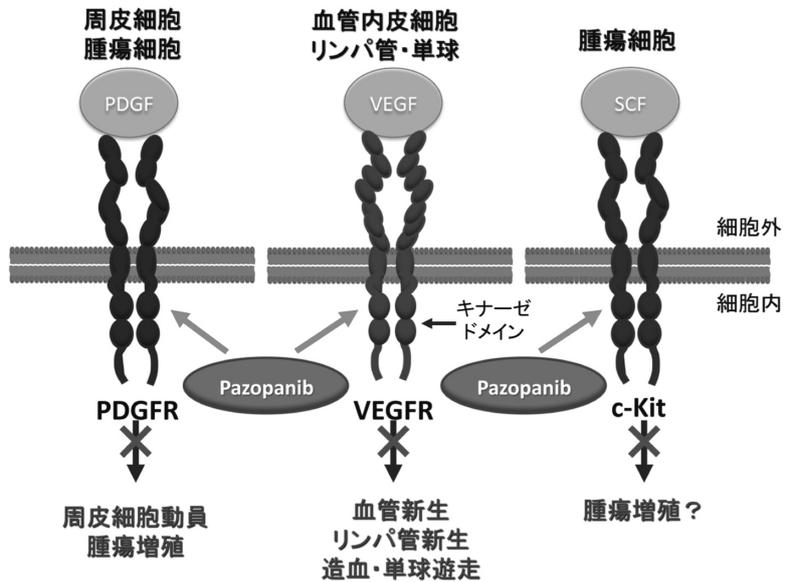
注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

VI-2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

パゾパニブは主に VEGFR-1、2、3、PDGFR- α 、 β 及び c-Kit に対して阻害作用を示す経口のマルチキナーゼ阻害薬である。パゾパニブは VEGFR 及び PDGFR の活性化を阻害し、悪性軟部腫瘍及び腎細胞癌の増殖に関わる血管新生を阻害することにより、腫瘍増殖を抑制すると考えられる。また、一部の悪性軟部腫瘍に対しては血管新生阻害作用を介さない直接的な腫瘍増殖抑制作用により抗腫瘍効果を発現する可能性も考えられる。

パゾパニブの作用機序¹⁹⁾



(2) 薬効を裏付ける
試験成績

1) *In vitro*における作用

①VEGFR、PDGFR、c-Kit 及び FGFR に対する阻害作用²⁰⁾

ヒト VEGFR-1、2 及び 3 にそれぞれの基質ペプチド存在下でパゾパニブを添加して、リン酸化された基質量を定量してパゾパニブのキナーゼ阻害活性を算出した結果、VEGFR-1、2 及び 3 に対して濃度依存的な阻害作用を示し、その IC₅₀ はそれぞれ 10、30 及び 47nM であった (試験 1)。

また、VEGFR-1 及び 2 を含む 7 種類のキナーゼに対する IC₅₀ を算出した結果、パゾパニブは PDGFR- α 及び β 、c-Kit 並びに FGFR-1 及び 3 に対しても阻害作用を示し、その IC₅₀ はそれぞれ 71、84、80、140 及び 130nM であった (試験 2)。

VEGFR、PDGFR、c-Kit 及び FGFR に対する阻害作用

酵素	試験 1 ^{#1}	試験 2 ^{#2}
	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)
VEGFR-1	10 (n=3)	13
VEGFR-2	30 (n=3)	12
VEGFR-3	47 (n=2) ^{#3}	—
PDGFR- α	—	71
PDGFR- β	—	84
c-Kit	—	80
FGFR-1	—	140
FGFR-3	—	130

—: 実施せず、

1: 平均値、# 2: n=1 (duplicate)、# 3: 個別値は 51 及び 43nM

方法:

試験 1: ヒト VEGFR-1、2 及び 3 にそれぞれの基質ペプチド存在下でパゾパニブを添加して室温で 3 時間反応させたのち、リン酸化された基質量を定量してパゾパニブのキナーゼ阻害活性を算出した。

試験 2: VEGFR-1 及び 2 を含む 7 種類のキナーゼのヒト組換え蛋白質に γ -³³P-ATP 及びそれぞれの基質ペプチドの存在下でパゾパニブを添加し、30°C で 80 分間反応させた。未反応の γ -³³P-ATP を除去したのち、基質ペプチドへ取り込まれた放射能を測定し、各種キナーゼに対する IC₅₀ を算出した。

②細胞増殖抑制作用

i) HUVEC の増殖に対する阻害作用²⁰⁾

パゾパニブは VEGF 及び bFGF 刺激による HUVEC の増殖をいずれも抑制し、その IC₅₀ はそれぞれ約 21 及び 721nM であったことから、VEGF 刺激による HUVEC の増殖に対して選択的な抑制作用を示した。また、HFF の増殖に対する抑制作用は弱く (IC₅₀=1012.3nM)、VEGF 刺激による HUVEC の増殖に対する抑制作用と比較して約 1/50 であった。

VEGF 又は bFGF 刺激による HUVEC の増殖に対する抑制作用

細胞	IC ₅₀ (nM)	選択性 ^{#1}
HUVEC (VEGF 刺激)	21.3 ± 4.5	—
HUVEC (bFGF 刺激)	720.9 ± 239.5	33.84
HFF (コントロール)	1012.3 ± 153.3	47.53

平均値 ± 標準誤差 (n=5~15)

1: VEGF 刺激による HUVEC 増殖における IC₅₀ に対する各 IC₅₀ の比

方法:

HUVEC にパゾパニブ (0.0015nM ~ 3 μ M) を添加し、30 分後に VEGF 又は bFGF を添加して 48 時間培養したのち、BrdU を添加してさらに 22 時間培養した。また、HFF にパゾパニブ (0.0015~30 μ M) を添加して 72 時間培養したのち、BrdU を添加してさらに 18 時間培養した。細胞への BrdU 取り込み量を ELISA 法で測定し、それを指標に細胞増殖に及ぼす影響を検討した。

ii) 各種ヒト腫瘍細胞株の増殖に対する抑制作用

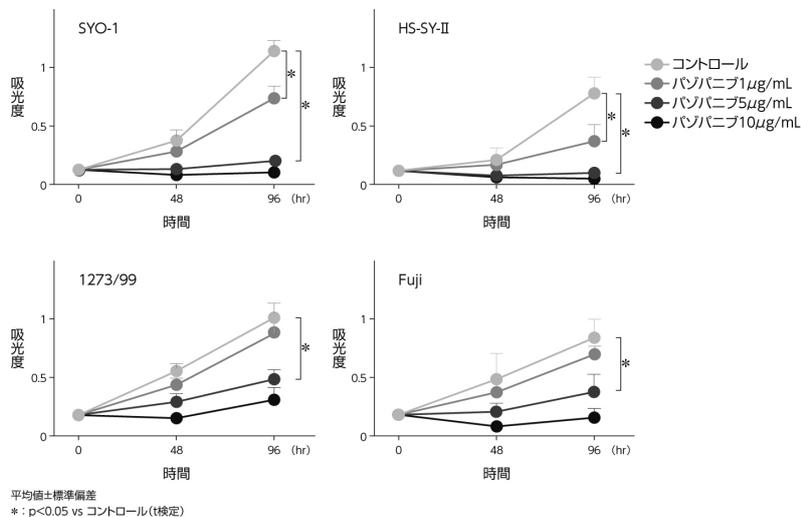
281 種類のヒト腫瘍細胞株のパネルにパゾパニブ (0.00032~10 μ M) を添加して 72 時間培養したのち、DAPI 染色法を用いて核を蛍光染色し、蛍光強度を指標として細胞数を測定した。なお、培養する細胞株の密度を高及び低細胞密度とする 2 種類の条件下で検討し、それぞれ増殖抑制作用の IC₅₀ を算出した。その結果、多くの腫瘍細胞に対して、パゾパニブは 10 μ M まで明らかな増殖抑制作用を示さなかった。

一方、悪性軟部腫瘍細胞株である A204 (横紋筋肉腫) を含む 7 種類の腫瘍細胞に対しては増殖抑制作用を示し、GDM-1 (急性骨髄性白血病)、ARH-77 (メラノーマ)、NCI-H716 (結腸癌)、G402 (腎平滑筋芽細胞腫)、CGTH-W-1 (甲状腺癌)、A204 (横紋筋肉腫) 及び CML-T1 (慢性骨髄性白血病) の増殖に対する阻害作用の IC₅₀ は、それぞれ高細胞密度の条件下では 0.094、0.037、0.20、0.19、0.21、0.26 及び 0.61 μ M であり、低細胞密度の条件下では 0.0010、0.13、0.18、0.19、0.24、0.27 及び 0.79 μ M であった。しかしながら、高細胞密度の培養条件下において、その他の 17 種類における各種ヒト悪性軟部腫瘍細胞株の増殖に対する抑制作用は弱く、IC₅₀ は 4.8~10 μ M 超であった。同様に、低細胞密度の培養条件下においても、その他の 17 種類における各種ヒト悪性軟部腫瘍細胞株の増殖に対する抑制作用は弱く、IC₅₀ は 4.6~10 μ M 超であった。

iii) 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 細胞株における細胞増殖抑制作用²¹⁾

パゾパニブはヒト滑膜肉腫由来 SYO-1 細胞株、HS-SY-II 細胞株、1273/99 細胞株及び Fuji 細胞株に対して細胞増殖抑制作用を示した。

ヒト滑膜肉腫由来細胞株に対する細胞増殖抑制作用 (*in vitro*)



方法：

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 細胞株にパゾパニブ (0、1、5、10 μ g/mL) を添加して 96 時間反応させたのち、クリスタルバイオレットで染色した。550nm の波長における吸光度を測定し、それを指標に細胞増殖に及ぼす影響を検討した。

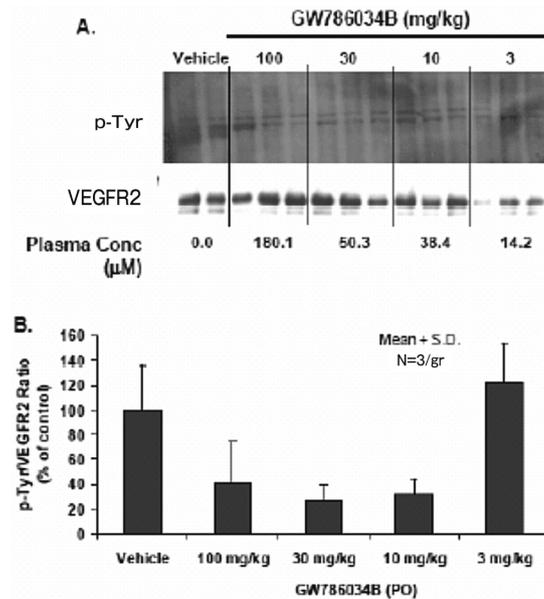
2) *In vivo*における作用

① VEGFR-2 チロシンリン酸化阻害作用²⁰⁾

雌 Swiss Nude マウスにパゾパニブ (3、10、30、100mg/kg) を単回経口投与し、投与2時間後に VEGFR に対するリガンドの1種である VEGF₁₂₁ (15 μ g/匹) を静脈内投与した。その結果、VEGFR-2 のチロシンリン酸化を阻害した。3、10、30 及び 100mg/kg 群の単回経口投与2時間後の血漿中未変化体濃度は、それぞれ、14.2、38.4、50.3 及び 180.1 μ M であった。

マウスの肺における VEGF₁₂₁ 誘発 VEGFR-2 チロシンリン酸化に対する阻害作用の用量依存性

A: ウェスタンブロットの代表例 (用量依存性)、B: ウェスタンブロット解析の定量結果



平均値 \pm 標準偏差 (n=3)

Vehicle: 媒体 (0.5% HPMC-0.1% Tween 80 溶液)

パゾパニブの経口投与後2時間のデータ

方法:

雌 Swiss Nude マウスにパゾパニブ (3、10、30、100mg/kg) を単回経口投与し、投与2時間後に VEGF₁₂₁ (15 μ g/匹) を静脈内投与した。それぞれの静脈内投与の5分後に血液採取及び肺の摘出を行った。肺組織を可溶化し、抗 Flk-1 抗体を用いた免疫沈降法により VEGFR-2 を精製した。ウェスタンブロット解析を行い、抗チロシンリン酸化抗体を用いてリン酸化 VEGFR-2 を検出した。また、血漿中未変化体濃度を LC-MS/MS 法により測定した。

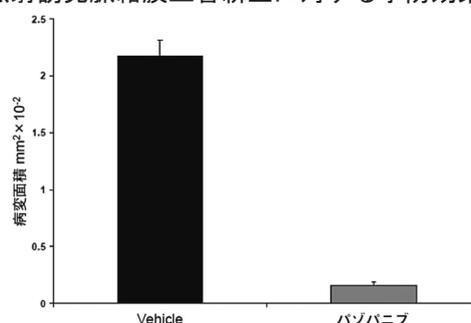
②血管新生阻害作用

i) マウスのレーザー誘発脈絡膜血管新生モデルにおける血管新生阻害作用²⁰⁾

【予防効果】

パゾパニブをレーザー照射の当日から 200mg/kg/ 日を 13 日間経口投与することにより、レーザー照射による病変面積の増加を有意 (Kruskal-Wallis tests、 $p < 0.0001$) に抑制した (媒体群に対する抑制率は 92.6%)。

マウスのレーザー照射誘発脈絡膜血管新生に対する予防効果



平均値±標準誤差 (n=8~10)

Vehicle: 媒体 (0.5% HPMC-0.1% Tween 80 溶液)

パゾパニブの用量: 200mg/kg/ 日

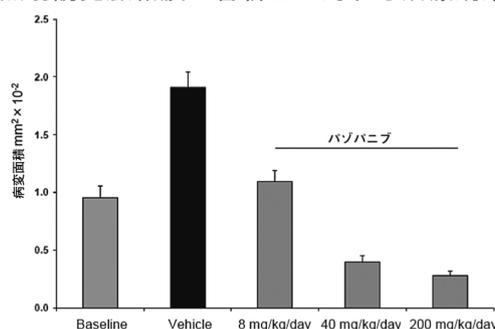
方法:

C57BL/6J マウスの網膜にレーザーを照射し (クリプトンレーザー光凝固術)、14 日後に蛍光ラベルしたデキストランを灌流して、血管新生による脈絡膜の病変面積を測定した。試験 1 では、予防効果を検討するために、レーザー照射の当日からパゾパニブ (200mg/kg/ 日) を 1 日 2 回 13 日間経口投与した。

【治療効果】

パゾパニブをレーザー照射 7 日後から 7 日間経口投与 (8、40 及び 200mg/kg/ 日) することにより、レーザー照射による病変面積を用量依存的かつ有意 (Kruskal-Wallis tests、 $p < 0.001$) に縮小させ、媒体群に対する抑制率はそれぞれ 42.6、79.1 及び 85.4%であった。

マウスのレーザー照射誘発脈絡膜血管新生に対する治療効果



平均値±標準誤差 (n=6~9)

Baseline: レーザー照射 7 日後の病変面積

Vehicle: 媒体 (0.5% HPMC-0.1% Tween 80 溶液)

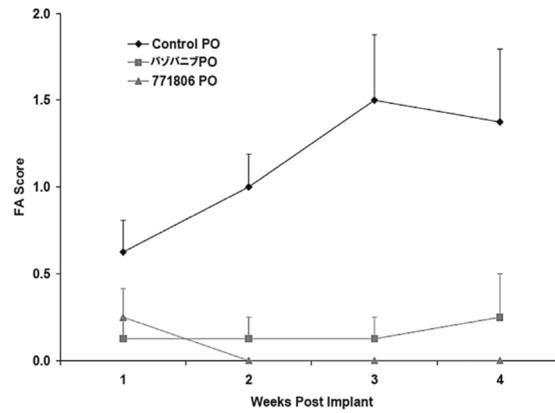
方法:

C57BL/6J マウスの網膜にレーザーを照射し (クリプトンレーザー光凝固術)、14 日後に蛍光ラベルしたデキストランを灌流して、血管新生による脈絡膜の病変面積を測定した。試験 2 では、治療的な病変の縮小効果を検討するために、パゾパニブ (8、40 又は 200mg/kg/ 日) をレーザー照射 7 日後から 1 日 2 回 7 日間経口投与した。

ii) ウサギの VEGF/bFGF ペレットモデルにおける血管新生阻害作用

パゾパニブ 40mg/kg/ 日を 1 日 2 回 26 日間経口投与することにより、血管新生の指標である FA スコアの上昇を抑制し、血管新生阻害作用を示した。

ウサギの VEGF/bFGF ペレットモデルにおける血管新生阻害作用



平均値±標準誤差 (n=8)

Control : 媒体 (0.5% HPMC-0.1% Tween 80 溶液)

FA score : 蛍光眼底血管造影スコア

方法 :

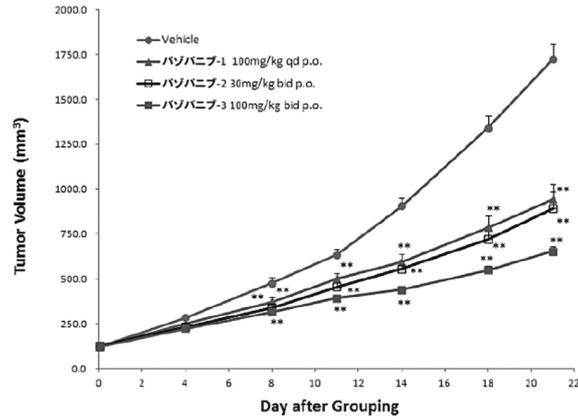
雄 Dutch belted ウサギの脈絡膜上腔 (脈絡膜及び強膜の間に手術により作製した間隙) に VEGF/bFGF を含有するハイドロンペレットを移植し、その 48 時間後からパゾパニブ (40mg/kg/ 日) 及び類縁物質の 1 種である GW771806 (40mg/kg/ 日) を 1 日 2 回 26 日間経口投与した。ペレットの移植 4 週間後まで 1 週間に 1 回、蛍光眼底血管造影 (FA) を行い、血管新生の程度をスコア化して評価した。

③悪性軟部腫瘍に対する腫瘍増殖抑制作用

i) SW-872 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ける腫瘍増殖抑制作用²²⁾

パゾパニブを 100mg/kg を 1 日 1 回、又は 30 及び 100mg/kg を 1 日 2 回 21 日間経口投与することにより、腫瘍の増殖を有意に抑制した。

SW-872 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ける腫瘍増殖抑制作用



平均値±標準誤差 (n=10)

** : p < 0.01 vs 媒体群 (Dunnett 多重比較検定)

Vehicle : 媒体 (0.5% HPMC-0.1% Tween 80 溶液)

qd : 1 日 1 回投与、bid : 1 日 2 回投与

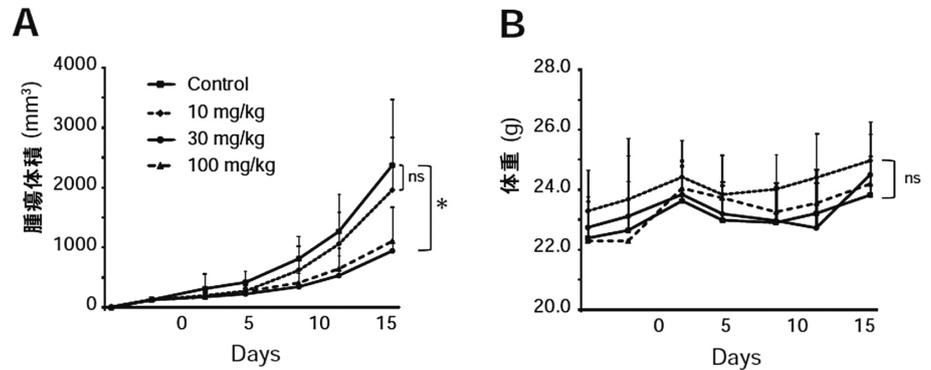
方法 :

SW-872 ヒト脂肪肉腫細胞株の懸濁液を雄 SCID マウスの皮下に移植し、その 13 日後に (腫瘍が定着して一定の大きさに増殖したのち)、パゾパニブの 100mg/kg を 1 日 1 回、又は 30 及び 100mg/kg を 1 日 2 回 21 日間経口投与した。腫瘍の長径と短径を週に 2 回測定し、腫瘍体積 (長径×短径²×0.5) を算出した。また、週に 2 回体重を測定した。

ii) SYO-1 ヒト滑膜肉腫細胞株を用いたマウス異種移植モデルにおける腫瘍増殖抑制作用²¹⁾

パゾパニブを 30 及び 100mg/kg を 1 日 2 回 14 日間経口投与することにより、腫瘍の増殖を有意に抑制した。一方、体重に対してパゾパニブ投与による有意な影響は認められなかった。

SYO-1 ヒト滑膜肉腫細胞株を用いたマウス異種移植モデルにおける腫瘍増殖抑制作用 (A) 及び体重への影響 (B)



平均値±標準偏差 (n=8)

* : p < 0.05 vs 媒体群 (Dunnett 多重比較検定)

Control : 媒体 (0.5% HPMC-0.1% Tween 80 溶液)

方法 :

SYO-1 ヒト滑膜肉腫細胞株の懸濁液を雄 BALB/c Sle-nu/nu 免疫不全マウスの皮下に移植し、その 18 日後に (腫瘍が定着して一定の大きさに増殖したのち)、パゾパニブの 10、30 及び 100mg/kg を 1 日 2 回 14 日間経口投与した。腫瘍の長径と短径を週に 2 回測定し、腫瘍体積 (長径×短径²×0.5) を算出した。また、週に 2 回体重を測定した。

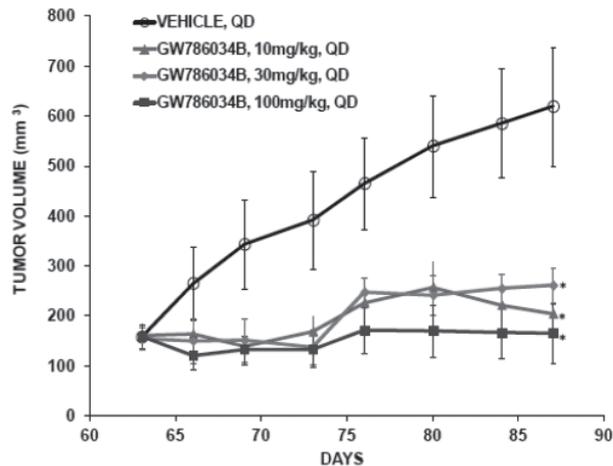
④腎細胞癌に対する腫瘍増殖抑制作用²³⁾

パゾパニブは経口投与によりヒト腎細胞癌由来 Caki-2、ACHN 又は A498 細胞株を用いたマウス異種移植モデルにおいて統計学的に有意に腫瘍増殖を抑制した。また、786-O 細胞株を用いたマウス異種移植モデルにおいて、統計学的な有意差は認められなかったものの増殖抑制傾向を示した。Caki-1 細胞株を用いたマウス異種移植モデルでは、本薬による腫瘍増殖抑制作用は認められなかった。なお、いずれの細胞株移植モデルにおいても体重に有意な影響を及ぼさなかった。以下に、代表例として Caki-2 及び ACHN 細胞株に対する腫瘍増殖抑制作用の結果を示す。

i) ヒト腎細胞癌由来 Caki-2 細胞株を用いたマウス異種移植モデルにおける腫瘍増殖抑制作用²³⁾

パゾパニブは 10、30 又は 100mg/kg を 1 日 1 回 24 日間経口投与することにより、腫瘍の増殖を抑制した。10、30 及び 100mg/kg における最終投与後の抑制率はそれぞれ 90、77 及び 99% であり、いずれも統計学的に有意な抑制作用が認められた (それぞれ p 値は 0.00189、0.00415 及び 0.00383)。

ヒト腎細胞癌由来 Caki-2 細胞株を用いたマウス異種移植モデルにおける腫瘍増殖抑制作用



平均値±標準誤差 (n=8)

* : p < 0.05 vs 媒体群 (不等分散 2 標本 (independent group) t-検定)

Vehicle : 媒体 (0.5% HPMC-0.1% Tween 80 溶液)

QD : 1 日 1 回投与

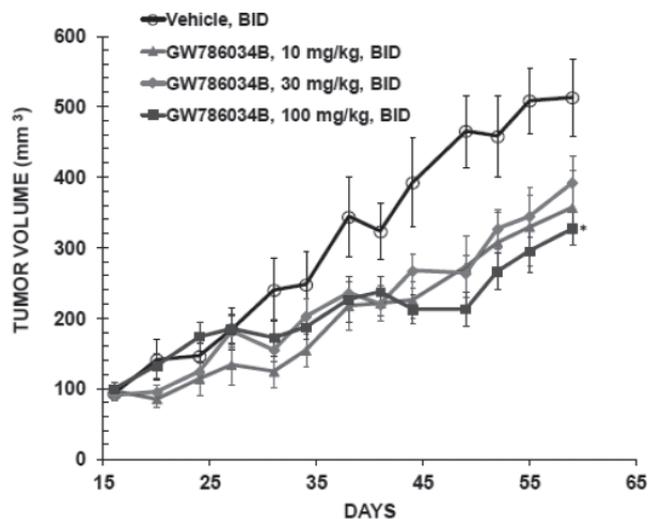
方法 :

ヒト腎細胞癌由来 Caki-2 細胞株の懸濁液を雌 CB-17 SCID マウスの皮下に移植し、その 63 日後に (腫瘍が定着して 100~250mm³ の大きさに増殖したのち)、パゾパニブ (10、30 又は 100mg/kg) を 1 日 1 回 24 日間経口投与した。腫瘍の長径と短径を週 2 回測定し、腫瘍体積 (長径×短径²×0.5) を算出した。また、週 2 回体重を測定した。パゾパニブの最終投与日に、媒体群に対する腫瘍増殖抑制率を算出した。最終測定時の腫瘍体積について、不等分散 2 標本 (independent group) t-検定法により、媒体群と各群との間で統計解析を行い、危険率 (p 値) が 0.05 未満の場合を有意差ありと判断した。

ii) ヒト腎細胞癌由来 ACHN 細胞株を用いたマウス異種移植モデルにおける腫瘍増殖抑制作用²³⁾

パゾパニブは 10、30 又は 100mg/kg を 1 日 2 回 46 日間経口投与することにより、腫瘍の増殖を抑制した。10、30 及び 100mg/kg の 1 日 2 回投与における最終投与後の抑制率はそれぞれ 38、28 及び 46%であった。10、30 及び 100mg/kg 群の p 値はそれぞれ 0.0730、0.1275 及び 0.0117 であり、100mg/kg 群で統計学的に有意 (p < 0.05) な抑制作用が認められた。

