2023年2月改訂（第6版）

日本標準商品分類番号
87424

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤

薬価基準収載

オニバイド®点滴静注43mg

onivyde®
I.V. Infusion

劇薬　処方箋医薬品注）　注）注意－医師等の処方箋により使用すること

イリノテカン塩酸塩水和物　リポソーム製剤
一般名／イリノテカン塩酸塩水和物

剤形	リポソーム懸濁液（バイアル）
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1バイアル/10mL中イリノテカン塩酸塩水和物50mg含有 （イリノテカンとして43mg）
一般名	**和名**：イリノテカン塩酸塩水和物（JAN） **洋名**：Irinotecan Hydrochloride Hydrate（JAN）、irinotecan（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	**製造販売承認年月日**：2020年3月25日 **薬価基準収載年月日**：2020年5月20日 **販売開始年月日**：2020年6月1日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	**製造販売元**：日本セルヴィエ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本セルヴィエ株式会社 TEL：0120-841-002 受付時間　月～金9：00～17：00（祝祭日、弊社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://nihonservier.co.jp

本IFは2022年10月改訂（第2版）の電子化された添付文書の記載に基づき作成した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

（2020年4月改訂）

目　　次

Ⅰ. 概要に関する項目 …… 1
1. 開発の経緯 …… 1
2. 製品の治療学的特性 …… 1
3. 製品の製剤学的特性 …… 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 …… 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 …… 3
6. RMPの概要 …… 3

Ⅱ. 名称に関する項目 …… 4
1. 販売名 …… 4
2. 一般名 …… 4
3. 構造式又は示性式 …… 4
4. 分子式及び分子量 …… 4
5. 化学名(命名法)又は本質 …… 4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 …… 4

Ⅲ. 有効成分に関する項目 …… 5
1. 物理化学的性質 …… 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性 …… 5
3. 有効成分の確認試験法、定量法 …… 6

Ⅳ. 製剤に関する項目 …… 7
1. 剤形 …… 7
2. 製剤の組成 …… 7
3. 添付溶解液の組成及び容量 …… 8
4. 力価 …… 8
5. 混入する可能性のある夾雑物 …… 8
6. 製剤の各種条件下における安定性 …… 8
7. 調製法及び溶解後の安定性 …… 9
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化) …… 9
9. 溶出性 …… 9
10. 容器・包装 …… 10
11. 別途提供される資材類 …… 10
12. その他 …… 10

Ⅴ. 治療に関する項目 …… 11
1. 効能又は効果 …… 11
2. 効能又は効果に関連する注意 …… 12
3. 用法及び用量 …… 12
4. 用法及び用量に関連する注意 …… 14
5. 臨床成績 …… 16

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目 …… 38
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 …… 38
2. 薬理作用 …… 38

Ⅶ. 薬物動態に関する項目 …… 46
1. 血中濃度の推移 …… 46
2. 薬物速度論的パラメータ …… 47
3. 母集団(ポピュレーション)解析 …… 48
4. 吸収 …… 49

5. 分布 …… 49
6. 代謝 …… 51
7. 排泄 …… 52
8. トランスポーターに関する情報 …… 52
9. 透析等による除去率 …… 52
10. 特定の背景を有する患者 …… 52
11. その他 …… 53

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 …… 54
1. 警告内容とその理由 …… 54
2. 禁忌内容とその理由 …… 55
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 …… 55
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 …… 56
5. 重要な基本的注意とその理由 …… 56
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 …… 57
7. 相互作用 …… 59
8. 副作用 …… 61
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 …… 74
10. 過量投与 …… 74
11. 適用上の注意 …… 74
12. その他の注意 …… 74

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 …… 76
1. 薬理試験 …… 76
2. 毒性試験 …… 76

Ⅹ. 管理的事項に関する項目 …… 79
1. 規制区分 …… 79
2. 有効期間 …… 79
3. 包装状態での貯法 …… 79
4. 取扱い上の注意 …… 79
5. 患者向け資材 …… 79
6. 同一成分・同効薬 …… 79
7. 国際誕生年月日 …… 79
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 …… 79
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 …… 79
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 …… 80
11. 再審査期間 …… 80
12. 投薬期間制限に関する情報 …… 80
13. 各種コード …… 80
14. 保険給付上の注意 …… 80

Ⅺ. 文献 …… 81
1. 引用文献 …… 81
2. その他の参考文献 …… 82

Ⅻ. 参考資料 …… 83
1. 主な外国での発売状況 …… 83
2. 海外における臨床支援情報 …… 85

ⅩⅢ. 備考 …… 87
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 …… 87
2. その他の関連資料 …… 87

略語表

略語	略語内容
5-FU	フルオロウラシル
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALT(GPT)	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST(GOT)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC_{0-inf}	薬剤投与から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-last}	薬剤投与から最終濃度測定可能時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{tau,ss}$	定常状態の投与間隔における血漿中濃度-時間曲線下面積
BMI	体格指数
BUN	尿素窒素
C_{avg}	平均血漿中濃度
$C_{avg,ss}$	定常状態での平均血漿中濃度
CBR	症状緩和効果
CBRE	CBR評価可能
CDX	細胞株由来異種移植片
CI	信頼区間
CL	クリアランス
C_{max}	最高血漿中濃度
$C_{max, ss}$	定常状態での最高血漿中濃度
CR	完全奏効
CTCAE	有害事象共通用語規準
CYP	シトクロムP450
DLT	用量制限毒性
DCR	病勢コントロール率
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC-QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EPR	enhanced permeability and retention
FAZA	フルオロアゾマイシンアラビノシド
G-CSF	コロニー刺激因子
HR	ハザード比
IC_{50}	50%阻害濃度
ITT	Intent-to-treat
KPS	Karnofsky Performance Status
l-LV	レボホリナート
LV	ホリナート
LysoPC	1-ステアロイル-2-ヒドロキシ-*sn*-グリセロ-3-ホスホコリン
MedDRA	ICH国際医薬用語集
MTD	最大耐量
NCI	米国国立がん研究所
NOD	非肥満型糖尿病
NPC	イリノテカンのアミノピペリジノ代謝物
ORR	客観的奏効率

