

- ・ ラットに本剤又はドキソルビシン塩酸塩 1.0mg/kg を単回静脈内投与時の組織内 DXR 濃度を検討した結果、組織内 DXR の最高濃度は、脾臓、骨髄及び十二指腸を除き本剤の方がドキソルビシン塩酸塩よりも低値であった。活性代謝物である doxorubicinol は主に肝臓、心臓及び腎臓から検出されたが、血漿中には認められなかった。
- ・ ラットに本剤又はドキソルビシン塩酸塩 1.0mg/kg を単回静脈内投与時の DXR の尿中排泄率は各々2.8%、8.4%であった。糞中には DXR は検出されなかったが、これは DXR が消化管内で分解されたためと考察されている。

(iii) 毒性に関する資料

- ・ 毒性試験成績としては、組成の異なる DOXIL-2 及び DOXIL-3 (申請予定製剤:本剤) を用いた試験成績が提出されている (組成については、(ii) 薬理作用の項、第 1 項目、参照)。
- ・ 単回投与毒性試験は、ラット及びイヌで、いずれも静脈内投与で行われた。
- ・ ラット単回静脈内投与試験 (LTI 30-92-11) では、雄のみに DOXIL-2 が 0、4、8、12mg/kg 静脈内投与された。4mg/kg 群の 1/10 例、8mg/kg 群の 1/10 例が採血時の麻酔中に死亡したが、死亡するまでに異常は認められず、麻酔薬投与関連性の合併症による死亡と判断された。8mg/kg 群の 1/10 例、12mg/kg 群の 4/10 例が DOXIL-2 投与による一般状態悪化により死亡した。すべての投薬群で尾及び足蹠の傷害、陰茎及び陰囊の腫脹及び炎症、粗毛、脱毛、活動性低下、亀背、呼吸窮迫、体重減少が認められ、血液学的検査において 12mg/kg 群で赤血球、ヘモグロビン減少が、8mg/kg 以上の群で単球、ヘマトクリットの減少、すべての投薬群で白血球、リンパ球の減少が認められた。血液化学的検査において 12mg/kg 群で総ビリルビンの減少、8mg/kg 以上の群でアルブミンの減少、BUN、グルコースの増加、全ての投薬群で Al-P の減少、グロブリン、コレステロール、Cl の増加が認められた。剖検は実施されておらず、概略の致死量は 8mg/kg と判断されている。
- ・ イヌ単回静脈内投与試験 (LTI 30-92-13) では、DOXIL-2 が 0、1.5、1.8、2.1mg/kg 静脈内投与された。2.1mg/kg 群の雌 1/3 例で投与部位病変、全身状態悪化が認められ切迫殺された。これは、被験物質が血管外に漏出し、ドキソルビシンの刺激性により投与部位に障害が発現し、その二次的な全身状態の悪化による結果と判断されている。全ての投薬群で糞便の異常、脱毛、活動性低下、四肢及び耳の皮膚発赤、皮膚損傷が認められ、1.8mg/kg 以上の群の雌雄で摂餌量の減少が認められた。血液学的検査において 1.8mg/kg 以上の群の雌で赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリットの減少、全

での投薬群の雌で白血球の減少、全ての投薬群でリンパ球の減少が認められた。血液化学的検査において 1.8mg/kg 以上の群の雌で総タンパク、アルブミン、カルシウムの減少が認められ、尿検査において 1.8mg/kg 以上の群の雌でタンパクの増加、赤血球沈渣が認められた。剖検は実施されておらず、概略の致死量は雄 2.1mg/kg 超、雌 2.1mg/kg と判断されている。

