

- ・ AIDS-KS は AIDS の病勢（CD4 陽性細胞数）とも大きく関与しており、HIV 感染症のコントロールに治療の目的も大きく影響されると考えるものの、腫瘍縮小効果が認められることは臨床的に重要と考えられることから、奏効割合を以って、評価することは妥当と考える。ただし、Highly Active Anti-Retroviral Therapy (HAART) により、現時点では HIV のコントロールは良好となっており、現時点での AIDS-KS の治療戦略としては、HAART 単独で AIDS-KS のコントロールが不十分である場合には全身的な抗腫瘍化学療法が必要とされる。こうした poor risk の患者における生存中央値は 13～16 カ月（Krown SE. et al. J. Clin. Oncol. 1997; 15: 3085-3092）であり、予後は極めて不良であると考えられるため、HAART が確立した現時点においては、本剤の審査にあたっては、生存を評価項目とすべきであると考え。しかしながら、治験実施期間が HAART 確立以前の時期に実施されていることや、最終報告書が存在しないこと等、限定された資料の中で評価せざるを得ない状況では、奏効割合を以って、本剤の薬効評価をせざるを得ないと機構は判断した。
- ・ 機構は、30-10 試験及び 30-11 試験において対照として設定された ABV 療法及び BV 療法は、腫瘍学の教科書である Cancer Principles & Practice of Oncology (7th ed. DeVita VT. et al. ed. Lippincott W&W) に代替療法として記載されていることから、ABV 療法及び BV 療法を対照として設定された試験デザインは妥当であると考え。
- ・ 機構は、以上の試験成績（30-12 試験、30-10 試験、30-11 試験）より、本剤単独投与療法は、AIDS-KS 患者における併用化学療法（ABV 療法及び BV 療法）に劣らない奏効割合が示されており、30-12 試験より、治療抵抗例に対する奏効も示されていると判断した。

(3) 安全性について

1) 併合解析について

- ・ 機構は、本剤 20mg/m² を 3 週間隔で投与した 30-11 試験において、本剤群及び BV 療法群の 6 サイクルの治療を完了した被験者の割合について説明を求めた。事前評価依頼者は、以下の通り回答した。
 治験実施計画書に規定された 6 サイクルの治療を完了した被験者の割合は、本剤群 55.4% (67/121 例)、BV 療法群 30.8% (37/120 例) と本剤群で有意に高かった (p<0.001, Fisher's exact test)。
- ・ AIDS-KS 患者を対象とした 10 試験 (30-03、30-05、30-10、30-11、30-12、30-14、30-24、30-25、30-26、30-38B 試験) の併合解析 (n=1745) による安全性につい

て、84.6% (1477/1745 例) に有害事象が発現した。器官大分類別では血液・リンパ系 60.6% (1057/1745 例) が最も多く、全身障害 59.3% (1034/1745 例)、消化器系 56.3% (983/1745 例)、呼吸器系 38.6% (674/1745 例)、皮膚・付属器系 36.4% (636/1745 例)、代謝・栄養障害 32.5% (567/1745 例)、神経系 27.4% (478/1745 例)、特殊感覚 16.4% (287/1745 例)、心血管系 15.1% (264/1745 例)、泌尿生殖器系 11.5% (201/1745 例)、筋・骨格系 6.1% (107/1745 例)、内分泌系 1.0% (18/1745 例)、未分類器官 0.2% (3/1745 例) であった。重篤な (生命を脅かす及び致命的) 有害事象として、発熱 0.1% (1/1745 例)、敗血症 0.1% (2/1745 例)、胸痛 0.1% (1/1745 例)、自殺企図 0.1% (1/1745 例)、白血球数減少症 0.1% (1/1745 例)、貧血 0.1% (2/1745 例)、汎血球減少症 0.1% (1/1745 例)、Al-P 増加 0.1% (1/1745 例)、肺炎 0.1% (1/1745 例)、呼吸困難 0.1% (1/1745 例)、尿路感染 0.1% (1/1745 例) が認められた。重篤で予測できない有害事象発現例中、死亡は 8 例に認められ、治験薬との関連は否定されなかった。(機構注：事前評価依頼者が平成 13 年 8 月 8 日に実施した解析結果)。