略語	略語内容
OS	全生存期間
PDX	患者由来異種移植片
PFS	無増悪生存期間
PMA	ホルボールエステル
PPK	ポピュレーション薬物動態
PR	部分奏効
PRO	患者報告アウトカム
PS	Performance status
qxd	x日に1回
QOL	生活の質
QTc	補正QT
RECIST	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
RMP	医薬品リスク管理計画書
SD	安定
SCID	重症複合型免疫不全
SN-38	イリノテカンの活性代謝物
SN-38G	SN-38-グルクロン酸抱合体
$t_{1/2}$	消失半減期
TGI	腫瘍増殖抑制率
t_{max}	最高血液/血漿中濃度到達時間
TMR	腫瘍マーカー反応
TMRE	腫瘍マーカー反応評価可能
TVc	対照群の平均腫瘍体積
TVt	投薬群の平均腫瘍体積
UDP	ウリジン二リン酸
UGT	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素／UDP-グルクロン酸転移酵素
USP	米国薬局方
V_c	中央コンパートメントの分布容積
V_d	分布容積
V_{ss}	定常状態における分布容積

Ⅰ. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

オニバイド®点滴静注43mg〔イリノテカン塩酸塩水和物　リポソーム製剤(以下、本剤)〕は、独自のリポソーム内薬物安定化技術を医薬品有効成分として既承認のイリノテカン塩酸塩水和物に用いて開発されたリポソーム型イリノテカン製剤で、Hermes Biosciences社(米国カリフォルニア州)により創製された点滴静注製剤である。

イリノテカンは、非特異的カルボキシルエステラーゼにより活性代謝物であるSN-38に変換され[1]薬理作用を発揮したのち、グルクロン酸抱合を介して排泄される。グルクロン酸抱合には患者間で大きな薬理遺伝学的相違がみられる[2]ことから、イリノテカンの早期代謝を回避し、薬物動態及び体内分布を改善する合理的な手法が必要である。本剤は循環血中に長時間滞留するリポソームベースのナノ粒子にイリノテカンを封入(リポソーム化)することで、血漿中循環時間を延長させ、EPR効果(血管透過性及び滞留性亢進)に伴う腫瘍への集積を増加、並びに腫瘍内でのSN-38の曝露期間の延長による抗腫瘍活性を増強させることを目的として開発を進めた。

海外では、ゲムシタビンを含む化学療法後に増悪した遠隔転移を有する膵癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験〔MM-398-07-03-01試験(NAPOLI-1試験)〕が実施され、本剤+フルオロウラシル(5-FU)/ホリナート(LV)[注)]の併用投与により有意な全生存期間(OS)及び無増悪生存期間(PFS)の改善がみられ、本レジメンは2015年10月に台湾及び米国で初めて承認された。その後、2020年3月時点で、EU、英国、オーストラリア、カナダ、スイス、シンガポール、韓国、ニュージーランド及び日本など22ヵ国で承認を得ている。
国内では、日本セルヴィエ株式会社が、ゲムシタビンを含む化学療法後に増悪した遠隔転移を有する日本人膵癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験(331501試験)を実施し、本剤+5-FU/レボホリナート(*l*-LV)投与の有効性、安全性及び薬物動態が検討された。NAPOLI-1試験の結果及び331501試験の結果に基づき、2020年3月に「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な膵癌」を効能・効果として承認を取得し、2020年6月に販売開始した。

注)本邦では、LV(ラセミ体の注射製剤)は膵癌に対しては適応外である。本邦では、*l*体のみを含有し*d*体を含まないレボホリナート(*l*-LV)が5-FUとの併用で膵癌などの悪性新生物の適応が承認されている。

2. 製品の治療学的特性

(1) 国内第Ⅱ相試験(331501試験)において、ゲムシタビンを含む化学療法後に増悪した遠隔転移を有する膵癌患者に対して主要評価項目であるPFS中央値は、独立中央判定委員会評価では本剤+5-FU/*l*-LV群1.7ヵ月(95%CI:1.48-3.61)、5-FU/*l*-LV群1.6ヵ月(95%CI:1.41-1.64)であった〔ハザード比0.79(95%CI:0.47-1.32)、p=0.376、非層別log-rank検定〕。治験担当医師評価では本剤+5-FU/*l*-LV群2.7ヵ月(95%CI:1.51-5.03)、5-FU/*l*-LV群1.5ヵ月(95%CI:1.41-1.64)であった〔ハザード比0.60(95%CI:0.366-0.975)、p=0.039、非層別log-rank検定〕。なお、両評価方法で結果が異なる場合には、独立中央判定委員会の評価を優先した。(「Ⅴ. 治療に関する項目　5. 臨床成績(4)検証的試験　1)有効性検証試験」の項参照)

(2) 海外第Ⅲ相試験(NAPOLI-1試験)において、ゲムシタビンを含む化学療法後に増悪した遠隔転移を有する膵癌患者に対して主要評価項目であるOS中央値は、本剤+5-FU/LV群6.1ヵ月(95%CI:4.76-8.87)、5-FU/LV群4.2ヵ月(95%CI:3.29-5.32)であり、本剤+5-FU/LV群で有意なOS延長が認められた〔ハザード比0.67(95%CI:0.49-0.92)、p=0.0122、非層別log-rank検定〕。(「V. 治療に関する項目　5. 臨床成績(4)検証的試験　1)有効性検証試験」の項参照)

