

事例検討⑦ 資料

Pazopanib

アカデミア・アセンブリ 全体会議 検討日
2024年7月25日 (木)

注意事項

- この資料は、アカデミア・アセンブリ全体会議における事例検討の際に提示されたものです（一部修正が加えられている場合があります）。
- 薬剤の使用に関しては、必ず最新の添付文書をご参照ください。本資料には本邦未承認の情報が含まれる場合がありますが、そのような使用を推奨するものではありません。
- 医学・薬学の知見は日々更新されるため、本資料の内容が最新の科学的根拠と一致しているとは限りません。必ず最新の研究やガイドラインを確認してください。
- 本資料の利用によって生じた損害や不利益について、アカデミア・アセンブリおよび資料作成者は一切の責任を負いかねます。
- 許可なく本資料を二次利用または配布することはご遠慮ください。
- 本資料の情報には、外部文献やガイドラインを参照したものが含まれています。詳細については、該当する出典をご確認ください。
- 本資料は一般的な情報提供を目的としたものであり、特定の患者への適用可否については、必ず専門家の判断を仰いでください。
- また、アカデミア・アセンブリにおいて実施したアンケート調査の結果は、特定の治療を推奨するものではありません。

Pazopanib

背景

試験進捗状況（薬剤別登録件数）

2024/7/11時点

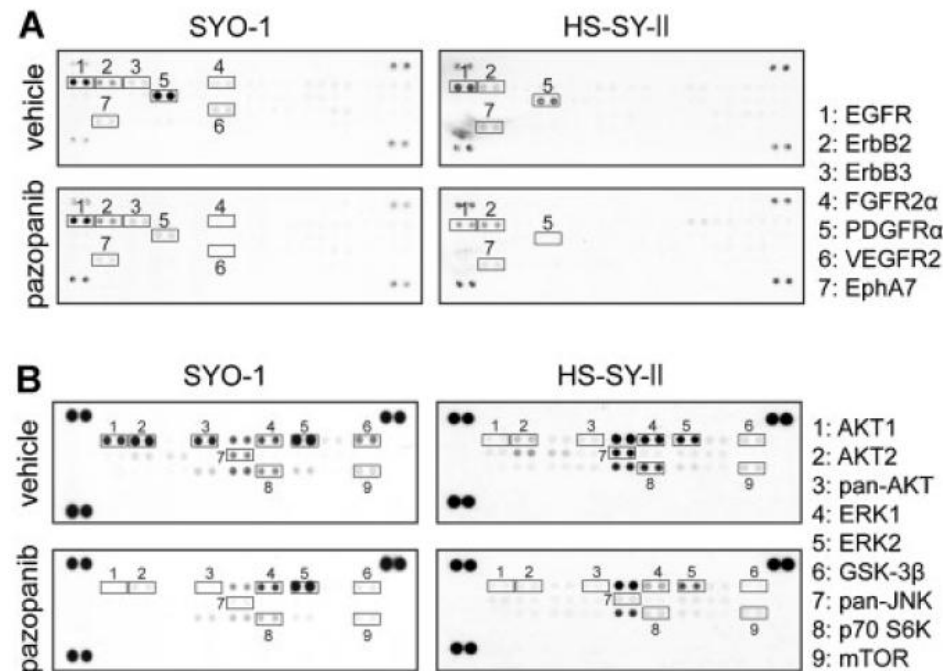
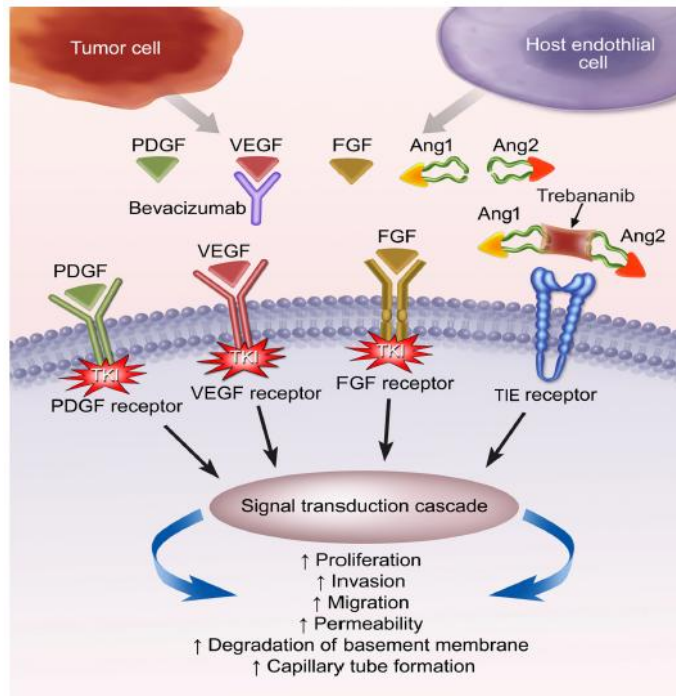
	試験薬名	企業名	分類	登録件数 (Y/N)	登録残枠 (Y/N)
※	ジカディア	ノバルティス	ALK阻害薬	2/0	
※	グリベック	ノバルティス	BCR/ABL阻害薬	22/2	
	アフィニートール	ノバルティス	mTOR阻害薬	35/2	16/28
※	タフィンラー	ノバルティス	BRAF阻害薬	17/5	
※	メキシスト	ノバルティス	MEK阻害薬	60/10	
※	メキシスト/タフィンラー	ノバルティス	BRAF/MEK阻害薬	55/7	
	ヴォトリエント	ノバルティス	マルチキナーゼ阻害薬	7/0	43/30
	タシグナ	ノバルティス	マルチキナーゼ阻害薬	8/2	42/28
	ジャカビ	ノバルティス	JAK阻害薬	1/0	49/30
	タブレクタ	ノバルティス	MET阻害剤	22/2	29/28
※	オプジーボ	小野薬品	抗PD-1抗体	53/7	
※	ビラフトビ/メクトビ	小野薬品	BRAF/MEK阻害薬	53/9	
	アレクチニブ	中外製薬	ALK阻害薬	10/1	41/29
※	ハーセプチン	中外製薬	抗HER2抗体	50/9	
※	テセントリク	中外製薬	抗PD-L1抗体	54/12	
	ロスリートレク	中外製薬	NTRK阻害剤	6/3	45/27
	ザーコリ	ファイザー	マルチキナーゼ阻害剤	17/4	36/26
	アイクルシグ	大塚製薬	マルチキナーゼ阻害剤	13/1	37/29
※	ベージニオ	日本イーライリリー	CDK4/6阻害剤	47/7	
	ゼジューラ	武田薬品	PARP阻害剤	46/20	7/10
	ペマジール	インサイト	FGFR阻害剤	27/10	26/20
	合計			718	

※登録終了
Y: 測定可能
病変あり
N: 測定可能
病変なし

パゾパニブの作用機序

➤ Pazopanibの作用機序

- ◆ VEGFR、PDGFR、KIT に対する阻害作用。
- ◆ FGFRに対しても阻害作用を有する。



Hosaka S, et. al. J Orthop Res. 2012 Sep;30(9):1493-8.

Table 1. The IC₅₀ of pazopanib against the indicated enzyme in a cell-free assay system

Enzyme	Kinase IC ₅₀ (μmol/L)
VEGFR1	0.010
VEGFR2	0.030
VEGFR3	0.047
PDGFRα	0.071
PDGFRβ	0.084
c-Kit	0.074
FGFR1	0.14
FGFR3	0.13
FGFR4	0.8
c-fms	0.146
LCK	0.411
ITK	0.430
FAK	0.8
p38α	1.056
Abl1	2
JNK1	2.466
Ret	2.8
Src	3.090
GSK3	3.460
JNK3	4.065
ALK6	4.266
Tie-2	4.520
Met	6
IGF-IR	8
JNK2	10.233
Akt3; CDK1 and CDK2; EphB4; ErbB1, ErbB2, and ErbB4; Flt-3; INS-R; PLK1 and PLK3; PKC-β1 and PKC-β2; Syk; Wee1	>20

Kumar R, et. al. Mol Cancer Ther. 2007 Jul;6(7):2012-21.

