

再審査報告書

平成 28 年 8 月 26 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ドキシル注 20 mg
有効成分名	ドキソルビシン塩酸塩
申請者名	ヤンセンファーマ株式会社
承認の 効能・効果	1) エイズ関連カポジ肉腫 2) <u>がん化学療法後に増悪した卵巣癌</u>
承認の 用法・用量	1) 通常、成人にはドキソルビシン塩酸塩として 1 日 1 回 20 mg/m ² を 1 mg/分の速度で静脈内投与し、その後 2~3 週間休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。 なお、患者の状態により適宜減量する。 2) <u>通常、成人にはドキソルビシン塩酸塩として 1 日 1 回 50 mg/m² を 1 mg/分の速度で静脈内投与し、その後 4 週間休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。</u>
承認年月日	1) 平成 19 年 1 月 4 日 2) <u>平成 21 年 4 月 22 日</u>
再審査期間	1) 10 年 (平成 19 年 1 月 4 日~平成 29 年 1 月 3 日) 2) <u>5 年 10 カ月 (平成 21 年 4 月 22 日~平成 27 年 2 月 21 日)</u>
備 考	

下線部：今回の再審査対象

1. 製造販売後調査全般について

リポソーム化ドキソルビシン塩酸塩（以下、「本剤」）の製造販売後調査として、がん化学療法後に増悪した卵巣癌患者を対象に特定使用成績調査 1 件が実施された。使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されていない。

なお、本剤は、がん化学療法後に増悪した卵巣癌に対する効能及び効果の承認取得時に、承認条件として、「国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。」が付されており、当該承認条件に基づき、特定使用成績調査が実施された。申請者より、当該特定使用成績調査の結果報告書が厚生労働省医薬食品局審査管理課（現 医薬・生活衛生局医薬品審査管理課）に提出され、審査の結果、当該承認条件は満たすものと判断されている（平成 25 年 5 月 27 日付け事務連絡）。

2. 特定使用成績調査

がん化学療法後に増悪した卵巣癌患者を対象に、本剤の使用実態下における安全性等を調査することを目的とした特定使用成績調査（以下、「本調査」）が平成 21 年 4 月から平成 24 年 6 月までに、全国 543 施設で実施された。本調査の目標症例数は 500 例、観察期間は最大 10 コース又は 1 年間と設定された。

2-1. 安全性

登録された 2,215 例のうち、26 例（本剤未投与の 10 例、重複登録された 4 例及び担当医の協力が得られなかった 12 例）を除く 2,189 例で調査票が収集された。調査票が収集され

た 2,189 例のうち、18 例（プロトコル違反 17 例*、及び調査票回収後に本剤未投与であることが判明した 1 例）を除外した 2,171 例が安全性解析対象とされた。

*：がん化学療法後に増悪した卵巣癌に対する効能及び効果の承認取得前に本剤が投与開始された 15 例、並びに契約締結前に登録された 1 例及びプロトコルで規定された登録期間（2009 年 4 月から 2010 年 3 月末まで）終了後に登録された 1 例

本剤との因果関係が否定できない有害事象（以下、「副作用」）は、1,581 例（72.8%）で認められた。認められた副作用のうち、発現率が 3%以上の事象は、口内炎 795 例（36.6%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群 717 例（33.0%）、白血球数減少 329 例（15.2%）、悪心 224 例（10.3%）、好中球数減少 205 例（9.4%）、血小板数減少 158 例（7.3%）、貧血 155 例（7.1%）、嘔吐 98 例（4.5%）、好中球減少症 89 例（4.1%）、発熱 76 例（3.5%）、注入に伴う反応 73 例（3.4%）、食欲減退 69 例（3.2%）及び倦怠感 66 例（3.0%）であった。