本剤の承認された用量は、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な膵癌では、「フルオロウラシル及びレボホリナートとの併用において、通常、成人にはイリノテカンとして1回70mg/m^2(体表面積)を90分かけて2週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。
承認された用法・用量以外の情報(本邦ではLVは膵癌に対しては適応外)を含むが、当社として推奨するものではない。

(3) 重大な副作用として骨髄機能抑制、下痢、感染症、肝機能障害、黄疸、infusion reaction、血栓塞栓症、腸炎、腸閉塞、消化管出血、播種性血管内凝固、間質性肺疾患、急性腎障害、心筋梗塞・狭心症、心室性期外収縮が報告されている。
主な副作用(発現頻度50%以上)として、悪心が認められている。副作用(5～50%未満)として、嘔吐、口内炎、便秘、腹痛、無力症、発熱、食欲減退、低カリウム血症、味覚異常、脱毛症、体重減少が認められている。電子化された添付文書の副作用及び臨床成績の安全性の結果を参照のこと。(「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目　8. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

(1) 本剤は、有効成分イリノテカン塩酸塩水和物のリポソーム製剤である。独自のリポソーム内薬物安定化技術により、リポソームのナノ粒子にイリノテカンが封入されている。(「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目　2. 薬理作用」の項参照)
(2) 本剤は血漿中で86%以上がリポソーム内に存在することが示された(外国人データ)。(「Ⅶ. 薬物動態に関する項目　5. 分布(5)その他の組織への移行性」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有／無	タイトル(参照先)
医薬品リスク管理計画書(RMP)	有	(「Ⅰ. 概要に関する項目　6. RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	有	医療従事者向け資材:適正使用ガイド (「Ⅻ. 備考」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。(「Ⅰ. 概要に関する項目　6. RMPの概要」の項参照)

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
・骨髄抑制 ・重度の下痢 ・感染症 ・肝機能障害 ・infusion reaction ・血栓塞栓症 ・腸閉塞・腸炎・消化管出血 ・播種性血管内凝固 ・ILD ・急性腎障害 ・心筋梗塞・狭心症 ・心室性期外収縮	・腸管穿孔 ・胚・胎児毒性 ・肝機能障害患者での使用	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動 ・副作用・感染症の自発報告、文献・学会報告、外国措置報告及び製造販売後調査により報告される有害事象症例等の収集、分析並びに評価に基づく安全対策の検討及び実行
追加の医薬品安全性監視活動 ・一般使用成績調査
有効性に関する調査・試験の計画
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動 ・電子化された添付文書による情報提供と注意喚起 ・患者向医薬品ガイドによる情報提供と注意喚起
追加のリスク最小化活動 ・医療従事者向け資材の作成及び提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

オニバイド®点滴静注43mg

(2) 洋名

Onivyde® I.V. Infusion

(3) 名称の由来

不明

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

イリノテカン塩酸塩水和物(JAN)

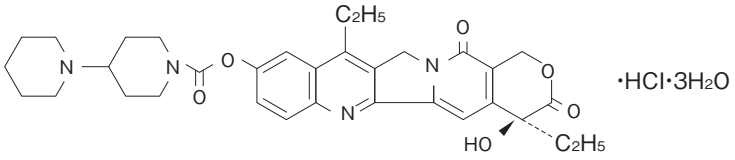
(2) 洋名(命名法)

Irinotecan Hydrochloride Hydrate(JAN)、irinotecan(INN)

(3) ステム

抗悪性腫瘍剤、トポイソメラーゼⅠ阻害剤:-tecan

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式:$C_{33}H_{38}N_4O_6 \cdot HCl \cdot 3H_2O$

分子量:677.18

5. 化学名(命名法)又は本質

化学名:(4*S*)-4,11-Diethyl-4-hydroxy-3,14-dioxo-3,4,12,14-tetrahydro-1*H*-pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinolin-9-yl[1,4'-bipiperidine]-1'-carboxylate monohydrochloride trihydrate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

BAX2398、nal-IRI、MM-398、PEP02、S95013

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

微黄色～淡黄色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

メタノール又は水にやや溶けにくく、エタノールに溶けにくく、ジクロロメタン又はアセトンに極めて溶けにくく、酢酸エチル、トルエン、ヘプタン又はヘキサンにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：250～263℃

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		25±2℃、60±5%RH	低密度ポリエチレンバッグ、高密度ポリエチレンバッグ	36ヵ月	安定であった。
加速試験		40±2℃、75±5%RH	低密度ポリエチレンバッグ、高密度ポリエチレンバッグ	6ヵ月	安定であった。
苛酷／強制分解試験	光安定性試験	キセノンランプ、総120万lx・hr以上照射	ガラスバイアル	—	光に対し不安定であった。
			ガラスバイアルをアルミ箔で覆う	—	
	固体における苛酷／強制分解試験	75℃	バイアル(開封、75%RH)	4週	固体状態では温度及び酸化に対し不安定であった。
			バイアル(密封、空気)		
			バイアル(密封、酸素)		
			バイアル(密封、窒素)		