パゾパニブの効果

➤ xenografts

- Phase I (dose escalation 43人、dose expansion 20人)
- ◆ PR 3人、SD 14人

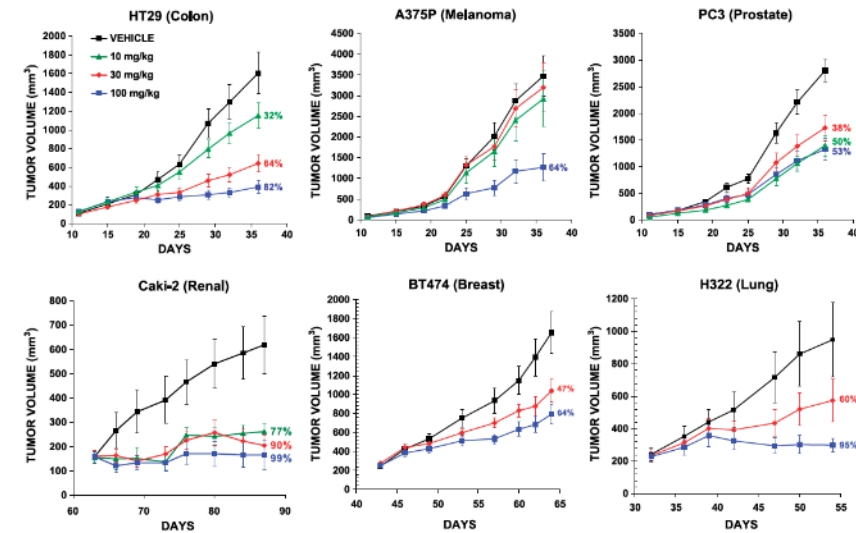


Table 4. Patients receiving pazopanib with partial response or stable disease of ≥ 6 months' duration

Tumor type	Starting dose (mg)	Final dose (mg)	Response*	Duration of response or stable disease (mo)
Renal cell carcinoma	300 twice daily	300 twice daily	PR	12.8
Pancreatic islet cell tumor	1,000 once daily	1,000 once daily	PR [†]	7.3
Renal cell carcinoma	1,400 once daily	800 once daily	PR	6.0
Melanoma	50 three times weekly	400 once daily	SD	9.0
Hürthle cell	50 once daily	800 once daily	SD	26.6
Leiomyosarcoma	50 once daily	800 once daily	SD	9.0
Non-small cell lung cancer	200 once daily	800 once daily	SD	13.6
Chondrosarcoma	400 once daily	800 once daily	SD	7.6
Renal cell carcinoma	300 twice daily	300 twice daily	SD	17.1
Pancreatic islet cell tumor	300 twice daily	800 once daily	SD	18.3
Ovarian cancer	600 once daily	800 once daily	SD	6.8
Gastrointestinal stromal tumor	600 once daily	800 once daily	SD	15.8
Renal cell carcinoma	800 once daily	800 once daily	SD	7.8
Rectal carcinoid	800 once daily	800 once daily	SD	19.0
Hepatocellular carcinoma	800 once daily	400 once daily	SD	15.6
Prostate	800 once daily	800 once daily	SD	10.0
Chondrosarcoma	2,000 once daily	800 once daily	SD	19.8

Abbreviations: PR, partial response; SD, stable disease.

*Response was summarized by the dose to which the patient was originally assigned. Dose adjustments were permitted; therefore, patients in the lower-dose groups may also have received higher doses of pazopanib during the course of their treatment.

[†] Unconfirmed PR.

Kumar R, et. al. Mol Cancer Ther. 2007 Jul;6(7):2012-21.

Hurwitz H, et. al. Clin Cancer Res. 2009 Jun 15;15(12):4220-7.

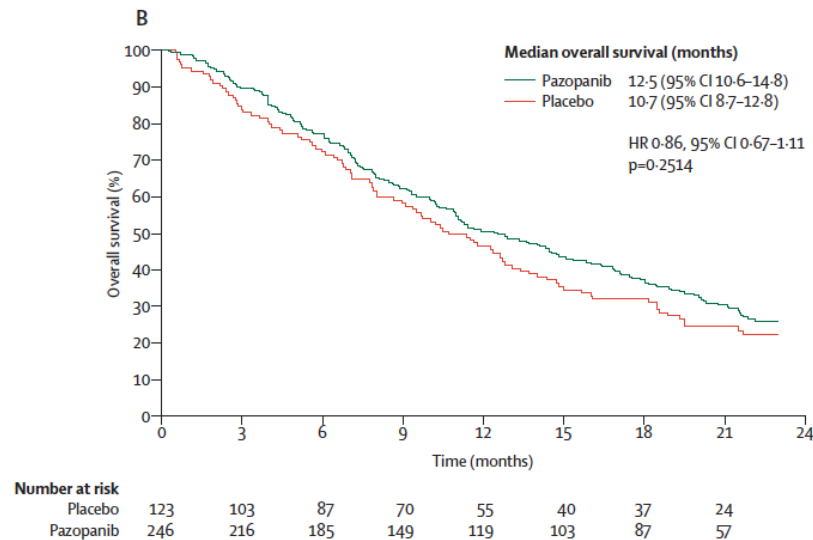
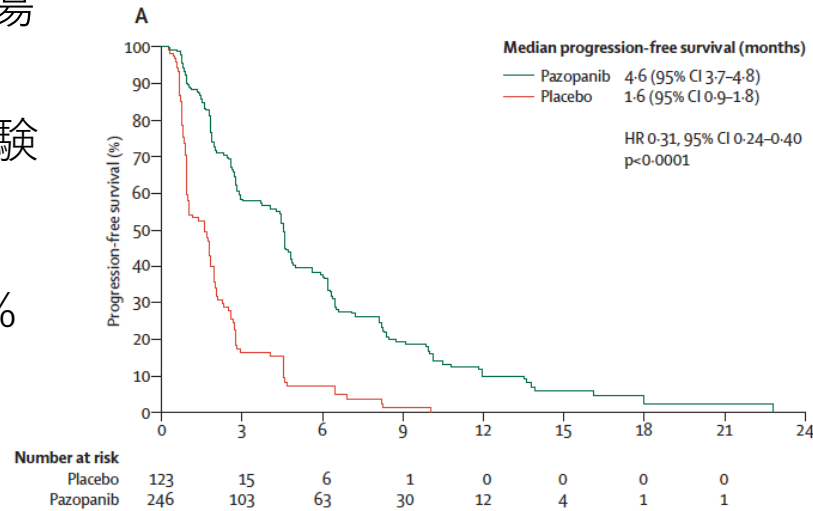
パゾパニブの保険適用

➤ 悪性軟部腫瘍

● PALETTE試験

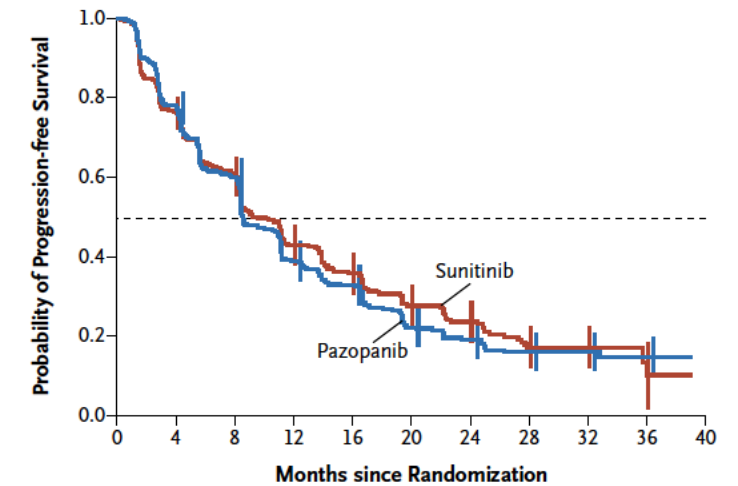
◆ RR : 6%

◆ DCR : 73%



➤ 腎細胞癌

● COMPARZ試験



No. at Risk

Time (months)	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40
Pazopanib	557	361	245	136	105	61	46	19	13	1	1
Sunitinib	553	351	249	147	111	69	48	18	10	3	3

