

変を有する場合や、内臓又は広範囲な皮膚の病変を有し、症状を伴う場合、本剤を含む抗癌剤全身化学療法が用いられる主な病状と考えられ、奏効割合の向上と AIDS-KS 病変の寛解期間の延長が期待できることから、本剤と HAART の併用が推奨される。なお、AIDS-KS 病変の寛解が得られた後は、本剤を終了し、HAART を継続する。

全身化学療法においては、本剤の他、DXR、エピルビシン、BLEO、ビノレルビン、VCR、ビンブラスチン、エトポシド及びテニポシドで AIDS-KS 患者における有効性が認められている。また、これらの抗癌剤の併用は単剤に比べ高い奏効割合を示し、1990 年代には ABV 療法、BV 療法、又はビンブラスチン及び VCR の併用療法が標準療法とされた。こうした抗癌剤の併用療法による奏効割合は 23% から 88% の範囲であり、本剤の奏効割合は、38% から 92% の範囲である (Dolin R. et al. ed. AIDS Therapy. 2nd ed. Churchill Livingstone; 2002. pp.682-695)。

本剤は国内の使用経験でも有効例が報告されており (機構注: 後述)、国内においても全身化学療法の第 1 選択薬としての臨床的位置付けと考える。

機構は、提出された試験成績からは、本剤が全身化学療法の第 1 選択薬として位置付けられるかは疑問であると考ええる。ただし、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) にも標準治療のひとつとして、HAART、リポソーム化ダウノルビシン、パクリタキセルとともに記載されていること、また、提出された資料から一定の腫瘍縮小効果が認められることを確認しており、治療選択肢のひとつとして臨床的に有用であると判断する。

- 参考資料として提出された AIDS-KS 患者を対象とした ABV 療法を対照とした海外第 III 相比較試験 (30-10 試験) は、本剤 (20mg/m²、2 週間隔) と ABV 療法 (DXR 20mg/m²+ BLEO 10U/m²+ VCR 1.0mg/m²、2 週間隔) の有効性及び安全性の比較検討を目的とした臨床試験で、米国 25 施設にて実施された。

奏効割合は、本剤群 46.2%、ABV 療法群 25.6% で、本剤群が有意に高かった (p<0.001、Fisher's exact test) が、奏効持続期間は、群間差は認められなかった (90.0 日 vs. 92.0 日、p=0.234、log-rank 検定)。また、6 サイクルの治療を完了した被験者の割合は本剤群に多かった (67.7% vs. 34.4%、p<0.001、Fisher's exact test)。

治療並びに有効性に関する結果 (最良反応) (30-10 試験) (事前評価依頼者作成)

	本剤単独療法	ABV 療法	p 値
登録患者数 (有効性評価可能例数)	133 (132)	125 (121)	
細胞傷害性薬剤による前治療			p= 0.882*1
あり	104 (78.2%)	96 (76.8%)	
なし	29 (21.8%)	29 (23.2%)	

全奏効例 (奏効例/有効性評価可能例数)	61 (46.2%)	31 (25.6%)	p < 0.001 ^{*1}
完全奏効 (該当例/登録患者数)	0 (0%)	0 (0%)	p = 0.002 ^{*2}
臨床的完全奏効 (該当例/登録患者数)	1 (0.8%)	0 (0%)	
部分奏効 (該当例/登録患者数)	60 (45.1%)	31 (24.8%)	
安定 (該当例/登録患者数)	70 (52.6%)	84 (67.2%)	
増悪 (該当例/登録患者数)	1 (0.8%)	6 (4.8%)	
評価不能 (該当例/登録患者数)	1 (0.8%)	4 (3.2%)	
治療サイクル数中央値 (範囲)	6.0 (1 - 7)	4.0 (1 - 6)	p < 0.001 ^{*3}
奏効までの日数 中央値 (範囲)	39.0 (12+ - 121)	50.0 (13+ - 93)	p = 0.014 ^{*4}
奏効持続日数 中央値 (範囲)	90.0 (29+ - 119)	92.0 (28+ - 142+)	p = 0.234 ^{*4}
6 サイクルの治療完了例	90 (67.7%)	43 (34.4%)	p < 0.001 ^{*1}
有害事象による投与中止例	14 (10.5%)	46 (36.8%)	

*1: Fisher's exact test. *2: Cochran-Mantel-Haenszel row mean scores test.