重篤な副作用は 533 例（24.6%）に認められた。認められた重篤な副作用のうち、発現率が 0.5%以上の事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群 100 例（4.6%）、口内炎 94 例（4.3%）、白血球数減少 82 例（3.8%）、好中球数減少 49 例（2.3%）、貧血 40 例（1.8%）、血小板数減少 33 例（1.5%）、好中球減少症 32 例（1.5%）、間質性肺疾患 25 例（1.2%）、発熱性好中球減少症及び疾患進行各 24 例（1.1%）、発熱 20 例（0.9%）、骨髄機能不全 18 例（0.8%）、悪心 16 例（0.7%）、嘔吐 14 例（0.6%）及び血小板減少症 13 例（0.6%）であった。また、本剤との因果関係が否定できない死亡は 47 例に認められ、死因の内訳は、疾患進行 21 例、間質性肺疾患 4 例、死亡、再発卵巣癌及び肺炎各 2 例、発熱性好中球減少症/スティーブンス・ジョンソン症候群、発熱性好中球減少症/血小板数減少/腎機能障害、腸管穿孔、発熱性好中球減少症/血小板数減少/肺炎、肺梗塞、虚血性大腸炎、死亡/失神、脱水/腸閉塞、肺炎/疾患進行、慢性腎不全/疾患進行、消化管穿孔/疾患進行、肺塞栓症、手掌・足底発赤知覚不全症候群/そう痒症、播種性血管内凝固/肝機能異常/腎不全、脱水/呼吸不全及び小腸穿孔各 1 例であった。

本調査で得られた副作用発現率（72.8%）は、JPN-02 試験における副作用発現率（100%）と比較して低かった。また、JPN-02 試験と比較して本調査で発現率の高かった副作用（MedDRA 器官別大分類）は、「良性、悪性及び詳細不明の新生物」（JPN-02 試験 0%及び本調査 0.37%、以下、同順）、「血液及びリンパ系障害」（2.7%及び 15.5%）及び「肝胆道系障害」（1.4%及び 1.7%）であった。このうち、「血液及びリンパ系障害」における主な副作用は貧血（0%及び 7.1%）、好中球減少症（0%及び 4.1%）、白血球減少症（0%及び 2.0%）等であった。なお、「臨床検査」における主な副作用である白血球数減少（93.2%及び 15.1%）、好中球数減少（93.2%及び 9.4%）、血小板数減少（60.8%及び 7.3%）は、JPN-02 試験と比較して本調査で発現率が低かった。その他の事象については、JPN-02 試験と比較して顕著に高い傾向は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす因子として、年齢、既往歴の有無、合併症の有無、原疾患の種別（上皮性卵巣癌（漿液性腺癌、粘液性腺癌、類内膜腺癌、明細胞腺癌、未分化腺癌、その他）、胚細胞腫瘍（成熟嚢胞性奇形腫、悪性転化を伴う成熟嚢胞性奇形腫、混合型胚細胞腫瘍、その他）、卵管癌、腹膜癌、その他）、発症区分（原発性、転移性）、臨床進行期（I～IV期）、手術療法歴の有無、放射線療法歴の有無、化学療法歴の有無、前回の化学療法施行からの期間（6 カ月未満、6 カ月以上）、投与コース数、1 コースあたりの本剤投与量、本剤累積総投与量、投与速度、併用薬の有無、併用療法の有無、Performance Status、アントラサイクリン系薬剤の累積総投与量が検討された。その結果、副作用発現率に統計学的に有意差が認められた因子は、既往歴の有無、合併症の有無、投与コース数、1 コースあたりの本剤投与量、本剤累積総投与量、併用薬の有無、Performance Status、アントラサイクリン系薬剤の累積総投与量（以上、 $p < 0.001$ ）、併用療法の有無（ $p = 0.0106$ ）及び 1 コース投与時の投与速度（ $p = 0.0219$ ）であった（ χ^2 検定又は Fisher 直接確率検定、有意水準両側 5%）。重点調査項目で

あるアントラサイクリン系薬剤の累積総投与量については後述のとおりであり、その他の因子についても検討されたが、留意すべき問題点は認められなかった。

本調査の重点調査項目は、手足症候群等の皮膚障害の発現状況、心毒性の発現状況、注入に伴う反応（infusion reaction）の発現状況、及びアントラサイクリン系薬剤の累積総投与量とされた。本調査及び本剤の承認事項一部変更承認時まで実施された国内第Ⅱ相試験（JNS002-JPN-02 試験、以下、「JPN-02 試験」）における、手足症候群等の皮膚障害、心毒性及び注入に伴う反応（infusion reaction）の副作用発現状況は下表のとおりであった。