- 機構は、AIDS-KS 患者を対象とした 10 試験の併合解析による有害事象 (有害事象全体、心毒性、手掌足底症候群 (HFS)、infusion reaction) の重症度別、本剤との因果関係別の一覧表、及び 1%以上の頻度で発現した有害事象を一覧表として提出するよう事前評価依頼者に求めたところ、事前評価依頼者は下表を提出した (機構注：事前評価依頼者が平成 18 年 7 月 5 日に実施された解析結果)。

なお、3%以上の頻度で発現した有害事象 (AIDS-KS 患者を対象とした 10 試験の併合解析結果) については、現在照会中である。

重症度別有害事象 (AIDS-KS 患者を対象とした 10 試験の併合解析)

	例数	件数	例数(延べ)	重症度			
				重度	中等度	軽度	不詳
有害事象	1068	5548	NA	NA	NA	NA	NA
心毒性	130	170	151	35	45	69	2
HFS	29	45	29	7 (0.4%)	9 (0.5%)	2 (0.1%)	11 (0.6%)
Infusion reaction	7	11	7	2 (0.1%)	4 (0.2%)	0	1 (0.1%)

安全性評価対象例数は 1783 例

因果関係別有害事象 (AIDS-KS を対象とした 10 試験の併合解析)

	例数	件数	例数(延べ)	本剤との因果関係						
				related	probably	possible	probably not	not related	not specified	unknown
有害事象	1068	5548	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
心毒性	130	170	151	0	12	46	80	12	0	1
HFS	29	45	29	5(0.3%)	14(0.8%)	9(0.5%)	1(0.1%)	0	0	0
Infusion reaction	7	11	7	0	5(0.3%)	0	1(0.1%)	1(0.1%)	0	0

安全性評価対象例数は 1783 例

機構は、以上の結果について、本剤に特徴的な各有害事象項目（心毒性、HFS、infusion reaction）及び肺障害、蓄積毒性について、以下のように議論を行った。

2) 心毒性について

- ・ アンスラサイクリン系抗がん剤の心毒性は蓄積毒性であるため、機構は、30-12 試験において心血管系副作用が認められた 55 例の前治療薬及びその累積投与量を事前評価依頼者に説明を求めた。事前評価依頼者は、データがないと回答したため、機構は、発現した心毒性と本剤の蓄積毒性に関する関連性についての判断は困難であると考えた。
- ・ 参考資料であるアンスラサイクリン系抗がん剤既治療例における心毒性の検討（30-58 試験）では、過去にアンスラサイクリン系抗がん剤使用経験のある固形癌患者 8 例を対象として、本剤投与による心筋蓄積毒性を組織学的に検討された臨床試験において、本剤を含むアンスラサイクリン系抗がん剤の累積投与量が 550mg/m² 以上、もしくは本剤単独の累積投与量が 400mg/m² 以上の固形癌患者を対象に実施された。試験結果は下表の通りであった。

生検スコアと生検前累積投与量（30-58 試験）（事前評価依頼者回答）

患者 ID	体表面積 (m ²)	生検前本剤累積投与量 (mg/m ²)	生検前本剤を除く DXR 換算累積投与量 (mg/m ²)	生検前 DXR 換算累積投与量合計 (mg/m ²)	生検スコア (Billingham スコア)
42006	1.72	730	0	730	0
42053	1.62	685	0	685	0
146001	-	1485	0	1485	1
359002	2.25	498	0	498	1
042012a	1.52	592	375	967	0
		952	375	1327	0
042015b	-	1320	360	1680	1.5
42036	1.86	490	360	850	1.5
42058	1.56	564	180	744	0.5
359001 a,b	1.51	900	360	1260	1.5

a: 2 回目の生検をおよそ 1 年後に実施

b: 042015 と 359001 は同一患者

機構は、30-58 試験における組入れ基準として、本剤単独の累積投与量をアンスラサイクリン系抗がん剤のそれよりも、敢えて低投与量とした理由について、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通り回答した。