ヒト腎細胞癌由来 ACHN 細胞株を用いたマウス異種移植モデルにおける腫瘍増殖抑制作用



平均値 ± 標準誤差 (n=8)

* : p < 0.05 vs 媒体群 (不等分散 2 標本 (independent group) t-検定)

Vehicle : 媒体 (0.5% HPMC-0.1% Tween 80 溶液)

BID : 1 日 2 回投与

方法 :

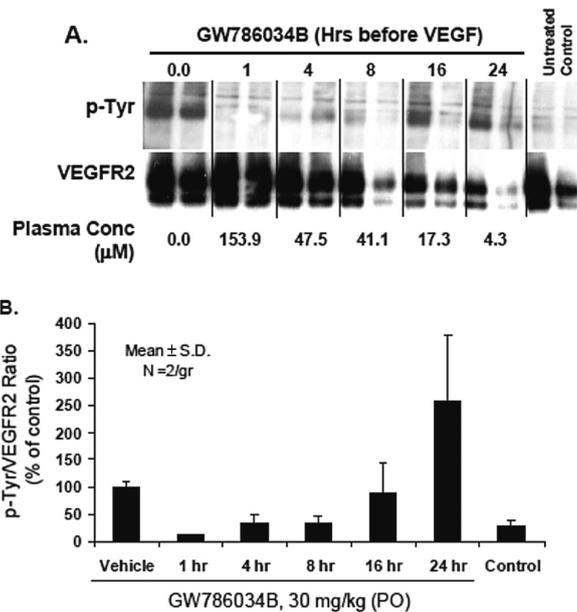
ヒト腎細胞癌由来 ACHN 細胞株の懸濁液を雌 Swiss Nude マウスの皮下に移植し、その 16 日後に (腫瘍が定着して 100~250mm³ の大きさに増殖したのち)、パゾパニブ (10、30 又は 100mg/kg) を 1 日 2 回 46 日間経口投与した。i) と同様の方法で腫瘍体積及び体重を週 2 回測定した。パゾパニブの最終投与日に、媒体群に対する腫瘍増殖抑制率を算出し、最終測定時の腫瘍体積について、i) と同様の方法で統計解析を行った。

(3) 作用発現時間・持続時間

*In vivo*における VEGFR-2 チロシンリン酸化阻害作用²⁰⁾

雌 Swiss Nude マウスにパゾパニブ (30mg/kg) を単回経口投与し、投与 1、4、8、16 及び 24 時間後に VEGF₁₂₁ (15µg/匹) を静脈内投与した。その結果、VEGFR-2 のチロシンリン酸化阻害作用は投与 8 時間後まで持続し、投与 1、4、8、16 及び 24 時間後の血漿中未変化体濃度はそれぞれ 153.9、47.5、41.1、17.3 及び 4.3µM であった。

マウスの肺における VEGF₁₂₁ 誘発 VEGFR-2 チロシンリン酸化に対する阻害作用の持続性



A : ウェスタンブロットの代表例 (作用持続性)、

B : ウェスタンブロット解析の定量結果

平均値±標準偏差 (n=2)

Vehicle : 媒体 (0.5% HPMC-0.1% Tween 80 溶液)

方法 :

雌 Swiss Nude マウスにパゾパニブ (30mg/kg) を単回経口投与し、投与 1、4、8、16 及び 24 時間後に VEGF₁₂₁ (15µg/匹) を静脈内投与した。それぞれの静脈内投与の 5 分後に血液採取及び肺の摘出を行った。肺組織を可溶化し、抗 Flk-1 抗体を用いた免疫沈降法により VEGFR-2 を精製した。ウェスタンブロット解析を行い、抗チロシンリン酸化抗体を用いてリン酸化 VEGFR-2 を検出した。また、血漿中未変化体濃度を LC-MS/MS 法により測定した。

VII. 薬物動態に関する項目

VII-1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

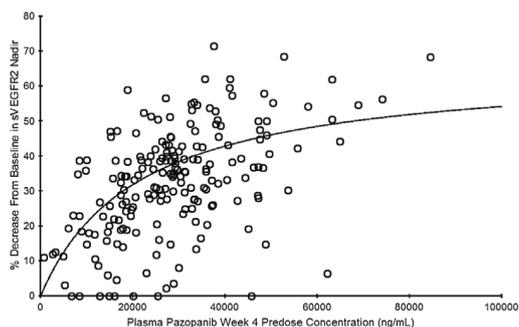
外国人のデータ²⁴⁾

外国人癌患者で血漿中 sVEGFR-2 濃度に低下が確認されたことから、各被験者での血漿中 sVEGFR-2 の最低値を特定し、投与前からのベースラインの変化率 (% ΔsVEGFR-2) を算出した。なお、% ΔsVEGFR-2 と血漿中パゾパニブ濃度との関係は、以下の式で評価した。

$$\% \Delta sVEGFR-2 = E_{\max} \times C_{\tau} / (EC_{50} + C_{\tau})$$

sVEGFR-2 濃度の最低値に対するベースラインからの最大変化率を E_{\max} とした際に C_{τ} は 4 週目来院時の投与前の血漿中パゾパニブ濃度を、 EC_{50} は sVEGFR-2 濃度の最低値に対するベースラインからの最大 50% 変化率である C_{τ} を示す。血漿中パゾパニブ濃度と sVEGFR-2 濃度の最低値の変化率を比較した E_{\max} モデルに対する適合度を示す。その結果、血漿中 sVEGFR-2 濃度の減少の EC_{50} は約 21.3 μg/mL と考えられた ($E_{\max}=65.6\%$ 、 EC_{50} の CV% =25.4%)。

外国人癌患者における投与 4 週目の投与前の血漿中パゾパニブ濃度と sVEGFR-2 濃度の最低値のベースラインからの変化率 (E_{\max} モデルの適合度) (白丸：実測値、実線： E_{\max} モデルでの予測値)



(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 日本人固形癌患者を対象とした反復投与試験 (VEG109693 試験)⁶⁾

固形癌患者 13 例に本剤を 1 日 1 回反復経口投与したときの薬物動態パラメータは表のとおりであった。本剤の投与量と 1 日目の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ との間に、用量比例性は認められなかった。また、本剤の血漿中からの消失は緩やかであり、反復投与で蓄積性を示すと考えられた。

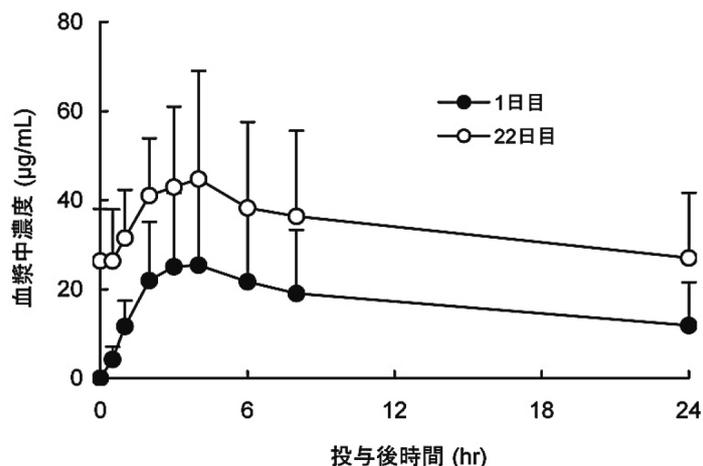
日本人固形癌患者に本剤を単回及び反復経口投与したときの血漿中パゾパニブの薬物動態パラメータ

パラメータ	400/800mg (N=3)		800mg (N=7)		1000mg (N=3)	
	1 日目	22 日目	1 日目	22 日目	1 日目	22 日目
C _{max} (µg/mL)	25.1 (34.0%)	55.8 (35.2%)	22.9 (69.5%)	40.6 (47.7%)	21.3 (118.1%)	53.9 (55.4%)
t _{max} (hr)	4.00 (3.00-23.72)	2.50 (2.00-3.00)	2.98 (1.97-5.95)	2.52 (1.92-3.97)	3.00 (2.97-3.00)	4.00 (3.00-4.05)
AUC ₀₋₂₄ (µg · hr/mL)	402 (17.7%)	962 (46.3%)	325 (76.7%)	677 (45.5%)	305 (128.6%)	759 (63.8%)
t _{1/2} (hr)	28.4 (35.9%)	40.1 (67.2%)	42.5 (31.6%)	37.8 (47.2%)	33.0 (23.8%)	21.4 (60.7%)
C ₂₄ (µg/mL)	14.8 (12.7%)	34.6 (47.2%)	9.1 (90.1%)	22.0 (48.4%)	8.5 (139.6%)	21.1 (80.5%)

幾何平均値 (CVb%)、t_{max} : 中央値 (範囲)

400/800mg : 1 日目に 400mg を投与し、2 日目以降は 800mg を投与

日本人固形癌患者に本剤 800mg を単回及び反復経口投与したときの血漿中パゾパニブ濃度推移 (平均値 + 標準偏差、n=7)



注) 本剤の承認されている【用法及び用量】は以下のとおりである。
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。

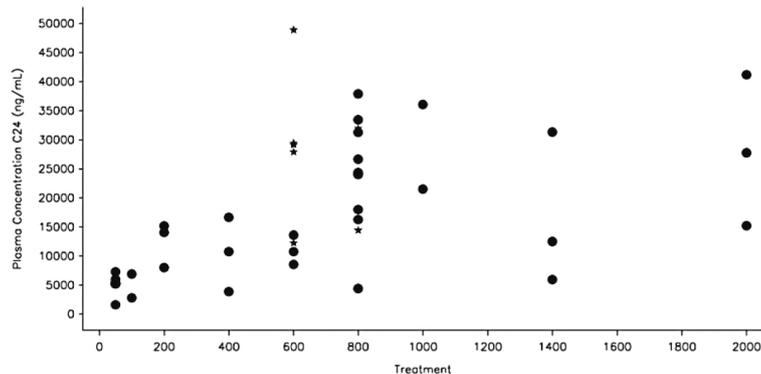
2) 外国人固形癌患者における単回及び反復投与試験 (VEG10003 試験)⁷⁾

外国人固形癌患者 63 例を対象に 50~2000mg を単回及び 1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中パゾパニブの薬物動態について検討した。

単回投与後の血漿中パゾパニブ濃度は、いずれの患者でも測定可能であり、 t_{max} (中央値) は 2.0~4.0 時間であった。 C_{max} 及び AUC_{0-24} (曝露量) は投与量増加に伴いおおむね増加した。 C_{max} 及び AUC_{0-24} の最高値 (平均値) は 2000mg の 1 日 1 回投与群でみられたものの、1 日目の C_{max} 及び AUC_{0-24} (平均値) は投与量増加の割合を下回った。 $t_{1/2}$ (平均値) は 18.1~52.3 時間、800mg の 1 日 1 回投与群の $t_{1/2}$ (平均値) は 30.9 時間であった。

反復投与 22 日目の AUC_{0-24} (平均値) は単回投与時の約 1.2~4.0 倍であった。また、800mg 以上の用量を 1 日 1 回反復投与したときの定常状態におけるパゾパニブの曝露量は、投与量増加に伴う増加がみられなかった。さらに、300 又は 400mg を 1 日 2 回反復投与したときの C_{max} は同程度であり、薬物動態に明らかな時間依存的な変化はみられなかった。

外国人固形癌患者に 50~2000mg を経口投与したときの投与 22 日目の血漿中パゾパニブの C_{24} (● : 1 日 1 回投与、★ : 1 日 2 回投与)



個別値

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

外国人のデータ (VEG10005 試験)^{25, 26)}

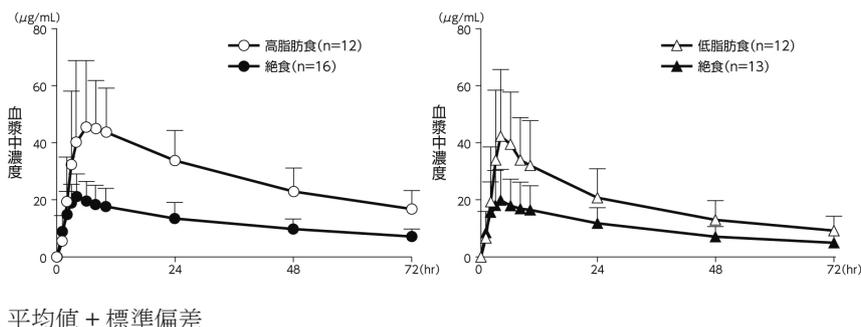
固形癌患者 35 例を対象に本剤 800mg を絶食下、高脂肪食 (脂質 : 食事の総カロリーの約 50%) 又は低脂肪食 (脂質 : 食事の総カロリーの約 5%) とともにそれぞれ単回経口投与し、薬物動態に及ぼす食事の影響について検討した。

パゾパニブを高脂肪食又は低脂肪食とともにそれぞれ単回経口投与したときの血漿中パゾパニブ濃度は絶食下よりも高い濃度で推移した。高脂肪食摂食後の AUC は絶食下の約 2.3 倍に、低脂肪食摂食後では約 1.9 倍に増加した。また、 C_{max} も摂食で約 2.1 倍に増加した。高脂肪食摂食後の t_{max} は絶食下に比べて約 3 時間延長したものの、低脂肪食摂食後の t_{max} には影響がみられず、 $t_{1/2}$ は摂食で変化しなかった。

以上のことから、癌患者に本剤 800mg を食事とともに単回経口投与するときには絶食下と比べて曝露量が増加すると考えられた。したがって、本剤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られた。

注) 本剤の承認されている【用法及び用量】は以下のとおりである。
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。

外国人固形癌患者に本剤 800mg を絶食下、高脂肪食又は低脂肪食とともにそれぞれ単回経口投与したときの血漿中パゾパニブ濃度推移



外国人固形癌患者に本剤 800mg を絶食下、高脂肪食又は低脂肪食とともにそれぞれ単回経口投与したときの血漿中パゾパニブの薬物動態パラメータ

投与順序	投与	例数 (N)	Cmax (µg/mL)	tmax (hr)	AUC ₀₋₂₄ (µg·hr/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-t} (µg·hr/mL)
高脂肪 (AB/BA)	絶食下	16	22.5 ^{#1} (40.8%)	4.00 ^{#1} (2.0~10.0)	367 ^{#1} (39.5%)	30.4 ^{#2} (10.8%)	735 ^{#1} (47.5%)
	高脂肪食	12	48.1 ^{#1} (50.9%)	6.04 ^{#1} (4.0~24.0)	803 ^{#1} (53.2%)	33.1 ^{#2} (8.4%)	1844 ^{#1} (47.6%)
低脂肪 (AC/CA)	絶食下	13	18.5 ^{#1} (80.3%)	4.00 ^{#1} (2.0~23.8)	292 ^{#1} (77.2%)	29.4 ^{#3} (25.1%)	609 ^{#1} (76.0%)
	低脂肪食	12	38.8 ^{#1} (74.6%)	6.00 ^{#1} (3.0~6.4)	566 ^{#1} (72.5%)	28.4 ^{#4} (23.0%)	1118 ^{#1} (64.2%)

幾何平均値 (CVb%)、tmax : 中央値 (範囲)、AUC_{0-t} の t_{last} は投与後 72 時間とした。

A= 本剤 800mg/ 絶食下、B= 本剤 800mg/ 高脂肪食、C= 本剤 800mg/ 低脂肪食

AB/BA= 高脂肪食と絶食下の投与からなる投与順序；AC/CA= 低脂肪食と絶食下の投与からなる投与順序

1 : n=12、# 2 : n=3、# 3 : n=6、# 4 : n=7

外国人固形癌患者に本剤 800mg を単回経口投与したときの血漿中パゾパニブの薬物動態に及ぼす食事の影響 (解析結果)

パラメータ	例数 (N)	比較 (被験投与/対照投与)	幾何最小二乗平均値の比	90% CI
AUC _{0-t}	11	B : A	2.34	1.64, 3.35
	11	C : A	1.92	1.24, 2.98
Cmax	12	B : A	2.08	1.51, 2.87
	12	C : A	2.10	1.51, 2.91
tmax	12	B : A	3.00 ^{#1}	0.02, 6.00
	12	C : A	0.06 ^{#1}	-1.00, 1.22

A= 本剤 800mg/ 絶食下、B= 本剤 800mg/ 高脂肪食、C= 本剤 800mg/ 低脂肪食

1 : 中央値の差

2) 併用薬の影響

In vitro 試験で、本剤の代謝には主にチトクローム P450 (CYP) 3A4が、一部 CYP1A2及び2C8が関与することから、CYP3A4阻害剤及び誘導剤は本剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性がある。また、本剤は CYP (2B6、2C8、2E1及び3A4)、UGT1A1及び OATP1B1を阻害し、P-糖蛋白質 (Pgp) 及び BCRP の基質であった。

併用注意 (併用に注意すること)

プロトンポンプ阻害剤 (エソメプラゾール等)、CYP3A4阻害剤 (ケトコナゾール等、グレープフルーツ (ジュース))、CYP3A4誘導剤 (カルバマゼピン、フェニトイン等)、パクリタキセル、ラパチニブ、シンバスタチン、抗不整脈薬 (キニジン、プロカインアミド、ジソピラミド等)、QT 間隔を延長させる可能性のある薬剤 (クラリスロマイシン、イミプラミン、ピモジド等)

(「Ⅷ-7. 相互作用」の項参照)

各種 CYP 酵素に及ぼす影響^{27, 28)}

外国人固形癌患者24例に、ミダゾラム3mg (CYP3A4の基質) を1及び23日目に経口投与、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र्फアン30mg (CYP2D6の基質) 及びワルファリン10mg (CYP2C9の基質) のカクテルを2及び24日目に投与し、6日目よりパゾパニブ800mg を1日1回反復経口投与したとき、パゾパニブはカフェイン (CYP1A2の基質)、ワルファリン (CYP2C9の基質) 及びオメプラゾール (CYP2C19の基質) の薬物動態に意義のある影響を及ぼさなかった。一方、本剤はミダゾラム (CYP3A4の基質) の AUC 及び Cmax を約30%増加させ、デキストロメトर्फアン (CYP2D6の基質) を経口投与後の尿中デキストロメトर्फアン/デキストロメトर्फアン比を33~64%増加させた (「VIII-7. 相互作用」の項参照)。

VII-2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

健康成人及び癌患者 408 例のデータ (外国第 I 相臨床試験 5 試験, 第 II 相臨床試験 2 試験, 及び第 III 相臨床試験 1 試験を併合) を用いて、母集団薬物動態解析を実施した。一次吸収速度及び一次消失速度を組み入れた 1-コンパートメントモデルを最終モデルとし、薬物動態パラメータの推定及び共変量の検討を行った。また、固形癌患者を対象とした外国第 I 相臨床試験における各患者での血漿中濃度-時間プロファイルから、パゾパニブのクリアランス及び分布容積を算出した。

(2) 吸収速度定数

外国人のデータ²⁹⁾

母集団薬物動態解析により推定された吸収速度定数は、 0.581h^{-1} であった。

(3) 消失速度定数

外国人のデータ²⁹⁾

母集団薬物動態解析により推定された消失速度定数は、 0.022h^{-1} であった。

(4) クリアランス

外国人のデータ³⁰⁾

外国人固形癌患者 3 例に承認用法・用量 (1 日 1 回経口 800mg) とは異なるパゾパニブ 5mg を単回静脈内投与したときの薬物動態を検討した結果、クリアランスは、それぞれ 0.206、0.246 及び 0.347L/hr であった。

(5) 分布容積

外国人のデータ³⁰⁾

外国人固形癌患者 3 例に承認用法・用量 (1 日 1 回経口 800mg) とは異なるパゾパニブ 5mg を単回静脈内投与したときの薬物動態を検討した結果、定常状態における分布容積は、それぞれ 11.1、9.15 及び 13.1L であった。

(6) その他

特になし

VII-3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

母集団薬物動態解析²⁹⁾には、一次吸収速度および一次消失速度を組み入れた 1-コンパートメントモデルを用いた。解析には NONMEM version VI を使用した。

注) 本剤の承認されている【用法及び用量】は以下のとおりである。
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。

(2) パラメータ変動 要因

外国第 I 相臨床試験 (VEG10003、VEG10005、VEG10006、VEG10007 及び MD1103367 試験)、外国第 II 相臨床試験 (VEG102616 及び VEG20006 試験) 並びに外国第 III 相臨床試験 (VEG105192 試験) より得られた健康成人及び癌患者を含む 408 例のデータを用い、母集団薬物動態解析を行った。被験者は、男性 258 例、女性 150 例、人種は白人 325 例、アジア人 67 例、黒人 10 例、その他 6 例、年齢中央値は 59 歳 (範囲 23 ~ 81 歳)、体重中央値 76.7kg (範囲 38.7 ~ 147kg)、ベースラインのクレアチニンクリアランス中央値 76.1mL/min (範囲 30.8 ~ 150mL/min) であった。

経口投与後のパゾパニブのみかけのクリアランス (CL/F) は 0.997L/hr、V/F は 45.0L と推定された。共変量を検討した結果、ベースラインの ECOG スコア、ラパチニブ併用投与の有無、胃内 pH を上昇させる薬剤の併用の有無及びパゾパニブの錠型、パゾパニブの用量 (400 又は 800mg)、摂食の有無により、パゾパニブの薬物動態に対する有意な影響が認められた。

- ・ 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、パゾパニブのクリアランスが約 18% 高いことが推定された。
- ・ ラパチニブとの併用によりパゾパニブのクリアランスは 36% 低下すると推定された。
- ・ 胃内 pH を上昇させる薬剤との併用により、パゾパニブのバイオアベイラビリティを 39% 増加することが推定された。
- ・ パゾパニブの 400mg 錠*の吸収速度定数が 100mg* および 500mg 錠* に比べて高いと推定されたが、400mg 錠と 100mg および 500mg 錠のバイオアベイラビリティに差はみられなかった。
- ・ 800mg 投与時と比較して、400mg 投与時ではパゾパニブのバイオアベイラビリティは 40% 高値を示すことが推定された。
- ・ 絶食下投与と比較して、食後投与ではパゾパニブのバイオアベイラビリティが 2.6 倍に増加すると推定された。

年齢、体重、人種及び性別はパゾパニブの薬物動態の有意な予測因子ではないことが示された。クレアチニンクリアランスを指標とする腎機能もパゾパニブのクリアランスには影響を及ぼさなかった²⁹⁾。

*臨床試験で使用された経口製剤であり、国内未承認

VII-4. 吸収

1) バイオアベイラビリティ

外国人のデータ (VEG10004 試験)^{30, 31)}

外国人固形癌患者 3 例を対象に ¹⁴C-標識体 400mg を単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは、それぞれ 13.5、21.4 及び 38.9% であった (パゾパニブの 5mg 単回静脈内投与をもとに算出した)。

2) 吸収部位

消化管

3) 吸収率

外国人のデータ (VEG10004 試験)³⁰⁾

外国人固形癌患者 3 例に ¹⁴C-標識体 400mg を単回経口投与したとき、投与量の平均 67% が未変化体として糞中に排泄されたことから、経口吸収率は約 33% と推定された。

4) 腸肝循環

該当資料なし

注) 本剤の承認されている【用法及び用量】は以下のとおりである。
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。

VII-5. 分布

(1) 血液－脳関門 通過性

該当資料なし

〈参考〉動物データ

有色ラットに ^{14}C -標識体 10mg/kg を単回経口投与したとき、放射能は中枢へ移行したが、血液中よりも低かった。

(2) 血液－胎盤関門 通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への 移行性

外国人のデータ (VEG10004 試験)³⁰⁾

固形癌患者 3 例に ^{14}C -標識体 400mg を単回経口投与したときの放射能の血液／血漿比は 0.59～0.93 と血球移行性は低かった。

〈参考〉動物データ

有色ラットに ^{14}C -標識体 10mg/kg を単回経口投与したときの放射能は広く組織に分布し、消化管内容物で最も高く、次いで雄では胆汁、肝臓、肺、副腎、腎臓、ブドウ膜、褐色脂肪、心臓、膀胱、髄膜及び小腸の順であり、雌では髄膜、ブドウ膜、血液、肝臓、副腎、肺及び大動脈の順であった。消化管内容物を除き組織中放射能は血液より低かった。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 日後には放射能は定量下限（それぞれ 0.044 及び 0.037 $\mu\text{g eq./g}$ ）未満であった。

(6) 血漿蛋白結合率

本剤（10～100 $\mu\text{g/mL}$ ）のヒト血漿蛋白結合率は *in vitro* で 99% 超であった³²⁾。また、本剤は主に血清アルブミン（99% 超）及び α_1 -酸性糖蛋白質（96% 超）に結合すると考えられた³³⁾。

VII-6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝 経路

外国人のデータ (VEG10004 試験)³⁰⁾

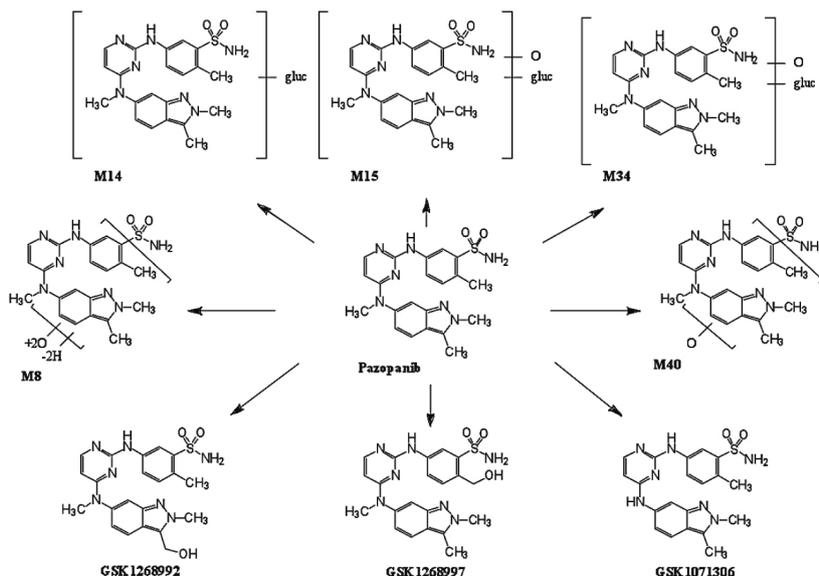
外国人固形癌患者 3 例に ^{14}C -標識体 400mg を単回経口投与したときの血漿中主成分は未変化体であり、その他に GSK1268992、GSK1268997 及び GSK1071306 が検出されたものの、いずれも血漿中放射能の 10% 未満であった。