重点調査項目に係る副作用発現状況

重点調査項目	例数 (%)			
	本調査 2,171 例		JPN-02 試験 74 例	
	全体	重篤*1	全体	重篤*2
皮膚障害*3	876 (40.4)	108 (5.0)	63 (85.1)	2 (2.7)
手掌・足底発赤知覚不全症候群又は 手足症候群	717 (33.0)	100 (4.6)	58 (78.4)	2 (2.7)
心毒性*4	37 (1.7)	13 (0.6)	15 (20.3)	0
注入に伴う反応（infusion reaction）*5	110 (5.1)	18 (0.8)	14 (18.9)	0

*1：担当医より「1. 死亡」、「2. 死亡につながるおそれ」、「3. 障害」、「4. 治療のための入院（延長）」、「5. 1～4 に準じて重篤」、「6. 先天異常」と報告された事象、及び承認取得者において上記に準ずると判断した事象

*2：CTCAE ver3.0 におけるグレード3以上の副作用

*3：MedDRA 器官別大分類の「皮膚及び皮下組織障害」

*4：本調査では、MedDRA 器官別大分類の「心臓障害」、並びに「臨床検査」のうち基本語が「心電図異常」、「拍出量の低下」、「駆出率（LVEF 値）減少」及び「脳性ナトリウム利尿ペプチド増加」、国内第Ⅱ相試験では MedDRA 器官別大分類の「心臓障害」及び「臨床検査（心電図及び LVEF 値異常）」を集計。

*5：本調査では、①報告医により注入に伴う反応（infusion reaction）と報告された事象、又は②本剤投与同日に発現したアレルギー反応、アナフィラキシー様反応、喘息、潮紅、蕁麻疹様皮疹、胸痛、発熱、高血圧、頻脈、そう痒症、発汗、息切れ、顔面浮腫、悪寒、背部痛、胸部及び咽喉の絞扼感若しくは低血圧、注入に伴う反応、注入部位発赤及び注入部位熱感、JPN-02 試験では、MedDRA 基本語の「注入に伴う反応」。

アントラサイクリン系薬剤の累積総投与量に関して、203 例（9.4%）で本剤投与前にアントラサイクリン系薬剤が投与され、本剤投与前の累積総投与量（中央値（最小値、最大値））は 180.0 mg/m²（19.3 mg/m²、800.0 mg/m²）であった。また、安全性解析対象例のうち調査票に本剤の投与量が未記載であった 3 例を除く 2,168 例における本剤の累積総投与量の中央値（最小値、最大値）は 150.0 mg/m²（1.8 mg/m²、1,050.0 mg/m²）であった。本調査における、アントラサイクリン系薬剤の累積総投与量別での心毒性の発現状況は下表のとおりであった。なお、本剤とアントラサイクリン系薬剤の併用投与症例は認められなかった。

本調査におけるアントラサイクリン系薬剤の累積総投与量別での心毒性発現状況

アントラサイクリン系薬剤 累積総投与量*1	例数	心毒性発現例数*2 (%)	重篤例数*3	心毒性発現件数*4
50 mg/m ² 以下	273	16 (5.9)	5	17
50 mg/m ² 超 150 mg/m ² 以下	731	7 (1.0)	2	8
150 mg/m ² 超 300 mg/m ² 以下	679	7 (1.0)	3	8
300 mg/m ² 超 450 mg/m ² 以下	239	3 (1.3)	1	3
450 mg/m ² 超 500 mg/m ² 以下	77	0	0	0
500 mg/m ² 超	116	2 (1.7)	2	4
不明	56	2 (3.6)	0	2
総計	2,171	37 (1.70)	13	42

