

り回答した。

公表論文では、再発または難治性、又は標準的治療が存在しない固形腫瘍を有する小児 22 例 (4~21 歳) に対し、本剤 40~70mg/m² を 4 週に 1 回投与された。初回投与サイクルで発現した副作用として、Grade 3 以上の粘膜炎が 4 例 (投与量 50~70mg/m²)、好中球減少症が 10 例 (投与量 50~70mg/m²) 及び infusion reaction が 2 例 (投与量 40~50mg/m²) に認められた。Grade 3 以上の血小板減少症は、発現時期が明らかではないが、6 例 (投与量 60~70mg/m²) に認められた。また、初回投与サイクルではないが、Grade 1~2 の、HFS が 6 例 (投与量 50~70mg/m²) で発現した。

自発報告 11 例 (12 歳未満 6 例、13 歳~17 歳 5 例) は、下表の通りであった。

有害事象自発報告 (12 歳未満) (事前評価依頼者回答)

企業管理#	報告国	年齢	性別	原疾患	本剤投与量	有害事象	関連性	他の化学療法	備考
GB-JNJFOC-20051004285 (2)	英国	■	男	急性リンパ性白血病	25mg/m ² once	種々の感染症 肝性脳症 腎不全	Possible	Asparaginase Vincristine Dexamethasone	肝性脳症により死亡
GB-JNJFOC-20040303159 (0)	英国	■	女	急性リンパ性白血病	18mg	infusion reaction 手掌・足底発赤 知覚不全症候群	Possible	None	ステロイドと注入速度の減速により infusion reaction の管理は可能
US-JNJFOC-20040903740 (1)	米国	■	NA	びまん性 B 細胞リンパ腫	25mg/m ² once	(治療ミス)	NA	None	誤ってドキソルビシンの代わりに本剤を投与
ALZ-11520(1)	米国	■	男	腎芽細胞腫	40mg	腹部痛 頸部痛	Possible	None	注入に伴う疼痛は鎮痛薬と前投薬により管理可能
ALZ-10695(2) ALZ-11238(1)	ベルギー	■	女	再発肝芽腫	50mg	汎血球減少症 過敏症 手掌・足底発赤 知覚不全症候群	Possible	Vincristine Ifosfamide Etoposide	合併症もなく回復
US-JNJFOC-20040403510 (1)	米国	NA	NA	悪性腫瘍	NA	薬疹	Possible	NA	転帰不明

有害事象自発報告 (13~17 歳) (事前評価依頼者回答)

企業管理#	報告国	年齢	性別	原疾患	本剤投与量	有害事象	関連性	他の化学療法	備考
MX-JNJFOC-20050600232(0)	メキシコ	1■	男	肝腫瘍	70mg	Infusion reaction 舌炎	Possible	Ifosfamide Cisplatin	ステロイドにより infusion reaction の管理は可能
ALZ-10675(1)	米国	■	女	卵巣癌	NA	手掌・足底発赤 知覚不全症候群 疾患進行	Possible	None	文献報告のため転帰不明
ALZ-DX-99020062(1)	カナダ	1■	女	神経内分泌	60mg/m ² ×1	口内炎	Possible	None	転帰不明

				癌		放射線損傷 発疹 血小板減少症 白血球減少症			
MX-JNJFOC-20040808687(2)	メキシコ	1	女	子宮頸部癌	30mg	Infusion reaction	Possible	None	ステロイドにより infusion reaction の管理は可能
ALZ-11003(5)	カナダ	1	女	急性白血病	60mg/m ² ×1	疾患進行 播種性血管内凝固 酸素飽和度低下 歯肉出血 無力症	Not Related Possible	None	化学療法に反応せず、疾患進行により死亡

機構は、小児に対する用法・用量、有効性及び安全性に関する試験成績は存在せず、評価不能であるため、日本人小児に対する投与例が、製造販売後に発生した場合には、有効性及び安全性も含め、詳細に情報を収集する必要があるものとする。

(8) 製造販売後調査について

- 製造販売後調査計画において、事前評価依頼者は、本剤が HIV 関連疾患治療薬であることから HIV 関連疾患 (HRD) 共同調査協議会に加入して共同調査を実施する予定としていたが、機構は、全納入機関を調査対象にすることを検討することを求めたところ、以下のように回答した。

