

再審査報告書

平成 30 年 8 月 8 日

独立行政法人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	ドキシソルビシン塩酸塩
申 請 者 名	ヤンセンファーマ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	1. <u>エイズ関連カポジ肉腫</u> 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. <u>エイズ関連カポジ肉腫</u> <u>通常、成人にはドキシソルビシン塩酸塩として 1 日 1 回 20 mg/m² 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。</u> <u>なお、患者の状態により適宜減量する。</u> 2. <u>がん化学療法後に増悪した卵巣癌</u> <u>通常、成人にはドキシ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。</u> <u>なお、患者の状態により適宜減量する。</u>
承 認 年 月 日	1. <u>平成 19 年 1 月 4 日</u> 2. <u>平成 21 年 4 月 22 日</u>
再 審 査 期 間	1. <u>10 年</u> 2. <u>5 年 10 カ月</u>
承 認 条 件	1. <u>国内での治験症例がないことから、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、HIV 感染症治療薬に関する共同調査等の方法を用いて、可能な限り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。</u>

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目について、カテゴリー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。（別紙参照）

また、承認条件については、可能な限り全症例を対象に使用成績調査が実施され、収集された症例の背景情報、安全性及び有効性データ等により、添付文書の使用上の注意の改訂が行われる等、適正使用に必要な措置が適宜講じられていたことから、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ドキシル注 20 mg（以下、「本剤」）に関して、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査（エイズ関連カポジ肉腫）	
目的	エイズ関連カポジ肉腫の患者を対象とし、本剤の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報を収集すること。
重点調査項目	注入に伴う反応（Infusion reaction）の発現状況、アントラサイクリン系薬剤の既総投与量*（薬剤名、累積総投与量、投与期間）
調査方法	中央登録方式による全例調査。 本剤が納入された全医療機関を対象に、本剤発売開始より HIV related drug（以下、「HRD」）共同調査を開始し、HRD 共同調査参加施設以外での本剤投与患者の把握のため、個別の使用成績調査（以下、個別調査）も実施した。平成 21 年 5 月より、HRD 共同調査及び個別調査で情報収集できなかった本剤投与患者の情報を収集するため、ヤンセンファーマ株式会社の医薬情報担当者による調査（以下、新調査）を実施した。なお、全例調査であることから、調査の種類に関わらず、契約締結前に本剤が投与された患者についても後ろ向きに調査した。
対象患者	本剤によりエイズ関連カポジ肉腫を治療するすべての患者
実施期間	平成 19 年 2 月～平成 28 年 6 月
目標症例数	本剤を使用された全症例
観察期間	本剤の投与を開始した日より本剤による治療を終了又は中止するまでとした。なお、観察期間の最終コースは、本剤の投与終了後 3 週間の休薬期間を含むものとした。本剤による治療が継続されている場合、最長で平成 28 年 1 月末までを観察期間とした。
実施施設数	41 施設
収集症例数	93 例
安全性解析対象症例数	91 例
有効性解析対象症例数	87 例
備考	*観察期間中に心毒性の発現がみられた場合に調査した。 国内医療機関への本剤供給量不足のために、本剤の無償提供を行った厚生労働省エイズ治療薬研究班（以下、エイズ治療薬研究班）で収集した症例については、実施手順等に適切でない箇所があったため、当該集計に含めていない。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 使用成績調査（エイズ治療薬研究班症例を除く）

安全性解析対象 91 例のうち、43 例に 97 件の副作用がみられ、本調査で認められた主な副作用（基本語別で 4 件以上）は表 2 のとおりであった。副作用発現割合は 47.3%（43/91 例）であり、承認時までの外国臨床試験における副作用発現割合 84.7%（602/711 例）に比べて高くなかった。承認時までの外国臨床試験と比べて、副作用発現割合に違いはあるものの、発現割合の高い副作用

用の種類に大きな違いはなかった。

表2 使用成績調査における主な副作用

	使用成績調査（研究班除く）	
安全性解析対象症例数	91	
副作用等の発現症例数	43	
副作用等の発現割合（%）	47.3	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 （発現割合（%））	
血液およびリンパ系障害	19	(20.9)
貧血	6	(6.6)
白血球減少症	4	(4.4)
汎血球減少症	4	(4.4)
臨床検査	24	(26.4)
白血球数減少	16	(17.6)
好中球数減少	8	(8.8)
血小板数減少	5	(5.5)

MedDRA/J version 19.1

重点調査項目「注入に伴う反応¹⁾（Infusion reaction）の発現状況」は表3のとおりであり、8件のうち7件の発現時における本剤投与速度は承認用法である1 mg/分であった。「アントラサイクリン系薬剤の既総投与量」及び心毒性について、本剤投与開始前にアントラサイクリン系薬剤の投与歴ありは4例であり、その既総投与量は $193.0 \pm 100.4 \text{ mg/m}^2$ （平均値±標準偏差、以下同様）であった。また、安全性解析対象91例の本剤の累積投与量は $111.1 \pm 76.54 \text{ mg/m}^2$ であった。心毒性²⁾が発現した症例は2例であり、発現状況は表4のとおりであったが、いずれも本剤投与開始前にアントラサイクリン系薬剤の投与歴のない症例であった。