- ・ 反復投与毒性試験は、ラット及びイヌで、いずれも静脈内投与で行われた。
- ・ ラット反復静脈内投与試験 (LTI 30-93-08) では、生理食塩水、リポソーム対照、DXR 1.0mg/kg、本剤 0.25、1.0、1.5mg/kg の 6 群で 3 日おきに 13 回静脈内投与したのち剖検するとともに、4 週間の休薬群も設けて実施された。DXR 1.0mg/kg 群の雄 2/15 例が休薬期間中に死亡し、大腿骨の骨髄抑制、精巣及び精巣上体の精子数減少、心臓の心筋細胞の空胞化及び変性、腎臓の慢性の進行性腎症が認められた。本剤 1.5mg/kg 群の雌 1/15 例が採血時の事故により死亡した。本剤 1.0mg/kg 群の雌 1/15 例、本剤 1.5mg/kg 群の雄 7/15 例、雌 1/15 例が皮膚障害に起因した全身状態の悪化により切迫殺され、大腿骨の骨髄抑制、注射部位の出血及び急性炎症、皮膚の多巣性潰瘍及び急性炎症、胸腺のびまん性リンパ球枯渇が認められた。切迫殺例が多発したことから、本剤 1.5mg/kg 群は 8 回目を最後に投薬を中止し、死亡・切迫殺されなかった動物雄 4/8 例、雌 6/13 例が 27~28 日目に採血・部検され、残りの動物は休薬群とされた。本剤 1.0mg/kg 以上の群で皮膚病変、脱毛、粗毛、接触過敏、亀背、陰茎突出 (雄のみ) が、全ての本剤群と DXR 1.0mg/kg 群で痂皮が認められ、本剤 1.0mg/kg 以上の群及び DXR 1.0mg/kg 群の雄で体重増加量の減少、本剤 1.0mg/kg 以上の群及び DXR 1.0mg/kg 群で摂餌量の減少が認められた。血液学的検査においては、本剤 1.0mg/kg 以上の群及び DXR 1.0mg/kg 群で赤血球、白血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、リンパ球の減少が、本剤 1.0mg/kg 以上の群及び DXR 1.0mg/kg 群の雄で血小板の増加が認められた。剖検所見は DXR 1.0mg/kg 群、本剤 1.0mg/kg 群で胸腺の小型化、DXR 1.0mg/kg 群の雄、本剤 1.0mg/kg 群の雄で精巣の小型化、ほぼ全ての本剤群で皮膚の痂皮、潰瘍等が、本剤 1.0mg/kg 群で脱毛が認められ、本剤 1.5mg/kg 群の計画殺動物で、皮膚に痂皮、脱毛、皮下浮腫、鼻に鼻汁排出、眼脂、精巣の小型化、子宮内腔の流出物などが認められた。病理組織学的検査で DXR 1.0mg/kg 群で腎症が、DXR 1.0mg/kg 群及び本剤 1.0mg/kg 群で胸腺のリンパ球枯渇、本剤 1.0mg/kg 群の雄で精巣及び精巣上体の精子数減少が、本剤 0.25、1.0mg/kg 群で皮膚の炎症、潰瘍が、DXR 1.0mg/kg 群及び本剤 0.25、1.0mg/kg 群で胸骨、大腿骨、脊椎椎骨のいずれかで骨髄抑制が認められた。これらの所見は 4 週間の休薬でも完全には回復しなかった。休薬後の病理組織学的検査において新たに腎症、精巣及び精巣上体における精子数減少、心筋の変性・空胞化、脊椎等の軸索変性が認められたが、腎症、心筋の変性・空

胞化は DXR と比べて本剤群の重症度は軽微であること、精巣及び精巣上体における精子数減少、脊髄等の軸索変性は DXR と比べて本剤群の重症度は同程度であった。以上のことから、本試験で認められた所見は、皮膚障害を除いて DXR と本剤群と比較すると同程度か本剤群が軽度であると考えられた。無毒性量は 0.25mg/kg 未満と判断されている。

