

審議結果報告書

平成 21 年 2 月 13 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ドキシル注 20mg
[一 般 名] ドキソルビシン塩酸塩
[申 請 者] ヤンセン ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 19 年 1 月 26 日

[審 議 結 果]

平成 21 年 1 月 29 日に開催された医薬品第二部会において、本一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、再審査期間は 5 年 10 ヶ月とされた。

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ため、全例調査を行うことを承認条件とした。

審査報告書

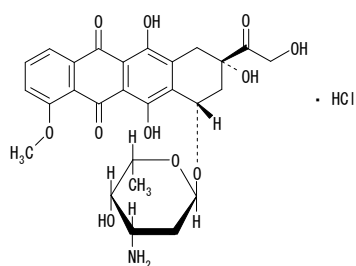
平成 21 年 1 月 14 日
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ドキシル注20mg
[一 般 名] ドキソルビシン塩酸塩
[申 請 者] ヤンセン ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成19年1月26日
[剤型・含量] 1バイアル（10mL）中にドキソルビシン塩酸塩を20mg含有する注射剤
[申請区分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品
医療用医薬品（6）新用量医薬品

[化学構造]



分子式：C₂₇H₂₉NO₁₁ · HCl

分子量：579.98

化学名：(2*S*,4*S*)-4-(3-Amino-2,3,6-trideoxy- α -L-*lyxo*-hexopyranosyloxy)-2,5,12-trihydroxy-2-hydroxyacetyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrotetracene-6,11-dione monohydrochloride

[特記事項] 迅速審査（平成19年11月7日、薬食審査発第1107001号）

[審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成21年1月14日作成

[販 売 名] ドキシル注 20mg
[一 般 名] ドキソルビシン塩酸塩
[申 請 者] ヤンセン ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 19 年 1 月 26 日

審査結果

提出された資料から、「がん化学療法後に増悪した卵巣癌」の効能・効果に対して、有効性及び安全性が認められると判断した。

医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品は以下の承認条件を付した上で、下記の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]

がん化学療法後に増悪した卵巣癌

[用法・用量]

通常、成人にはドキソルビシン塩酸塩として1日1回 $50\text{mg}/\text{m}^2$ を $1\text{mg}/\text{分}$ の速度で静脈内投与し、その後4週間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

国内での治験症例が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。

審査報告 (1)

平成 20 年 12 月 1 日作成

I. 品目の概要

[販売名] ドキシル注 20mg
[一般名] ドキソルビシン塩酸塩
[申請者] ヤンセン ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 19 年 1 月 26 日
[剤型・含量] 1 バイアル (10mL) 中にドキソルビシン塩酸塩を 20mg 含有する注射剤
[申請時の効能・効果]

- 1) 再発卵巣癌 (ミューラー管を発生起源とした卵管癌、腹膜癌を含む)
- 2) エイズ関連カポジ肉腫

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]

- 1) 再発卵巣癌
ドキソルビシン塩酸塩として 1 日 1 回 $50\text{mg}/\text{m}^2$ を $1\text{mg}/\text{分}$ の速度で静脈内投与し、その後 4 週間休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。なお、年齢、症状により適宜減量する。
- 2) エイズ関連カポジ肉腫
ドキソルビシン塩酸塩として 1 日 1 回 $20\text{mg}/\text{m}^2$ を $1\text{mg}/\text{分}$ の速度で静脈内投与し、その後 2~3 週間休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。なお、年齢、症状により適宜減量する。

(下線部追加、変更)

[特記事項] 迅速処理 (平成 19 年 11 月 7 日、薬食審査発第 1107001 号)

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (以下、機構) からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

1.1 本剤の概要

ドキソルビシン塩酸塩を *N*-(Carbonyl-methoxypolyethylene glycol 2000)-1,2-distearoyl-*sn*-glycero-3-phosphoethanolamine sodium salt (MPEG-DSPE) で修飾したリポソームに封入した注射用製剤 (以下、本剤) は、抗悪性腫瘍剤の腫瘍における蓄積性を高めることを目的として米国 Liposome Technology, Inc. (後に SEQUUS Pharmaceuticals, Inc. に社名変更、現 ALZA Corporation) により製剤化されたリポソーム製剤である。本剤は、リポソーム膜表面に親水性の Methoxypolyethylene Glycol を有しており、網内系細胞に比較的取り込まれにくいと考えられている。また、本剤に使用されているリポソームの平均粒子径は 150nm 以下であり、ドキソルビシンを含むリポソームは透過性が亢進した腫瘍内の毛細血管系より腫瘍組織の間質腔に蓄積し、リポソームより放出されたドキソルビシンが腫瘍細胞の増殖を抑制すると考えられている。

1.2 開発の経緯等

海外においては、SEQUUS Pharmaceuticals, Inc. により 1992 年 5 月から固形癌患者を対象とした本剤の第 I 相試験が米国及びイスラエルで開始され、1994 年 9 月からは白金系及びタキサン系抗悪性腫瘍剤に難治性の卵巣癌患者を対象とした三つの海外第 II 相試験 (主要評価項目は奏効割合) が実施された。1997 年 5 月からは白金系抗悪性腫瘍剤を含む一次化

学療法が無効となった卵巣癌患者を対象として、パクリタキセルを対照とする第Ⅲ相試験（30-57 試験）が欧州で、topotecan hydrochloride (INN)（一般名：ノギテカン塩酸塩）（以下、topotecan）を対照とする第Ⅲ相試験（30-49 試験）が欧米で、各々実施された。これらの第Ⅲ相試験の開始時点の主要評価項目は、いずれも「疾患進行又は腫瘍に基づく死亡までの期間」と定義された無増悪期間（Time to progression: TTP）と設定され（機構注：現在、当該評価指標は通常、無増悪生存期間（Progression free survival: PFS）と定義される。）、全生存期間（Overall Survival: OS）等は副次的に評価された。このうち、30-57 試験は、治験実施中にパクリタキセルが卵巣癌に対する一次化学療法として EU で承認され、当該試験への症例集積が難しくなったことを理由として 19 年 月 に新規の症例登録が中止され、20 年 月 までのデータに基づく OS の結果等が、本申請では参考資料として提出されている。

米国では、SEQUUS Pharmaceuticals, Inc.（1999 年 3 月より ALZA Corporation）が上記の第Ⅰ相試験及び三つの第Ⅱ相試験の奏効割合を中心とした試験結果に基づき 1998 年 12 月に本剤の承認申請を行った。その結果、米国食品医薬品局（FDA）では当該承認申請に対して unmet medical need を満たす必要があると判断され、実施中の 30-49 試験成績の報告等を承認条件として、1999 年 6 月に「for the treatment of women with metastatic carcinoma of the ovary who are refractory to both paclitaxel- and platinum-based chemotherapy regimens. Refractory ovarian cancer is defined as disease that progresses during treatment or within six months after completing treatment.」の効能・効果にて本剤は accelerated approval として承認された。また、EU では Schering-Plough Corporation が米国と同様の臨床データパッケージで 19 年 月 に承認申請（中央審査方式）を行い、審査中に topotecan を対照とする第Ⅲ相試験（30-49 試験）の総括報告書第 2 版を審査当局に追加提出した。その結果、本剤は 2000 年 10 月に「for the treatment of advanced ovarian cancer in women who have failed a first-line platinum-based chemotherapy regimen.」を効能・効果として承認された。

ALZA Corporation は 2001 年 6 月に米国 Johnson & Johnson 社の関連会社となり、米国 Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.は、海外第Ⅲ相試験（30-49 試験）の結果（総括報告書最終版）を基に、2004 年 3 月に米国で本剤の承認事項変更申請（accelerated approval から full approval への変更）を行い、2005 年 1 月に「for the treatment of patients with ovarian cancer whose disease has progressed or recurred after platinum-based chemotherapy.」の効能・効果が full approval として承認された。なお 2008 年 10 月時点において、本剤は海外 75 の国・地域で承認されている。

国内においては、米国等で本剤の第Ⅰ相試験が開始された 1992 年から申請者が国内開発権を取得した 2001 年までの 9 年間は本剤の臨床試験は行われていなかった。その後、国内では、本剤が難治性の卵巣癌の適応にて米国で承認されてから 4 年後の 2003 年 4 月から固形癌患者を対象とした第Ⅰ相試験が、海外第Ⅰ相試験開始から 11 年間遅れて開始された。また、米国において full approval として承認された 2005 年の 1 月から、上皮性卵巣癌、原発性卵管癌及び腹膜癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験が実施されたが、適切な治験実施期間内で目標症例数を登録することが困難と申請者は判断し、2005 年 12 月に新規の症例登録は中止され、既登録症例の解析結果が提出されている。

本剤は、国内においては 2007 年 1 月に海外臨床成績を基に「エイズ関連カポジ肉腫」を効能・効果として承認されている。今般、国内第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験並びに海外第Ⅲ相試験（30-49 試験）に基づき、「再発卵巣癌（ミューラー管を発生起源とした卵管癌、腹膜癌を含む）」の効能・効果及びそれに対する用法・用量を追加する製造販売承認事項一部変更承認申請（以下、「一部変更承認申請」と言う。）がなされた。

なお、本品目は厚生労働大臣の設置する第 6 回未承認薬使用問題検討会議（平成 17 年 10 月 31 日開催）において、本剤は、海外臨床試験成績及び国内第Ⅱ相試験成績を基に、早期の承認申請が行われるべきである旨が報告され（<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/10/txt/>

s1031-1.txt)、厚生労働省医薬食品局審査管理課から保健衛生上特に審査及び調査を迅速に進める必要性が高い品目として、迅速処理の通知が発出されている（平成19年11月7日、薬食審査発第1107001号）。

今般の承認申請時に提出された資料には、30-49試験の主要評価項目はOSと記載されていたが、機構からの照会に対する申請者による調査の結果、当該試験の主要評価項目はTTPであったことが申請後に判明した。30-49試験について、申請時に、主要評価項目をOSとした資料を提出するに至った経緯について説明を求め、申請者は以下の旨を回答した。

30-49試験の総括報告書は、主要評価項目や解析目的の異なる3版（初版、第2版及び最終版）が作成されている。

30-49試験の治験実施計画書初版で設定された主要評価項目はTTP（試験開始後の1999年3月にTTPの定義は「疾患進行又は基礎疾患である腫瘍に基づく死亡までの期間」から「疾患進行又はあらゆる原因による死亡までの期間」に改訂された。）であった。米国では、本剤のaccelerated approvalに係る承認条件を満たすため、治験実施計画書で事前に規定されていない中間解析が承認後の1999年9月3日をデータカットオフ日として行われた。当該解析結果を基にした総括報告書初版が2000年4月に作成され、FDAに提出された。

2000年6月に開催されたFDAとの協議において、当該中間解析結果は米国での承認条件をすべて満たしていないことから、承認条件を満たすため、生存に関する調査期間を延長した上で、治験実施計画書で事前に規定されていないOSの追加解析を実施することをALZA CorporationはFDAに提案した。これに基づいて、ALZA Corporationは2000年12月に30-49試験の主要評価項目をOSとした治験実施計画書Amendment #3を作成した。当該追加解析は、2000年12月15日をデータカットオフ日として行われ、治験実施計画書Amendment #3に従いOSを主要評価項目と記載した総括報告書最終版が作成された。当該報告書は、2004年3月の承認事項変更申請時にFDAに提出された。

本邦での承認申請時には、FDAに提出したOSを主要評価項目とする総括報告書最終版を基に作成された資料を提出した。なお、海外30-49試験の治験実施計画書初版で事前に計画された最終解析結果は、総括報告書第2版（公表論文J Clin Oncol 2001; 19: 3312-22）として作成されており、当該報告書をFDAに提出した総括報告書初版と併せて追加提出する。

機構は、申請データパッケージを構成する主要な試験である30-49試験の主要評価項目の変更の経緯等について、申請者が経緯を殆ど把握しないまま承認申請し、機構からの照会を受けて初めて調査を行い、最終的に申請資料内容の改訂等がなされたことは、申請企業としての責任が果たされておらず、極めて適切性を欠く対応であり、審査期間を長期化させた大きな要因となったと考える。

なお、国内第II相試験についても、Pt-sensitive群が目標症例数に満たない場合は、当該対象集団においては抗腫瘍効果に対する統計的な評価及び判断は行わないことが治験中に決定される等、症例集積予測を含めて試験デザインの検討等が十分計画されていたとは言い難い状況であったと考える。

以下の記載においては、本剤及び関連するリポソーム化ドキソルビシン製剤の投与量は、ドキソルビシン塩酸塩相当量を示す。また、ドキソルビシン塩酸塩は特に断りのない限りは「ドキソルビシン」と省略記載する。

2. 品質に関する資料

今回の一部変更承認申請において、品質に関して、規格及び試験方法に変更はない。

なお、製剤には新添加物としてSodium MPEG-2000-Carbonyl-DSPE、水素添加大豆ホスファチジルコリン及びコレステロールが、それぞれ[]として、硫酸アンモニウムが[]として含有されており、既承認の「エイズ関連カポジ肉腫」に対する承認

審査に引き続き、それらの確認を行った。

<機構における審査の概略>

機構は、製剤に含まれる新添加物に関する審査の結果、以下のように判断した。

コレステロールは公定書規格適合品（日局）であり、規格及び試験方法並びに安定性については問題ないものと判断した。そのほかの新添加物の規格及び試験方法については、日局等を参考に再整備させた。安定性については、特に問題ないものと判断した。

安全性に関する検討は、基本的に上記 4 つの新添加物を含むリポソームを用いて行われている。ドキソルビシンを含まないプラセボリポソームをイヌに静脈内投与したところ、血圧低下等の所見が認められ、本剤の臨床使用においてもアナフィラキシー反応等の *infusion reaction* が認められており、これらの所見の発現とリポソーム投与との関連性が疑われた。本剤におけるこれら新添加物の使用については、対象疾患が致命的なものであることに加え、*infusion reaction* の発現について添付文書の警告欄で注意喚起が行われる予定であり、*infusion reaction* 発現の危険性を低くするために投与速度に制限を設ける等の措置が講じられる予定であることから、リスク・ベネフィットを考慮した上で、使用は差し支えないと考えられる。しかし、当該リポソームに含まれる各新添加物を一般的な添加物として承認し、今回の使用上限量まで他剤でも広く使用を認めるということは好ましくないと考えた。

以上、機構は本剤に含有されるこれらの新添加物については、本剤に限って使用を認めるべきであり、使用前例としては取り扱わないものとするのが妥当であると判断した。

3. 非臨床試験に関する資料

3.1 薬理試験に関する資料

<提出された資料の概略>

今回の一部変更承認申請において、効力を裏付ける試験として 1 報の試験報告書及び安全性薬理試験として 6 報の試験報告書が評価資料として提出された。また、効力を裏付ける試験 12 報、安全性薬理試験 2 報、薬力学的相互作用試験 1 報が参考資料として提出された。なお、副次的薬理試験については新たな資料は提出されていない。

1) 効力を裏付ける試験

ドキソルビシン耐性ヒト卵巣癌細胞に対する作用（報告書 BIO-06-B007-2520A）

P-糖タンパク（P-gp）を発現しているドキソルビシン耐性ヒト由来卵巣癌細胞株（A2780/AD）を皮下移植したヌードマウス（各群 10 例）で、本剤と通常ドキソルビシンの腫瘍増殖抑制効果が検討された。移植した腫瘍体積が約 120mm³ に達した時点より、本剤 10mg/kg 又はドキソルビシン 2.5mg/kg を 0 日目及び 7 日目に静脈内投与し、腫瘍体積は投与 41 日目まで又は腫瘍体積が 2,000mm³ に達するまで測定された。なお、本剤とドキソルビシンの投与量は薬剤投与後の 1 週間で体重減少が認められない投与量として選択された。

10 日目の腫瘍体積は対照群（生理食塩液投与）では 2,016±120mm³、ドキソルビシン群では 912±53.7mm³、本剤群では 200±13.2mm³ であった。また、ドキソルビシン群の腫瘍体積は 14 日目に 2,121±137mm³ であったのに対し、本剤群では 41 日目でも 1,103±66.3mm³ であった。

申請者は、低用量ドキソルビシンを連日投与したマウスで、腫瘍の血管新生が抑制されていることを示した報告（*Anticancer Res* 2004; 24: 1759-63）、及び A2780/AD 細胞では、ドキソルビシンに対する感受性（*in vitro* における腫瘍増殖抑制作用）が親株と比較して約 100 倍低下していることより、本剤による腫瘍増殖抑制効果は、本剤に含まれるドキソルビシンの曝露による腫瘍細胞に対する直接的な細胞傷害作用によるものではなく、癌組織内の血管内皮細胞や線維芽細胞の増殖の抑制といった腫瘍内微少環境に対する作用によるもの

と考える、と説明している。

2) 安全性薬理試験

(1) 一般症状及び中枢神経系 (報告書 ■■■77-45 [GLP])

本剤 1, 3 又は 9mg/kg 若しくは対照としてブドウ糖溶液又はドキシソルビシンを含まないプラセボリポソームをラット (各群 6 例) に単回静脈内投与し、機能観察総合評価法の変法により一般症状・行動等に及ぼす影響が投与後 24 時間まで検討された。本剤 9mg/kg 群では投与 0.25 及び 1 時間後に赤橙色の尿が認められたが、3 時間後からは尿の着色は認められなくなった。申請者は、本剤に含まれるドキシソルビシンが赤色を呈しているため、被験薬が尿中に排出された結果であると説明している。そのほかの投与群では、特記すべき所見は認められなかった。

(2) 心血管系、呼吸器系及び一般症状 (報告書 ■■■77-44 [GLP]、■■■77-44 [GLP])

本剤 1 又は 3mg/kg 若しくはプラセボリポソームをイヌ (各群 4 例) に 1 時間点滴静脈内投与し、テレメトリー法により心血管系、呼吸器系に及ぼす影響が投与終了後 24 時間まで検討された。プラセボリポソームを含むすべての投与群において、投与中に一過性の血圧低下が認められた。投与終了後の血圧、心電図 (PR 間隔、QT 間隔等)、呼吸器系のパラメータ (呼吸数、動脈血 pH 等)、体温及び運動量には、いずれの投与群でも影響は認められなかった。すべての投与群で、投与直後に嘔吐 (いずれも 1/4 例) が認められた。本剤 3mg/kg 群では投与後 9 日までに全例が死亡し、申請者は死亡に至るまでの症状から、死因は本剤に含まれるドキシソルビシンの消化器毒性に由来するものであると考察している。

(3) 溶血及び沈殿・凝集に対する影響 (報告書 LTI30-92-15 [GLP])

in vitro において、本剤及びプラセボリポソームの溶血作用と沈殿・凝集に対する影響が検討された。本剤又はプラセボリポソームを同容量のヒト全血と混合して、上清中のヘモグロビン量を測定した結果、本剤及びプラセボリポソームともに溶血作用は認められなかった。また、同容量のヒト血清又は血漿と混合した結果、沈殿物及び凝集塊が顕微鏡下で認められなかったことから、本剤及びプラセボリポソームは血液に「適合である」と申請者は説明している。

(4) プラセボリポソームの安全性薬理について (報告書 LTI30-93-25 [GLP]、LTI30-94-10 [GLP])

生理食塩液 (陰性対照)、プラセボリポソーム 15mL/kg (脂質量は本剤 30mg/kg 投与相当) 若しくは生理食塩液で 10%又は 50%に希釈したプラセボリポソーム 15mL/kg (脂質量は各々本剤 3 及び 15mg/kg 投与相当) を約 1~2mL/分の速度でラット (各群 10 例) に単回静脈内投与し、投与 5 分後より機能観察総合評価法により一般症状・行動に及ぼす影響並びに運動性及び驚愕反応が観察された。いずれの投与群においても特記すべき所見は認められなかった。

イヌ (各群 3 例) に、プラセボリポソーム 1.0mL/kg (脂質量は本剤 2mg/kg 投与相当) を 1.0mL/分の速度で静脈内投与し、7 日後に同量のプラセボリポソームを 0.25、0.5 又は 1.0mL/分の速度で静脈内投与し、テレメトリー法にて血圧、動脈圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響が検討された。また、プラセボリポソーム投与 30 分前にジフェンヒドรามミン塩酸塩 4mg/kg 及びラニチジン塩酸塩 2mg/kg を静脈内投与し、抗ヒスタミン薬前処置の影響が併せて検討された。

1 回目と 2 回目のプラセボリポソーム投与時には、投与開始後に血圧低下と心拍数増加が認められた。1 回目投与に対して 2 回目投与では血圧低下は増強されたが、心拍数の増加の程度はほぼ同様であった。2 回目投与時に投与速度を減速しても、すべての投与群で一過性

の血圧低下が観察された。また、抗ヒスタミン薬前処理により、プラセボリポソーム投与による血圧低下作用は軽減されたものの、消失することはなく、また紅潮等のショック様症状の軽減も認められなかったことから、申請者は心血管系に対するリポソームの作用にはヒスタミン以外の機序も関与していることが予想されると考察している。

<機構における審査の概要>

機構は、提出された資料のみでは、卵巣癌に対する本剤の有効性の検討は十分に行われているとは言い難いが、本剤とその有効成分であるドキソルビシンが卵巣癌細胞に有効性を示すとする非臨床での文献報告もなされていることを踏まえると、本剤の卵巣癌に対する有効性は概ね期待できるものとする。

また、本剤に含まれるリポソームに由来すると考えられる **infusion reaction** については、添付文書での注意喚起が既に行われているものの、非臨床試験結果及び臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない **infusion reaction** の発現が認められていることから、投与開始から投与後の一定時間までは十分な観察が必要であるとする。

1) 本剤の腫瘍増殖抑制効果

機構は、本剤の卵巣癌細胞に対する有効性については、複数の投与量について検討が行われておらず、かつ 1 種類のヒト卵巣癌細胞株での検討結果が提出されているに留まっており、十分な検討が行われているとは言い難いと考え、本剤又はドキソルビシンの卵巣癌細胞株への有効性に関して、文献報告等も踏まえ考察するよう求め、申請者は以下の旨を説明した。

複数のヒト卵巣癌細胞株を移植したマウスでの検討より、ドキソルビシンは卵巣癌に対して抗腫瘍効果を有することが示唆されている (Cancer Treat Rep 1987; 71: 297-304, Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi 1987; 39: 1776-83, Int J Oncol 1999; 15: 1155-62, Gynecol Oncol 2001; 82: 581-9)。また、承認申請後に、本剤の卵巣癌に対する抗腫瘍効果を検討した文献が 2 報報告されている。ヒト由来卵巣癌細胞株 OVCAR-3 を移植したマウスに対し、本剤又はドキソルビシン 1 回 5mg/kg を 1 週間隔で計 5 回投与した際に、本剤はドキソルビシンに比して生存期間の延長を示した (Clin Cancer Res 2008; 14: 7320-9)。また、ヒト由来卵巣癌細胞株 ES-2 を移植したマウスに本剤 10mg/kg を単回静脈内投与した際に腫瘍増殖抑制が認められた (J Oncol Pharm Pract 2007; 13: 39-45)。

以上より、ドキソルビシンは卵巣癌に対する抗腫瘍効果を有しており、本剤はドキソルビシンをリポソーム化することで、より優れた抗腫瘍効果を示した。

機構は、卵巣癌に対する本剤の有効性について、承認申請時に提出された評価資料では、ドキソルビシン耐性ヒト由来卵巣癌細胞株 (A2780/AD細胞) の 1 種類のみでの検討しか行われておらず、非臨床での検討は十分とは言い難い状況であったと考える。また、申請者は、ドキソルビシン耐性 A2780/AD 移植モデルで認められた本剤の腫瘍細胞増殖抑制効果が、腫瘍細胞に対する直接的な作用のみならず、腫瘍組織内の間質の血管内皮細胞や線維芽細胞の増殖を抑制することで得られていると考察しているが (「1) 効力を裏付ける試験」の項参照)、機構は、腫瘍組織内の血管内皮細胞及び線維芽細胞の増殖に対する本剤投与の影響は未検討であり、当該細胞で本剤の腫瘍増殖抑制が認められた機序も含めて、申請者の検討及び考察は不足しているとする。ただし、ヒト卵巣癌細胞を移植したマウスで本剤が腫瘍増殖抑制効果を示したとする報告や本剤の有効成分であるドキソルビシンによる卵巣癌細胞の増殖抑制が示されている報告も併せると、本剤の卵巣癌に対する有効性は期待できると考える。

2) 本剤への耐性化

機構は、本剤がリポソーム製剤であり、通常のドキソルビシン製剤よりも本剤が比較的長期間にわたり腫瘍組織に存在することから（「3.2 薬物動態試験に関する資料 2）分布」の項参照）、本剤とドキソルビシンの耐性化の差異について考察するよう求め、申請者は以下の旨を回答した。

腫瘍細胞では、ドキソルビシンに対して薬剤排出型トランスポーターの発現により耐性化することが報告されている。卵巣癌では、ATP binding cassette トランスポーターのサブタイプ BCRP が発現しており、ドキソルビシン耐性獲得に関わる可能性が考えられる。また、固形癌では小胞体ストレスによりプロテオソームを介して DNA トポイソメラーゼ II の発現量が減少し、ドキソルビシンに耐性になることが報告されている。しかし、現在、どの耐性機序が主に働いているかは明確ではなく、ドキソルビシンを長期間曝露することにより、特に影響を受ける因子も報告されていない。本剤の耐性化が既存のドキソルビシンと異なる可能性は否定できないものの、現時点では不明である。

機構は、本剤のリポソーム製剤としての薬物動態学的特徴から、耐性に対する長期間曝露の影響は臨床使用においても重要な情報であると考え、文献情報収集等を含めて積極的に検討を行う必要があると考える。

3) 本剤の臨床使用時の有効性

機構は、薬物動態を含む非臨床試験の結果から本剤の臨床での有効性が期待できると考えた理由を説明するよう求め、申請者は以下の旨を回答した。

マウス由来結腸癌細胞株 C26 を皮下移植したマウスを用いて本剤の抗腫瘍効果を検討した試験（報告書 LTI-30-93-22：参考資料）では、週 1 回 6mg/kg 静脈内投与を 3 回繰り返すことにより腫瘍増殖抑制効果及び生存期間の延長が認められた。C26 皮下移植マウスに本剤 6mg/kg を静脈内投与した時の $AUC_{0-\infty}$ は 2,889 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であった。また、本剤に含まれる緩衝剤の成分のみが異なる製剤 2 を用いて、ヒト卵巣癌由来細胞株 HEY を移植したマウスに対する抗腫瘍効果を検討した結果、週 1 回 6 又は 9mg/kg 静脈内投与を 3 回繰り返すことで腫瘍増殖抑制効果が認められた（Cancer 1993; 72: 3671-5）。当該試験において、血中薬物濃度は測定されていないが、緩衝剤の違いによる血漿中薬物動態への影響は認められていない（「3.2 薬物動態試験に関する資料 1）（3）製剤構成成分又は平均粒子径が PK に及ぼす影響」の項参照）。

各種固形癌を対象とした国内第 I 相試験（JNS002-JPN-01 試験）で、本剤 1 回 40 及び 50mg/m² を 4 週間間隔で投与した時の、 $AUC_{0-\infty}$ の平均値はそれぞれ 3,331 及び 4,701 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であり、マウスに 6mg/kg を静脈内投与した際の $AUC_{0-\infty}$ を上回っていた。以上の結果から、非臨床薬理試験の結果を以て本剤の臨床使用時の有効性は期待できると考えた。

機構は、申請者の臨床使用時の有効性についての考察は理解できる部分もあるものの、複数の試験成績を組み合わせることで構成されていることから、その解釈には注意を要すると考える。

3.2 薬物動態試験に関する資料

<提出された資料の概略>

動物における本剤の薬物動態（PK）プロファイルは、マウス、ラット、ウサギ及びイヌにおいて検討されている。なお、本申請においては、ヒト生体試料を用いた新たな検討はなされていない。

以下の記載においては、本剤投与後の血漿中ドキソルビシン濃度は、特に断りのない限

り、リポソーム封入ドキシソルビシンとリポソームから遊離したドキシソルビシンを併せた総ドキシソルビシン濃度を示す。

1) 吸収

(1) 単回投与

雌雄ラットに本剤又はドキシソルビシン 1mg/kg を単回静脈内投与し、血漿中ドキシソルビシン濃度が測定された。ドキシソルビシン投与後に比べて本剤投与後では、 C_{max} は約 2,000 倍、AUC は約 26,000 倍、 $t_{1/2}$ は約 15 倍、MRT は約 14 倍高値を示し、CL は約 1/27,000、 V_z は約 1/1,800 と低値を示した（下表）。血漿中ドキシソルビシン濃度に性差は認められなかった。

| PK パラメータ | 本剤 | ドキシソルビシン |
|-------------------|-------|----------|
| C_{max} (µg/mL) | 15.1 | 0.007 |
| $t_{1/2}$ (h) | 27.7 | 1.9 |
| AUC (µg·h/mL) | 605.3 | 0.023 |
| MRT (h) | 37.9 | 2.8 |
| CL (mL/h) | 0.41 | 10,869 |
| V_z (mL) | 16.5 | 30,193 |