〈参考〉*In vitro* データ

パゾパニブとヒト肝ミクロソーム及びヒト肝細胞をインキュベートしたときのクロマトグラム上では未変化体のピークが最も大きく、その他に代謝物として一酸化体（GSK1268992 及び GSK1268997）、二酸化体、カルボン酸体（M8）、脱メチル体（GSK1071306）、一酸化体のグルクロン酸抱合体（M15）、カルボン酸体のグルクロン酸抱合体及び未同定の成分（1 種類）が検出された (*in vitro*)。

注）本剤の承認されている【用法及び用量】は以下のとおりである。
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。

本剤の推定代謝経路



- (2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率
- (3) 初回通過効果の有無及びその割合

In vitro 試験で、本剤の一部は酸化的に代謝され、この代謝には主に CYP3A4 が、一部 CYP1A2 及び CYP2C8 が関与する³⁴⁾。

外国人のデータ (VEG10004 試験)³⁰⁾

外国人固形癌患者 3 例を対象に ¹⁴C-標識体 400mg を単回経口投与したときの吸収、分布、代謝及び排泄について検討した。経口投与後、放射能は血液中に比較的速やかに移行し、被験者番号 1 及び 3 の血漿中パゾパニブの AUC_{0-∞} は、血漿中放射能の約 84% と 91% であった。以上のことから、固形癌患者で吸収後のパゾパニブは、ほとんど代謝されず、初回通過代謝の影響は小さいと考えられた。

外国人固形癌患者に ¹⁴C-標識体 400mg を単回経口投与したときの血漿中パゾパニブ、血液及び血漿中放射能の薬物動態パラメータ

測定対象	患者番号	Cmax (µg/mL)	tmax (hr)	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	AUC _{0-t} (µg·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
血漿中パゾパニブ	1	12.5	10	582	531	51.1
	2	—	—	—	—	45.8
	3	7.2	4	259	253	36.7
血液中放射能	1	10.2	10	495	386	41.9
	2	10.6	3	—	—	—
	3	5.5	4	208	148	26.3
血漿中放射能	1	15.4	8	691	607	37.0
	2	—	—	—	—	—
	3	7.6	4	285	235	30.2

個別値、—: 算出せず、血液及び血漿中放射能: Cmax (µg eq./mL)、AUC (µg eq.·hr/mL)

- (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

1) 日本人固形癌患者を対象とした反復投与試験 (VEG109693 試験)⁶⁾

日本人固形癌患者 13 例を対象に本剤 800mg 並びに、承認用量とは異なる 400 及び 1000mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき未変化体及びその代謝物である GSK1071306、GSK1268992、GSK1268997 及び脱メチル体である GW700201 の薬物動態について検討した。血漿中には、主に未変化体が検出された。代謝

注) 本剤の承認されている【用法及び用量】は以下のとおりである。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。

物である脱メチル体及び一酸化体なども検出されたが、本剤及びその4種の代謝物の濃度は、いずれも個体間のばらつきが大きく、未変化体に対する割合はいずれも5%未満であった。

日本人固形癌患者に本剤を反復経口投与後の本剤及びその代謝物のAUC₀₋₂₄ (µg・hr/mL) 及び未変化体に対する割合 (%)

投与群	日	本剤	GSK1071306	GSK1268992	GSK1268997	GW700201
400/800mg (N=3)	1日目	402	5.6 (1.4%)	14.3 (3.6%)	10.1 (2.5%)	ND
	22日目	962	13.0 (1.4%)	38.5 (4.0%)	24.8 (2.57%)	ND
1000mg (N=3)	1日目	325	5.5 (1.7%)	15.6 (4.8%)	12.2 (3.8%)	2.1 (0.6%)
	22日目	677	10.2 (1.5%)	33.8 (5.0%)	19.1 (2.8%)	3.7 (0.6%)
1000mg (N=3)	1日目	305	5.1 (1.7%)	11.6 (3.8%)	6.8 (2.23%)	ND
	22日目	759	12.8 (1.7%)	32.9 (4.3%)	17.2 (2.3%)	ND

幾何平均値及び未変化体に対する割合 (%), ND: 検出されず

2) 外国人のデータ (VEG10005 試験、VEG10007 試験)³⁵⁾

外国人固形癌患者に本剤 800mg を単回 (VEG10005 試験) 及び反復投与 (VEG10007 試験) したときの未変化体及びその代謝物である GSK1071306、GSK1268992、GSK1268997 及び脱メチル体である GW700201 の薬物動態について検討した。

単回及び反復投与後の代謝物の曝露量は、いずれも未変化体の曝露量の6%以下であった。また、未変化体及び代謝物の蓄積性は、いずれも同程度であり、反復投与後の代謝物の薬物動態に時間依存的な変化はみられなかった。また、GSK1268997 は VEGF 刺激による HUVEC の増殖を未変化体と同程度に抑制するが、800mg を単回及び反復経口投与後の GSK1268997 の曝露量は未変化体の5%以下であり、その他の3種の代謝物の活性は未変化体の約 1/18~1/10 であった。

外国人固形癌患者に本剤 800mg を単回及び反復投与したときの未変化体及び代謝物の薬物動態パラメータ

分析対象	Cmax (µg/mL)		AUC _{0-t} (µg hr/mL)	
	単回投与	反復投与	単回投与	反復投与
パゾパニブ	20.4 (16.0, 25.9)	58.1 (49.5, 68.3)	669 (526.3, 851.4)	1037 (879, 1225)
GSK1071306	0.233 (0.188, 0.289)	0.716 (0.551, 0.931)	6.16 (4.08, 9.31)	13.9 (10.7, 18.1)
GSK1268992	0.691 (0.535, 0.892)	3.07 (2.58, 3.65)	26.6 (20.6, 34.3)	58.8 (48.1, 71.8)
GSK1268997	0.706 (0.512, 0.975)	2.22 (1.78, 2.77)	10.9 (7.47, 15.9)	30.3 (23.0, 40.0)
GW700201	0.187 (0.144, 0.243)	0.465 (0.373, 0.581)	4.84 (2.54, 9.24)	8.94 (6.98, 11.4)

幾何平均値 (95% CI)、n=18~24

以上のことから、パゾパニブの薬理作用に関して、GSK1268997 及びその他の代謝物の寄与は低いと考えられた。

注) 本剤の承認されている【用法及び用量】は以下のとおりである。
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。

VII-7. 排泄

1) 排泄部位及び経路

外国人のデータ (VEG10004 試験)^{30, 31)}

外国人固形癌患者 3 例を対象に ¹⁴C-標識体 400mg を単回経口投与し、排泄部位及び経路について検討した結果、放射能の主排泄経路は糞中であつた。糞中の主成分は未変化体であり、投与量の平均 67%であつた。

外国人固形癌患者に ¹⁴C-標識体 400mg を単回経口投与したときの投与後 168 時間までの放射能の尿糞中排泄率 (投与量に対する割合%)

患者番号	放射能の尿糞中排泄率 (投与量に対する割合%)		
	尿	糞	合計
1	3.48	93.4	96.9
2	3.10	92.2	95.3
3	1.32	61.1	62.4
合計	2.63 ± 1.15	82.2 ± 18.3	84.9 ± 19.5

平均値±標準偏差 (n=3)

2) 排泄率

外国人のデータ (VEG10004 試験)^{30, 31)}

外国人固形癌患者 3 例を対象に ¹⁴C-標識体 400mg を単回経口投与したときの放射能の主排泄経路は糞中であり、投与後 168 時間までの排泄率は糞中で約 82.2%、尿で約 2.6%であつた (「VII-6. (1) 排泄部位及び代謝経路」の項参照)。

3) 排泄速度

外国人のデータ (VEG10004 試験)^{30, 31)}

外国人固形癌患者 3 例を対象に ¹⁴C-標識体 400mg を単回経口投与したときの吸収、分布、代謝及び排泄について検討した結果、放射能は大部分が投与後 120 時間までに尿糞中に排泄された (投与後 120 時間までの放射能の尿糞中回収率は、被験者番号 1、2 及び 3 でそれぞれ 94.6、92.3 及び 61.4%であつた)。

In vitro 試験で、パゾパニブは Pgp 及び BCRP の基質であつた^{36, 37)}。Pgp、BCRP 及び OATP1B1 に対する阻害作用を *in vitro* で検討した結果、パゾパニブは Pgp 及び BCRP を介した輸送をそれぞれ 30µM (14µg/mL) 及び 10µM (5µg/mL) まで阻害しなかつたが、OATP1B1 を介した輸送を阻害し、IC₅₀ は 0.79µM (0.3µg/mL) であつた。

VII-8. トランスポーターに関する情報

VII-9. 透析等による除去率

該当資料なし

VII-10. 特定の背景を有する患者

1) 肝機能障害患者

外国人のデータ (NCI-8063 試験)^{17, 18)}

肝機能障害患者 98 例 (肝機能正常者 23 例、軽度肝機能低下者 23 例、中等度肝機能低下者 20 例、重度肝機能低下者 32 例) に本剤を 1 日 1 回反復経口投与したときの安全性及び薬物動態について評価した (薬物動態解析対象例 69 例)。軽度の肝機能低下患者 12 例に本剤 800mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ は肝機能正常者 18 例と同程度であつた。外国人肝機能低下患者 (中等度 11 例及び重度 14 例) に 200mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ の中央値は肝機能正常者に 800mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ のそれぞれ約 43%及び 29%、約 18%及び 15%であつた (「V-5. (5) 患者・病態別試験」の項参照)。

注) 本剤の承認されている【用法及び用量】は以下のとおりである。
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。

外国人の肝機能低下患者に本剤を反復経口投与したときの血漿中パゾパニブの薬物動態パラメータ

群 (N)	投与量 (mg)	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (hr)	C ₂₄ (μg/mL)	AUC ₀₋₂₄ (μg・hr/mL)
A (18)	800	52.0 (17.1-85.7)	2.8 (1.0-24.2)	29.8 (10.3-750)	888.2 (345.5-1482)
B (12)	800	33.5 (11.3-104.2)	3.0 (0.5-24.4)	24.0 (8.3-74.6)	774.2 (214.7-2034.4)
C (11)	200	22.2 (4.2-32.9)	2.0 (0.0-4.0)	16.2 (3.1-24.2)	256.8 (65.7-487.7)
D (14)	200	9.4 (2.4-24.3)	3.0 (1.0-8.0)	5.7 (1.5-18.4)	130.6 (46.9-473.2)

中央値 (範囲)、A：肝機能正常者、B：軽度肝機能低下患者、C：中等度肝機能低下患者、D：重度肝機能低下患者

上記とは異なる用量で投与された 14 例については記載を省略

2) 腎機能障害患者

外国人のデータ²⁹⁾

腎機能低下者における本剤の特別な薬物動態は検討していない。クレアチニンクリアランス 30~150mL/min の健康被験者及び癌患者 408 例で母集団薬物動態を解析した結果、腎機能による本剤のクリアランスに有意な影響はみられていない。

VII-11. その他

特になし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

VIII-1. 警告内容とその理由

1. 警告

- 1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 1.2 重篤な肝機能障害があらわれることがあり、肝不全により死亡に至った例も報告されているので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[8.1、11.1.1 参照]
- 1.3 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。[7.4、9.3.1、16.6.2、17.3.1 参照]

（解説）

- 1.1 抗悪性腫瘍剤に共通する注意として記載した。

本剤の国内における使用経験は限られており、投与中に予期しない副作用が発現する可能性がある。治療中は十分な観察と速やかな対処ができるよう専門の医療施設及び医師の管理下で投与を行うこと。

本剤の使用に関しては、本剤の添付文書の内容を熟読し、本療法のリスクとベネフィットを十分検討し、患者又はその家族に本療法のリスクベネフィットを十分に説明し、同意を得た上で投与を開始すること。
- 1.2 悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（VEG110727 試験）における肝機能障害の発現率は4.6%（11例/240例）であり、そのうちのGrade 3以上の発現率は4.2%（10例/240例）であった。また、腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（VEG108844 試験）及び外国第Ⅲ相臨床試験（VEG105192 試験）における肝機能障害の発現率は35.1%（296例/844例）であった（「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）。
- 1.3 外国第Ⅰ相臨床試験（NCI-8063 試験）において、肝機能正常者、軽度肝機能低下者、中等度肝機能低下者、重度肝機能低下者を対象として、本剤の安全性及び薬物動態について評価したところ、中等度以上の肝機能障害を有する患者の最大耐用量は200mgであった（「V-4. 用法及び用量に関連する注意」、「V-5. (5) 患者・病態別試験」、「VII-10. 特定の背景を有する患者」、「VIII-6. (3) 肝機能障害患者」の項参照）。

VIII-2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

（解説）

- 2.1 医薬品全般に対する一般的な注意事項である。

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により、さらに重篤な過敏症状を発現するおそれがある。本剤の投与に際しては問診等を行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある場合には、本剤を投与しないこと。
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある患者に対する本剤の安全性は確立されていない。

また、動物試験で、催奇形性作用が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与すべきでないことから設定した（「VIII-6. (5) 妊婦」の項参照）。

- VIII -3. 効能又は効果に関連する注意とその理由
- VIII -4. 用法及び用量に関連する注意とその理由
- VIII -5. 重要な基本的注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 肝不全、肝機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行うこと。[1.2、7.5、11.1.1 参照]
- 8.2 高血圧があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に血圧測定を行い、血圧を十分観察すること。また、高血圧クレーゼがあらわれることがあるので、血圧の推移等に十分注意して投与すること。[9.1.1、11.1.2 参照]
- 8.3 心機能不全が発現することから、本剤の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行うこと。[9.1.2、11.1.3 参照]
- 8.4 QT 間隔延長、心室性不整脈 (Torsade de pointes を含む) があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に心電図検査及び電解質測定を行い、必要に応じて、電解質 (カルシウム、マグネシウム、カリウム) を補正すること。[9.1.3、11.1.4 参照]
- 8.5 創傷治癒を遅らせる可能性があるため、外科的処置が予定されている場合には、外科的処置の前に本剤の投与を中断すること。外科的処置後の投与再開は、患者の状態に応じて判断すること。[9.1.7、11.1.13 参照]
- 8.6 甲状腺機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能の検査を実施すること。[11.1.10 参照]
- 8.7 ネフローゼ症候群、蛋白尿があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に尿蛋白を観察すること。[11.1.11 参照]
- 8.8 毛髪変色又は皮膚の色素脱失があらわれることがあるので、本剤を投与する場合にはその内容を適切に患者に説明すること。また、剥脱性皮膚炎、手足症候群等の皮膚障害があらわれることがあるので、十分に観察を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。必要に応じて患者に皮膚科受診等を指導すること。
- 8.9 血栓性微小血管症があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。[11.1.15 参照]

(解説)

- 8.1 本剤の投与により肝機能検査値異常がみられることがあるので、投与開始前及び投与中に必要な肝機能検査の実施のタイミングについて記載した。腎細胞癌患者を対象とした外国第Ⅲ相臨床試験 (VEG105192 試験) では施設基準値の3倍を超える ALT 上昇が、投与開始後3週時に本剤投与患者の約5%に発現した。
- 8.2 本剤の投与により血圧が上昇することがあるので、本剤の投与開始後早期から血圧の観察が必要であることについて記載した。また、高血圧があらわれた場合の処置について記載した。
- 8.3 心機能不全がみられることがあるので、関連する必要な情報や検査などについて設定した。
- 8.4 本剤の投与により QT 間隔延長、心室性不整脈 (Torsade de pointes を含む) があらわれることがあるので、関連する必要な情報や検査などについて記載した。
- 8.5 VEGFR 阻害薬は、その薬理学的作用機序から創傷治癒を遅らせる可能性があるため、関連する注意について記載した。
- 8.6 本剤の投与により甲状腺機能障害があらわれることがあるので、関連する注意について記載した。

- 8.7 本剤の投与によりネフローゼ症候群、蛋白尿があらわれることがあるので、関連する注意について記載した。
- 8.8 本剤の投与により毛髪変色又は色素脱失、及び剥脱性皮膚炎、手足症候群等の皮膚障害があらわれることがあるので、関連する情報や注意について記載した。
- 8.9 本剤の投与により血栓性微小血管症がみられることがあるので、関連する必要な情報や検査などについて設定した。腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（VEG108844 試験）及び外国第Ⅲ相臨床試験（VEG105192 試験）においては報告されていないが、悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（VEG110727 試験）で血栓性微小血管症が1例（0.4%）報告されている。

Ⅷ-6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 高血圧の患者

高血圧や心機能障害が悪化するおそれがある。[8.2、11.1.2 参照]

9.1.2 心機能障害のリスク因子を有する患者（特に、アントラサイクリン系薬剤等の心毒性を有する薬剤、及び放射線治療による治療歴のある患者）

症状が悪化するおそれがある。[8.3、11.1.3 参照]

9.1.3 QT 間隔延長の既往のある患者

QT 間隔延長や心室性不整脈をおこすおそれがある。[8.4、11.1.4 参照]

9.1.4 血栓塞栓症又はその既往歴のある患者

血栓塞栓症が悪化又は再発するおそれがある。[11.1.5、11.1.6 参照]

9.1.5 脳転移を有する患者

臨床試験において、転移部位からの出血が報告されている。[11.1.8 参照]

9.1.6 肺転移を有する患者

気胸が悪化又は発現するおそれがある。また、臨床試験において、転移部位からの出血が報告されている。[11.1.8 参照]

9.1.7 外科的処置後、創傷が治癒していない患者

創傷治癒遅延があらわれることがある。[8.5、11.1.13 参照]

(解説)

- 9.1.1 本剤の投与により高血圧があらわれることがあり、高血圧のある患者では高血圧が悪化するおそれがあることから設定した。
- 9.1.2 本剤の投与により心機能障害のリスク因子を有する患者では症状が悪化するおそれがあることから設定した。
- 9.1.3 臨床薬理試験の結果より、本剤の投与が心伝導系に対して影響を与えないとの結果が得られているものの、前治療歴など患者の状態によってはQT 間隔延長があらわれることがあることから設定した。
- 9.1.4 臨床試験では過去6ヵ月以内に動脈血栓性事象の既往のある患者は除外した。本剤の投与により動脈血栓、静脈血栓、心筋梗塞などの血栓塞栓性事象があらわれることがある。血栓塞栓症の既往歴のある患者においては、血栓塞栓症が悪化又は再発するおそれがあるため設定した。
- 9.1.5 臨床試験で脳転移部位からの出血が報告されているため設定した。
- 9.1.6 臨床試験で、肺転移などにより肺又は胸膜病変を有する患者では、気胸発現のリスクが高まる可能性が示唆されている。また、転移部位からの出血が報告されているため設定した。

9.1.7 VEGFR 阻害薬は、その薬理学的作用機序から創傷治癒を遅らせる可能性があることから設定した。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害患者

臨床試験では除外されている。

(解説)

腎機能障害患者を対象とした試験は実施していない。腎機能が低下した患者に本剤を投与する場合には、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度以上の肝機能障害患者

本剤を減量するとともに、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。[1.3、7.4、16.6.2、17.3.1 参照]

(解説)

臨床薬理試験の結果より、中等度以上の肝機能障害を有する患者における本剤の最大耐用量は1日1回200mgである。本剤は肝機能が正常な患者に投与した場合でも肝機能値の上昇がみられることがある。

したがって、中等度以上の肝機能障害患者では、本剤を減量するとともに、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（「VII-10. 特定の背景を有する患者」、「VIII-1. 警告内容とその理由」の項参照）。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]

(解説)

動物実験で催奇形性作用が報告されている。妊婦に対する本剤の安全性について、適切な実施計画のもとに検討した臨床試験は実施されておらず、ヒトの妊娠又は授乳中の胎児に対する本剤の影響は不明である。

したがって、妊娠可能な女性に対しては、本剤の投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行い妊娠しないよう患者を指導すること。

〈参考〉

米国添付文書では、妊娠する可能性のある女性に対しては、本剤の投与中及び投与終了後少なくとも2週間は適切な避妊を行うよう指導すること、パートナーが妊娠する可能性のある男性（精管切除術を受けた患者を含む）に対しては、本剤の投与中及び投与終了後少なくとも2週間はコンドームを使用するよう指導することが推奨されている。

米国添付文書（VOTRIENT® (pazopanib) tablets, for oral use, 2020年8月版）

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。動物実験では、ラットで母体毒性及び催奇形性（心血管奇形及び骨化遅延）（3mg/kg/日以上）、胎児体重の低値及び胚致死作用（10mg/kg/日以上）、雌受胎率の低値（300mg/kg/日）、ウサギで母体毒性、流産（30mg/kg/日以上）及び胎児体重の低値（3mg/kg/日以上）が報告されている。[2.2、9.4 参照]

(解説)

動物実験で催奇形性作用が報告されている。妊婦に対する本剤の安全性について、適切な実施計画のもとに検討した臨床試験は実施されておらず、ヒトの妊娠又は授乳中の胎児に対する本剤の影響は不明である。

したがって、妊婦又は妊娠している可能性のある患者に対する本剤の安全性は確立されていないため、妊婦及び妊娠している可能性のある女性に対しては本剤を投与しないこと（Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由」、「Ⅷ-6. (4) 生殖能を有する者」の項参照）。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒトで乳汁移行に関するデータはないが、BCRPの基質であるため、乳汁移行の可能性がある。

(解説)

薬物の乳汁排泄にはBCRPが関与していることが報告されている³⁸⁾。本剤のヒトにおける乳汁中排泄に関するデータは得られていないが、本剤がBCRPの基質であり、本剤が乳汁へ移行する可能性があることから、本剤投与中の授乳はしないことが望ましいとした。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。本剤の作用機序より、出生後早期の発達において臓器の成長や成熟に重大な影響を与えるおそれがある。

(解説)

小児を対象とした臨床試験は実施されておらず、本剤の有効性及び安全性は確立されていない。また、動物試験の成績から臓器の成長や成熟に重大な影響を与える可能性があることが示唆されている。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

(解説)

高齢者では一般に生理機能が低下している場合が多いため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

Ⅷ-7. 相互作用

10. 相互作用

In vitro 試験で、本剤の代謝には主にチトクローム P450 (CYP) 3A4 が、一部 CYP1A2 及び 2C8 が関与することから、CYP3A4 阻害剤及び誘導剤は本剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性がある。また、本剤は CYP (2B6、2C8、2E1 及び 3A4)、UGT1A1 及び OATP1B1 を阻害し、P-糖蛋白質 (Pgp) 及び BCRP の基質であった。[16.4、16.7 参照]

(解説)

In vitro 試験において、本剤は CYP (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4) 及び UGT1A1 を阻害し、IC₅₀ はそれぞれ 7.9~18µM (3.5~7.9µg/mL) 及び 1.2µM (0.5µg/mL) であった³⁹⁾。

本剤の代謝酵素に対する IC₅₀ (µM)

CYP								UGT1A1
1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4	
16	15	10	7.9	11	18	17	11~14	1.2

方法：肝ミクロソームに本剤 (0.1~100µM)、CYP1A2、2C9、2C19、2D6 及び 3A4 発現系に本剤 (0.1~100µM) 及び Supersome[®] の UGT1A1 発現系に本剤 (0.25~250µM) を添加し、37°C で 5~15 分間インキュベートしたときの CYP 及び UGT の活性に対する阻害作用を検討した。阻害作用は、各酵素に特異的な基質を用い本剤の存在下及び非存在下で検討した。

なお、外国人固形癌患者 24 例を対象とした臨床試験において、各種 CYP プローブを用いて検討した結果、本剤 800mg の 1 日 1 回投与では、カフェイン (CYP1A2 の基質)、ワルファリン (CYP2C9 の基質) 及びオメプラゾール (CYP2C19 の基質) の薬物動態に意義のある影響を及ぼさなかった。一方、本剤はミダゾラム (CYP3A4 の基質) の AUC 及び Cmax を約 30% 増加させ、デキストロメトルファン (CYP2D6 の基質) を経口投与後の尿中デキストロメトルファン / デキストルファン比を 33 ~ 64% 増加させたことが報告されている^{27, 28)} (VII-1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照)。

また、*in vitro* 試験で、本剤は OATP1B1 を阻害し、IC₅₀ は 0.79µM (0.3µg/mL) であった (「VII-8. トランスポーターに関する情報」の項参照)。