*3: Wilcoxon rank-sum test. *4: Log-Rank test.

また、安全性について、HFS (0.8% vs. 0.8%、p=1.000、Fisher's exact test) 及び心毒性 (3.0% vs. 4.0%、p=1.000、Fisher's exact test) の発現について、統計学的有意差は認められなかった。また、本剤単独療法では末梢性感覚ニューロパシー、脱毛症の発現は少なく、粘膜炎又は口内炎の発現が高かったが、重度のものは稀であった。両治療群において好中球数減少症は高頻度で発現したが、好中球数 500/mm³未満の割合はABV 療法群に多かった (6.0% vs. 13.6%)。また、主な有害事象は下表の通りであった。

主な有害事象 (30-10 試験) (事前評価依頼者作成)

	本剤単独療法	ABV 療法	p 値*
患者数	133	125	
悪心/嘔吐	45 (33.8%)	72 (57.6%)	p = 0.184
軽度 (Mild)	28 (21.1%)	39 (31.2%)	
中等度 (Moderate)	11 (8.3%)	24 (19.2%)	
重度 (Severe)	6 (4.5%)	9 (7.2%)	
脱毛	15 (11.3%)	53 (42.4%)	p < 0.001
軽度 (Mild)	14 (10.5%)	29 (23.2%)	
中等度 (Moderate)	1 (0.8%)	17 (13.6%)	
重度 (Severe)	0 (0%)	7 (5.6%)	
末梢性感覚ニューロパシー	16 (12.0%)	35 (28.0%)	p = 0.090
軽度 (Mild)	9 (6.8%)	19 (15.2%)	
中等度 (Moderate)	5 (3.8%)	11 (8.8%)	
重度 (Severe)	2 (1.5%)	5 (4.0%)	
粘膜炎又は口内炎	24 (18.0%)	10 (8.0%)	p < 0.001
軽度 (Mild)	14 (10.5%)	7 (5.6%)	
中等度 (Moderate)	7 (5.3%)	2 (1.6%)	
重度 (Severe)	3 (2.3%)	1 (0.8%)	
HFS	1 (0.8%)	1 (0.8%)	p = 1.000
軽度 (Mild)	0 (0%)	0 (0%)	
中等度 (Moderate)	0 (0%)	1 (0.8%)	
重度 (Severe)	1 (0.8%)	0 (0%)	
心毒性	4 (3.0%)	5 (4.0%)	p = 1.000
軽度 (Mild)	0 (0%)	3 (2.4%)	
中等度 (Moderate)	3 (2.3%)	2 (1.6%)	

重 度 (Severe)	1 (0.8%)	0 (0%)	
好中球数			
< 1,000/mm ³	51 (38.3%)	36 (28.8%)	
< 500/mm ³	8 (6.0%)	17 (13.6%)	

*1: Fisher's exact test.

機構は、以上の結果より、現時点で代替療法とされている ABV 療法 (Cancer Principles & Practice of Oncology 7th ed. DeVita VT. et al. ed. Lippincott W&W) と比較し、腫瘍縮小効果及び奏効持続期間が有意に上回っていることを確認した。機構は、本剤と DXR との相違につき、30・10 試験成績も踏まえて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ような旨を回答した。