エイズ治療薬研究班による治療実態に関する情報から、HRD 共同調査協議会による共同調査に参加の医療機関 (30 施設 34 診療科) 以外にも、AIDS-KS の治療実績のある施設があることが確認されたため、製造販売後も、本剤の納入状況から全納入機関及び全症例を対象に HRD 共同調査協議会による共同調査と同様の調査実施要綱及び調査票に沿ってデータを集積し、HRD 共同調査協議会による共同調査成績とあわせて集計を行う計画である。

機構は、エイズ関連カポジ肉腫の発症例数が著しく少ないことから、全納入機関を調査対象にすることについても検討するよう求めたところ、HRD 共同調査協議会による共同調査に参加の医療機関 30 施設 34 診療科以外でも、使用が把握できた場合には個別に調査依頼を行い、施設の了解を得られた場合には、HRD 共同調査協議会による共同調査と同様の調査実施要綱及び調査票に沿ってデータを収集し、HRD 共同調査協議会による共同調査の成績とあわせて集計を行う計画であること、施設より調査実施の了解が得られなかった場合には、有害事象の自発報告など入手できた情報の範囲で、安全性及び適正使用情報の検討を行う予定であることの旨が回答された。

機構は、全納入先を対象とした製造販売後調査を実施し、使用実態及び有害事象の発生等の安全性に関する情報の収集が必要であるとする。

総合評価

提出された事前評価資料に基づき、以上のような審査を実施した結果、本邦における AIDS-KS 患者における本剤の有効性は期待できると考える。投与間隔をどのように規定するかについては、専門委員の意見も踏まえた上で判断したいと考える。また、安全性については、承認を不可とするような問題点は認められていないものの、HFS 等、留意すべき事象があることから、注意喚起の方法等については、専門委員の意見も踏まえた上で判断をしたいと考える。

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

解析対象：8 試験併合データベース

有害事象	10 サイクル以下		11 サイクル以上	
	N=1764		N=428	
	n	%	n	%
解析対象被験者数	1764		428	
有害事象				
狭心症	2	(0.1%)	1	(0.2%)
不整脈	2	(0.1%)	1	(0.2%)
動脈血栓症	1	(0.1%)	0	(0.0%)
心房細動	1	(0.1%)	0	(0.0%)
徐脈	1	(0.1%)	0	(0.0%)
脚ブロック	1	(0.1%)	3	(0.7%)
心拡大	1	(0.1%)	2	(0.5%)
心筋症	5	(0.3%)	2	(0.5%)
心血管障害	13	(0.7%)	6	(1.4%)
うっ血性心不全	5	(0.3%)	0	(0.0%)
深部血栓性静脈炎	9	(0.5%)	1	(0.2%)
ジキタリス中毒	1	(0.1%)	0	(0.0%)
心電図異常	4	(0.2%)	2	(0.5%)
心内膜炎	5	(0.3%)	0	(0.0%)
心停止	8	(0.5%)	2	(0.5%)
心不全	3	(0.2%)	2	(0.5%)
出血	18	(1.0%)	5	(1.2%)
高血圧	8	(0.5%)	3	(0.7%)
低血圧	25	(1.4%)	4	(0.9%)
片頭痛	6	(0.3%)	1	(0.2%)
心筋梗塞	1	(0.1%)	0	(0.0%)
動悸	9	(0.5%)	1	(0.2%)
心嚢液貯留	11	(0.6%)	1	(0.2%)
心膜炎	3	(0.2%)	0	(0.0%)
末梢血管障害	4	(0.2%)	2	(0.5%)
静脈炎	5	(0.3%)	0	(0.0%)
体位性低血圧	13	(0.7%)	2	(0.5%)
肺塞栓症	7	(0.4%)	3	(0.7%)
ショック	4	(0.2%)	4	(0.9%)
上室性期外収縮	1	(0.1%)	1	(0.2%)
上室性頻脈	1	(0.1%)	0	(0.0%)
失神	9	(0.5%)	2	(0.5%)
頻脈	41	(2.3%)	11	(2.6%)
T波振幅減少	0	(0.0%)	1	(0.2%)
血栓性静脈炎	8	(0.5%)	0	(0.0%)