本試験は本剤が高累積投与量（400mg/m² 以上を想定）に達している患者の心毒性を心内膜心筋生検で得られた試料に基づき評価することを目的に計画されたため、本剤使用前に他のアンスラサイクリン系抗がん剤が使用されており、かつ本剤に切り替えた後に本剤が高累積投与量に達するまで使用されていることが条件となる。そのため、プロトコル上の組み入れ基準として、本剤使用前に他のアンスラサイク

リン系抗がん剤が使用されている点を考慮し、本剤単独治療で高累積投与量に達している患者群で規定した 400mg/m² 以上より高い、DXR 換算 550mg/m² 以上を組み入れ基準とした。本剤単独治療を受けた患者も、本剤以外のアンストラサイクリン系抗がん剤投与を受けた患者も、いずれも本剤の累積投与量は 400 mg/m² 以上となるように設定した組み入れ基準であり、本剤単独投与患者での累積投与量を低く設定したものではないと回答した。

以上より、機構は、30-21 試験から、本剤は DXR よりも有意に心筋に対するダメージが少なく、本剤を含むアンストラサイクリン系抗がん剤の累積投与量が 550mg/m² 以上若しくは、本剤単独の累積投与量が 400mg/m² 以上の固形癌患者 8 例に対する心毒性の検討 (30-58 試験) において、同一患者 2 例において、本剤累積投与量が増加したにもかかわらず生検スコアに変化がなかったことから、病理組織学的には、本剤が心筋に及ぼす影響は軽度であると考えた。しかしながら、30-58 試験において、本剤単独での治療例 4 例の生検スコアをみても、本剤累積投与量との相関関係は示唆されず、病理組織学的検討 (Billingham スコア) と臨床所見との関係もわからないため、臨床的な見地からの判断は困難であると考えた。

- 機構は、30-03 試験において、うっ血性心不全で死亡した症例 (ID:08007) が認められたため、その詳細について、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通り回答した。

当該症例は 2 歳男性で、19 年 月に AIDS-KS を発症し、19 年 月に本剤投与が開始された。AIDS-KS に対する治療として、19 年 月、19 年 月に放射線療法が施行されていた。本剤投与開始前に経胸壁十二誘導心電図及び心エコー図検査は未実施であった。19 年 月に息切れ、悪心・嘔吐等を主訴に入院し、本剤投与され、1 サイクル終了後の効果判定は有効 (PR) とされ、同年 月に 2 サイクル目が開始された。2 サイクル目の day5 に息切れの増悪を訴え、day12 の十二誘導心電図所見では T 波異常、虚血を伴う洞性頻脈が認められ、day14 の胸部レントゲン所見では心陰影の拡大が認められた。Day14 には Grade 4 の安静時呼吸困難が認められ、その後心嚢液貯留 (Grade 3)、心不全 (Grade 4) が認められ、day30 に死亡した。担当医師の見解は、発現した全ての有害事象 (白血球数減少、安静時呼吸困難、発熱、心嚢液貯留、心不全、低血圧) と本剤との関連性は「possibly related」とされ、主要な死因は心不全とされた。

機構は、以上を勘案し、添付文書への経胸壁十二誘導心電図及び心エコー図検査の注意喚起の必要性につき、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通り回答した。

経胸壁十二誘導心電図及び心エコー図検査は、心機能のモニタリングには有効な手段であり、本剤投与後の頻回の実施が好ましいが、本剤投与時には自覚症状を含めた慎重な観察がより重要であり、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師により、投与前の症状、既往歴、前治療歴、本剤と併用される治療法等から総合的に、患者個々に対して判断・実施されるべきものとする。本剤の添付文書（案）では、すでに十分な注意喚起を行っているため、心毒性発現のリスクを抱えていない患者も含めた全患者に対し、本剤投与前に経胸壁十二誘導心電図及び心エコー図検査を実施する旨を添付文書に記載することは必要ないとする。

機構は上記の回答について以下の通り考える。事前評価依頼者は、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師が AIDS-KS 患者の診療にあたることを想定した見解を述べているが、本邦における AIDS-KS 患者の診療実態について、専門委員の意見も踏まえた上で、注意喚起の要否については再度検討したい。