表3 注入に伴う反応（Infusion reaction）の発現状況

症例番号	副作用名（基本語）	重篤性	初回投与から 発現までの日数	発現時本剤投 与速度	転帰
1	悪心	非重篤	1	1 mg/分	未回復
2	発疹	非重篤	1	1 mg/分	回復
	眼瞼浮腫	非重篤	1	1 mg/分	回復
3	悪心	非重篤	2	1 mg/分	軽快
4	呼吸障害	重篤	2	1 mg/分	死亡
5	眼瞼浮腫	非重篤	1	0.3 mg/分	回復
6	注入に伴う反応	重篤	1	1 mg/分	回復
	嘔吐	重篤	1	1 mg/分	回復

MedDRA/J ver.19.1

¹⁾ 報告医師により注入による反応と報告されたもの、及び、本剤投与同日に発現した事象のうち、申請者が注入に伴う反応と判断した「悪心、顔面浮腫、血圧低下、呼吸障害、発疹、眼瞼浮腫及び注入による反応」の各事象。

²⁾ 器官別大分類が「心臓障害」及び「臨床検査」のうち基本語が心電図異常、心拍出量低下、駆出率減少、脳性ナトリウム利尿ペプチド増加として報告された事象。

表4 心毒性が発現した症例の概要

	心毒性の発現事象（重篤性、転帰）	心毒性の発現時期	心毒性発現までの本剤累積投与量
1	徐脈（非重篤、回復）	9コース投与時（本剤初回投与から942日目）	180 mg/m ²
2	心不全（重篤、未回復）	1コース投与時（本剤初回投与から19日目）	20 mg/m ²

4.2. エイズ治療薬研究班における本剤投与症例

国内における本剤の供給量不足時に、エイズ治療薬研究班を通じて本剤が提供された医療機関で本剤が投与された症例について、情報を収集した。

安全性解析対象 29 例のうち、4 例に 5 件の副作用がみられ（表 5）、副作用発現割合は 13.8%（4/29 例）であった。重点調査項目「注入に伴う反応¹⁾（Infusion reaction）の発現状況」について、2 例に注入に伴う反応が認められたが、いずれも注入速度は不明であった。「アントラサイクリン系薬剤の既総投与量」及び心毒性について、本剤投与開始前にアントラサイクリン系薬剤の投与歴がある症例はなく、心毒性²⁾が発現した症例も認められなかった。

表5 エイズ治療薬研究班における症例で認められた副作用

安全性解析対象症例数	29	
副作用等の発現症例数	4	
副作用等の発現割合（%）	13.8	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 （発現割合（%））	
皮膚および皮下組織障害	1	（ 3.4）
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1	（ 3.4）
臨床検査	1	（ 3.4）
好中球数減少	1	（ 3.4）
白血球数減少	1	（ 3.4）
傷害、中毒および処置合併症	2	（ 6.9）
注入に伴う反応	2	（ 6.9）

MedDRA/J version 19.1

本剤の使用成績調査において、承認条件に基づき、可能な限り本剤が投与された全症例について情報収集を行い、必要に応じて、本剤添付文書の使用上の注意の改訂も行ってきた。今後は通常の安全監視体制のもとで、本剤の適正使用のための注意喚起を継続し、新たな安全性上の懸念が認められた場合は、追加の安全確保措置を検討していく。

4.3. 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）へ報告した重篤な副作用のうち、エイズ関連カポジ肉腫に使用されたとされる症例での副作用は 33 例 63 件、卵巣癌に使用又は使用理由不明の症例での副作用は 783 例 1263 件であった。感染症報告はなかった。

エイズ関連カポジ肉腫に使用された症例で認められた副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 25 例 39 件、予測できない重篤な副作用は 11 例 24 件、予測できない非重篤な副作用は 10 例 11 件であった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で2件以上収集された副作用は表6のとおりであった。エイズ関連カポジ肉腫4例については、いずれも原疾患の自然経過である可能性があり、本剤が直接疾患進行を助長したとは考えにくい症例であった。汎血球減少症が認められた4例中3例では輸血やG-CSF投与等の処置が実施されており、骨髄抑制については既に注意喚起していることから、現時点で更なる安全確保措置は必要ないと考える。

表6 「使用上の注意」から予測できない副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	21	35	11	24	10	11
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4	4	4	4	0	0
エイズ関連カポジ肉腫	4	4	4	4	0	0
血液およびリンパ系障害	7	8	5	6	2	2
播種性血管内凝固	2	2	2	2	0	0
汎血球減少症	4	4	2	2	2	2
眼障害	2	3	0	0	2	3
眼瞼浮腫	2	2	0	0	2	2
一般・全身性障害および投与部位の状態	3	3	3	3	0	0
死亡	2	2	2	2	0	0

