

ドキシル注 20mg

## 第2部 CTDの概要

### 2.2 緒言

ヤンセン ファーマ株式会社



## 2.2 緒言

JNS002 (塩酸ドキソルビン リポソーム注射剤；以下、本剤) は、米国の Liposome Technology, Inc. が製剤化に成功した、STEALTH<sup>®</sup> リポソームに塩酸ドキソルビンを封入した静脈内投与製剤である。従来の塩酸ドキソルビン製剤に比べ、塩酸ドキソルビンの血漿中動態及び組織内分布等を変化させ、その腫瘍組織内滞留時間の延長及び腫瘍組織内濃度を高めることにより有効性を向上し、更に、血漿中の遊離型ドキソルビン濃度を抑えることにより骨髄抑制、脱毛、心毒性等の有害反応を軽減するよう設計された製剤である。

本剤の臨床試験としては、外国において、1992年5月から米国及びイスラエルで各種固形癌患者を対象とした第Ⅰ相試験 (30-06/30-13 試験) が実施された。30-06/30-13 試験の結果から、1994年9月から白金製剤及びパクリタキセルの治療歴を有し、本剤を2次以降の化学療法として使用する上皮性卵巣癌患者を対象とした第Ⅱ相試験 (30-22 試験) が実施された。30-22 試験の結果から、前化学療法を有する上皮性卵巣癌に有効性が示唆されたため、白金製剤、タキサン系薬剤に難治性かつトポテカンによる化学療法が無効で、本剤を3次又は4次化学療法として使用する上皮性卵巣癌患者を対象とした第Ⅱ相試験 (30-47 試験) が米国で19■■年■■月から、白金製剤及びタキサン系薬剤に難治性で、本剤を3次又は4次化学療法として使用する上皮性卵巣癌患者を対象とした第Ⅱ相試験 (30-47E 試験) がEU諸国を中心として19■■年■■月から実施された。30-47 試験及び30-47E 試験では、それぞれ90例中16例 (17.8%) 及び41例中4例 (9.8%) に奏効例が認められた。また、白金製剤を含む1次化学療法が無効であり、本剤又は対照薬のトポテカンを2次化学療法として使用する上皮性卵巣癌患者を対象としたトポテカンとの第Ⅲ相比較試験 (30-49 試験) が1997年5月から米国及びEU諸国等で実施された。更に、白金製剤を含む1次化学療法が無効であり、本剤又は対照薬のパクリタキセルを2次化学療法として使用する上皮性卵巣癌患者を対象としたパクリタキセルとの第Ⅲ相比較試験 (30-57 試験) が19■■年■■月からEU諸国で実施されたが、治験実施中に対照薬であるパクリタキセルが卵巣癌に対する1次化学療法として欧州医薬品審査庁で承認を受けたため、症例集積が難しくなり19■■年■■月■■日に患者の新規登録を終了した。

本剤は白金製剤及びパクリタキセルに難治性の上皮性卵巣癌に有効性が示されたことから、米国では優先審査品目として、第Ⅰ相試験 (30-06/30-13 試験) 並びに第Ⅱ相試験 (30-22 試験) の結果と、第Ⅱ相試験 (30-47 試験及び30-47E 試験) 並びに第Ⅲ相試験 (30-49 試験) の中間成績に基づき、1999年6月に「パクリタキセル及び白金製剤を基本とする化学療法に難治性の転移性卵巣癌」の適応で承認 (accelerated approval) された。

30-49 試験の長期追跡結果から、本剤投与群はトポテカン投与群と比較して有意な生存期間の延長 ( $p=0.050$ ) が認められた。なお、本治験の結果、全生存期間の中央値は本剤投与群では62.7週、トポテカン投与群では59.7週であった。

第Ⅱ相試験 (30-22 試験, 30-47 試験及び30-47E 試験)、第Ⅲ相試験 (30-49 試験及び30-57 試験) の結果に基づき、米国では、医薬品承認事項変更申請 (accelerated approval から full approval への変更) が行われ、2005年1月に「白金製剤を基本とする化学療法後に進行したか、あるいは再発した卵巣癌」の適応が取得されている。EU諸国においては2000年10月に「白金製剤を基本とする1次化学療法に無効となった進行卵巣癌」の適応が取得されている。本剤は2008年10月29日現在、世界75カ国で承認されている。

国内においては、2003年4月から各種固形癌患者を対象とした第Ⅰ相試験 (JNS002-JPN-01 試験) が実施され、卵巣癌患者に奏効例が認められた。2005年1月から白金製剤を含む化学療法の治療歴を有し、本剤を2次又は3次化学療法として使用する Müllerian carcinoma (上皮性卵巣癌、原発性卵管癌、腹膜癌) 患者を対象とする第Ⅱ相試験 (JNS002-JPN-02 試験) が実施された。本治験は、20■■年■■月■■日を Data cut off date として得られた結果から集計が行われた。本剤は JNS002-JPN-02 試験の被験者群に対し抗腫瘍効果を有することが示唆された。また、忍容性に問題がないことが確認された (その後、20■■年■■月■■日に最終症例の追跡を終了している。試験完了時の集計結果から得られた結論は、Data cut off date から得られた結論と相違なかった)。

以上の結果、本剤は日本人の再発 Müllerian carcinoma (上皮性卵巣癌、原発性卵管癌、腹膜癌) 患者に対して有用な薬剤であると判断し、本剤の承認申請を行うものである。