平均値、n=6

雄ウサギに本剤又はドキシソルビシン 1mg/kg を単回静脈内投与した際、血漿中ドキシソルビシン濃度は、ラットと同様、ドキシソルビシンに比べて本剤で高く、かつ緩やかに消失した。

本剤投与後の血漿中ドキシソルビシンの存在形態を明らかにする目的で、雄ラットに本剤 1mg/kg を単回静脈内投与し、総ドキシソルビシンとリポソーム封入ドキシソルビシンの血漿中濃度を各々測定した。その結果、総ドキシソルビシン濃度とリポソーム封入ドキシソルビシン濃度から算出した遊離型ドキシソルビシンの割合は、いずれの測定時点においても総ドキシソルビシンの 2.5～5.0%であった。

(2) 反復投与

雌雄ラットに本剤 0.25 又は 1mg/kg を 3 日間隔で計 13 回静脈内投与し、初回及び最終投与後の血漿中ドキシソルビシン濃度が測定された。 $t_{1/2}$ 、CL 及び MRT は、同一投与回では用量に関わらず同様の値を示したが、初回投与に比べて最終投与では、 $t_{1/2}$ 及び MRT は長く、CL は減少した（下表）。 V_z 及び V_{ss} は投与回によらず同様の値を示した。申請者は、本剤の反復投与によるドキシソルビシンの消失遅延が示唆されたと説明している。

| PK パラメータ | 初回投与 | | 最終投与 | |
|------------------------|-----------|--------|-----------|-------------|
| | 0.25mg/kg | 1mg/kg | 0.25mg/kg | 1mg/kg |
| C_{max} (ng/mL) | 3,833 | 17,426 | 7,380 | 22,463 |
| trough (投与前) (ng/mL) * | — | — | 2,230±445 | 5,756±1,373 |
| $t_{1/2}$ (h) | 17.6 | 20.3 | 32.7 | 33.3 |
| AUC (µg·h/mL) | 100.4 | 432.6 | 346.3 | 1,011.2 |
| MRT (h) | 25.5 | 29.2 | 47.2 | 48.0 |
| CL (mL/h) | 0.5 | 0.5 | 0.3 | 0.3 |
| V_{ss} (mL) | 13.6 | 14.2 | 12.1 | 14.2 |
| V_z (mL) | 13.5 | 16.7 | 12.9 | 14.8 |

平均値、n=4～8、*: 平均値±標準偏差 (n=16)

(3) 製剤構成成分又は平均粒子径が PK に及ぼす影響

雄ラットに添加物の構成比又は平均粒子径が本剤と異なる製剤若しくは本剤を単回静脈内投与し、血漿中ドキシソルビシン濃度が測定された。

(i) MPEG-DSPE

MPEG-DSPE 含量が異なる製剤 (■、■ 及び ■mol%) と臨床使用ロット (MPEG-DSPE 含量 ■mol%) の PK データを比較した結果、MPEG-DSPE 含量が ■mol%の製剤では CL が、■mol%製剤では C_{max} が有意 ($p<0.05$) に高値を示した。また、■mol%製剤では AUC が有意に低値を示し、CL 及び V_z は有意に高値を示した (ともに $p<0.05$)。

(ii) 平均粒子径

平均粒子径が異なる製剤 (■、■、■ 及び ■nm) と臨床使用ロット (平均粒子径 ■nm) の PK データを比較した結果、平均粒子径が大きくなるに伴い、AUC は低下し、CL は上昇した。臨床使用ロットに比べて、AUC は ■nm 製剤を除いてすべて有意 ($p<0.05$) に低値を示した。また、 V_z は臨床使用ロットに比べて、■ 及び ■nm 製剤では有意 (ともに $p<0.05$) に高値を示した。

(iii) リソホスファチジルコリン (LPC)

LPC 含量が異なる製剤 (■、■、■ 及び ■%) と臨床使用ロット (LPC 含量 ■%未満) の PK データを比較した結果、LPC 含量 ■、■ 及び ■%製剤では AUC の有意な低下と CL 及び V_z の有意な上昇が認められた (ともに $p<0.05$)。

以上より、申請者は、本剤の構成成分比や平均粒子径が著しく異なる場合にはドキシソルビシンの PK は変化するものの、構成成分比及び平均粒子径の変化が小さい場合は殆ど影響しないことが示唆された、と説明している。

また、雄ラットに硫酸アンモニウム濃度が異なる製剤 [製剤 A (硫酸アンモニウム ■mmol/L) 又は製剤 B (同 ■mmol/L)] で 4、8 又は 12mg/kg を単回静脈内投与した際、製剤 B に比べて製剤 A の CL 及び V_z は有意 (ともに $p<0.05$) に高く、AUC、 $t_{1/2\alpha}$ 及び MRT は有意 (ともに $p<0.05$) に低値を示したことから、硫酸アンモニウム濃度が低い製剤では血漿中のドキシソルビシンが速やかに消失すると申請者は説明している。

なお、コレステロール含量及び緩衝剤の種類については、検討した範囲内でドキシソルビシンの PK パラメータへの影響は認められなかった。

2) 分布

(1) 組織分布

マウス結腸癌由来 C26 細胞を移植した雄マウスに本剤又はドキシソルビシン 6mg/kg を単回静脈内投与した際、血漿中ドキシソルビシンは、本剤では投与 120 時間後までの全時点で検出されたが、ドキシソルビシンではいずれの時点でも定量限界 (0.05 μ g/mL) 未満であった。組織中ドキシソルビシン濃度は、投与後 1 時間では心臓、腎臓、肝臓及び脾臓では本剤群に比べてドキシソルビシン群で高値を示し、腫瘍では両群で同程度であった。一方、投与後 24 時間以降は腫瘍も含めいずれの組織でもドキシソルビシン群に比べて本剤群が高値を示した。組織・臓器別 AUC は両群ともに脾臓が最も高く、各組織における両群の AUC 比 (本剤/ドキシソルビシン) は、脾臓 1.8、腎臓 2.4、肝臓 3.2、心臓 3.8、腫瘍 7.0 であった。

雌雄ラットに本剤又はドキシソルビシン 1mg/kg を単回静脈内投与した際、組織中ドキシソルビシン濃度の最高値は、ドキシソルビシン群では脾臓 (投与 24 時間後) を除き投与 0.5 時間後に認められたのに対し、本剤群では投与 24 時間後に認められた。各組織中濃度は、投与後初期ではドキシソルビシン群に比べて本剤群で低かったが、時間経過とともにドキシソルビシン群に比べて本剤群で高値を示した。組織・臓器別 AUC は両群ともに脾臓に次いで肺が高く、各組織の両群の AUC 比 (本剤/ドキシソルビシン) は胃 1.3、皮膚 1.7、脾臓 2.6、肝臓 4.1、腎臓及び肺 4.2、心臓 4.8 であった。

雌雄ラットに¹⁴C 標識した本剤又はドキシソルビシン 1mg/kg を単回静脈内投与した際、組織中総放射能濃度は、本剤群では血液、血漿及び脾臓で高く、ドキシソルビシン群では腎臓、脾臓、肝臓及び甲状腺で高かった。両群ともに、生殖器の組織中総放射能濃度は雄より雌で高かった。

雌雄ラットに本剤 0.25、1mg/kg 又は通常のドキシソルビシン 1mg/kg を 3 日間隔で計 13 回静脈内投与した際、ドキシソルビシン濃度はすべての組織でドキシソルビシン群と本剤 0.25mg/kg 群は同程度であり、本剤 1mg/kg 群はドキシソルビシン群に比べて高かった。組織中ドキシソルビシン濃度は、本剤 0.25mg/kg 群及びドキシソルビシン群では、最終投与 10 日後は脾臓のみ定量限界 (0.25µg/g) を超え、最終投与 31 日後では全組織で定量限界 (骨髄及び十二指腸 2.0µg/g、骨髄及び十二指腸以外の組織・臓器 0.25µg/g) 未満となった。本剤 1mg/kg 群の組織中ドキシソルビシン濃度は、最終投与 31 日後も脾臓及び腎臓で定量限界を超えていたが、最終投与翌日の 1/10 以下であった。また、本剤群では正常皮膚に比べて損傷皮膚中のドキシソルビシン濃度は高く、最終投与 1、3 及び 10 日後の濃度比 (損傷皮膚/正常皮膚) はそれぞれ 7.1、6.9 及び 5.1 であった。しかし、最終投与 31 日後の損傷皮膚中ドキシソルビシン濃度は 0.4µg/g であり、最終投与翌日の約 1/50 であった。

雌雄イヌに本剤 0.75 又は 1mg/kg を 3 週間隔で計 10 回静脈内投与した。皮膚中ドキシソルビシン濃度は、最終投与 1 週後では正常皮膚に比べて損傷皮膚で同程度か高かったが、最終投与 5 週後では正常皮膚と損傷皮膚で明らかな差は認められなかった。

3) 代謝

(1) 推定代謝経路

本剤の有効成分であるドキシソルビシンは肝臓で代謝され、主代謝物であるドキシソルビシノールはサイトゾル画分のカルボニル還元酵素により、ドキシソルビシノンは脱グリコシド化によりそれぞれ生成する。本剤に含まれるドキシソルビシンはリポソームから放出された後に代謝されるため、代謝経路はリポソームへの封入によらず同一と考えられる。

(2) 血漿中及び組織中代謝物

雌雄ラットに本剤又はドキシソルビシン 1mg/kg を単回静脈内投与した際、両群ともに投与 0.5~72 時間後の血漿中及び組織中にドキシソルビシノールは検出されなかったか、定量限界 (骨髄及び十二指腸 2.0µg/g、骨髄及び十二指腸以外の組織・臓器 0.25µg/g) 未満であった。

雌雄ラットに本剤 0.25、1mg/kg 又はドキシソルビシン 1mg/kg を 3 日に 1 回、13 回静脈内投与した際、最終投与 31 日後まで、いずれの群のいずれの組織でもドキシソルビシノールは定量限界 (骨髄及び十二指腸 2.0µg/g、骨髄及び十二指腸以外の組織・臓器 0.25µg/g) 未満であった。

雌雄イヌに本剤 0.75 又は 1mg/kg を 3 週間隔で計 10 回静脈内投与した。最終投与 1 及び 5 週後ともに、正常皮膚と損傷皮膚の一部でドキシソルビシノールが検出されたものの、殆どの部位で 0.5µg/g 以下と低く、正常皮膚と損傷皮膚の間に明らかな差は認められなかった。

4) 排泄

(1) 尿中及び糞中排泄

雌雄ラットに本剤又はドキシソルビシン 1mg/kg を単回静脈内投与した際、投与 72 時間後までのドキシソルビシンの尿中排泄率はそれぞれ約 3%又は約 8%であり、24 時間毎の尿中排泄率が最も高かったのは、本剤群では投与後 48~72 時間、ドキシソルビシン群では投与後 0~24 時間であった。公表論文 (Pharmacology 1980; 21: 244-55) では、ドキシソルビシンの主排泄経路は胆汁中であり、未変化体及び代謝物が糞中排泄されると報告されているが、本

試験ではドキシソルピシンは糞中からは検出されなかった。その原因の一つとして、腸内細菌叢によりドキシソルピシンの蛍光発色基が分解され、蛍光測定法を用いた本試験では検出されなかったことが考えられる、と申請者は説明している。

雌雄ラットに ^{14}C 標識した本剤又はドキシソルピシン 1mg/kg を単回静脈内投与し、尿、糞（以上、本剤: 投与 240 時間後まで、ドキシソルピシン: 投与 72 時間後まで）、呼気（投与 72 時間後まで）及び屠体中の総放射能が測定された。放射能排泄率は下表のとおりであり、屠体を含めた総回収率は、本剤群で約 91~94%、ドキシソルピシン群で約 90~92%であった。両群ともに、放射能の排泄に性差は認められなかった。

| | 尿 | | 糞 | | 呼気* | | 屠体 | |
|----------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| 本剤 | 11.0 | 8.15 | 55.0 | 60.6 | 1.29 | 1.80 | 22.3 | 14.7 |
| ドキシソルピシン | 13.8 | 9.59 | 49.4 | 53.9 | 2.90 | 5.42 | 19.7 | 15.5 |

% of dose, n=3, *: n=1

<機構における審査の概要>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、ラットにおいて認められた本剤反復投与に伴う PK の変化の要因は不明であるものの、本剤の吸収、分布、代謝及び排泄に関する申請者の考察は概ね受け入れられると判断した。

1) ラットにおける本剤の PK

機構は、ラットに本剤を反復投与した際、単回投与時に比べて $t_{1/2}$ 及び MRT が延長し、CL が低下した点について（「<提出された資料の概略>1) (2) 反復投与」の項参照）、その理由と推定される機序を考察するよう求め、申請者は以下の旨を回答した。

本剤について、生体内におけるリポソームからのドキシソルピシン放出機構は明確になっていないが、通常のリポソーム製剤と同様、マクロファージ等の単核食食系細胞に捕獲され、これらの細胞内でリポソームが崩壊してドキシソルピシンが放出されると考えられる。また、本剤により細網内皮系が阻害され、本剤の体循環時間が延長する可能性が報告されている（J Drug Target 2002; 10: 539-48）。したがって、単核食食系細胞や細網内皮系による捕獲が減少することにより、反復投与時では単回投与時のデータから予測される以上に曝露量が上昇し、最終投与時の $t_{1/2}$ 及び MRT は初回投与時に比べて長く、CL は低下したと考えられる。

機構は、申請者の回答内容は複数の知見を組み合わせた推察の一つとしては理解できるものの、現時点では、反復投与時に単回投与時のデータから予測されるよりも本剤の曝露量が上昇した機序を直接的に裏付ける検討結果は得られていないと判断した。これまでに、ヒトにおいて本剤反復投与時に総ドキシソルピシンの曝露量が上昇する可能性は示唆されていないが、初回投与時に限らず、複数回投与時においても慎重な観察が必要と考える。

2) 組織分布について

申請資料において、本剤は腫瘍組織に蓄積後、リポソームが徐々に分解してドキシソルピシンを放出する旨が説明されている。

機構は、本剤のリポソームからのドキシソルピシンの放出特性について、腫瘍組織と正常組織での差異について説明を求め、申請者は以下の旨を回答した。

(i) 放出量について

固形腫瘍では、腫瘍の異常増殖の結果、内皮細胞に比較的大きな間隙を有する血管が新生されることがあるため、正常組織に比べて薬物移行性が高まっていると考えられる。腫瘍組織では、漏出した物質を回収し、循環させる機能を有するリンパ系が未発達であり、またリポソームに封入された薬剤は P-gp 基質になりにくいいため、リポソームに封入された

ドキシソルビシンは腫瘍組織から排出されず、腫瘍部位に集積すると考えられる。また、炎症部位では毛細血管の透過性が亢進しているため、正常部位に比べて本剤の移行性が高まっていると考えられる。さらに、細網内皮系を有する組織では有しない組織に比べて本剤が捕獲されやすい。

以上より、腫瘍組織、炎症部位及び細網内皮系を有する組織におけるドキシソルビシンの総放出量は他の組織・部位に比べて多いと推察される。

(ii) 放出速度について

①生体内において本剤は単核貪食系細胞に捕獲された後、これらの細胞内でリポソームが崩壊してドキシソルビシンが放出されると考えられており、本剤と同様に PEG で被覆されたリポソームの崩壊はホスホリパーゼ A2 (PLA2) による脂質膜のホスファチジルコリンの分解によると報告されていること (Int J Pharm 1999; 183: 13-6、Int J Pharm 1999; 183: 21-4、FEBS Lett 2002; 531: 23-7)、②PLA2 は生体内に広く分布するが、特に腫瘍組織及び炎症部位では PLA2 活性が高まっていること (FEBS Lett 2002; 531: 23-7) から、腫瘍組織及び炎症部位におけるドキシソルビシンの放出速度は、正常組織に比べて高いと推察される。

また、機構は、本剤の毒性が既存のドキシソルビシン製剤に比べて増強する可能性について見解を求め、申請者は以下のように回答した。

固形腫瘍、炎症部位及び細網内皮系組織のドキシソルビシン総放出量は他の組織に比べて高く、腫瘍組織及び炎症部位ではドキシソルビシンの放出速度は正常組織に比べて高いと考えられるため、当該組織・部位では正常組織に比べて遊離ドキシソルビシン濃度が高いと推察されるが、現時点では、本剤投与後の組織中ドキシソルビシンの構成比 (遊離ドキシソルビシンとリポソーム封入ドキシソルビシンの割合) は不明である。

ラット、ウサギ及びイヌに本剤を反復静脈内投与した結果、同一量のドキシソルビシン群に比べて心臓毒性の発現割合は低く、また重篤度も軽度であった。腎臓毒性はドキシソルビシン群でのみ認められた (「3.2 毒性試験に関する資料 2) 反復投与毒性試験」の項参照)。ラット及びイヌにおける本剤投与後の骨髄抑制は、同一量のドキシソルビシン群に比べて軽度であった。これらの毒性の差異は、本剤静脈内投与 5 分後でも殆どのドキシソルビシンがリポソームに封入されたまま血流中に存在し、血中及び組織中に徐々に放出される (Pharm Res 1993; 10: 703-8) ことによると考えられる。また、本剤投与後の組織中ドキシソルビシン濃度は脾臓で高値を示したが、細網内皮系を有する組織での残留性は低く (機構注：細網内皮系を有する組織における残留性が、ドキシソルビシン投与時と比べて本剤でより低いことを示す試験成績は得られていない。)、反復投与毒性試験では脾臓を含む細網内皮系の発達する器官に本剤によると考えられる特記すべき所見は観察されなかったことから、当該器官においてドキシソルビシンで報告されていない新たな毒性が本剤の長期投与により発現する可能性は低いと考える。

一方、皮膚障害はドキシソルビシンによっても惹起されるが、ドキシソルビシン群よりも本剤群で重篤であった。その理由としては、①本剤投与後の皮膚中ドキシソルビシン濃度はドキシソルビシン群より高いこと、②組織中ドキシソルビシン濃度は正常皮膚より損傷皮膚で高く、炎症部位では PLA2 活性が高まっているため、損傷皮膚におけるリポソームからのドキシソルビシンの放出速度及び放出量は正常皮膚に比べて大きいと推察されること、③本剤はドキシソルビシンよりも滞留時間が長いため、皮膚炎症部位において本剤からドキシソルビシンが持続的に放出されることから、ドキシソルビシンに比べて本剤での皮膚障害が強く発現したと推察される。

以上より、皮膚以外の組織・臓器では、本剤の毒性がドキシソルビシン投与時に比べて増強する可能性は低いと考えられる。

機構は、以下のように考える。

血漿中総ドキシソルビシンの多くがリポソームに封入された状態であると推察されることに基づいて、本剤とドキシソルビシンとの毒性の差異を申請者は説明しているが、毒性発現に関してより重要と考えられる組織中ドキシソルビシンの存在形態（リポソームへの封入状況）が不明とされている。また、各組織における総ドキシソルビシンの AUC はドキシソルビシン群に比べて本剤群で高値を示しており（「<提出された資料の概略>2）（1）組織分布」の項参照）、皮膚のみならず、心臓、腎臓、脾臓、肺等の組織においても、両薬剤の組織分布の差異が認められることも踏まえると、リポソームからのドキシソルビシンが緩徐に放出される本剤の場合には、より長期の毒性発現の可能性について注意が必要と考える。特に、損傷部位でより高曝露となることから、創傷治癒遅延等の有害事象に留意が必要と考える。

3.3 毒性試験に関する資料

<提出された資料の概略>

毒性試験は MPEG-DSPE 修飾リポソームにドキシソルビシンを封入した製剤を用いて実施されており、ラット及びイヌの単回投与毒性試験には本剤に含まれる緩衝剤の成分のみが異なる製剤 2 が用いられ、そのほかの試験では本剤が用いられている。また、ドキシソルビシンの ██████████ として本剤に含まれる硫酸アンモニウム濃度が本剤より低い製剤 1 を用いた試験も実施されているが、製剤 1 は本剤や製剤 2 と薬物動態学的特徴が異なることから、製剤 1 のデータは本剤の毒性評価に用いないこととした。

1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性は雄ラット（0、4、8 及び 12mg/kg）及びイヌ（0、1.5、1.8 及び 2.1mg/kg）を用いて静脈内投与により検討されており、投与後 29 日まで観察が行われている。概略の致死量はラットで 8mg/kg、イヌでは雌で 2.1mg/kg、雄で 2.1mg/kg を超えるものと判断されている。

2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性は、ラット及びイヌを用いて静脈内投与により検討されている。

ラットでは 1 回 0.25、1 及び 1.5mg/kg を 3 日間隔で計 13 回の投与が行われ（4 週間回復群あり）、対照群として生理食塩液、ドキシソルビシンを含まないプラセボリポソーム及びドキシソルビシン（1mg/kg/回）が設定されている。本剤 1.5mg/kg 群では 8 回投与時に全身状態悪化のため雄 7/15 例、雌 1/15 例が切迫屠殺されたため、投与を中止し評価から除外され、本剤 1mg/kg 群では雌 1/15 例が試験 36 日に切迫屠殺されている。また、ドキシソルビシン群では雄 2/15 例で試験 66 日及び 68 日に死亡が認められている。体重増加量及び摂餌量の減少が本剤 1mg/kg 群とドキシソルビシン群で認められ、びらん等の皮膚障害が本剤 0.25mg/kg 以上の投与群で認められている。皮膚障害は本剤 1mg/kg 群でより高率に認められているが、休薬により回復性のある変化であると判断されている。骨髄抑制を示唆する血液学的検査値の変化（赤血球系及び白血球系パラメータの低値）が本剤 1mg/kg 群とドキシソルビシン群で認められているが、その程度はドキシソルビシン群の方が強いことが示されている（病理組織学的には本剤 0.25mg/kg 以上の投与群で骨髄抑制が認められており、血液学的検査値と同様に同用量ではドキシソルビシン群の方が高度の骨髄抑制を示している。）。骨髄抑制については回復性のある変化であると考えられている。また、腎臓の変化（慢性進行性腎症）がドキシソルビシン群で認められている一方、本剤群では腎臓の異常を示唆する所見は認められていない。本剤 1mg/kg 群とドキシソルビシン群では胸腺のリンパ球枯渇が認められているが、回復性のある変化であることが示唆されている。精巣重量の低値が本剤及びドキシソルビシン群で認められており、休薬期間終了時にも精子数の減少を伴った精巣重量の低値が持続して認められている。心臓に対する影響については休薬期間終了時に心筋細胞の空胞化及び変性が本剤群、ドキシソルビシン群及びプラセボリポソーム群で認められているが、その発現割合と重篤度はプラセボリポソーム群及び本剤群よりドキシソルビシン群で高度で

あった。坐骨神経と脊髄では休薬期間終了時に軸索変性が本剤 1mg/kg 群とドキシソルビシン群で認められている。

以上の結果より、本試験における本剤の無毒性量は 0.25mg/kg 未満と判断されており、本剤はドキシソルビシン投与時に比べて心毒性、腎毒性及び骨髄抑制が軽度である一方、皮膚障害は本剤の方が強く発現することが示されている。

イヌでは 1 回 0.25、0.75 及び 1mg/kg を 3 週間間隔で計 10 回投与が行われ（剖検は最終投与後 7 又は 8 日に実施、33～35 日間回復群あり）、対照群として生理食塩液、プラセボリポソーム及びドキシソルビシン（1mg/kg/回）が設定されている。いずれの投与群でも死亡動物は認められていない。初回投与及び 2 回目の投与時（投与速度 2mL/分）に本剤群、ドキシソルビシン群及びプラセボリポソーム群で粘膜の蒼白化等の急性反応が高頻度に認められたため、3 回目の投与からは投与速度は 0.5mL/分に減速されている。本剤 0.25mg/kg 群では皮膚の色素沈着や脱毛が散見され、本剤 0.75mg/kg 以上の投与群では明らかな皮膚障害、色素沈着及び脱毛が認められている。皮膚障害は休薬により回復傾向が認められているが、脱毛は休薬期間終了時にも認められている。血液学的検査では、リンパ球数の有意な減少が本剤 1mg/kg 群及びドキシソルビシン群で認められているが、回復性のある変化であった。精巣重量の低値と精細管の変性が本剤及びドキシソルビシン群で認められており、これらの変化は休薬期間終了時にも持続している。心筋細胞における空胞変性がドキシソルビシン群で認められ、その程度は投与期間終了時より休薬期間終了時で重篤であった。なお、本剤群では心毒性を示唆する所見は認められていない。また、骨髄細胞の減少はドキシソルビシン群で散見されたものの回復性が認められる変化であり、本剤群では骨髄抑制を示唆する所見は認められていない。

以上の結果より、本試験における本剤の無毒性量は 0.25mg/kg 未満であると判断されており、本剤はドキシソルビシンに比べて心毒性及び骨髄抑制が軽度である一方、皮膚障害は本剤の方が強く発現することが示されている。

本剤の予定臨床投与量（50mg/m²）をヒトに投与した際の薬物曝露量（C_{max} 及び AUC_{0→96}）は動物（ラット）の反復投与試験で用いられた高用量群（1mg/kg）における曝露量（C_{max} 及び AUC_{0→72}）を大きく上回っており、これらの動物試験で認められた所見が臨床使用でも生じる可能性を示唆していると考えられる。

3) 遺伝毒性試験

ドキシソルビシンは遺伝毒性を有することが既に明らかであることから、遺伝毒性試験については実施されていない。

4) がん原性試験

ドキシソルビシンはがん原性を有することが既に報告されていることから、がん原性試験については実施されていない。

5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性については胚・胎児発生に関する試験のみが実施されている。なお、ドキシソルビシンは、精子形成に影響を与え、授胎能を低下させることが知られており、出生児に対しても雄性生殖能の発達に影響を及ぼすことが知られている。

ラット胚・胎児発生に関する試験では 1 回 0.1、0.5 及び 1mg/kg を 3 日間隔で、計 4 回静脈内投与が行われ、対照群として生理食塩液、プラセボリポソームが設定されている。また、比較対照としてドキシソルビシン 0.2 及び 0.4mg/kg が器官形成期間中 1 日 1 回静脈内投与されている。母動物では本剤の 0.5mg/kg 以上の投与群及びドキシソルビシン群で体重増加量及び摂餌量の減少が認められている。胎児においては、本剤 1mg/kg 群で胎児体重及び生

存胎児数の減少と吸収胚率の増加が認められているが、催奇形性は認められていない。また、ドキシソルビシン群では胎児に対する影響は認められていない。本剤の無毒性量は母動物の一般毒性に対して 0.1mg/kg、母動物の生殖能及び胚・胎児に対して 0.5mg/kg と判断されている。

ウサギで胚・胎児発生に関する予備試験を実施したところ、最低用量の 1 回 0.5mg/kg の 3 日間隔投与から流産が観察され、本剤が胚・胎児致死作用を有することが示唆されたため、本試験は実施されていない。

6) 局所刺激性試験

局所刺激性はウサギを用いて単回静脈内投与及び単回皮下投与によって検討されている。静脈内投与においては、本剤の血管刺激性は生理食塩液と同様、良好な忍容性を有するものと判断されている。皮下投与においては、浮腫や骨格筋変性等の局所刺激性が認められているが、その程度はドキシソルビシン投与時に比べて弱いと判断されている。

7) その他の毒性試験

本剤の抗原性については、モルモットにおける能動的全身性アナフィラキシー (ASA) 及び同種受身皮膚アナフィラキシー (PCA) 反応が検討されており、いずれも陰性結果が得られている。

本剤の投与スケジュールについて、投与量と投与間隔の関係を皮膚障害と骨髄抑制の発現を指標としてイヌを用いた反復静脈内投与試験で検討が行われている。その結果、本剤の皮膚障害の発現率及び重篤度は減量又は投与間隔延長のいずれかで軽減することが示されている。一方、骨髄抑制は明確な変動要因が特定されていない。

本剤の心毒性を通常のドキシソルビシン投与時と比較するために、ウサギを用いた反復静脈内投与試験が行われ、本剤は累積投与量として通常のドキシソルビシンと同量又は約 1.5 倍量を投与しても通常のドキシソルビシンより心毒性が弱いことが示されている。

<機構における審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討の結果、本剤には安全域は存在しないものの、適応疾患が致死的なものであることから、適用は差し支えないものと判断した。