AIDS-KS 患者を対象とした DXR と本剤を直接比較した臨床試験成績は報告されていないが、①公表論文において、AIDS-KS 患者を対象とした DXR 単独療法 29 例と ABV 療法 24 例の多施設共同ランダム化比較試験 (Gill PS. et al. Am. J. Med. 1991; 90: 427-433) では、全奏効割合で、DXR 単独療法群に比し、ABV 療法群が有意に優っている (48% vs. 88%, p = 0.004, Fisher's exact test) が、30・10 試験では、AIDS-KS 患者における有効性について、本剤単独療法が ABV 療法を上回る有効性を示しており、有効性の観点から明らかな利点があること、②30・21 試験成績より、本剤の心筋細胞に及ぼす影響は、DXR を本剤と同等か又はより少ない累積用量で投与された患者よりも少ないこと、から、間接的に DXR と比較して、利点を有している。

機構は、有効性や安全性に関してはあくまでも同一試験内で比較されるべきものであることから、間接的な比較にすぎない事前評価依頼者の主張は必ずしも妥当ではないと考えるが、DXR は単独では用いられず、主に他の抗腫瘍薬と併用で使用され、一方で本剤は他の抗腫瘍薬との併用での成績がないこと、被験者の人数を鑑みても比較試験を実施することは困難であることを勘案すると、30・21 試験における心筋の病理組織学的観点からは評価すべき結果であると考えます。

- 機構は、8 型ヒトヘルペスウイルス (HHV-8) に感染した HIV 陽性男性はカポジ肉腫を発症するリスクがより強いこと (Jacobson LP. et al. J Infect Dis 2000; 181: 1940-1949)、また、HHV-8 の国際的分布が一様でない (Chatlynne LG. et al. Semin Cancer Biol. 1999; 9: 175-185) との報告があることから、HHV-8 の分布の地域差について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ように回答した。

HIV 陽性患者又は AIDS 発症患者の HHV-8 感染率は、トリニダード・トバコを除き、健康人に比べ高値を示しており、健康人での感染率と同様にアフリカ諸国で最も高く、アジア諸国で最も低い。また、カポジ肉腫患者での HHV-8 感染率は、いずれの地域においても、HIV 陽性患者又は AIDS 発症患者、HIV 陰性患者に関わ

らず高い (Chatlynne LG. et al. Semin Cancer Biol. 1999; 9: 175-185)。

さらに、sexual intercourseによっても HHV-8 感染率は異なり、健康人の感染率が低い米国においても、homosexuality では HIV 陰性の男性で約 15~20%、HIV 陽性患者では 40%であり、その感染率が高まっている (Mandell GL. et al. eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2004. pp1827-1832)。

本邦における HHV-8 感染率については、献血者の HHV-8 感染率は 0.2% (2/1000 例) と海外の健康人における感染率に比し、極めて低い値であることが明らかにされている (Fujii T. et al. J Med Virol, 1999; 57: 159-162)。なお、HIV 陽性患者 276 例の risk factor 別の HHV-8 感染率は下表の通りである。

日本における HIV 陽性患者の HHV-8 感染率
(事前評価依頼者回答、Fujii T. et al. J Med Virol, 1999; 57: 159-162)

	Risk factor	患者数	抗体陽性患者数	感染率 (%)
日本人	Unprotected sexual intercourse			
	Homo/bisexual	85	23	27.1 (95% C.I.: 17.7-36.6)
	Heterosexual	54	4	7.4
	血友病及び他の凝固障害	118	0	0
	輸血	1	0	0
外国人	Unprotected sexual intercourse			
	Homo/bisexual	5	1	20.0
	Heterosexual	12	4	33.3
	輸血	1	0	0
合計		276	32	11.6 (95% C.I.: 7.8-15.4)

また、本邦における HHV-8 感染率は、AIDS-KS 患者 100% (24/24 例)、HIV 陰性カポジ肉腫患者 (2/2 例) との報告がある (Katano H. et al. J Virol. 2000; 74: 3478-3485)。