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
苛酷／強制分解試験	固体における苛酷／強制分解試験	50℃	バイアル(開封、75%RH)	4週	固体状態では温度及び酸化に対し不安定であった。
			バイアル(密封、空気)		
			バイアル(密封、酸素)		
			バイアル(密封、窒素)		
		25℃	バイアル(開封、75%RH)	4週	
			バイアル(密封、空気)		
			バイアル(密封、酸素)		
			バイアル(密封、窒素)		
	溶液中における苛酷／強制分解試験	pH2、25℃	—	2週	溶液中ではpH7で不安定であり、pH5の溶液中と比較してpH2の溶液中では安定性が低下した。
			—	4週	
		pH5、25℃	—	2週	
			—	4週	
		pH7、25℃	—	2週	
			—	4週	

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：(1) 赤外吸収スペクトル

本品のスペクトルとイリノテカン塩酸塩水和物標準物質のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

(2) 液体クロマトグラフィー

試料溶液から得た主ピークの保持時間はイリノテカン確認用溶液から得たイリノテカンのピークの保持時間と等しい。

(3) 塩化物

USP〈191〉に適合する。

定量法：液体クロマトグラフィー

98.0～102.0%(換算した脱水物に対して)

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

本剤は、リポソーム懸濁液を透明のガラスバイアルに充填した注射剤である。各バイアルは単回使用とする。

(2) 製剤の外観及び性状

外観	10mL透明ガラスバイアル
性状	本剤は白色～微黄色の不透明で等張なPEG修飾のリポソーム懸濁液である。

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：6.8～7.6

浸透圧比：約1(生理食塩水に対する比)

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

成分		含量
有効成分 (1バイアル/ 10mL中)	イリノテカン塩酸塩水和物	50mg (イリノテカンとして43mg)
添加剤 (1バイアル/ 10mL中)	1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン	68.1mg
	コレステロール	22.2mg
	N-(カルボニル-メトキシポリエチレングリコール-2000)-1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミンナトリウム塩	1.2mg
	4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸	40.5mg
	Sucrose octasulfate	9mg
	等張化剤	
	pH調節剤	

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

Lyso PC(1-stearoyl-2-hydroxy-*sn*-glycero-3-phosphocholine)

10-Hydroxycamptothecin(USP Irinotecan Related Compound A)

Camptothecin

7-Ethyl-10-hydroxycamptothecin(USP Irinotecan Related Compound B; SN-38)

7-Ethyl-camptothecin(USP Related Compound E)

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	2～8℃	36ヵ月	10mL ガラスバイアル	リン脂質の加水分解物であるLysoPC及びイリノテカン関連類縁物質に緩やかな増加傾向が認められたが、規格内であった。
加速試験[注)]	25 ± 2℃/ 60±5%RH	6ヵ月	10mL ガラスバイアル	イリノテカン関連類縁物質が増加傾向を示し、LysoPC及び*in vitro*放出試験が規格外となった。規格外の原因調査の結果、残留トリエチルアミンの量を管理することで解決できることが明らかとなった。

注)現在供給している製品では、加速条件で6ヵ月安定である。

測定項目：性状(外観)、浸透圧、pH、純度試験(イリノテカン関連類縁物質、LysoPC及び有効成分封入率)、エンドトキシン、*in vitro*放出試験、平均粒子径、粒度分布及び含量

長期保存試験でのみ測定した項目：不溶性微粒子、無菌

LysoPC：1-ステアロイル-2-ヒドロキシ-*sn*-グリセロ-3-ホスホコリン、リポソームの主要な脂質構成成分である1,2-ジステアロイル-*sn*-グリセロ-3-ホスホコリンの分解生成物

試験		保存条件	保存期間	保存形態	結果
苛酷試験	温度に関する試験	40 ± 2℃ 及び 50 ± 2℃	4週間	10mL ガラスバイアル	有効成分封入率の低下、イリノテカン関連類縁物質の総量及びLysoPCの増加が認められ、オニバイドは熱による影響を受ける。
	光安定性試験	総照度 120万lx・hr以上 及び 総近紫外放射 エネルギー 200W・hr/m^2以上	—	10mL ガラスバイアル (曝光品)及び 10mL ガラスバイアルを アルミニウム箔で覆う (遮光品)	曝光品で、pH及び含量の低下、イリノテカン関連類縁物質の総量及びLysoPCの増加、性状の変化(「白色の不透明な液」から「黄色の不透明な液」)を認めた。 オニバイドは、光の影響を受けるため遮光保存が必要である。
	凍結／解凍サイクル試験	-20℃で 一晩凍結させた後、 室温で最低3時間 融解するサイクルを 3サイクル	4日	10mL ガラスバイアル	有効成分封入率の低下、イリノテカン関連類縁物質、LysoPC及び平均粒子径の増加を認めた。 オニバイドは凍結／解凍による影響を受けるため、凍結を避けて保存する必要がある。

測定項目：性状(外観)、浸透圧、pH、純度試験(イリノテカン関連類縁物質、LysoPC及び有効成分封入率)、エンドトキシン、*in vitro*放出試験、平均粒子径、粒度分布及び含量

長期保存試験でのみ測定した項目：不溶性微粒子、無菌

LysoPC：1-ステアロイル-2-ヒドロキシ-*sn*-グリセロ-3-ホスホコリン、リポソームの主要な脂質構成成分である1,2-ジステアロイル-*sn*-グリセロ-3-ホスホコリンの分解生成物

7. 調製法及び溶解後の安定性

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目　11. 適用上の注意」の項を参照のこと。

8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

オニバイド®点滴静注43mg　10mL　1バイアル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バイアル：透明ガラスバイアル

ゴム栓：クロロブチル製ゴム栓（製剤との接触面：エチレン-テトラフルオロエチレンでコーティング）

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能・効果

がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な膵癌

［解説］

本剤の効能・効果は、ゲムシタビンを含む化学療法後に増悪した遠隔転移を有する膵癌患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験〔MM-398-07-03-01試験（NAPOLI-1試験）〕[3、4]及び国内第Ⅱ相臨床試験（331501試験）[5]の2つの臨床試験成績に基づき設定した。