しかし、本剤の毒性は通常のドキシソルビシンに比べ、心毒性及び骨髄抑制は軽減傾向が示されているものの、皮膚障害は本剤の方が強く発現することが示唆されている。また、薬物動態学的見地より、血管新生部位や炎症部位を有する患者や細網内皮系が発達している組織又は中枢神経系においては、通常のドキシソルビシンで認められなかったような所見が発現する可能性が否定できないと考える。これらの通常のドキシソルビシンと異なる留意点に関しては製造販売後調査において、注意深く情報収集していく必要があると考える。

1) 血管新生や炎症部位への影響

機構は、新生血管からは腫瘍の血管と同様に本剤が漏出するという本剤の薬物動態学的特性を考慮した場合、血管新生を伴うような病変を有する患者や治癒過程にある創傷を有する患者、正常な月経周期を有する女性患者（子宮内膜を考慮）に対して本剤を投与した際に、本剤の毒性が強く現れる可能性が考えられたことから、このような患者に対する本剤投与時の注意喚起の必要性について申請者に見解を求めた。また、リポソーム製剤は炎症部位に集積する性質を有していることから、炎症部位を有する患者群に対する安全性についても併せて見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。

①本剤の投与対象となる女性患者は、手術又は初回化学療法によりほぼ全員が閉経状態

にあると考えられることから、月経周期に及ぼす影響を考慮する必要はないものと考えること、②大きな侵襲を伴う手術を受けた患者の場合も創傷治癒に十分な期間を経過した後に本剤の投与対象となること、③損傷皮膚等の炎症部位には本剤が移行しやすいものの、高濃度で長時間残留する可能性は低いと考えられることから、現時点ではこれらの患者について注意喚起の必要性はないと考えている。

機構は血管新生部位や炎症部位に本剤が集積することは明らかであることから、製造販売後調査において、血管新生部位や炎症部位を有する患者（リウマチ患者、肝炎や腎炎を有する患者等）が認められた場合には、適切に情報収集を行い、当該病変部位を有さない患者との安全性を比較する必要があると考え、申請者に見解を求めた。

申請者は、血管新生部位や炎症部位を有する患者での安全性に関する情報は製造販売後調査で適切に収集し、本剤の安全性について検討する旨を回答した。

機構は、申請者の回答を了承した。

2) 細網内皮系を有する組織又は中枢神経系への影響

機構は、本剤が細網内皮系を有する組織や中枢神経系（大脳及び小脳）において他の臓器・組織より比較的高濃度に存在することが示されていることから、本剤が長期間投与された場合に、当該組織において既存のドキシソルビシン製剤で認められていない新たな毒性が生じる可能性は否定できないものと考え、申請者に本剤の薬物動態学的特徴について安全性の観点から見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

細網内皮系を有する組織、特に脾臓で本剤の組織中濃度は高値を示したが、組織での残留性は低く、また現時点までに得られている非臨床試験結果及び臨床使用経験では、細網内皮系において通常のドキシソルビシンで未知の新たな所見は認められておらず、本剤の長期投与においても細網内皮系を有する組織に本剤特有の新たな毒性所見が発現する可能性は低いと考えている。また、動物では、本剤投与による明らかな中枢神経系毒性は認められておらず、臨床で問題となる所見が生じる可能性は低いと考えている。

機構は、脾臓又は中枢神経系における本剤の曝露量は通常のドキシソルビシンに比べて顕著に高値を示しており、動物実験で検討された投与期間を超えて本剤が投与された場合の安全性については情報収集を行う必要があると考え、製造販売後調査で脾臓や中枢神経系等の組織が関連する有害事象の情報収集対策について説明を求めた。

申請者は、製造販売後調査において脾臓、リンパ節及び細網内皮系障害又は中枢神経系における有害事象に着目し、本剤の長期投与時の安全性について検討する旨を回答した。

機構は、申請者の回答を了承した。

4. 臨床試験成績に関する資料

4.1 生物薬剤学に関する資料

<提出された資料の概略>

血漿中のドキシソルビシン及び主代謝物ドキシソルビシノールは、HPLCに接続した蛍光検出器にて測定された。なお、本剤投与後の血漿中のドキシソルビシンの殆どがリポソーム封入型であると報告されているため（Biochim Biophys Acta 1989; 980: 381-4）、臨床試験における血漿中ドキシソルビシン濃度はリポソーム封入型と遊離型を区別せず、総濃度として測定された。

4.2 臨床薬理に関する資料

<提出された資料の概略>

1) 国内第 I 相試験（試験番号 JNS002-JPN-01、実施期間: 2003 年 4 月～20 年 月）

固形癌患者 15 例を対象に、本剤 30、40 又は 50mg/m² を 4 週間隔で静脈内投与（投与速度は約 1mg/分）した際、血漿中ドキシソルビシン濃度は一相性に消失した。初回投与後の PK

パラメータは下表のとおりである。C_{max}及びAUCは用量相関性が認められ、t_{max}、CL、V_z、V_{ss}及びt_{1/2z}は用量にかかわらずほぼ一定であったことから、投与速度を約1mg/分として静脈内投与したとき、本剤のPKは30～50mg/m²の範囲で線形であると申請者は説明している。

| PKパラメータ | 30mg/m ² (6例) | | 40mg/m ² (3例) | | 50mg/m ² (6例) | |
|--------------------------|--------------------------|---------|--------------------------|---------|--------------------------|---------|
| | 平均値±標準偏差 | 中央値 | 平均値±標準偏差 | 中央値 | 平均値±標準偏差 | 中央値 |
| C _{max} (µg/mL) | 19.62±2.91 | 18.31 | 26.64±2.85 | 27.33 | 34.89±3.72 | 34.68 |
| t _{max} (h) | 1.78±0.07 | 1.79 | 3.03±1.71 | 2.18 | 3.96±2.86 | 2.34 |
| AUC (µg·h/mL) | 2491.89±802.55 | 2580.19 | 3331.13±844.63 | 3800.53 | 4701.00±910.89 | 4526.41 |
| t _{1/2z} (h) | 83.17±26.40 | 86.41 | 89.47±18.95 | 94.99 | 95.97±17.07 | 91.74 |
| CL (mL/h) | 20.75±7.03 | 17.67 | 21.30±9.08 | 16.78 | 17.10±2.56 | 16.77 |
| V _z (L) | 2.29±0.29 | 2.35 | 2.59±0.47 | 2.33 | 2.33±0.26 | 2.27 |
| V _{ss} (L) | 2.27±0.25 | 2.31 | 2.55±0.46 | 2.31 | 2.26±0.27 | 2.15 |

また、第1コースと第2コースの本剤投与終了時の血漿中ドキシソルビシン濃度比（第2コース/第1コース）より算出した蓄積率（平均値±標準偏差）は、30mg/m²で1.068±0.143（4例）、40mg/m²で1.04（1例）、50mg/m²で0.975±0.123（6例）であったことから、本剤1回30～50mg/m²を4週間隔で静脈内投与したとき、血漿中ドキシソルビシンの蓄積はないと申請者は説明している。

なお、血漿中ドキシソルビシノール濃度は、血漿中ドキシソルビシン濃度より低く、また同一用量でも個体間変動が大きく、用量間に一定の傾向は見られなかった。

2) 海外臨床試験

外国人における本剤のPKは、卵巣癌患者を対象とした第II相試験（30-22試験）を含む計10試験において検討されているが、各試験におけるPK評価可能例数が少ないため、エイズ関連カポジ肉腫患者を対象とした第I相試験（30-14試験、初回承認申請時に提出済み）以外の試験では試験毎のPK解析は実施されていない。

(1) 母集団薬物動態解析 I

エイズ関連カポジ肉腫、卵巣癌等の固形癌患者を対象とした10の海外臨床試験（30-22試験、30-06試験、30-07試験、30-14試験、30-16試験、30-17試験、30-18試験、30-29試験、30-30試験、30-37試験）の120例（うち卵巣癌は12例）のデータに基づいてPPK解析が実施された。これら10試験では、本剤10～60mg/m²が3又は4週毎に静脈内投与された。解析対象のデータでは、用量に比例した血漿中ドキシソルビシンのC_{max}の上昇は認められず、本剤のPKは10～20mg/m²（主にエイズ関連カポジ肉腫患者）と20mg/m²を超える用量とで異なる傾向が見られ、50mg/m²以上ではプラトーとなる非線形性が示されていることを踏まえ、モデルが検討された。その結果、最終モデルとして、消失相を非線形とした2-コンパートメントモデル（体表面積で補正）が選択された。また、当該モデルに基づき、ベイズ推定により求めたPKパラメータと共変量〔年齢、体重、性別、クレアチニンクリアランス、総ビリルビン濃度及び癌種（疾患別、試験別）〕との関係を検討した結果、V_cが癌種及び性別により影響を受けることが示された。

申請者は、以下のように考察している。

本剤のPKに対する体表面積、性別及び癌種（エイズ関連カポジ肉腫とその他の癌種）の影響が示されたが、本剤が体表面積に基づいて投与されること、また男性のV_cが女性の1.23倍程度であったことから、体表面積及び性別による影響は临床上問題とはならないと考えられた。また、本解析データにおける男性の半数以上（42/81例）がエイズ関連カポジ肉腫患者であったことから、癌種の違いの影響により、性別の影響が認められた可能性が高いと考えられた。

(2) 母集団薬物動態解析 II

上記 (1) の PPK 解析では、本剤の PK は $10\sim 60\text{mg}/\text{m}^2$ の範囲で非線形性を示し、本剤の PK の個体間変動要因として癌種が考えられたが、国内第 I 相試験 (JNS002-JPN-01 試験) 及び公表論文 (Cancer 2000; 89: 1037-47, Anticancer Drugs 2000; 11: 123-7) においては、同一の癌種 (乳癌、前立腺癌、小児固形癌) の狭い用量範囲 ($35\sim 70\text{mg}/\text{m}^2$) で本剤の PK に用量相関性又は線形性が示唆されていた。したがって、 $10\sim 20\text{mg}/\text{m}^2$ (主にエイズ関連カポジ肉腫患者) のデータを除いた、 $30\text{mg}/\text{m}^2$ 以上での本剤の PK の用量相関性 (特に用量による CL の変動) が検討された。その結果、最終ベースモデルとして、投与時間を組み込んだ 0 次投与に基づく 1-コンパートメントモデルが選択された (上記 (1) の PPK 解析同様、CL を非線形とした場合、目的関数は上昇し、本解析データセットでは非線形モデルは適さなかった。)。ベイズ推定により求めた個別の CL と用量との関係が検討された結果、CL には用量による大きな違いは認められなかった。以上より、 $30\text{mg}/\text{m}^2$ 以上の範囲で、本剤の AUC (用量/CL) は用量相関性を示し、血漿中ドキソルビシンの PK は線形であることが示唆された、と申請者は考察している。

3) 日本人と外国人の PK に関する申請者の考察

国内第 I 相試験 (JNS002-JPN-01 試験) 及び海外第 II 相試験 (30-22 試験) に組み入れられた卵巣癌患者 (それぞれ 6 例及び 9 例) を対象として、初回投与時 (国内試験: 投与終了 240 時間後まで、海外試験: 投与終了 96 時間後まで) の血漿中ドキソルビシン濃度推移を 1-コンパートメントモデルにより解析し、日本人と外国人における本剤の PK を比較した。その結果、日本人患者における血漿中ドキソルビシン濃度推移は外国人患者の個体間変動範囲内であった。また、日本人患者における各 PK パラメータも外国人患者の個体間変動範囲内であり、国内外の各 PK パラメータに有意差は認められなかった (Student's t 検定、有意水準; 両側 5%)。

以上より、卵巣癌患者における本剤静脈内投与時の血漿中ドキソルビシンの濃度推移は、日本人と外国人で大きな差はなく、類似していると考えられる、と申請者は説明している。

<機構における審査の概要>

1) 肝機能検査値に基づく用量調節

米国添付文書では、本剤投与前に肝機能 (SGOT、SGPT、ALP、ビリルビン等) の評価を行うこと、及びビリルビン値に基づく減量 ($1.2\sim 3.0\text{mg}/\text{dL}$: 50%減量、 $3.0\text{mg}/\text{dL}$ 超: 75%減量) が推奨されている。一方、国内添付文書案では、ビリルビン値 $3.0\text{mg}/\text{dL}$ 超の場合は本剤の投与中止を注意喚起することが予定されている。

機構は、本剤の投与量をビリルビン値に基づいて調節する臨床薬理学的根拠を示すよう求め、申請者は以下の旨を回答した。

肝機能障害を有する患者を対象として本剤の PK 及び忍容性を検討した臨床成績はなく、海外の PPK 解析の結果でも、本剤の PK とビリルビン値との間に明確な関係は認められていないため、ビリルビン値に基づく用量調節を推奨する明確な根拠はない。

国内添付文書案におけるビリルビン値に基づく中止規定は、国内第 II 相試験 (JNS002-JPN-02 試験) の規定に基づいて設定した。当該試験では、原発性肝癌患者を対象とした海外第 I 相試験 (30-16 試験) でビリルビン値が $1.5\text{mg}/\text{dL}$ までの症例において本剤 $50\text{mg}/\text{m}^2$ までの忍容性が認められていたことを参考に、ビリルビン値 $1.5\text{mg}/\text{dL}$ 以下を本剤投与継続の条件とし、ビリルビン値 $3.0\text{mg}/\text{dL}$ を超える場合は本剤投与を中止することとされた。一方、企業中核データシート (CCDS) 第 5 版 (2007 年 6 月改訂) では、本剤の投与量はビリルビン値 $1.2\sim 3.0\text{mg}/\text{dL}$ では 25%減量、 $3.0\text{mg}/\text{dL}$ 超では 50%減量が推奨されているが、当該設定は、乳癌及び卵巣癌患者を対象に同様の減量基準で実施した海外臨床試験成績に基づいている。また、本剤の米国添付文書 (2008 年 6 月改訂版) におけるビリルビン値に基

づく減量規定は、CCDS 中の減量規定、肝機能障害を有する患者での試験成績が極めて少数であること及び既存のドキソルビシン製剤の投与実績を踏まえ、ビリルビン値 1.2～3.0mg/dL では 50%減量、3.0mg/dL 超では 75%減量する旨が推奨されている。

海外 30-16 試験では、本剤 20 及び 30mg/m² 投与時の忍容性は各々ビリルビン値が 1.5～3.5mg/dL の 2 例と 3.5～7mg/dL の 3 例及びビリルビン値が 1.5～3.5mg/dL の 3 例で認められていることを踏まえ、申請時の国内添付文書案を再検討した結果、肝機能に関する減量規定はビリルビン値が 1.2～3.0mg/dL では 50%減量、3.0mg/dL 超では 75%減量に変更する。

機構は、米国添付文書又は CCDS における海外臨床試験等から設定されたビリルビン値に基づく投与量調節基準の改訂が必要となる新たな情報は得られていないと考える。

次に機構は、国内の製造販売後に、本剤投与前の肝機能検査の実施を推奨する必要性について見解を求め、申請者は以下の旨を回答した。

肝機能障害を有する患者での本剤の安全性は十分検討されていないが、肝代謝される本剤を肝機能障害患者に投与した場合、血中ドキソルビシン濃度が上昇し、副作用が強く発現するおそれがあるため、本剤投与前に肝機能検査の実施を推奨する必要があると考える。

なお、国内外の臨床試験において得られた有効性及び安全性に関する試験成績等を含めた用法・用量の設定に関する審査の概要は、「4.3 臨床的有効性及び安全性に関する資料 < 機構における審査の概略 > 4) 用法・用量について」の項に記載する。

4.3 臨床的有効性及び安全性に関する試験成績

< 提出された試験成績の概略 >

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内第 I 相試験、国内第 II 相試験及び海外第 III 相試験の計 3 試験の成績が提出された。また、参考資料として、海外試験 5 試験が提出された（下表参照）。

| 区分 | 地域 | 試験名 | 相 | 対象 | 用法・用量 (投与例数) | 投与期間 | 主な 評価項目 |
|----|----|-------------------|-----|--|--|-----------------------------|---------------|
| 評価 | 国内 | JNS002- JPN-01 | I | 各種固形癌 | 1 日 1 回 30、40 又は 50mg/m ² を 4 週毎に点滴静注 (15 例) | 原則として 2 コース以上 | 安全性 PK |
| | | JNS002- JPN-02 | II | 白金製剤を含む化学療法 の治療歴を有する Müllerian carcinoma (上皮 性卵巣癌、原発性卵管 癌、腹膜癌) | 1 日 1 回 50mg/m ² を 4 週毎に 点滴静注 (74 例) | 2 コース以上 | 奏効割合 安全性 |
| | 海外 | 30-49 | III | 白金製剤を含む一次化学療法 の治療歴を有する 上皮性卵巣癌 | 本剤群: 1 日 1 回 50mg/m ² を 4 週毎に点滴静注 (240 例) topotecan 群: 1 日 1 回 1.5mg/m ² を 5 日間連続、3 週 毎に点滴静注 (241 例) | 最長 1 年間 | 全生存期間* 安全性 |
| 参考 | 海外 | 30-06/30- 13 | I | 各種癌 | 1 日 1 回 20、40、50、60、70 又は 80mg/m ² を 3 週毎に点滴 静注 (一部 4 週毎) (54 例) | 治療効果が得 られる可能性 がある限り継続 | 安全性 PK |
| | | 30-47 | II | 白金製剤及びタキサン 系抗悪性腫瘍剤を含む 化学療法に難治性かつ topotecan による化学療法 が無効な局所進行又は 転移性上皮性卵巣癌 | 1 日 1 回 50mg/m ² を 4 週毎に 点滴静注 (122 例) | 6 コース | 奏効割合 安全性 |

| | | | | | | | |
|--------|--------|--------|-----|--|--|--------|-------------------|
| 参 考 | 海 外 | 30-47E | II | 白金製剤及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法に難治性の局所進行又は転移性上皮性卵巣癌 | 1日1回50mg/m ² を4週毎に点滴静注(62例) | 6コース | 奏効割合 安全性 |
| | | 30-22 | II | 白金製剤及びパクリタキセルを含む化学療法のいずれにも無効の上皮性卵巣癌 | 1日1回50mg/m ² を3週毎に点滴静注(35例) | 3コース以上 | 奏効割合 安全性 PK |
| | | 30-57 | III | 白金製剤を含む一次化学療法の治療歴を有する上皮性卵巣癌 | 本剤群: 1日1回50mg/m ² を4週毎に点滴静注(108例) パクリタキセル群: 1日1回175mg/m ² を3週毎に点滴静注(108例) | 最長1年間 | 無増悪期間 安全性 |

*: 試験計画時の主要評価項目は無増悪期間 (Time to progression: TTP) と設定されたが、承認申請時に提出された資料では、30-49試験の主要評価項目は全生存期間 (Overall survival: OS) とされている (「<機構における審査の概略> 1) (1) 30-49試験について」の項参照)。

提出された各臨床成績の概略を以下に示す。なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「4.4 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PKに関する試験成績は「4.2 臨床薬理に関する資料」の項に記載した。

1) 国内第 I 相試験 (試験番号 JNS002-JPN-01、公表論文: Jpn J Clin Oncol 2006; 36: 768-74、実施期間: 2003 年 4 月～20 年 月、評価資料)

各種固形癌患者 (目標症例数: 最大 24 例 (各用量レベル 3～6 例)) を対象として、本剤の最大耐量 (Maximum Tolerated Dose: MTD) の推定及び安全性の検討を主な目的とした、非盲検用量漸増試験が、国内 1 施設にて実施された。

用法・用量は、30、40、50 又は 60mg/m² の 1 日 1 回投与後 4 週間休薬を 1 コースとして、原則として 2 コース以上、静脈内投与することとされた。なお、投与時の過敏反応発現のリスクを考慮し、1mg/分で投与を開始し、関連する有害事象が認められない場合には 1 時間で所定の用量の投与が終了するよう投与速度を速めることとされた。

本試験には 15 例が登録され、全例 (30mg/m² 群 6 例、40mg/m² 群 3 例、50mg/m² 群 6 例及び 60mg/m² 群 0 例) に本剤が投与された。治験実施計画書の規定に基づく用量規制毒性 (Dose Limiting Toxicity: DLT) は、30mg/m² 群で 1/6 例 (Grade 3 の下痢、感染及び低酸素症) に認められた。40 及び 50mg/m² 群では DLT は認められなかったが、50mg/m² 群では 2～3 コース以降に皮膚毒性の発現及び増強が認められ、本剤の投与延期が高率に認められたことから、海外推奨用量を超える用量レベル 4 (60mg/m²) への増量は行わないこととされた。

有効性については、CR 0 例、PR 1 例 (卵巣癌、30mg/m² 群)、SD 7 例、PD 2 例及び NE 5 例であった。

安全性について、治験期間中の死亡は認められなかったが、治験中止後に 3 例の死亡が報告され、死因はいずれも腫瘍死であった。

2) 国内第 II 相試験 (試験番号 JNS002-JPN-02、公表論文: Jpn J Clin Oncol 2008; 38: 777-85、実施期間: 2005 年 1 月～20 年 月、評価資料)

白金製剤を含む化学療法の治療歴を有する Müllerian carcinoma (上皮性卵巣癌、原発性卵管癌及び腹膜癌) 患者 (目標症例数: 計 80 例、内訳は Platinum (Pt) -sensitive 群* 20 例、Pt-resistant 群** 60 例) を対象として、本剤の有効性及び安全性の検討を目的とした非盲検非対照試験が、国内 31 施設にて実施された。

*Pt-sensitive 群: 初回治療として白金製剤を含む化学療法が施行され、白金製剤の投与終了後 6 ヶ月以上 12 ヶ月以内に増悪した患者

****Pt-resistant 群**：白金製剤を含む初回化学療法施行中に増悪した患者、白金製剤を含む初回化学療法が施行され投与終了後 6 ヶ月未満に増悪した患者、及び本剤が三次化学療法となる患者

用法・用量は、50mg/m²を 1mg/分で静脈内投与後、4 週間休薬を 1 コースとして、原則 2 コース以上繰り返すこととされた。

なお、申請者は、2005 年 10 月 31 日に開催された「第 6 回未承認薬使用問題検討会議」における本剤についての検討の結果、早期の承認申請を行うよう要請を受けたこと、20 年 月 日時点の症例登録状況は Pt-sensitive 群 11 例及び Pt-resistant 群 63 例と、Pt-resistant 群に比べて Pt-sensitive 群の対象患者が少なく Pt-sensitive 群の目標登録例数達成見込みが 20 年 月末と予測されたことを踏まえ、早期承認申請を行うため Pt-resistant 群症例登録の完了時点で Pt-sensitive 群の症例登録を終了したと説明している。本試験では、有効性解析対象例全例における奏効割合の 95%信頼区間 (95%CI) の下限が 5%を上回り、かつ Pt-sensitive 群と Pt-resistant 群の奏効割合の 90%CI の下限がそれぞれ 5%を上回った場合に、本剤が各集団に対して腫瘍縮小効果を有すると判断することとされた。しかしながら、上記の変更に伴い、Pt-sensitive 群が目標症例数に満たない場合は、当該集団においては腫瘍縮小効果に対する統計的な判断は行わないこととされた。

本試験には 74 例が登録され、本剤が投与された 74 例全例が安全性解析対象集団、このうち選択基準違反で事後不適格例とされた Pt-resistant 群の 1 例を除く 73 例 (Pt-sensitive 群 11 例及び Pt-resistant 群 62 例) が Full analysis set (FAS) とされ、主要な有効性の解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目である奏効割合は下表のとおりであった。

腫瘍縮小効果 (最良総合効果、FAS) (効果判定委員会判定)

| | 全体 (73 例) 例 (%) | Pt-sensitive 群 (11 例) 例 (%) | Pt-resistant 群 (62 例) 例 (%) |
|-----------------|-------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| CR | 2 (2.7) | 0 (0) | 2 (3.2) |
| PR | 14 (19.2) | 3 (27.3) | 11 (17.7) |
| SD | 28 (38.4) | 3 (27.3) | 25 (40.3) |
| PD | 27 (37.0) | 4 (36.4) | 23 (37.1) |
| NE | 2 (2.7) | 1 (9.1) | 1 (1.6) |
| 奏効例 (CR+PR) | 16 | 3 | 13 |
| 奏効割合 [95%CI] | 21.9% [13.1%, 33.1%] | 27.3% [6.0%, 61.0%] | 21.0% [11.7%, 33.2%] |

安全性について、治験期間中の死亡は認められなかった。

3) 海外第Ⅲ相試験 (試験番号 30-49、公表論文: J Clin Oncol 2001; 19: 3312-22、Ann Oncol 2002; 13: 1590-97、実施期間: 1997 年 5 月～20 年 月、評価資料)

白金製剤を含む一次化学療法の治療歴を有する上皮性卵巣癌患者 (目標症例数: 460 例) を対象として、本剤と topotecan との有効性及び安全性を比較検討することを目的とした非盲検並行群間無作為化比較試験が、海外 104 施設にて実施された。

用法・用量は、本剤群は本剤 50mg/m²を 1 時間で静脈内投与後 4 週間休薬を 1 コースとして、これを繰り返すこととされ、topotecan 群は topotecan を 1 回 1.5mg/m²を 5 日間連続静脈内投与し、これを 3 週間毎に繰り返すこととされた。いずれの投与群も PD とならない限り最長 1 年間投与を継続することとされた。

本試験には 481 例 (本剤群 240 例、topotecan 群 241 例) が登録され、このうち未投与例を除く 474 例 (本剤群 239 例、topotecan 群 235 例) が Intent-to-treat (ITT) 集団とされ、有効性及び安全性解析対象集団とされた。本試験では、白金製剤への感受性 (sensitive/refractory) 及び bulky disease (直径 5cm を超える腫瘍) の有無で層別ランダム化が行われた。

本試験における白金製剤への感受性の定義は以下のとおりである。

Pt-sensitive：白金製剤を含む一次化学療法による奏効が認められ、かつ治療終了後の無治療期間が6ヵ月を超えた患者

Pt-refractory：白金製剤を含む一次化学療法中に疾患進行がみられた患者、SDであった患者、又は治療終了後6ヵ月以内に疾患が再発した患者

試験計画時の主要評価項目はTTPと設定されたが、承認申請時に提出された資料では、30-49試験の主要評価項目はOSとされた（「<機構における審査の概略> 1）（1）30-49試験について」の項参照）。

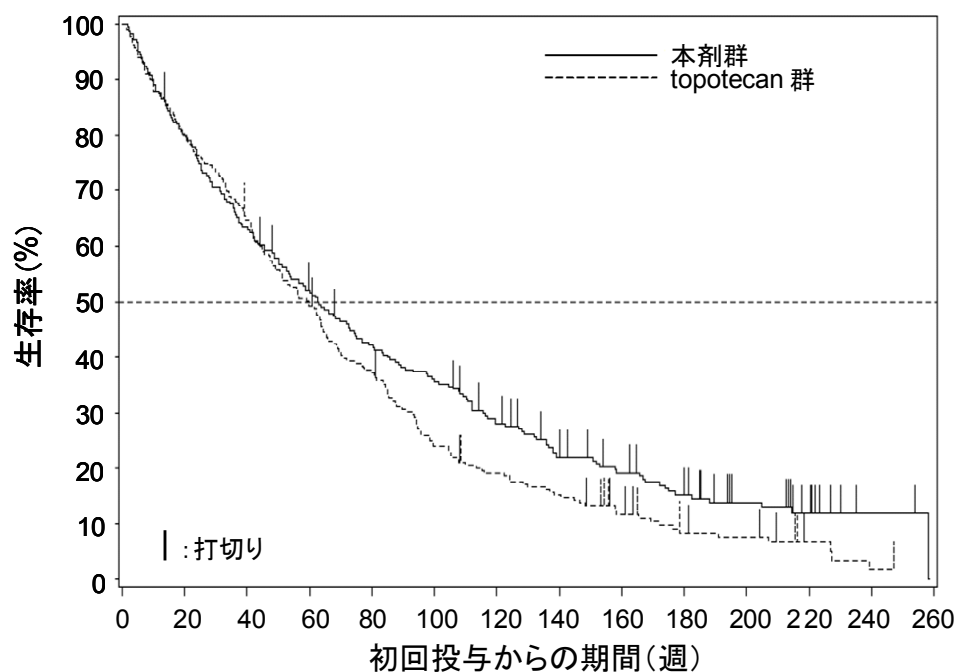
OSの中央値、範囲及びtopotecanの本剤に対するハザード比（HR）は下表のとおりであった。