以上より、本邦の健康人における HHV-8 感染率は、海外と比較し低く、本ウイルスの分布に大きな差を認めるものの、AIDS-KS を発症した患者においては、その感染率に海外と大きな違いはないと考えられる。

機構は、事前評価依頼者の回答は妥当と考えられ、HHV-8 の分布の地域差・衛生環境の相違から、AIDS-KS の発症頻度には地域差が否定できないものの、個々の AIDS-KS 患者の治療という観点においてはその病態に大きな相違を示唆する情報はなく、海外の試験成績を国内へ外挿することは可能と判断した。

(5) 用法・用量について

- ・ 今回提出された申請予定用法・用量は以下の通りである。

本剤は、塩酸ドキシソルビシンとして 20mg/m² を 1 mg/分の速度で静脈内投与する。これを 1 コースとして 3 週ごとに投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。

- ・ 機構は、有効性を評価した試験成績（30-03、30-10、30-11、30-12、30-38B 試験）のうち、30-11 及び 30-12 試験のみ 3 週間隔投与であり、他の 3 試験は 2 週間隔投与であることから、推奨用法として 3 週間隔投与とした理由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。

提出した資料において、本剤 20mg/m²での奏効割合は 2 及び 3 週間隔投与で大きな差は無く、いずれの投与間隔でも本剤の AIDS-KS 患者における有効性が認められており、また、本剤 20mg/m²での 2 及び 3 週毎投与の忍容性も認められている。

各試験における有効性及び安全性の概要

試験名	20 mg/m ² 、3 週間隔投与					20 mg/m ² 、2 週間隔投与		10、20 又は 40mg/m ² 、2 週間隔投与
	30-11 試験	30-12 試験	30-24 試験	30-25 試験	30-26 試験	30-10 試験	30-38B 試験	30-03 試験 (平均投与量 15 mg/m ² 超群)
奏効割合 (CR+PR)	58.7% (71/121 例)	61.8%* (84/136 例)	-	-	-	46.2% (61/132 例)	55.0% (33/60 例)	82.4% (155/188 例)
有害事象による中止例の割合	10.7% (13/121 例)	8.6%** (77/892 例)**	2.1% (2/94 例)	4.7% (30/635 例)	6.0% (4/67 例)	10.5% (14/133 例)	5.0% (3/60 例)	5.6% (11/195 例)
本剤が死因に関連すると考えられた死亡例	0% (0/121 例)	0.8%** (7/892 例)**	1.1% (1/94 例)	0.5% (3/635 例)	3.0% (2/67 例)	0.8% (1/133 例)	0% (0/60 例)	5.1% (10/195 例)

*：中間報告書（19■■年■■月■■日付）（指標病変部位評価）、**：最終安全性報告書（19■■年■■月■■日付）

本剤 20mg/m² 投与の有効性及び忍容性が認められ、30-05 試験（40mg/m² 投与後に好中球数が 500/mm³ 未満に低下した被験者が 2 例認められた）及び 30-03 試験（40mg/m² 投与例では全例副作用のため 20mg/m² へ減量）の結果より、本剤 40mg/m² 投与の忍容性は良好ではなかったことから、20mg/m² が本剤の用量として妥当と判断した。また、20mg/m² の用量において、2 週毎及び 3 週間隔投与いずれでも有効性及び忍容性が認められたが、副作用発現リスクの軽減が期待できる 3 週間隔投与が用法として妥当と判断した。

機構は、20mg/m²、2 週間隔投与であった 30-10 試験における奏効割合は有意に本剤群が高く（本剤群 46.2% vs. ABV 療法群 25.6%、p<0.001、Fisher's exact test）、20mg/m²、3 週間隔投与であった 30-11 試験における奏効割合でも同様に本剤群が有意に上回っており（本剤群 58.7% vs. BV 療法群 23.3%、p<0.001、Fisher's exact test）、有効性は示されているが、事前評価依頼者の回答は、2 週間隔投与または 3 週間隔投与で実施された各試験成績に基づく考察であって、投与間隔について検討した成績ではないことから、必ずしも妥当とは判断できない。実際、30-10 試験に