(1) 併用禁忌と
その理由

設定されていない

(2) 併用注意と
その理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロトンポンプ阻害剤 エソメプラゾール等	エソメプラゾールとの併用により、本剤の AUC 及び Cmax がそれぞれ約 40% 及び 42% 低下したとの報告があるので、プロトンポンプ阻害剤との併用は可能な限り避けること。	プロトンポンプ阻害剤が胃内の酸分泌を抑制することで、本剤の溶解度が低下し吸収が低下する可能性がある。
CYP3A4 阻害剤 ケトコナゾール等	ケトコナゾールとの併用により、本剤の AUC 及び Cmax は、それぞれ約 66% 及び 45% 増加した。 CYP3A4 阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。併用が避けられない場合には、副作用の発現・増強に注意し、減量等を考慮すること。	これらの薬剤が CYP3A4 活性を阻害することにより、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性がある。
グレープフルーツ (ジュース)	本剤投与時はグレープフルーツ (ジュース) を摂取しないよう注意すること。	
CYP3A4 誘導剤 カルバマゼピン フェニトイン等	カルバマゼピン、フェニトイン等との併用により、本剤の AUC 及び Cmax は、それぞれ約 54% 及び 35% 低下した。 CYP3A4 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。併用に際しては、本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること。	これらの薬剤が CYP3A4 活性を誘導することにより、本剤の代謝が誘導され、血中濃度が低下する可能性がある。
パクリタキセル	本剤は血漿中パクリタキセルの AUC 及び Cmax をそれぞれ約 26% 及び 31% 増加させた。	本剤が CYP3A4 及び CYP2C8 活性を阻害することにより、パクリタキセルの代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性がある。
ラパチニブ	ラパチニブとの併用により本剤の AUC 及び Cmax は、それぞれ約 59% 及び 51% 増加した。	ラパチニブは CYP3A4、Pgp 及び BCRP の基質であり阻害作用を有することによる。
シンバスタチン	併用により ALT が上昇するおそれがある。	機序は不明である。
抗不整脈薬 キニジン プロカインアミド ジソピラミド等 QT 間隔を延長させる 可能性のある薬剤 クラリスロマイシン イミプラミン ピモジド等	QT 間隔延長や心室性不整脈をおこすおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれも QT 間隔を延長させるおそれがあり、併用により作用が増強する可能性がある。

(解説)

プロトンポンプ阻害剤、エソメプラゾール等

本剤を朝投与、エソメプラゾールを夜投与として、胃内 pH が最も高くなる条件で本剤の薬物動態を評価した結果、本剤とエソメプラゾールとの併用で、本剤の AUC が約 40%、Cmax が約 42% 低下した⁴⁰⁾。

本剤単独投与時と本剤及びエソメプラゾール併用時の本剤の薬物動態パラメータ

投与群	例数 (N)	Cmax (µg/mL)	tmax (hr)	AUC ₀₋₂₄ (µg・hr/mL)	C ₂₄ (µg/mL)
本剤単独	12	48.9 (39.5, 60.6)	3.0 (1.9, 7.8)	848 (660, 1090)	27.2 (20.4, 36.4)
エソメプラゾール併用	12	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)、tmax : 中央値 (範囲)

CYP3A4 阻害剤

CYP3A4 及び Pgp の強力な阻害剤であるケトコナゾールとの併用による影響を検討した結果、本剤単独投与時に比べ、ケトコナゾールの存在下で本剤の血中濃度は上昇し、また本剤の代謝物である GSK1268992、GSK1268997、GSK1071306 の動態にも影響を与え、本剤の全身曝露量は増加した。そのため、併用注意として設定した⁴⁰⁾。

また、グレープフルーツは CYP3A4 活性を阻害することが知られていることから記載した。

本剤単独投与時と本剤及びケトコナゾール併用時の本剤の薬物動態パラメータ

投与群	例数 (N)	Cmax (µg/mL)	tmax (hr)	AUC ₀₋₂₄ (µg・hr/mL)	C ₂₄ (µg/mL)
本剤単独	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)	1300 (1030, 1620)	48.7 (36.5, 65.0)

幾何平均値 (95% CI)、tmax : 中央値 (範囲)

対象 : 外国人固形癌患者 21 例

方法 : 本試験は 2 期で行い、1 期では本剤 400mg を 1 日 1 回 7 日間以上経口投与し、最終日の投与 24 時間後まで採血した (本剤単独群)。2 期では本剤 400mg 及びケトコナゾール 400mg を 1 日 1 回 5 日間経口投与し、最終日の投与 24 時間後まで採血した (ケトコナゾール併用群)。

CYP3A4 誘導剤

抗けいれん薬と本剤を併用した臨床薬理試験の結果をもとに記載した。

ラパチニブと EIAC を安定的に投与している患者に本剤 800mg の 1 日 1 回投与を追加した際の血漿中パゾパニブの C₂₄ (中央値) は 15µg/mL 未満であり、600mg の 1 日 2 回投与での血漿中パゾパニブの C₂₄ (中央値) は 15µg/mL 超となることが示された。

パクリタキセル⁴¹⁾

CYP3A4 と CYP2C8 の基質であるパクリタキセルと本剤を併用した臨床薬理試験の結果をもとに記載した。本剤とパクリタキセルを併用投与したときの薬物動態について検討したところ、本剤 800mg を 1 日 1 回投与したときのパクリタキセルの AUC は約 26%、Cmax は約 31% 増加した。

ラパチニブ⁴²⁾

ラパチニブは CYP3A4、Pgp 及び BCRP の基質であり阻害作用を有する。本剤 800mg とラパチニブ 1500mg を 1 日 1 回併用投与したときの血漿中パゾパニブの Cmax 及び AUC₀₋₂₄ は本剤 800mg の 1 日 1 回単独投与に比べて約 50~60% 増加した。

注) 本剤の承認されている【用法及び用量】は以下のとおりである。
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。

本剤単独投与並びに本剤及びラパチニブ併用投与時の本剤の薬物動態パラメータ

投与群	例数 (N)	Cmax (μg/mL)	tmax (hr)	AUC ₀₋₂₄ (μg·hr/mL)	AUC _{0-t} (μg·hr/mL)
本剤 800mg 投与	5	34.4 (19.4, 61.1)	3.96 (1.6, 4.2)	567 (276, 1160)	615 (345, 1100)
本剤 800mg + ラパチニブ 1500mg 投与	6	52.0 (38.1, 71.0)	3.58 (1.5, 6.8)	975 (736, 1290)	976 (737, 1290)

幾何平均値 (95% CI)、tmax : 中央値 (範囲)

対象 : 外国人固形癌患者 75 例 ※ここでは本剤 800mg 単独投与及び本剤 800mg + ラパチニブ 1500mg 併用投与の結果を記載する。

方法 : 本剤 400mg を 1 日 1 回経口投与 (1~37 日目) とラパチニブ 1000mg を 1 日 1 回経口投与 (16~37 日目)、又は本剤 800mg を 1 日 1 回経口投与 (1~37 日目) とラパチニブ 1500mg を 1 日 1 回経口投与 (15~37 日目) した。

シンバスタチン

スタチン系薬剤を併用しない患者の 126/895 例 (14%) に ALT > 3.0 × ULN が報告されたのに対し、シンバスタチンを併用した患者では 11/41 例 (27%) に ALT > 3.0 × ULN が報告された (p=0.038) ことから記載した。

抗不整脈薬、QT 間隔を延長させる可能性のある薬剤

本剤の投与により QT 間隔延長、心室性不整脈 (Torsade de pointes を含む) があらわれることがある。そのため、抗不整脈薬や QT 間隔を延長させる可能性のある薬剤との併用は、相加的に作用が増強し、重篤な副作用をひきおこすおそれがあることから記載した。

VIII-8. 副作用

(1) 重大な副作用と初期症状

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝不全 (頻度不明)、肝機能障害 (28.4%)

肝不全、AST、ALT、ビリルビン及びγ-GTP 上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。[1.2、7.5、8.1 参照]

(解説)

悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 (VEG110727 試験) において本剤との関連が疑われ、副作用として報告された肝機能障害の発現率は 4.6% (11 例 / 240 例)、Grade 3 以上は 4.2% (10 例 / 240 例) であった。本試験に組み入れられた日本人のうち 1 例で Grade 3 以上の ALT 増加が発現した。

また、国際共同第Ⅲ相臨床試験 (VEG110727 試験) において本剤との関連の有無にかかわらず、有害事象として報告されたビリルビン上昇 (ULN の 2 倍超) 及び ALT 上昇 (ULN の 3 倍超) の発現率は、プラセボ群でそれぞれ 2% 及び 5% であったのに対し、本剤群でそれぞれ 5% 及び 18% であった。ALT が ULN の 8 倍を超えた被験者は、本剤群で 13 例 (5%)、プラセボ群で 2 例 (2%) であった。この本剤群の 13 例のうち ALT が ULN の 20 倍を超えた被験者は 5 例であった。

肝機能障害関連の副作用（国際共同第Ⅲ相臨床試験（VEG110727 試験）成績より）

本剤投与群	全症例（n=240）		日本人症例（n=31）	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
ALT 増加	8 (3.3)	6 (2.5)	1 (3.2)	1 (3.2)
AST 増加	5 (2.1)	5 (2.1)	0	0
γ-GTP 増加	4 (1.7)	3 (1.3)	0	0
血中ビリルビン増加	2 (0.8)	0	0	0
AST	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
抱合ビリルビン	1 (0.4) *	0	0	0
血中 ALP 増加	1 (0.4)	0	0	0

※：Grade 分類は不明 例数（%）

腎細胞癌患者を対象とした外国第Ⅲ相臨床試験（VEG105192 試験）及び国際共同第Ⅲ相臨床試験（VEG108844 試験）における肝機能障害の発現率は35.1%（296例/844例）であった。

肝機能障害関連の副作用（外国第Ⅲ相臨床試験（VEG105192 試験）成績より）

	n=290
ALT 増加	43 (15)
AST 増加	38 (13)
高ビリルビン血症	12 (4)
肝機能異常	8 (3)
肝毒性	5 (2)
血中ビリルビン増加	5 (2)
肝機能検査異常	4 (1)
トランスアミナーゼ上昇	3 (1)
AST	1 (< 1)
血中非抱合ビリルビン増加	1 (< 1)

例数（%）

肝機能障害関連の副作用（国際共同第Ⅲ相臨床試験（VEG108844 試験）成績より）

本剤投与群	全症例（n=554）			日本人症例（n=29）		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
ALT 増加	161 (29)	55 (10)	9 (2)	14 (48)	7 (24)	0
AST 増加	138 (25)	33 (6)	6 (1)	14 (48)	6 (21)	0
血中ビリルビン増加	48 (9)	5 (< 1)	0	2 (7)	0	0
γ-GTP 増加	25 (5)	8 (1)	3 (< 1)	9 (31)	2 (7)	0
高ビリルビン血症	20 (4)	0	0	2 (7)	0	0
抱合ビリルビン増加	17 (3)	1 (< 1)	0	1 (3)	0	0
血中非抱合ビリルビン増加	16 (3)	0	0	1 (3)	0	0
肝毒性	12 (2)	7 (1)	2 (< 1)	0	0	0
肝機能異常	9 (2)	7 (1)	2 (< 1)	0	0	0
肝酵素上昇	9 (2)	4 (< 1)	3 (< 1)	0	0	0
肝機能検査異常	7 (1)	4 (< 1)	1 (< 1)	1 (3)	1 (3)	0
トランスアミナーゼ上昇	4 (< 1)	0	0	1 (3)	0	0
高トランスアミナーゼ血症	2 (< 1)	2 (< 1)	2 (< 1)	0	0	0
黄疸	1 (< 1)	0	0	1 (3)	0	0
薬物性肝障害	1 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (3)	1 (3)	0
AST	1 (< 1)	0	0	0	0	0
抱合ビリルビン	1 (< 1)	0	0	0	0	0
γ-GTP 異常	1 (< 1)	0	0	0	0	0

例数（%）

本剤の投与開始前及び投与期間中は、定期的に肝機能検査を実施すること。本剤を服用中に肝機能検査値異常が発現した場合は、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して、休薬、減量又は投与を中止すること（「V-4. 用法及び用量に関連する注意」、「V-5. (5) 患者・病態別試験」、「VII-10. 特定の背景を有する患者」、「VIII-1. 警告内容とその理由」、「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）。

11.1.2 高血圧（42.0%）、高血圧クリーゼ（0.6%）

必要に応じて降圧剤の投与を行うなど、適切な処置を行うこと。管理できない重症の高血圧が認められた場合には休薬すること。[8.2、9.1.1 参照]

（解説）

悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（VEG110727 試験）では、39.2%（94 例 /240 例）に高血圧が発現した。Grade 3 以上は 6.6%（16 例 /240 例）に認められたが、Grade 4 又は 5 の高血圧の報告はなかった。腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（VEG108844 試験）及び外国第Ⅲ相臨床試験（VEG105192 試験）においては、42.8%（361 例 /844 例）に高血圧が発現した。また、0.7%（6 例 /844 例）に高血圧クリーゼが発現した。本剤の投与開始にあたっては、血圧を十分コントロールすること。また、本剤の投与開始後早期（1 週間以内）及びその後の血圧のコントロールに至るまでの間は頻繁に血圧測定を行うこと。本剤の投与中に高血圧が発現した場合は、標準的な降圧剤の投与や本剤の減量又は休薬などの適切な処置を速やかに行うこと。また、高血圧クリーゼや、重症、持続性で通常の降圧治療や本剤の減量で管理できない重症の高血圧が発現した場合は、休薬し、適切な処置を行うこと（「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）。

11.1.3 心機能障害（2.8%）

うっ血性心不全及び左室駆出率低下等の心機能障害があらわれることがある。[8.3、9.1.2 参照]

（解説）

悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（VEG110727 試験）では、5.4%（13 例 /240 例）に左室駆出率低下などの心機能障害が発現した。Grade 3 以上は 1.3%（3 例 /240 例）に認められた。腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（VEG108844 試験）及び外国第Ⅲ相臨床試験（VEG105192 試験）においては、2.0%（17 例 /844 例）に心機能障害が発現した。本剤の投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。特に、アントラサイクリン系薬剤などの心毒性を有する薬剤や、放射線治療の治療歴のある患者では、症状が悪化する場合があるので、慎重に投与すること（「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）。

11.1.4 QT間隔延長 (0.6%)、心室性不整脈 (Torsade de pointes を含む) (0.1%)

[8.4、9.1.3 参照]

(解説)

悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 (VEG110727 試験) では、0.8% (2例/240例) に不整脈が発現した。Grade 3以上は0.4% (1例/240例) に認められた。腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 (VEG108844 試験) 及び外国第Ⅲ相臨床試験 (VEG105192 試験) においては、0.6% (5例/844例) にQT間隔延長が発現した。また、0.1% (1例/844例) に心室性不整脈が発現した。

本剤の投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。特に、QT間隔延長の既往のある患者、抗不整脈薬や他のQT間隔を延長させる薬剤を投与中の患者については、QT間隔延長や心室性不整脈をおこす可能性があるため、慎重に投与すること (「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ-6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照)。

11.1.5 動脈血栓性事象 (1.8%)

心筋梗塞、狭心症、虚血性脳卒中、一過性脳虚血発作、心筋虚血等の動脈血栓性事象があらわれることがある。[9.1.4 参照]

(解説)

悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 (VEG110727 試験) では、心筋梗塞が0.4% (1例/240例)、脳梗塞が0.4% (1例/240例) に認められた。腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 (VEG108844 試験) 及び外国第Ⅲ相臨床試験 (VEG105192 試験) においては、2.3% (19例/844例) に動脈血栓性事象が発現した。

本剤の投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。特に、血栓塞栓症又はその既往歴のある患者については、血栓塞栓症が悪化又は再発する可能性があるため、慎重に投与すること (「Ⅷ-6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照)。

11.1.6 静脈血栓性事象 (1.1%)

静脈血栓症及び肺塞栓症があらわれることがある。[9.1.4 参照]

(解説)

悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 (VEG110727 試験) では、静脈塞栓症が2.9% (7例/240例) に認められた。腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 (VEG108844 試験) 及び外国第Ⅲ相臨床試験 (VEG105192 試験) においては、1.4% (12例/844例) に静脈血栓性事象が発現した。

本剤の投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。特に、血栓塞栓症又はその既往歴のある患者については、血栓塞栓症が悪化又は再発する可能性があるため、慎重に投与すること (「Ⅷ-6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照)。

11.1.7 動脈解離（頻度不明）

大動脈解離を含む動脈解離があらわれることがある。

（解説）

国内外において市販後に動脈解離が報告されている。また、レセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB）を用いた調査結果より、VEGF又はVEGF受容体の阻害作用を有する薬剤（以下、「VEGF/VEGFR阻害剤」）では、動脈解離が既知のリスクであるベバシズマブ（遺伝子組換え）と比較して、動脈解離の発現リスクが一貫して同程度以上に高い傾向が認められた⁴³⁾。NDBを用いた調査結果、VEGF/VEGFR阻害剤の薬理的機序等を踏まえ、動脈解離はVEGF/VEGFR阻害剤に共通のリスクであると考えられる。

本剤の投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.8 出血（13.2%）

腫瘍関連出血を含む、脳出血（0.5%）、喀血（1.3%）、消化管出血（4.1%）、血尿（1.8%）、肺出血（0.1%）、鼻出血（4.9%）等の出血があらわれることがある。[9.1.5、9.1.6参照]

（解説）

悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（VEG110727試験）では、腫瘍関連出血を含む、脳出血（0.4%）、喀血（0.4%）、消化管出血（6.7%）、血尿（0.4%）、肺出血（0.4%）、鼻出血（6.7%）が認められた。腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（VEG108844試験）及び外国第Ⅲ相臨床試験（VEG105192試験）においては、脳出血（0.4%）、喀血（1.5%）、消化管出血（4.0%）、血尿（2.1%）、鼻出血（4.4%）が発現した。

本剤の投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと（「Ⅷ-6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）。

11.1.9 消化管穿孔（頻度不明）、消化管瘻（0.5%）

（解説）

悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（VEG110727試験）では、腸管皮膚瘻が0.4%（1例/240例）に認められた。腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（VEG108844試験）及び外国第Ⅲ相臨床試験（VEG105192試験）においては、0.5%（4例/844例）に消化管瘻が発現した。本剤の投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.10 甲状腺機能障害（12.6%）

[8.6参照]

（解説）

悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（VEG110727試験）では、7.1%（17例/240例）に甲状腺機能異常が認められた。観察された事象は、TSH上昇とT4の減少（ $5 < \text{TSH} \leq 10 \text{mU/L}$ 又は $> 10 \text{mU/L}$ かつ $\text{T4} < \text{基準値下限}$ ）であり、甲状腺機能低下症が示唆された。また、臨床検査値に基づく甲状腺機能亢進症（ $\text{TSH} < 0.3 \text{mU/L}$ かつ $\text{T4} > \text{基準値上限}$ ）も発現した。いずれも、Grade 1又は2であった。腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（VEG108844試験）及び外国第Ⅲ相臨床試験（VEG105192試験）においては、14.2%（120例/844例）に甲状腺機能障害が発現した。

本剤の投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと（「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）。

11.1.11 ネフローゼ症候群 (0.1%)、蛋白尿 (12.5%)

[8.7 参照]

(解説)

悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 (VEG110727 試験) では、ネフローゼ症候群が 0.4% (1 例 /240 例)、蛋白尿が 0.8% (2 例 /240 例) が認められた。このうち、1 例で重篤な尿蛋白/クレアチニン比 (UPC) 増加を伴った Grade 4 のネフローゼ症候群が報告された。腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 (VEG108844 試験) 及び外国第Ⅲ相臨床試験 (VEG105192 試験) においては、15.9% (134 例 /844 例) に蛋白尿が発現した。本剤の投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合は投与を中止するなど適切な処置を行うこと (「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)。

11.1.12 感染症 (8.6%)

好中球減少の有無にかかわらず重篤な感染症があらわれることがある。

(解説)

海外において市販後に、好中球減少の有無にかかわらず重篤な感染症が報告されている。

悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 (VEG110727 試験) で報告された感染症関連の副作用として、歯肉感染が 4 例 (1.7%)、上気道感染及び創傷感染が各 2 例 (0.8%)、クロストリジウム感染、膀胱炎、毛包炎、帯状疱疹、感染性腱鞘炎、腎感染、口唇感染、限局性感染、下気道感染、肺感染、鼻咽頭炎、口腔感染、肺炎、細菌重複感染、白癬感染、尿路感染及び外陰部膺カンジダ症が各 1 例 (0.4%) に認められている。腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 (VEG108844 試験) 及び外国第Ⅲ相臨床試験 (VEG105192 試験) においては、8.3% (70 例 /844 例) に感染症が発現した。本剤の投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.13 創傷治癒遅延 (0.4%)

創傷が治癒するまで本剤の投与を中止すること。[8.5、9.1.7 参照]

(解説)

悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 (VEG110727 試験) で創傷治癒遅延が 1 例 (0.4%) 報告されている。腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 (VEG108844 試験) 及び外国第Ⅲ相臨床試験 (VEG105192 試験) においては、0.2% (2 例 /844 例) に創傷治癒遅延が発現した。本剤の創傷治癒に対する影響を検討した試験はないが、創傷の発現に注意し、創傷治癒遅延が認められた場合には、創傷が治癒するまで投与を中止すること (「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」「Ⅷ-6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照)。

11.1.14 間質性肺炎 (0.1%)

(解説)

腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 (VEG108844 試験) 及び外国第Ⅲ相臨床試験 (VEG105192 試験) においては報告されていないが、悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 (VEG110727 試験) で間質性肺炎関連の副作用として、Grade 1 の肺臓炎が 1 例 (0.4%) 報告されている。本剤の投与中は観察を十分に行い、咳嗽や呼吸困難及び発熱などの間質性肺炎を疑う症状が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.15 血栓性微小血管症 (0.1%)

血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群等の血栓性微小血管症があらわれることがある。破碎赤血球を伴う貧血、血小板減少、腎機能障害等が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.9 参照]

(解説)

腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 (VEG108844 試験) 及び外国第Ⅲ相臨床試験 (VEG105192 試験) においては報告されていないが、悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 (VEG110727 試験) で血栓性微小血管症が1例 (0.4%) 報告されている。本剤の投与中は観察を十分に行い、破碎赤血球を伴う貧血、血小板減少、腎機能障害などの徴候や症状が認められた場合は、投与を中止し、適切な処置を行うこと (「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)。

11.1.16 可逆性後白質脳症症候群 (頻度不明)

可逆性後白質脳症症候群に一致する徴候や症状 (高血圧 (伴わない例もある)、頭痛、覚醒低下、精神機能変化、及び皮質盲を含めた視力消失など) が認められた場合は、本剤の投与を中止し、高血圧管理を含め、適切な処置を行うこと。

(解説)

悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 (VEG110727 試験)、腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 (VEG108844 試験) 及び外国第Ⅲ相臨床試験 (VEG105192 試験) では発現していないが、海外で市販後に報告されている。本剤の投与中は観察を十分に行い、高血圧、頭痛、覚醒低下、精神機能変化、皮質盲を含めた視力消失などの徴候や症状が認められた場合は、投与を中止し、高血圧の管理を含め、適切な処置を行うこと。

11.1.17 膵炎 (3.8%)

膵炎を示唆する症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(解説)

悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 (VEG110727 試験) では発現していないが、腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 (VEG108844 試験) 及び外国第Ⅲ相臨床試験 (VEG105192 試験) においては、膵炎が4.9% (41例/844例) に、リパーゼ増加が5.2% (44例/844例) に発現した。腹痛やリパーゼ増加など膵炎を示唆する徴候や症状が認められた場合は、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.18 網膜剥離 (0.1%)

飛蚊症、光視症、視野欠損、視力低下等が認められた場合には、眼科検査を実施し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(解説)

悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 (VEG110727 試験) では発現していないが、腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 (VEG108844 試験) で網膜剥離が1例に認められている。

なお、国内製造販売後において、網膜剥離が3例認められている (2014年11月30日時点)。

投与中は観察を十分に行い、飛蚊症、光視症、視野欠損、視力低下等が認められた場合には、眼科検査を実施し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	30%以上	5～30%未満	5%未満
代謝	食欲減退	体重減少	高カリウム血症、高血糖
神経系	—	味覚異常、頭痛	浮動性めまい、末梢性ニューロパチー、不眠症、傾眠
循環器	—	—	徐脈（無症候性）
呼吸器	—	発声障害	呼吸困難、咳嗽、気胸
消化器	下痢、悪心	嘔吐、腹痛、消化不良、口内炎、便秘	口内乾燥、腹部膨満、口腔咽頭痛、胃炎、しゃっくり、痔核、嚥下障害、鼓腸
皮膚	毛髪変色	手掌・足底発赤知覚不全症候群、発疹、脱毛症、皮膚色素減少、皮膚乾燥	剥脱性発疹、そう痒症、皮膚障害、爪の障害、ざ瘡、皮膚潰瘍、毛髪成長異常
筋骨格	—	筋骨格痛	筋肉痛、関節痛、筋痙縮
血液	—	血小板減少症、好中球減少症、白血球減少症、貧血	リンパ球減少症、赤血球増加症
臨床検査	—	—	血中クレアチニン増加、リパーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、LDH異常、血中ナトリウム減少、血中カルシウム減少、血中マグネシウム減少、血中尿素増加、血中リン減少、血中ブドウ糖減少、血中アルブミン減少
その他	疲労	粘膜炎、無力症	末梢性浮腫、顔面浮腫、胸痛、霧視、ほてり、発熱、多汗症、脱水、腫瘍疼痛、浮腫、悪寒、挫傷、不規則月経

注) 副作用の頻度については、悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験並びに腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験及び外国第Ⅲ相臨床試験に基づき記載した。

(解説)

悪性軟部腫瘍患者を対象とした臨床試験（VEG110727 試験、VEG20002 試験）及び腎細胞癌患者を対象とした臨床試験（VEG105192 試験、VEG108844 試験）の成績及び市販後に発現した事象で海外添付文書に記載している事象とした。なお、頻度は国際共同第Ⅲ相臨床試験（VEG110727 試験、VEG108844 試験）及び外国第Ⅲ相臨床試験（VEG105192 試験）の結果をあわせて算出し、この臨床試験以外から報告された事象は頻度不明とした。

- 1) 悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（VEG110727 試験）における副作用の種類別発現状況一覧（全体集団）
別紙参照
- 2) 悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（VEG110727 試験）における副作用の種類別発現状況一覧（日本人集団）
別紙参照
- 3) 根治切除不能又は手術不能の腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（VEG108844 試験）における副作用の種類別発現状況一覧
別紙参照
- 4) 根治切除不能又は手術不能の腎細胞癌患者を対象とした外国第Ⅲ相臨床試験（VEG105192 試験）における副作用の種類別発現状況一覧
別紙参照

VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

VIII-10. 過量投与

設定されていない

〈参考〉

米国添付文書においては、過量投与に関して以下のように記載されている。

10 OVERDOSAGE

Dose-limiting toxicity (Grade 3 fatigue) and Grade 3 hypertension were each observed in 1 of 3 patients dosed at 2,000 mg daily (2.5 times the recommended dose) and 1,000 mg daily (1.25 times the recommended dose), respectively.