- ・ イヌ反復静脈内投与試験 (LTI 30-94-07) では、生理食塩水、リポソーム対照、DXR 1.0mg/kg、本剤 0.25、0.75、1.0mg/kg を各々21日おきに10回静脈内投与とされた。本剤 0.75mg/kg 以上の群で脱毛、紅斑、潰瘍、本剤 1.0mg/kg 群の雄で趾間嚢胞、本剤 0.75mg/kg 以上の群の雌で体重増加量の減少傾向、本剤 0.75mg/kg 以上の群で摂餌量の減少傾向が認められた。リポソーム対照群及び全ての本剤群で耳介、粘膜又は歯肉の蒼白化が認められた。また、本剤 0.25mg/kg 群の雄 1 匹が活動性低下、一時的な摂餌の停止等が認められたが、柔らかい餌を与え、生理食塩水を皮下投与することで回復した。また、本剤 0.75mg/kg 群の雄 1 匹が活動性低下、側臥、流涎、赤色物（血液）、強直性間代性発作が認められたためジアゼパム投与を行ったところ、摂餌、飲水を行うようになった。この 2 個体については、本剤の影響ではないと考えられている。全ての本剤群と DXR 1.0mg/kg 群の雄で精巣重量の減少が認められた。また、本剤 0.75mg/kg 群の雌及び 1.0mg/kg 群の雄で副腎重量の増加が認められたが、皮膚損傷に伴うストレスによるものと考えられ、病理組織学的所見も認められなかった。剖検所見において本剤 0.75mg/kg 以上の群で皮膚の脱毛、変色が認められ、病理組織学的検査において全ての本剤群と DXR 1.0mg/kg 群の雄で精巣の精細管変性、精巣上体の精子未形成、DXR 1.0mg/kg 群の雌雄で心筋の空胞変性が認められた。本剤群で皮膚障害、体重増加量及び摂餌量の減少傾向、並びに副腎重量増加が認められた。体重増加量及び摂餌量の減少傾向、並びに副腎重量増加は、DXR 投与群には認められていないが、いずれの所見も皮膚障害の結果として生じた二次的な所見であり、本剤の直接作用によるものではないと考えられている。病理組織学的検査で DXR 群で心臓で心筋空胞変性並びに大腿骨及び肋骨で骨髄抑制が認められたのに対し、本剤群では心臓及び骨髄に対して毒性学的影響が認められなかったことから、心臓及び骨髄に対する毒性学的影響が弱いことが示唆された。無毒性量は 0.25mg/kg 未満と判断されている。
- ・ 局所刺激性試験 (LTI 30-93-03) は、雄ウサギの左右耳介に単回静脈内投与を行い、生理食塩水群（左右とも生理食塩水）、DXR 群（右：0.2mg、左：2.0mg）、本剤低用量群（右：0.2mg、左：リポソーム対照）、本剤高用量群（右：2.0mg、左：リポソーム対照）の 4 群にて実施された。極めて軽微な紅斑及び輪郭明瞭な紅斑が生理食塩水群を含めた全ての群で認められ、病理組織学的検査で投与部位の浮腫、出血、好中球

浸潤、リンパ球浸潤、壊死、血栓、表皮の潰瘍が生理食塩水群を含めたほぼ全ての群で認められた。これらの変化は注射手技によるものであると考えられ、本剤の関連性はないと考えられた。よって、本剤の単回静脈内投与時の忍容性は良好と推察されている。