全生存期間（ITT 集団）

| 群 | 症例数 | 打ち切り率（%） | 中央値（週） ^a | P 値 ^b | HR | HR の 95%CI |
|-----------|-----|----------|---------------------|------------------|-------|--------------|
| 本剤 | 239 | 16.7 | 62.7 | 0.050 | 1.216 | 1.000, 1.478 |
| topotecan | 235 | 8.9 | 59.7 | --- | --- | --- |

a: Kaplan-Meier 推定値

b: 白金製剤への感受性及び bulky disease の有無を層とした層別 log-rank 検定



| | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|
| 本剤群 | 239 | 190 | 151 | 121 | 97 | 83 | 62 | 45 | 36 | 26 | 16 | 9 | 2 | 0 |
| topotecan 群 | 235 | 188 | 151 | 115 | 86 | 55 | 42 | 33 | 21 | 12 | 10 | 4 | 1 | 0 |

全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）

なお、白金製剤への感受性別の成績については、Pt-sensitive 患者（本剤群 109 例、topotecan 群 110 例）における OS の HR は 1.432（95%CI [1.066, 1.923]）であり、本剤群及び topotecan 群の OS 中央値は各々 107.9 週及び 70.1 週であった。また、Pt-refractory 患者（本剤群 130 例、topotecan 群 125 例）における OS の HR は 1.069（95%CI [0.823, 1.387]）であり、本剤群及び topotecan 群の OS 中央値は各々 38.3 週及び 42.1 週であった。

安全性について、治験期間中及び治験薬投与後 30 日以内の死亡例は本剤群 15 例及び

topotecan 群 28 例に認められ、このうち疾患進行による死亡は本剤群 12 例及び topotecan 群 20 例であった。有害事象による死亡は本剤群 2 例及び topotecan 群 7 例に認められた。また、治験期間中及び長期観察期間中までに死亡した被験者は本剤群 199/239 例及び topotecan 群 214/235 例であり、このうち疾患進行による死亡は本剤群 189 例及び topotecan 群 195 例であった。長期観察期間中に有害事象により死亡した症例は topotecan 群の 1 例のみであった。治験期間中、治験薬投与後 30 日間以内及び長期観察期間中に有害事象により死亡した症例は下表のとおりであった。

死亡に至った有害事象の一覧

| 投与群 | 症例番号 | 死亡に至った有害事象名 | 治験薬との因果関係 |
|-------------|---------|-------------|-----------|
| 本剤群 | 394497 | 心停止 | 不明 |
| | 420357 | 肺塞栓症 | 関連なし |
| topotecan 群 | 202439 | 末梢性血管障害 | 関連なし |
| | 394344* | 脳幹梗塞 | 関連なし |
| | | 心筋梗塞 | 関連なし |
| | | 腹骨盤癌 | 関連なし |
| | 406120 | 敗血症 | 不明 |
| | 406179 | 敗血症 | 関連あり |
| | 412247 | 肺炎 | 関連なし |
| | | 心不全 | 関連なし |
| | | 心停止 | 関連なし |
| 417232 | 敗血症 | 関連あり | |
| 441242 | 発熱 | 関連あり | |
| 449232 | 心筋梗塞 | 関連なし | |

*: 症例番号 394344 は長期観察期間中の死亡。それ以外は治験期間中及び治験薬投与後 30 日以内の死亡。

4) 海外第 I 相試験 (試験番号 30-06/30-13、公表論文: J Clin Oncol 1995; 13: 1777-85、実施期間: 1992年5月～1994年11月、参考資料)

各種固形癌又はリンパ腫患者を対象として (目標症例数: 各用量レベル 3 例以上)、本剤の MTD 及び薬物動態を検討することを目的とした、非盲検用量漸増試験が、イスラエル及び米国の各 1 施設で実施された。イスラエルにおいて開始用量を 60mg/m² とした 30-06 試験が開始された後、米国において MTD を別途推定することを目的に開始用量を 20mg/m² とした 30-13 試験の治験実施計画書が作成された。これら 2 試験は、目的及び方法が同一であることから、申請資料では併合解析結果が提示された。

用法・用量は、20、30、40、50、60、70 又は 80mg/m² の 1 日 1 回投与後 3 週間休薬を 1 コースとして、静脈内投与することとされたが、イスラエルで 60 及び 80mg/m² が投与された後、休薬期間は 4 週間に変更された。イスラエル及び米国で各々最初に登録された 3 例には、各々 60mg/m² 及び 20mg/m² が投与され、その後、MTD に達するまで 20mg/m² ずつ漸増することとされた。

本試験に登録された 54 例全例 (20mg/m² 群 5 例、40mg/m² 群 7 例、50mg/m² 群 9 例、60mg/m² 群 24 例、70mg/m² 群 6 例、80mg/m² 群 3 例) が安全性解析対象集団とされた。イスラエルでは 60→80→70→80→70mg/m² の順で用量群が設定され、それぞれの投与量群での 1 コース目の DLT の発現例数は 5/14 例、2/2 例、0/3 例、1/1 例及び 3/3 例であった。米国では 20→40→60→50mg/m² の順で用量群が設定され、それぞれの投与量群での 1 コース目の DLT の発現例数は 0/5 例、3/7 例、5/10 例及び 3/9 例であった。以上の結果を踏まえ、これらの試験では MTD を決定できなかったが、50mg/m² の 3 週間隔投与は忍容性があると結論されている。

安全性について、本試験では 14/54 例 (25.9%) に死亡が認められ、死因は PD が 11 例、腫瘍関連の合併症が 2 例 (いずれも治験薬との因果関係は否定)、治験薬との因果関係が否定できない成人呼吸窮迫症候群が 1 例であった。

5) 海外第Ⅱ相試験 (試験番号 30-47、公表論文: J Clin Oncol 2000; 18: 3039-100、実施期間: 19■■年■■月～19■■年■■月、参考資料)

白金製剤及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法、又は topotecan による化学療法に難治性 (refractory; 機構注: 白金製剤を含む化学療法から再発までの期間は組み入れ基準に規定されていない。) の、局所進行又は転移性上皮性卵巣癌患者 (目標症例数: 66 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が米国の 24 施設にて実施された。

用法・用量は、本剤 50mg/m² の 1 日 1 回 4 週毎に静脈内投与を 1 コースとし、6 コース又は PD 若しくは DLT が認められるまで投与することとされた。

本試験には 123 例が登録され、本剤の投与を受けた 122 例が ITT 集団とされ、安全性及び有効性の解析対象集団とされた。加えて、本試験に登録された 123 例のうち、本剤を 2 回以上投与された 90 例が有効性の評価可能集団とされた。

有効性について、主要評価項目である奏効割合 (ITT 集団) は 13.1% (16/122 例、CR1 例及び PR15 例) であった。なお、評価可能集団の奏効割合は 17.8% (16/90 例、CR1 例、PR15 例) であった。

安全性について、総括報告書作成時点で 75/122 例 (61.5%) に死亡が認められた。死因は PD が 71 例、腸管閉塞の治療のための手術の合併症、心停止、心筋梗塞及び好中球減少性敗血症が各 1 例であり、このうち好中球減少性敗血症は本剤との因果関係が否定されなかった。

6) 海外第Ⅱ相試験 (試験番号 30-47E、公表論文: Eur J Cancer 1997; 37: (Suppl 9) : S8-14、実施期間: 19■■年■■月～19■■年■■月、参考資料)

白金製剤及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法に難治性 (refractory; 機構注: 白金製剤を含む化学療法から再発までの期間は組み入れ基準に規定されていない。) の局所進行又は転移性上皮性卵巣癌患者 (目標症例数: 66 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、欧州 14 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 50mg/m² 1 日 1 回の 4 週毎静脈内投与を 1 コースとし、6 コース又は疾患の進行若しくは用量規制毒性が認められるまで投与することとされた。

本試験に登録された 62 例全例が本剤の投与を受け、ITT 集団とされ、有効性及び安全性の解析対象集団とされた。加えて、本試験に登録された 62 例のうち、本剤を 2 回以上投与された 41 例が有効性の評価可能集団とされた。

有効性について、主要評価項目である奏効割合 (ITT 集団) は、6.5% (4/62 例、PR4 例) であった。なお、評価可能集団の奏効割合は 9.8% (4/41 例、PR4 例) であった。

安全性について、総括報告書作成時点で 47/62 例 (75.8%) に死亡が認められた。死因は疾患進行が 46 例、癌が 1 例であり本剤との因果関係は否定された。

7) 海外第Ⅱ相試験 (試験番号 30-22、公表論文: J Clin Oncol 1997; 15: 987-993、実施期間: 1994 年 9 月～19■■年■■月、参考資料)

白金製剤及びパクリタキセルを含む一次化学療法に無効の上皮性卵巣癌患者を対象に、本剤の薬物動態、有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、米国 2 施設で実施された。なお、初回登録 14 例のうち 1 例以上で奏効を示した場合、さらに 16 例追加登録する (合計 30 例) こととされた。

用法・用量は、本剤 50mg/m² 1 日 1 回の 3 週間毎静脈内投与を 1 コースとし、疾患が進行しない限り 3 コース以上投与することとされた。

本試験に登録された 35 例全例が本剤の投与を受け、ITT 集団とされ、有効性及び安全性の解析対象集団とされた。加えて、登録された 35 例のうち本剤を 3 コース以上投与された 29 例が有効性の評価可能集団とされた。

有効性について、主要評価項目である奏効割合 (ITT 集団) は、20.0% (7/35 例、CR1 例

及び PR6 例) であった。なお、評価可能集団の奏効割合は 24.1% (7/29 例、CR 1 例、PR 6 例) であった。

安全性について、1999 年 5 月 15 日のデータカットオフ時点で 33/35 例 (94.3%) に死亡が認められており、死因は疾患進行が 32 例、うっ血性心不全が 1 例であった。うっ血性心不全について本剤との因果関係は「おそらく関連あり」とされている。

8) 海外第Ⅲ相試験 (試験番号 30-57、公表論文なし、実施期間: 19■■年■■月~20■■年■■月、参考資料)

白金製剤を含む一次化学療法により奏効がみられなかった、または治療後に再発した上皮性卵巣癌患者を対象として (目標症例数: 334 例)、本剤とパクリタキセルの有効性及び安全性を比較・検討することを目的とした、非盲検実薬対照並行群間無作為化比較試験が、欧州 33 施設で実施された。本試験は、対照薬であったパクリタキセルが欧州において卵巣癌の一次化学療法として白金製剤との併用で承認されたことにより、患者登録が進まず、19■■年■■月に患者の新規登録が終了となった。したがって、本試験の報告書では安全性が主に検討され、有効性については主要評価項目に設定された TTP に関する検討はされず、20■■年■■月までに収集されたデータを用いた OS の結果が提示されている。

用法・用量は、本剤群は本剤 50mg/m² を 4 週毎に静脈内投与することとされ、パクリタキセル群は、パクリタキセル 175mg/m² を 3 週毎に静脈内投与することとされた。

本試験には、217 例が登録され、このうち治験薬を投与された 216 例 (本剤群及びパクリタキセル群各 108 例) が ITT 集団とされ、有効性及び安全性の解析対象集団とされた。本試験では、白金製剤への感受性 (sensitive/refractory) 及び bulky disease (直径 5cm を超える腫瘍) の有無で層別ランダム化が行われた。

本試験における白金製剤への感受性の定義は以下のとおりである。

Pt-sensitive : 白金製剤を含む一次化学療法による奏効が認められ、かつ治療終了後の無治療期間が 6 ヶ月を超えた患者

Pt-refractory : 治療期間中に疾患進行が認められた患者、白金製剤を含む一次化学療法により SD がみられた患者あるいは治療終了後 6 ヶ月以内に疾患が再発した患者

有効性について、OS の中央値及びパクリタキセルの本剤に対するハザード比は、下表のとおりであった。

全生存期間 (ITT 集団)

| 群 | 症例数 | 打ち切り率 (%) | 中央値 (週) ^a | P 値 ^b | ハザード比 (95%CI) |
|---------|-----|-----------|----------------------|------------------|-------------------------|
| 本剤 | 108 | 7.4 | 46.6 | 0.618 | 0.931 (0.702, 1.234) |
| パクリタキセル | 108 | 6.5 | 56.3 | | |

a: Kaplan-Meier 推定値

b: 白金製剤感受性及び bulky disease の有無を層とした層別 log-rank 検定

安全性について、本治験期間中及び長期経過観察期間中に 201 例 (本剤群 100 例、パクリタキセル群 101 例) の死亡が認められた。死因は、PD が本剤群 97 例 (89.8%) 及びパクリタキセル群 96 例 (88.9%)、有害事象による死亡は 6 例 (各群 3 例) であり、本剤群で肺塞栓症 2 例及びび心血管不全 1 例、パクリタキセル群で急性腸閉塞症 1 例、進行卵巣癌に起因する腸閉塞症に対する手術後の循環及び呼吸不全 1 例、癌進行による腸閉塞症 1 例であった。このうち治験薬との因果関係が否定されなかったのはパクリタキセル群の死亡例 1 例 (癌進行による腸閉塞症、治験薬との因果関係は「不明」) のみであった。また、パクリタキセル群の死亡例 2 例の死因は不明であった。

<機構における審査の概略>

機構は、提出された資料のうち、白金製剤を含む一次化学療法の治療歴を有する上皮性卵巣癌患者を対象に topotecan を対照薬として実施された海外第Ⅲ相無作為化比較試験（30-49 試験）を中心に本剤の有効性及び安全性について検討を行った。

なお、本項においては、特に断りがない限り、白金製剤を含む化学療法から 6 ヶ月以内に再発した卵巣癌患者を「Pt-resistant 患者（機構注：30-49 試験及び 30-57 試験で定義された Pt-refractory とほぼ同義）」、白金製剤を含む化学療法から 6 ヶ月以降に再発した卵巣癌患者を「Pt-sensitive 患者」と記載する。

1) 有効性及び臨床的位置付けについて

機構は、以下に示す検討の結果、30-49 試験より得られている OS 等の time-to-event に関する情報は探索的であり、統計学的に頑健性は高くないものと判断した。ただし、当該試験では本剤投与により OS の延長傾向が認められており、再発卵巣癌に対して本剤の有効性は示唆されていると考える。

一方、本剤の臨床的位置付けについて、30-49 試験の開始から 10 年以上経過した現時点の国内医療現場では、再発卵巣癌のうち Pt-resistant 患者と Pt-sensitive 患者の治療体系は区別され、Pt-sensitive 患者に対する標準的治療（白金製剤とパクリタキセル併用）が確立されている。したがって、現時点において、Pt-sensitive 患者における本剤の臨床的位置付けは、topotecan を対照とした 30-49 試験成績からは明確ではないと考える。

また、Pt-resistant 患者については、①探索的ではあるが、30-49 試験の結果では本剤の OS 中央値は topotecan に対して劣るものではないこと、②30-49 試験の対照として設定された topotecan は海外の診療ガイドラインや教科書等において再発卵巣癌の Pt-resistant 患者における治療選択肢の一つとして記載され、広く認識・使用されていること、③本剤は海外の診療ガイドラインや教科書等において再発卵巣癌の Pt-resistant 患者における治療選択肢の一つとして記載され、広く認識・使用されていること、④国内試験でも Pt-resistant 患者で腫瘍縮小が認められていること等を総合的に勘案すると、本剤は Pt-resistant 患者に対する治療選択肢の一つであると考えられる。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

(1) 30-49 試験について

(i) 評価項目変更の経緯について

本剤の海外第Ⅲ相無作為化比較試験（30-49 試験）の主要評価項目は治験実施計画書初版では奏効割合及び TTP とされていた。一方、申請時に提出された当該試験の総括報告書及び申請資料では、当該試験の主要評価項目は OS と記載されていた。

機構は、上記の齟齬が生じた経緯・理由について説明を求め、申請者は以下のように説明した。

米国において本剤承認前の 19■■年■■月に開催された SEQUUS Pharmaceuticals, Inc. と FDA との End of Phase II meeting において、米国での卵巣癌の効能・効果取得のために計画された topotecan に対する非劣性検証を目的とした 30-49 試験の主要評価項目に TTP を追加設定することが要求された。1997年■■月に主要評価項目を TTP 及び奏効割合、副次評価項目を PFS、OS 等と設定した治験実施計画書初版が作成され、同年 5 月より患者登録が開始された。

30-49 試験では、米国での本剤の accelerated approval の要件を満たすため、19■■年■■月時点の奏効割合及び安全性に関する報告書が治験実施計画書の規定とは別に作成された。この報告書は、奏効割合に基づく本剤の accelerated approval での承認申請時の補助資料として 1998 年 12 月に FDA に提出されたことから、19■■年■■月に主要評価項目の一つであった

奏効割合は副次評価項目に変更された。同時に、もう一方の主要評価項目である TTP については、定義が「治験薬投与開始時点から治験薬投与期間中にみられた疾患進行、又は基礎疾患である腫瘍に基づく死亡までの期間」から「治験薬投与開始時点から治験薬投与期間中にみられた疾患進行、又はあらゆる原因による死亡までの期間」に変更された（治験実施計画書 Amendment #2）。米国において本剤の臨床的有用性を証明することを承認条件として、1999 年 6 月に「DOXIL (doxorubicin HCl liposome injection) is indicated for the treatment of women with metastatic carcinoma of the ovary who are refractory to both paclitaxel- and platinum-based chemotherapy regimens. Refractory ovarian cancer is defined as disease that progresses during treatment or within six months after completing treatment.」の効能・効果にて本剤が accelerated approval として承認されたことを受け、30-49 試験は full approval 取得の可能性を検討するための試験に位置付けが変更された。その後、治験実施計画書の規定とは別に、承認条件に従い中間報告書及び総括報告書初版（1999 年 9 月データカットオフ）が各々 19 年 月及び 2000 年 4 月に ALZA Corporation から FDA に提出された。

一方、治験実施計画書初版で事前に計画された最終解析は 20 年 月のカットオフデータを基に行われ、20 年 月に総括報告書第 2 版が作成された（機構注：総括報告書第 2 版では初版で PFS と定義された「治験薬投与開始時点から治験期間中又は長期経過観察中の疾患進行、又はあらゆる原因による死亡までの期間」が TTP として取り扱われている）。なお、総括報告書第 2 版は本剤の EU での申請者である Schering-Plough Corporation から欧州医薬品庁（EMA）に承認申請後の追加資料として提出されている。

2000 年 4 月に FDA に提出された総括報告書初版では、主要評価項目の TTP 及び副次評価項目の OS について本剤の topotecan に対する優位性は認められず、「実施中の 30-49 試験で TTP 又は OS のいずれかの評価項目で topotecan に対する本剤の優越性を十分に示し、もう一方の評価項目でも本剤の優越性を示す傾向が確認される。」という full approval の要件は満たされなかった。しかしながら、2000 年 6 月開催の FDA との協議において、ALZA Corporation は①白金製剤を含む化学療法から 6 ヶ月以降に再発した Pt-sensitive 患者では本剤群の OS が topotecan 群と比較して有意に延長し（OS 中央値（Kaplan-Meier 推定値）：本剤群 110.7 週、topotecan 群 84.7 週（層別化 log-rank 検定 $p=0.027$ ）、TTP でも同様の傾向が認められていること（TTP 中央値（Kaplan-Meier 推定値）：本剤群 29.9 週、topotecan 群 26.7 週（層別化 log-rank 検定 $p=0.387$ ）、②1999 年 9 月のデータカットオフ時点では Pt-sensitive 患者の 50%以上が生存していたことを踏まえ、全被験者の 90%が死亡又は経過観察不能となった時点まで更に追跡調査を継続し、この時点での OS の追加解析結果を用いて本剤の延命効果を確認することを提案した。当該協議内容を踏まえて、ALZA Corporation は 20 年 月 日に 30-49 試験の主要評価項目を OS とした治験実施計画書 Amendment #3 を作成した。

Amendment #3 に従い、20 年 月のカットオフデータに基づく解析結果として、総括報告書最終版が 20 年 月に作成された。30-49 試験の総括報告書最終版及び米国で full approval の適応を取得した際の申請資料における主要評価項目は、治験実施計画書 Amendment #3 に一致させて作成しているため OS とされており、本邦の承認申請においても、主要評価項目を OS としている総括報告書最終版に基づき申請資料を作成している。

なお、本剤の full approval には 30-49 試験の追加解析以外に別の検証試験の実施が必要であるとの FDA の 2000 年 6 月の要求を踏まえ、2002 年 9 月から第 III 相試験（本剤とカルボプラチンの併用投与とカルボプラチン単独投与の比較試験 [SWOG SO200 試験]）が開始されたが、症例登録が進まず 2004 年 12 月に中止されている。

機構は、本剤の米国での accelerated approval としての承認後に、米国における 30-49 試験の位置付けが full approval での承認申請の可能性を検討するための試験に変更されたことに伴い、主要評価項目の変更が行われたものであることは理解した。しかしながら、30-49 試験は本剤の TTP が topotecan に対する非劣性検証を主目的として計画された試験であり、本

剤と topotecan に関し、OS を比較した結果は統計学的な頑健性は高くなく、探索的な情報に留まると考える。

(ii) 対照薬の設定について

機構は、30-49 試験の対照薬を topotecan と設定した理由について説明するよう求め、申請者は以下の旨を説明した。

海外において topotecan が承認される以前は、Pt-resistant 患者に対してはパクリタキセルが有効な薬剤とされていた (J Clin Oncol 1993; 11: 2405-10、PDQ[®] Recurrent or Persistent Ovarian Epithelial Cancer. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/ovarianepithelial/HealthProfessional/page7>.)。

しかし、1994~95 年に実施された進行又は再発期 (再発までの期間は問わず) の上皮性卵巣癌患者を対象とした topotecan とパクリタキセルを比較した海外第Ⅲ相無作為化比較試験では、主要評価項目として奏効割合、奏効期間及び TTP が設定され (J Clin Oncol 1997; 15: 2183-93)、奏効割合では群間に有意な差は認められなかった (topotecan 群 20.5% (23/112 例) 及びパクリタキセル群 13.2% (15/114 例)、 $p=0.138$) が、TTP の中央値は topotecan 群 23.1 週、パクリタキセル群 14.0 週であり、topotecan 群ではパクリタキセル群に比して TTP の延長が認められた ($p=0.002$ 、Cox 比例ハザードモデル)。この結果に基づいて、topotecan は「初回又はそれ以降の化学療法が無効の転移性卵巣癌」を効能・効果として米国及び EU 諸国ともに 1996 年に承認された。以上を踏まえ、30-49 試験では対照薬として topotecan (1.5mg/m²/日の 5 日間連続投与を 21 日毎に繰り返す) を選択し、1997 年 5 月から症例登録を開始した。

機構は、以下のように考える。

再発卵巣癌に対して延命効果が検証された薬剤は存在していないものの、30-49 試験の開始以前は欧米で再発卵巣癌に対してパクリタキセルや topotecan が使用されており、1997 年 5 月から開始された 30-49 試験において対照としてプラセボや best supportive care ではなく topotecan が選択されたことはやむを得なかったものと考ええる。

(iii) 主要評価項目について

機構は、30-49 試験の治験実施計画書初版で主要評価項目として設定された TTP について以下のように考える。

30-49 試験が計画された当時は、再発卵巣癌に対して延命効果が確認された標準的治療は確立されておらず、後治療として本剤の薬効評価に影響を及ぼす薬剤がなかったことや TTP が OS のサロゲートエンドポイントとして確立されたものとは考えられていなかったこと等の状況を踏まえると、薬剤の有効性評価を行うに際して 30-49 試験の主要評価項目は計画時点から OS と設定し、対照に対する優越性を検討する目的の試験計画を立案することが適切であったと考える。

(iv) 対象患者の選択 (白金製剤への感受性) について

再発卵巣癌では、白金製剤を含む化学療法施行から再発までの期間によって再投与した白金製剤に対する有効性が異なることが知られており、現時点では国内外ともに Pt-sensitive 患者に対しては、白金製剤を含む化学療法を再度施行することが推奨されている (PDQ、NCCN、卵巣がん治療ガイドライン 2007 年度版)。さらに、ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial (Lancet 2003; 361: 2099-106) の結果から、Pt-sensitive 患者に対しては、白金製剤単独投与よりもパクリタキセルと白金製剤との併用投与が推奨されている。

機構は、30-49 試験が開始された 1997 年 5 月時点までに得られていた情報を考慮すると、白金製剤治療後から再発までの期間である Pt-free interval と化学療法の有効性に関するデータが十分に集積されていたとはいえ、Pt-sensitive 患者及び Pt-resistant 患者がともに当該試験の投与対象と設定されたことはやむを得ないものと考ええる。しかし、30-49 試験には化学

療法への感受性が異なる Pt-sensitive 患者と Pt-resistant 患者が含まれていることは、当該試験の結果解釈において留意が必要であると考え。

(v) 本剤の有効性について

30-49 試験は、TTP を主要評価項目とし、topotecan に対する本剤の TTP の非劣性を検証することを目的として開始されたが、試験実施中に米国での本剤の承認条件を満たすため、主要評価項目は OS に変更されている（「(i) 評価項目変更の経緯について」の項参照）。

30-49 試験において、本剤群の topotecan 群に対する TTP の非劣性検証を目的とした解析は、組入れ基準を満たし、治験薬を少なくとも 2 サイクル投与された集団（評価可能集団）に基づいて行われた。治験実施計画書初版で事前に計画された TTP の最終解析の結果は、下表のとおりである。topotecan 群の本剤群に対するハザード比の 91.6%信頼区間の下限は非劣性限界値である 0.757 を上回ったことから非劣性が検証されたとされている。

| | 症例数 | TTP 中央値 (日) ^a | HR[91.6%CI] ^b |
|-------------|-----|--------------------------|--------------------------|
| 本剤群 | 207 | 148 | 1.262 [1.053, 1.513] |
| topotecan 群 | 209 | 134 | |

a: Kaplan-Meier 推定値

b: O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いた 2 回の中間解析の有意水準で調整した信頼区間

一方、FDA に提出された 30-49 試験の総括報告書最終版では、ITT 集団（本剤群 239 例、topotecan 群 235 例）において、OS の中央値は、本剤群 62.7 週、topotecan 群 59.7 週であり、topotecan 群の本剤群に対するハザード比は 1.216 (95%CI [1.000, 1.478]、層別 log-rank 検定 $p=0.050$) であった。申請者は、当該結果に基づき、本剤と topotecan の OS に有意差が認められたと説明している。

機構は、主要評価項目を OS として 30-49 試験を計画することが適切であったと考えており、30-49 試験の topotecan の TTP（機構注：総括報告書第 2 版では TTP と記載されているが、総括報告書初版及び最終版での PFS と同義である。）の非劣性検証の結果から本剤の有効性を判断することには問題があると考え。

また、30-49 試験では、TTP 及び OS に対して複数回の解析が実施されていることから、事後的に設定された主要評価項目である OS に対する適切な有意水準を設定することはできず、層別 log-rank 検定の結果を適切に解釈することは困難である。したがって、30-49 試験成績に基づいて、本剤の OS 延長について統計学的に正確な評価はできないと考える。

加えて、パクリタキセルと topotecan の第 III 相比較試験の結果からは両剤の延命効果に関する情報は得られておらず、現時点においても 30-49 試験の対照である topotecan が OS を延長するか否かは不明であるが、30-49 試験の結果では、本剤群で topotecan 群に比して OS が延長する傾向がみられ、本剤の再発卵巣癌に対する有効性は示唆されていると機構は考える。

(vi) QOL の評価について

30-49 試験における QOL 評価は、health-related quality of life（以下、HQL）評価尺度を用いて行われた。HQL 評価尺度は、SEQUUS Pharmaceuticals, Inc. が作成した評価指標であり、European Organization for Research and Treatment of Cancer の Quality-of-Life Questionnaire（EORTC-QLQ-C30、第 2.0 版）の 30 項目の質問に加えて、SEQUUS Pharmaceuticals, Inc. が独自に設定した 22 項目（卵巣癌及び治療と関連のある毒性）が追加されており、毒性が認められる状態 (TOX)、毒性及び疾患進行が認められない状態 (TWiST) 又は疾患進行 (PROG) の状態にあった平均期間が算出されている。結果は 30-49 試験の総括報告書最終版に記載されているが、集計は 19 年 月 日から治験実施計画書に基づく本試験の最終結果のデータカットオフ日である 20 年 月 日までの結果（総括報告書第 2 版）に基づいており、

総括報告書最終版において結果のアップデートはなされていない。

機構は、既存の質問票に開発者が独自に項目の追加を行って作成された本評価尺度について、QOL 評価法としてのバリデーションを行ったか否かについて申請者に確認したところ、未実施であるとの回答を得た。したがって、本評価尺度による QOL 評価の妥当性は不明であり、得られた結果から本剤と topotecan 投与時の QOL について評価することはできないと考える。