Provide general supportive measures to manage an overdose. Hemodialysis is not expected to enhance the elimination of VOTRIENT because pazopanib is not significantly renally excreted and is highly bound to plasma proteins.

米国添付文書 (VOTRIENT® (pazopanib) tablets, for oral use, 2020 年 8 月版)

注) 本剤の承認されている【用法及び用量】は以下のとおりである。
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。

VIII-11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。
PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

(解説)

PTP 包装の誤飲事故防止のため、「PTP 誤飲対策について」(平成 8 年 3 月 27 日 日薬連発第 240 号) に則り、設定した。

VIII-12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤とペメトレキセド及びラパチニブを併用した固形癌患者を対象とした臨床試験において、毒性の増大、死亡率の増加が懸念されたため早期に中止されている。

(解説)

海外において実施された非小細胞肺癌を対象として本剤とペメトレキセドの併用を検討した試験、及び子宮頸癌を対象として本剤とラパチニブの併用を検討した試験の 2 試験は、毒性の増大、死亡率の増加が懸念されたため、早期に中止された。

現在、本剤との併用療法が確立された全身性の抗悪性腫瘍剤はない。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 マウスを用いた反復投与毒性試験において、1000mg/kg/日の雌で増殖性変化(好酸性変異肝細胞巣及び肝細胞腺腫がそれぞれ 2 及び 1 例)が認められた。

15.2.2 幼若ラットの生後 9～21 日まで投与した試験において、30mg/kg/日以上で体重増加抑制及び早期死亡が認められ、生後 21～62 日まで投与した試験においては、10mg/kg/日以上で大腿骨の短小が認められた(これらの用量はいずれも成熟ラットにおいて同様の影響がみられた用量よりも低用量)。

(解説)

15.2.1 マウスを用いた13週間投与毒性試験により評価した。肝臓への影響として、マウスでは1000mg/kg/日の13週間投与により雌で増殖性変化(好酸性変異肝細胞巣及び肝細胞腺腫)がみられたが、肝酵素との関連は明らかではない。

15.2.2 パゾパニブの1000mg/kg/日までを雌雄ラットに生後9～21日まで経口投与したところ、成熟ラットでは忍容性を示した30mg/kg/日以上の群で忍容性がみられず、体重増加抑制及び投与5日より死亡が認められた。一方、生後21～35日まで経口投与した場合には、300mg/kg/日以上の群で体重増加量の低値がみられたものの、1000mg/kg/日までの投与において死亡は認められなかった。幼若ラットでは成熟ラットよりもほぼ同程度の曝露量において毒性学的影響が強く発現したが、幼若動物では主要な器官・機能の成長が活発であるため、パゾパニブの薬理作用である血管新生阻害に対する影響をより強く受けたものと考えられた。10mg/kg/日以上(臨床曝露量の約0.1倍)の群では骨への影響(大腿骨の短小)、30mg/kg/日以上の群では切歯への影響がみられ、これらは4週間の休薬後においても完全には回復しなかった。

IX. 非臨床試験に関する項目

IX-1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 安全性薬理試験

安全性薬理試験として中枢神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響を検討し、その結果の概略を下表に示した。

バゾパニブ塩酸塩の安全性薬理作用一覧

試験の種類	動物種、系統及び性別	投与方法	用量及び濃度	例数及び標本数/群	結果
中枢神経系に及ぼす影響	雌 SD ラット	経口	3、10、100、300mg/kg	6	一般状態及び神経学的行動に影響なし
心血管系に及ぼす影響	イヌ摘出プルキンエ線維標本の活動電位に及ぼす影響	雌雄ビーグル犬摘出プルキンエ線維標本	<i>In vitro</i> 40、80nM	4	APD ₆₀ 、APD ₉₀ 、MRD、RMP 及び UA の活動電位パラメータに影響なし
	hERG テール電流に及ぼす影響	hERG cDNA 導入 HEK-293 細胞	<i>In vitro</i> 1.241、4.137 μM	5~6	hERG テール電流をそれぞれ 19.5 及び 18.5% 抑制したが、濃度依存性なし
	血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響	雄カニクイザル	経口 5、50、500 mg/kg 静脈内 3.75mg/kg	4 4	一般状態、全身動脈圧、脈圧、心拍数、心電図パラメータ及び体温に影響なし 可逆的で軽度の心拍数減少を示したが、動脈圧、心電図パラメータ、一般状態及び体温に影響なし
呼吸系に及ぼす影響	雄 SD ラット	経口	3、10、100、300mg/kg	6	呼吸数、1 回換気量、分時換気量及び一般状態に影響なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

IX-2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

ラット及びサルそれぞれのそれぞれ 4 及び 8 日間投与毒性試験により急性毒性を評価した結果、いずれの動物種においても死亡は認められず、忍容性は良好であった。ラット及びサルにおける概略の致死量はそれぞれ 300 及び 1000mg/kg/ 日超であった。

単回投与毒性試験一覧表

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg/ 日)	概略の致死量 (mg/kg/ 日)
ラット (雌)	経口	0、30、100、300	> 300
サル (雌雄)	経口	0、100、300、1000	> 1000

媒体 = 0.5% HPMC-0.1% Tween 80 溶液

(2) 反復投与毒性試験

マウス、ラット及びサルを用いたそれぞれ 13、26 及び 52 週間投与毒性試験により評価した。マウス及びラットではパゾパニブ投与に関連して様々な組織(主に骨、切歯、爪、雌雄生殖器、造血組織、腎臓、脾臓)に、サルでは主に胃腸管及び卵巣に影響が認められた。マウスでは 1000mg/kg/日までを 13 週間投与しても死亡はみられず、忍容性が認められたが、ラット及びサルではそれぞれ 30 及び 500mg/kg/日の 4 週間を超える経口投与に対して忍容性は示されず、いずれの動物種においても顕著な体重・摂餌量減少、一般状態の変化(自発運動低下、円背位、削瘦、嘔吐など)及び瀕死状態が観察された。ラットの死因はパゾパニブによる切歯への影響(過成長、破損、欠損など)により固形飼料の摂取が困難になったためと考えられる。サルにおける投与に関連する変化として、50mg/kg/日以上群で異常便が観察され、500mg/kg/日群では体重減少が認められた。また、腸管に結晶物質(パゾパニブと同定)の沈着が観察された。

肝臓への影響として、マウスでは 1000mg/kg/日の 13 週間投与により雌で増殖性変化(好酸性変異肝細胞巣及び肝細胞腺腫)がみられたが、肝酵素との関連は明らかでなかった。ラットでは 300mg/kg/日までの 26 週間投与により肝酵素の高値がみられたが、病理組織学的変化を伴うものではなかった。サルでは 500mg/kg/日の 33 週間投与により中等度のビリルビンの高値がみられたが、関連した病理組織学的変化は観察されなかった。

反復投与毒性試験一覧表

動物種	投与経路 (投与期間)	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
マウス	経口 (13 週間)	0	< 100	≥ 100: 切歯・爪の異常、赤血球数低値、Ht・Hb・MCH・MCV 高値、ALT 高値、肝細胞質密度低下、遠位指節骨の湾曲・びらん、大腿骨/胸骨成長板の肥厚・変性・部分癒合、脾臓髓外造血 ≥ 300: 体重増加量・摂餌量低値、切歯の異常、MCHC・赤血球分布幅・白血球数高値、AST 高値、グルコース低値、腎皮質尿細管好塩基性化・炎症、肝細胞肥大、黄体数減少・消失 1000: 退色便、アルブミン低値、腸管肥厚・拡張・蒼白、腎糸球体萎縮・鉍質沈着、肝好酸性変異細胞巣、肝細胞腺腫、後膝関節骨関節症、脛骨/大腿骨関節面の癒合、小腸粘膜固有層/腸間膜リンパ節の結晶物質沈着・炎症
		100		
		300		
		1000		
ラット	経口 (4 週間)	0	30	≥ 100: 胸骨(300)/大腿骨/膝関節骨端成長板肥厚、円形精子細胞減少 300: 網状赤血球数低値傾向、ALT・AST・ALP 高値傾向、精巣重量低値、骨幹端の骨髓低形成 休薬期間: 切歯・爪の異常
		3		
		10		
		30		
		100		
ラット	経口 (26 週間)	0	< 3	≥ 3: 切歯の異常、MCV・MCH・グロブリン・ALT・尿蛋白高値、A/G 低値、下垂体好塩基性細胞肥大、慢性進行性腎症、副腎皮質血管拡張 ≥ 30: 死亡例、一般状態悪化、体重・摂餌量低値、赤血球/血小板数低値・赤血球分布幅・MCHC・Hb・白血球数・APTT 高値、BUN・コレステロール・胆汁酸・無機リン高値、アルブミン低値、精巣小型化・重量低値、大腿骨・胸骨の骨髓低形成、大腿骨骨梁萎縮、精巣萎縮・変性、爪の角化異常、副腎皮質出血 300: 好中球/単球数高値、Ht・総蛋白・尿比重低値、トリグリセリド・AST・γ-GT・尿量高値、副腎重量高値、胃腸管拡張、副腎皮質拡大・変色・壊死、指欠損、大腿骨成長板肥厚、胸骨骨膜軟骨様変化、腸間膜リンパ節マクロファージ内/十二指腸・空腸固有層結晶物質沈着、脾臓腺房萎縮、卵巣萎縮、精巣上体精子数減少・無精子・篩状変化
		3		
		30		
		300		
サル	経口 (4 週間)	0	500	≥ 5: 変色便
		5		
		50		
		500		
	経口 (52 週間)	0	50	≥ 50: 異常便 500: 死亡例、体重・摂餌量の低値、一般状態の変化、総蛋白・アルブミン低値、ビリルビン高値、腸間膜リンパ節・小腸粘膜固有層結晶物質沈着、黄体数減少
		5		
		50		
		500		

媒体 = 0.5% HPMC-0.1% Tween 80 溶液

なお、パゾパニブの 300mg/kg/日までをラットに生後 21～62 日まで投与した結果、300mg/kg/日群で体重増加抑制及び脛骨骨折による切迫屠殺例が認められたが、100mg/kg/日までの投与では忍容性を示し、骨、切歯、爪、雌雄生殖器、造血組織、副腎などに成熟ラットとほぼ同様の変化が認められた。しかしながら、10mg/kg/日以上の群で骨への影響（大腿骨の短小）及び 30mg/kg/日以上の群では切歯への影響がみられ、これらは 4 週間の休薬後においても完全には回復しなかった。

(3) 遺伝毒性試験

細菌を用いる復帰突然変異試験 (*in vitro*)、ヒト末梢リンパ球を用いる染色体異常試験 (*in vitro*) 及びラット骨髓小核試験 (ラット) において、遺伝毒性は認められなかった。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (ラット)

ラットの雄受胎能に関する試験では、30mg/kg/日以上の群で精巣・精巣上体・精囊重量の低値、100mg/kg/日群では精子運動性の低下傾向及び精巣・精巣上体中の精子濃度の低値がみられた。しかしながら、100mg/kg/日までの投与においても交尾率及び受胎率に影響は認められず、また、パゾパニブを投与した雄ラットと交配した無処置雌ラットにおける胚・胎児の発生及び生存性にも影響はみられなかった。雄ラットの一般毒性及び雄受胎能に対する無毒性量はそれぞれ 3 及び 100mg/kg/日と推定された。

ラットの雌受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、全投薬群で体重増加抑制がみられ、300mg/kg/日群では摂餌量の低値も認められた。また、300mg/kg/日群で受胎率の低値、30mg/kg/日以上の群で着床前・後の死亡率の高値及び胎児体重の低値、300mg/kg/日群で着床数及び生存胎児数の低値がみられた。雌受胎能及び初期胚発生に対する無毒性量は 3mg/kg/日と推定された。

2) 胚・胎児発生に関する試験 (ラット、ウサギ)

ラットの胚・胎児発生に関する試験では、10mg/kg/日群で母動物に体重増加抑制、着床後死亡率の高値及び胎児体重の低値がみられた。また、3mg/kg/日以上の群で投与に関連した心血管奇形（後食道右鎖骨下動脈、腕頭動脈欠損、大動脈弓奇形、動脈幹遺残など）及び骨化遅延が認められた。ラットの胚・胎児発生に対する無毒性量は 1mg/kg/日と推定された。

また、ウサギ（用量設定試験）では 30mg/kg/日以上の群で母動物毒性（体重／摂餌量減少又は流産）、3～30mg/kg/日群で胎児体重の低値、10 及び 30mg/kg/日群で着床後死亡率の高値が認められた。

生殖発生毒性試験一覧

試験系	動物種	投与経路 (投与期間)	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
受胎能及び初期胚発生	ラット(雄)	経口 (交配 10 日前～ 試験 105-108 日)	0 3 30 100	親動物： 3 (一般毒性) 100 (生殖能) 胚・胎児： 100
	ラット(雌)	経口 (交配 2 週間～ 妊娠 6 日)	0 3 30 300	親動物： < 3 (一般毒性) 3 (生殖能) 胚・胎児： 3
胚・胎児発生	ラット(雌)	経口 (妊娠 6～17 日)	0 1 3 10	親動物： 3 (一般毒性) 10 (生殖能) 胚・胎児： 1

媒体 = 0.5% HPMC-0.1% Tween 80 溶液

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

光毒性試験 (*in vitro*)

Balb/c3T3 線維芽細胞を用いるニュートラルレッド取り込み試験において、パゾパニブは光毒性を示さなかった。

X. 管理的事項に関する項目

X-1. 規制区分	製 剤：ヴォトリエン錠 200mg 劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること 有効成分：パゾパニブ塩酸塩 劇薬										
X-2. 有効期間	3年										
X-3. 包装状態での貯法	室温保存										
X-4. 取扱い上の注意	設定されていない										
X-5. 患者向け資料	患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り										
X-6. 同一成分・同効薬	同一成分薬：なし 同 効 薬：スニチニブリンゴ酸塩、ソラフェニブトシル酸塩、アキシチニブ、カボザンチニブリンゴ酸塩（根治切除不能又は転移性の腎細胞癌）										
X-7. 国際誕生年月日	2009年10月19日（米国）										
X-8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	製造販売承認年月日：2012年9月28日 承認番号：22400AMX01405000 薬価基準収載年月日：2012年11月22日 販売開始年月日：2012年11月22日 製造販売承認承継：2015年11月2日										
X-9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	効能・効果追加：2014年3月17日（根治切除不能又は転移性の腎細胞癌）										
X-10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	根治切除不能または転移性の腎細胞癌 再審査結果通知年月日：2021年3月25日（厚生労働省発薬生0325第1号） 再審査結果：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。										
X-11. 再審査期間	悪性軟部腫瘍 10年：2012年9月28日～2022年9月27日（希少疾病用医薬品） 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 5年10ヵ月：2014年3月17日～2020年1月16日										
X-12. 投薬期間制限に関する情報	本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。										
X-13. 各種コード	<table border="1"> <thead> <tr> <th>販 売 名</th> <th>厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード</th> <th>個別医薬品 コード (YJコード)</th> <th>HOT (9桁) 番号</th> <th>レセプト 電算処理 コード</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ヴォトリエン錠 200mg</td> <td>4291028 F1023</td> <td>4291028 F1023</td> <td>122018602</td> <td>622201801</td> </tr> </tbody> </table>	販 売 名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品 コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト 電算処理 コード	ヴォトリエン錠 200mg	4291028 F1023	4291028 F1023	122018602	622201801
販 売 名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品 コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト 電算処理 コード							
ヴォトリエン錠 200mg	4291028 F1023	4291028 F1023	122018602	622201801							
X-14. 保険給付上の注意	該当しない										

X I . 文 献

X I -1. 引用文献

- | | 社内文献 No. |
|--|------------|
| 1) Pakos, E.E. et al. : Anticancer Res. 2005; 25(5): 3591-3596 (PMID : 16101185) | [20153568] |
| 2) Potti, A. et al. : Anticancer Res. 2004; 24(1): 333-337 (PMID : 15015617) | [20152302] |
| 3) Wang, J. et al. : Cancer Res. 1994; 54(2): 560-564 (PMID : 7903911) | [20153570] |
| 4) Coppin, C. et al. : Cochrane Database Syst. Rev. 2008; (2): CD006017 (PMID : 18425931) | [20160036] |
| 5) van Spronsen, D.J. et al. : Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2005; 55(3): 177-191 (PMID : 15979888) | [20153663] |
| 6) Inada-Inoue, M. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol. 2014; 73(4): 673-683 (PMID : 24464355) | [20153683] |
| 7) Hurwitz, H.I. et al. : Clin. Cancer Res. 2009; 15(12): 4220-4227 (PMID : 19509175) | [20153579] |
| 8) 社内資料：海外第Ⅱ相試験 (VEG20002) (2012年9月28日承認、CTD2.7.6) | [20155752] |
| 9) Sleijfer, S. et al. : J. Clin. Oncol. 2009; 27(19): 3126-3132 (PMID : 19451427) | [20152975] |
| 10) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験 (VEG110727) (2012年9月28日承認、CTD2.7.6) | [20155751] |
| 11) van der Graaf, W.T. et al. : Lancet 2012; 379(9829): 1879-1886 (PMID : 22595799) | [20153582] |
| 12) 社内資料：海外第Ⅲ相試験 (VEG105192) (2014年3月17日承認、CTD2.7.6) | [20155754] |
| 13) Sternberg, C.N. et al. : J. Clin. Oncol. 2010; 28(6): 1061-1068 (PMID : 20100962) | [20153661] |
| 14) Sternberg, C.N. et al. : Eur. J. Cancer. 2013; 49(6): 1287-1296 (PMID : 23321547) | [20152756] |
| 15) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験 (VEG108844) (2014年3月17日承認、CTD2.7.6) | [20155753] |
| 16) Motzer, R.J. et al. : N. Engl. J. Med. 2013; 369(8): 722-731 (PMID : 23964934) | [20153606] |
| 17) 社内資料：海外第Ⅰ相試験 (NCI-8063) (2012年9月28日承認、CTD2.7.6) | [20155747] |
| 18) Shibata, S.I. et al. : Clin. Cancer Res. 2013; 19(13): 3631-3639 (PMID : 23653147) | [20152619] |
| 19) 新井裕幸 他：日本薬理学雑誌 2013; 141(1): 37-42 (PMID : 23302947) | [20153600] |
| 20) Kumar, R. et al. : Mol. Cancer Ther. 2007; 6(7): 2012-2021 (PMID : 17620431) | [20153573] |
| 21) Hosaka, S. et al. : J. Orthop. Res. 2012; 30(9): 1493-1498 (PMID : 22359392) | [20153574] |
| 22) 社内資料：薬効薬理試験 (1) (2012年9月28日承認、CTD 2.6.2.2.3.1) | [20155755] |
| 23) 社内資料：薬効薬理試験 (2) (2012年9月28日承認、CTD 2.6.2.2.3.2) | [20155756] |
| 24) 血漿中パジパニブおよび sVEGFR-2 濃度の関係 (2012年9月28日承認、CTD2.7.2.3.3.1) | [20200030] |

- 25) 社内資料：海外第 I 相試験 (VEG10005) (2012 年 9 月 28 日 承認、CTD2.7.6) [20155740]
- 26) Heath, E.I. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 2010; 88(6): 818-823 (PMID : 20980999) [20160037]
- 27) 社内資料：海外第 I 相試験 (VEG10007) (2012 年 9 月 28 日 承認、CTD2.7.6) [20155749]
- 28) Goh, B.C. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 2010; 88(5): 652-659 (PMID : 20881954) [20153583]
- 29) 社内資料：海外第 I , II 及び III 相試験 (母集団薬物動態) (2012 年 9 月 28 日 承認、CTD2.7.2.3.2) [20155832]
- 30) 社内資料：海外第 I 相試験 (VEG10004) (2012 年 9 月 28 日 承認、CTD2.7.6) [20155743]
- 31) Deng, Y. et al. : Xenobiotica 2013; 43(5): 443-453 (PMID : 23548165) [20160038]
- 32) 社内資料：分布に関する試験 (1) (2012 年 9 月 28 日 承認、CTD 2.7.2.2.1.1) [20155741]
- 33) 社内資料：分布に関する試験 (2) (2012 年 9 月 28 日 承認、CTD 2.7.2.2.1.2) [20155742]
- 34) 社内資料：代謝に関する試験 (1) (2012 年 9 月 28 日 承認、CTD 2.7.2.2.1.4) [20155746]
- 35) 薬効に及ぼす代謝物の寄与 (2012 年 9 月 28 日 承認、CTD2.7.2.3.2) [20200032]
- 36) 社内資料：分布に関する試験 (3) (2012 年 9 月 28 日 承認、CTD 2.6.4.4.6) [20155744]
- 37) 社内資料：分布に関する試験 (4) (2012 年 9 月 28 日 承認、CTD 2.6.4.4.7) [20155745]
- 38) Jonker, J.W. et al. : Nat. Med. 2005; 11(2): 127-129 (PMID : 15685169) [20200029]
- 39) 社内資料：相互作用に関する試験 (1) (2012 年 9 月 28 日 承認、CTD2.6.4.5.5.1.1) [20155748]
- 40) Tan, A.R. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol. 2013; 71(6): 1635-1643 (PMID : 23636448) [20153602]
- 41) Tan, A.R. et al. : Oncologist 2010; 15(12): 1253-1261 (PMID : 21147873) [20153584]
- 42) de Jonge, M.J. et al. : Invest. New Drugs. 2013; 31(3): 751-759 (PMID : 23054212) [20155115]
- 43) NDB を用いた調査結果の概要 (VEGF/VEGFR 阻害作用を有する薬剤の動脈解離に関するリスク評価) : <https://www.pmda.go.jp/files/000266521.pdf>

X I -2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

X II -1. 主な外国での発売状況

本剤は進行性腎細胞癌の治療薬として 2009 年 10 月に米国で最初の承認を取得し、2013 年 11 月現在、世界 80 カ国以上で承認されている。また、悪性軟部腫瘍の治療薬としては 2012 年 4 月に米国にて承認を取得し、2013 年 11 月現在、世界 60 カ国以上で承認されている。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

4. 効能又は効果

- 悪性軟部腫瘍
- 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

6. 用法及び用量

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。

海外の承認内容については、各国の最新の添付文書を確認すること。

主要国における承認状況（2024 年 2 月現在）

国名	米国									
販売名	VOTRIENT® (pazopanib) tablets, for oral use									
剤形・規格	剤形：フィルムコート錠 規格：200mg									
承認年月	進行性腎細胞癌：2009 年 10 月 悪性軟部腫瘍：2012 年 4 月									
効能・効果	VOTRIENT は進行性腎細胞癌患者の治療を適応とする。 VOTRIENT は化学療法の前治療歴のある進行性悪性軟部腫瘍患者に対する治療を適応とする。 使用における制限 脂肪肉腫及び消化管間質腫瘍患者の治療に対する VOTRIENT の有効性は証明されていない。									
用法・用量 (抜粋)	<p>推奨用量：VOTRIENT の推奨用量は疾患進行もしくは許容できない毒性が生じるまで、1 日 1 回 800mg を空腹時（食事の 1 時間以上前か食後 2 時間以降）に経口投与である。 肝機能障害及び特定の併用薬を服用している患者では、用量を変更する必要がある。 吸収率が上がり全身の曝露に影響を及ぼす可能性があるため、錠剤を粉砕してはならない。 飲み忘れた場合、次の投与までの時間が 12 時間未満であればその回は投与しないこと。</p> <p>副作用に対する用量変更 推奨用量を Table 1 に示す。 Table 1. 副作用に対する VOTRIENT の推奨用量</p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>減量</th> <th>腎細胞癌の場合</th> <th>軟部肉腫の場合</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 回目</td> <td>400mg を 1 日 1 回経口投与</td> <td>600mg を 1 日 1 回経口投与</td> </tr> <tr> <td>2 回目</td> <td>200mg を 1 日 1 回経口投与</td> <td>400mg を 1 日 1 回経口投与</td> </tr> </tbody> </table> <p>2 回目の減量で忍容性のない患者では、VOTRIENT を中止すること。</p> <p>肝機能障害の用量変更 中等度および重度の肝機能障害 中等度の肝機能障害（ALT 値に関わらず総ビリルビン > 1.5 ~ 3 × ULN）患者では VOTRIENT 以外の治療法を考慮する必要がある。中等度の肝機能障害患者では 1 日 200mg に減量する。重度の肝機能障害患者（ALT 値に関わらず総ビリルビン > 3 × ULN）では VOTRIENT の投与は推奨されない。</p>	減量	腎細胞癌の場合	軟部肉腫の場合	1 回目	400mg を 1 日 1 回経口投与	600mg を 1 日 1 回経口投与	2 回目	200mg を 1 日 1 回経口投与	400mg を 1 日 1 回経口投与
減量	腎細胞癌の場合	軟部肉腫の場合								
1 回目	400mg を 1 日 1 回経口投与	600mg を 1 日 1 回経口投与								
2 回目	200mg を 1 日 1 回経口投与	400mg を 1 日 1 回経口投与								

(2024 年 1 月改訂)