*1：本剤投与前のアントラサイクリン系薬剤の累積総投与量及び本剤の累積総投与量の合計

*2：同一症例において複数回心毒性が発現した場合、本剤投与後に初めて発現した時点での累積総投与量

として集計

*3：重篤な心毒性が発現した際の累積総投与量として集計

*4：各事象が発現した時点での累積総投与量として集計

重点調査項目に設定した本剤に特徴的と考えられる副作用の発現状況について、本調査における発現率は JPN-02 試験と比べて顕著に高い傾向は認められず、追加の安全対策を講じる必要性は認められなかった。アントラサイクリン系薬剤の累積総投与量が 500 mg/m² を超えて投与されたのは 116/2,171 例 (5.3%) であり、アントラサイクリン系薬剤の累積総投与量と心毒性の発現率に明確な関連は認められなかった。心毒性発現の要因となる可能性が考えられる放射線療法歴を有する患者において、心毒性は 6/239 例 (2.5%) に認められ、放射線療法歴のない患者における発現率 (1.6% (31/1,929 例)) と明確な差異は認められなかった。なお、心毒性を発現した例において、心毒性が懸念される薬剤 (シクロホスファミド等) は併用されていなかった。

また、卵巣癌に係る承認審査時に、医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) は、①血管新生や炎症を有する患者 (関節リウマチ、肝炎、腎炎等) での安全性情報を収集し、当該病変部位を有さない患者との安全性の比較検討、及び②脾臓、リンパ節及び細網内皮系障害、又は中枢神経系における有害事象に関する情報に着目し、本剤の長期投与時における安全性情報を収集する必要がある旨を述べており (「平成 21 年 1 月 14 日付け審査報告書 ドキシル注 20 mg」参照)、本調査により得られた結果は、以下のとおりであった。

血管新生^{*1}や炎症^{*2}を有する患者は 361 例認められ、副作用は 276 例 (76.5%) に認められ、重篤な副作用は 104 例 (28.8%) に認められた。主な副作用は、口内炎 162 例、手掌・足底発赤知覚不全症候群 135 例、白血球数減少 70 例、悪心 45 例、貧血 40 例等であった。また、血管新生^{*1}や炎症^{*2}を合併しない患者における副作用発現率は 72.1% (1,305/1,810 例) であり、血管新生及び炎症の合併の有無で認められた副作用の種類に顕著な差異はなかった。

細網内皮系障害^{*3}は 1 例 (リンパ節痛) で認められ、17 コース投与後に発現した事象であった。当該事象は、重篤と判定されたが、転帰は回復であった。また、中枢神経系の副作用^{*4}は 79 例 (3.6%) に認められ、主な副作用は、味覚異常 28 例 (1.3%)、感覚鈍麻 17 例 (0.8%)、末梢性ニューロパチー 12 例 (0.6%) 等であった。なお、中枢神経系の副作用は全て 7 コース投与以前に認められ、長期使用に伴う特異的な発現傾向は認められなかった。

*1：MedDRA 器官別大分類「良性、悪性及び詳細不明の新生物」のうち、血液癌及び癌疼痛等腫瘍性疾患の随伴症状以外の事象

*2：消化器における炎症性疾患、及び慢性炎症性疾患

*3：MedDRA 器官別大分類が「血液およびリンパ系障害」のうち、高位グループ用語が脾臓、リンパ節及び細網内皮系障害と報告された事象

*4：MedDRA 器官別大分類の「神経系障害」

申請者は、本調査結果を踏まえ、現時点で新たな安全対策の必要性は低いと考える、と説明している。

機構は、本調査結果に基づく新たな安全対策は不要と判断した。

2-2. 有効性

安全性解析対象例 2,171 例のうち、465 例 (契約期間外の登録等であったものの有害事象の発現が認められたため安全性解析対象症例に含まれた 3 例、適応外使用された 45 例、及び有効性判定不能とされた 443 例 (重複例あり)) を除外した 1,706 例が有効性解析対象とされた。

有効性について、RECIST ver.1.0 に基づく最終判定時点の奏効 (Complete Response 及び Partial Response) 率は 8.6% (146/1,706 例) であった。また、本調査及び JPN-02 試験にお