(2) 本剤の臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて以下のように説明している。

<Pt-sensitive 患者について>

各診療ガイドラインにおける推奨化学療法は下表のとおりである。

各診療ガイドラインにおけるPt-sensitive患者に対する推奨化学療法（申請者作成）

| 国名 | ガイドライン名 | 白金製剤を含む前治療からの期間別の推奨化学療法 |
|----|--|--|
| 米国 | PDQ [®] Physician Data Query [update 2007 Jun 8] (National Cancer Institute) | 6 ヶ月以降に再発した患者： ・白金製剤+パクリタキセル (1 ii A) |
| 米国 | NCCN clinical practice guidelines in oncology, v.1.2007 (National Comprehensive Cancer Network) | 6 ヶ月以降に再発した患者： ・カルボプラチン+パクリタキセル (カテゴリー1) ・カルボプラチン+ゲムシタビン (カテゴリー2A) ・その他；本剤単剤療法等 (カテゴリー2B) |
| 日本 | 卵巣がん治療ガイドライン 2004 年度版 (日本婦人科腫瘍学会) | 6 ヶ月以降に再発した患者： ・白金製剤+タキサン系薬剤 (II, A) ・その他；臨床試験 |
| 英国 | NICE ガイダンス 2007 [update 2005 May] * (The National Institute for Health and Clinical Excellence) | 白金製剤を含む化学療法に過敏反応を示す患者： ・本剤単剤療法、パクリタキセル単剤療法 12 ヶ月以降に再発した患者： ・白金製剤+パクリタキセル 6~12 ヶ月以内に再発した患者： ・白金製剤+パクリタキセル ・本剤単剤療法** |

*: NICE ガイダンスでは、12 ヶ月以降に再発した患者は Pt-sensitive、6~12 ヶ月以内に再発した患者は Partially Pt-sensitive、及び6 ヶ月以内に再発した患者は Pt-resistant と定義されている。

**機構注：推奨化学療法としてではなく、治療選択肢として記載されている。

申請者は、30-49 試験のサブグループ解析では、Pt-sensitive 患者（本剤群 109 例、topotecan 群 110 例）における OS の HR は 1.432 (95%CI [1.066, 1.923])、本剤群及び topotecan 群の OS 中央値は各々 107.9 週及び 70.1 週であり、当該サブグループ解析より Pt-sensitive 患者に対する本剤の有効性は示されている、と説明している。また、申請者は、当該成績に基づいて本剤が NICE ガイダンス等で Pt-sensitive 患者の推奨化学療法として記載されたと考える旨を説明している（機構注：いずれのガイドライン、ガイダンス等でも、本剤は推奨化学療法としてではなく、治療選択肢として記載されている。）。

<Pt-resistant 患者について>

申請者は、主要なガイドラインでの本剤の臨床的位置付けを次のように説明している。

- ・ PDQ では一次化学療法の白金製剤に感受性が低い場合はパクリタキセルによる治療を検討すべきとされており、さらに、白金製剤に感受性が低い難治性の上皮性卵巣癌の治療選択肢の一つとして本剤が位置付けられている。
- ・ NCCN ガイドラインでは、本剤は再発上皮性卵巣癌の治療選択肢の一つとされている。
- ・ NICE ガイダンスでは、本剤は Pt-resistant 患者の治療選択肢の一つとされている。

申請者は、30-49 試験のサブグループ解析では、Pt-refractory 患者（本剤群 130 例、topotecan 群 125 例）における OS の HR は 1.069（95%CI [0.823, 1.387]）、本剤群及び topotecan 群の OS 中央値は各々 38.3 週及び 42.1 週であり、当該サブグループ解析より Pt-resistant 患者に対する本剤の有効性は示されている、と説明している。

機構は、申請者より提出された資料及び最新の教科書やガイドライン等の内容を踏まえ、再発卵巣癌治療での本剤の臨床的位置付けについて、以下のように考える。

<Pt-sensitive 患者について>

30-49 試験のサブグループ解析結果から本剤の Pt-sensitive 患者への有効性は示されていると申請者は説明しているが、機構は、当該サブグループ解析結果は探索的であり、当該試験結果からは本剤の臨床的位置付けは明確にされていないと考える。加えて、現在の国内外の診療ガイドラインでは、これらの患者に対しては白金製剤とタキサン系抗悪性腫瘍剤の併用投与が推奨されており、topotecan を対照とした 30-49 試験からは Pt-sensitive 患者における現在の標準的治療に対する本剤の臨床的位置付けは明確ではないと考える。したがって、現時点までに得られている情報を踏まえると、Pt-sensitive 患者に対しては、白金製剤を含む化学療法を再度施行することが推奨されるものと考えられる。

<Pt-resistant 患者について>

機構は、30-49 試験のサブグループ解析結果から本剤の Pt-resistant 患者への有効性は示されていると申請者は説明しているが、当該サブグループ解析結果は探索的であり、当該試験結果からは本剤の臨床的位置付けは必ずしも明確にされていないと考える。しかし、以下の点を考慮した場合、本剤を Pt-resistant 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けることは可能と考える。なお、本剤はエイズ関連カポジ肉腫を効能・効果として承認されているが、製造販売後の調査の状況より、国内出荷数の約半数が卵巣癌患者に適応外使用されており、適切な管理及び流通体制に基づいた使用が必要と考える。

- Pt-resistant 患者に対して延命効果が確認された抗悪性腫瘍剤はなく、国内外ともにいくつかの薬剤が探索的な情報に基づいて治療選択肢として、教科書やガイドライン等に挙げられている現状があること。
- 海外の教科書等には、本剤も、再発卵巣癌の治療選択肢の一つとして記載されており（Cancer, Principle and Practice of Oncology 8th ed, p1569-94 等）、Pt-resistant 患者の治療薬の一つとして広く認識されていること。また、30-49 試験で対照薬とされた topotecan も、本剤と同様、Pt-resistant 患者における治療選択肢の一つとされていること。
- 海外において治療選択肢として記載されている複数の薬剤（本剤、ゲムシタビン、イリノテカン塩酸塩水和物、topotecan 等）のうち、本邦で卵巣癌の効能・効果を有するものはイリノテカン塩酸塩水和物、ドセタキセル水和物、パクリタキセルのみであり、国内における治療選択肢が極めて限られている状況であること。

以上の検討より、本剤の臨床的位置付けについては、白金製剤による治療後 6 ヶ月以内に再発した患者の治療選択肢の一つであると判断した。

2) 効能・効果について

機構は、「1) 有効性及び臨床的位置付けについて」の項の検討内容を踏まえ、さらに以下に示す検討の結果、本剤の効能・効果は「がん化学療法後に増悪した卵巣癌」と設定し、効能・効果に関連する使用上の注意として「白金製剤を含む化学療法施行後の症例に対し、白金製剤に対する感受性を考慮して本剤以外の他の治療法を慎重に検討した上で、本剤の投与を開始すること」、及び「本剤の化学療法未施行例に対する有効性及び安全性は確立し

ていない」旨を情報提供する必要があると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

申請効能・効果は「再発卵巣癌（ミューラー管を発生起源とした卵管癌、腹膜癌を含む）」と設定されている。

機構は、30-49 試験では卵管癌患者及び腹膜癌患者が含まれていなかったことから、卵管癌及び腹膜癌を本剤の効能・効果に含めることの適切性について説明を求め、申請者は以下の旨を回答した。

卵管癌及び腹膜癌は頻度の低い疾患であること、及びこれまでに報告されてきた症例報告や後向きな検討結果に基づき、卵管癌及び腹膜癌における化学療法への反応性が卵巣癌に類似していることから、国内外の教科書やガイドラインにおいては、卵管癌及び腹膜癌の治療は、卵巣癌に準じて実践されるべきであると記載されている（Staging Classifications and Clinical Practice Guidelines for Gynaecological Cancers. FIGO; 2006. p84-94、Principles and Practice of Gynecologic Oncology. 4th ed. p1035-53、CANCER Principles & Practice of Oncology. 7th ed. p1364-97、婦人科腫瘍の臨床病理. 改訂第2版. 2004. p.156-296.）。

今回の承認申請において提出された資料のうち、卵管癌及び腹膜癌患者を対象とした試験は国内第Ⅱ相試験（JNS002-JPN-02 試験、以下、JPN-02 試験）のみであった。卵管癌及び腹膜癌は、非常に希少な疾患であることから疾患毎に有効性等を評価することは非常に困難であるが、JPN-02 試験において再発腹膜癌患者で奏効例が確認されていること、また海外において再発卵巣癌患者での本剤の有効性が確認されていることから、ミューラー管を発生起源とした卵管癌及び腹膜癌患者に対する本剤の有効性は示されていると考える。

機構は、極めて少数の奏効例に関する情報や発生起源に基づいて本剤の卵管癌及び腹膜癌に関する有効性が示されたとの申請者の主張は適切ではないと考える。しかしながら、卵管癌と腹膜癌ともに頻度が低く、卵巣癌と同様の治療体系で治療されている実態もあり、卵管癌及び腹膜癌を本剤の効能・効果に特記する必要性は高いものではないと考える。

3) 安全性について

機構は、以下に示す検討の結果、本剤の投与にあたり特に留意すべき有害事象は、心毒性、皮膚症状（手足症候群を含む）及びinfusion reactionであると判断した。また、骨髄抑制、口内炎等の消化器症状、肝機能障害についても注意が必要と考える。

これら留意すべき有害事象は既承認効能・効果である「エイズ関連カポジ肉腫」と同様であるが、当該効能・効果での用法・用量がドキソルビシン塩酸塩として20mg/m²を2~3週間隔で投与する用法・用量であり、今般の申請用法・用量（50 mg/m²を4週間隔で投与）と異なることから、卵巣癌とエイズ関連カポジ肉腫に分けて、臨床試験での有害事象の発現率や重症度及び臨床検査の実施状況等について、情報提供を行う必要があると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

(1) 心毒性について

本剤の有効成分であるドキソルビシン等のアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤は心毒性を有し、類薬においても累積投与量と心毒性（うっ血性心不全等）との関係が知られている。30-49 試験及び JPN-02 試験における心血管系の有害事象の発現状況は以下のとおりである。

30-49 試験において、心血管系有害事象は本剤群で 11/239 例（4.6%）に発現した。うち、9/239 例（3.8%）は本剤との因果関係が否定されず、9 例の重症度は Grade 1 が 6 例及び Grade 2 が 3 例であった。Grade 2 の事象を発現した 3 例はいずれも左室駆出率（LVEF）減少であり、当該有害事象により治験を中止し、うち 1 例は重篤な有害事象と判定された。本剤群

の2例は本剤との因果関係のない心停止により死亡し、1例は本剤との因果関係が不明な心停止により死亡した。うっ血性心不全の徴候又は症状を発現した被験者はみられなかった。本剤投与前及び本剤投与後の1時点以上でLVEF値評価を受けた被験者は132例であり、本剤投与前から最終測定時までのLVEF値の平均変化量±標準偏差は-2.7±7.95%であった。

JPN-02試験においては、心臓障害(SOC)の有害事象は10/74例(13.5%)に認められ、10例の内訳は、洞性頻脈及び上室性期外収縮が各2例(2.7%)等であり、すべて本剤との因果関係を否定されなかった。発現した事象の重症度はすべてGrade1であり、本剤の減量、投与延期等の処置や治療薬の使用等の処置を要した事象は認められなかった。心電図上何らかの異常所見が認められた有害事象は4/74例(5.4%)に認められた。本剤投与前及び本剤投与後の1時点以上でLVEF値評価(心エコーによる)が行われた全例で、本剤投与前と最終測定時点のLVEF値測定値の平均変化量±標準偏差はそれぞれ-1.0±5.99%及び-1.0±8.56%であり、本剤投与前からの変化は殆どみられなかった。本剤投与後の低LVEF値は7例に認められたが、すべてGrade1であった。このうち3例がLVEF値の低下(駆出率減少)で有害事象とされた。

申請者は、本剤の累積投与量と心毒性との関係について次のように説明している。

国内外の8試験(30-06/30-13、30-49、30-57、JPN-02、30-22、30-47、30-47E及びJNS002-JPN-01(JPN-01)試験)で本剤を投与された709例において、うっ血性心不全の徴候又は症状を認めた被験者は4例であり、累積投与量は100mg/m²以下が2例、780mg/m²及び944.3mg/m²が各1例であった。うっ血性心不全が発現したと考えられる症例は上記4例のみであり発現率が極めて低いため、累積投与量との相関は不明と考える。また、個別症例のLVEF値データが利用不可能な30-06/30-13試験を除く7試験において、本剤の累積投与量が300mg/m²以上であった152例のうち、臨床的に重要なLVEF値変化と考える所見(LVEF値の本剤投与前からの変化が20%以上、又は本剤投与後の最終測定時点におけるLVEF値が45%未満)が認められた症例は11例であり(下表参照)、うち1例(LVEF値の20%以上の上昇)を除く10例における累積投与量との関連は下表のとおりであった。

臨床的に重要なLVEF値変化*を示した被験者一覧(7試験合算)

| 症例(試験番号) | 本剤投与前のLVEF値(%) | 累積投与量(mg/m ²) | 最終測定時点におけるLVEF値(%) | 本剤投与前からの変化(%) |
|-----------------|----------------|---------------------------|--------------------|---------------|
| 309023(30-49) | 43.5 | 1,300.60 | 43.5 | 0 |
| 98015(30-22) | 55 | 944.3 | 35 | -20 |
| 427295(30-49) | 43.4 | 455.18 | 65 | 21.6 |
| 432392(30-49) | 65 | 450.56 | 40 | -25 |
| 406118(30-49) | 93 | 413.82 | 71 | -22 |
| JNS-033(JPN-02) | 83 | 379.1 | 62.7 | -20.3 |
| 343312(30-49) | 60 | 337.21 | 44.3 | -15.7 |
| 148002(30-57) | 57 | 301.24 | 43 | -14 |
| 148326(30-49) | 41 | 302.52 | 37 | -4 |
| 420276((30-49) | 72 | 302.42 | 47 | -25 |
| 136085(30-47) | 74 | 300.7 | 53 | -21 |

*: 累積投与量が300mg/m²以上に達した被験者のうち、LVEF値の本剤投与前からの変化が20%以上、又は本剤投与後の最終測定時点におけるLVEF値が45%未満であった被験者

累積投与量と臨床的に重要なLVEF値変化*発現状況(7試験合算)

| 累積投与量 | 投与例数 | 発現例数例(%) | 累積投与量 | 投与例数 | 発現例数例(%) |
|-------------------------|------|----------|---|------|----------|
| 300mg/m ² 以上 | 152 | 10(6.6) | 300mg/m ² 以上、450mg/m ² 未満 | 100 | 7(7.0) |
| 450mg/m ² 以上 | 52 | 3(5.8) | 450mg/m ² 以上、600mg/m ² 未満 | 36 | 1(2.8) |

| | | | | | |
|-------------------------|----|----------|-------------------------|----|----------|
| 600mg/m ² 以上 | 16 | 2 (12.5) | 600mg/m ² 以上 | 16 | 2 (12.5) |
|-------------------------|----|----------|-------------------------|----|----------|

*: 累積投与量が 300mg/m²以上に達した被験者のうち、LVEF 値の本剤投与前からの変化が 20%以上、又は本剤投与後の最終測定時点における LVEF 値が 45%未満であった被験者

機構は、本剤の有効成分はドキソルビシンであり、既存の製剤と同様、心毒性について注意が必要であると考え。また、臨床的に重要な LVEF 値変化が発現した症例割合は累積投与量 600mg/m²以上の群で高くなっていることから、累積投与量と心毒性の関連は否定できないと考えられ、定期的に心機能の評価を行い、本剤の投与継続の適否を判断することが必要と考える。なお、添付文書においては本剤の総投与量と心毒性の関連について注意喚起が行われているが、機構は、添付文書のみならず適切な情報提供用資材等を用いて、臨床試験における心毒性の発現状況及び臨床検査の実施状況についても情報提供を行う必要があると考える。

JPN-02 試験では、前治療としてアントラサイクリン系薬剤の治療歴を有する患者については、ドキソルビシン換算で総投与量が 250mg/m²を超える症例は除外された。また、他のアントラサイクリン系薬剤についてもドキソルビシン投与量への換算式が作成され、次コースの投与開始により本剤を含むアントラサイクリン系薬剤のドキソルビシン換算の総投与量が 500mg/m²を超えることが予測された場合は本剤の投与を中止することが規定されていた。

機構は、ドキソルビシンと本剤の投与量を 1 : 1 として換算することの根拠について説明するよう申請者に求め、申請者は以下の旨を回答した。

本剤の国内臨床試験では、日本人に対する本剤の心毒性が不明であったことから、本剤がドキソルビシンと同等（換算比 1 : 1）の心毒性を有すると仮定し、累積投与量の上限を 500mg/m²と設定した。

本剤とドキソルビシンそれぞれ 25mg/m²並びに 50mg/m²を同一被験者に投与した場合の薬物動態の報告 (Cancer Res 1994; 54: 987-92) では、既承認のドキソルビシン製剤と異なり、本剤は長時間循環血中に滞留するという薬物動態学的特徴が示されているが、本剤投与後の血漿中ドキソルビシンの殆どがリポソーム封入型であることを考慮すると、心筋に対する直接作用は既承認のドキソルビシン製剤投与時に比べ低い可能性が示唆される。

転移性乳癌患者を対象とした本剤と既存のドキソルビシン製剤の有効性及び安全性を比較することを目的とした欧州でのランダム化比較試験では (Ann Oncol 2004; 15: 440-9)、本剤は 50mg/m²を 4 週間隔で静脈内投与、ドキソルビシンは 60mg/m²を 3 週間隔で静脈内投与と設定された。その結果、治療期間の中央値は本剤群 149 日 (5.3 サイクル)、ドキソルビシン群 133 日 (6.3 サイクル)、累積投与量の中央値は、それぞれ 293mg/m²、361mg/m²であった。LVEF 値を指標とした心毒性は本剤群 10/254 例及びドキソルビシン群 48/255 例で認められ、うっ血性心不全の徴候や症状を伴った心毒性は本剤群 0/254 例及びドキソルビシン群 10/255 例であった。また、本剤群及びドキソルビシン群の LVEF 値の変化量の中央値はそれぞれ-3.0%及び-8.0%であった。以上、本剤は、ドキソルビシンと薬物動態学的特性が異なり、心毒性の発現リスクが異なるものと考えられた。しかしながら、本剤の有効成分はドキソルビシンであることから、既存のドキソルビシン製剤に準じて 500mg/m²を超える用量での心毒性発現の注意喚起を行うこととした。

機構は、申請者の設定したドキソルビシン及び他のアントラサイクリン系薬剤と本剤の累積投与量の換算法については根拠が明確でないものとする。また、本剤の累積投与量と心毒性の関連について、現行添付文書で注意喚起されている内容を変更すべきような新たな情報は得られていないと考える。卵巣癌の効能・効果を有するアントラサイクリン系の既承認薬剤にエピルビシン等があるが、現在の治療体系を踏まえると、再発卵巣癌に対する治療として本剤投与前にアントラサイクリン系薬剤が使用されることは多くはないと

考える。しかし、乳癌等の他の悪性腫瘍の既往を有する卵巣癌患者ではアントラサイクリン系薬剤を含む治療歴を有することも想定されることから、アントラサイクリン系薬剤の投与歴を有する患者においては、特に心臓に対する蓄積毒性について考慮し、安全性に留意したうえで本剤の投与の可否を慎重に判断することが必要と考える。

(2) 手足症候群について

JPN-02 試験及び 30-49 試験における手足症候群の発現状況は下表のとおりである。

手足症候群の重症度別発現率

| | JPN-02 試験 | 30-49 試験 (本剤群) |
|------------|-----------------------------|------------------------------|
| 有害事象の発現例数 | 58/74 例 (78.4%) | 121/239 例 (50.6%) |
| 重症度の内訳 | | |
| Grade 1 | 20/74 例 (27.0%) | 25/239 例 (10.5%) |
| Grade 2 | 26/74 例 (35.1%) | 39/239 例 (16.3%) |
| Grade 3 | 12/74 例 (16.2%) | 55/239 例 (23.0%) |
| Grade 4 | — | 2/239 例 (0.8%) |
| 重篤な有害事象 | 2 ^a /74 例 (2.7%) | 4 ^b /239 例 (1.7%) |
| 中止例 | 3/74 例 (4.1%) | 10/239 例 (4.2%) |
| 本事象による減量 | 10/334 コース (3.0%) | 48/1176 コース (4.1%) |
| 本事象による投与延期 | 40/334 コース (12.0%) | 98/1176 コース (8.3%) |
| 本事象による中断 | 0/74 例 (0%) | 0/239 例 (0%) |

^a: 2 例とも回復が確認されたが、うち 1 例は被験者の希望により治験を中止した。

^b: 4 例のうち 1 例は回復した、他の 3 例は手足症候群により治験を中止した。

機構は、手足症候群の発現頻度は高く、減量や投与延期の原因ともなっていることから、医療従事者及び患者に対し、臨床試験における手足症候群の発現状況を情報提供するとともに、休薬・減量基準の遵守及び手足症候群の予防法・対症療法を含む注意喚起及び情報提供を適切な情報提供用資材を用いて行う必要があると考える。なお、申請者は、手足症候群の対処方法として、重症度 (Grade) 及び症状に応じた対症療法に関する情報提供を予定していると説明している。

(3) infusion reaction について

本剤の投与時間を 60 分とした 30-49 試験では、本剤群では治験薬の初回投与時に 17 例に「静脈内投与に対する急性反応」が発現し、投与が中断されたが、topotecan 群では同様な反応を示した被験者はみられなかった。また、「静脈内投与に関連する急性反応」により治験を中止した被験者は 3 例 (本剤群 2 例、topotecan 群 1 例) であった。JPN-02 試験では、infusion reaction は 14/74 例 (18.9%) に 14 件発現し (すべて 1 コース目で発現)、すべて本剤との因果関係が否定されなかった。重篤な事象はなく、Grade 2 が 1 例、Grade 1 が 13 例であった。infusion reaction を発現した 14 例のうち 1 例は治験を中止したが、2 例は投与速度を減速して投与を継続し、他の被験者は処置及び併用薬の使用はなく、事象発現から 1～2 日で症状は回復し治験は継続された。14 例のうち 1 例は infusion reaction のため治験を中止し、2 例は PD により 1 コースで投与中止となったが、他の 11 例は 2 コース以降治験薬の投与を継続し、infusion reaction の再発は認められなかった。

以上を踏まえ、添付文書 (案) において、ドキシソルビシン製剤又は本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者を禁忌とし、本剤の投与速度は 1mg/分とすること、infusion reaction が生じた場合は投与中止等の適切な処置を行うこと、さらに、本剤の投与に際しては、アレルギー歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うことを注意喚起することとした。

機構は、申請者の説明を了承した。

(4) 血液毒性について

JPN-02 試験及び 30-49 試験で認められた血液毒性の発現状況は下表のとおりであった。

血液毒性の概要 (JPN-02 試験、N=74)

| | 全 Grade 例 (%) | Grade 3 例 (%) | Grade 4 例 (%) |
|----------|------------------|------------------|------------------|
| ヘモグロビン減少 | 64 (86.5) | 11 (14.9) | 2 (2.7) |
| 白血球数減少 | 70 (94.6) | 40 (54.1) | 5 (6.8) |
| 好中球数減少 | 70 (94.6) | 23 (31.1) | 27 (36.5) |
| 血小板数減少 | 45 (60.8) | 4 (5.4) | 1 (1.4) |

血液毒性の概要 (30-49 試験)

| | 本剤群 (239 例) 例 (%) | | | topotecan 群 (235 例) 例 (%) | | |
|--------|----------------------|-------------|-------------|------------------------------|--------------|---------------|
| | 全 Grade | Grade 3 | Grade 4 | 全 Grade | Grade 3 | Grade 4 |
| 貧血 | 96 (40.2) | 13 (5.4) | 1 (0.4) | 177 (75.3) | 59 (25.1) | 10 (4.3) |
| 白血球減少症 | 88 (36.8) | 21 (8.8) | 3 (1.3) | 151 (64.3) | 83 (35.3) | 36 (15.3) |
| 好中球減少症 | 84 (35.1) | 19 (7.9) | 10 (4.2) | 193 (82.1) | 33 (14.0) | 146 (62.1) |
| 血小板減少症 | 31 (13.0) | 3 (1.3) | 0 (0) | 153 (65.1) | 40 (17.0) | 40 (17.0) |

30-49 試験では、治験薬との因果関係を否定できない敗血症が topotecan 群の 12 例に認められ、うち 3 例が死亡した。本剤群では、因果関係を否定できない敗血症及び好中球減少性発熱はみられなかった。血液毒性により減量、投与延期又は投与中止を必要とした投与コースの割合は、topotecan 群では 43.1%、本剤群では 11.1%であった。

機構は、30-49 試験については、血液毒性のいずれの項目も本剤群で topotecan 群より発現率が低くなっているが、本剤群においても Grade 3 以上の有害事象の発現が認められていることから、定期的に臨床検査を行い、休薬・減量基準の遵守及び適切な支持療法の実施が重要であると考えられる。

(5) 口内炎等の消化器症状について

30-49 試験で認められた消化器系の主な有害事象は下表のとおりであり、本剤群及び topotecan 群において悪心、嘔吐、便秘、下痢、及び食欲不振等の発現率が 20%以上と高くなっているが、特に、本剤群で口内炎の発現率は高く、本剤に特徴的な有害事象であると考えられる。口内炎による治験薬の減量、投与延期又は中止が行われた患者は本剤群で 22 件であった。

消化器系の主な有害事象 (いずれかの群で発現率 10%以上)

| 器官分類 | 本剤群 239 例 例 (%) | | | topotecan 群 235 例 例 (%) | | |
|------|--------------------|----------|---------|----------------------------|----------|---------|
| | 全 Grade | Grade 3 | Grade 4 | 全 Grade | Grade 3 | Grade 4 |
| 有害事象 | | | | | | |
| 悪心 | 110 (46.0) | 12 (5.0) | 1 (0.4) | 148 (63.0) | 16 (6.8) | 3 (1.3) |
| 口内炎 | 99 (41.4) | 19 (7.9) | 1 (0.4) | 36 (15.3) | 1 (0.4) | 0 (0) |
| 嘔吐 | 78 (32.6) | 17 (7.1) | 2 (0.8) | 103 (43.8) | 18 (7.7) | 5 (2.1) |
| 便秘 | 72 (30.1) | 6 (2.5) | 0 (0) | 107 (45.5) | 11 (4.7) | 2 (0.9) |
| 下痢 | 50 (20.9) | 5 (2.1) | 1 (0.4) | 82 (34.9) | 9 (3.8) | 1 (0.4) |
| 食欲不振 | 48 (20.1) | 6 (2.5) | 0 (0) | 51 (21.7) | 3 (1.3) | 0 (0) |
| 消化不良 | 29 (12.1) | 2 (0.8) | 0 (0) | 33 (14.0) | 0 (0) | 0 (0) |
| 腸管閉塞 | 27 (11.3) | 19 (7.9) | 4 (1.7) | 26 (11.1) | 14 (6.0) | 7 (3.0) |

JPN-02 試験においては、器官分類別で「胃腸障害」の有害事象のうち発現率が 10%以上であった事象は、口内炎 57/74 例 (77.0%)、悪心 47/74 例 (63.5%)、便秘 24/74 例 (32.4%)、嘔吐 19/74 例 (25.7%) 及び下痢 18/74 例 (24.3%) であった。日本人においても口内炎の発現率は高く、口内炎を発現した 57 例全例で本剤との因果関係が否定されず、このうち Grade 3 は 6 例であった。Grade 3 の初回発現までの期間の中央値 (コース) は全体で 47.5 日 (2.0 コース) であり、Grade 3 の持続期間の中央値は 9.0 日であった。次コース投与延期が必要な Grade 2 以上の口内炎については、事象の持続期間の中央値が 8.0 日であり、事象発現コース内で次コース投与可能な Grade 1 以下に軽快又は回復する傾向がみられたと申請者は説明している。

申請者は、口内炎は高頻度に見られた有害事象であったが比較的軽度の事象が多く、最高 Grade 発現後は比較的早期に軽快又は回復する傾向がみられたことから、減量及び投与延期によりコントロール可能である旨を説明している。

機構は、国内外ともに口内炎等の消化器系の有害事象は、Grade 3 の事象が発現しており、重篤な有害事象として報告された症例や投与中止に至った症例もみられることから、特に投与開始早期における観察を十分に行い、適切な支持療法や減量・休薬等による対処を速やかに行うことが重要であると考えます。