◆ PFS 8.4ヶ月

◆ RR : 31%

◆ mOS : 28.4ヶ月

◆ スニチニブに対して非劣性

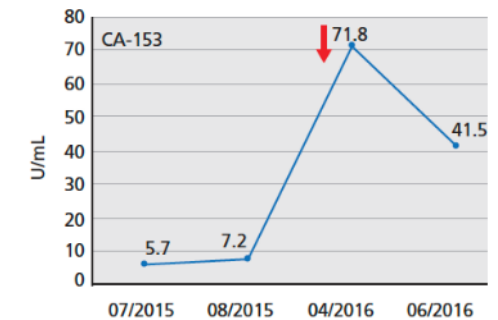
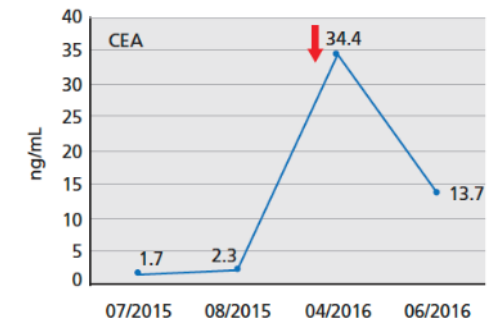
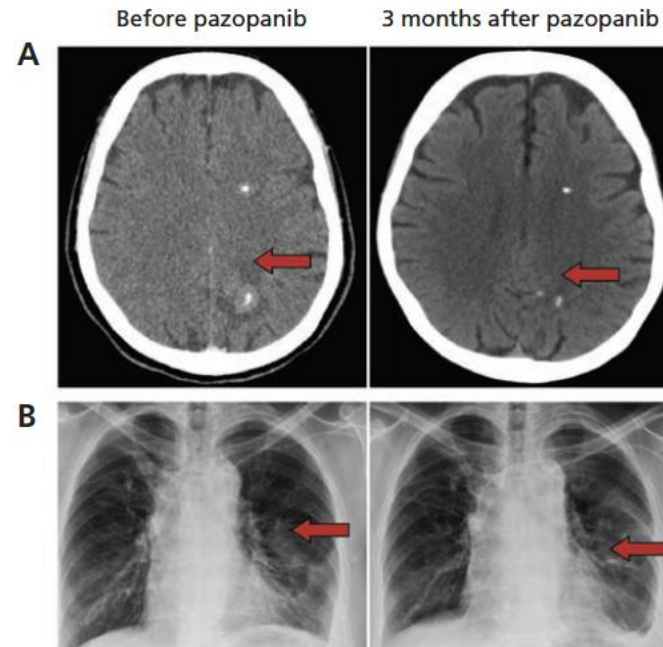
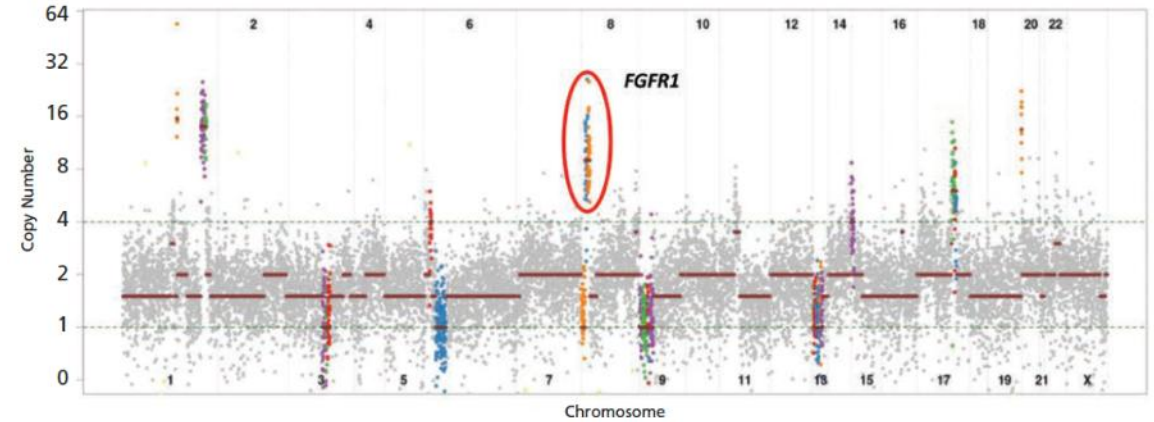
FGFR1 amplification

➤ ER+, PR-, HER2- 乳がん
47歳 女性

cStage IIIA (T1cN2M0)
術後TEC (DTX, EPI, CPA) 3.5ヶ月
goserelin + tamoxifen 2年
その後4.5年化療

2.5年前のリンパ節生検検体でACTOnco施行
FGFR1 amplification copy number 9
FGFR1の下流の遺伝子の変異は検出されず

治療効果
Response: PR
TTF: 7.5ヶ月



FGFR1 amplification

➤ 子宮癌肉腫

54歳 女性

術後8ヶ月 膣壁、肺転移再発をきたし手術

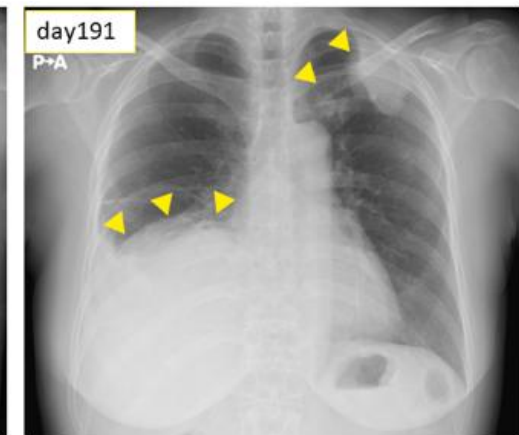
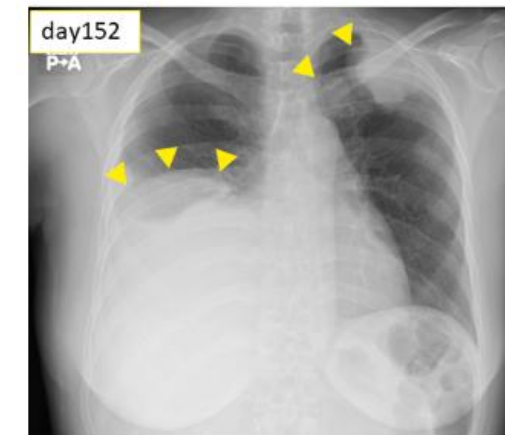
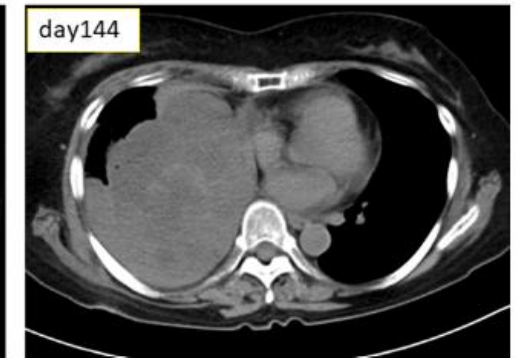
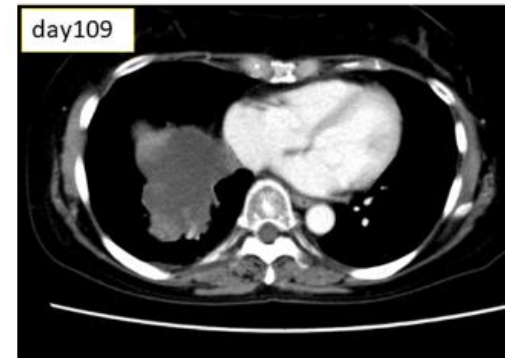
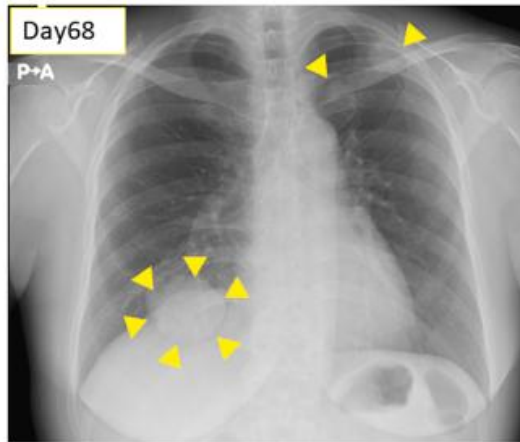
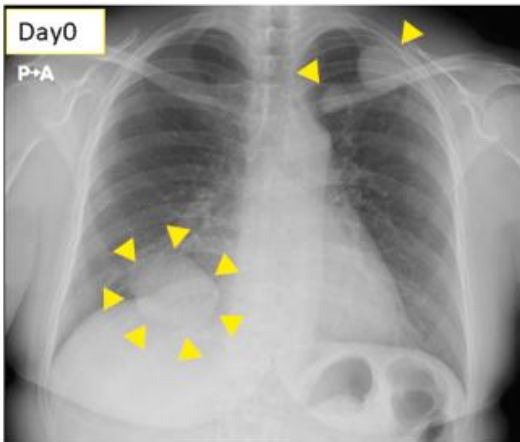
PTX+CBDCA療法をadjとして6コース施行するも終了6ヶ月後に肺転移が認められた