る最良総合効果に基づく奏効率はそれぞれ 15.2% (259/1,706 例) 及び 21.9% (16/73 例) であり明確な差異は認められなかった。

機構は、本調査結果に基づく新たな対応は不要と判断した。

2-3. 特別な背景を有する患者

安全性解析対象例 2,171 例のうち、特別な背景を有する患者として高齢者 (65 歳以上)、並びに腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者について検討が行われた (Fisher 直接確率検定、有意水準両側 5%)。なお、小児及び妊産婦は本調査に登録されなかった。

高齢者 (65 歳以上) 及び非高齢者での副作用発現率は、それぞれ 72.8% (549/754 例) 及び 72.7% (1,024/1,408 例) であり、高齢者と非高齢者との間で副作用発現率に有意な差は認められなかった ($p=1.0000$)。

腎機能障害の有無別の副作用発現率は、合併例及び非合併例でそれぞれ 66.7% (18/27 例) 及び 72.9% (1,563/2,144 例) であり、副作用の発現率に有意な差は認められなかった ($p=0.5140$)。

肝機能障害の有無別の副作用発現率は、合併例及び非合併例でそれぞれ 65.6% (21/32 例) 及び 72.9% (1,560/2,139 例) であり、副作用の発現率に有意な差は認められなかった ($p=0.4225$)。

以上より、特別な背景を有する患者に対する新たな対応は不要である、と申請者は説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

3. 製造販売後臨床試験の概要

製造販売後に臨床試験は実施されていない。

4. 副作用及び感染症

再審査期間中に機構に報告された重篤な副作用は、710 例 1,168 件 (本調査 533 例 903 件、自発報告 155 例 228 件、エイズ関連カポジ肉腫に使用された 22 例 37 件) であり、このうち、使用上の注意から予測できない (以下、「未知の」) 重篤な副作用は 226 例 320 件 (本調査 158 例 216 件、自発報告等 61 例 90 件、エイズ関連カポジ肉腫に使用された 7 例 14 件)、使用上の注意から予測できる (以下、「既知の」) 重篤な副作用は 575 例 848 件であった (本調査 447 例 687 件、自発報告 111 例 138 件、エイズ関連カポジ肉腫に使用された 17 例 23 件)。死亡に至った副作用は 64 例 90 件であり、うち、未知の副作用は 62 例 88 件、既知の副作用は 2 例 2 件であった。

未知の重篤な副作用のうち、5 件以上集積された事象は、疾患進行 25 件、汎血球減少症及び間質性肺疾患各 14 件、播種性血管内凝固 11 件、イレウス 9 件、腸閉塞 8 件、肺炎及び血小板数減少各 7 件、卵巣癌、腹水及び死亡各 6 件、脳梗塞 5 件であった。このうち、間質性肺疾患、肺炎及び血小板数減少については、使用上の注意の項で既に注意喚起されているが、報告された重篤性に基づき、未知の副作用として報告した。

死亡に至った未知の副作用のうち、2 件以上集積された事象は、疾患進行 25 件、間質性肺疾患及び死亡各 6 件、播種性血管内凝固 5 件、肺炎及び再発卵巣癌各 4 件、卵巣癌 3 件及び発熱性好中球減少症各 3 件、脱水、敗血症、呼吸不全及び血小板数減少各 2 件であった。

なお、再審査期間中に、感染症に関する報告はなかった。

未知の重篤な副作用のうち、汎血球減少症については、骨髄抑制に起因して発現した事象であり、骨髄抑制については、既に添付文書で注意喚起していることから、新たな安全対策の必要性はないと考える。播種性血管内凝固については、原疾患進行、骨髄抑制に伴う感染症及び間質性肺疾患に起因して発現した事象と考えられるため、現時点で新たな安全対策の必要性はないと考える。また、イレウス及び腸閉塞については、いずれも原疾患及び腹部開腹術施行に起因して発現した事象と考えられるため、現時点で新たな安全対策の必要性はないと考える、と申請者は説明している。

5. 相互作用

再審査期間中に報告された相互作用に関する副作用は1件であった。当該報告は、本剤とランソプラゾールとの相互作用に伴う坐骨神経痛及び歩行障害に関する副作用報告であった。当該報告について、申請者は以下のように説明している。