- 機構は、本剤の反復投与における安全性を検討するために、全臨床試験併合の有害事象から、累積投与量別に有害事象を解析し、用量依存性の有害事象を検討するよう事前評価依頼者に指示したところ、事前評価依頼者は以下の通り回答した。

本剤の AIDS-KS 患者を対象とした 10 試験（試験番号：30-03、30-05、30-10、30-11、30-12、30-14、30-24、30-25、30-26、30-38B）の併合データベースから、各サイクルのいずれかで 2 例以上の被験者に発現し、かつ発現割合が 2%以上であった有害事象を検討対象とした結果、サイクル数に伴い血中 ALP 増加の発現割合が増加する傾向が示唆された。

機構は、各サイクル別の有害事象発現状況を説明するよう指示したところ、事前評価依頼者は下表を提出した。

サイクル別の有害事象発現状況（AIDS-KS を対象とした 10 試験の併合解析）

	例数	件数	例数 (延べ)	サイクル									
				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
安全性評価症例数	1783	NA	NA	1783	1661	1505	1334	1184	1051	803	700	596	510
有害事象	1068	5548	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
心毒性	130	170	151	16	21	15	15	18	12	5	7	8	5
HFS	29	45	29	4(0.2%)	2(0.1%)	6(0.4%)	5(0.4%)	7(0.6%)	3(0.3%)	1(0.1%)	1(0.1%)	-	1(0.2%)
Infusion reaction	7	11	7	4(0.2%)	3(0.2%)	2(0.1%)	1(0.1%)	-	1(0.1%)	-	-	-	-

	サイクル													
	11	12	13	14	15	17	18	20	23	24	25	28	29	30
安全性評価症例数	430	362	301	252	220	148	125	81	43	35	31	16	14	13
有害事象	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
心毒性	6	7	4	4	2	1	2	3	2	3	1	-	2	1
HFS	2 (0.5%)	2 (0.6%)	-	1 (0.4%)	-	2 (1.4%)	-	-	-	-	-	1 (6.3%)	-	-
Infusion reaction	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

機構は、infusion reaction は投与初期に多く認められ、一方で心毒性に関してはサイクル数を重ねても発現しているため、本剤による反復毒性として、心毒性について注意が必要であると考え、心血管系有害事象に関して、8 試験併合データベース（試験番号：30-03、30-10、30-11、30-12、30-24、30-25、30-26 及び 30-38B）を用いて、10 サイクル以下及び 11 サイクル以上に発現した心血管系有害事象を集計するよう求めたところ、別添資料 1 が提出された。10 サイクル以下と比し、0.5% 以上発現頻度が増加した事象は脚ブロック（0.1%→0.7%）、心血管障害（0.7%→1.4%）、ショック（0.2%→0.9%）及び血栓症（0.4%→1.4%）であり、心不全は 0.3% の増加（0.2%→0.5%）、うっ血性心不全は 0.3% から 0.0% に減少し、低血圧（1.4%→0.9%）や体位性低血圧（0.7%→0.5%）など、心筋障害に関連する可能性のある事象も減少していた。

以上から、機構は、反復投与により明らかに心毒性が増加するとまでは言いがたいものの、サイクル別には、持続的に心毒性が発現しており、注意を払う必要があると考える。

3) 手掌足底症候群（Hand - Foot syndrome, Palmar - Plantar Erythrodysesthesia）について

- 提出された資料における HFS 及び皮疹の発現頻度は以下の通りである。

試験別 HFS 及び皮疹発現頻度

試験番号	1 回投与量 (mg/m ²)	投与間隔 (週)	評価可能症例数	HFS 発現例数 (%)		皮疹発現例数 (%)	
				全 grade	grade3 又は 重度	全 grade	grade3 又は 重度
30-03	10、20、30、40、	2	245	-	-	15(6.1%)	3(1.2%)
30-10	20	2	133	1(0.8%)	1(0.8%)	34(25.6%)	1(0.8%)
30-11	20	3	121	-	-	14(11.6%)	0(0.0%)
30-12	20	3	889	8(0.9%)	4(0.4%)	95(10.7%)	7(0.8%)
30-24	20	3	94	2(2.1%)	1(1.1%)	5(5.3%)	0(0.0%)
30-25	20	3	588	11(1.9%)	1(0.2%)	15(2.6%)	0(0.0%)
30-26	20	3	67	-	-	3(4.5%)	0(0.0%)
30-38B	20	2	60	5(8.3%)	1(1.7%)	11(18.3%)	0(0.0%)
JPN-01	30、40、50	4	15	12(80.0%)	-	10(66.7%)	-