NCCオンコパネルで*FGFR1* amplification

エキスパートパネルでパゾパニブの提案あり

治療効果

TTF 230 days



FGFR2 amplification

➤ 胃癌肉腫
77歳 男性

幽門側胃切除術施行 pT1bN1M0

2ヶ月後肝転移を確認

S-1+CDDP : PD

ラムシルマブ+PTX : SD

ニボルマブ : PD

NCCオンコパネル実施

FGFR2 amplification (23.66-fold)

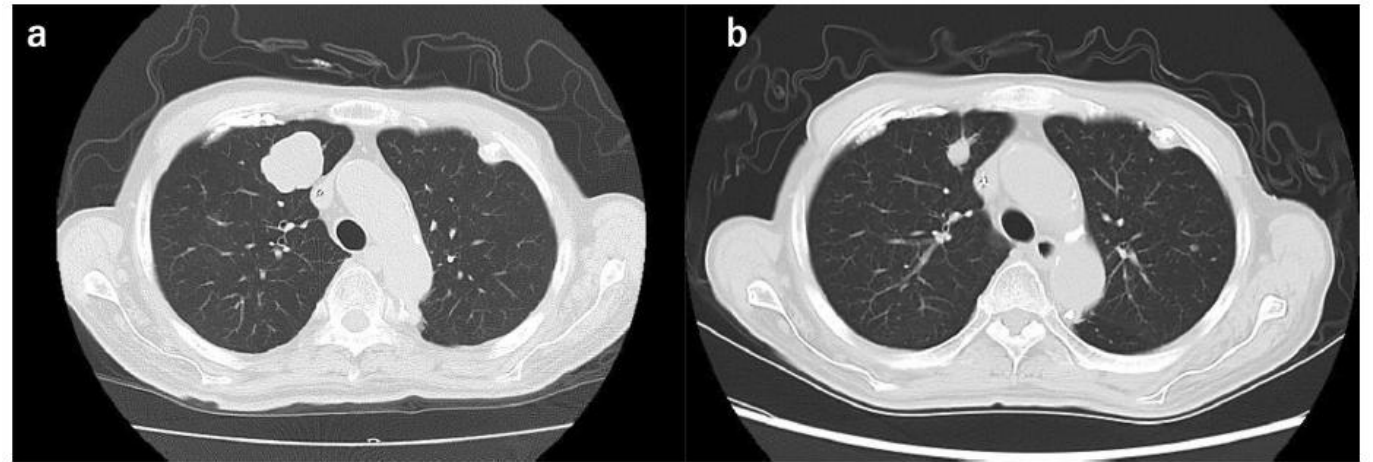
TP53 R209*

AKT3 N127D

NOTCH1 A2036T

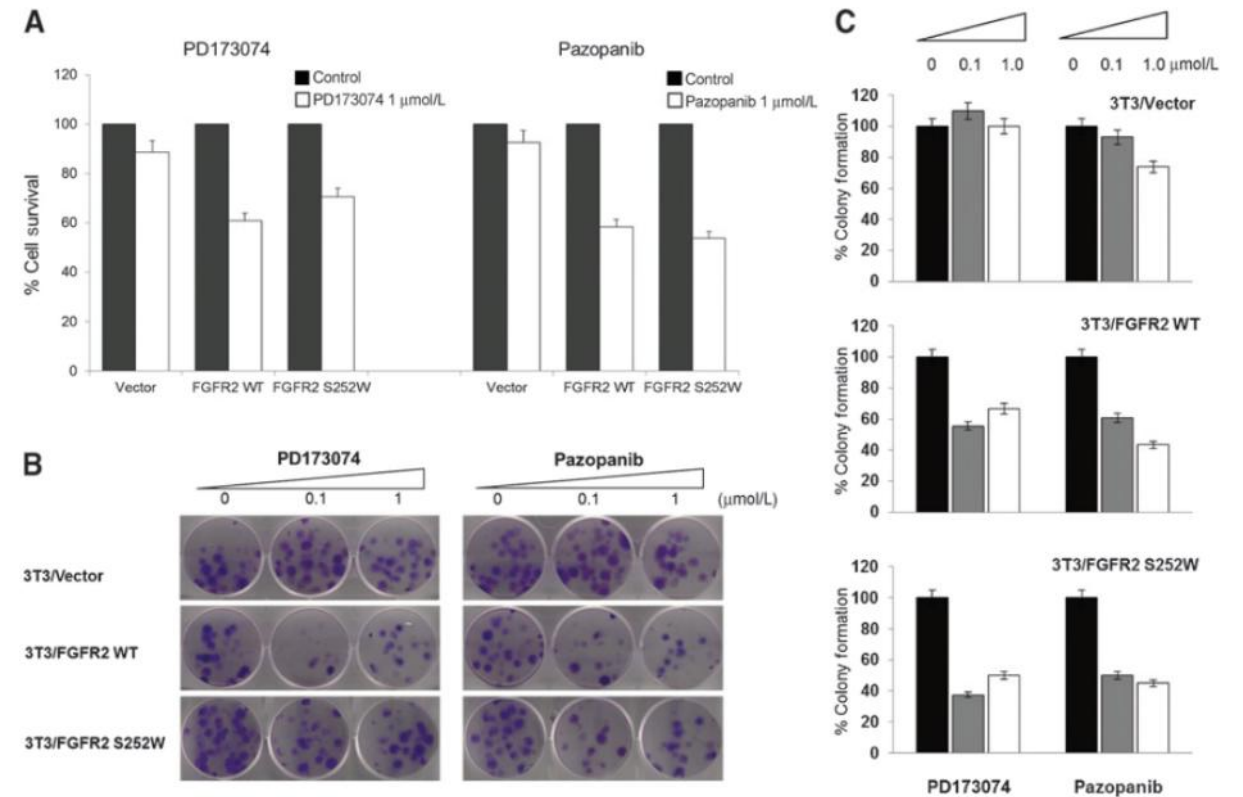
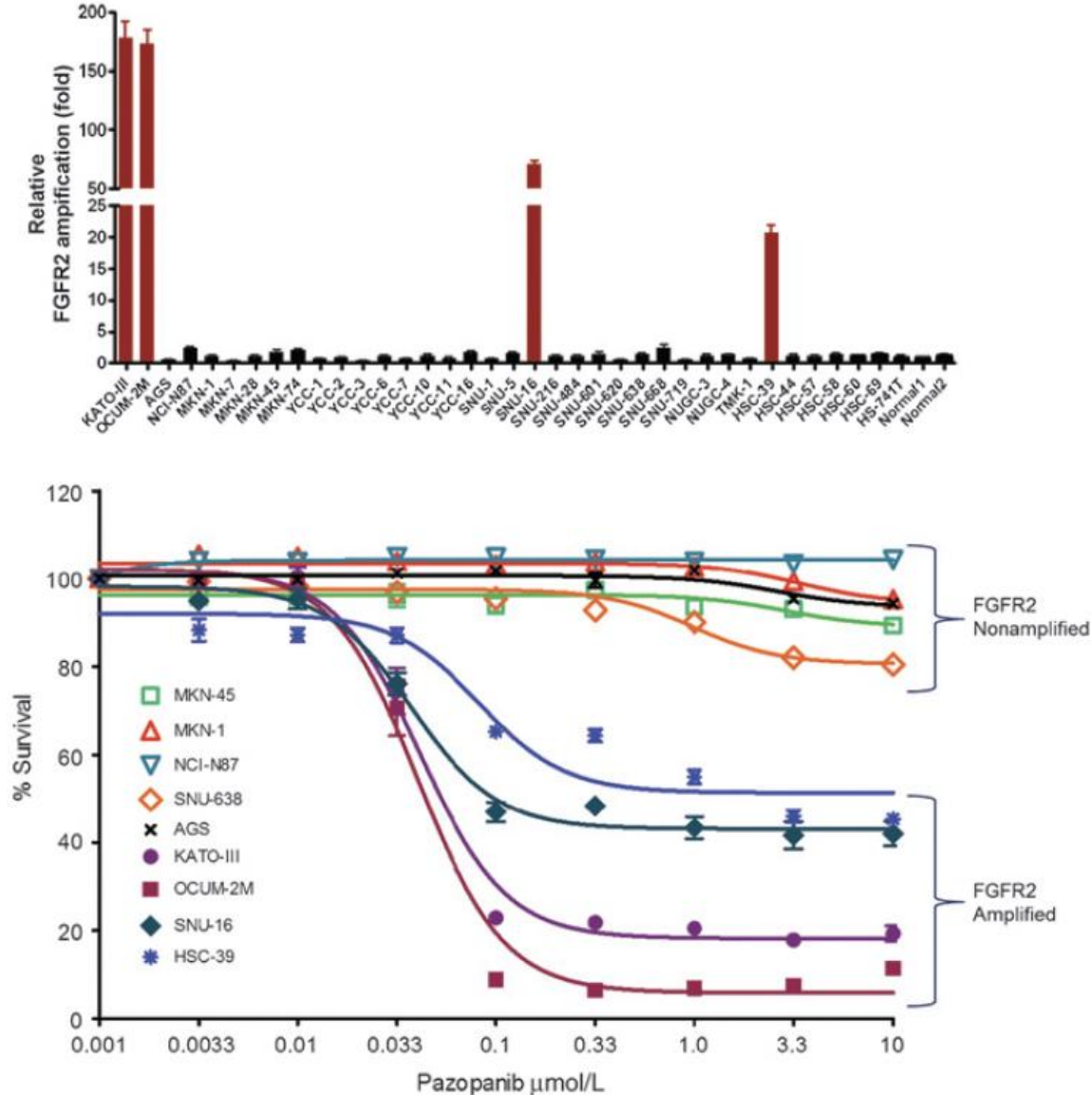
POLD M161I