- ・ 生殖毒性試験として、ラット器官形成期投与試験、ウサギ器官形成期投与試験が実施された。雄の授胎能に対する影響、出生後の影響について検討した試験は実施されていない。雄の授胎能について、ラット反復静脈内投与試験において精巣に対する影響が認められていること、DXR は授胎能に対する影響が認められていることから、男性患者に対する注意喚起を行っている。また、出生後の影響について、ラット器官形成期投与試験で母動物及び胚・胎児に対する毒性が示唆されたこと、乳汁移行に関する試験は実施されていないことから、妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと、授乳婦は授乳を中止させることが注意喚起されている。
- ・ ラット器官形成期投与試験 (LTI 30-94-13) は、生理食塩水、リポソーム対照、DXR 0.2、0.4mg/kg/day、本剤 0.1、0.5、1.0mg/kg の静脈内投与により実施された。母動物において、リポソーム対照群、DXR 投与群、本剤 0.1、1.0mg/kg 群で脱毛、DXR 投与群、本剤 1.0mg/kg 群で体重増加量の減少、DXR 投与群、本剤 0.5、1.0mg/kg 群で摂餌量減少が認められ、本剤 1.0mg/kg 群で腹腔内に外因性の凝血塊と思われる暗赤色の半固形物質が認められた。胎児において、本剤 1.0mg/kg 群で同腹児数の減少、胚吸収率の増加、生存胎児体重の減少、化骨遅延が認められた。母動物の無毒性量は 0.1mg/kg、胎児の無毒性量は 0.5mg/kg と判断されている。
- ・ ウサギ器官形成期投与試験 (LTI 30-94-06) は本剤 0、0.5、1.5、2.5mg/kg の静脈内投与により実施された。母動物において 1.5mg/kg 群の 1/5 例が死亡し、ケージ皿に赤色分泌物が、剖検により胃に暗赤色の斑状領域が認められた。2.5mg/kg 群の 3/5 例が死亡、1 例に死亡前に正向反射消失、自発運動低下、剖検により肝臓退色、胃に斑状粘膜と暗赤色の液体充満、心筋菲薄、肺に退色、2 例にケージ皿に赤色物が認められ自己融解のため剖検所見は認められなかった。0.5mg/kg 群の 5/5 例全てが流産したため、流産の原因を調べるため切迫殺された。いずれの死亡・切迫殺例について、本剤投与により母体の状態が悪化し、流産などの所見が認められたと判断されている。全ての薬剤群で体重増加量の減少、摂餌量減少が認められた。胎児において、0.5mg/kg 群は母動物を全て切迫殺したため評価ができず、1.5、2.5mg/kg 群は全ての胎児が吸収胚となったため、本剤はウサギに対して胎児毒性、墮胎作用があることが示唆された。母動物の無毒性量は 0.5mg/kg 未満、胎児の無毒性量は評価不能と判断された。

- ・ 本剤の遺伝毒性に関して、原薬である DXR が DNA 付加物を形成し、DNA 鎖切断を起こし、染色体異常及び遺伝子突然変異を誘発することが既に知られていることから、本剤のリポソーム部分について遺伝毒性の有無を確かめるため、細菌を用いた復帰突然変異試験、マウス小核試験、マウスリンフォーマ TK 試験、染色体異常試験が実施された。結果は、いずれの試験においても陰性であり、遺伝毒性は認められていない。
- ・ 機構は、ラット及びビヌの反復静脈内投与試験で、DXR と比べて本剤で皮膚障害が強く認められた理由について事前評価依頼者に説明を求めたところ、事前評価依頼者は、以下の通り回答した。

リポソームへの封入の有無に関わらず、静脈内投与された DXR は皮膚障害を惹起し、その損傷した組織を修復するために血管新生が起きるとともに、血管透過性が上昇する。しかし、リポソーム化した本剤は DXR 単独より皮膚への移行性が高く、かつ損傷皮膚に対してその傾向がより高まる。このため、皮膚炎症部位において本剤から持続的に DXR が放出されるため、皮膚障害が強く発現したものと推察している。

機構は、皮膚障害が DXR と比べて本剤でより強く発現することが、臨床投与において問題とならないかという点について事前評価依頼者に説明を求めたところ、事前評価依頼者は、以下の通り回答した。

本剤は DXR と異なることを明示した上で、本剤を DXR 製剤の代替として使用しないこと、同様の用法・用量で投与しないことを注意喚起している。また、本剤では DXR 製剤で認められていない手足症候群が認められていることから、皮膚障害が認められた際の処置として用量変更ガイドラインを設け、注意喚起を行っている。

以上のとおり、DXR をリポソーム化した本剤の毒性試験において、DXR に比べ質的に新たな毒性所見が認められていないものの、DXR に比して新たに皮膚での毒性が増強されること、また、本剤が皮膚以外の臓器でも DXR と比べ高濃度に分布することも考えられることから、機構は、DXR にて認められている毒性に加え新たな毒性が問題となる可能性が否定できないと考える。したがって本剤の毒性試験において、DXR に比べ質的に新たな毒性所見が認められていないことから、臨床投与にあたっては、DXR の毒性と共に、本剤が高濃度に分布する臓器において、十分な注意が必要と考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学に関する資料