- 機構は、国内外の臨床試験成績を比較した場合（下表）、HFS が国内において低用量かつ高頻度に発現していることに関し、事前評価依頼者の見解を求めた。事前評価依頼者は国内第 I 相試験の結果からは、日本人の HFS の発現頻度が海外に比べ高い可能性があることは否定できないと回答した。

海外第 I 相試験と国内第 I 相試験で報告された特徴的な皮膚症状の発現状況（事前評価依頼者回答より）

	海外第 I 相試験（30-06/30-13 試験）			国内第 I 相試験（JNS002-JPN-01 試験）		
	3 - 4 週毎			4 週毎		
	20mg/m ²	40mg/m ²	50mg/m ²	30mg/m ²	40mg/m ²	50mg/m ²
登録例数	5	7*	9	6	3	6
HFS	0	0	6	3	3	6
発疹	2	1	6	3	2	5
皮膚変色	1	0	2	0	0	0
小水疱水疱性皮疹	0	0	4	0	0	0
皮膚乾燥	0	0	1	0	0	0
剥脱性皮膚炎	0	0	2	0	0	0
皮膚潰瘍	0	0	1	0	0	0
そう痒症	0	1	0	0	0	1
色素沈着障害	0	0	0	1	0	0
該当する所見が1件でも認められた例数	3 (60.0%)	2 (28.6%)	6 (66.7%)	4 (66.7%)	3 (100.0%)	6 (100.0%)

* 2例が infusion reaction のため、それぞれ 4.0、6.7 mg/m² の投与のみで試験中止

- ・ 機構は、海外臨床試験において、AIDS-KS 患者と他癌患者における HFS の発現割合の差異につき事前評価依頼者に説明を求めた。事前評価依頼者は、以下の通り回答した。

AIDS-KS 患者を対象とした海外臨床試験（30-03 試験、30-10 試験、30-11 試験、30-12 試験、30-24 試験、30-25 試験、30-26 試験、30-38B 試験）と固形癌（卵巣癌、乳癌）患者を対象とした海外臨床試験（30-22 試験、30-47 試験、30-47E 試験、30-49 試験、30-57 試験、30-17 試験、C/I96-352 試験、I97-328 試験）の HFS の発現頻度は AIDS-KS 患者を対象にした場合の方が少ないが、これは、本剤の投与方法が 3 週間隔投与で Dose intensity が 12mg/m²/週以上の試験（投与）で HFS が発現し、ならびに Grade 3 又は重度の HFS の発現率上昇が認められており、投与スケジュール（1 回投与量と投与間隔から求められる Dose intensity の違い）に起因しているものと考ええる。

機構は以下のように考える。各種固形癌患者（非小細胞肺癌 6 例、卵巣癌 6 例、乳癌、食道癌、胸腺癌各 1 例）を対象に 30～50mg/m² を 4 週間隔で投与した国内第 I 相試験（JNS002-JPN-01 試験）の中間試験成績（20■■年■■月■■日付）では、15 例中 12 例（80%）に HFS が発現しており、用量レベル別では、30mg/m² 群で 50.0%（3/6 例）、40mg/m² 群で 100%（3/3 例）、50mg/m² 群で 100%（6/6 例）であった。うち 3 例（20.0%）で投与の延期が必要となった。発疹（Rash）は 15 例中 10 例（66.7%）に認められ、うち 1 例（6.7%）で投与の延期が必要となった。海外での卵巣癌及び乳癌の同じ用法・用量の試験成績と比較しても、多く発現する傾向が認められていることから、事前評価依頼者は投与スケジュールに起因するものであると考察しているが、癌腫の相違を念頭においても、日本人の AIDS-KS 患者には HFS が高頻度で発現する懸念があり、製造販売後には十分注意を払う必要