国名	欧州
販売名	Votrient 200 mg film-coated tablets Votrient 400 mg film-coated tablets
剤形・規格	剤形：フィルムコート錠 規格：200mg、400mg
承認年月	進行性腎細胞癌：2010年6月 悪性軟部腫瘍：2012年8月
効能・効果	腎細胞癌 Votrient は、進行性腎細胞癌治療の第一選択治療、及び進行性腎細胞癌に対するサイトカイン治療歴を有する成人患者の治療を適応とする。 悪性軟部腫瘍 Votrient は転移性疾患に対する化学療法の前治療歴のある、あるいは術前／術後補助療法後12ヵ月以内に病勢進行がみられた、特定の組織型の進行性悪性軟部腫瘍患者に対する治療を適応とする。 有効性及び安全性は特定の悪性軟部腫瘍の腫瘍組織型においてのみ確立されている。
用法・用量 (抜粋)	薬量学：パゾパニブの推奨用量は1日1回800mgの投与である。 用量変更：副作用を管理するために、各患者の忍容性に基づいて、段階的に200mgずつ増減すること。パゾパニブの用量は800mgを超えてはならない。 肝機能障害：肝機能障害患者の推奨用量は様々な程度の肝機能障害を持つ患者のパゾパニブの薬物動態試験に基づく。すべての患者はパゾパニブの投与開始前と治療中に、肝機能障害があるかの判断のため、肝機能検査を受けなければならない。軽度又は中等度の肝機能障害のある患者のパゾパニブ投与は慎重に行い、忍容性を詳細にモニタリングしなければならない。 血清肝検査で軽度の異常（正常値ビリルビンと程度を問わないALTの上昇、あるいはALT値にかかわらずULN 1.5倍までのビリルビン上昇(>35%直接)のいずれかで定義される)が認められた患者の推奨用量は、パゾパニブ1日1回800mgである。中等度の肝機能障害（ALT値にかかわらずビリルビンがULNの1.5から3倍まで上昇として定義される）を有する患者には、パゾパニブの用量を1日1回200mgに減少することが推奨される。 重度の肝機能障害（ALT値にかかわらず総ビリルビンが $> 3 \times \text{ULN}$ と定義される）を有する患者にはパゾパニブは推奨されない。 投与方法：パゾパニブは経口で投与する。食事の少なくとも1時間前か2時間後の空腹時に投与する。フィルムコート錠は割ったり粉砕したりせずそのまま投与すること。 飲み忘れた場合、飲み忘れ分を補うために一度に2回分を服用してはならない。次の通常服用する時間に1回分だけを服用すること。

(2023年5月改訂)

X II -2. 海外における臨床
支援情報

1) 妊婦等への投与に関する海外情報

本邦における本剤の妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与は禁忌である。本邦における本剤の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書や豪 ADEC 分類とは異なる。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）（抜粋）

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意（抜粋）

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。動物実験では、ラットで母体毒性及び催奇形性（心血管奇形及び骨化遅延）（3mg/kg/日以上）、胎児体重の低値及び胚致死作用（10mg/kg/日以上）、雌受胎率の低値（300mg/kg/日）、ウサギで母体毒性、流産（30mg/kg/日以上）及び胎児体重の低値（3mg/kg/日以上）が報告されている。[2.2、9.4 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒトで乳汁移行に関するデータはないが、BCRP の基質であるため、乳汁移行の可能性がある。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2024年1月改訂)	<p>8.1 Pregnancy Risk Summary Based on animal reproduction studies and its mechanism of action [see <i>Clinical Pharmacology (12.1)</i>], VOTRIENT can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available data on VOTRIENT use in pregnant women to evaluate for a drug-associated risk. In animal developmental and reproductive toxicology studies, oral administration of pazopanib to pregnant rats and rabbits throughout organogenesis resulted in teratogenicity, and abortion at systemic exposures lower than that observed at the MRHD of 800 mg (based on AUC) (see <i>Data</i>). Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.</p> <p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects in clinically recognized pregnancies and miscarriage is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.</p> <p>Data Animal Data In a female fertility and early embryonic development study, female rats were administered oral pazopanib at least 15 days prior to mating and for 6 days after mating, which resulted in increased pre-implantation loss and early resorptions at dosages greater than or equal to 30 mg/kg/day (approximately 0.4-fold the AUC at the MRHD of 800 mg/day). Total litter resorption was seen at 300 mg/kg/day (approximately 0.8-fold the AUC at the MRHD of 800 mg/day). Postimplantation loss, embryoletality, and decreased fetal body weights were noted in females administered doses greater than or equal to 10 mg/kg/day (approximately 0.3-fold the AUC at the MRHD of 800 mg/day).</p>

出典	記載内容
<p>米国の添付文書 (2024年1月改訂)</p>	<p>In embryo-fetal developmental toxicity studies in rats and rabbits, oral pazopanib was administered to pregnant animals during organogenesis. In rats, dose levels of greater than or equal to 3 mg/kg/day (approximately 0.1-fold the AUC at the MRHD of 800 mg/day) resulted in teratogenic effects, including cardiovascular malformations (retroesophageal subclavian artery, missing innominate artery, changes in the aortic arch), incomplete or absent ossification, increases in postimplantation loss, embryoletality and reduced fetal body weight. In rabbits, maternal toxicity, increased postimplantation loss and abortion were observed at doses greater than or equal to 30 mg/kg/day (approximately 0.007-fold the AUC at the MRHD of 800 mg/day). In addition, severe maternal body weight loss and 100% litter loss were observed at doses greater than or equal to 100 mg/kg/day (0.02-fold the AUC at the MRHD of 800 mg/day), while fetal weight was reduced at doses greater than or equal to 3 mg/kg/day (AUC not calculated).</p> <p>8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> There is no data on the presence of pazopanib or its metabolites in human milk or their effects on the breastfed infant or milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed infants, advise women not to breastfeed during treatment with VOTRIENT and for 2 weeks after the final dose.</p> <p>8.3 Females and Males of Reproductive Potential VOTRIENT can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see <i>Use in Specific Populations (8.1)</i>]. <u>Pregnancy Testing</u> Verify pregnancy status of females of reproductive potential prior to starting treatment with VOTRIENT. <u>Contraception</u> <i>Females</i> Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with VOTRIENT and for at least 2 weeks after the last dose. <i>Males</i> Advise males (including those who have had vasectomies) with female partners of reproductive potential to use condoms during treatment with VOTRIENT and for at least 2 weeks after the last dose. <u>Infertility</u> Based on findings from animal studies, VOTRIENT may impair fertility in females and males of reproductive potential while receiving treatment [see <i>Nonclinical Toxicology (13.1)</i>].</p> <p>5.19 Embryo-Fetal Toxicity Based on findings from animal studies and its mechanism of action, VOTRIENT can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Administration of VOTRIENT to pregnant rats and rabbits during the period of organogenesis resulted in maternal toxicity, teratogenicity, and abortion at systemic exposures lower than that observed at the maximum recommended human dose (MRHD) of 800 mg (based on area under the curve [AUC]). Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with VOTRIENT and for at least 2 weeks following the final dose. Advise males (including those who have had vasectomies) with female partners of reproductive potential to use condoms during treatment with VOTRIENT and for at least 2 weeks after the last dose [see <i>Use in Specific Populations (8.1, 8.3)</i>].</p>

	分類
オーストラリアの分類 (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	D (2020年3月改訂)

〈参考〉オーストラリアの分類 (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)

D : Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage.

These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

2) 小児等への投与に関する海外情報

本邦における本剤の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意（抜粋）

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。本剤の作用機序より、出生後早期の発達において臓器の成長や成熟に重大な影響を与えるおそれがある。

出典	記載内容
<p>米国の添付文書 (2021年12月改訂)</p>	<p>8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of VOTRIENT in pediatric patients have not been established.</p> <p><u>Juvenile Animal Toxicity Data</u> In rats, weaning occurs at Day 21 postpartum which approximately equates to a human pediatric age of 2 years. In a juvenile animal toxicology study performed in rats, when animals were dosed from Day 9 through Day 14 postpartum (pre-weaning), pazopanib caused abnormal organ growth/maturation in the kidney, lung, liver, and heart at approximately 0.1-fold the AUC in adults at the MRHD of 800 mg/day of VOTRIENT. At approximately 0.4-fold the AUC in adults at the MRHD of 800 mg/day, pazopanib administration resulted in mortality.</p> <p>In repeat-dose toxicology studies in rats, including 4-week, 13-week, and 26-week administration, toxicities in bone, teeth, and nail beds were observed at doses greater than or equal to 3 mg/kg/day (approximately 0.07-fold the AUC at the MRHD of 800 mg/day). Doses of 300 mg/kg/day (approximately 0.8-fold the AUC at the MRHD of 800 mg/day) were not tolerated in 13- and 26-week studies and animals required dose reductions due to body weight loss and morbidity. Hypertrophy of epiphyseal growth plates, nail abnormalities (including broken, overgrown, or absent nails) and tooth abnormalities in growing incisor teeth (including excessively long, brittle, broken, and missing teeth, and dentine and enamel degeneration and thinning) were observed in rats at doses greater than or equal to 30 mg/kg/day (approximately 0.35-fold the AUC at the MRHD of 800 mg/day) at 26 weeks, with the onset of tooth and nail bed alterations noted clinically after 4 to 6 weeks. Similar findings were noted in repeat-dose studies in juvenile rats dosed with pazopanib beginning Day 21 postpartum (post-weaning). In the post-weaning animals, the occurrence of changes in teeth and bones occurred earlier and with greater severity than in older animals. There was evidence of tooth degeneration and decreased bone growth at doses greater than or equal to 30 mg/kg (approximately 0.1- to 0.2-fold the AUC at the MRHD of 800 mg/day). Pazopanib exposure in juvenile rats was lower than that seen at the same dose levels in adult animals, based on comparative AUC values. At pazopanib doses approximately 0.5- to 0.7-fold the AUC at the MRHD of 800 mg/day, decreased bone growth in juvenile rats persisted even after the end of the dosing period. Finally, despite lower pazopanib exposures than those reported in adult animals or adult humans, juvenile animals administered 300 mg/kg/dose pazopanib required dose reduction within 4 weeks of dosing initiation due to significant toxicity, although adult animals could tolerate this same dose for at least 3 times as long [see <i>Warnings and Precautions</i> (5.18)].</p>

XⅢ. 備考

XⅢ-1. 調剤・服薬支援に
際して臨床判断を
行うにあたっての
参考情報

(1) 粉碎

個別に照会すること

照会先：表紙の「問い合わせ窓口」の項参照

(2) 崩壊・懸濁性及び
経管投与チューブ
の通過性

個別に照会すること

照会先：表紙の「問い合わせ窓口」の項参照

XⅢ-2. その他の関連資料

該当資料なし

別紙

1) 悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験(VEG110727 試験)における副作用の種類別発現状況一覧(全体集団)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT) MedDRA/J Ver 12.1	全体集団 (n=240 : 日本人 31 例含む)						
	Grade						
	1	2	3	4	5	不明	計
発現例数	32 (13)	85 (35)	84 (35)	17 (7)	1 (< 1)	0	219 (91)
胃腸障害	88 (37)	71 (30)	27 (11)	1 (< 1)	0	0	187 (78)
下痢	73 (30)	46 (19)	11 (5)	0	0	0	130 (54)
悪心	84 (35)	25 (10)	7 (3)	0	0	0	116 (48)
嘔吐	42 (18)	12 (5)	7 (3)	0	0	0	61 (25)
消化器痛	24 (10)	7 (3)	3 (1)	0	0	0	34 (14)
口内炎	17 (7)	8 (3)	1 (< 1)	0	0	0	26 (11)
便秘	10 (4)	4 (2)	0	0	0	0	14 (6)
上腹部痛	11 (5)	2 (< 1)	0	0	0	0	13 (5)
口内乾燥	13 (5)	0	0	0	0	0	13 (5)
消化不良	11 (5)	1 (< 1)	0	0	0	0	12 (5)
鼓腸	5 (2)	0	0	0	0	0	5 (2)
胃炎	1 (< 1)	4 (2)	0	0	0	0	5 (2)
口腔内出血	5 (2)	0	0	0	0	0	5 (2)
肛門出血	4 (2)	0	0	0	0	0	4 (2)
腹部膨満	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	0	0	2 (< 1)
歯肉出血	2 (< 1)	0	0	0	0	0	2 (< 1)
食道炎	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	0	0	2 (< 1)
肛門周囲痛	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	0	2 (< 1)
十二指腸潰瘍	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
嚥下障害	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
腸管皮膚瘻	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
白色便	1 (< 1)	0	0	0	0	0	1 (< 1)
胃腸障害	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
胃腸出血	1 (< 1)	0	0	0	0	0	1 (< 1)
歯肉炎	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
イレウス	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
口腔障害	1 (< 1)	0	0	0	0	0	1 (< 1)
口腔内痛	1 (< 1)	0	0	0	0	0	1 (< 1)
歯周病	1 (< 1)	0	0	0	0	0	1 (< 1)
腹膜出血	0	0	0	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)
直腸炎	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
直腸出血	1 (< 1)	0	0	0	0	0	1 (< 1)
後腹膜出血	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
歯の障害	1 (< 1)	0	0	0	0	0	1 (< 1)
変色歯	1 (< 1)	0	0	0	0	0	1 (< 1)
上部消化管出血	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
一般・全身障害および投与部位の状態	68 (28)	42 (18)	25 (10)	1 (< 1)	1 (< 1)	0	137 (57)
疲労	63 (26)	39 (16)	23 (10)	1 (< 1)	0	0	126 (53)
末梢性浮腫	8 (3)	2 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	11 (5)
悪寒	6 (3)	2 (< 1)	0	0	0	0	8 (3)
発熱	5 (2)	2 (< 1)	0	0	0	0	7 (3)
胸痛	4 (2)	0	2 (< 1)	0	0	0	6 (3)
インフルエンザ様疾患	2 (< 1)	0	0	0	0	0	2 (< 1)
無力症	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
胸部不快感	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
冷感	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
治癒不良	1 (< 1)	0	0	0	0	0	1 (< 1)

例数 (%)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT) MedDRA/J Ver 12.1	全体集団 (n=240 : 日本人 31 例含む)						
	Grade						
	1	2	3	4	5	不明	計
硬結	1 (< 1)	0	0	0	0	0	1 (< 1)
易刺激性	1 (< 1)	0	0	0	0	0	1 (< 1)
多臓器不全	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
皮膚および皮下組織障害	81 (34)	41 (17)	8 (3)	1 (< 1)	0	0	131 (55)
毛髪変色	66 (28)	27 (11)	0	0	0	0	93 (39)
剥脱性発疹	27 (11)	6 (3)	2 (< 1)	0	0	0	35 (15)
皮膚色素減少	21 (9)	6 (3)	0	0	0	0	27 (11)
皮膚障害	10 (4)	12 (5)	4 (2)	0	0	0	26 (11)
脱毛症	25 (10)	0	0	0	0	0	25 (10)
皮膚乾燥	10 (4)	4 (2)	0	0	0	0	14 (6)
爪の障害	10 (4)	0	0	0	0	0	10 (4)
そう痒症	10 (4)	0	0	0	0	0	10 (4)
毛髪成長異常	3 (1)	0	0	0	0	0	3 (1)
多汗症	3 (1)	0	0	0	0	0	3 (1)
皮膚潰瘍	0	2 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	3 (1)
水疱	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	0	2 (< 1)
皮膚疼痛	2 (< 1)	0	0	0	0	0	2 (< 1)
血性水疱	1 (< 1)	0	0	0	0	0	1 (< 1)
褥瘡性潰瘍	0	0	0	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)
紅斑	1 (< 1)	0	0	0	0	0	1 (< 1)
多形紅斑	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
発疹	1 (< 1)	0	0	0	0	0	1 (< 1)
神経系障害	71 (30)	23 (10)	2 (< 1)	3 (1)	0	0	99 (41)
味覚異常	48 (20)	17 (7)	0	0	0	0	65 (27)
頭痛	33 (14)	4 (2)	1 (< 1)	0	0	0	38 (16)
末梢性感覚ニューロパチー	12 (5)	1 (< 1)	0	0	0	0	13 (5)
浮動性めまい	12 (5)	0	0	0	0	0	12 (5)
末梢性ニューロパチー	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	0	2 (< 1)
無嗅覚	1 (< 1)	0	0	0	0	0	1 (< 1)
脳梗塞	0	0	0	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)
認知障害	1 (< 1)	0	0	0	0	0	1 (< 1)
脳神経障害	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
錐体外路障害	1 (< 1)	0	0	0	0	0	1 (< 1)
頭蓋内出血	0	0	0	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)
知覚過敏	1 (< 1)	0	0	0	0	0	1 (< 1)
記憶障害	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
神経痛	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
嗅覚錯誤	1 (< 1)	0	0	0	0	0	1 (< 1)
末梢性運動ニューロパチー	1 (< 1)	0	0	0	0	0	1 (< 1)
傾眠	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
くも膜下出血	0	0	0	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)
失神	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
血管障害	28 (12)	53 (22)	20 (8)	2 (< 1)	0	0	103 (43)
高血圧	27 (11)	51 (21)	16 (7)	0	0	0	94 (39)
静脈塞栓症	0	3 (1)	3 (1)	1 (< 1)	0	0	7 (3)
ほてり	5 (2)	0	0	0	0	0	5 (2)
血腫	2 (< 1)	0	0	0	0	0	2 (< 1)
潮紅	1 (< 1)	0	0	0	0	0	1 (< 1)
出血	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
虚血	0	0	0	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)
臨床検査	40 (17)	29 (12)	16 (7)	8 (3)	0	1 (< 1)	94 (39)
体重減少	39 (16)	29 (12)	5 (2)	0	0	0	73 (30)

例数 (%)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT) MedDRA/J Ver 12.1	全体集団 (n=240 : 日本人 31 例含む)						
	Grade						
	1	2	3	4	5	不明	計
耳鼻咽喉科検査異常	19 (8)	5 (2)	4 (2)	0	0	0	28 (12)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (< 1)	4 (2)	2 (< 1)	0	0	8 (3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (< 1)	3 (1)	0	0	5 (2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (< 1)	0	3 (1)	0	0	4 (2)
ヘモグロビン減少	0	0	1 (< 1)	2 (< 1)	0	0	3 (1)
血中ビリルビン増加	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	0	2 (< 1)
血中コレステロール異常	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)	2 (< 1)
心電図 QT 延長	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	0	0	2 (< 1)
体重増加	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	2 (< 1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	0	0	0	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)
抱合ビリルビン	0	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (< 1)	0	0	0	0	0	1 (< 1)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (< 1)	0	0	0	0	0	1 (< 1)
血中乳酸増加	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
ヘモグロビン	1 (< 1)	0	0	0	0	0	1 (< 1)
尿中蛋白/クレアチニン比	0	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
白血球数減少	0	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)
代謝および栄養障害	47 (20)	25 (10)	13 (5)	0	0	0	85 (35)
食欲減退	46 (19)	25 (10)	11 (5)	0	0	0	82 (34)
脱水	2 (< 1)	0	2 (< 1)	0	0	0	4 (2)
高トリグリセリド血症	1 (< 1)	0	0	0	0	0	1 (< 1)
乳酸アシドーシス	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	48 (20)	13 (5)	3 (1)	1 (< 1)	0	1 (< 1)	66 (28)
発声障害	16 (7)	2 (< 1)	0	0	0	0	18 (8)
鼻出血	14 (6)	2 (< 1)	0	0	0	0	16 (7)
咳嗽	7 (3)	4 (2)	0	0	0	0	11 (5)
呼吸困難	6 (3)	2 (< 1)	2 (< 1)	0	0	1 (< 1)	11 (5)
気胸	0	4 (2)	0	1 (< 1)	0	0	5 (2)
しゃっくり	3 (1)	0	0	0	0	0	3 (1)
口腔咽頭痛	3 (1)	0	0	0	0	0	3 (1)
鼻漏	2 (< 1)	0	0	0	0	0	2 (< 1)
気管支出血	1 (< 1)	0	0	0	0	0	1 (< 1)
喀血	1 (< 1)	0	0	0	0	0	1 (< 1)
鼻乾燥	1 (< 1)	0	0	0	0	0	1 (< 1)
呼吸時疼痛	1 (< 1)	0	0	0	0	0	1 (< 1)
咽頭の炎症	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
胸水	1 (< 1)	0	0	0	0	0	1 (< 1)
肺臓炎	1 (< 1)	0	0	0	0	0	1 (< 1)
アレルギー性鼻炎	1 (< 1)	0	0	0	0	0	1 (< 1)
筋骨格系および結合組織障害	44 (18)	6 (3)	5 (2)	0	0	0	55 (23)
筋肉痛	21 (9)	4 (2)	2 (< 1)	0	0	0	27 (11)
筋骨格痛	20 (8)	2 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	23 (10)
筋痙縮	6 (3)	0	0	0	0	0	6 (3)
筋骨格系胸痛	2 (< 1)	0	1 (< 1)	0	0	0	3 (1)
関節痛	2 (< 1)	0	0	0	0	0	2 (< 1)
関節炎	1 (< 1)	0	0	0	0	0	1 (< 1)
骨痛	1 (< 1)	0	0	0	0	0	1 (< 1)
筋力低下	1 (< 1)	0	0	0	0	0	1 (< 1)

例数 (%)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT) MedDRA/J Ver 12.1	全体集団 (n=240 : 日本人 31 例含む)						
	Grade						
	1	2	3	4	5	不明	計
筋骨格硬直	1 (< 1)	0	0	0	0	0	1 (< 1)
四肢痛	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
足底筋膜炎	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
横紋筋融解	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
腱痛	1 (< 1)	0	0	0	0	0	1 (< 1)
感染症および寄生虫症	3 (1)	15 (6)	4 (2)	0	0	0	22 (9)
歯肉感染	2 (< 1)	2 (< 1)	0	0	0	0	4 (2)
上気道感染	0	2 (< 1)	0	0	0	0	2 (< 1)
創傷感染	0	2 (< 1)	0	0	0	0	2 (< 1)
クロストリジウム感染	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
膀胱炎	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
毛包炎	1 (< 1)	0	0	0	0	0	1 (< 1)
帯状疱疹	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
感染性腱鞘炎	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
腎感染	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
口唇感染	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
限局性感染	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
下気道感染	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
肺感染	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
鼻咽頭炎	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
口腔感染	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
肺炎	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
細菌重複感染	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
白癬感染	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
尿路感染	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
外陰部膺カンジダ症	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
眼障害	15 (6)	4 (2)	0	0	0	0	19 (8)
霧視	6 (3)	3 (1)	0	0	0	0	9 (4)
眼乾燥	2 (< 1)	0	0	0	0	0	2 (< 1)
眼瞼浮腫	2 (< 1)	0	0	0	0	0	2 (< 1)
白内障	1 (< 1)	0	0	0	0	0	1 (< 1)
複視	1 (< 1)	0	0	0	0	0	1 (< 1)
眼痛	1 (< 1)	0	0	0	0	0	1 (< 1)
眼瞼機能障害	1 (< 1)	0	0	0	0	0	1 (< 1)
黄疸眼	1 (< 1)	0	0	0	0	0	1 (< 1)
オキュラーサーフェス疾患	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
光視症	1 (< 1)	0	0	0	0	0	1 (< 1)
心臓障害	3 (1)	9 (4)	3 (1)	0	0	0	15 (6)
左室機能不全	2 (< 1)	8 (3)	3 (1)	0	0	0	13 (5)
心筋梗塞	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
心嚢液貯留	1 (< 1)	0	0	0	0	0	1 (< 1)
洞性徐脈	1 (< 1)	0	0	0	0	0	1 (< 1)
内分泌障害	8 (3)	9 (4)	0	0	0	0	17 (7)
甲状腺機能低下症	8 (3)	9 (4)	0	0	0	0	17 (7)
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)	4 (2)	6 (3)	2 (< 1)	0	0	0	12 (5)
腫瘍疼痛	2 (< 1)	6 (3)	1 (< 1)	0	0	0	9 (4)
新生物	2 (< 1)	0	0	0	0	0	2 (< 1)
皮膚転移	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
精神障害	6 (3)	2 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	9 (4)
不眠症	4 (2)	0	1 (< 1)	0	0	0	5 (2)
不安	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	0	2 (< 1)

例数 (%)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT) MedDRA/J Ver 12.1	全体集団 (n=240 : 日本人 31 例含む)						
	Grade						
	1	2	3	4	5	不明	計
抑うつ気分	0	2 (< 1)	0	0	0	0	2 (< 1)
錯乱状態	1 (< 1)	0	0	0	0	0	1 (< 1)
人格障害	1 (< 1)	0	0	0	0	0	1 (< 1)
腎および尿路障害	3 (1)	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	6 (3)
蛋白尿	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	0	2 (< 1)
血尿	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
ネフローゼ症候群	0	0	0	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)
頻尿	1 (< 1)	0	0	0	0	0	1 (< 1)
尿道痛	1 (< 1)	0	0	0	0	0	1 (< 1)
生殖系および乳房障害	2 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	4 (2)
女性化乳房	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
不規則月経	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
膣出血	1 (< 1)	0	0	0	0	0	1 (< 1)
膣の炎症	1 (< 1)	0	0	0	0	0	1 (< 1)
傷害、中毒および処置合併症	2 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	4 (2)
動脈損傷	1 (< 1)	0	0	0	0	0	1 (< 1)
挫傷	1 (< 1)	0	0	0	0	0	1 (< 1)
放射線損傷	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
創合併症	0	0	0	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)
耳および迷路障害	3 (1)	1 (< 1)	0	0	0	0	4 (2)
耳閉	1 (< 1)	0	0	0	0	0	1 (< 1)
耳不快感	1 (< 1)	0	0	0	0	0	1 (< 1)
耳の障害	1 (< 1)	0	0	0	0	0	1 (< 1)
耳鳴	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
血液およびリンパ系障害	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	2 (< 1)
鉄欠乏性貧血	0	1 (< 1)	0	0	0	0	1 (< 1)
血栓性微小血管症	0	0	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
免疫系障害	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	0	0	2 (< 1)
過敏症	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	0	0	2 (< 1)

例数 (%)