- ・ 臨床薬物動態の資料として、卵巣癌を含む固形癌患者（AIDS-KS 患者は含まれない）を対象とした国内第 I 相試験成績、海外各種固形癌患者（AIDS-KS、卵巣癌、非小細胞肺癌、原発性肝癌、乳癌、前立腺癌）を対象とした臨床試験の薬物動態データ並び

に母集団薬物動態解析結果が提出された。

- 国内第 I 相試験 (JNS002-JPN-01 試験) において、固形癌患者 15 例 (男性 5 例、女性 10 例) を対象に、本剤 30、40、50mg/m² を 4 週間隔、約 1mg/min の投与速度で点滴静注時の DXR、doxorubicinol の血漿中薬物動態が検討された。薬物動態パラメータは下表の通りであり、DXR の血漿中薬物動態パラメータは、30~50mg/m² の用量範囲において用量相関性を認め、クリアランス (CL)、中枢コンパートメントの分布容積 (V_c) 及び t_{1/2} は用量にかかわらずほぼ一定であり、DXR の血漿中薬物動態は 30~50mg/m² の用量範囲において線形であると考えられた。また、投与サイクル間における血漿中 DXR の蓄積性は認められなかった。また、DXR の血漿中薬物動態に性別及び癌腫 (卵巣癌とその他の癌腫) による違いはないものと考えられた。血漿中 doxorubicinol 濃度については、個人間変動が大きく、用量間においても一定の傾向は認められなかった。2 サイクル目以降ではほとんどが定量下限未満であり、4 週間隔の投与において、いずれの用量においても蓄積性は認められなかった。

本剤 30、40 及び 50mg/m² を点滴静注した際の血漿中 DXR の薬物動態パラメータ

	男性患者 (n=5)	女性患者 (n=10)
C _{max} (µg/mL) *	25.979±3.829	26.489±2.491
AUC (µg · hr/mL) *	3178.2±704.9	3627.8±961.4
t _{1/2} (hr)	84.90±19.32	94.34±23.41
CL (mL/hr)	23.10±6.90	17.78±5.02
V _c (L)	2.716±0.466	2.296±0.223
V _c (L/m ²)	1.557±0.209	1.516±0.139

*投与量 40mg/m² として標準化

(平均値±標準偏差)

	卵巣癌患者 (n=6)	その他の固形癌患者 (n=9)
C _{max} (µg/mL) *	26.100±1.717	26.465±3.538
AUC (µg · hr/mL) *	3435.8±1179.7	3506.0±737.6
t _{1/2} (hr)	90.58±30.18	91.60±16.45
CL (mL/hr)	18.84±6.30	20.04±6.20
V _c (L)	2.274±0.221	2.544±0.418
V _c (L/m ²)	1.532±0.100	1.528±0.195

*投与量 40mg/m² として標準化

(平均値±標準偏差)

- 海外第 I 相試験 (30-14 試験) において、AIDS-KS 患者を対象に本剤 10 又は 20mg/m² を 30 分間かけて点滴静注時の DXR の血漿中薬物動態が検討された。薬物動態パラメータは下表の通りであり、DXR の血漿中薬物動態は線形性を示した。

	10mg/m ²	20mg/m ²
C _{max} (µg/mL)	4.12±0.215	8.34±0.49
CL (L/hr/m ²)	0.056±0.01	0.041±0.004
V _{ss} (L/m ²)	2.83±0.145	2.72±0.120
AUC (µg · hr/mL)	277±32.9	590±58.7
t _{1/2α} (hr)	4.7±1.1	5.2±1.4
t _{1/2β} (hr)	52.3±5.6	55.0±4.8

n=23 (平均値±標準誤差)

- ・ 海外において各種固形癌患者（AIDS-KS、卵巣癌、非小細胞肺癌、原発性肝癌、乳癌、前立腺癌）を対象に実施された臨床試験 10 試験 120 例（男性 81 例、女性 39 例）について母集団薬物動態解析を実施した結果、本剤の薬物動態は 10～60mg/m² の用量範囲において非線形性を示した。
- ・ 機構は、薬物動態の民族差に関して、国内試験では本剤 30～50mg/m² の用量範囲において DXR の血漿中薬物動態は線形性を示したが、海外試験では 10～60mg/m² の用量範囲において DXR の血漿中薬物動態は非線形性を示したとされていることから、本剤の薬物動態の民族差についての見解を事前評価依頼者に求めたところ、事前評価依頼者は、以下の通り回答した。