血栓症	7	(0.4%)	6	(1.4%)
血管障害	1	(0.1%)	1	(0.2%)
血管拡張	27	(1.5%)	1	(0.2%)
心室性不整脈	1	(0.1%)	0	(0.0%)
心室性期外収縮	2	(0.1%)	1	(0.2%)
心室性頻脈	1	(0.1%)	1	(0.2%)

* : 各サイクルで有害事象を発現した例数の合計 (同一の被験者で同一有害事象が異なったサイクルで発現した場合は重複して集計されている)

審査報告 (1)

平成 18 年 11 月 13 日

I. 申請品目

- [販 売 名] ドキシル注 20mg
[一 般 名] 塩酸ドキソルビシン
[申 請 者] ヤンセン ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 18 年 10 月 11 日
[剤型・含量] 1 バイアル (10mL) 中に塩酸ドキソルビシン 20mg を含有する注射剤
[申請時効能・効果] エイズ関連カポジ肉腫
[申請時用法・用量] 本剤は、塩酸ドキソルビシンとして 20mg/m² を 1mg/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。

II. 審査内容

医薬品医療機器総合機構 (以下、機構) は事前評価レポート (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。

1) 有効性について

申請者は、今回の事前評価にあたっては、AIDS-KS 患者を対象に実施した臨床試験成績は 11 試験成績が提出されたものの、海外の主要試験の一つである 30-03 試験成績については最終報告書を提出しておらず、中間報告のみであるが当該試験の実施時期も古いことから今後も作成する予定もないと説明している。

以上の点に関して、機構は、審査にあたってはやむを得ないと判断したものの、専門委員より最終報告書が作成されなかった理由については詳細を確認するべきであるとの意見が出された。

この点に関して、申請者は、以下の通り説明した。当時の海外における申請者 (申請当時 Liposome Technology, Inc、以後承認に至るまでの間に社名変更及び合併があり、申請者は Liposome Technology, Inc から SEQUUS、更に ALZA へと変更) が、2001 年 6 月 ■■■日に、米国 Johnson & Johnson (以下、J&J) の傘下に入ったことに伴い、J&J のグループ会社であるヤンセン ファーマ株式会社 (以下、JP) が本剤の本邦における開発権を取得した。30-03 試験の最終報告書が作成されなかった理由について、J&J に問い合わせを行ったが、試験実施当時の担当者が在籍せず、関連する記録も無いことから、理由は確認できなかった。20■■■年■■■月■■■日に申請者が実施した米国 JJPRD (Johnson &

Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.) 担当者との会議において、事前評価資料として2005年12月20日に提出したUS NDA20-467に含まれている30-03中間報告書以外に最終報告書等の30-03試験に関連する報告書は作成されておらず、当該試験の実施時期も古いことから今後も作成されない事が確認されたため、この件に関する新たな情報は得られず、今後これ以上の報告はできない旨を回答している。

また、機構は、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から、奏効割合をもって、本剤の薬効評価をせざるを得ないと判断し、本剤の薬効評価を行った結果、①30-12試験、30-10試験及び30-11試験の結果より、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いること、②30-12試験より、治療抵抗例に対する奏効も示されていることを確認した。

以上の点に関し、専門委員より、30-03試験は①HAART確立以前の試験であること、及び②最終報告書が作成されていないこと等を勘案しても、他の試験成績より本剤がABV療法及びBV療法に劣らない奏効割合を示したことは事実であり、本剤の有効性は問題ないとの意見が述べられ、機構の判断は支持された。

2) 安全性について

① 心毒性について

機構は、事前評価において、①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こと、②30-21試験から、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ものの、病理組織学的検討（Billinghamスコア）と臨床所見との関係も不明であるため、臨床的な見地からの判断は困難であることから、有効成分である塩酸ドキシソルピシンの心毒性に鑑み、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、専門委員に意見を求めたところ、専門委員より以下の意見が出された。