◆ パゾパニブ投与 : PR、15ヶ月後増悪



FGFR2 amplification

➤ 胃癌 cell lineでの検討



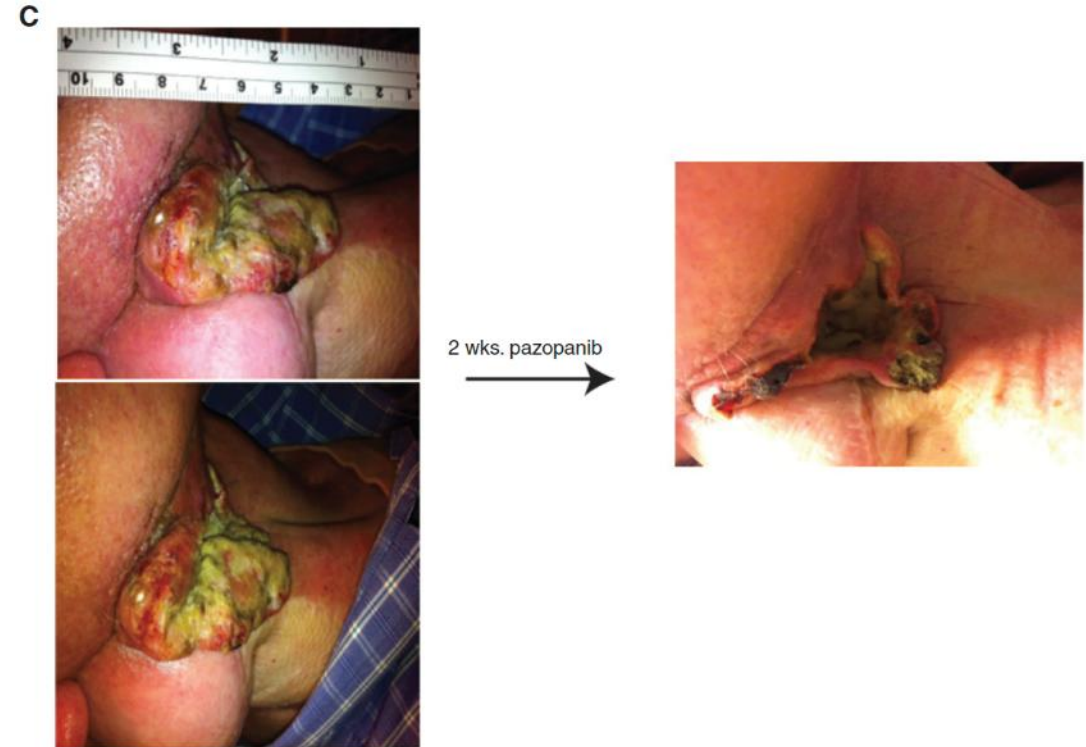
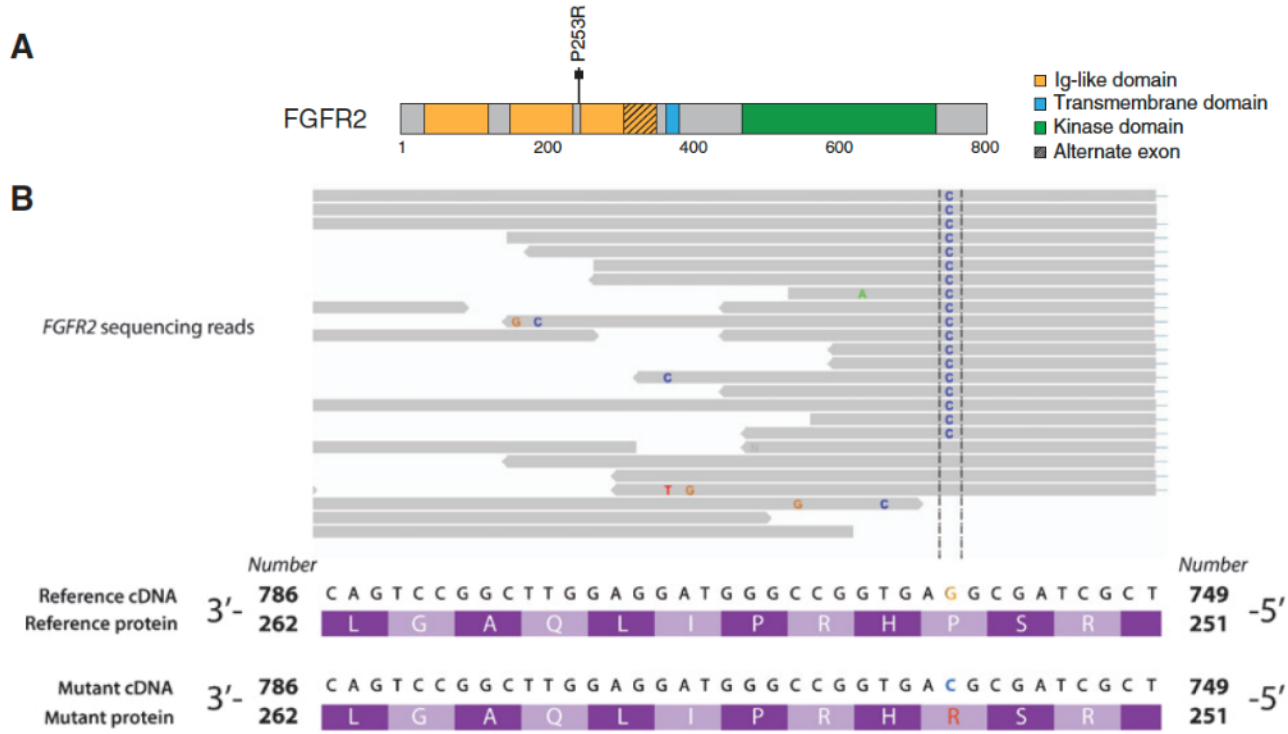
- ◆ *FGFR2* amplificationのcell lineでパゾパニブによる増殖抑制効果あり。
- ◆ *FGFR2* S252Wを導入したcell lineでパゾパニブの効果あり。