＜海外第Ⅲ相臨床試験〔MM-398-07-03-01試験（NAPOLI-1試験）〕[3、4]＞

ゲムシタビンを含む化学療法後に増悪した遠隔転移を有する膵癌患者を対象に、本剤（イリノテカンとして70mg/m^2）とフルオロウラシル/ホリナート（5-FU/LV）の併用投与（本剤+5-FU/LV）、本剤（イリノテカンとして100mg/m^2）単独投与と5-FU/LVの有効性及び安全性を比較する非盲検、無作為化試験を実施した。主要評価項目であるOS中央値は、本剤+5-FU/LV群で6.1ヵ月［95%信頼区間（CI）：4.76-8.87］、5-FU/LV群で4.2ヵ月（95%CI：3.29-5.32）であり、これらの2群間に有意差が認められ（p=0.0122、非層別log-rank検定）、対応するハザード比（HR）は0.67（95%CI：0.49-0.92）であった。

本剤の承認された用量は、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な膵癌では、「フルオロウラシル及びレボホリナートとの併用において、通常、成人にはイリノテカンとして1回70mg/m^2（体表面積）を90分かけて2週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。
承認された用法・用量以外の情報（本邦ではLVは膵癌に対しては適応外）を含むが、当社として推奨するものではない。

＜国内第Ⅱ相臨床試験（331501試験）[5]＞

ゲムシタビンを含む化学療法後に増悪した遠隔転移を有する日本人膵癌患者を対象に、本剤と5-FU/*l*-LVの併用投与（本剤+5-FU/*l*-LV）を、5-FU/*l*-LVと比較して検証するために非盲検、無作為化試験を実施した。主要評価項目であるPFS中央値は、独立中央判定委員会評価では、本剤+5-FU/*l*-LV群で1.7ヵ月（95%CI：1.48-3.61）、5-FU/*l*-LV群で1.6ヵ月（95%CI：1.41-1.64）であり、2群間に有意差はみられず（p=0.376、非層別log-rank検定）、対応するHRは0.79（95%CI：0.47-1.32）であった。治験担当医師評価では、本剤+5-FU/*l*-LV群で2.7ヵ月（95%CI：1.51-5.03）、5-FU/*l*-LV群では1.5ヵ月（95%CI：1.41-1.64）であり、2群間に有意差が認められ（p=0.039、非層別log-rank検定）、対応するHRは0.60（95%CI：0.366-0.975）であった。なお、両評価方法で結果が異なる場合には、独立中央判定委員会の評価を優先した。

各試験概要は、「Ⅴ. 治療に関する項目　5. 臨床成績（4）検証的試験　1）有効性検証試験」の項を参照のこと。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能・効果に関連する注意

5.1 臨床試験に組み入れられた患者の病期、前治療歴、*UGT1A1*[注)]遺伝子多型等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

注)イリノテカンの活性代謝物(SN-38)の主な代謝酵素。

5.2 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。

5.3 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

[解説]

5.1 NAPOLI-1試験[3,4]及び331501試験[5]における対象患者に基づき設定した。従来のイリノテカン塩酸塩水和物製剤の添付文書に基づき設定した。

5.2 承認の根拠となった臨床試験に一次治療の症例は含まれておらず、一次治療における本剤の有効性及び安全性を検証した臨床試験成績はない。

5.3 承認の根拠となった臨床試験に術後補助療法の症例は含まれておらず、術後補助療法における本剤の有効性及び安全性を検証した臨床試験成績はない。

各試験概要は、「V. 治療に関する項目　5. 臨床成績(4)検証的試験　1)有効性検証試験」の項を参照のこと。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法・用量

フルオロウラシル及びレボホリナートとの併用において、通常、成人にはイリノテカンとして1回70mg/m^2(体表面積)を90分かけて2週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[解説]

本剤はイリノテカンフリー体としての用法・用量で記載している。イリノテカンフリー体の70mg/m^{2}はイリノテカン塩酸塩水和物の80mg/m^{2}に相当する。

薬剤調製時は、本剤を無菌的にバイアルから本剤の必要量を採取し、500mLの生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で希釈し、穏やかに反転させて混和する。331501試験[5]では、本剤投与終了後に*l*-LV 200mg/m^{2}を2時間かけて点滴静注し、続いて5-FU 2,400mg/m^{2}を46時間かけて持続点滴静注した。

海外第Ⅰ相臨床試験(PEP0203試験)[7]では、進行性固形癌患者16例を対象に、本剤をイリノテカンとして50mg/m^2、70mg/m^2、90mg/m^{2}又は100mg/m^{2}のいずれかを第1日目に90分点滴静注し、続いて第1、8日目に5-FU 2,000mg/m^{2}及びLV 200mg/m^{2}を3週間ごとに繰り返し投与した結果、本剤の最大耐量(MTD)はイリノテカンとして70mg/m^{2}と判断された。また、NAPOLI-1試験[3,4]及び331501試験[5]において、それぞれ本剤+5-FU/LV及び本剤+5-FU/*l*-LVは管理可能な安全性プロファイルを有することが示された。また、母集団薬物動態(PK)解析の結果から、5-FU/*l*-LV併用下で本剤をイリノテカンとして70mg/m^{2}を投与したときの日本人患者におけるPKプロファイルは、NAPOLI-1試験と類似した傾向を示した(有効性の結果については「V. 治療に関する項目　1. 効能又は効果」の項参照)。
以上の結果から、本剤の用量・用量を上記のとおり設定した。