があると考える。

- ・ 機構は、HFS の予防方法及び対処方法につき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。

HFS については、正確な発現機序が解明されていないことから、有効な予防策は見出されていない。海外に準じ、皮膚刺激を避ける生活をする予防法をリーフレットとして作成し医療関係者のみならず、患者へ提供することで発現の抑制に努める。HFS が発現した場合の対処法として、本剤による治療の継続と HFS 再発防止に重点をおいた場合は、投与の延期（休薬期間の延長）と減量が最も有効な手段であることが広く知られている（Lyass O. et al. *Cancer.* ; 2000: 89(5): 1037-1047) ため、添付文書には HFS 発現時の対処法を「用量変更ガイドライン」として掲載する。

機構は、国内第 I 相試験では、HFS 及び発疹（Rash）症例は、いずれの症例も投与を延期することで症状の軽快が認められ治療の継続が可能であり、これらの事象で試験の中止例は認められなかったことから、発現時には減量及び投与の延期を徹底することが重要と考え、事前評価依頼者の回答を了承した。

4) Infusion reaction について

- ・ 機構は、infusion reaction に対する抗ヒスタミン薬、解熱鎮痛薬等の前投与の必要性につき説明を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。

薬物動態が検討された臨床試験（30-02 試験）、AIDS-KS 患者を対象とした 30-03、30-05、30-12、30-14 試験の計 5 試験で本剤投与を受けた被験者 455 例中、29 例（6.4%）に infusion reaction が発現した。

30-02 試験では、顔面潮紅を特徴とする infusion reaction が 4 例に発現したが、症状は一過性で、全例が治療を必要とせず、注入の一時中断又は注入速度の減速により、数分間で infusion reaction は消失している。4 例とも初回サイクルのみの発現であった。AIDS-KS 患者では、17 例に infusion reaction が発現し、うち 2 例は、投与開始後 2～3 分以内に発現した。これらの被験者では対症療法の実施の有無にかかわらず、注入中断により、数分～1 時間程度で症状は消失に至っている。infusion reaction が発現した 17 例中 13 例は、抗ヒスタミン剤等の前投与及び用量を変更することなく以降の投与が行なわれ、このうち 4 例が 2 サイクル目に症状を再発した。

30-10 試験では、133 例中 6 例（4.5%）で infusion reaction が認められ、6 例中 5 例が初回サイクルに発現していた。1 例は塩酸ジフェンヒドラミンとヒドロコルチゾンによる前投与が施されたにもかかわらず、当該事象を発現している。全例、本剤投与を継続したが、infusion reaction の再発を認めなかった（5 例中 4 例には

前投与を施行)。6例目の被験者は、前投与が行われていたにもかかわらず、2サイクル目で軽度の喘鳴を発現した。以降の投与にあたっては症状の発現は認められていない。

以上のように、本剤投与中に発現する **infusion reaction** は、通常初回投与時に観察され、2回目以降の投与時に初めて発現する例は稀である。抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の前投与によっても **infusion reaction** の発現を完全に抑制することはできていない。点滴注入速度が **infusion reaction** の発現に大きく関与しているとの報告 (Chanan-Khan A. et al. Ann Oncol. 2003; 14: 1430-1437) もあり、また発現した場合であっても、多くの症例では対症療法を行わずとも、注入の一時中断や注入速度を減少させることにより症状が速やかに消失することが示されている。

これらのことから、添付文書で規定されている注入速度を遵守し、**infusion reaction** が発現した際には、注入の一時中断や注入速度の減速等、適切な手段を講じることにより、継続は可能であると考え。また、予防手段として抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の前投与の有効性及び安全性が確立されていないことを考慮すると、現時点では、これら薬剤の前投与は必要ないものとする。

機構は、事前評価依頼者の回答は概ね了承できるものの、注入速度 (1mg/分) の情報提供の徹底を実施し、併せて、製造販売後における **infusion reaction** の頻度及び重症度につき情報収集をすることにより、その妥当性の確認を行うことが必要であるとともに、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の前処置の必要性についても引き続き検討する必要があるものとする。