本剤投与に関連する心毒性に関しては留意すべき点ではあるが、承認を不可とするようなデータはない。また、AIDS-KSに対する診療実態は、必ずしも腫瘍内科等、がん化学療法を専門とする診療科ではなく、HIV感染症を管理している感染症科等にて管理される場合も多いとの意見、また、本邦におけるAIDS-KSは症例数が少ないため、十分な経験を有する医師はわずかであるとの意見が出された。さらに、投与前の経胸壁十二誘導心電図に関しては必要と考えられることから、実施を推奨する旨を添付文書に記載することは適切であるとの意見が出された。

以上の点を踏まえ、申請者に添付文書への記載を再検討するよう指示したところ、添付文書の【警告】2) 及び【使用上の注意】「2.重要な基本的注意」の項に投与開始前の心機能検査の実施を推奨する旨が記載された。

② 手掌足底症候群について

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）を対象とした 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、手掌足底症候群（Hand Foot Syndrome、以下、HFS）80%（12/15 例、うち 3 例（20.0%）で投与の延期が必要）、発疹（Rash）は 66.7%（10/15 例、うち 1 例（6.7%）で投与の延期が必要）が認められている。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、外国人に比し、日本人で HFS が高頻度で発現する傾向が認められていることから、機構は、癌種の相違を念頭においても、外国人に比し日本人の AIDS-KS 患者に HFS が高頻度で発現する懸念があると考えた。しかしながら、国内第 I 相試験では、HFS 及び発疹（Rash）が発現した症例において、いずれの症例も投与間隔を延長することで症状の軽快が認められており、治験の継続が可能であった。また、これらの事象が要因となる試験の中止例は認められなかったことから、HFS の発現時には減量及び投与間隔の延長を徹底することにより、対処は可能であると判断した。

以上の機構の判断は専門委員から妥当であると支持された。

③ Infusion reaction について

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、抗ヒスタミン薬、解熱鎮痛薬等の前投与によっても発現が完全に抑制されていない。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、かつ発現した場合でも、多くの症例では対症療法を行うことなく、注入の一時中断や注入速度を低下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。よって、機構は、その対処方法として、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いて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考えた。

以上の機構の見解に対し、専門委員からは、国内既承認のリポソーム製剤である注射用アムホテリシン B リポソーム製剤の添付文書には infusion reaction について注意喚起が記載されておらず、infusion reaction は本剤に特徴的な有害事象であり、注意を要するとの意見が出された。また、注入速度による注意喚起を行うのであれば、注入速度の低下によって有効性が低下することがないか、確認する必要があるとの指摘がなされた。

機構は以上の点につき説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

本剤の用法・用量が 20mg/m²（60 分以上かけて注入）であった 30-38B 試験と、20mg/m²（30 分以上かけて注入）であった 30-10 試験を比較し、奏効割合、奏効までの期間及び奏効持続期間は、両試験で大きな差異は認められなかった（下表）ことから、①1 mg/分

より低い注入速度で本剤を投与したと推定される 30-38B 試験において本剤の有効性が示された、②30-38B 試験及び 30-10 試験で KS 病変に対する治療効果を比較した結果、注入速度の低下は本剤の有効性に大きな影響を与えない可能性が示唆された。

30-38B 試験及び 30-10 試験における治療効果（申請者回答より）

	30-38B 試験	30-10 試験
評価対象被験者数	60	132*
奏効例 (CR、CCR 又は PR)	33 (55.0%)	61 (46.2%)
奏効割合の 95%信頼区間	41.6 - 67.9%	37 - 54%
奏効までの期間 (日)		
中央値	30.0	39.0
範囲	14.0 ~ 82.0	12+ ~ 121
奏効持続期間 (日)		
中央値	129.0	90.0
範囲	29.0+ ~ 129.0	29.0+ ~ 119

+：観察打ち切り

*：投与例 133 例中、1 例の被験者で治療効果に関するデータが得られなかった。

また、Amantea ら (Clin Pharmacol Ther. 1997) によれば、AIDS-KS 患者を対象とした際、本剤の薬効と相関する薬物動態パラメータは C_{max} であると推察されている。しかし、減速による当該パラメータ変動の有無に関しては、検討した成績はないが、本剤投与時の血漿中ドキシソルビシンの分布容積 (V_{ss}) は約 $3L/m^2$ と小さく、本剤のほとんどが血液中に存在していると考えられること、また本剤投与後の血漿中ドキシソルビシンの α 相半減期 ($t_{1/2\alpha}$) は約 5 時間、 β 相半減期 ($t_{1/2\beta}$) は約 55 時間という本剤の薬物動態学的特性を考えた場合、本剤の投与速度を減じた場合の C_{max} への影響は小さいと考えられる。