におけるプロトコル完了割合 (67.7% vs. 34.4%, $p < 0.001$, Fisher's exact test) 及び 30-11 試験におけるプロトコル完了割合 (55.4% vs. 30.8%, $p < 0.001$, Fisher's exact test) の結果からは、ともに本剤群が対照群よりも忍容性は優れていると判断できる。投与間隔については、専門委員の意見も踏まえた上で判断したいと考える。

- ・ 機構は、日本人 AIDS-KS 患者における本剤使用経験例につき、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。

国内文献を対象に、AIDS-KS 患者における本剤の使用経験の報告を検索し、11 文献 6 医療機関 28 例の情報が得られた。[] 及び [] の 2 医療機関において、文献著者からの聞き取りにより、文献間の患者の重複を除いた報告患者数は、19 例 (国立国際医療センター11 例、東京大学医科学研究所 2 例、東京都立駒込病院 4 例、鳥取大学医学部付属病院 1 例、公立昭和病院 1 例) であった。文献記載から得られた 14 例は、年齢 28~52 歳の男性で、1 回投与量は $20\text{mg}/\text{m}^2 \sim 30\text{mg}/\text{m}^2$ 、投与間隔は 2~4 週、コース数は 2~12 であった。有効性に関する情報は 10 例で得られ、うち 9 例が有効であった。無効の症例は、ABV 療法後、本剤 30mg を 2 コース投与後 AIDS-KS が増悪し、サイトメガロウイルス感染症と非定型抗酸菌症の増悪及び肺炎により死亡した。副作用に関する情報は 9 例に得られ、副作用名は 5 例に記載 (「白血球数減少」、「顆粒球数減少」、「骨髓抑制」、「皮疹」、「嘔吐・嘔気」、「全身倦怠感」、「嘔気」) があつた。

国内文献で報告された本剤使用経験 (事前評価依頼者作成)

患者番号	年齢(歳)	性別	用法用量	コース	カポジ肉腫病変部位	効果	副作用
1-01	40	男	$20\text{mg}/\text{m}^2$	12	皮膚、口腔内、消化管、眼球結膜	有効 消化管及び舌カポジ肉腫病変瘰癧を残すのみで、増大傾向も認めない。	そう痒感を伴う皮疹
1-02	51	男	$20\text{mg}/\text{m}^2$ ほぼ 4 週間隔	6	肺	有効 肺カポジ肉腫病変の縮小。	白血球数減少 顆粒球数減少 嘔吐・嘔気
1-03	-	-	$20\text{mg}/\text{m}^2$ 3 または 4 週間隔	3	左足底部、下腿	有効 -	全身倦怠感
1-04	-	-	$20\text{mg}/\text{m}^2$ 4 週間隔	3	皮膚 (後頸部、顔面、上腕、下肢)、消化管	有効 頸部の腫脹は消退。	嘔気 顆粒球減少
1-05	30	男	用量不明 2 週間隔	2	顔面、胸部、上腕、腹部、口腔、眼瞼	- 2000 年 7 月 4 日に 1 回目の投与を実施、10 日には左眼の涙丘部にも新たな病変が出現。18 日に 2 回目の投与を行ったところ、涙丘部を含む全身のカポジ肉腫は改善傾向にあった。8 月 18 日 全身状態悪化により死亡。	重篤な副作用はなし
1-06 ~ 1-11 (6 例)	-	男	-	-	-	-	-