＜海外第Ⅲ相臨床試験〔MM-398-07-03-01試験(NAPOLI-1試験)〕[3,4]＞

有効性及び安全性を比較検討するため、3投与群の用法・用量を以下のとおり設定して試験を実施した。

- 本剤+5-FU/LV群：1サイクルを2週間として、第1日目に本剤(イリノテカンとして70mg/m^2)を90分かけて点滴静注し、次にLV 400mg/m^{2}を30分かけて点滴静注し、続いて5-FU 2,400mg/m^{2}を46時間かけて持続点滴静注した。
- 本剤単独群：1サイクルを3週間として、第1日目に本剤(イリノテカンとして100mg/m^2)を90分かけて点滴静注した。
- 5-FU/LV群：1サイクルを6週間として4週間にわたり、週1回(第1、8、15及び22日目)、LV 200mg/m^{2}を30分かけて点滴静注し、続いて5-FU 2,000mg/m^{2}を24時間かけて持続点滴静注し、その後2週間の休薬期間を設けた。

＜国内第Ⅱ相臨床試験(331501試験)[5]＞

NAPOLI-1試験で確認された有効性及び安全性が日本人患者でも同様に示されるかを検証するため、2投与群の用法・用量を以下のとおり設定して試験を実施した。国内の医療実態を考慮した上で、併用する薬剤をNAPOLI-1試験[3,4]で用いた5-FU/LV併用投与から5-FU/*l*-LV併用投与に変更した。

- 本剤+5-FU/*l*-LV群：1サイクルを2週間として、第1日目に本剤(イリノテカンとして70mg/m^2)を90分かけて点滴静注し、次に*l*-LV 200mg/m^{2}を2時間かけて点滴静注し、続いて5-FU 2,400mg/m^{2}を46時間かけて持続点滴静注した。
- 5-FU/*l*-LV群：1サイクルを2週間として、第1日目に*l*-LV 200mg/m^{2}を2時間かけて点滴静注し、続いて5-FU 2,400mg/m^{2}を46時間かけて持続点滴静注した。

本剤の承認された用量は、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な膵癌では、「フルオロウラシル及びレボホリナートとの併用において、通常、成人にはイリノテカンとして1回70mg/m^2(体表面積)を90分かけて2週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。
承認された用法・用量以外の情報(本邦ではLVは膵癌に対しては適応外)を含むが、当社として推奨するものではない。

各試験概要は、「V. 治療に関する項目　5. 臨床成績(3)用量反応探索試験」及び「V. 治療に関する項目　5. 臨床成績(4)検証的試験　1)有効性検証試験」の項を参照のこと。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法・用量に関連する注意

7.1 本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

7.2 *UGT1A1*6*若しくは*UGT1A1*28*のホモ接合体を有する患者、又は*UGT1A1*6*及び*UGT1A1*28*のヘテロ接合体を有する患者では、イリノテカンとして1回50mg/m^{2}を開始用量とする。なお、忍容性が認められる場合には、イリノテカンとして1回70mg/m^{2}に増量することができる。[9.1.2 参照]

7.3 本剤投与により副作用が発現した場合には、下記の基準を参考に、本剤及びフルオロウラシルの減量等を考慮すること。[8.2、11.1.1、11.1.2 参照]

投与可能条件

投与予定日に確認し、当該条件を満たす状態へ回復するまで投与を延期する。

種類	程度[注1)]
好中球数	1,500/mm^{3}以上
発熱性好中球減少症	好中球数1,500/mm^{3}以上かつ感染症から回復していること
血小板数	100,000/mm^{3}以上
下痢	Grade1又はベースライン
その他の副作用[注2)]	Grade1又はベースライン

注1)GradeはCTCAE version 4.0に準じる。
注2)無力症及びGrade3の食欲減退を除く。

投与再開時の減量基準

前回の投与後に以下のいずれかの程度に該当する副作用が発現した場合は、該当するごとに、以下の減量方法に従って減量する(「減量時の投与量」を参考にすること)。

副作用	程度[注1)]	減量方法[注2)]
好中球減少	Grade3以上又は 発熱性好中球減少症	本剤及びフルオロウラシルを1段階減量する
白血球減少	Grade3以上	
血小板減少		
下痢		
悪心／嘔吐	Grade3以上[注3)]	本剤を1段階減量する
その他[注4)]	Grade3以上	本剤及びフルオロウラシルを1段階減量する

注1)GradeはCTCAE version 4.0に準じる。
注2)レボホリナートは減量しないことが望ましい。
注3)適切な制吐療法にもかかわらず発現した場合。
注4)無力症及び食欲減退を除く。

減量時の投与量

	本剤(イリノテカンとして)		フルオロウラシル
開始用量	70mg/m^2	50mg/m^2	2,400mg/m^2
1段階減量	50mg/m^2	43mg/m^2	1,800mg/m^2
2段階減量	43mg/m^2	35mg/m^2	1,350mg/m^2
3段階減量	中止	中止	中止

[解説]

7.1 NAPOLI-1試験[3,4]では、本剤単独群(1回100mg/m^2、3週ごと投与)におけるOS中央値は4.9ヵ月(95% CI:4.23-5.62)であり、5-FU/LV群の4.2ヵ月(95%CI:3.58-4.86)に比べて有意差が認められず(非層別log-rank検定)、また、本剤+5-FU/LV群に比べて忍容性が低かったことに基づき、設定した。