国内第 I 相試験（JNS002-JPN-01 試験）と海外第 II 相試験（30-22 試験）における卵巣癌患者の薬物動態を比較すると、国内試験における血漿中 DXR の薬物動態パラメータは海外試験における個人間変動の範囲内であり、卵巣癌患者同士の比較においては、本剤の薬物動態の民族差はないものと考えられた。また、30mg/m² 以上の用量で得られた海外試験（68 症例）の薬物動態データの再解析を実施したところ、本剤 30～60mg/m² の血漿中薬物動態は線形性であることが示されている。この結果は、国内試験成績と同様の結果であった。

国内試験（JNS002-JPN-01 試験）と海外試験（30-22 試験）の卵巣癌患者における DXR の血漿中薬物動態パラメータの比較

	国内 (n=6)	海外 (n=8)
C _{max} (µg/mL)	32.625±2.146	30.368±6.356
AUC (µg · hr/mL)	4294.8±1437.1	4205.5±1927.1
t _{1/2} (hr)	90.58±30.18	93.31±32.34
CL (mL/hr/m ²)	12.87±4.76	14.87±8.13
V _c (L/m ²)	1.532±0.100	1.698±0.329

- ・ 機構は、卵巣癌（1回用量 30mg/m² 以上）と AIDS-KS（1回用量 10～20mg/m²）では用量が異なっているが、海外における母集団薬物動態解析の結果から 10～20mg/m² と 30～60mg/m² それぞれの用量範囲で線形性が示されてことから、国内患者の薬物動態データは得られていないものの、AIDS-KS 患者における薬物動態についても外国人と大きく異なることを示唆するデータは得られていないと考える。よって、本邦

において海外と同様の用量設定とすることについては、薬物動態学的には特段の問題はないものと判断した。

(ii) 有効性及び安全性試験成績に関する資料

機構は主に以下の検討を行った。なお、実施された臨床試験では DOXIL-1~3 のいずれかが用いられているが、各試験においてどの製剤が使用されたかについて事前評価依頼者が把握出来ていないため、本項においては DOXIL-1~3 を総称して本剤と記載した。

(1) 提出された試験成績について

- ・ 機構は、AIDS-KS 患者を対象に実施した臨床試験は 11 試験であるにも関わらず、事前評価資料として 4 試験の報告書 (30-03 試験中間報告書、30-05 試験報告書、30-12 試験中間報告書、30-14 試験報告書) のみ提出されたことから、AIDS-KS を対象とした試験の成績を全て提出するよう事前評価依頼者に求め、以下の試験成績が提出された。