別紙

2) 悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験(VEG110727 試験)における副作用の種類別発現状況一覧(日本人集団)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT) MedDRA/J Ver 12.1	日本人 (n=31)						
	Grade						
	1	2	3	4	5	不明	計
発現例数	7 (23)	10 (32)	12 (39)	0	0	0	29 (94)
胃腸障害	13 (42)	8 (26)	3 (10)	0	0	0	24 (77)
下痢	9 (29)	5 (16)	2 (6)	0	0	0	16 (52)
悪心	11 (35)	4 (13)	0	0	0	0	15 (48)
嘔吐	6 (19)	2 (6)	0	0	0	0	8 (26)
消化器痛	5 (16)	0	0	0	0	0	5 (16)
口内炎	4 (13)	1 (3)	0	0	0	0	5 (16)
便秘	3 (10)	1 (3)	0	0	0	0	4 (13)
肛門出血	2 (6)	0	0	0	0	0	2 (6)
口内乾燥	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (3)
十二指腸潰瘍	0	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
消化不良	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (3)
肛門周囲痛	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (3)
皮膚および皮下組織障害	18 (58)	6 (19)	2 (6)	0	0	0	26 (84)
毛髪変色	17 (55)	1 (3)	0	0	0	0	18 (58)
皮膚障害	4 (13)	4 (13)	1 (3)	0	0	0	9 (29)
剥脱性発疹	6 (19)	2 (6)	0	0	0	0	8 (26)
脱毛症	7 (23)	0	0	0	0	0	7 (23)
そう痒症	5 (16)	0	0	0	0	0	5 (16)
皮膚色素減少	5 (16)	0	0	0	0	0	5 (16)
毛髪成長異常	3 (10)	0	0	0	0	0	3 (10)
爪の障害	2 (6)	0	0	0	0	0	2 (6)
多形紅斑	0	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
多汗症	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (3)
皮膚疼痛	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (3)
皮膚潰瘍	0	1 (3)	0	0	0	0	1 (3)
代謝および栄養障害	8 (26)	9 (29)	1 (3)	0	0	0	18 (58)
食欲減退	8 (26)	9 (29)	1 (3)	0	0	0	18 (58)
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (39)	4 (13)	1 (3)	0	0	0	17 (55)
疲労	11 (35)	5 (16)	0	0	0	0	16 (52)
発熱	1 (3)	1 (3)	0	0	0	0	2 (6)
胸痛	0	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
硬結	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (3)
神経系障害	11 (35)	5 (16)	0	0	0	0	16 (52)
味覚異常	10 (32)	3 (10)	0	0	0	0	13 (42)
頭痛	3 (10)	0	0	0	0	0	3 (10)
末梢性感覚ニューロパチー	2 (6)	0	0	0	0	0	2 (6)
脳神経障害	0	1 (3)	0	0	0	0	1 (3)
神経痛	0	1 (3)	0	0	0	0	1 (3)
末梢性ニューロパチー	0	1 (3)	0	0	0	0	1 (3)
血管障害	2 (6)	9 (29)	5 (16)	0	0	0	16 (52)
高血圧	2 (6)	9 (29)	5 (16)	0	0	0	16 (52)
臨床検査	9 (29)	5 (16)	1 (3)	0	0	0	15 (48)
体重減少	9 (29)	5 (16)	0	0	0	0	14 (45)
耳鼻咽喉科検査異常	3 (10)	0	0	0	0	0	3 (10)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (3)

例数 (%)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT) MedDRA/J Ver 12.1	日本人 (n=31)						
	Grade						
	1	2	3	4	5	不明	計
筋骨格系および結合組織障害	9 (29)	0	1 (3)	0	0	0	10 (32)
筋肉痛	4 (13)	0	1 (3)	0	0	0	5 (16)
筋骨格痛	4 (13)	0	0	0	0	0	4 (13)
関節痛	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (3)
関節炎	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (3)
骨痛	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (3)
筋痙縮	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (3)
筋骨格系胸痛	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (19)	0	0	0	0	0	6 (19)
発声障害	3 (10)	0	0	0	0	0	3 (10)
咳嗽	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (3)
呼吸時疼痛	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (3)
胸水	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (3)
肺臓炎	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (3)
感染症および寄生虫症	3 (10)	3 (10)	0	0	0	0	6 (19)
歯肉感染	2 (6)	0	0	0	0	0	2 (6)
膀胱炎	0	1 (3)	0	0	0	0	1 (3)
毛包炎	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (3)
肺炎	0	1 (3)	0	0	0	0	1 (3)
白癬感染	0	1 (3)	0	0	0	0	1 (3)
精神障害	1 (3)	1 (3)	0	0	0	0	2 (6)
不安	0	1 (3)	0	0	0	0	1 (3)
不眠症	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (3)
心臓障害	0	2 (6)	0	0	0	0	2 (6)
左室機能不全	0	2 (6)	0	0	0	0	2 (6)
心嚢液貯留	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (3)
眼障害	1 (3)	1 (3)	0	0	0	0	2 (6)
白内障	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (3)
オキユラーサーフェス疾患	0	1 (3)	0	0	0	0	1 (3)
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)	2 (6)	0	0	0	0	0	2 (6)
新生物	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (3)
腫瘍疼痛	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (3)
生殖系および乳房障害	0	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
不規則月経	0	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
耳および迷路障害	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (3)
耳閉	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (3)
内分泌障害	0	1 (3)	0	0	0	0	1 (3)
甲状腺機能低下症	0	1 (3)	0	0	0	0	1 (3)
免疫系障害	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (3)
過敏症	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (3)
傷害、中毒および処置合併症	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (3)
挫傷	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (3)
腎および尿路障害	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (3)
尿道痛	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (3)

例数 (%)

別紙

3) 根治切除不能又は手術不能の腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験(VEG108844 試験)における副作用の種類別発現状況一覧

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT) MedDRA/J Ver 15.0	全体集団 (n=554 : 日本人 29 例含む)			日本人 (n=29)		
	全 Grade	Grade		全 Grade	Grade	
		3	4		3	4
発現例数	538 (97) *	305 (55)	53 (10)	29 (100)	23 (79)	3 (10)
胃腸障害						
下痢	321 (58)	42 (8)	0	16 (55)	3 (10)	0
悪心	223 (40)	11 (2)	0	7 (24)	0	0
嘔吐	133 (24)	9 (2)	0	5 (17)	0	0
便秘	35 (6)	2 (< 1)	0	0	0	0
消化不良	58 (10)	0	0	2 (7)	0	0
口内炎	72 (13)	4 (< 1)	0	7 (24)	0	0
腹痛	42 (8)	3 (< 1)	0	2 (7)	0	0
上腹部痛	45 (8)	4 (< 1)	0	2 (7)	0	0
腹部膨満	21 (4)	2 (< 1)	0	2 (7)	0	0
鼓腸	23 (4)	0	0	0	0	0
口内乾燥	18 (3)	0	0	0	0	0
腹部不快感	19 (3)	0	0	1 (3)	0	0
口腔内潰瘍形成	21 (4)	2 (< 1)	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	10 (2)	1 (< 1)	0	0	0	0
歯痛	6 (1)	0	0	1 (3)	0	0
痔核	4 (< 1)	0	0	2 (7)	0	0
歯肉痛	12 (2)	0	0	0	0	0
歯肉炎	11 (2)	0	0	3 (10)	0	0
胃炎	7 (1)	0	0	0	0	0
歯肉出血	7 (1)	0	0	0	0	0
舌痛	6 (1)	0	0	0	0	0
口腔内痛	9 (2)	0	0	0	0	0
腭炎	7 (1)	4 (< 1)	0	0	0	0
直腸出血	4 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	0
嚥下障害	2 (< 1)	0	0	0	0	0
血便排泄	5 (< 1)	0	0	0	0	0
口唇炎	5 (< 1)	0	0	4 (14)	0	0
おくび	5 (< 1)	0	0	0	0	0
歯周炎	1 (< 1)	0	0	1 (3)	0	0
腹部圧痛	3 (< 1)	0	0	0	0	0
齲歯	2 (< 1)	0	0	1 (3)	0	0
十二指腸潰瘍	4 (< 1)	3 (< 1)	0	0	0	0
心窩部不快感	3 (< 1)	0	0	1 (3)	0	0
消化器痛	4 (< 1)	0	0	1 (3)	0	0
メレナ	3 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	0
肛門周囲痛	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	0
痔瘻	2 (< 1)	0	0	0	0	0
肛門潰瘍	3 (< 1)	0	0	0	0	0
大腸炎	2 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	0
変色便	1 (< 1)	0	0	0	0	0
胃腸出血	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	0
イレウス	2 (< 1)	2 (< 1)	0	1 (3)	1 (3)	0
食道炎	2 (< 1)	0	0	0	0	0
口腔内不快感	1 (< 1)	0	0	0	0	0
舌潰瘍	3 (< 1)	0	0	0	0	0
歯の脱落	2 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	0

例数 (%)

※ Grade 5 の副作用 3 例を含む

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT) MedDRA/J Ver 15.0	全体集団 (n=554 : 日本人 29 例含む)			日本人 (n=29)		
	全 Grade	Grade		全 Grade	Grade	
		3	4		3	4
肛門出血	2 (< 1)	0	0	0	0	0
肛門の炎症	2 (< 1)	0	0	0	0	0
呼気臭	2 (< 1)	0	0	0	0	0
過敏性腸症候群	1 (< 1)	0	0	0	0	0
下部消化管出血	2 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	0
消化性潰瘍	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	0
小腸出血	2 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	0
肛門そう痒症	1 (< 1)	0	0	1 (3)	0	0
出血性肛門潰瘍	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	0
肛門直腸不快感	1 (< 1)	0	0	0	0	0
腸炎	1 (< 1)	0	0	1 (3)	0	0
胃拡張	1 (< 1)	0	0	0	0	0
胃障害	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	0
胃痙	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	0
胃粘膜紅斑	1 (< 1)	0	0	0	0	0
胃腸音異常	1 (< 1)	0	0	0	0	0
胃腸毒性	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	0
歯肉紅斑	1 (< 1)	0	0	0	0	0
歯肉腫脹	1 (< 1)	0	0	0	0	0
歯肉潰瘍	1 (< 1)	0	0	0	0	0
舌炎	1 (< 1)	0	0	0	0	0
口の感覚鈍麻	1 (< 1)	0	0	0	0	0
口唇変色	1 (< 1)	0	0	0	0	0
口唇乾燥	1 (< 1)	0	0	0	0	0
口唇出血	1 (< 1)	0	0	0	0	0
嚥下痛	1 (< 1)	0	0	0	0	0
排便痛	1 (< 1)	0	0	1 (3)	0	0
口の錯感覚	1 (< 1)	0	0	0	0	0
吐き戻し	1 (< 1)	0	0	0	0	0
レッチング	1 (< 1)	0	0	0	0	0
上部消化管出血	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	273 (49)	49 (9)	1 (< 1)	16 (55)	1 (3)	0
粘膜の炎症	57 (10)	3 (< 1)	0	0	0	0
末梢性浮腫	24 (4)	0	0	0	0	0
無力症	38 (7)	11 (2)	1 (< 1)	0	0	0
発熱	14 (3)	0	0	3 (10)	0	0
非心臓性胸痛	7 (1)	1 (< 1)	0	0	0	0
疼痛	6 (1)	0	0	0	0	0
悪寒	1 (< 1)	0	0	0	0	0
浮腫	9 (2)	1 (< 1)	0	1 (3)	1 (3)	0
胸部不快感	2 (< 1)	0	0	0	0	0
胸痛	3 (< 1)	0	0	0	0	0
顔面浮腫	5 (< 1)	0	0	1 (3)	0	0
インフルエンザ様疾患	3 (< 1)	0	0	0	0	0
倦怠感	6 (1)	1 (< 1)	0	1 (3)	1 (3)	0
温度変化不耐症	3 (< 1)	0	0	0	0	0
熱感	3 (< 1)	0	0	0	0	0
限局性浮腫	1 (< 1)	0	0	0	0	0
冷感	1 (< 1)	0	0	0	0	0
治癒不良	1 (< 1)	0	0	0	0	0

例数 (%)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT) MedDRA/J Ver 15.0	全体集団 (n=554 : 日本人 29 例含む)			日本人 (n=29)		
	全 Grade	Grade		全 Grade	Grade	
		3	4		3	4
局所腫脹	1 (< 1)	0	0	1 (3)	0	0
乾燥症	1 (< 1)	0	0	0	0	0
炎症	1 (< 1)	0	0	0	0	0
易刺激性	1 (< 1)	0	0	1 (3)	0	0
製品の異味	1 (< 1)	0	0	0	0	0
異物感	1 (< 1)	0	0	0	0	0
脊椎痛	1 (< 1)	0	0	0	0	0
体温調節障害	1 (< 1)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害						
毛髪変色	165 (30)	0	0	3 (10)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	159 (29)	32 (6)	0	14 (48)	0	0
発疹	75 (14)	4 (< 1)	0	5 (17)	0	0
脱毛症	73 (13)	0	0	4 (14)	0	0
皮膚乾燥	35 (6)	0	0	2 (7)	0	0
皮膚色素減少	27 (5)	0	0	1 (3)	0	0
そう痒症	15 (3)	0	0	0	0	0
紅斑	10 (2)	0	0	0	0	0
多汗症	8 (1)	0	0	1 (3)	0	0
過角化	7 (1)	0	0	0	0	0
寝汗	5 (< 1)	0	0	0	0	0
皮膚変色	7 (1)	0	0	0	0	0
爪の障害	7 (1)	0	0	0	0	0
水疱	5 (< 1)	0	0	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	5 (< 1)	0	0	0	0	0
斑状出血	3 (< 1)	0	0	0	0	0
皮膚色素脱失	6 (1)	0	0	1 (3)	0	0
後天性毛髪色素欠乏症	5 (< 1)	0	0	0	0	0
皮膚嚢腫	2 (< 1)	0	0	2 (7)	0	0
紅斑性皮疹	5 (< 1)	0	0	0	0	0
皮膚潰瘍	2 (< 1)	0	0	0	0	0
剥脱性発疹	3 (< 1)	0	0	0	0	0
点状出血	4 (< 1)	0	0	0	0	0
斑状皮疹	3 (< 1)	0	0	0	0	0
皮膚剥脱	3 (< 1)	0	0	0	0	0
皮膚病変	2 (< 1)	0	0	0	0	0
黄色皮膚	4 (< 1)	0	0	0	0	0
ざ瘡	3 (< 1)	0	0	0	0	0
冷汗	2 (< 1)	0	0	0	0	0
褥瘡性潰瘍	1 (< 1)	0	0	0	0	0
皮膚炎	2 (< 1)	0	0	0	0	0
皮膚疼痛	3 (< 1)	0	0	0	0	0
皮膚色素過剰	3 (< 1)	0	0	0	0	0
皮膚反応	2 (< 1)	0	0	0	0	0
蕁麻疹	1 (< 1)	0	0	0	0	0
頭部秕糠疹	2 (< 1)	0	0	0	0	0
爪床出血	2 (< 1)	0	0	0	0	0
手掌紅斑	1 (< 1)	0	0	0	0	0
ひび・あかぎれ	2 (< 1)	0	0	0	0	0
皮膚硬結	1 (< 1)	0	0	0	0	0
皮膚刺激	1 (< 1)	0	0	0	0	0
糖尿病性潰瘍	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	0

例数 (%)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT) MedDRA/J Ver 15.0	全体集団 (n=554 : 日本人 29 例含む)			日本人 (n=29)		
	全 Grade	Grade		全 Grade	Grade	
		3	4		3	4
湿疹	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	0
皮脂欠乏性湿疹	1 (< 1)	0	0	0	0	0
皮下出血	1 (< 1)	0	0	1 (3)	0	0
毛髮成長異常	1 (< 1)	0	0	0	0	0
苔癬様角化症	1 (< 1)	0	0	1 (3)	0	0
爪変色	1 (< 1)	0	0	0	0	0
爪ジストロフィー	1 (< 1)	0	0	0	0	0
爪破損	1 (< 1)	0	0	0	0	0
全身性皮疹	1 (< 1)	0	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	1 (< 1)	0	0	0	0	0
丘疹性皮疹	1 (< 1)	0	0	0	0	0
そう痒性皮疹	1 (< 1)	0	0	0	0	0
皮膚障害	1 (< 1)	0	0	0	0	0
皮膚脆弱性	1 (< 1)	0	0	0	0	0
皮膚熱感	1 (< 1)	0	0	0	0	0
尋常性白斑	1 (< 1)	0	0	0	0	0
臨床検査						
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	161 (29)	55 (10)	9 (2)	14 (48)	7 (24)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	138 (25)	33 (6)	6 (1)	14 (48)	6 (21)	0
体重減少	52 (9)	4 (< 1)	0	5 (17)	0	0
血中クレアチニン増加	41 (7)	1 (< 1)	0	4 (14)	0	0
血中ビリルビン増加	48 (9)	5 (< 1)	0	2 (7)	0	0
リパーゼ増加	42 (8)	17 (3)	6 (1)	13 (45)	5 (17)	2 (7)
血中アルカリホスファターゼ増加	35 (6)	8 (1)	0	8 (28)	2 (7)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	31 (6)	1 (< 1)	0	10 (34)	0	0
血小板数減少	34 (6)	5 (< 1)	0	4 (14)	1 (3)	0
アミラーゼ増加	31 (6)	7 (1)	0	13 (45)	3 (10)	0
ヘモグロビン減少	24 (4)	0	0	6 (21)	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	25 (5)	0	0	4 (14)	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	25 (5)	8 (1)	3 (< 1)	9 (31)	2 (7)	0
好中球数減少	27 (5)	2 (< 1)	2 (< 1)	2 (7)	0	0
白血球数減少	26 (5)	1 (< 1)	0	4 (14)	0	0
血中トリグリセリド増加	16 (3)	3 (< 1)	0	4 (14)	0	0
抱合ビリルビン増加	17 (3)	1 (< 1)	0	1 (3)	0	0
血中アルブミン減少	13 (2)	0	0	8 (28)	0	0
血中非抱合ビリルビン増加	16 (3)	0	0	1 (3)	0	0
血中尿素増加	7 (1)	0	0	3 (10)	0	0
血中コレステロール増加	9 (2)	0	0	3 (10)	0	0
血中ブドウ糖増加	6 (1)	1 (< 1)	0	3 (10)	0	0
血圧上昇	9 (2)	2 (< 1)	0	0	0	0
尿中蛋白陽性	11 (2)	5 (< 1)	0	2 (7)	1 (3)	0
駆出率減少	9 (2)	1 (< 1)	0	0	0	0
血中リン減少	7 (1)	1 (< 1)	0	6 (21)	1 (3)	0
血中カリウム増加	7 (1)	4 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0
肝酵素上昇	9 (2)	4 (< 1)	3 (< 1)	0	0	0
血中カルシウム減少	7 (1)	0	0	3 (10)	0	0
肝機能検査異常	7 (1)	4 (< 1)	1 (< 1)	1 (3)	1 (3)	0
総蛋白減少	8 (1)	0	0	5 (17)	0	0
尿中蛋白/クレアチニン比増加	8 (1)	2 (< 1)	0	0	0	0
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	4 (< 1)	0	0	2 (7)	0	0
ヘマトクリット減少	6 (1)	0	0	5 (17)	0	0

例数 (%)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT) MedDRA/J Ver 15.0	全体集団 (n=554 : 日本人 29 例含む)			日本人 (n=29)		
	全 Grade	Grade		全 Grade	Grade	
		3	4		3	4
リンパ球数減少	5 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (3)	0	0
体重増加	4 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	4 (< 1)	0	0	1 (3)	0	0
血中マグネシウム増加	3 (< 1)	0	0	0	0	0
血中ナトリウム減少	5 (< 1)	2 (< 1)	0	1 (3)	0	0
C-反応性蛋白増加	3 (< 1)	0	0	3 (10)	0	0
INR 増加	2 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (3)	1 (3)	0
遊離トリヨードチロニン減少	5 (< 1)	0	0	3 (10)	0	0
血中マグネシウム減少	4 (< 1)	0	0	0	0	0
低比重リボ蛋白増加	3 (< 1)	0	0	2 (7)	0	0
尿蛋白	4 (< 1)	0	0	1 (3)	0	0
トランスアミナーゼ上昇	4 (< 1)	0	0	1 (3)	0	0
血中クレアチン増加	1 (< 1)	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖減少	3 (< 1)	0	1 (< 1)	0	0	0
血中カリウム減少	3 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (3)	0	0
尿中血陽性	1 (< 1)	0	0	0	0	0
赤血球数減少	2 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (3)	0	0
遊離サイロキシン減少	3 (< 1)	0	0	1 (3)	0	0
白血球数増加	3 (< 1)	0	0	1 (3)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ減少	2 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ減少	2 (< 1)	0	0	0	0	0
血中カルシウム増加	1 (< 1)	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	2 (< 1)	0	0	1 (3)	0	0
腎クレアチニン・クリアランス減少	2 (< 1)	0	0	0	0	0
心電図 QT 延長	2 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (3)	1 (3)	0
好酸球数増加	2 (< 1)	0	0	1 (3)	0	0
好中球数増加	2 (< 1)	0	0	1 (3)	0	0
便潜血	1 (< 1)	0	0	1 (3)	0	0
腓酵素増加	2 (< 1)	0	0	0	0	0
血小板数増加	2 (< 1)	0	0	1 (3)	0	0
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	1 (< 1)	0	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ	1 (< 1)	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	1 (< 1)	0	0	0	0	0
抱合ビリルビン	1 (< 1)	0	0	0	0	0
血中ビリルビン減少	1 (< 1)	0	0	0	0	0
血中コレステロール	1 (< 1)	0	0	0	0	0
血中クレアチニン異常	1 (< 1)	0	0	0	0	0
血中フィブリノゲン減少	1 (< 1)	0	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素減少	1 (< 1)	0	0	0	0	0
血中リン増加	1 (< 1)	0	0	1 (3)	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン	1 (< 1)	0	0	0	0	0
血中尿素減少	1 (< 1)	0	0	1 (3)	0	0
血中尿酸減少	1 (< 1)	0	0	0	0	0
心電図変化	1 (< 1)	0	0	0	0	0
努力呼気量減少	1 (< 1)	0	0	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ異常	1 (< 1)	0	0	0	0	0
ブドウ糖負荷試験異常	1 (< 1)	0	0	0	0	0
リパーゼ異常	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	0
低比重リボ蛋白減少	1 (< 1)	0	0	1 (3)	0	0
リンパ球数増加	1 (< 1)	0	0	0	0	0

例数 (%)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT) MedDRA/J Ver 15.0	全体集団 (n=554 : 日本人 29 例含む)			日本人 (n=29)		
	全 Grade	Grade		全 Grade	Grade	
		3	4		3	4
平均赤血球容積増加	1 (< 1)	0	0	1 (3)	0	0
好中球百分率増加	1 (< 1)	0	0	0	0	0
便潜血陽性	1 (< 1)	0	0	0	0	0
血小板クリット減少	1 (< 1)	0	0	1 (3)	0	0
サイログロブリン増加	1 (< 1)	0	0	0	0	0
甲状腺機能検査異常	1 (< 1)	0	0	0	0	0
遊離サイロキシン増加	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	0
遊離トリヨードチロニン増加	1 (< 1)	0	0	1 (3)	0	0
肺活量減少	1 (< 1)	0	0	0	0	0
ビタミン B ₁₂ 減少	1 (< 1)	0	0	0	0	0
キサントクロミー	1 (< 1)	0	0	0	0	0
神経系障害						
味覚異常	137 (25)	1 (< 1)	0	11 (38)	0	0
頭痛	80 (14)	11 (2)	0	5 (17)	1 (3)	0
浮動性めまい	36 (6)	3 (< 1)	0	2 (7)	1 (3)	0
嗜眠	18 (3)	2 (< 1)	0	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	12 (2)	0	0	0	0	0
味覚消失	13 (2)	0	0	0	0	0
錯感覚	8 (1)	0	0	0	0	0
感覚鈍麻	4 (< 1)	0	0	0	0	0
味覚減退	10 (2)	0	0	0	0	0
振戦	4 (< 1)	0	0	0	0	0
末梢性ニューロパチー	3 (< 1)	0	0	0	0	0
失神	1 (< 1)	0	0	0	0	0
脳出血	2 (< 1)	0	2 (< 1)	0	0	0
記憶障害	3 (< 1)	0	0	0	0	0
神経毒性	4 (< 1)	0	0	0	0	0
末梢性運動ニューロパチー	3 (< 1)	0	0	0	0	0
一過性脳虚血発作	3 (< 1)	2 (< 1)	0	0	0	0
健忘	1 (< 1)	0	0	0	0	0
灼熱感	3 (< 1)	0	0	0	0	0
認知障害	2 (< 1)	0	0	0	0	0
平衡障害	1 (< 1)	0	0	0	0	0
脳血管発作	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	0
体位性めまい	1 (< 1)	0	0	0	0	0
異常感覚	1 (< 1)	0	0	0	0	0
知覚過敏	2 (< 1)	0	0	0	0	0
精神的機能障害	2 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	0
感覚障害	1 (< 1)	0	0	0	0	0
無感覚	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	0
失声症	1 (< 1)	0	0	0	0	0
痙攣	1 (< 1)	0	0	0	0	0
脳症	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	0	0
顔面痙攣	1 (< 1)	0	0	1 (3)	0	0
頭蓋内出血	1 (< 1) ※	0	0	0	0	0
虚血性脳卒中	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	0	0
パーキンソニズム	1 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (3)	1 (3)	0
傾眠	1 (< 1)	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害						
食欲減退	189 (34)	7 (1)	0	10 (34)	1 (3)	0
脱水	13 (2)	4 (< 1)	0	1 (3)	0	0

例数 (%)