5) 肺障害について

- ・ 本剤を用いて各種固形癌患者を対象として実施された臨床試験 (30-06 試験及び 30-17 試験) において、急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) が認められている。

30-06 試験において、ARDS が発現した症例は、7■歳の子宮内膜腺癌の女性で、本剤投与第1サイクル day11 に重度の低酸素症を発現し、6日後に死亡した。死因は子宮内膜腺癌に伴う二次性の ARDS と診断された。

30-17 試験において、ARDS が発現した症例は、5■歳の乳癌の女性で、本剤投与 day22 に重度の低酸素症を発現し、薬剤性肺臓炎を疑われ、メチルプレドニゾン投与等を処置されるも、day26 に死亡した。死因は乳癌に伴う二次性の ARDS と診断された。

以上より、事前評価依頼者は、ヒトで発現した ARDS は本剤投与中に発現した事象であり、非臨床試験成績 (機構注：ラット単回静脈内投与毒性試験で呼吸窮迫が発現した) から本剤との関連性を否定することはできないと説明した。

機構は、剖検所見においても、発現した事象が ARDS であることを裏付けるびまん性肺胞障害の所見が得られており、本剤による肺障害の安全性について、製造販売後に情報収集する必要があると考える。

(4) 本剤の臨床的位置付けについて

- ・ Portsmouth S らの報告 (AIDS. 2003; 17; F17-22) では、AIDS-KS の比率は 1995 年以前の 1000 患者・年あたり 30 から 2001 年には 0.03 へ低下したとの報告を始め、適切な HAART により、AIDS-KS の制御が可能との文献が散見される (Mandell GL. et al. ed. Principles and practice of infectious diseases. 6th ed. Churchill Livingstone; 2004. pp.1601-1616、Aversa SML. et al. Critical Reviews in oncology/hematology. 2005;53:253-265)。機構は、AIDS-KS 患者を対象とした海外臨床試験の実施時期 (1994 年前後) と現在の抗 HIV 治療の相違及び AIDS-KS 患者を対象とした臨床試験の組み入れ症例の CD4 細胞数 (ベースライン値) で層別化した層別解析を行い、本剤の有用性が現在でも示し得るかどうかを事前評価依頼者に説明するよう求めた。事前評価依頼者は以下の通り回答した。

本剤が米国で申請された 1994 年当時又は治験を実施していた 1994 年～1995 年当時は、核酸系逆転写酵素阻害剤 (Nucleoside analogue RT Inhibitor : NRTI) が承認され、プロテアーゼ阻害剤 (Protease Inhibitor : PI) 及び非核酸系逆転写酵素阻害剤 (Non-Nucleoside RT Inhibitor : NNRTI) が開発中の時期であり、NRTI による治療が主体で HAART 登場までには時間を要する時期であった。一方、今日では、HAART 導入により、HIV 増殖が有効に抑制され CD4 細胞数を良好にコントロールすることが可能になっている。

海外で実施された臨床試験において、CD4 細胞数 (ベースライン値) と有効性 (奏効割合) のデータが得られている 4 試験 (30-03、30-10、30-11、30-38B 試験) の 470 例 (1994 年～1995 年 ; 413 例、1996 年～2000 年 ; 57 例) について、CD4 細胞数 (ベースライン値) が $200/\text{mm}^3$ 未満と $200/\text{mm}^3$ 以上で層別化し、本剤の有効性解析を行った結果、奏効割合に有意差は認めなかった ($200/\text{mm}^3$ 未満 61.3% (252/411 例)、 $200/\text{mm}^3$ 以上 66.1% (39/59 例)、 $p=0.48$ 、 χ^2 検定)。

機構は、CD4 陽性細胞の多寡にかかわらず、一定の奏効割合が認められており、AIDS-KS 患者において有効性を示す HAART 導入後の現時点においても、有効性が期待し得るものであると判断した。

- ・ 機構は、現時点の AIDS-KS 患者における本剤の臨床的位置付けについて、事前評価依頼者に見解を求めた。事前評価依頼者は以下の通り回答した。

HAART を含む各種 AIDS-KS 治療法の中での臨床的位置付けについては、HAART は、AIDS-KS 患者において最初に考慮される治療法と考えられるが、肺病