FGFR2 mutation

➤ 舌癌 (SCC)

52歳 男性

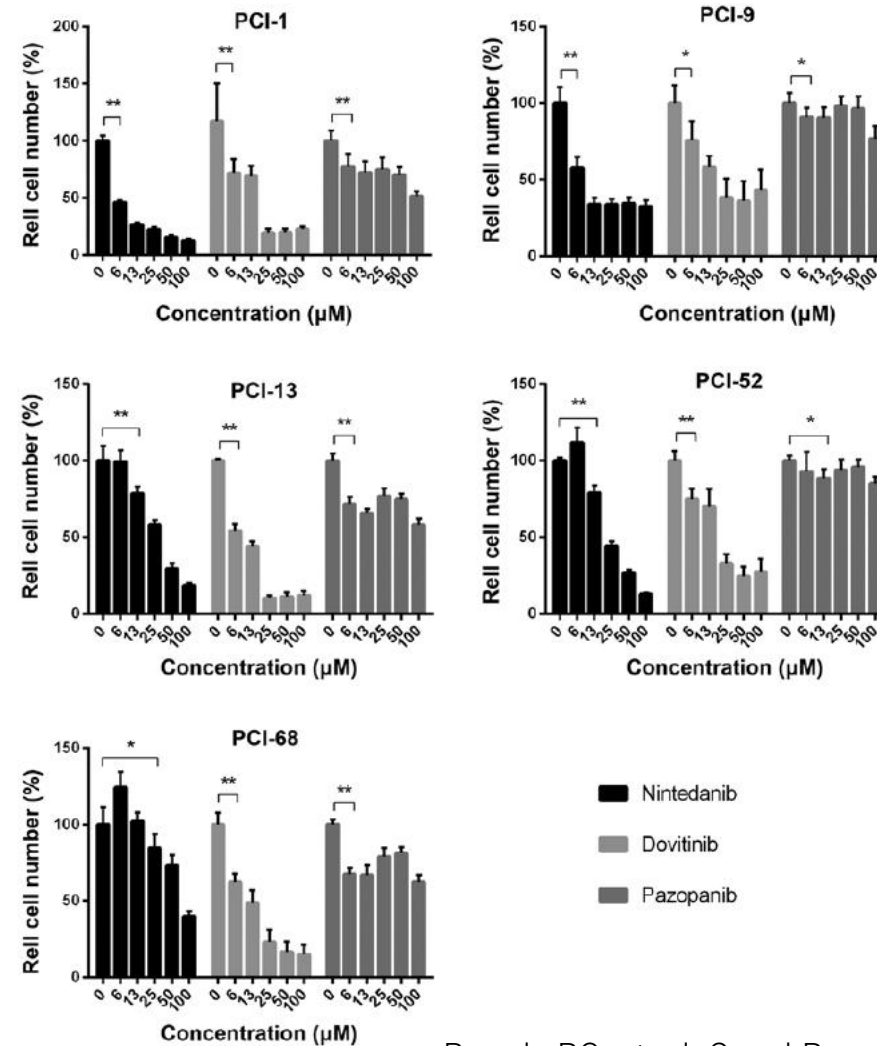
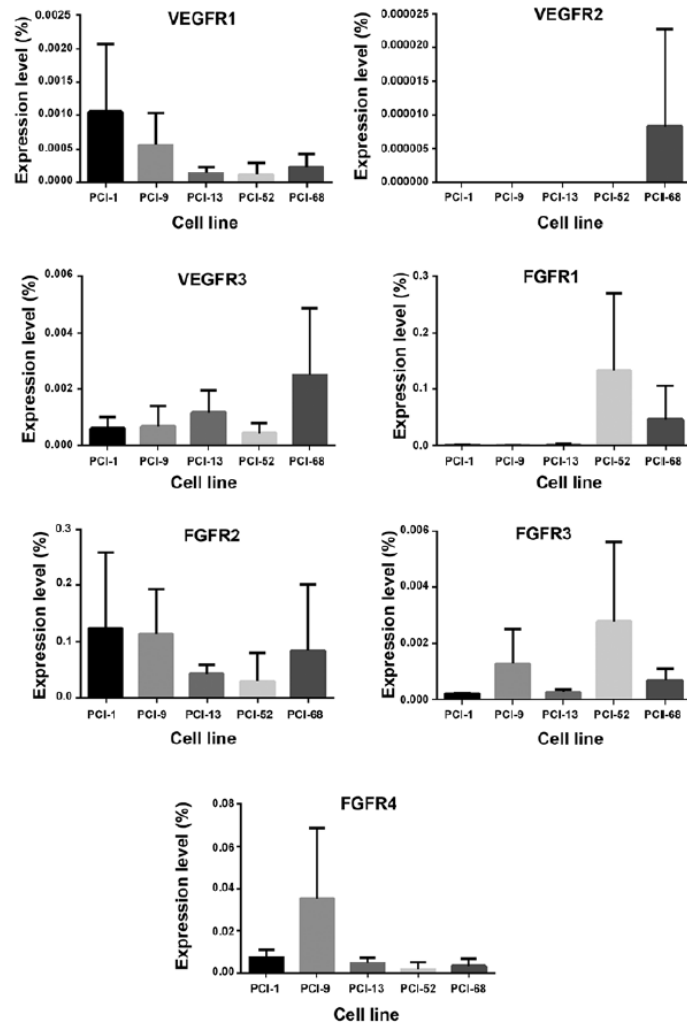
FGFR2 P253R



◆ CBDCA, PTX, CDDP, セツキシマブ無効後
パゾパニブ投与で縮小が得られた。

頭頸部 SQCC cell lineでの検討

◆ VEGFR1-3, FGFR1-4の発現とパゾパニブの効果に相関なし



パゾパニブ併用療法のデータ

➤ 軟部肉腫に対するパゾパニブ+トラメチニブのPhase Ib/II

Table 1. Baseline characteristics and best responses of patients enrolled in the trial (*N* = 25)

Characteristics	Number of patients (%)
Median age (range)	49 years (22–77 years)
Sex	
Male	13 (52)
Female	12 (48)
Median number of prior lines of chemotherapy (range)	3 lines (1–10 lines)
Median number of prior radiation treatments (range)	1 treatment (0–2 treatments)
Sarcoma subtype	
Leiomyosarcoma	6 (24)
Liposarcoma ^a	4 (16)
Ewing sarcoma	4 (16)
Spindle cell sarcoma	4 (16)
Other ^b	7 (28)
Best response	
Partial response	2 (8)
Stable disease	12 (48)
Progressive disease	11 (44)