国内文献で報告された本剤使用経験（事前評価依頼者作成）

患者番号	年齢(歳)	性別	用法用量	コース	カポジ肉腫病変部位	効果	副作用
2-01	42	男	20 mg/m ² 3 週間隔	6	全身皮膚、口腔、眼瞼、鼠径リンパ節、傍大動脈リンパ節、胃十二指腸	有効 鼠径リンパ節腫大による疼痛の改善、皮膚の病変数及びサイズの縮小、胃十二指腸病変の著明な改善。	ほとんど認めず
2-02	34	男	20 mg/m ² 2 週間隔	6	肺、左眼瞼、口腔、四肢、	有効 咳症状の軽快、左眼瞼・口腔内の病変消退、肺病変の著明な改善。 2002 年 2 月 4 日に投与終了したが、その後カポジ肉腫が再燃のため 4 月 23 日にドキシル再投与し、症状の軽快、胸部 X 線陰影改善。	—
3-01	28	男	30 mg	2	皮膚、口腔、肺、消化管	無効 CMV 感染症と非定型抗酸菌症の悪化と、肺カポジ肉腫に肺炎を併発して死亡。	骨髄抑制
3-02	44	男	30 mg 3 週間隔	10	—	有効 腫瘍縮小	なし
3-03	52	男	30 mg 3 週間隔	10	—	有効 腫瘍縮小	なし
3-04	—	男	—	—	—	—	—
4-01	38	男	20 mg/m ²	—	肝臓	有効 S1 の腫瘍は著明に縮小し、腹部疼痛及び下腿浮腫が軽減した。	—
5-01	41	男	—	—	眼瞼、皮膚	—	—

また、XXXXXXXXXXより提供を受けた本剤投与経験症例 13 例の内容を下表に示す。症例は 30～53 歳の男性で、1 回投与量は 28mg～40mg、投与間隔は 2～7 週、コース数は 1～12 であった。

国内文献で報告された本剤使用経験（事前評価依頼者作成）

患者番号	年齢(歳)	性別	1 回投与量 (mg)	投与間隔 (週)	コース	カポジ肉腫病変部位	効果	副作用
6-01	3	男	32	3-4	12	皮膚、舌、咽頭、消化管、眼球結膜	有効 癒痕を残すのみでカポジ肉腫は消失。	そう痒を伴う皮疹
6-02	3	男	30	4	4	皮膚、消化管	有効 —	骨髄抑制 WBC=2200 (Neu 1650)
6-03	5	男	30	3-7	8	肺	死亡 肺カポジ肉腫病変は縮小した。	嘔気と骨髄抑制 WBC=1500 (Neu 1000)
6-04	3	男	32	3	2	皮膚、消化管、リンパ節	有効 —	嘔気と骨髄抑制 Neu 760
6-05	3	男	40	2	2	皮膚、口腔内、リンパ節、眼瞼	死亡 皮膚、眼瞼の病変は改善したが悪性リンパ腫で死亡。	—
6-06	3	男	34	2	9	皮膚、口腔内、リンパ節、肛門部	有効 —	骨髄抑制 WBC=2180 (Neu 1199)
6-07	4	男	34	—	1	皮膚、咽頭	有効 1 回のドキシルで消失。	骨髄抑制 WBC=1900 (Neu 739)

国内文献で報告された本剤使用経験（事前評価依頼者作成）

患者番号	年齢(歳)	性別	1回投与量(mg)	投与間隔(週)	コース	カボジ肉腫病変部位	効果	副作用
6-08	3	男	35	2-3	7	皮膚、消化管、肺、眼、リンパ節	有効	嘔気、腹痛、下痢、腹痛のため8回下痢、口内炎、目以降の投与中止。
6-09	3	男	30	2-4	8	皮膚、口腔内、リンパ節	有効	徐々にサイズ縮小し消失。骨髄抑制 WBC 低下傾向あり 3週間ごとに投与。WBC=2640
6-10	5	男	34	2-3	11	皮膚、咽頭、消化管、リンパ節	有効	口腔内病変、皮膚病変消退、リンパ節縮小。骨髄抑制 WBC=1770 (Neu 609)
6-11	4	男	36	2-3	3	皮膚、消化管	有効	皮膚病変は平坦、淡くなる。骨髄抑制 WBC=2330 (Neu 1440)
6-12	4	男	28→30へ増量	2	5	皮膚、消化管	有効	肉眼的に消失、PETも集積なし。嘔気と骨髄抑制 9/30WBC=1690 (Neu 419)
6-13	3	男	36	2	5	リンパ節	有効	リンパ節縮小。PET、タリウムシンチで集積なし。嘔気、骨髄抑制、口内炎 WBC 低下したため壊死性潰瘍性歯肉炎になる。WBC=1360 (Neu 580)