当該患者は、本剤及びランソプラゾールを服用後に腰痛、臀部痛及び歩行障害が発現したことから、当該事象は本剤とランソプラゾールとの相互作用に伴い発現したと疑い来院したが、坐骨神経痛及びそれに伴う歩行障害であると診断された。本剤投与後に発現した事象であり、本剤との因果関係を完全には否定できないと考えるものの、本剤及びランソプラゾールの血中濃度は測定しておらず、相互作用が生じたか否かは明確ではないこと等を踏まえ、相互作用としての新たな注意喚起の必要性は低いと考える。

6. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、1995年11月に米国において、エイズ関連カポジ肉腫に関する効能・効果で承認され、2016年3月時点において、74の国又は地域で承認されている。なお、卵巣癌に関する効能・効果では、71の国又は地域で承認されている。

再審査期間中に国内において実施された措置は1件であり、2011年11月に、本剤を製造している米国ベン・ベニュー・ラボラトリーズ社（以下、「BVL社」）において製造管理上の問題が生じたことに伴う本剤の出荷停止により、国内における本剤の供給が継続できないおそれがある旨の通知を発出した。その後、製造工程の一部をBVL社以外の製造会社に移管する承認事項一部変更承認申請を行い、2012年12月に製造所の移管について承認され、2013年1月より、新たな製造工程で製造した本剤の供給を開始した。

また、再審査期間中に報告された外国措置報告は4件であり、そのうち2件は、上記の出荷停止に関する措置報告であった。また、2件は、Company core data sheet（以下、「CCDS」）又は添付文書の改訂に関する措置報告であり、CCDS及び添付文書の改訂に伴い追記された二次性口腔内腫瘍に係る注意喚起については、本邦においても2014年2月に添付文書の「その他の注意」の項に注意喚起を追記した。

7. 研究報告

再審査期間中に報告された研究報告は7件であり、いずれも安全性に関する報告であった。うち2件は、本剤の長期投与時における二次性口腔内腫瘍の発現に関する報告であり（「6. 重大な措置、海外からの情報」の項参照）、1件は骨肉腫患者に対してリポソーム化されていないドキソルビシン塩酸塩を投与した際の血液毒性に関する報告であった。また、4件は乳癌患者に対するリポソーム化されていないドキソルビシン塩酸塩を含むレジメン施行時における以下の報告であった。

- 乳癌患者において、パクリタキセル併用下で、ドキソルビシン塩酸塩及びシクロホスファミド水和物の併用療法（以下、「AC療法」）を施行した際に、肺機能検査値（一酸化炭素肺拡散能力）の低下、及び呼吸困難が認められた。
- 閉経前乳癌に対するリポソーム化されていないドキソルビシン塩酸塩を含む化学療法又は化学療法/内分泌療法の併用投与による無月経の発現頻度が、年齢及び内分泌療法の種類により差異があることが示唆された。

- 閉経前乳癌患者に対する AC 療法施行により無月経、骨量の減少及び骨代謝回転の増加が認められた。
- 乳癌患者に AC 療法を施行した際、糸球体濾過速度が 75 mL/min 以上の患者と比較して 75 mL/min 未満の患者で有害事象の発現率が高値を示した。なお、特定の事象の発現率に関する報告はなかった。

申請者は、上記の研究報告について、以下のように説明している。

本剤投与による二次性口腔内腫瘍については、添付文書で既に注意喚起を行っている（「6. 重大な措置、海外からの情報」の項参照）ことから、新たな対応は不要と考える。また、その他の報告は、リポソーム化されていないドキソルビシン塩酸塩に係る報告であり、ドキソルビシン塩酸塩を有効成分とする本剤を投与した際にも発現する可能性は否定できないものの、本調査及び国内の製造販売後の副作用報告では本剤投与時の発現は報告されていないこと等を踏まえると、本剤との関連が明確ではないと考えることから、現時点で新たな対応は不要と考える。

機構は、以上の副作用等報告に係る申請者の説明を了承し、現時点で新たな対応は不要と判断した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリ1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上