(6) 肝機能障害

JPN-02 試験及び 30-49 試験で認められた肝機能検査値の異常は下表のとおりであった。

機構は、肝機能検査値の異常は、30-49 試験と比較して JPN-02 試験において発現率が高い傾向にあり、Grade 3 の事象も認められていることも踏まえ、本剤投与中は定期的に肝機能検査を実施し、必要に応じて減量・休薬等を行うことが重要と考える。また、申請者は、肝機能障害患者における本剤の薬物動態は十分に評価されていないが、ドキソルビシンは殆どが肝臓で代謝され排泄されるため、肝機能障害を有する患者では肝機能検査値の変動を観察し慎重投与が必要であり、用法・用量に関連する使用上の注意及び慎重投与の項において肝機能障害に関する注意喚起を行う旨を説明しており、機構はこれを了承した。

肝機能検査値の異常 (JPN-02 試験及び 30-49 試験)

| | JPN-02 試験 (74 例) 例 (%) | | | 30-49 試験 例 (%) | | | | | |
|---------|---------------------------|------------|----------|-------------------|------------|------------|-------------------|------------|----------|
| | 全 Grade | Grade 3 | Grade 4 | 本剤 (239 例) | | | topotecan (235 例) | | |
| | | | | 全 Grade | Grade 3 | Grade 4 | 全 Grade | Grade 3 | Grade 4 |
| ALT 増加 | 20 (27.0) | 2 (2.7) | 0 (0) | 1 (0.4) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| AST 増加 | 23 (31.1) | 1 (1.4) | 0 (0) | 2 (0.8) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| ビリルビン増加 | 7 (9.5) | 0 (0) | 0 (0) | 7 (2.9) | 1 (0.4) | 4 (1.7) | 1 (0.4) | 1 (0.4) | 0 (0) |
| ALP 増加 | 20 (27.0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (0.4) | 0 (0) | 0 (0) | 3 (1.3) | 0 (0) | 0 (0) |

4) 用法・用量について

機構は、以下に示す検討の結果、本剤の用法・用量を「塩酸ドキソルビシンとして 1 日 1 回 50mg/m² を 1mg/分の速度で静脈内投与し、その後 4 週間休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」の内容で設定し、用法・用量に関連する使用上の注意の項において「他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない」旨を注意喚起することが妥当と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

(1) 本剤の用法・用量について

機構は、今般の申請用法・用量である 50mg/m² の 4 週間隔投与は 30-49 試験で設定された内容であり、日本人患者を対象とした国内臨床試験でも忍容性が確認されていることから、50mg/m² を開始用量とし、投与間隔を 4 週間と設定することは問題ないと判断した。

次に、機構は、本剤の申請用法として投与速度は 1mg/分と設定されており、添付文書の警告欄において「Infusion reaction 発現の危険性を最小限にするため投与速度は 1mg/分とすること」と記載されていることから（機構注：当該設定は、「エイズ関連カポジ肉腫」での既承認用法における投与速度と同一である。）、投与速度と infusion reaction 発現の関係について説明するよう求め、申請者は以下の旨を回答した。

海外第 I 相試験（30-06 試験）において、Grade 3 以上の infusion reaction が初回投与レベルから発現したため、投与速度（静注時間）を 30 分から 60 分に延長し、予防投与として投与開始 1 時間前にジフェンヒドラミン 25mg、シメチジン 300mg を静注にて投与することと治験実施計画書を変更した。用法の変更後は、40mg/m²、50mg/m² 及び 60mg/m² における infusion reaction の発現症例数はそれぞれ 1/3 例、0/9 例及び 5/10 例であったが、前投薬の有効性は明確ではなかった。これらの結果を踏まえ、海外第 II 相試験（30-22 試験）では、本剤 50mg/m² の 60 分投与で実施されたが、投与 1 例目の患者で infusion reaction が発現したことから、初期投与速度を 1mg/分とし、投与開始 30 分後までに問題が発生しなかった場合には投与速度を上げて、点滴静注を 60 分で完了することにを変更した。本試験で初期注入速度を 1mg/分に変更して以降、infusion reaction の発現が認められた例はなく、全 35 例中 infusion reaction の発現は上記の 1 例（2.9%）のみであった。以上より、本試験以降に実施された海外第 II 相及び第 III 相試験でも、本剤投与時の初期注入速度は 1mg/分と規定して投与が行われた。

機構は、投与速度を 1mg/分と設定すること、及び抗ヒスタミン薬の前投与による予防効果は不明であることから前投薬の投与を必須としないことは受け入れ可能と考えるが、本剤投与による infusion reaction は国内外ともに認められていることから、本剤投与時には緊急時に対応できるような準備を行い、特に投与開始時には十分な観察を行うことが重要であり、当該内容については適切な注意喚起がなされるべきと考える（(3) 安全性について (3) Infusion reaction について」の項参照）。

(2) 減量・休薬について

申請者は、添付文書（案）の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項において、次コース開始基準として、JPN-02 試験で実施された手足症候群、口内炎、血液毒性（白血球、好中球及び血小板）、その他の副作用に関する減量・休薬及び中止基準を記載している。申請者は、JPN-02 試験（JNS002-JPN-02 試験、以下、JPN-02 試験）計画時における減量・休薬及び中止基準は海外添付文書や先行して実施された国内外の臨床試験を参考として設定した旨を説明しているが、申請者が参考としたそれぞれの資料間で、当該基準の内容は同一ではない。

JPN-02 試験及び 30-49 試験で用いられた休薬・減量・中止基準

| | JPN-02 試験 | 30-49 試験 |
|-------------------|---|---|
| 休* 薬 基 準 | 以下のすべてを満たさない場合、最大 2 週間延期 ・手足皮膚反応、口内炎：Grade 1 以下 ^{注1)} ・好中球数減少、 <u>白血球数減少</u> 、血小板数減少：Grade 1 以下 ・ビリルビン値：1.5mg/dL 以下 ・上記以外注 2：Grade 2 以下 <u>注1) 2 週間延期した時点で Grade 2 であれば、さらに 2 週間延期可能。</u> <u>注2) 疲労、悪心、嘔吐、食欲不振、低カリウム血症、低ナトリウム血症、リンパ球数減少等は除く。</u> | 以下のすべてを満たさない場合、最大 2 週間延期 ：手足皮膚反応、口内炎：Grade 1 以下 ^{注1)} ・好中球数減少、血小板数減少：Grade 1 以下 ・上記以外：Grade 2 以下 <u>注1) Grade 3 以上を発現したことがない場合、2 週間延期した時点で Grade 2 であれば、25%減量して投与継続可能。Grade 3 以上を発現したことがある場合、Grade 0 に回復してから投与継続する。ただし、2 週間延期した時点で Grade 1 であれば、25%減量して投与継続可能。</u> |

| | | |
|------|--|---|
| | また、担当医が必要と判断した場合、最大2週間延期可能** | |
| 減量基準 | <p>以下のいずれかに該当する場合、25%減量</p> <ul style="list-style-type: none"> 手足皮膚反応、口内炎：Grade 3以上 好中球数減少、白血球数減少：持続性^{注1)}のGrade 4 血小板数減少：Grade 4 上記以外^{注2)}：Grade 3以上 <p><u>注1) 7日以上持続する場合。</u></p> <p><u>注2) 疲労、悪心、嘔吐、食欲不振、低カリウム血症、低ナトリウム血症、リンパ球数減少、投与時/投与後の過敏様反応に関連する有害事象等は除く。</u></p> <p>また、担当医が必要と判断した場合、25%減量可能**</p> | <p>以下のいずれかに該当する場合、25%減量</p> <ul style="list-style-type: none"> 手足皮膚反応、口内炎：Grade 3以上^{注1)} 好中球数減少：持続性^{注2)}のGrade 4^{注3)} 血小板数減少：Grade 4^{注3)} ビリルビン値：1.2～3.0mg/dL 上記以外：Grade 3以上 <p><u>注1) 2週間延期した時点で、Grade 2であった場合、25%減量。</u></p> <p><u>注2) 7日を超えて継続する場合、又は投与後22日目に回復していない場合。</u></p> <p><u>注3) 25%減量、又はサイトカインサポートを併用して減量せずに治療継続。</u></p> <p>以下の基準に該当する場合、50%減量</p> <ul style="list-style-type: none"> ビリルビン値：本剤との因果関係が否定される3.0mg/dlを超える上昇 |
| 中止基準 | <p>以下のいずれかに該当する場合、治療中止</p> <ul style="list-style-type: none"> 被験者が中止を希望した場合。 LVEF値が45%未満、又は初回投与前より20以上低下した場合。 休薬・減量にも関わらず、忍容不能な場合。 疾患が進行した場合。 <u>3.0mg/dl以上のビリルビン値上昇を認めた場合。</u> <u>次コース投与により、本剤を含むアントラサイクリン系薬剤のドキシソルビシン換算総投与量が500mg/m²を超える場合。</u> <u>担当医が中止すべきと判断した場合**。</u> | <p>以下のいずれかに該当する場合、治療中止</p> <ul style="list-style-type: none"> 被験者が中止を希望した場合。 LVEF値が45%未満、又は初回投与前より20以上低下した場合。 休薬・減量にも関わらず、忍容不能な場合。 疾患が進行した場合。 <u>本剤との因果関係が否定できない3.0mg/dLを超えるビリルビン値上昇を認めた場合。</u> |

両試験の差異を明確にするため、可能な限り表現を統一して表示した。下線部は主な差異を示す。

*: 次コース開始基準

**：30-49試験では「医師判断による休薬・減量・中止」について治験実施計画書に明記していないが、必要に応じ実施されていた。

機構は、JPN-02試験の減量・休薬及び中止基準を海外30-49試験等と異なる内容に設定した理由について説明するよう求め、申請者は以下の旨を回答した。

JPN-02試験の前に実施されたJPN-01試験において、日本人患者で外国人と異なる安全性への懸念は示唆されておらず、本邦特有の安全性上の懸念に配慮して異なる設定としたわけではない。治験実施計画書の作成段階で、医学専門家等との相談の上で決定した。

機構は、JPN-02試験における休薬・減量及び中止基準を30-49試験と異なる内容に設定した根拠は申請者の説明からは明確でないと考える。また、30-49試験及びJPN-02試験より、日本人と外国人で安全性プロファイルが大きく異なるものではないと考えられることも踏まえ（「3）安全性について」の各項参照）、本剤の卵巣癌患者における有効性及び安全性を主張する主要な臨床試験成績である30-49試験で用いられた休薬・減量及び中止基準の内容を添付文書上で情報提供することが適切と考える。

また、機構は、安全性の観点から、適切に休薬・減量及び投与中止が行われることが重要であると考えており、臨床試験において用いられた本剤の減量・休薬及び投与中止基準に関しては、添付文書のみならず、適切な情報提供用資材等を用いて、休薬・減量及び投与中止の内容を具体的に情報提供すべきであると考えている。

なお、減量について、申請用法・用量には「なお、年齢、症状又は副作用の発現に応じて適宜減量する。」と設定されていたが、通常、減量は患者ごとに患者背景（年齢等）、臨床症状、臨床検査値、副作用発現状況等の患者の状態を総合的に判断して行われることから、「なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することが妥当と考え、併せて既承認の

用法・用量の内容についても記載整備を行うこととした。

(3) 他の抗悪性腫瘍剤との併用について

機構は、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する情報を示し、申請者として併用投与を推奨するのか説明するよう求めた。

申請者は Pt-sensitive 症例に対する治療選択肢として本剤とカルボプラチンとの併用 (ASCO 2008; 26: 5565a)、Pt-resistant 症例に対する治療選択肢として本剤とゲムシタビン塩酸塩との併用 (Br J Cancer 2003; 89: 1180-4, Gynecol Oncol 2005; 98: 267-73) を挙げ、いずれも治療選択肢として有用である旨を説明した。

機構は、申請者から提示された他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する情報は、海外第Ⅱ相試験や中止となった試験成績等のいずれも探索的な情報に留まり、かつ国内での検討症例もないことから、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用については現時点ではエビデンスは得られておらず、他の抗悪性腫瘍剤との併用は推奨できないと考える。したがって、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起することが妥当であると判断した。

5) 製造販売後の検討課題について

申請者は、本剤の製造販売後調査について以下のように説明している。

本剤の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報を収集・評価することを目的とした中央登録方式による使用成績調査を実施する予定である。特に留意すべき事項として、手足症候群、infusion reaction、心毒性を重点調査項目として設定する。2009 年の卵巣癌患者数は約 8,500 例と推測されるが、他剤の使用状況及び留意すべき事象を網羅的に検出することを考慮し、評価対象症例として 500 例程度の集積が必要かつ十分であるとする。JPN-02 試験では、今回重点調査項目と設定した各副作用発現率は、「手足症候群」78.4% (58/74 例)、「注入に伴う反応 (infusion reaction)」18.9% (14/74 例)、「心毒性」13.5% (10/74 例)であった。評価対象症例として 500 例集積することにより 95%以上の確率で、例えば、注入に伴う反応 (infusion reaction) 発現例は 78 例及び心毒性発現例は 53 例の検出が可能となるため、重点調査項目の各副作用の発現状況等を検討する上での十分な症例を確保でき、かつ発現率 1%の事象についても 1 例検出することが可能となると考える。調査期間については、本剤投薬後の経過・転帰確認も含め、心毒性の発現状況を長期的に観察できるよう 1 症例あたり最長 1 年間の追跡調査を行う。これを満たす評価対象症例 500 例の収集を可能にするため登録期間を 3 年間、調査期間を 4 年間と設定した。

機構は、以下のように考える。

本剤の国内臨床試験での検討症例数は極めて限られており、日本人症例で十分な情報が得られているとはいえないこと、本剤はエイズ関連カポジ肉腫の効能・効果で承認され、承認条件として全例登録方式による製造販売後調査が行われているものの、エイズ関連カポジ肉腫の承認時には国内臨床試験成績はなく、また国内では当該疾患の罹患者数が少なく、本剤の使用経験を有する医師・医療機関は極めて限られること、本剤は既承認のドキソルビシンを有効成分とする製剤ではあるが、皮膚症状の発現状況等、既存製剤と安全性プロファイルが異なる部分もあること等を踏まえ、製造販売後の一定期間は使用全例を対象として製造販売後調査を実施することが必要であるとする。また、毒性試験での情報を踏まえ、脾臓、リンパ節及び細網内皮系障害又は中枢神経系における有害事象に着目し、本剤の長期投与時の安全性について検討すること、及び血管新生部位や炎症部位を有する患者 (リウマチ患者、肝炎や腎炎を有する患者等) が認められた場合には、適切に情報収集を行い、当該病変部位を有さない患者との安全性の比較検討を行う、と申請者は説明しており (「3.3 毒性試験に関する資料」の項参照)、当該情報が適切に収集できるよう、調査票等を作成する必要があると考える。調査方式、調査項目、調査期間、症例数等について

は、専門協議の議論を踏まえ、最終的に判断したい。

なお、製造販売後調査に併わせ、更なる臨床試験の実施の必要性等についても、専門協議の議論を踏まえ、最終的に判断したい。

4.4 臨床試験において認められた有害事象等

1) 国内第Ⅰ相試験（試験番号 JNS002-JPN-01）

本剤を投与された15例全例に有害事象は744件、本剤との因果関係が否定されなかった有害事象（副作用）は652件発現した。発現率が50%以上であった有害事象は、単球百分率増加15/15例（100%）、リンパ球数減少及び赤血球数減少各14/15例（93.3%）、好中球百分率増加13/15例（86.7%）、手掌・足底発赤知覚不全症候（手足症候群と同義）群及び白血球数減少各12/15例（80.0%）、発疹（Rash）、ヘモグロビン減少及び好中球数減少各10/15例（66.7%）、白血球数増加9/15例（60.0%）、食欲不振、悪心、口内炎及び血中乳酸脱水素酵素増加各8/15例（53.3%）であった。Grade 3の有害事象は、リンパ球数減少及び好中球数減少各4/15例（26.7%）、感染、脳梗塞、低酸素症、下痢、イレウス、血中アミラーゼ増加及び白血球数減少が各1/15例（6.7%）に認められ、Grade 4の有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は3/15例（20.0%）に5件発現した。30mg/m²群の2例（Grade 3の感染及び低酸素症の1例、Grade 3の脳梗塞1例）、50mg/m²群の1例（Grade 3のイレウス及び血中アミラーゼ増加）であり、このうち30mg/m²群のGrade 3の感染及び低酸素症の1例は本剤との因果関係が否定されなかった。

有害事象のために本剤の投与が中止された症例は4/15例（26.7%）であり、30mg/m²群で2例（Grade 3の感染、低酸素症及び下痢、Grade 3の脳梗塞各1例）、50mg/m²群で2例（Grade 3のイレウス及びGrade 2のアラニン・アミノトランスフェラーゼ各1例）に認められた。このうち30mg/m²群の脳梗塞の1例以外は本剤との因果関係が否定されなかった。

2) 国内第Ⅱ相試験（試験番号 JNS002-JPN-02）

本剤が投与された74例全例に有害事象は3650件、副作用は3449件発現した。発現率が10%以上であった有害事象は下表のとおりであった。

有害事象（発現率10%以上）

| 感染症および寄生虫症 | | 臨床検査 | |
|----------------|----------|-----------------------|----------|
| 鼻咽頭炎 | 11(14.9) | ヘモグロビン減少 | 64(86.5) |
| 代謝および栄養障害 | | 赤血球数減少 | 57(77.0) |
| 食欲不振 | 39(52.7) | 単球百分率増加 | 54(73.0) |
| 神経系障害 | | 血小板数減少 | 45(60.8) |
| 頭痛 | 15(20.3) | 好中球百分率増加 | 42(56.8) |
| 味覚異常 | 9(12.2) | 単球百分率減少 | 42(56.8) |
| 胃腸障害 | | 血中乳酸脱水素酵素増加 | 40(54.1) |
| 口内炎 | 57(77.0) | 血中アルブミン減少 | 38(51.4) |
| 悪心 | 47(63.5) | 体重減少 | 31(41.9) |
| 便秘 | 24(32.4) | 好酸球百分率減少 | 29(39.2) |
| 嘔吐 | 19(25.7) | リンパ球百分率増加 | 25(33.8) |
| 下痢 | 18(24.3) | 総蛋白減少 | 24(32.4) |
| 皮膚および皮下組織障害 | | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 23(31.1) |
| 手掌・足底発赤知覚不全症候群 | 58(78.4) | 好塩基球百分率増加 | 23(31.1) |
| 発疹 | 39(52.7) | アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 20(27.0) |
| 脱毛症 | 18(24.3) | γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 20(27.0) |
| 色素沈着障害 | 10(13.5) | 血中アルカリホスファターゼ増加 | 20(27.0) |

| | | | |
|---------------|----------|------------------|----------|
| 筋骨格系および結合組織障害 | | 血中ナトリウム減少 | 18(24.3) |
| 背部痛 | 12(16.2) | 血中尿素増加 | 18(24.3) |
| 腎および尿路障害 | | クレアチンホスホキナーゼ減少 | 18(24.3) |
| 蛋白尿 | 11(14.9) | 白血球数増加 | 15(20.3) |
| 全身障害および投与局所様態 | | 血中クロール減少 | 14(18.9) |
| 疲労 | 36(48.6) | 血小板数増加 | 14(18.9) |
| 注入に伴う反応 | 14(18.9) | 好酸球百分率増加 | 14(18.9) |
| 倦怠感 | 13(17.6) | 血中カリウム減少 | 13(17.6) |
| 発熱 | 12(16.2) | 血中尿素減少 | 13(17.6) |
| 臨床検査 | | 血中カリウム増加 | 12(16.2) |
| 好中球数減少 | 70(94.6) | 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 8(10.8) |
| 白血球数減少 | 70(94.6) | 血中クレアチニン増加 | 8(10.8) |
| リンパ球数減少 | 67(90.5) | 尿中蛋白陽性 | 8(10.8) |

発現症例数（発現率（%））

このうち、Grade 3以上の有害事象は66/74例（89.2%）に発現した。Grade 3以上の有害事象の発現率が5%以上であった有害事象は、好中球数減少50例（67.6%）、白血球数減少45例（60.8%）、リンパ球数減少35例（47.3%）、ヘモグロビン減少13例（17.6%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群12例（16.2%）、口内炎6例（8.1%）、血小板数減少5例（6.8%）であった。

重篤な有害事象は20/74例（27.0%）に26件発現し、このうち本剤との因果関係が否定されなかった事象は11例（14.9%）14件に認められた（悪心、手掌・足底発赤知覚不全症候群、小腸閉塞及び口内炎各2件、好中球減少、白血球減少、深部静脈血栓症、肺臓炎、嘔吐及び食欲不振各1件）。

有害事象のために本剤の投与が中止された症例は20/74例（27.0%）であり、このうち本剤との因果関係が否定されなかった事象はヘモグロビン減少6件、白血球減少4件、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び好中球減少各3件、発疹及び血小板数現象各1件等であった。

3) 海外第Ⅲ相試験（試験番号 30-49）

治験薬が投与された474例（本剤群239例、topotecan群235例）のうち、有害事象は本剤群で236例（98.7%）及びtopotecan群で全例（100%）、副作用は、本剤群で222例（92.9%）及びtopotecan群で232例（98.7%）に発現した。いずれかの群で発現率が10%以上であった有害事象は下表のとおりであった。

有害事象（いずれかの群で発現率10%以上）

| 器官分類 有害事象 | 本剤群（239例） | | | トポテカン群（235例） | | |
|--------------|-----------|----------|---------|--------------|---------|---------|
| | 全 Grade | Grade 3 | Grade 4 | 全 Grade | Grade 3 | Grade 4 |
| 全身 | | | | | | |
| 無力症 | 96(40.2) | 17(7.1) | 0(0) | 121(51.5) | 19(8.1) | 0(0) |
| 腹痛 | 80(33.5) | 24(10.0) | 1(0.4) | 89(37.9) | 19(8.1) | 4(1.7) |
| 発熱 | 51(21.3) | 2(0.8) | 0(0) | 72(30.6) | 8(3.4) | 5(2.1) |
| 疼痛 | 50(20.9) | 4(1.7) | 1(0.4) | 40(17.0) | 4(1.7) | 0(0) |
| 粘膜障害 | 34(14.2) | 9(3.8) | 0(0) | 8(3.4) | 0(0) | 0(0) |
| 背部痛 | 28(11.7) | 4(1.7) | 0(0) | 24(10.2) | 2(0.9) | 0(0) |
| 感染 | 28(11.7) | 5(2.1) | 0(0) | 15(6.4) | 2(0.9) | 0(0) |
| 頭痛 | 25(10.5) | 2(0.8) | 0(0) | 35(14.9) | 0(0) | 0(0) |
| 消化器系 | | | | | | |
| 悪心 | 110(46.0) | 12(5.0) | 1(0.4) | 148(63.0) | 16(6.8) | 3(1.3) |
| 口内炎 | 99(41.4) | 19(7.9) | 1(0.4) | 36(15.3) | 1(0.4) | 0(0) |
| 嘔吐 | 78(32.6) | 17(7.1) | 2(0.8) | 103(43.8) | 18(7.7) | 5(2.1) |

| | | | | | | |
|------------|-----------|----------|---------|-----------|----------|-----------|
| 便秘 | 72(30.1) | 6(2.5) | 0(0) | 107(45.5) | 11(4.7) | 2(0.9) |
| 下痢 | 50(20.9) | 5(2.1) | 1(0.4) | 82(34.9) | 9(3.8) | 1(0.4) |
| 食欲不振 | 48(20.1) | 6(2.5) | 0(0) | 51(21.7) | 3(1.3) | 0(0) |
| 消化不良 | 29(12.1) | 2(0.8) | 0(0) | 33(14.0) | 0(0) | 0(0) |
| 腸管閉塞 | 27(11.3) | 19(7.9) | 4(1.7) | 26(11.1) | 14(6.0) | 7(3.0) |
| 血液およびリンパ系 | | | | | | |
| 貧血 | 96(40.2) | 13(5.4) | 1(0.4) | 177(75.3) | 59(25.1) | 10(4.3) |
| 白血球減少症 | 88(36.8) | 21(8.8) | 3(1.3) | 151(64.3) | 83(35.3) | 36(15.3) |
| 好中球減少症 | 84(35.1) | 19(7.9) | 10(4.2) | 193(82.1) | 33(14.0) | 146(62.1) |
| 血小板減少症 | 31(13.0) | 3(1.3) | 0(0) | 153(65.1) | 40(17.0) | 40(17.0) |
| 代謝・栄養障害 | | | | | | |
| 末梢性浮腫 | 27(11.3) | 5(2.1) | 0(0) | 41(17.4) | 6(2.6) | 0(0) |
| 神経系 | | | | | | |
| 錯感覚 | 24(10.0) | 0(0) | 0(0) | 21(8.9) | 0(0) | 0(0) |
| 浮動性めまい | 10(4.2) | 0(0) | 0(0) | 24(10.2) | 0(0) | 0(0) |
| 呼吸器系 | | | | | | |
| 咽頭炎 | 38(15.9) | 0(0) | 0(0) | 42(17.9) | 1(0.4) | 0(0) |
| 呼吸困難 | 36(15.1) | 8(3.3) | 2(0.8) | 55(23.4) | 7(3.0) | 3(1.3) |
| 咳嗽増加 | 23(9.6) | 0(0) | 0(0) | 27(11.5) | 0(0) | 0(0) |
| 皮膚および皮膚付属器 | | | | | | |
| 手足症候群 | 121(50.6) | 55(23.0) | 2(0.8) | 2(0.9) | 0(0) | 0(0) |
| 発疹 | 68(28.5) | 10(4.2) | 0(0) | 29(12.3) | 1(0.4) | 0(0) |
| 脱毛症 | 46(19.2) | 3(1.3)* | 0(0) | 123(52.3) | 15(6.4)* | 0(0) |

発現症例数（発現率（%））

*: 治験責任医師により Grade 3 の脱毛症が報告されたが、NCI-CTC 基準では脱毛症は Grade 1 及び 2 のみが規定されている。

重篤な有害事象は、本剤群では 98 例（41.0%）に、topotecan 群では 117 例（49.8%）に認められ、このうち本剤群 21 例、トポテカン群 74 例でそれぞれ治験薬との因果関係が否定されなかった。本剤群において、5%以上の発現率であった重篤な有害事象は、腸管閉塞 24 例（10.0%）、腹痛 15 例（6.3%）及び嘔吐 13 例（5.4%）であった。topotecan 群において 5%以上の発現率であった重篤な有害事象は、好中球減少症 28 例（11.9%）、発熱 24 例（10.2%）、腸管閉塞 20 例（8.5%）、血小板減少症 18 例（7.7%）、貧血 17 例（7.2%）、嘔吐 17 例（7.2%）、腹痛 15 例（6.4%）、白血球減少症 13 例（5.5%）、敗血症及び悪心各 12 例（5.1%）であった。

有害事象のために本剤の投与が中止された症例は本剤群で 43 例（18.0%）及び topotecan 群で 37 例（15.7%）であった。治験薬の中止に至った主な有害事象は、本剤群で手足症候群 10 例（4.2%）、無力症及び腹痛各 4 例（1.7%）、心血管障害、好中球減少症、発疹、口内炎、悪心、心停止及び腸閉塞各 3 例（1.3%）、アレルギー反応、貧血、白血球減少症、小水疱水疱性皮疹、食欲不振及び嘔吐各 2 例（0.8%）等であり、topotecan 群では嘔吐及び敗血症各 4 例（1.7%）、腹痛、好中球減少症、心停止、貧血、白血球減少症及び心不全各 3 例（1.3%）、無力症、腸閉塞、脱水、発熱、肺炎及び肺塞栓症各 2 例（0.9%）等であった。

4) 海外第 I 相試験（試験番号 30-06/30-13）

本試験に登録された 54 例全例に有害事象が 448 件、副作用が 317 件認められた。

有害事象（発現率 10%以上）

| 有害事象 | 発現症例数 (発現率 (%)) | 有害事象 | 発現症例数 (発現率 (%)) |
|--------|--------------------|-------|--------------------|
| 口内炎 | 31 (57.4) | 呼吸困難 | 9 (16.7) |
| 白血球減少症 | 31 (57.4) | 末梢性浮腫 | 9 (16.7) |
| 貧血 | 25 (46.3) | 背部痛 | 7 (13.0) |
| 手足症候群 | 19 (35.2) | 感染 | 7 (13.0) |

| | | | |
|--------|-----------|---------|----------|
| 発熱 | 18 (33.3) | 食欲不振 | 7 (13.0) |
| 悪心 | 17 (31.5) | 皮膚変色 | 7 (13.0) |
| 脱毛症 | 17 (31.5) | アレルギー反応 | 6 (11.1) |
| 発疹 | 13 (24.1) | 粘膜障害 | 6 (11.1) |
| 無力症 | 10 (18.5) | 疼痛 | 6 (11.1) |
| 好中球減少症 | 10 (18.5) | 嚥下障害 | 6 (11.1) |
| 嘔吐 | 10 (18.5) | AST 増加 | 6 (11.1) |
| 血小板減少症 | 9 (16.7) | | |