単位体表面積あたりの投与量に関する情報は未入手。

WBC（白血球数）及び Neu（好中球数）の単位は μL

なお、同一患者である患者番号 1-02 と 6-03 の年齢等、重複例において情報の不一致があるが、この理由は未確認と回答された。

機構は、以上の回答からは、本剤は日本人に対する使用実績が報告されているものの、上記情報のみでは、体表面積あたりの用法・用量の確認は困難であると判断した。

- 機構は、国内第 I 相試験（JNS002-JPN-01 試験）の中間成績によって、日本人での最大耐用量（MTD）及び至適用量について、事前評価依頼者の見解を求めた。事前評価依頼者は、以下の通り回答した。

国内第 I 相試験は各種固形癌患者を対象に、本剤を 4 週間間隔で点滴静注時の日本人における安全性を検討する目的の試験であった。DLT は $30\text{mg}/\text{m}^2$ 投与群の 1/6 例（登録番号 D0103）に「下痢」、「感染」及び「低酸素血症」（いずれも Grade 3）が認められたが、 $40\text{mg}/\text{m}^2$ 投与群及び $50\text{mg}/\text{m}^2$ 投与群では認められなかった。しかし、 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 投与群では 2 コース以後の反復投与により皮膚毒性の発現及び増強が認められ、投与延期が高頻度に認められたため、20 年 月 日の効果安全性評価委員会により、 $60\text{mg}/\text{m}^2$ に増量しないこととされ、MTD には到達しなかった。

日本人固形癌患者における本剤の安全性プロファイルは外国人で得られている安全性プロファイルと大きな相違なく、薬物動態も大きな相違は認められず、少数例ではあるが、 $20\text{mg}/\text{m}^2$ を 2~4 週間隔で投与された日本人 AIDS-KS 患者の有効性が報告されていることから、日本人 AIDS-KS に対する至適用法・用量は、米国

の用法・用量と同様「20mg/m²、3 週間隔投与」とし、有害事象の発現状況により減量又は投与間隔の調整（延長）が可能とするのが適切と考える。

機構は、以上の回答から、本剤の日本人 AIDS-KS 患者における至適な用法・用量を確認することは困難であるが、本邦における AIDS-KS 患者は少数例であること、また、発症後の予後が不良であることを鑑みると、現段階において、安全性に注意を十分に払いつつ、海外の用法・用量に準じることはやむを得ないものと考ええる。用法・用量については、製造販売後調査により、有効性及び安全性の情報収集が必須であると考ええる。この機構の判断に関しては、専門協議にて議論をしたいと考える。