7.2 331501試験[5]及びNAPOLI-1試験[3,4]の試験方法※を参考とし、海外添付文書等に基づき、設定した。SN-38は、UDP-グルクロン酸転移酵素1A1(UGT1A1)によりグルクロン酸抱合される。SN-38は、抗腫瘍効果を有する一方、正常細胞に対してイリノテカン製剤と直接関連のある毒性を示す原因の1つとなっている。*UGT1A1*28*のホモ接合体を有する患者及び血清総ビリルビン値上昇が認められている患者[Gilbert(ジルベール)症候群の患者]では、標準用量のイリノテカン製剤を投与した場合に、毒性のリスクが増大する可能性があるとの報告がある。(「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (1)合併症・既往歴等のある患者」の項参照)

※331501試験に組み入れた患者のうち、*UGT1A1*28*若しくは*UGT1A1*6*のホモ接合体を有する患者、又は*UGT1A1*28*及び*UGT1A1*6*のヘテロ接合体を有する患者では、本剤の開始用量をイリノテカンとして50mg/m^{2}とした。治験薬への忍容性が認められた場合には、次のサイクルではイリノテカンとして70mg/m^{2}とすることを可能とした。

7.3 331501試験[5]及びNAPOLI-1試験[3,4]の試験方法に基づき、設定した。331501試験及びNAPOLI-1試験の結果、当該「投与可能条件」、「投与再開時の減量基準」及び「減量時の投与量」により、本剤+5-FU/*l*-LV併用投与は安全性上、管理可能と評価した。

本剤の承認された用量は、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な膵癌では、「フルオロウラシル及びレボホリナートとの併用において、通常、成人にはイリノテカンとして1回70mg/m^2(体表面積)を90分かけて2週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。
承認された用法・用量以外の情報(本邦ではLVは膵癌に対しては適応外)を含むが、当社として推奨するものではない。

各試験概要は、「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績(4)検証的試験 1)有効性検証試験」の項を参照のこと。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

phase	試験番号	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
海外 第Ⅰ相試験	PEP0201[6]	外国人 (東アジア人) 進行性 固形癌患者11例	○	○	○	非盲検、用量漸増試験
海外 第Ⅰ相試験	PEP0203[7]	外国人 (東アジア人) 進行性 固形癌患者16例	○	○	○	非盲検、用量漸増試験
国内 第Ⅱ相試験	331501[5]	日本人転移性 膵癌患者85例	○	○	○	非盲検、無作為化、実薬対照比較試験
海外 第Ⅲ相試験	MM-398-07-03-01 (NAPOLI-1)[3,4]	外国人転移性 膵癌患者417例	○	○	○	非盲検、無作為化、実薬対照比較試験

○：評価資料

本剤の承認された<4. 効能・効果>

がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な膵癌

(2) 臨床薬理試験

1) 薬力学的試験〔海外第Ⅲ相臨床試験〔MM-398-07-03-01試験(NAPOLI-1試験)〕[外国人データ][3,4]〕

ゲムシタビンを含む化学療法後に増悪した遠隔転移を有する膵癌患者117例を対象に、2週間を1サイクルとして、各サイクルの第1日目に本剤(イリノテカンとして70mg/m^2)を90分かけて点滴静注し、次にLV 400mg/m^{2}を30分かけて点滴静注し、続いて5-FU 2,400mg/m^{2}を46時間かけて点滴静注した結果、イリノテカン及びSN-38の曝露が高くなるにつれて、有効性のエンドポイントであるOS及びPFSが延長し、客観的奏効率(ORR)が高くなる傾向がみられた。

本剤の承認された用量は、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な膵癌では、「フルオロウラシル及びレボホリナートとの併用において、通常、成人にはイリノテカンとして1回70mg/m^2(体表面積)を90分かけて2週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。承認された用法・用量以外の情報(本邦ではLVは膵癌に対しては適応外)を含むが、当社として推奨するものではない。

2) QT/QTc評価試験〔国内第Ⅱ相臨床試験(331501試験)[5]〕

ゲムシタビンを含む化学療法後に増悪した遠隔転移を有する日本人膵癌患者46例を対象に、本剤をイリノテカンとして70mg/m^2〔90(±10)分〕、次に*l*-LV200mg/m^2(2時間)、続いて5-FU2,400mg/m^2〔46(±3)時間〕をいずれも2週間ごと〔第1サイクル(2週間)の第1日目を基準に、その後の投与は各サイクルの初日(±3日)〕に点滴静注した結果、本剤がQTcFを延長する作用は認められなかった。

(3) 用量反応探索試験

海外第Ⅰ相臨床試験(PEP0203試験)[外国人データ][7)]

進行性固形癌患者16例を対象に、本剤をイリノテカンとして50mg/m^2、70mg/m^2、90mg/m^{2}又は100mg/m^{2}のいずれかを第1日目に90分点滴静注し、続いて第1、8日目に5-FU 2,000mg/m^{2}及びLV 200mg/m^{2}を3週間ごとに繰り返し投与した結果、本剤のMTDはイリノテカンとして70mg/m^{2}と判断された。

本剤の承認された用量は、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な膵癌では、「フルオロウラシル及びレボホリナートとの併用において、通常、成人にはイリノテカンとして1回70mg/m^2(体表面積)を90分かけて2週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。
承認された用法・用量以外の情報(本邦ではLVは膵癌に対しては適応外)を含むが、当社として推奨するものではない。