※ Grade 5 の副作用 3 例を含む

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT) MedDRA/J Ver 15.0	全体集団 (n=554 : 日本人 29 例含む)			日本人 (n=29)		
	全 Grade	Grade		全 Grade	Grade	
		3	4		3	4
高カリウム血症	10 (2)	2 (< 1)	0	4 (14)	1 (3)	0
低カリウム血症	11 (2)	3 (< 1)	0	1 (3)	1 (3)	0
低ナトリウム血症	11 (2)	6 (1)	1 (< 1)	3 (10)	2 (7)	0
低リン酸血症	17 (3)	5 (< 1)	0	4 (14)	3 (10)	0
高血糖	11 (2)	2 (< 1)	0	2 (7)	0	0
低マグネシウム血症	7 (1)	0	0	0	0	0
高トリグリセリド血症	7 (1)	1 (< 1)	0	2 (7)	0	0
低アルブミン血症	6 (1)	1 (< 1)	0	1 (3)	0	0
高カルシウム血症	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	0
高コレステロール血症	4 (< 1)	0	0	2 (7)	0	0
低カルシウム血症	4 (< 1)	0	0	1 (3)	0	0
低血糖症	4 (< 1)	0	0	0	0	0
高脂血症	2 (< 1)	0	0	1 (3)	0	0
高尿酸血症	1 (< 1)	0	0	0	0	0
糖尿病	1 (< 1)	0	0	1 (3)	0	0
高ナトリウム血症	2 (< 1)	0	0	0	0	0
低クロール血症	3 (< 1)	0	0	0	0	0
高マグネシウム血症	2 (< 1)	0	0	0	0	0
過小食	2 (< 1)	0	0	0	0	0
電解質失調	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	0
水分摂取量減少	1 (< 1)	0	0	0	0	0
体液貯留	1 (< 1)	0	0	0	0	0
高アミラーゼ血症	1 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (3)	1 (3)	0
高リパーゼ血症	1 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (3)	1 (3)	0
高リン酸塩血症	1 (< 1)	0	0	0	0	0
飢餓性衰弱	1 (< 1)	0	0	0	0	0
ビタミン B ₁₂ 欠乏	1 (< 1)	0	0	0	0	0
血管障害						
高血圧	240 (43)	78 (14)	1 (< 1)	14 (48)	9 (31)	0
低血圧	6 (1)	0	0	0	0	0
ほてり	5 (< 1)	0	0	0	0	0
潮紅	7 (1)	0	0	1 (3)	0	0
蒼白	6 (1)	0	0	0	0	0
末梢冷感	4 (< 1)	0	0	0	0	0
高血圧クリーゼ	5 (< 1)	0	1 (< 1)	0	0	0
血栓症	2 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	0
深部静脈血栓症	2 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0
大静脈血栓症	2 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	0
充血	1 (< 1)	0	0	1 (3)	0	0
血管拡張	1 (< 1)	0	0	0	0	0
大動脈血栓症	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	0
血腫	1 (< 1)	0	0	0	0	0
末梢動脈閉塞性疾患	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	0
静脈瘤	1 (< 1)	0	0	1 (3)	0	0
筋骨格系および結合組織障害						
背部痛	17 (3)	0	0	3 (10)	0	0
関節痛	26 (5)	6 (1)	0	3 (10)	0	0
四肢痛	30 (5)	1 (< 1)	0	0	0	0
筋骨格痛	6 (1)	1 (< 1)	0	0	0	0
筋痙縮	13 (2)	0	0	0	0	0
筋肉痛	19 (3)	0	0	0	0	0

例数 (%)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT) MedDRA/J Ver 15.0	全体集団 (n=554 : 日本人 29 例含む)			日本人 (n=29)		
	全 Grade	Grade		全 Grade	Grade	
		3	4		3	4
筋骨格系胸痛	2 (< 1)	0	0	0	0	0
筋力低下	3 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	0
骨痛	3 (< 1)	0	0	0	0	0
側腹部痛	3 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	0
単径部痛	1 (< 1)	0	0	0	0	0
頸部痛	2 (< 1)	0	0	0	0	0
関節炎	4 (< 1)	2 (< 1)	0	0	0	0
関節硬直	2 (< 1)	0	0	0	0	0
関節腫脹	2 (< 1)	0	0	0	0	0
四肢不快感	2 (< 1)	0	0	0	0	0
筋攣縮	2 (< 1)	0	0	0	0	0
筋骨格不快感	1 (< 1)	0	0	0	0	0
筋骨格硬直	1 (< 1) ※	0	0	0	0	0
顎痛	1 (< 1)	0	0	0	0	0
関節障害	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	0
線維筋痛	1 (< 1)	0	0	0	0	0
筋肉疲労	1 (< 1)	0	0	0	0	0
開口障害	1 (< 1)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	15 (3)	0	0	0	0	0
呼吸困難	29 (5)	3 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0
鼻出血	33 (6)	1 (< 1)	0	1 (3)	1 (3)	0
発声障害	31 (6)	0	0	2 (7)	0	0
口腔咽頭痛	18 (3)	1 (< 1)	0	0	0	0
鼻漏	5 (< 1)	0	0	0	0	0
喀血	11 (2)	1 (< 1)	0	1 (3)	0	0
肺塞栓症	6 (1)	2 (< 1)	4 (< 1)	0	0	0
労作性呼吸困難	2 (< 1)	0	0	0	0	0
湿性咳嗽	3 (< 1)	0	0	0	0	0
鼻閉	1 (< 1)	0	0	0	0	0
しゃっくり	3 (< 1)	0	0	0	0	0
胸膜痛	1 (< 1)	0	0	0	0	0
咽喉乾燥	2 (< 1)	0	0	0	0	0
鼻部障害	2 (< 1)	0	0	0	0	0
鼻乾燥	1 (< 1)	0	0	0	0	0
上気道うっ血	1 (< 1)	0	0	0	0	0
安静時呼吸困難	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	0
減呼吸	1 (< 1)	0	0	0	0	0
鼻部不快感	1 (< 1)	0	0	0	0	0
鼻の炎症	1 (< 1)	0	0	0	0	0
咽頭の炎症	1 (< 1)	0	0	0	0	0
肺高血圧症	1 (< 1)	0	0	0	0	0
肺腫瘍	1 (< 1)	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症						
鼻咽頭炎	10 (2)	0	0	4 (14)	0	0
上気道感染	3 (< 1)	0	0	0	0	0
尿路感染	4 (< 1)	0	0	0	0	0
下気道感染	1 (< 1)	0	0	0	0	0
肺炎	4 (< 1)	1 (< 1)	0	2 (7)	0	0
副鼻腔炎	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	0
口腔ヘルペス	5 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	0

例数 (%)

※ Grade 5 の副作用 3 例を含む

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT) MedDRA/J Ver 15.0	全体集団 (n=554 : 日本人 29 例含む)			日本人 (n=29)		
	全 Grade	Grade		全 Grade	Grade	
		3	4		3	4
鼻炎	1 (< 1)	0	0	0	0	0
皮膚感染	1 (< 1)	0	0	0	0	0
カンジダ症	2 (< 1)	0	0	0	0	0
せつ	2 (< 1)	0	0	0	0	0
蜂巣炎	2 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	0
肛門膿瘍	1 (< 1)	0	0	0	0	0
敗血症	2 (< 1) ※	0	1 (< 1)	0	0	0
耳感染	1 (< 1)	0	0	0	0	0
単純ヘルペス	1 (< 1)	0	0	0	0	0
ヘルペスウイルス感染	1 (< 1)	0	0	0	0	0
帯状疱疹	2 (< 1)	0	0	0	0	0
感染	1 (< 1)	0	0	0	0	0
肺感染	1 (< 1)	0	0	0	0	0
爪囲炎	2 (< 1)	0	0	0	0	0
股部白癬	1 (< 1)	0	0	1 (3)	0	0
膣感染	2 (< 1)	0	0	0	0	0
口腔膿瘍	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	0
胸壁膿瘍	1 (< 1)	0	0	0	0	0
感染性皮膚炎	1 (< 1)	0	0	0	0	0
憩室炎	1 (< 1)	0	0	0	0	0
カンジダ性間擦疹	1 (< 1)	0	0	1 (3)	0	0
乳様突起炎	1 (< 1)	0	0	0	0	0
鼓膜炎	1 (< 1)	0	0	0	0	0
咽頭炎	1 (< 1)	0	0	0	0	0
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	0
直腸膿瘍	1 (< 1)	0	0	0	0	0
腎および尿路障害						
蛋白尿	89 (16)	22 (4)	0	12 (41)	3 (10)	0
血尿	15 (3)	2 (< 1)	0	1 (3)	0	0
排尿困難	2 (< 1)	0	0	0	0	0
夜間頻尿	3 (< 1)	0	0	0	0	0
頻尿	1 (< 1)	0	0	1 (3)	0	0
アルブミン尿	6 (1)	2 (< 1)	0	0	0	0
尿閉	2 (< 1)	0	0	0	0	0
急性腎不全	2 (< 1)	2 (< 1)	0	0	0	0
尿意切迫	2 (< 1)	0	0	0	0	0
腎結石症	1 (< 1)	0	0	0	0	0
腎不全	1 (< 1)	0	0	0	0	0
着色尿	1 (< 1)	0	0	0	0	0
腎臓痛	1 (< 1)	0	0	0	0	0
腎静脈血栓症	2 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	0
高窒素血症	1 (< 1)	0	0	0	0	0
失禁	1 (< 1)	0	0	0	0	0
排尿回数減少	1 (< 1)	0	0	0	0	0
尿道出血	1 (< 1)	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害						
好中球減少症	59 (11)	16 (3)	2 (< 1)	7 (24)	3 (10)	0
血小板減少症	54 (10)	7 (1)	3 (< 1)	4 (14)	0	1 (3)
白血球減少症	46 (8)	4 (< 1)	0	4 (14)	0	0
貧血	27 (5) ※	1 (< 1)	4 (< 1)	2 (7)	0	0
リンパ球減少症	4 (< 1)	0	0	2 (7)	0	0

例数 (%)

※ Grade 5 の副作用 3 例を含む

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT) MedDRA/J Ver 15.0	全体集団 (n=554 : 日本人 29 例含む)			日本人 (n=29)		
	全 Grade	Grade		全 Grade	Grade	
		3	4		3	4
赤血球増加症	2 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	0
発熱性好中球減少症	2 (< 1)	2 (< 1)	0	0	0	0
血小板増加症	2 (< 1)	0	0	2 (7)	0	0
赤血球減少症	1 (< 1)	0	0	1 (3)	0	0
低色素血	1 (< 1)	0	0	0	0	0
大赤血球症	1 (< 1)	0	0	0	0	0
汎血球減少症	1 (< 1)	0	0	0	0	0
精神障害						
不眠症	18 (3)	0	0	1 (3)	0	0
不安	3 (< 1)	0	0	1 (3)	0	0
うつ病	3 (< 1)	0	0	0	0	0
錯乱状態	3 (< 1)	0	0	0	0	0
抑うつ気分	3 (< 1)	0	0	0	0	0
激越	1 (< 1)	0	0	0	0	0
気分変化	2 (< 1)	0	0	0	0	0
異常な夢	1 (< 1)	0	0	0	0	0
睡眠障害	1 (< 1)	0	0	0	0	0
リビドー亢進	1 (< 1)	0	0	0	0	0
気力低下	1 (< 1)	0	0	0	0	0
神経過敏	1 (< 1)	0	0	0	0	0
精神病性障害	1 (< 1)	0	0	0	0	0
眼障害						
霧視	15 (3)	1 (< 1)	0	0	0	0
眼瞼浮腫	17 (3)	0	0	1 (3)	0	0
視力障害	6 (1)	0	0	0	0	0
流涙増加	5 (< 1)	0	0	0	0	0
硝子体浮遊物	3 (< 1)	0	0	0	0	0
眼乾燥	4 (< 1)	0	0	2 (7)	0	0
眼痛	2 (< 1)	0	0	0	0	0
眼窩周囲浮腫	2 (< 1)	0	0	0	0	0
光視症	1 (< 1)	0	0	0	0	0
結膜炎	2 (< 1)	0	0	1 (3)	0	0
眼瞼炎	1 (< 1)	0	0	0	0	0
緑内障	2 (< 1)	0	0	1 (3)	0	0
眼精疲労	1 (< 1)	0	0	0	0	0
眼そう痒症	1 (< 1)	0	0	0	0	0
睫毛変色	1 (< 1)	0	0	0	0	0
縮瞳	1 (< 1)	0	0	0	0	0
網膜剥離	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	0
網膜出血	1 (< 1)	0	0	0	0	0
網膜症	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	0	0
内分泌障害						
甲状腺機能低下症	58 (10)	0	0	5 (17)	0	0
甲状腺機能亢進症	7 (1)	0	0	1 (3)	0	0
続発性副甲状腺機能亢進症	1 (< 1)	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症						
挫傷	5 (< 1)	0	0	0	0	0
転倒	1 (< 1)	0	0	0	0	0
サンバーン	1 (< 1)	0	0	0	0	0
擦過傷	1 (< 1)	0	0	0	0	0
脳ヘルニア	1 (< 1) ※	0	0	0	0	0

例数 (%)

※ Grade 5 の副作用 3 例を含む

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT) MedDRA/J Ver 15.0	全体集団 (n=554 : 日本人 29 例含む)			日本人 (n=29)		
	全 Grade	Grade		全 Grade	Grade	
		3	4		3	4
肩甲骨骨折	1 (< 1)	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害						
勃起不全	2 (< 1)	0	0	0	0	0
性器発疹	4 (< 1)	0	0	0	0	0
骨盤痛	1 (< 1)	0	0	0	0	0
膣出血	2 (< 1)	0	0	0	0	0
乳房痛	1 (< 1)	0	0	0	0	0
月経過多	2 (< 1)	0	0	0	0	0
陰部そう痒症	1 (< 1)	0	0	0	0	0
不規則月経	1 (< 1)	0	0	0	0	0
外陰膣そう痒症	1 (< 1)	0	0	0	0	0
無月経	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	0
性器出血	1 (< 1)	0	0	0	0	0
性器潰瘍形成	1 (< 1)	0	0	0	0	0
乳頭痛	1 (< 1)	0	0	0	0	0
陰囊紅斑	1 (< 1)	0	0	0	0	0
精巣上体炎	1 (< 1)	0	0	1 (3)	0	0
肝胆道系障害						
高ビリルビン血症	20 (4)	0	0	2 (7)	0	0
肝毒性	12 (2)	7 (1)	2 (< 1)	0	0	0
肝機能異常	9 (2)	7 (1)	2 (< 1)	0	0	0
黄疸	1 (< 1)	0	0	1 (3)	0	0
胆石症	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	0
高トランスアミナーゼ血症	2 (< 1)	2 (< 1)	0	0	0	0
急性胆嚢炎	1 (< 1)	0	0	0	0	0
薬物性肝障害	1 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (3)	1 (3)	0
胆嚢穿孔	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	0
心臓障害						
頻脈	2 (< 1)	0	0	0	0	0
徐脈	2 (< 1)	0	0	0	0	0
動悸	2 (< 1)	0	0	0	0	0
左室機能不全	3 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	0
狭心症	2 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	0
心筋虚血	2 (< 1)	0	0	0	0	0
急性心筋梗塞	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	0	0
拡張機能障害	1 (< 1)	0	0	0	0	0
左室肥大	2 (< 1)	0	0	0	0	0
心筋梗塞	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	0
洞性徐脈	1 (< 1)	0	0	0	0	0
不整脈	1 (< 1)	0	0	1 (3)	0	0
房室ブロック	1 (< 1)	0	0	0	0	0
第二度房室ブロック	1 (< 1)	0	0	0	0	0
左脚ブロック	1 (< 1)	0	0	0	0	0
心不快感	1 (< 1)	0	0	0	0	0
心不全	1 (< 1)	0	0	1 (3)	0	0
急性心不全	1 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (3)	1 (3)	0
うっ血性心不全	1 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (3)	1 (3)	0
期外収縮	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	0
高血圧性心疾患	1 (< 1)	0	0	0	0	0
洞性不整脈	1 (< 1)	0	0	0	0	0
線状出血	1 (< 1)	0	0	0	0	0

例数 (%)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT) MedDRA/J Ver 15.0	全体集団 (n=554 : 日本人 29 例含む)			日本人 (n=29)		
	全 Grade	Grade		全 Grade	Grade	
		3	4		3	4
収縮機能障害	1 (< 1)	0	0	0	0	0
心室性頻脈	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	0
耳および迷路障害						
耳鳴	3 (< 1)	0	0	1 (3)	0	0
回転性めまい	2 (< 1)	0	0	0	0	0
聴力低下	1 (< 1)	0	0	0	0	0
耳不快感	1 (< 1)	0	0	0	0	0
難聴	1 (< 1)	0	0	0	0	0
両耳難聴	1 (< 1)	0	0	0	0	0
片耳難聴	1 (< 1)	0	0	0	0	0
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)						
癌疼痛	1 (< 1)	0	0	1 (3)	0	0
扁平上皮癌	1 (< 1)	0	0	0	0	0
骨転移	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	0
腫瘍破裂	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	0	0

例数 (%)

4) 根治切除不能又は手術不能の腎細胞癌患者を対象とした外国第Ⅲ相臨床試験(VEG105192 試験)における副作用の種類別発現状況一覧

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT) MedDRA/J Ver 12.1	n=290
発現例数	257 (89)
胃腸障害	173 (60)
下痢	130 (45)
悪心	63 (22)
嘔吐	48 (17)
腹痛	20 (7)
上腹部痛	16 (6)
便秘	7 (2)
消化不良	8 (3)
腹部膨満	8 (3)
口内炎	9 (3)
鼓腸	8 (3)
胃炎	3 (1)
腹部不快感	2 (< 1)
直腸出血	4 (1)
腹水	2 (< 1)
口内乾燥	2 (< 1)
心窩部不快感	1 (< 1)
腸閉塞	1 (< 1)
大腸炎	2 (< 1)
おくび	2 (< 1)
胃潰瘍	1 (< 1)
消化管運動障害	1 (< 1)
胃食道逆流性疾患	1 (< 1)
歯肉炎	1 (< 1)
肛門周囲痛	1 (< 1)
口唇炎	1 (< 1)
十二指腸炎	1 (< 1)
嚥下障害	1 (< 1)
小腸炎	1 (< 1)
腸管皮膚瘻	1 (< 1)
変色便	1 (< 1)
白色便	1 (< 1)
胃腸障害	1 (< 1)
消化管浮腫	1 (< 1)
吐血	1 (< 1)
腸管粘膜肥厚	1 (< 1)
過敏性腸症候群	1 (< 1)
メレナ	1 (< 1)
口腔内潰瘍形成	1 (< 1)
食道出血	1 (< 1)
口の錯感覚	1 (< 1)
腹膜炎	1 (< 1)
直腸炎	1 (< 1)
後腹膜出血	1 (< 1)
舌腫脹	1 (< 1)
皮膚および皮下組織障害	148 (51)
毛髪変色	107 (37)
発疹	20 (7)

例数 (%)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT) MedDRA/J Ver 12.1	n=290
脱毛症	21 (7)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	16 (6)
そう痒症	9 (3)
皮膚色素減少	11 (4)
皮膚色素脱失	10 (3)
多汗症	6 (2)
皮膚乾燥	6 (2)
紅斑	3 (1)
皮膚病変	4 (1)
皮膚剥脱	3 (1)
点状出血	3 (1)
斑状皮疹	1 (< 1)
小水疱性皮疹	2 (< 1)
皮膚障害	2 (< 1)
光線過敏性反応	2 (< 1)
肢端皮膚炎	1 (< 1)
水疱	1 (< 1)
ざ瘡様皮膚炎	1 (< 1)
毛髪成長異常	1 (< 1)
多毛症	1 (< 1)
挫傷発生の増加傾向	1 (< 1)
爪変色	1 (< 1)
爪の障害	1 (< 1)
爪破損	1 (< 1)
眼窩周囲浮腫	1 (< 1)
全身性そう痒症	1 (< 1)
丘疹	1 (< 1)
痂皮	1 (< 1)
皮膚灼熱感	1 (< 1)
皮膚色素過剰	1 (< 1)
皮膚毒性	1 (< 1)
皮膚潰瘍	1 (< 1)
毛細血管拡張症	1 (< 1)
全身障害および投与局所様態	90 (31)
疲労	47 (16)
無力症	27 (9)
発熱	2 (< 1)
末梢性浮腫	7 (2)
胸痛	4 (1)
粘膜の炎症	12 (4)
疼痛	1 (< 1)
顔面浮腫	3 (1)
易刺激性	1 (< 1)
非心臓性胸痛	1 (< 1)
異常感	1 (< 1)
空腹	1 (< 1)
倦怠感	1 (< 1)
浮腫	1 (< 1)
温度変化不耐症	1 (< 1)

例数 (%)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT) MedDRA/J Ver 12.1	n=290
血管障害	115 (40)
高血圧	107 (37)
ほてり	3 (1)
低血圧	1 (< 1)
潮紅	2 (< 1)
深部静脈血栓症	1 (< 1)
出血	1 (< 1)
血管炎	2 (< 1)
高血圧クリーゼ	1 (< 1)
蒼白	1 (< 1)
末梢性虚血	1 (< 1)
血管拡張	1 (< 1)
臨床検査	88 (30)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	43 (15)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	38 (13)
体重減少	20 (7)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (1)
血中クレアチニン増加	6 (2)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	4 (1)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (< 1)
血中ビリルビン増加	5 (2)
血圧上昇	6 (2)
心電図 QT 延長	3 (1)
肝機能検査異常	4 (1)
血中尿素増加	3 (1)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (< 1)
血小板数減少	4 (1)
血中乳酸脱水素酵素異常	3 (1)
トランスアミナーゼ上昇	3 (1)
体重増加	2 (< 1)
血中カルシウム減少	1 (< 1)
甲状腺機能検査異常	2 (< 1)
活性化部分トロンボプラスチン時間異常	1 (< 1)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ	1 (< 1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	1 (< 1)
小腸生検異常	1 (< 1)
血中アミラーゼ増加	1 (< 1)
血中非抱合ビリルビン増加	1 (< 1)
血中クレアチニン減少	1 (< 1)
血中リン減少	1 (< 1)
拡張期血圧上昇	1 (< 1)
収縮期血圧上昇	1 (< 1)
血中トリグリセリド増加	1 (< 1)
腎クレアチニン・クリアランス異常	1 (< 1)
心電図 RR 間隔延長	1 (< 1)
心電図 T 波振幅減少	1 (< 1)
INR 増加	1 (< 1)
好中球数減少	1 (< 1)
遊離トリヨードチロニン異常	1 (< 1)
代謝および栄養障害	67 (23)
食欲減退	54 (19)
高カリウム血症	6 (2)

例数 (%)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT) MedDRA/J Ver 12.1	n=290
高カルシウム血症	1 (< 1)
高血糖	2 (< 1)
低カルシウム血症	2 (< 1)
低ナトリウム血症	2 (< 1)
痛風	2 (< 1)
低マグネシウム血症	3 (1)
電解質失調	1 (< 1)
低蛋白血症	1 (< 1)
脂肪腫症	1 (< 1)
高尿酸血症	1 (< 1)
筋骨格系および結合組織障害	26 (9)
背部痛	1 (< 1)
関節痛	12 (4)
四肢痛	8 (3)
筋肉痛	8 (3)
筋骨格痛	1 (< 1)
筋痙縮	4 (1)
筋骨格系胸痛	1 (< 1)
側腹部痛	2 (< 1)
筋力低下	1 (< 1)
四肢不快感	1 (< 1)
筋攣縮	1 (< 1)
神経系障害	56 (19)
頭痛	15 (5)
味覚異常	23 (8)
浮動性めまい	3 (1)
錯感覚	6 (2)
嗜眠	4 (1)
記憶障害	2 (< 1)
末梢性感覚ニューロパチー	3 (1)
一過性脳虚血発作	3 (1)
味覚消失	2 (< 1)
灼熱感	1 (< 1)
痙攣	1 (< 1)
過眠症	2 (< 1)
感覚鈍麻	1 (< 1)
傾眠	1 (< 1)
味覚減退	1 (< 1)
虚血性脳卒中	1 (< 1)
振戦	1 (< 1)
感染症および寄生虫症	12 (4)
気管支炎	1 (< 1)
インフルエンザ	2 (< 1)
膀胱炎	1 (< 1)
帯状疱疹	1 (< 1)
口腔ヘルペス	1 (< 1)
皮膚真菌感染	1 (< 1)
感染	1 (< 1)
カンジダ症	1 (< 1)
単純ヘルペス	1 (< 1)
喉頭炎	1 (< 1)
中咽頭カンジダ症	1 (< 1)

例数 (%)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT) MedDRA/J Ver 12.1	n=290
化膿性分泌物	1 (< 1)
気道感染	1 (< 1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	20 (7)
咳嗽	3 (1)
呼吸困難	3 (1)
発声障害	6 (2)
喀血	2 (< 1)
鼻出血	4 (1)
湿性咳嗽	1 (< 1)
胸膜炎	1 (< 1)
肺塞栓症	1 (< 1)
労作性呼吸困難	1 (< 1)
しゃっくり	1 (< 1)
鼻閉	1 (< 1)
鼻乾燥	1 (< 1)
鼻粘膜障害	1 (< 1)
血液およびリンパ系障害	35 (12)
貧血	6 (2)
血小板減少症	17 (6)
好中球減少症	12 (4)
白血球減少症	11 (4)
リンパ球減少症	1 (< 1)
大赤血球症	2 (< 1)
血小板増加症	1 (< 1)
好酸球増加症	1 (< 1)
リンパ球増加症	1 (< 1)
腎および尿路障害	32 (11)
蛋白尿	26 (9)
血尿	2 (< 1)
尿路出血	1 (< 1)
膀胱痙縮	1 (< 1)
尿異常	1 (< 1)
尿臭異常	1 (< 1)
慢性腎不全	1 (< 1)
精神障害	10 (3)
不眠症	4 (1)
うつ病	2 (< 1)
錯乱状態	2 (< 1)

例数 (%)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT) MedDRA/J Ver 12.1	n=290
気分変化	1 (< 1)
異常な夢	1 (< 1)
食物嫌悪	1 (< 1)
肝胆道系障害	22 (8)
高ビリルビン血症	12 (4)
肝機能異常	8 (3)
肝毒性	5 (2)
眼障害	5 (2)
流涙増加	1 (< 1)
視力障害	1 (< 1)
結膜出血	1 (< 1)
睫毛変色	1 (< 1)
眼瞼浮腫	1 (< 1)
近視	1 (< 1)
暗点	1 (< 1)
心臓障害	10 (3)
徐脈	1 (< 1)
心筋虚血	1 (< 1)
心筋梗塞	3 (1)
心房細動	2 (< 1)
頻脈	1 (< 1)
心停止	1 (< 1)
心嚢液貯留	1 (< 1)
洞性徐脈	1 (< 1)
洞性頻脈	1 (< 1)
内分泌障害	18 (6)
甲状腺機能低下症	18 (6)
生殖系および乳房障害	5 (2)
不正子宮出血	1 (< 1)
勃起増強	1 (< 1)
性器紅斑	1 (< 1)
性器発疹	1 (< 1)
月経過多	1 (< 1)
傷害、中毒および処置合併症	3 (1)
挫傷	1 (< 1)
薬物毒性	1 (< 1)
植皮生着不全	1 (< 1)

例数 (%)

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門 1-23-1

VTR00007ZG0002 (DK)