- ・ 機構は、米国（「20mg/m²、3 週間隔投与」）と欧州（「20mg/m²、2～3 週間隔投与」）での用法・用量の相違の理由につき、事前評価依頼者に説明を求めている（現在、照会中）。
- ・ 機構は、HFS、口内炎、血液毒性が発現時の減量基準の妥当性につき、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ような旨を回答した。
 - HFS: 本剤 20mg/m² の用量では、Grade3 以上の発現頻度は 0～1.1% 程度であり、30-38B 試験では、1.7% (1/60 例) の発現頻度であったが、減量理由の 42.9% (3/7 サイクル) を占めていた。本事象は、一旦発現後、軽快を認めないまま投与を継続すると重症化し、回復に時間を要することから Grade 2 の HFS が発現した場合は、Grade 1 以下に回復するまで投与を延期するか、減量するよう規定することが、重症化を防止し、本剤による治療を継続するために適切と考えた。
 - 口内炎: 20mg/m² の用量では、Grade3 以上の発現頻度は 0～2.3% 程度あり、30-38B 試験では、1.7% (1/60 例) の発現頻度であったが、減量理由の 28.6% (2/7 サイクル) を占めていた。HFS 同様、本剤による治療を継続するために、Grade 2 の口内炎が発現した場合は、Grade 1 以下に回復するまで投与を延期するか、減量するよう規定することが適切と考えた。
 - 血液毒性: 20mg/m² の用量では、Grade3 以上の白血球数減少症の発現頻度は 10.5～34.3% 程度であり、好中球数減少症の発現頻度は 7.5～16.0% 程度であったが、白血球数減少症しか集計されていない試験もあった。30-38B 試験では、白血球数減少症 1.7% (1/60 例)、好中球数減少症 26.7% (16/60 例) の発現頻度であり、白血球数減少症、好中球数減少症を含む血液毒性が投与遅延理由の 37.3% (25/67 サイクル) を占めていた。白血球数減少症、好中球数減少症は本剤の AIDS-KS 患者を対象とした治療においては、最も高頻度に発現し、重大と考えられる有害事象であり、好中球数に応じた延期、減量基準を規定することが、本剤使用患者

の安全を確保するために適切と考えた。

血小板減少症については、Grade3 以上の発現頻度は 0.3～3.3%程度であり、30-38B 試験では、発現が認められていないものの、血小板減少症を含む血液毒性が投与遅延理由の 37.3% (25/67 サイクル) を占めていたことから好中球数と同様、血小板数に応じた延期、減量基準を規定することが、本剤使用患者の安全を確保するために適切と考えた。

- ▶ HFS、口内炎及び血液毒性が発現した際の用量変更ガイドラインを規定することにより、本剤の治療が計画通り完遂〔30-38B 試験では 76.7% (46/60 例) が予定サイクルの投与を完了〕され、期待する有効性を得やすいと考えられる。
機構は、回答を了承した。

なお、本剤と他の抗悪性腫瘍薬との併用の可否に関しては、現在事前評価依頼者に確認中である。

(6) 効能・効果について

- ・ 効能・効果については、「4 (ii) (2) 有効性について」の項目に前述したように、AIDS-KS 患者において有効であると判断した。

タイプは異なっても肉腫(KS)であれば、病理組織は本質的に同一であるが、臨床症状及び経過は劇的に異なる (DeVita VT. et al. Eds. SIDS: Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention. 4th ed. Lippincott-Raven Publishers) ため、機構は、AIDS-KS 以外の KS に対する有効性及び安全性については、今回の申請資料中からは判断できないため、「エイズ関連カポジ肉腫」とすることが妥当と考えた。

今回提出された評価資料である 30-12 試験の対象患者は、本剤に奏効歴のある AIDS-KS 患者、又は全治療に抵抗性若しくは忍容不能であった AIDS-KS 患者であったため、米国での効能効果は、「併用療法による前治療後に増悪、若しくは忍容不能であった AIDS 関連カポジ肉腫患者」と、二次治療に限定されている。また、欧州 (英国等) では、一次治療又は二次治療とされている。事前評価依頼時の効能・効果 (案) は、二次治療に限定されていない。この理由につき、現在、事前評価依頼者に確認中である。

(7) 小児について

- ・ 機構は、小児に対する投与経験について、事前評価依頼者に説明を求めた。事前評価依頼者は、小児を対象とした企業主導型の試験は行われていないが、Pediatric Oncology Group による臨床第 I 相試験 (企業主導型でない試験) 結果が 1 報 (Marina NM. et al. Clin. Cancer Res. 2002; 8: 413-8) と、自発報告 11 報について以下の通