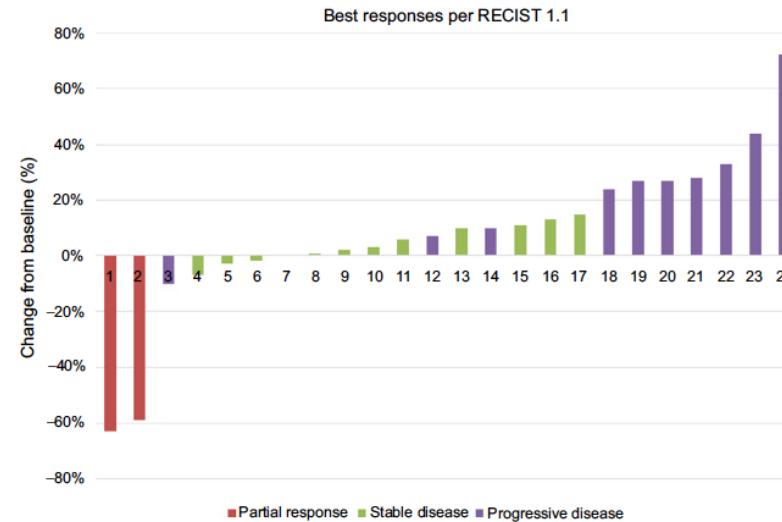
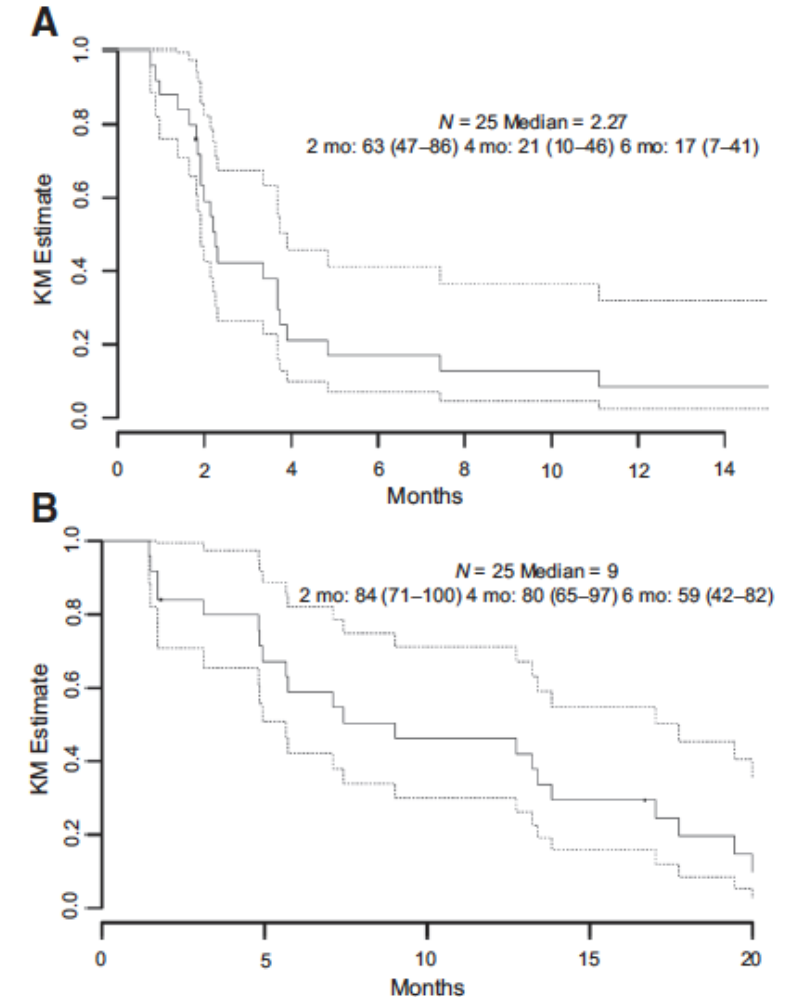


Table 3. Amplification of three genes in patient with Ewing sarcoma from a previous study who responded to treatment with pazopanib, compared with a patient with Ewing sarcoma in the current study who did not respond to combination treatment

Gene	Amplification	
	Ewing sarcoma responder	Ewing sarcoma nonresponder
FGFR3	8.7	2.6
FGFR4	5.2	2.8
FLT4	4.8	2.6



VHL mut 腎癌に対するパゾパニブ

- VEG102616試験（clear cell RCC患者に対するパゾパニブ）の225人のうちDNA抽出可能であった78人の解析

Table 1. VHL gene status and ORR

Response category	Patients with VHL gene mutation or methylation (n = 70)	Patients with wild-type VHL gene (n = 8)
Responder, n (%)	29 (41.4)	3 (37.5)
Nonresponder, n (%)	34 (48.5)	4 (50)
Not evaluable, n (%)	7 (10)	1 (12.5)
P value	0.1673	

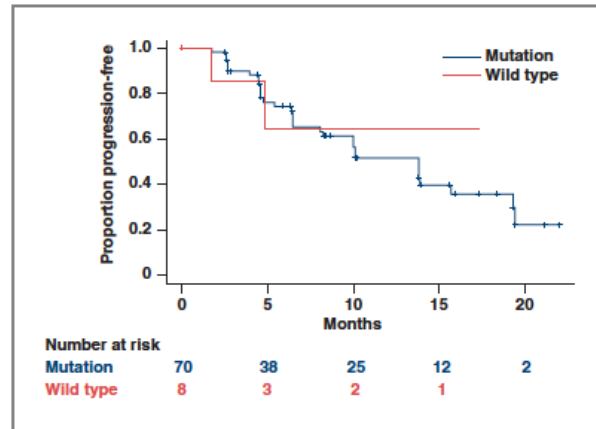


Figure 1. PFS by VHL status.

Table 2. Correlation between HIF-2 α intensity score and ORR

IHC intensity analysis			
Intensity score	Response status, n (%)		Total
	Nonresponder	Responder	
1+	15 (56)	12 (44)	27
2+ and 3+ ^a	26 (67)	13 (33)	39
Total	41	25	66

NOTE: χ^2 test, $P = 0.36$.

^a 2+ and 3+ were combined because only 1 sample was 3+.

Table 3. Correlation between HIF-1 α intensity score and ORR

IHC intensity analysis			
Intensity score	Response status, n (%)		Total
	Nonresponder	Responder	
1+	8 (47.0)	9 (52.9)	17
2+ and 3+	34 (70.8)	14 (29.1)	48
Total	42	23	65

NOTE: χ^2 test, $P = 0.13$.

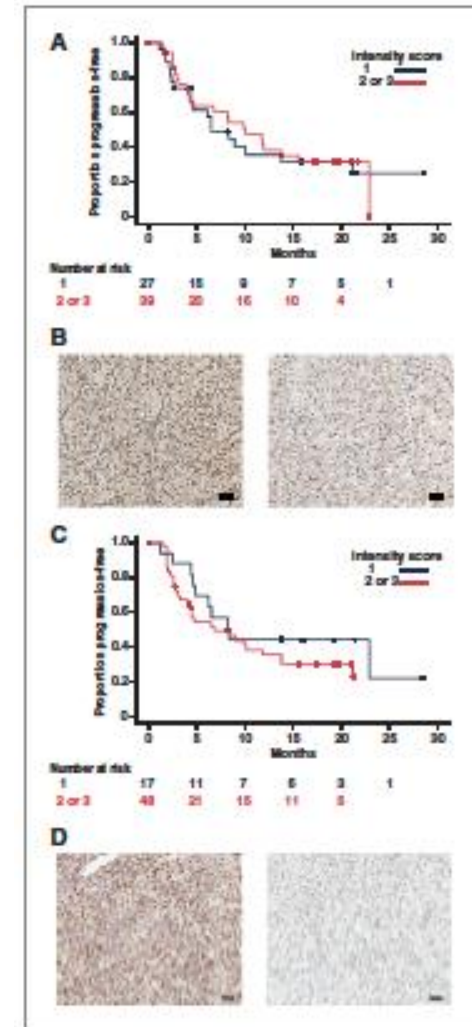


Figure 2. A, correlation between HIF-2 α intensity score and PFS. B, representative microscopic images of α RCC samples immunostained for HIF-2 α showing either high (left) or low (right) protein levels. Scale bars = 50 μ m. C, correlation between HIF-1 α intensity score and PFS. D, representative microscopic images of α RCC samples immunostained for HIF-1 α showing either high (left) or low (right) protein levels. Scale bars = 50 μ m.