試験の種類	試験番号	資料区分		目的	試験デザイン	対象	用法用量	主な結果
		有効性	安全性					
第 I 相試験	30-05		○	本剤の薬物動態を DXR と比較。投与量と忍容性の関係の評価	ランダム化、単回投与、クロスオーバー	AIDS-KS 患者 18 例	本剤又は DXR を 10、20 又 40mg/m ² 単回投与	有害事象発現割合：本剤 94.1% (16/17 例) vs. DXR 87.5% (14/16 例)
	30-14		○	本剤の投与量と薬物動態の関係の検討	ランダム化、クロスオーバー	AIDS-KS 患者 43 例	10 及び 20mg/m ² 、1 回又は 2 回投与	有害事象発現割合 74.4% (32/43 例)
臨床薬理試験	30-21			本剤の高累積投与量による心筋への影響の評価。DXR との比較	既存の病理標本を対照とした盲検下評価	本剤累積投与量 400mg/m ² 超の AIDS-KS 患者 10 例。本剤投与患者と同程度の累積 DXR 投与量の患者 10 例		平均累積 DXR 投与量:本剤群 628.1 ± 141.91mg/m ² vs. DXR 群 563.8 ± 66.25mg/m ² 、Billingham score:本剤群 0.5±0.55 vs. DXR 群 2.4±0.70 (調整後 1.8±0.78)
第 II / III 相試験	30-03 (19■■年■■月■■日付中間報告書)	○	○	本剤の有効性と安全性の評価	非盲検、用量漸増、多施設共同	AIDS-KS 患者 247 例、非 AIDS-KS 患者 1 例	本剤 10、20 又は 40mg/m ² 、2 週毎投与	103/247 例 (41.7%) で少なくとも 1 回の用量調整 [有害事象 42 例 (17.0%)、治療効果不十分 41 例 (16.6%)]、最良治療効果：CR 15/238 例 (6.3%)、PR177/238 例 (74.4%)、治療効果発現までの平均期間 39.6±44.17 日。239/245 例 (97.6%) に有害事象発現。
第 III 相試験	30-10	○	○	ABV 療法との比較	ランダム化、並行群間比較、多施設共同	中等度から重度の AIDS-KS 患者 258 例 (本剤 133 例、ABV125 例)	本剤；20mg/m ² 、ABV；DXR 20mg/m ² 、BLEO10U/m ² 及び VCR1.0mg、2 週毎投与、6 サイクル	奏効割合 (CR+PR):本剤群 46.2% (61/132 例)、ABV 群 25.6% (31/121 例)、有害事象発現割合 98.5% (131/133 例) vs. 97.6% (122/125 例)

試験の種類	試験番号	資料区分		目的	試験デザイン	対象	用法用量	主な結果
		有効性	安全性					
	30-11	○	○	BV療法との比較	ランダム化、並行群間比較、多施設共同	中等度から重度のAIDS-KS患者 241例 (本剤 121例、BV120例)	本剤 ; 20mg/m ² 、BV ; BLEO15U (mg) /m ² 及び VCR1.4mg/m ² 、3週毎投与、6サイクル	奏効割合(CR+PR):本剤群 58.7% (71/121例)、BV群 23.3% (28/120例)、有害事象発現割合 96.7% (117/121例) vs. 95.8% (115/120例)
	30-12	○	○	抗癌剤多剤併用全身化学療法による前治療において難治性であったAIDS-KS患者での有効性及び安全性の評価	非盲検、多施設共同	中間報告書:137例、追加報告書:難治性患者 77例、最終安全性報告書:892例	20mg/m ² 、3週毎投与、20サイクルまで	指標病変部位評価奏効割合(CR+PR) 61.8% (84/136例)、難治性患者 48% (20/42例)、DXR 前治療歴ありの患者 52% (12/23例)、有害事象発現割合 96.4% (857/889例)
	30-24		○	本剤の他の臨床試験の被験者へ本剤の長期投与を可能とする。	非盲検、多施設共同	過去4ヵ月以内に本剤の他の臨床試験に参加したAIDS-KS患者 94例	20mg/m ² 、3週毎投与、20サイクルまで	有害事象発現割合 91.5% (86/94例)
	30-25		○	本剤以外の治療選択肢がないAIDS-KS患者又は本剤の他の臨床試験の被験者へ本剤の投与を可能とする。	非盲検、多施設共同	他の治療に治療抵抗性・不耐容あるいは本剤の他の臨床試験に参加したAIDS-KS患者 635例	20mg/m ² 、3週毎投与、20サイクルまで	奏効割合(CR+PR) 16.4% (104/635例)、評価可能例では 17.7% (104/586例)、有害事象発現割合 43.4%(255/588例)
	30-26		○	本剤以外の治療選択肢がないAIDS-KS患者へ本剤の投与を可能とする。	非盲検、多施設共同	他に治療法がないAIDS-KS患者 67例	20mg/m ² 、3週毎投与、20サイクルまで	有害事象発現割合 85.1% (57/67例)
第IV相試験	30-38B	○	○	本剤による臨床上の利益、本剤のAIDS-KS病変に対する治療効果及び安全性を評価	二重盲検、ランダム化、多施設共同	AIDS-KS患者 80例	本剤 ; 20mg/m ² 、2週毎投与、6サイクル。DaunoXome ; 40mg/m ² 、2週毎投与、6サイクル	Clinical benefit: 本剤群 80.0% (48/60例) vs. DaunoXome 63.2% (12/19例)、奏効割合(CR+PR) 55.0% (33/60例) vs. 31.6% (6/19例)、有害事象発現割合 91.7% (55/60例) vs. 89.5% (17/19例)