重篤な有害事象は 20 例に認められ、主な内訳は呼吸困難 4 例、アレルギー反応、口内炎、悪心、嚥下障害、白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症及び手足症候群各 2 例等であった。このうち 16 例で本剤との因果関係が否定されなかった。

有害事象のために本剤の投与を中止した症例は 6 例であり、内訳は、注入に伴う反応、背部痛・咽頭絞扼感及び発汗、血液毒性、手足症候群、肝腎不全、熱傷による疼痛各 1 例であった。

5) 海外第Ⅱ相試験 (試験番号 30-47)

本剤が投与された 122 例全例に有害事象が 1298 件認められた。発現率が 5%以上の有害事象は下表のとおりであった。

有害事象 (発現率 5%以上)

| | 全 Grade | Grade 3 以上 | | 全 Grade | Grade 3 以上 |
|-----------|-----------|------------|------------|-----------|------------|
| 全身 | | | 代謝・栄養障害 | | |
| 無力症 | 54 (44.3) | 11 (9.0) | 末梢性浮腫 | 22 (18.0) | 6 (4.9) |
| 腹痛 | 45 (36.9) | 12 (9.8) | 脱水 | 13 (10.7) | 11 (9.0) |
| 疼痛 | 27 (22.1) | 7 (5.7) | 体重減少 | 7 (5.7) | 2 (1.6) |
| 粘膜障害 | 26 (21.3) | 6 (4.9) | 神経系 | | |
| 発熱 | 25 (20.5) | 0 (0) | 不安 | 12 (9.8) | 1 (0.8) |
| 頭痛 | 16 (13.1) | 0 (0) | 不眠症 | 11 (9.0) | 0 (0) |
| 背部痛 | 14 (11.5) | 8 (6.6) | 錯感覚 | 9 (7.4) | 0 (0) |
| 胸痛 | 14 (11.5) | 1 (0.8) | うつ病 | 7 (5.7) | 0 (0) |
| 腹水 | 11 (9.0) | 7 (5.7) | 呼吸器系 | | |
| 消化器系 | | | 呼吸困難 | 19 (15.6) | 5 (4.1) |
| 悪心 | 70 (57.4) | 15 (12.3) | 咽頭炎 | 15 (12.3) | 2 (1.6) |
| 嘔吐 | 47 (38.5) | 14 (11.5) | 咳嗽増加 | 13 (10.7) | 2 (1.6) |
| 口内炎 | 40 (32.8) | 10 (8.2) | 胸水 | 7 (5.7) | 3 (2.5) |
| 下痢 | 31 (25.4) | 5 (4.1) | 皮膚および皮膚付属器 | | |
| 食欲不振 | 29 (23.8) | 4 (3.3) | 手足症候群 | 48 (39.3) | 25 (20.5) |
| 便秘 | 28 (23.0) | 2 (1.6) | 発疹 | 40 (32.8) | 4 (3.3) |
| 腸管閉塞 | 16 (13.1) | 16 (13.1) | 脱毛症 | 16 (13.1) | 0 (0) |
| 口腔モニリア症 | 10 (8.2) | 1 (0.8) | そう痒症 | 9 (7.4) | 0 (0) |
| 消化不良 | 9 (7.4) | 0 (0) | 皮膚変色 | 9 (7.4) | 0 (0) |
| 血液およびリンパ系 | | | 小水疱水疱性皮疹 | 9 (7.4) | 2 (1.6) |
| 貧血 | 57 (46.7) | 16 (13.1) | 皮膚障害 | 7 (5.7) | 1 (0.8) |
| 白血球減少症 | 55 (45.1) | 10 (8.2) | 泌尿生殖器系 | | |
| 好中球減少症 | 52 (42.6) | 19 (15.6) | 尿路感染 | 17 (13.9) | 1 (0.8) |
| 血小板減少症 | 17 (13.9) | 4 (3.3) | | | |

発現症例数 (発現率 (%))

重篤な有害事象は 46/122 例 (37.7%) に認められ、このうち本剤との因果関係が否定されなかった事象は 13 例で認められた (脱水 3 例、手足症候群、口内炎、貧血、悪心及び嘔吐

各 2 例等)。

有害事象のために本剤の投与を中止した 19 例のうち 13 例で本剤との因果関係が否定されなかった。13 例の内訳は、手足症候群が 5 例、無力症が 2 例、心毒性、好中球減少症、口内炎、末梢性浮腫及び LVEF 低下が各 1 例、脱水症、水腎症、腎機能異常及び腔出血を併発した症例が 1 例であった。

6) 海外第Ⅱ相試験 (試験番号 30-47E)

本剤が投与された 62 例全例に有害事象が 484 件認められた。主な有害事象は下表のとおりであった。

有害事象 (発現頻度 5%以上)

| 有害事象 | 全 Grade | Grade 3 以上 | 有害事象 | 全 Grade | Grade 3 以上 |
|-----------|-----------|------------|------------|-----------|------------|
| 全身 | | | 白血球減少症 | 11 (17.7) | 4 (6.5) |
| 無力症 | 19 (30.6) | 4 (6.5) | 好中球減少症 | 6 (9.7) | 2 (3.2) |
| 腹痛 | 17 (27.4) | 1 (1.6) | 血小板減少症 | 4 (6.5) | 0 (0) |
| 発熱 | 17 (27.4) | 1 (1.6) | 代謝・栄養障害 | | |
| 感染 | 15 (24.2) | 0 (0) | 体重減少 | 6 (9.7) | 0 (0) |
| 背部痛 | 11 (17.7) | 1 (1.6) | 脱水 | 4 (6.5) | 1 (1.6) |
| 腹水 | 10 (16.1) | 1 (1.6) | 神経系 | | |
| 粘膜障害 | 7 (11.3) | 1 (1.6) | 錯感覚 | 6 (9.7) | 0 (0) |
| 疼痛 | 7 (11.3) | 1 (1.6) | 浮動性めまい | 4 (6.5) | 1 (1.6) |
| 消化器系 | | | 傾眠 | 4 (6.5) | 0 (0) |
| 嘔吐 | 29 (46.8) | 3 (4.8) | 呼吸器系 | | |
| 悪心 | 26 (41.9) | 2 (3.2) | 呼吸困難 | 9 (14.5) | 2 (3.2) |
| 便秘 | 24 (38.7) | 5 (8.1) | 咳嗽増加 | 7 (11.3) | 0 (0) |
| 口内炎 | 18 (29.0) | 4 (6.5) | 咽頭炎 | 7 (11.3) | 1 (1.6) |
| 食欲不振 | 11 (17.7) | 2 (3.2) | 胸水 | 5 (8.1) | 2 (3.2) |
| 下痢 | 9 (14.5) | 0 (0) | 皮膚および皮膚付属器 | | |
| 腸管閉塞 | 8 (12.9) | 4 (6.5) | 手足症候群 | 19 (30.6) | 5 (8.1) |
| 消化不良 | 7 (11.3) | 1 (1.6) | 発疹 | 13 (21.0) | 1 (1.6) |
| イレウス | 4 (6.5) | 3 (4.8) | 脱毛症 | 5 (8.1) | 0 (0) |
| 口腔内潰瘍形成 | 4 (6.5) | 0 (0) | 皮膚乾燥 | 5 (8.1) | 0 (0) |
| 血液およびリンパ系 | | | 皮膚障害 | 4 (6.5) | 0 (0) |
| 貧血 | 16 (25.8) | 1 (1.6) | | | |

発現症例数 (発現率 (%))

重篤な有害事象は 31/62 例 (50.0%) に認められた。このうち本剤との因果関係が否定されなかった事象は 8 例に認められた (無力症、腹痛、発熱、口内炎各 1 例、腹痛及び胸痛下痛 1 例、浮動性めまい、消化不良、呼吸困難及び発疹 1 例、嘔吐及び悪心 1 例、発汗及び悪寒 1 例)。

有害事象のために本剤の投与を中止した症例は 8/62 例 (12.9%) であり、このうち 4 例で本剤との因果関係が否定されなかった (手足症候群 2 例、注入に伴う反応 (浮動性めまい、消化不良、呼吸困難、発疹) 1 例、剥脱性皮膚炎 1 例)。

7) 海外第Ⅱ相試験 (試験番号 30-22)

本剤が投与された 35 例全例で有害事象は 433 件認められた。発現率が 10%以上であった有害事象は下表のとおりであった。

有害事象（発現率 10%以上）

| 有害事象名 | 全 Grade | Grade 3 以上 | 有害事象名 | 全 Grade | Grade 3 以上 |
|--------|-----------|------------|----------|----------|------------|
| 手足症候群 | 30 (85.7) | 11 (31.4) | 発熱 | 7 (20.0) | 1 (2.9) |
| 無力症 | 24 (68.6) | 8 (22.9) | 便秘 | 7 (20.0) | 2 (5.7) |
| 口内炎 | 20 (57.1) | 6 (17.1) | 脱毛症 | 7 (20.0) | 0 (0) |
| 悪心 | 19 (54.3) | 5 (14.3) | 剥脱性皮膚炎 | 7 (20.0) | 2 (5.7) |
| 白血球減少症 | 18 (51.4) | 6 (17.1) | 末梢性浮腫 | 7 (20.0) | 2 (5.7) |
| 好中球減少症 | 18 (51.4) | 9 (25.7) | 咳嗽増加 | 7 (20.0) | 1 (2.9) |
| 嘔吐 | 17 (48.6) | 4 (11.4) | 腸管閉塞 | 5 (14.3) | 4 (11.4) |
| 発疹 | 16 (45.7) | 2 (5.7) | 脱水 | 5 (14.3) | 2 (5.7) |
| 貧血 | 13 (37.1) | 3 (8.6) | 咽頭炎 | 5 (14.3) | 0 (0) |
| 下痢 | 12 (34.3) | 2 (5.7) | 呼吸困難 | 5 (14.3) | 2 (5.7) |
| 腹痛 | 11 (31.4) | 4 (11.4) | 食道炎 | 5 (14.3) | 1 (2.9) |
| 皮膚変色 | 11 (31.4) | 0 (0) | 粘膜障害 | 4 (11.4) | 0 (0) |
| 食欲不振 | 11 (31.4) | 1 (2.9) | 血小板減少症 | 4 (11.4) | 1 (2.9) |
| 胃炎 | 8 (22.9) | 0 (0) | 小水疱水疱性皮疹 | 4 (11.4) | 0 (0) |

発現症例数（発現率（%））

重篤な有害事象は 15/35 例（42.9%）に認められ、このうち 3 例（肺水腫 1 例、貧血及び食道炎 1 例、うっ血性心不全及び肺水腫 1 例）で本剤との因果関係が否定されなかった。有害事象のために本剤の投与を中止した症例は 7/35 例（20.0%）であり、うち 2 例（口内炎 1 例及びヘルニア修復術後の創離開 1 例）で本剤との因果関係が否定されなかった。

8) 海外第Ⅲ相試験（試験番号 30-57）

治験薬が投与された 216 例（本剤群 108 例、パクリタキセル群 108 例）のうち、有害事象は本剤群 106 例（98.1%）及びパクリタキセル群 105 例（97.2%）に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上であった有害事象は下表のとおりであった。

有害事象（いずれかの群で発現率 10%以上）

| | 本剤群（108 例） | | | パクリタキセル群（108 例） | | |
|-----------|------------|-----------|---------|-----------------|----------|---------|
| | 全 Grade | Grade 3 | Grade 4 | 全 Grade | Grade 3 | Grade 4 |
| 全身 | | | | | | |
| 無力症 | 42 (38.9) | 4 (3.7) | 0 (0) | 36 (33.3) | 6 (5.6) | 1 (0.9) |
| 腹痛 | 34 (31.5) | 12 (11.1) | 0 (0) | 35 (32.4) | 7 (6.5) | 0 (0) |
| 発熱 | 28 (25.9) | 7 (6.5) | 0 (0) | 8 (7.4) | 3 (2.8) | 0 (0) |
| 疼痛 | 24 (22.2) | 1 (0.9) | 0 (0) | 24 (22.2) | 3 (2.8) | 0 (0) |
| 感染 | 23 (21.3) | 2 (1.9) | 1 (0.9) | 10 (9.3) | 1 (0.9) | 0 (0) |
| 頭痛 | 12 (11.1) | 1 (0.9) | 0 (0) | 13 (12.0) | 2 (1.9) | 0 (0) |
| 腹水 | 11 (10.2) | 6 (5.6) | 0 (0) | 8 (7.4) | 1 (0.9) | 0 (0) |
| 背部痛 | 11 (10.2) | 1 (0.9) | 0 (0) | 14 (13.0) | 1 (0.9) | 0 (0) |
| 心血管系 | | | | | | |
| 血管拡張 | 5 (4.6) | 1 (0.9) | 0 (0) | 13 (12.0) | 1 (0.9) | 0 (0) |
| 消化器系 | | | | | | |
| 悪心 | 56 (51.9) | 6 (5.6) | 1 (0.9) | 47 (43.5) | 2 (1.9) | 0 (0) |
| 口内炎 | 52 (48.1) | 11 (10.2) | 0 (0) | 12 (11.1) | 1 (0.9) | 0 (0) |
| 嘔吐 | 37 (34.3) | 10 (9.3) | 2 (1.9) | 34 (31.5) | 4 (3.7) | 0 (0) |
| 便秘 | 30 (27.8) | 4 (3.7) | 0 (0) | 41 (38.0) | 5 (4.6) | 0 (0) |
| 下痢 | 23 (21.3) | 3 (2.8) | 0 (0) | 24 (22.2) | 3 (2.8) | 0 (0) |
| 食欲不振 | 18 (16.7) | 1 (0.9) | 0 (0) | 11 (10.2) | 0 (0) | 0 (0) |
| 消化不良 | 14 (13.0) | 1 (0.9) | 0 (0) | 11 (10.2) | 0 (0) | 0 (0) |
| 血液およびリンパ系 | | | | | | |
| 好中球減少症 | 18 (16.7) | 6 (5.6) | 1 (0.9) | 23 (21.3) | 10 (9.3) | 3 (2.8) |

| | 本剤群 (108 例) | | | パクリタキセル群 (108 例) | | |
|------------|-------------|-----------|---------|------------------|------------|----------|
| | 全 Grade | Grade 3 | Grade 4 | 全 Grade | Grade 3 | Grade 4 |
| 貧血 | 17 (15.7) | 3 (2.8) | 0 | 23 (21.3) | 5 (4.6) | 0 (0) |
| 白血球減少症 | 15 (13.9) | 5 (4.6) | 1 (0.9) | 21 (19.4) | 9 (8.3) | 0 (0) |
| 代謝・栄養障害 | | | | | | |
| 末梢性浮腫 | 14 (13.0) | 0 (0) | 0 (0) | 15 (13.9) | 1 (0.9) | 0 (0) |
| 筋骨格系 | | | | | | |
| 筋痛 | 4 (3.7) | 1 (0.9) | 0 (0) | 31 (28.7) | 7 (6.5) | 0 (0) |
| 関節痛 | 2 (1.9) | 0 (0) | 0 (0) | 23 (21.3) | 2 (1.9) | 0 (0) |
| 神経系 | | | | | | |
| 錯感覚 | 15 (13.9) | 0 (0) | 0 (0) | 47 (43.5) | 4 (3.7) | 0 (0) |
| 傾眠 | 11 (10.2) | 3 (2.8) | 0 (0) | 17 (15.7) | 2 (1.9) | 0 (0) |
| 呼吸器系 | | | | | | |
| 呼吸困難 | 18 (16.7) | 6 (5.6) | 1 (0.9) | 15 (13.9) | 1 (0.9) | 0 (0) |
| 咽頭炎 | 8 (7.4) | 0 (0) | 0 (0) | 18 (16.7) | 0 (0) | 0 (0) |
| 皮膚および皮膚付属器 | | | | | | |
| 手足症候群 | 55 (50.9) | 16 (14.8) | 1 (0.9) | 13 (12.0) | 0 (0) | 0 (0) |
| 脱毛症 | 47 (43.5) | 3 (2.8)* | 0 (0) | 94 (87.0) | 20 (18.5)* | 1 (0.9)* |
| 発疹 | 15 (13.9) | 2 (1.9) | 0 (0) | 19 (17.6) | 1 (0.9) | 0 (0) |

*: 治験責任医師により Grade 3 及び 4 の脱毛症が報告されたが、NCI-CTC 基準では脱毛症は Grade 1 及び 2 のみが規定されている。

重篤な有害事象は本剤群 62 例 (57.4%) 及びパクリタキセル群 34 例 (31.5%) に認められた。このうち、治験薬との因果関係が否定されなかった事象は、本剤群で 29 例 (発熱及び嘔吐各 6 例、腹痛、アレルギー反応及び口内炎各 4 例、アナフィラキシー様反応及び脱水各 3 例など) に、パクリタキセル群で 14 例 (貧血 4 例、嘔吐 3 例など) に認められた。

有害事象により治験薬の投与中止に至った症例は、本剤群 18 例 (16.7%) 及びパクリタキセル群 7 例 (6.5%) であった。投与中止の原因となった有害事象のうち治験薬との因果関係が否定されなかったものの内訳は、本剤群で口内炎 4 例、アレルギー反応及びアナフィラキシー様反応各 3 例、悪心 2 例、腹痛、嘔吐、貧血、無力症、心血管障害、手足症候群、頭痛、腸閉塞、倦怠感、白血球減少症、好中球減少症及び血小板減少症各 1 例であり、パクリタキセル群では白血球減少症、好中球減少症、脳血管発作、口腔モニリア症、錯感覚及び敗血症各 1 例であった。

III. 資料適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、一部の治験実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱 (一部臨床検査の未実施、治験薬の減量基準に関わる事項) が認められたが、大きな問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

総合評価

機構は、上記の検討結果を踏まえて、本剤の承認の可否について以下のように考える。

今回の承認申請において主要な臨床成績として位置付けられる海外 30-49 試験は、現在の

卵巣癌に対する化学療法の治療体系からは適切な設定とは言えないものの、当該試験が開始されてから既に11年以上が経過しており、その間に新たな情報が蓄積されていることを踏まえると、開始当時の試験計画はやむを得なかったものとする。

機構は、①30-49 試験成績から得られた探索的な情報ではあるが、本剤投与により OS の延長傾向がみられ、本剤の有効性は示唆されること、②白金製剤に感受性の低い患者では現時点においても延命効果等が確認された標準的治療法は存在せず、治療の選択肢が極めて限られている状況であること、③海外の診療ガイドラインや教科書等において本剤は再発卵巣癌に対する治療選択肢の一つとして記載され、欧米では日常診療や臨床試験の対照薬として本剤が使用されていること等を総合的に検討した結果、緊急時に対応可能な医療施設において、がん化学療法の知識・経験を有する医師により適用患者の選択が適切に行われることを前提として、本剤を承認することは可能と判断した。専門協議においては、以下の点を中心に議論を行い、本申請の承認の可否について最終的に判断したい。

- 本剤の有効性及び臨床的位置付けについて
- 本剤の効能・効果について
- 本剤の安全性について
- 本剤の用法・用量について
- 製造販売後の検討課題について

審査報告 (2)

平成 21 年 1 月 14 日作成

I. 申請品目

[販売名] ドキシル注 20mg
[一般名] ドキソルビシン塩酸塩
[申請者] ヤンセン ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 19 年 1 月 26 日

II. 審査内容

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は審査報告（1）をもとに、専門委員に意見を求めた。専門委員との協議の概要を下記に記す。

なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付け「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2 (1) 各項に該当しない旨の申し出がなされている。

1) 有効性及び臨床的位置付けについて

機構は、本剤の有効性評価における主要な試験である topotecan を対照とした海外第Ⅲ相試験（30-49 試験）は、Pt-resistant 及び Pt-sensitive 患者双方が組み入れられたことや、試験中に主要評価項目の変更がなされている等の問題点があり、当該試験から得られた結果は探索的なものと評価せざるを得ないと考える。しかしながら、本試験の総括報告書最終版に示されている本剤群の OS は topotecan 群と比較して延長する傾向が認められており、本剤の再発卵巣癌に対する有効性は示唆されていると判断した。

その上で、30-49 試験実施以降に蓄積された国内外の情報も総合的に勘案し検討を行った結果、①本剤は、海外で Pt-resistant 患者における治療選択肢の一つとして広く認識され、汎用されていること、②30-49 試験の Pt-resistant 患者における OS 中央値については、サブグループ解析の探索的な結果ではあるが topotecan 群と比較して本剤群で劣るものではないことから、本剤は再発卵巣癌のうち Pt-resistant 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられるものと判断した。

一方、Pt-sensitive 患者に対しては、国内外の診療ガイドライン等では、白金製剤を含む化学療法を再度施行することが推奨されており、標準的治療法が確立していると考えられる Pt-sensitive 患者に対する本剤の臨床的な位置付けは、topotecan を対照とする 30-49 試験から評価することは適切ではないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。

2) 安全性について

機構は、卵巣癌患者における本剤の安全性について検討した結果、本剤の使用において留意すべき事項は、心毒性、皮膚症状（手足症候群）、infusion reaction、骨髄抑制、口内炎等の消化器症状、肝機能障害であると判断した。また、申請資料からは、貧血、好中球数減少、口内炎、肝機能障害等の発現割合は海外臨床試験に比して国内臨床試験で高い傾向があることから、機構は、添付文書や情報提供用資材において、提出された国内外の臨床試験における有害事象の発現状況（発現割合、発現時期及び重症度）及び 30-49 試験の試験実施計画書に規定された臨床検査等の内容及び検査・観察スケジュールについては情報提供を適切に行う必要があると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は概ね支持されたが、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 本剤の心毒性に関しては、他のアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤と同様、蓄積毒性に留意する必要がある。
- ・ 本剤では骨髄抑制が認められるが、再発卵巣癌患者においては出血傾向を示す患者もみられることから、出血関連事象については十分注意すべきである。
- ・ 本剤では手足症候群の発現割合が高く、特に国内第Ⅱ相試験（JNS002-JPN-02 試験、以下、JPN-02 試験）において、投与患者の半数以上で Grade 2 以上の手足症候群を発現している。婦人科癌に対する既存の抗悪性腫瘍剤では、手足症候群が高発現する薬剤はないことから、当該有害事象に関して、臨床試験での発現時期、発症後の経過や効果的な予防及び治療法については、臨床現場へ具体的かつ適切に情報提供を行うことが必要である。

機構は、申請者に対し、①本剤の使用に係る出血関連を含む留意すべき有害事象の臨床試験における発現状況、②臨床試験で実施された臨床検査や観察の内容及び時期、③本剤の総投与量と心毒性の関係、④手足症候群の臨床経過、予防及び治療法について、情報提供用資材等により適切に情報提供を行うよう指示し、申請者はこれに従う旨回答した。

3) 効能・効果について

機構は、有効性及び臨床的位置付けに関する検討結果から、本剤の投与が推奨される対象患者は Pt-resistant 患者であると判断したことを踏まえ、本剤の効能・効果は「がん化学療法後に増悪した卵巣癌」と設定し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において「白金製剤を含む化学療法施行後の症例に対し、白金製剤に対する感受性を考慮して本剤以外の他の治療法を慎重に検討した上で、本剤の投与を開始すること」及び「本剤の化学療法未施行例に対する有効性及び安全性は確立していない」の内容を注意喚起する必要があると考えた。

また、機構は、申請時の効能・効果に含まれている卵管癌及び腹膜癌については、国内外の医療現場では卵巣癌と同様の治療体系で治療が行われている実態等を踏まえ、卵巣癌の適応を有する既承認の抗悪性腫瘍剤と同様に本剤の効能・効果に卵管癌及び腹膜癌を特記する必要性は低いと考えた。

専門協議において、以上の機構の考えに対し、専門委員より以下の意見が出された。

- ・ 臨床試験で検討された患者集団を踏まえると、本剤の効能・効果を「がん化学療法後に増悪した卵巣癌」と設定することは妥当と考えるが、国内で卵巣癌に使用されている既承認の抗悪性腫瘍剤と同様、本剤の効能・効果は「卵巣癌」と設定し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において「初回化学療法における有効性及び安全性は確立していない」旨を注意喚起することも、一案と考える。
- ・ 化学療法未施行例に対しては、白金製剤を含む化学療法が第一選択であること、及び以降の化学療法の選択においては白金製剤への感受性を考慮すべきことを明確に注意喚起する必要がある。
- ・ 医療現場では「卵巣癌」の効能・効果に卵管癌及び腹膜癌が含まれているものと認識されており、本剤の効能・効果に卵管癌及び腹膜癌を敢えて記載することによる医療現場の混乱が懸念される。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下のように判断した。

本剤の投与対象は、化学療法による治療後に増悪した再発卵巣癌患者であり化学療法未施行例は含まれないことから、効能・効果は「卵巣癌」と設定するに留まらず、投与対象を効能・効果にて具体的に明示する必要がある。

また、本剤の臨床的位置付けは白金製剤を含むがん化学療法後の Pt-resistant 患者に対す

る治療選択肢の一つであると考えことから、本剤の対象患者の選択にあたっては前治療の白金感受性を考慮するよう注意喚起する必要があると考え、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、その旨をより明確に記載することとした。なお、上記の効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の設定に伴い、「本剤の化学療法未施行例に対する有効性及び安全性は確立していない。」の旨を効能・効果に関連する使用上の注意の項において敢えて注意喚起する必要性は低いと判断した。

以上より、機構は、本剤の効能・効果を「がん化学療法後に増悪した卵巣癌」と設定し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において「本剤の投与を行う場合には、白金製剤を含む化学療法施行後の症例を対象とし、白金製剤に対する感受性を考慮して本剤以外の他の治療法を慎重に検討した上で、本剤の投与を開始すること。」の旨を記載することが適切と判断した。

4) 用法・用量について

機構は、本剤の用法・用量については、「ドキシソルビシン塩酸塩として1日1回50mg/m²を1mg/分の速度で静脈内投与し、その後4週間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定し、減量・休薬・中止基準については30-49試験で設定された具体的な内容を添付文書で情報提供する必要があると判断した。また、エイズ関連カポジ肉腫の効能・効果では既に注意喚起されている本剤の投与速度に関連する内容に加えて、現時点において、卵巣癌では本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用を推奨するエビデンスがないことを添付文書等で注意喚起する必要があると判断した。

専門協議において、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ リポソーム製剤は薬物動態の個体間変動が大きく、個々の患者の状態による適宜減量を規定することは必要である。
- ・ 本剤と他剤との相互作用は不明であり、他の抗悪性腫瘍剤との併用について有効性及び安全性の情報が得られていない旨の注意喚起を行うことは重要である。
- ・ 臨床試験において infusion reaction を発現した症例の次コースでの投与状況については医療現場に適切に情報提供すべきである。
- ・ 申請者は infusion reaction の予防を目的とした抗ヒスタミン薬の前投与を推奨する根拠はないと説明しているが、臨床試験での前投薬の実施状況を精査し、前投薬の必要性については更なる考察や情報収集が必要である。

機構は、申請者に対し、今般提出された各試験における前投薬の使用状況について説明するよう求め、申請者は以下のように説明した。

30-49試験、JPN-02試験及び国内第I相試験（JNS002-JPN-01試験、以下、JPN-01試験）における前投薬（infusion reaction を抑制する可能性がある薬剤として、抗ヒスタミン薬、ステロイドの内服又は静注等の抗アレルギー作用を有する薬剤を抽出して集計した）の実施状況を調査した結果、30-49試験では、デキサメタゾンの使用割合が高く（103/239例（43.1%）、341/1,176コース）、次いでジフェンヒドラミン（21/239例（8.8%）、37/1,176コース）が用いられていた。他の薬剤の使用状況については、一定の傾向はないと考えられた。JPN-02試験及びJPN-01試験では、いずれの薬剤も使用頻度は低かった。30-49試験ではJPN-02試験と比較して高率に前投薬が実施されていたが、2つの試験間で infusion reaction の発現状況に大きな差異はなく、前投薬による明らかな抑制効果があったとはいえないと考える。

機構は、本剤の infusion reaction の発現に対する前投薬の予防効果に関する情報は現時点では限られているものの、日常診療では患者の状態に応じて投与を考慮する場合も想定されるため、情報提供用資材等で国内外の臨床試験における前投薬の実施状況を情報提供す