◆ VHLの変異、HIF-1 α 、HIF-2 α の発現は治療効果と相関しない

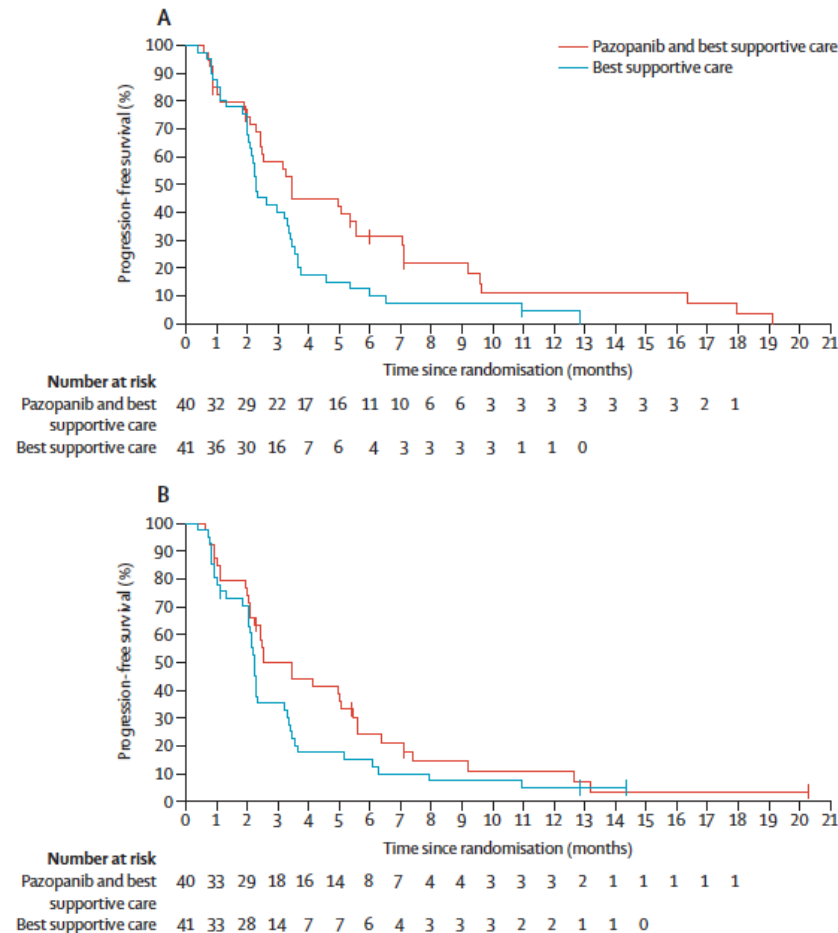
GISTに対する検討

- イマチニブ、スニチニブ無効後のGISTに対するパゾパニブとプラセボの比較試験 (Phase II)

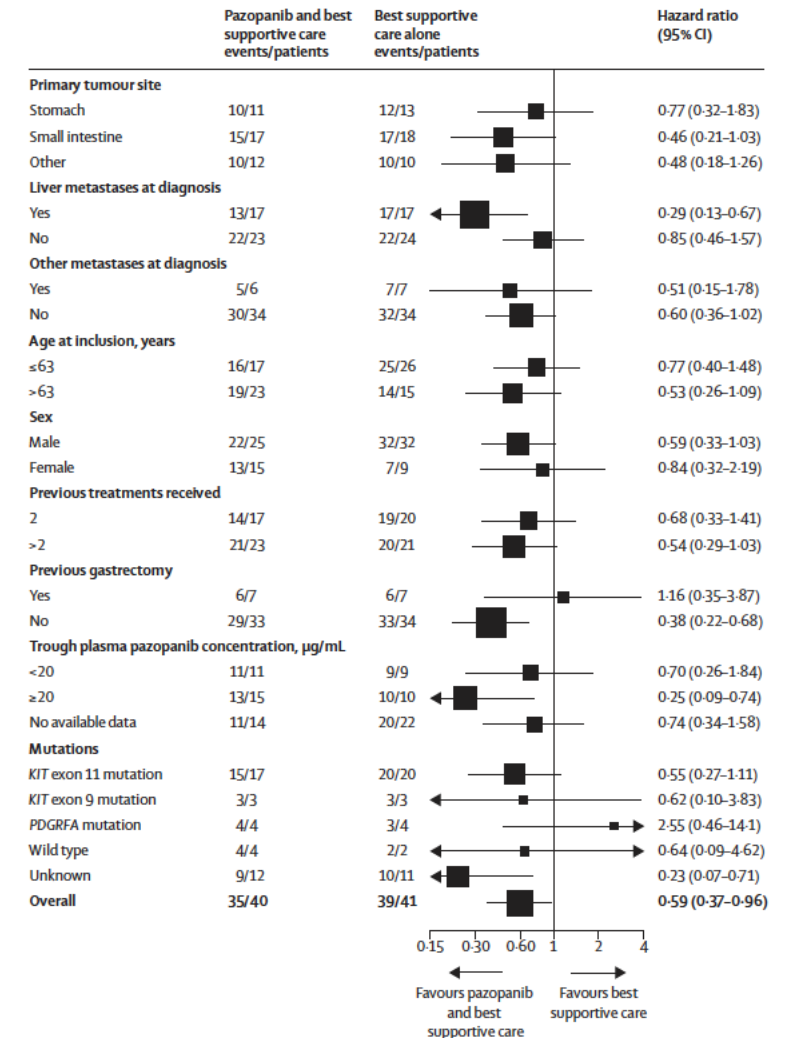
◆ 4ヶ月PFS
45.2% vs. 17.6% (HR 0.59 [95%CI 0.37-0.96] p=0.029)

◆ mPFS
3.4 M vs. 2.3 M (HR 0.59 [95%CI 0.37-0.96] p=0.03)

- ◆ *PDGFRA* D842Vの患者がPFS 4.9 Mを達成

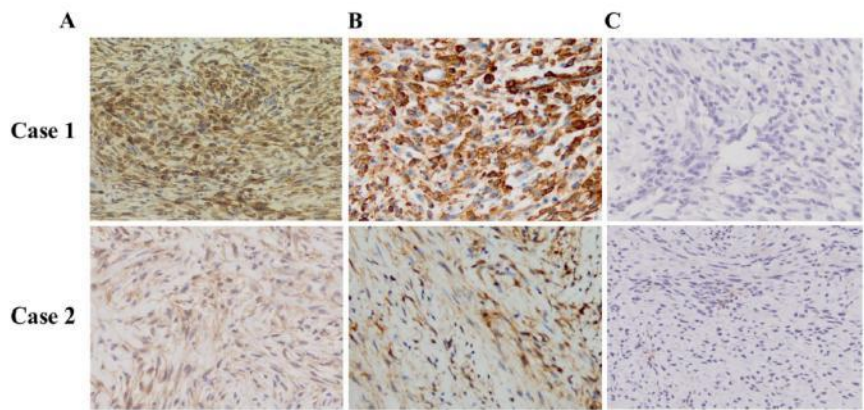


Post-hoc subgroup analysis of progression-free survival



PDGFR

➤ 肺動脈内膜肉腫の2例の検討



◆ PDGFR- α 、PDGFR- β の発現が強いCase 1の方がPFSが長かった。

Case	Age	Sex	Metastatic lesion	Resection	Adjuvant therapy	RFS (months)	Sequential therapy			Immunohistochemical staining				
							Regimen	Best response	PFS (months)	OS (months)	PDGFR- α	PDGFR- β	VEGFR-2	PFS (months)
1	33	Male	Lung	R1	RT + AI	7.5	1st: Pazopanib 2nd: Eribulin	SD PD	5.8 0.4	18.0	Moderate Positive	Strong Positive	Negative	5.8
2	44	Female	Lung	R2	-	3.1	1st: Doxorubicin 2nd: Eribulin 3rd: Pazopanib	SD SD SD	4.7 1.0 1.1	14.3	Weak Positive	Weak Positive	Negative	1.1

RFS, recurrence-free survival; PFS, progression-free survival; OS, overall survival; RT, radiation therapy; AI, adriamycin + ifosfamide; SD, stable disease; PD, progression disease; PDGFR, platelet-derived growth factor receptor; VEGFR, vascular endothelial growth factor receptor.

GLI1

➤ 軟部肉腫におけるパゾパニブのバイオマーカー探索

Table 3. Copy number alterations and mRNA expression of advanced soft tissue sarcoma cases with pazopanib treatment

Case number	Pazopanib response	Copy number alteration	Quantitative-PCR and/or CNA of GLI1
1 (CR)	CR	CDK4 AMP, GLI1 AMP	Very high
2	Long SD	PDGFRA AMP (2.69), 12q13-14 (CDK4 AMP (3.66), MDM2 AMP (5.74))	Very high
3	Long SD	No copy number alteration	Low
4	Long SD	No copy number alteration	Low
5	PD	EGFR AMP (2.01)	Low
6	PD	PDGFRA AMP (6.40), KIT AMP (5.28)	Low

CR = complete response; PD = progressive disease; long SD (long-term SD) = SD over 6 months;
AMP = amplification; CNA = copy number alteration.

- *FGFR*の活性化変異（増幅を含む）に対してパゾパニブを提案するか
(1) はい (2) いいえ (3) わからない/棄権
- *KIT*変異のGISTに対してパゾパニブを提案するか
(1) はい (2) いいえ (3) わからない/棄権
- *PDGFRA D842V*変異のGISTに対してパゾパニブを提案するか
(1) はい (2) いいえ (3) わからない/棄権