

ワーキンググループ検討結果報告書

平成 17 年 10 月 31 日

医薬品名	リポソーマルドキソルビシン（米国での販売名：Doxil）
概要	抗悪性腫瘍剤（注射剤）
対象疾病	卵巣癌、AIDS 関連カポジ肉腫
外国承認状況	米国（プラチナ製剤による化学療法後に進行・再発した卵巣癌、併用化学療法後に進行した又は当該療法に不耐容の AIDS 関連カポジ肉腫）、 欧州（プラチナ製剤による化学療法後に進行した卵巣癌、CD4 が低く、広範囲の粘膜皮膚又は内臓疾患を有する AIDS 関連カポジ肉腫、転移性乳癌）
<p>[対象疾病について]</p> <p>卵巣癌は、年間 6,000 人が発症し、その数は乳癌と同様、年々増加傾向にある。また死亡数は 2001 年の統計では 4,154 人であり、発症患者の約 3 分の 2 が死亡に至る難治性癌である。化学療法が効きやすい癌種ではあるが、早期発見が困難であり、発見時には進行している場合が多い。初回化学療法はタキサン系薬剤+プラチナ系薬剤という標準治療が確立されているが、二次化学療法（2nd-line chemotherapy）は標準治療が確立されていない現状にある。</p> <p>AIDS 関連カポジ肉腫は、HIV 感染患者において全身性多発性に生じる非上皮性腫瘍であり、繊維芽細胞と小血管の増生を特徴とし、皮膚のみでなく粘膜、軟部組織、消化管、リンパ節へも出現する。外科的切除、放射線療法、化学療法などの治療が行われている。</p> <p>[本剤の医療上の有用性について]</p> <p>本剤は、リポソーム（微小な脂質粒子）に封入された塩酸 doxorubicin(PLD)の静脈内投与製剤である。塩酸 doxorubicin をリポソームに封入することにより、塩酸 doxorubicin の腫瘍組織内滞留時間を延長させ、腫瘍組織内濃度を高めることで有効性を改善し、更に、血漿中の遊離型 doxorubicin 濃度を抑えることによって、骨髄抑制や脱毛、心毒性等の主要な薬物有害反応を軽減するよう設計された薬剤である。</p> <p>初回の白金製剤を含む併用化学療法施行後の卵巣癌患者に対する二次化学療法として、PLD(50mg/m²)と現在欧米で広く使われているtopotecan (1.5mg/m² 5日間)との第Ⅲ相比較試験が行われた（J Clin Oncol 2001; 19: 3312）。481名の患者が登録され、そのうち7名の非投与患者を除く474名が解析対象となった。全患者での奏効率は19.7%対17.0%（PLD群対topotecan群）とほぼ同等であり、また、Platinum sensitive な患者（初回化学療法終了後6ヶ月以上の再発患者）に対する奏効率は28.4%対28.8%であったが、Platinum resistantな患者（初回化学療法終了後6ヶ月以内の再発患者）に対する奏効率は12.3%対6.5%とPLD群の方が良好であった。全生存期間は、PLD群=60週 対 topotecan群=56.7週（p=0.34）、Platinum-resistantな患者の生存期間は、PLD群=35.6週 対 topotecan群=41.3週（p=0.455）と有意差は認められなかったが、Platinum-sensitiveな患者の生存期間は、PLD群=108.0週 対 topotecan群=71.1週（p=0.008）、PFS (Progression-free</p>	

survival : 無増悪生存期間) PLD群=28.9週 対 topotecan群=23.3週 (p=0.037) と、PLD群が有意に良好な成績であった。毒性はtopotecan群に比し、白血球減少、貧血、血小板減少等の骨髄抑制及び脱毛の発現頻度は低く、手足症候群

(Palmar-Plantar Erythrodysesthesia)、口内炎の発現頻度はPLD群に特徴的に多かった。

また、再発卵巣癌患者 214 名を対象とした (初回化学療法はタキサン製剤を含まないプラチナ系薬剤のみ施行された患者のみに限られた)、paclitaxel (175mg/m²) との比較試験で、奏効率 18%対 22% (PLD群対paclitaxel群)、生存期間の中央値が 46 週対 56 週 (p=0.44) との結果が報告された (Proc ASCO 2005, abstract no.808)。

AIDS-カポジ肉腫に対しては、同疾患に対する従来の標準的治療レジメンと、PLD(20 mg/m²)の比較試験が欧米で実施され、奏効率がそれぞれ、BV療法 (Bleomycin/Vincristine) 23.3% 対 PLD 58.7% (p<0.001、症例数 241 例 : J Clin Oncol 1998; 16: 683)、およびABV療法(塩酸doxorubicin/Bleomycin/Vincristine) 24.8% 対 PLD 45.9% (p<0.001、症例数 258 例: J Clin Oncol 1998; 16:2445)であり、PLDの奏効率は従来の治療レジメンよりも有意に優れていた。これらの比較試験よりPLDはAIDS-カポジ肉腫に対して有効な薬剤であることが示されている。

[検討結果]

標準治療の確立されていない再発卵巣癌に対する比較試験は、対象症例も少ないことから、世界的にもあまり多くは行われていない現状にある。その中で、全対象患者に対する結果ではなく、サブセット解析の結果ではあるが、Platinum resistant な患者に対して奏効率が良好であったこと、Platinum sensitive な患者に無増悪生存期間及び生存期間の延長が認められたということで、欧米で卵巣癌二次化学療法としてほぼ標準治療として使用されている topotecan との比較試験において本剤が比較的良好な成績を示したことは、重要な evidence であると考えられる。また、AIDS-カポジ肉腫に対しても従来の化学療法レジメンと比較して奏効率が優れていることが示されている。

これら臨床成績及び現在進められている進行・再発の卵巣癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験成績を基に早期の承認申請がなされるべきである。