以上のことから、投与速度を低下させた場合においても、本剤の有効性に大きな影響を与えないものとするもの、添付文書では、注入速度を「 $20mg/m^2$ を $1mg$ /分の速度で静脈内投与。年齢、症状により適宜減量する。」としているが、製造販売後は、この添付文書の用法・用量の情報提供の徹底を図るとともに、投与速度と安全性と有効性について検討したい。

機構は、30-10 試験報告書から実際の注入速度に関する情報は得られず、また投与量 ($mg/body$) に関する情報も得られず、注入速度の推定も不可能であったことを考えると、申請者の回答の一部は妥当ではないと考える。ただし、機構は、低注入速度で実施された 30-38B 試験において、一定の奏効割合を認めており、製造販売後には注入速度の低下と有効性の関係について検討が必要であると考えていることから、製造販売後に投与速度と安全性と有効性について検討するとする申請者の回答を了承した。

また、専門委員から抗ヒスタミン薬、鎮痛解熱薬等の前処置の必要性に関しては、注入速度や発症に関連する因子等、安全性の情報と同様、製造販売後に詳細に情報を収集する必要があるとの意見が出された。

機構は、抗ヒスタミン薬、解熱鎮痛薬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ものの、前投与によりその頻度が減少している可能性も考えられ、製造販売後には詳細に情報を収集するよう申請者に指示した。

申請者はこれを了承した。

3) 本剤の臨床的位置付けについて

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 治療戦略は、HAART 導入後大きく異なっているものの、①CD4 陽性細胞数にかかわらず、一定の奏効割合が認められていること、②AIDS-KS の発症と関連があるとされる HHV-8 の分布に地域差があるとの報告があり、そ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いことから、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。

以上の機構の判断は専門委員より概ね妥当と支持された。

4) 用法・用量（本剤の投与間隔）について

申請者は、申請予定用法・用量について、事前評価依頼時には下記のとおり提出した。

本剤は、塩酸ドキシソルビシンとして $20\text{mg}/\text{m}^2$ を $1\text{mg}/\text{分}$ 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。

事前評価レポート作成時に照会中であった米国（「 $20\text{mg}/\text{m}^2$ 、3 週間隔投与」）と欧州（「 $20\text{mg}/\text{m}^2$ 、2～3 週間隔投与」）での承認用法・用量の相違の理由について、申請者は以下のように説明した。

米国では AIDS-KS 患者対象の 4 試験（30-03 試験、30-05 試験、30-12 試験（中間報告書及び難治性患者サブグループの成績）、30-14 試験）及び固形癌患者対象の第 I 相試験（30-02 試験）を申請データパッケージとして本剤の承認申請が実施され、申請用法・用量は $20\text{mg}/\text{m}^2$ 2～3 週間隔投与であった。短い投与間隔による副作用リスクの増大が懸念（19■■年■■月■■日付 FDA より Liposome Technology 社宛文書より）されたこと、及び FDA から投与間隔を 3 週とするよう指示があり、米国での承認用法・用量は $20\text{mg}/\text{m}^2$ 3 週間隔投与となった。一方、欧州では、1994 年 12 月の承認申請時及び承認までの審査期間に、米国での承認審査に際して提出した 5 試験及び 30-10 試験の成績を EMEA へ提出した結果、承認用法・用量は $20\text{mg}/\text{m}^2$ 、2～3 週間隔投与となった。

以上の回答を踏まえ、機構は、本剤の投与間隔について専門委員に意見を求めたところ、専門委員より、以下の意見が述べられた。自験例において、忍容性からは 3 週間隔が望ましいが、2 週間隔投与が必要であった症例もあることから、3 週間隔投与に限定することは好ましくなく、用法・用量として 2～3 週間隔投与とすることが適切である。投与間隔を 2 週又は 3 週と限定することに関しては、有効性及び安全性に関する情報は乏