MedDRA/J version 19.1

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 使用成績調査（エイズ治療薬研究班症例を除く）

有効性解析対象87例のうち、全般改善度³⁾が「改善」又は「やや改善」である症例の割合（有効率）は、93.1%（81/87例）であり、エイズ関連カポジ肉腫を対象とした外国臨床試験（第Ⅲ相及び第Ⅳ相試験）における有効率46.2%～61.8%と比較して、問題は認められなかった。

また、カポジ肉腫病変部位の経過を「改善」、「不変」及び「悪化」で評価した結果は表7のとおりであり、皮膚及びリンパ節では「改善」の比率が高かった。

³⁾ 調査担当医により、本剤投与開始時と比較した患者の総合的な改善度が、「改善」、「やや改善」、「不変」、「悪化」、「判定不能」の4段階5区分で判定された。

表 7 臨床経過の推移

カポジ肉腫 病変部位	時期	対象 症例数	臨床経過の推移					
			改善		不変		悪化	
			症例数	比率(%)	症例数	比率(%)	症例数	比率(%)
皮膚	3カ月	51	46	90.2	5	9.8	0	0
	12カ月	50	41	82.0	8	16.0	1	2.0
	最終観察時	63	51	81.0	9	14.3	3	4.8
口腔	3カ月	36	29	80.6	7	19.4	0	0
	12カ月	35	28	80.0	7	20.0	0	0
	最終観察時	45	31	68.9	14	31.1	0	0
肺	3カ月	21	15	71.4	5	23.8	1	4.8
	12カ月	21	13	61.9	7	33.3	1	4.8
	最終観察時	28	15	53.6	11	39.3	2	7.1
肝	3カ月	6	4	66.7	2	33.3	0	0
	12カ月	4	2	50.0	2	50.0	0	0
	最終観察時	10	3	30.0	7	70.0	0	0
消化管	3カ月	29	25	86.2	3	10.3	1	3.4
	12カ月	30	24	80.0	5	16.7	1	3.3
	最終観察時	40	27	67.5	11	27.5	2	5.0
リンパ節	3カ月	25	24	96.0	1	4.0	0	0
	12カ月	24	22	91.7	1	4.2	1	4.2
	最終観察時	34	27	79.4	5	14.7	2	5.9
その他	3カ月	6	4	66.7	2	33.3	0	0
	12カ月	5	3	60.0	2	40.0	0	0
	最終観察時	10	4	40.0	6	60.0	0	0

5.2. エイズ治療薬研究班における本剤投与症例

安全性解析対象 29 例中、有効性評価が未記載であった 1 例を除いた 28 例のうち、「改善」又は「やや改善」である症例の割合（有効率）は 85.7%（24/28 例）であった。エイズ関連カポジ肉腫を対象とした外国臨床試験（第Ⅲ相及び第Ⅳ相試験）における有効率 46.2%～61.8%と比較して、問題は認められなかった。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に本剤の供給制限を行った。本剤の製造委託会社（米国）において製造管理上の問題が発生し、操業が停止されて継続供給が困難であったことから、国内においても、新規患者への投与は差し控え、治療中の患者への継続投与のみに限定した。新たな委託製造会社で製造工程の一部を担う承認を平成 24 年 12 月に取得し、平成 25 年 1 月より供給を再開した。

再審査期間中に本剤に関して機構に報告した外国の措置報告は 8 件、研究報告は 8 件であり（表 8）、現時点で新たに対応が必要な事案はない。

表 8 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 米国における企業中核データシートの改訂（4件） ② フランスの企業が実施していた臨床試験がデータ安全性モニタリング委員会等の勧告を受けて中断（平成20年8月） ③ 米国の本剤の製造会社において、環境検査が不適合と判定されたため、本剤を含むすべての製品の出荷が一時停止（平成22年9月） ④ 米国の本剤の製造会社での品質保証に関する不備について、欧州医薬品庁が更なるレビューを実施し、現在治療中の患者への継続投与に限定することを決定（平成24年4月） ⑤ 米国添付文書の改訂（平成25年5月）
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 精巣癌等の患者に対して本剤を含む化学療法を行った場合の染色体異常に関する報告（平成20年7月） ② 乳癌患者又は骨肉腫患者に対し、本剤を含む化学療法等を行った場合の有害事象に関する報告（5件） ③ 本剤長期投与時における二次性口腔内腫瘍に関する報告（2件）

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等から、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、今回の再審査対象に関する承認条件については、可能な限り本剤が投与された全症例を対象に使用成績調査が実施され、収集された症例の背景情報、安全性及び有効性データ等により、添付文書の使用上の注意の改訂が行われる等、適正使用に必要な措置が適宜講じられていたことを踏まえ、承認条件は満たされたものと判断した。

以上