- ・ 機構は、本剤の有効性の根拠資料について、事前評価依頼者に説明を求めた。事前評価依頼者は、以下のように回答した。

有効性は、海外第II/III相試験である30-03試験と、第III相試験の3試験(30-10試験、30-11試験及び30-12試験)及び30-38B試験の成績により検証されていると考える。30-12試験では、全被験者の有効性成績に加え、抗癌剤多剤併用全身化学療法での前治療において難治性であった被験者での有効性成績も示した(30-12試験追加報告書)。30-10試験ではAIDS-KS患者における抗癌剤全身化学療法において標準療法とされるドキソルピシン(DXR)、ブレオマイシン(BLEO)及びビンクリスチン(VCR)併用療法を対照とした比較試験の成績、30-11試験ではBLEO及びVCR併用療法を対照とした比較試験の成績、30-38B試験では海外でAIDS-KSの承認を有するDaunoXome(国内未承認)を対照とした比較試験の成績を示した。なお、第III相

試験のうち、長期投与試験である 30-24 試験及び人道的配慮により実施した 30-26 試験では、有効性評価は実施されていない。安全性は、各臨床試験における有害事象の発現状況と臨床検査の情報に加えて、30-21 試験における生検で得られた心筋標本の病理組織学的評価による本剤の心筋への影響から評価可能と考える。

- ・ 機構は、提出された申請資料では、海外の主要試験の一つである 30-03 試験成績が、中間試験成績であったため、事前評価依頼者に最終報告書の提出を求めた。事前評価依頼者は、提出した中間成績以外は最終報告書等の 30-03 試験に関連する報告書は作成されておらず、試験も古いことから今後も作成する予定もないと回答したが、機構としては、後述のとおり、本剤の評価を行うことは可能であると判断した。

(2) 有効性について

- ・ 試験成績概略
 - **30-12 試験**：AIDS-KS 患者を対象として、本剤 (20mg/m²) を 3 週間隔で点滴静注時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として実施された。データカットオフ時に有効性評価可能であった 136 例の解析結果は、主要評価項目である治療奏効割合 (PR+CR) は 61.8% (84/136 例、95% C.I. : 54~70%、PR 61.8% < 84/136 例 >) であった。治療抵抗例 (41 例) における治療奏効割合は 65.9% (95% CI ; 51~80%、PR 65.9% < 27/41 例 >) であった。また、136 例における PR を得るまでの期間の平均値は 94.0±6.25 日、PR 持続期間平均値は 82.0±6.85 日であった。Treatment failure は 52.2% (71/136 例) で認められ、time to treatment failure (TTF) の平均値は 129 日であった。
 - **30-10 試験**：AIDS-KS 患者を対象として、本剤 (20mg/m²) と ABV (DXR+BLEO+VCR) 併用療法の有効性及び安全性の比較検討を目的としたランダム化並行群間比較試験として実施された。本剤群及び ABV 併用療法の投与例数は 133 例及び 125 例であり、奏効割合は、本剤群 46%、ABV 療法群 26% であった (p<0.001、Fisher's exact test)。6 サイクルの治療を完了した患者の割合は、本剤群が ABV 療法群の 2 倍であった (本剤投与群 68%、ABV 療法群 34%、p<0.001、Fisher's exact test)。
 - **30-11 試験**：AIDS-KS 患者を対象として、本剤 (20mg/m²) と BV (BLEO+VCR) 併用療法の有効性及び安全性の比較検討を目的としたランダム化並行群間比較試験として実施された。本剤群及び BV 療法群の投与例数は 121 例及び 120 例であり、奏効割合は、本剤群 59%、BV 療法群 23% であった。投与中止例の割合は、本剤群で 45%、BV 療法群で 69% と本剤群が少なかった。