ることは一定の有用性があると考え、申請者に当該情報の提供を適切な資材を用いて行うよう指示し、申請者はこれに従う旨回答した。

専門協議での議論を踏まえ、機構は、本剤の用法・用量は、「通常、成人にはドキソルビシン塩酸塩として1日1回50mg/m²を1mg/分の速度で静脈内投与し、その後4週間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定し、用法・用量に関連する使用上の注意の項において「他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。」旨を注意喚起するとともに、30-49試験で用いられた本剤の減量、休薬及び中止基準を添付文書等で情報提供するよう指示した。加えて、臨床試験における本剤の減量、休薬及び投与中止の状況については、適切な情報提供用資材を用いて医療現場に情報提供するよう申請者に指示し、申請者は、これに従う旨回答した。

5) 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報を収集・評価することを目的とした使用成績調査（目標症例数500例、登録予定期間3年間）を実施し、当該調査においては手足症候群、infusion reaction、心毒性を重点調査項目として設定する旨を説明している。

機構は、本剤の国内臨床試験での検討症例数は少なく、日本人症例での情報は限定的であること、本剤はエイズ関連カポジ肉腫を効能・効果として承認されているものの、国内で本剤の使用経験を有する医師・医療機関は極めて限られること等を踏まえ、製造販売後の一定期間は本剤が投与される全症例を対象として製造販売後調査を実施することが必要と判断した。

専門協議において、専門委員からは全例調査は必ずしも必須ではなく、適正使用の観点からは、投薬を指示する医師をがん化学療法知識・経験を有する医師に限定する等の方策も一案であるとの意見も出された。しかしながら、国内における本剤の使用経験は少なく、適正使用推進の観点からも、製造販売後の一定期間は全例調査を行うことが必要であるとの意見が多く、専門委員より出され、上記の機構の判断は専門委員より支持された。

また、本剤はエイズ関連カポジ肉腫を効能・効果として承認され、全例調査のもと使用されている状況であるが、申請者は、本剤の出荷バイアル数（20■年■月～20■年■月まで■本）からの推定使用例数はエイズ関連カポジ肉腫約■例、卵巣癌約■例及び血管肉腫約■例と説明している。しかしながら、20■年■月時点で当該製造販売後調査に登録された症例は■例であり、調査票が回収されているのは3例に留まっている。専門委員からは、製造販売後調査への登録例数と推定使用例数に大きな乖離がみられており、申請者の調査実施体制に問題があると考えられる旨の意見が出された。

機構は、エイズ関連カポジ肉腫において、全例調査が予定された当該製造販売後調査が円滑に行われていない原因と卵巣癌を対象とした全例調査の実施における改善点を含めた調査の実施体制について説明するよう求め、申請者は以下の旨を回答した。

エイズ関連カポジ肉腫における全例調査は、抗HIV薬製造販売会社が共同で実施するHRD共同調査に参加し、さらに当該調査対象施設以外の施設における本剤使用症例の情報を収集するため、別途使用成績調査（以下「個別調査」）を実施することとしていた。エイズ関連カポジ肉腫患者への本剤の投与が確認された施設は、HRD共同調査対象施設■施設及び非対象施設■施設であり、20■年■月末現在の調査登録例数はそれぞれ■例及び■例である。非対象施設における使用成績調査への参加については、契約済み■施設、契約手続き中■施設及び調査依頼中■施設である。

出荷バイアル数から投与症例数は■例と推定しており、現在までの登録例数は■例と少

ないが、調査票が回収される段階で登録されていなかった本剤投与例が HRD 共同調査の登録症例に含まれている場合があるため、今後、多少の増加は予測される。一方、平成 17 年 10 月 7 日薬食審査発第 1007001 号「HIV 感染症治療薬の製造販売後調査等の取扱いの変更について」に従い医師一人あたりの登録上限が 40 例と制限されている施設や使用例全例ではなく、調査医師の診療に支障のない範囲での使用成績調査に協力することを方針とする施設もあり、このような施設では本剤使用症例が登録対象とならない状況がある。

申請者は、調査への参加依頼は当該症例を有する施設医師又は薬剤部からの連絡をもって対応しているが、現在、HRD 共同調査対象施設に対しては本剤使用症例を積極的に登録するよう医師へ依頼予定であり、さらに HRD 共同調査の参加会社に対して本剤の登録推進活動を実施することに理解を求める準備をしている。

エイズ関連カポジ肉腫を対象とした全例調査においては、HRD 共同調査の枠組みの中の全例登録が困難な状況が要因となり推定症例数と登録例数の乖離を生じていると考える。この点を踏まえ、卵巣癌を対象とした全例調査の準備に合わせ、エイズ関連カポジ肉腫の全例調査方法の見直しを検討している状況である。

機構は、以下のように考える。

申請者は、初回承認時の製造販売調査に対して現状の問題点は分析しているものの、全例調査の主旨に即した改善・改良策について具体的な回答は示されていない。今般の申請領域の対象患者数や施設数は、既承認のエイズ関連カポジ肉腫に比べて多くなることが予想され、速やかな対応が求められることから、十分な製造販売調査が行われていない現状を真摯に受け止め、適切な対応策を講じるべきと考える。

機構は、専門協議での議論等を踏まえ、以下の内容を申請者に指示した。

- ・ 製造販売後の一定期間は、使用全例を対象とした製造販売後調査を適切に実施すること
- ・ 製造販売後調査では、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の既総投与量、他剤（抗悪性腫瘍剤も含む）との併用状況（薬剤名及び用法・用量）、本剤の投与速度の情報も収集できるように調査票を作成すること
- ・ 製造販売後の一定期間又は一定例数の症例集積があった時点で、調査結果の解析を実施し、当該解析結果をもとに、その後の適正使用基準、本剤使用の納入施設制限、調査の実施方法について検討すること
- ・ 調査結果については、申請者のホームページ等を用いて、迅速かつ定期的に公表する必要があること

申請者は、以下のように回答した。

製造販売後の一定期間は本剤を使用した全例を対象に使用成績調査を実施する。本剤の投与対象である「がん化学療法後に増悪した卵巣癌」の 2009 年の患者数は約 4,000 人と推測され、本剤の競合品目及び卵巣癌患者に対する化学療法施行状況から推定した結果、承認取得後 1 年間に本剤が投与される患者数は最大約 1,000 人と推定され、本剤の卵巣癌に対する承認取得後、申請者の適正使用推進活動、全例調査協力活動を踏まえて納入され、本剤を適正に使用できる施設数として約 550 施設を想定している。なお、本剤納入施設は、具体的な施設要件として、①卵巣癌患者に対する化学療法を施行している施設であること、②がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師が常勤する施設であること、③全例使用成績調査に協力可能な施設であること、の 3 要件すべてを満たす施設とする。

本調査では、患者登録後、本剤による治療が 6 コース実施された時期に調査票を回収し、さらに最大 10 コースまで又は投与開始から 1 年間を目処に最終調査票を回収する予定であり、調査開始 1 年後に集積する症例は 250 例程度と予測している。6 コースまでの調査票が 250 例回収された時点で中間集計を実施する予定であり、この結果から副作用発現に影響を与える要因が見出された場合には、その後の適正使用基準に反映する他、本剤使用の納入施設制限、調査の実施方法について検討する。また、当該調査での集積情報に基づき中間

集計を行い、本剤の安全性及び適正使用に関する情報提供をホームページでの公開だけでなく、中間集計報告書として医療現場へフィードバックする。加えて、収集した副作用報告状況は毎月企業のホームページに公開し情報提供に努めるとともに、死亡や使用上の注意から予測できない重篤な有害事象が発現した場合には、症例概要も含めた情報をホームページにて随時情報提供することとする。

全例調査の実施体制については、調査開始時より全納入施設へ本剤の投与情報提供の必要性を説明するための調査協力依頼状を配布し、医薬情報担当者が直接全例調査への協力依頼と実態確認調査を実施することで全例調査を徹底する。

機構は、安全性については収集された情報を迅速に提供する必要がある、特に販売開始早期については十分な情報収集を行い、副作用の発現状況や症例集積状況等に応じて、申請者の予定する中間集計よりも早期に集計を行うことが可能となるよう、より早期での調査票の回収予定を含めた具体的な計画を立案し、得られた情報を基にその後の調査計画（調査項目、調査期間、症例数等）の再検討を行うことが必要と考える。また、エイズ関連カポジ肉腫に関する使用成績調査は、全例調査でかつ対象症例数が極めて限られる疾患にもかかわらず、施設との契約等を含め本剤の使用全例の情報を集積可能な十分な社内体制が構築されているとは言い難い状況と考える。

したがって、機構は、本剤の卵巣癌の適応の承認前までに現時点の社内体制の改善を含め、製造販売後の安全対策を現体制以上に十分行うことが可能な社内体制を速やかに整備し、本剤投与例の情報が遺漏なく速やかに収集可能な体制を構築するよう申請者に指示した。

さらに、機構は、本剤の有効性及び臨床的位置付けの更なる明確化を目的とした臨床試験を新たに実施することは重要と考え、臨床試験の要否及び実施可能性について専門委員に意見を求めた。

専門協議において、専門委員からは①本剤の臨床的位置付けを更に明確にするためにも臨床試験の実施は必要と考える、②本邦ではイリノテカン塩酸塩水和物が Pt-resistant 患者に汎用されており、同薬を対照とした臨床試験成績は有用と考えられること等、国内の医師が本剤の使用にあたって有用と考える情報を得ることができる臨床試験を計画すべきであるとの意見が出された。一方、③Pt-resistant 患者では全身状態が不良な患者の割合が初回化学療法時より高いと考えられる等、化学療法の対象となる患者数が限られること等からも臨床試験の実施は容易ではないと思われるとの意見も出された。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、本剤の卵巣癌に対する新たな臨床試験の実施の必要性について見解を説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

国内の研究組織等が本剤の有用性の検証に繋がる臨床試験を行う場合には、可能な限り協力を行うことを予定しており、現時点で申請者が支援の打診を受けている臨床試験は 2 つある。[] が計画している臨床試験は、[] 再発卵巣癌患者を対象とする本剤 [] の [] を比較する第Ⅲ相試験であり、当該試験により本剤 50mg/m² の有効性及び安全性が確認できる [] が検証されることが期待される。

また、婦人科専門医で構成される研究者グループにより、[] 再発卵巣癌患者に対する本剤の有用性を確認することを目的とし、本剤及び [] 併用化学療法に関する第Ⅱ相試験が提案されており、将来的に、本剤及び [] 併用化学療法での検証的な第Ⅲ相試験の本邦での実施に繋がる試験となり得るものと期待している。

機構は、以下のように考える。

本剤 [] の [] を比較する試験計画については、[]

本剤が設定されており、また██████デザインとして計画されていることから、本剤の臨床的位置付けを明確にする目的の主旨とは異なっていると考える。また、██████を併用する試験については、直ちに本剤の臨床的有用性を検証するための試験計画ではないと推定される。

機構は、製造販売後の早期に、本剤の卵巣癌に対する保険適用等に関する要望を行ってきた関係学会等と協力し、本剤の卵巣癌に対する真の臨床的有用性や臨床的位置付けを延命効果等を指標として更に明確にすることを目的とした検証的臨床試験を計画・実施し、試験結果を迅速に公表することが望まれると考え、申請者にその旨を指示した。

6) その他

専門協議において、本剤の開発の経緯や承認申請資料等に関して、専門委員からは、以下のような意見が出された。

- ・ 海外における本剤の開発から国内開発まで相当な時間が経過しているが、このような状況が改善されなければドラッグラグの解消にはつながらない（機構注：申請者は 2001 年 6 月に ALZA Corporation が米国 Johnson & Johnson 社の関連会社となったことにより国内での開発が可能となり、2002 年 3 月から国内での開発に着手した（「審査報告 (1) 1.2 開発の経緯等」の項参照）。
- ・ 様々な経緯により 30-49 試験が探索的な位置付けの臨床試験となったことは致し方ないとするものの、医薬品開発の主体である申請者自身が、申請時点において 30-49 試験の経緯を十分把握していないことは問題であり、このような調査の姿勢は、今後、製造販売後調査を行う上でも極めて懸念される。
- ・ 申請者は十分な調査や分析を行わないまま申請資料を作成して提出し、機構の要求に応じる形で資料の差換えや追加提出を行う等、申請者の申請資料作成に関する当事者意識を欠く姿勢は問題である。ドラッグラグを改善するためには、責任及び問題の所在を明らかにすることは必須である。

機構は、本剤の臨床開発や申請における問題点・改善すべき点について以下のように考える。

- ・ 本剤の国内開発の開始が海外から相当期間遅れており（「審査報告 (1) 1.2 開発の経緯等」の項参照）、開発者は海外から遅滞することなく国内開発を計画することが望まれていることを認識する必要がある。
- ・ 国内第Ⅱ相試験の試験計画に関する治験相談（平成 16 年 12 月 14 日付薬機審長発第 104 号）では、機構から治験相談時点において国内外では Pt-sensitive 患者は白金製剤を含む化学療法が第一選択と考えられていることから、当該患者を本剤単独投与の試験に組み入れるには倫理的な配慮が必要であるとの意見が提示されたが、申請者は当該試験の対象に Pt-sensitive 患者を含め、結果として Pt-sensitive 患者の症例数集積が進まず試験途中で治験実施計画書や解析計画の改訂が行われており、臨床試験の計画時において十分な調査・検討が必要であるとする。
- ・ 国内第Ⅱ相試験（JPN-02 試験）の主目的は白金治療歴を有する日本人卵巣癌患者（Pt-resistant 患者及び Pt-sensitive 患者）における有効性及び安全性の情報を可能な限り得ることであるが、Pt-sensitive 患者については試験開始当初の目的が達成されていない状況で登録を終了されており、その主な理由として、早期に申請すること等が挙げられており、合理的・科学的な理由は明確にされていない。
- ・ 本剤は、患者を含む関係者から要望書が厚生労働大臣宛提出され、早期承認が切望された品目であったが、上述の国内開発に係る問題点に加え、承認申請に添付される資料に関しては、申請者自身が有効性及び安全性を主張する根拠となる主要な臨床試験（海外第Ⅲ相試験（30-49 試験））の内容を十分に把握していないという重大な問題が生じ、迅速な審査が妨げられるものであった。

- ・ 申請者は申請当初、申請臨床データパッケージにおいて本剤の有効性を主張する主要な臨床試験成績を非対照デザインで実施された国内第Ⅱ相試験（JPN-02 試験）であると主張し、有効性に関する多くの考察を当該試験の主要評価項目である奏効割合の情報によって行っていたが、機構からの照会に応じる形で海外第Ⅲ相試験（30-49 試験）の生存期間の情報についても追加で考察・検討を行う等、一貫性のない対応も認められた。
- ・ 機構からの照会に対して一部不明瞭な回答の提出や回答の趣旨・内容の変更が頻繁に繰り返された状況であったことは、申請資料や回答の品質管理・品質保証の徹底がされずに申請や回答提出がされていたと言っても過言ではないと考える。

今回の審査に際しては、頻繁な改訂の確認の繰り返しに多大な時間及び労力を費やさざるを得ず、効率的かつ迅速な審査の実施が妨げられた状況であった。今後、申請者は申請資料内容を熟知すること、及び回答を含めた関連資料にかかる品質管理・品質保証の重要性をより認識し、適切な体制整備を速やかに実施するべきと考える。

Ⅲ. 総合評価

機構は、提出された申請内容について、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本剤の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、以下の承認条件を付した上で、下記の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。

なお、本申請は、エイズ関連カポジ肉腫を効能・効果とした希少疾病用医薬品として承認された本剤の再審査期間中に他の疾患に対する効能・効果等を追加する新効能・新用量医薬品であることから、再審査期間を5年10ヵ月とすることが適当であると判断する。

[効能・効果]（下線部追加）

- 1) がん化学療法後に増悪した卵巣癌
- 2) エイズ関連カポジ肉腫

[用法・用量]（下線部追加・変更、取消線部削除）

- 1) 卵巣癌
通常、成人にはドキシソルビシン塩酸塩として1日1回50mg/m²を1mg/分の速度で静脈内投与し、その後4週間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。
- 2) エイズ関連カポジ肉腫
通常、成人にはドキシソルビシン塩酸塩として1日1回20mg/m²を1mg/分の速度で静脈内投与する。し、その後2～3週間休薬する。これを1コースとして2～3週ごとに投与するを繰り返す。なお、年齢、症状により患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

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

[警告]（下線部追加・変更）

- 1) 従来のドキシソルビシン塩酸塩製剤の代替として本剤を投与しないこと。
- 2) 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤投与が適切と判断される症例についてのみ実施すること。

- 3) 本剤の卵巣癌患者への投与は、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の臨床試験成績等を踏まえて、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。
- 4) ドキソルビシン塩酸塩が有する心毒性に注意すること。ドキソルビシン塩酸塩の総投与量が 500mg/m² を超えると、心筋障害によるうっ血性心不全が生じる可能性がある。ドキソルビシン塩酸塩の総投与量については、他のアントラサイクリン系薬剤や関連化合物による前治療又は併用を考慮すること。また、縦隔に放射線療法を受けた患者又はシクロホスファミドなどの心毒性のある薬剤を併用している患者では、より低い総投与量 (400mg/m²) で心毒性が発現する可能性があるので注意すること。本剤投与開始前、及び本剤投与中は頻回に心機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止すること。
- 5) 心血管系疾患又はその既往歴のある患者には、治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与すること。
- 6) 重度の骨髄抑制が生じることがあるため、頻回に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。
- 7) ほてり、潮紅、呼吸困難、胸部不快感、熱感、悪心、息切れ、胸部及び咽喉の絞扼感、低血圧等を含む急性の infusion reaction が認められている。これらの症状は、多くの患者で投与中止又は終了後、数時間から 1 日で軽快し、また、投与速度の減速により軽快することもある。一部の患者では、重篤で致死的なアレルギー様又はアナフィラキシー様の infusion reaction が報告されている。緊急時に十分な対応のできるよう治療薬と救急装置を準備した上で投与を開始し、infusion reaction 発現の危険性を最小限にするため投与速度は 1mg/分を超えないこと。このような infusion reaction が生じた場合は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

[効能・効果に関連する使用上の注意] (下線部追加・変更)

<卵巣癌>

本剤の投与を行う場合には、白金製剤を含む化学療法施行後の症例を対象とし、白金製剤に対する感受性を考慮して本剤以外の他の治療法を慎重に検討した上で、本剤の投与を開始すること。

[用法・用量に関連する使用上の注意] (下線部追加・変更)

- 1) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した場合の有効性及び安全性は確立していない。
- 2) 本剤は、5%ブドウ糖注射液で希釈すること。希釈方法については、本剤の投与量に合わせ、以下のa)、b) いずれかの方法で行うこと。
 - a) 本剤の投与量が90mg未満の場合5%ブドウ糖注射液250mLで希釈する
 - b) 本剤の投与量が90mg以上の場合5%ブドウ糖注射液500mLで希釈する

急速な投与により infusion reaction 発現の危険性が高くなるおそれがあるため、急速静脈内投与又は希釈しない溶液での投与は行わないこと。
- 3) 他の薬剤等との配合又は同じ静注ラインでの同時注入は避けること。
- 4) 副作用により、本剤を休薬、減量、中止する場合には、以下の基準を考慮すること。なお、減量を行った場合は、有害事象が軽快しても減量前の投与量に戻さないこと。

用量調節基準 (卵巣癌)

<手足症候群>

| <u>Grade</u> | <u>用量の変更</u> |
|---------------------------------------|--|
| <u>1 (日常の活動を妨げない軽度の紅斑、腫脹又は落屑)</u> | <u>患者が以前にGrade 3又は4の本事象を経験していない場合は投与を継続する。以前にGrade 3又は4の本事象を経験している場合は、最長2週間投与を延期し、投与再開時には用量を25%減量す</u> |

| | |
|--|--|
| | る。 |
| <u>2</u> (正常な身体活動を妨げるが、不可能にはしない程度の紅斑、落屑又は腫脹。直径が2cm未満の小さな水疱又は潰瘍) | Grade 0～1に軽快するまで最長2週間投与を延期する。2週間たっても軽快しない場合は、用量を25%減量の上、投与を再開する。2週間以内に軽快し、以前にGrade 3又は4の本事象を経験していない場合は、投与を再開する。以前にGrade 3又は4の本事象を経験している場合は、用量を25%減量の上、投与を再開する。 |
| <u>3</u> (歩行又は正常な日常活動を妨げる程度の水疱、潰瘍又は腫脹。普段の衣服を着ることができない。) | Grade 0に回復するまで最長2週間投与を延期する。2週間たってもGrade 0～2に軽快しない場合は、本剤の投与を中止する。2週間以内に軽快した場合は、用量を25%減量の上、投与を再開する。 |
| <u>4</u> (感染性合併症の原因となるびまん性又は局所性の進行、あるいは寝たきり状態又は入院) | Grade 0に回復するまで最長2週間投与を延期する。2週間たってもGrade 0～2に軽快しない場合は、本剤の投与を中止する。2週間以内に軽快した場合は、用量を25%減量の上、投与を再開する。 |

<口内炎>

| Grade | 用量の変更 |
|---------------------------------------|--|
| <u>1</u> (痛みのない潰瘍、紅斑又は軽度の痛み) | 患者が以前にGrade 3又は4の本事象を経験していない場合は投与を継続する。以前にGrade 3又は4の本事象を経験している場合は、最長2週間投与を延期し、投与再開時には用量を25%減量する。 |
| <u>2</u> (痛みのある紅斑、浮腫又は潰瘍。食事はできる。) | Grade 0～1に軽快するまで最長2週間投与を延期する。2週間たっても軽快しない場合は、用量を25%減量の上、投与を再開する。2週間以内に軽快し、以前にGrade 3又は4の本事象を経験していない場合は、投与を再開する。以前にGrade 3又は4の本事象を経験している場合は、用量を25%減量の上、投与を再開する。 |
| <u>3</u> (痛みのある紅斑、浮腫又は潰瘍。食事ができない。) | Grade 0に回復するまで最長2週間投与を延期する。2週間たってもGrade 0～2に軽快しない場合は、本剤の投与を中止する。2週間以内に軽快した場合は、用量を25%減量の上、投与を再開する。 |
| <u>4</u> (経静脈又は経管栄養を必要とする。) | Grade 0に回復するまで最長2週間投与を延期する。2週間たってもGrade 0～2に軽快しない場合は、本剤の投与を中止する。2週間以内に軽快した場合は、用量を25%減量の上、投与を再開する。 |

<骨髄抑制>

| Grade | 好中球(μL) | 血小板(μL) | 用量の変更 |
|----------|------------------------------------|---------------------------------------|---|
| <u>1</u> | <u>1,500 以上</u> <u>2,000 未満</u> | <u>75,000 以上</u> <u>150,000 未満</u> | 投与を継続する。 |
| <u>2</u> | <u>1,000 以上</u> <u>1,500 未満</u> | <u>50,000 以上</u> <u>75,000 未満</u> | 好中球 1,500/μL 以上、血小板 75,000/μL 以上になるまで投与を延期する。 |
| <u>3</u> | <u>500 以上</u> <u>1,000 未満</u> | <u>25,000 以上</u> <u>50,000 未満</u> | 好中球 1,500/μL 以上、血小板 75,000/μL 以上になるまで投与を延期する。 |
| <u>4</u> | <u>500 未満</u> | <u>25,000 未満</u> | 好中球 1,500/μL 以上、血小板 75,000/μL 以上になるま |

| | | | |
|--|--|--|---|
| | | | で投与を延期する。持続性の好中球数減少（好中球 500/ μ L 未満が 7 日以上継続するか、本剤投与後 22 日目までに軽快しない場合）又は血小板 25,000/ μ L 未満が認められた場合には、投与再開時、サイトカイン（G-CSF 等）を併用するか、あるいは用量を 25%減量する。 |
|--|--|--|---|

<肝機能障害>

| 血清ビリルビン値 | 用量の変更 |
|---------------|---|
| 1.2~3.0 mg/dL | 用量を25%減量の上、投与を再開する。 |
| 3.0mg/dL を超える | 本剤との因果関係が否定できない場合、本剤の投与を中止する。本剤との因果関係が否定される場合、用量を50%減量の上、投与を再開する。 |

<その他の副作用>

重度の副作用（Grade 3以上）が発現した場合、Grade 0~2に軽快するまで最大2週間延期し、用量を25%減量する。

用量調節基準（エイズ関連カポジ肉腫）

<手足症候群>

| Grade | 用量の変更 |
|---|--|
| 1 （日常の活動を妨げない軽度の紅斑、腫脹又は落屑） | 患者が以前にGrade 3又は4の本事象を経験していない場合は投与を継続する。以前にGrade 3又は4の本事象を経験している場合は、最長2週間投与を延期し、投与再開時には用量を25%減量する。 |
| 2 （正常な身体活動を妨げるが、不可能にはしない程度の紅斑、落屑又は腫脹。直径が2cm未満の小さな水疱又は潰瘍） | Grade 0~1に軽快するまで最長2週間投与を延期する。2週間たっても軽快しない場合は、本剤の投与を中止する。2週間以内に軽快し、以前にGrade 3又は4の本事象を経験していない場合は、投与を再開する。以前にGrade 3又は4の本事象を経験している場合は、用量を25%減量の上、投与を再開する。 |
| 3 （歩行又は正常な日常活動を妨げる程度の水疱、潰瘍又は腫脹。普段の衣服を着ることができない。） | Grade 0~1に軽快するまで最長2週間投与を延期する。2週間たっても軽快しない場合は、本剤の投与を中止する。2週間以内に軽快した場合は、用量を25%減量の上、投与を再開する。 |
| 4 （感染性合併症の原因となるびまん性又は局所性の進行、あるいは寝たきり状態又は入院） | Grade 0~1に軽快するまで最長2週間投与を延期する。2週間たっても軽快しない場合は、本剤の投与を中止する。2週間以内に軽快した場合は、用量を25%減量の上、投与を再開する。 |

<口内炎>

| Grade | 用量の変更 |
|--------------------------|--|
| 1 （痛みのない潰瘍、紅斑又は軽度の痛み） | 患者が以前に Grade 3 又は 4 の本事象を経験していない場合は投与を継続する。以前に Grade 3 又は 4 の本事象を経験している場合は、最長 2 週間投与を延期し、投与再開時には用量を 25%減量する。 |
| 2 （痛みのある紅斑、浮 | Grade 0~1 に軽快するまで最長 2 週間投与を延期する。2 週間たっても軽快しない場合は、本剤の投与を中止する。2 週間以内に軽快 |

| | |
|--------------------------------|---|
| 腫又は潰瘍。食事はできる。) | し、以前に Grade 3 又は 4 の本事象を経験していない場合は、投与を再開する。以前に Grade 3 又は 4 の本事象を経験している場合は、用量を 25%減量の上、投与を再開する。 |
| 3 (痛みのある紅斑、浮腫又は潰瘍。食事ができない。) | Grade 0～1 に軽快するまで最長 2 週間投与を延期する。2 週間たっても軽快しない場合は、本剤の投与を中止する。2 週間以内に軽快した場合は、用量を 25%減量の上、投与を再開する。 |
| 4 (経静脈又は経管栄養を必要とする。) | Grade 0～1 に軽快するまで最長 2 週間投与を延期する。2 週間たっても軽快しない場合は、本剤の投与を中止する。2 週間以内に軽快した場合は、用量を 25%減量の上、投与を再開する。 |

<骨髄抑制>

| Grade | 好中球(/ μ L) | 血小板(/ μ L) | 用量の変更 |
|-------|----------------------|-------------------------|---|
| 1 | 1,500 以上 2,000 未満 | 75,000 以上 150,000 未満 | 投与を継続する。 |
| 2 | 1,000 以上 1,500 未満 | 50,000 以上 75,000 未満 | 好中球 1,500/ μ L 以上、血小板 75,000/ μ L 以上になるまで投与を延期する。 |
| 3 | 500 以上 1,000 未満 | 25,000 以上 50,000 未満 | 好中球 1,500/ μ L 以上、血小板 75,000/ μ L 以上になるまで投与を延期する。 |
| 4 | 500 未満 | 25,000 未満 | 好中球 1,500/ μ L 以上、血小板 75,000/ μ L 以上になるまで投与を延期する。投与再開時には、サイトカイン (G-CSF 等) を併用するか、あるいは用量を 25%減量する。 |

<肝機能障害>

肝機能障害のある患者に対する本剤の治療経験は限られている。従来のドキソルビシン塩酸塩製剤での経験に基づき、血清ビリルビン値が次のように上昇した場合は、本剤を減量することが望ましい。

- ・血清ビリルビン値が1.2～3.0mg/dLの場合は、通常量の1/2
- ・血清ビリルビン値が 3.0mg/dL を超える場合は、通常量の 1/4