試験の標題	進行性固形癌患者を対象としてPEP02とフルオロウラシル(5-FU)及びホリナート(LV)の併用投与を検討する多施設共同、非盲検、用量漸増第I相試験
開発の相	第Ⅰ相
目的	主要目的: ・第Ⅱ相試験で本剤+5-FU/LVを併用投与する際の推奨用量の確認 ・併用投与での毒性の評価 ・併用投与での本剤のPK特性の評価 副次目的: ・本剤+5-FU/LV併用投与の予備的な有効性評価 ・UDP-グルクロン酸転移酵素1A(UGT1A)ファミリー(UGT1A1及びUGT1A9)及びジヒドロピリミジン脱水素酵素遺伝子(DPYD)の遺伝子多型並びにこれらの遺伝子とPKパラメータ及び毒性との関係についての本剤及び5-FUの探索的な薬理遺伝学的評価
試験デザイン	非盲検、多施設共同、非対照
診断及び主な選択基準	・局所進行又は遠隔転移を有する固形癌の組織学的又は細胞学的所見を有し、標準的治療が無効であった又は確立された治療法のない患者 ・20歳以上70歳以下の男女 ・ECOG PS Scoreが0又は1の患者 ・以下の臓器機能及び骨髄機能を有する患者 白血球数≧3,000/mm^3 好中球絶対数≧1,500/mm^3 血小板数≧100,000/mm^3 ヘモグロビン値≧10g/dL 総ビリルビンが基準範囲内 アルカリフォスファターゼ(ALP)/アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)/アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)が基準値上限の3倍以下 尿素窒素(BUN)≦25mg/dL 血清クレアチニン値≦1.5mg/dL ・同意書を理解する能力があり、署名する意思があること

被験者数 (計画時及び 解析時)	PEP0203試験には計16例が組み入れられた。全例が割り当てられた治験薬の投与を1回以上受け、安全性解析に含まれた。このうち1例が初回の腫瘍評価前に同意を撤回したことから、有効性解析から除外された。したがって、15例が有効性解析に含まれた。
被験薬、 用法・用量	本剤をイリノテカンとして50mg/m^2、70mg/m^2、90mg/m^2又は100mg/m^2のいずれかを第1日目に90分点滴静注し、続いて第1日目及び第8日目に5-FU 2,000mg/m^2及びLV 200mg/m^2を投与した。投与は3週間ごとに繰り返し、1サイクルは3週間とした。
対照薬、 用法・用量	なし
投与期間	PEP0203試験では、原則として、投与サイクルは最大6サイクルとした。投与は以下の状況が認められるまで継続した。 1)病勢進行の確認、2)合併症による投与継続の困難、3)許容できない有害事象の発現、4)同意撤回、5)患者の状態が全体又は一部変化したことで継続して投与を受けられないと治験担当医師が判断した場合 投与からベネフィットが得られると治験担当医師が判断した患者は、コンパッショネートユースプログラムへの申請を介して投与期間の継続を認めた。
評価基準	〈主要評価項目〉 ・用量制限毒性(DLT) ・MTD ・安全性パラメータ(有害事象、臨床検査値、ECOG PS Score、体重、バイタルサイン、理学的検査) ・投与量(投与強度) 〈副次評価項目〉 ・客観的奏効率(ORR):有効性評価可能集団のうち、RECISTに基づく完全奏効(CR)又は部分奏効(PR)が確定した患者の割合と定義した ・奏効期間:最初に奏効が記録された日から病勢進行又は病勢進行前に死亡するまでの期間と定義した ・病勢コントロール率(DCR):評価可能集団のうち、RECISTに基づく最良の効果判定がCR、PR又は安定(SD)であった患者の割合

本剤の承認された<4. 効能・効果>
がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な膵癌
本剤の承認された<6. 用法・用量>
フルオロウラシル及びレボホリナートとの併用において、通常、成人にはイリノテカンとして1回70mg/m^2(体表面積)を90分かけて2週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

解析方法	PEP0203試験は非盲検、用量漸増第I相試験であった。統計解析は記述的に行い、統計学的な推測を探索的に実施した。利用可能な全データと結果の集計を初回用量別に示した。有効性、PK、薬理遺伝学、安全性並びにベースライン特性及び人口統計学的特性に関する変数については記述統計量を示した。カテゴリー変数については、度数分布表を割合とともに示した。連続変数については、利用可能な観察回数、平均値、中央値、S.D.、標準誤差、四分位比(IQR)、最小値及び最大値等の記述統計量を示した。 人口統計学的特性及びベースライン特性の解析は、安全性解析対象集団を対象とした。有効性解析は、有効性解析対象集団を対象とした。副次有効性評価項目のうち、奏効期間についてはKaplan-Meier法を用いて推定し、ORR及びDCRについては95%CIを用いて推定した。 有害事象については、MedDRAを用いてSOC及びPT別に発現割合を算出して要約し、全投与サイクルを通して、CTCAE version 3.0に基づく最も重度なGrade並びに治験薬及び原疾患との因果関係別に要約し、さらに投与サイクル別に要約した。血液学的データをCTCAE version 3.0に基づく最も重度なGrade及び血球数の最低値(期間、中央値、最小値及び最大値)から記述的に解析した。該当する場合は、血液生化学的データをCTCAE version 3.0に基づくGrade別に集計した。各血液生化学的データではCTCAE version 3.0に基づく最も高いGradeの検査データを投与サイクル別に要約した。CTCAE version 3.0に該当しないパラメータについては、基準範囲より低値または高値を示した被験者の割合並びに基準範囲内を示した患者の割合を要約した。 体重、バイタルサイン、心電図及びECOG PS Scoreを各評価時点で要約した。ベースライン時及び最終観察来院時に理学的検査で異常が認められた患者数を器官別に集計した。
実施医療機関	5施設(台湾)
試験実施期間	最初の患者の組入れ日:2006年3月1日 最後の患者の完了日:2008年8月4日
結果	主要評価項目: ・DLTは50mg/m^2(3例)と70mg/m^2(6例)では認められず、90mg/m^2(5例)では2例、100mg/m^2(2例)では2例に認められた。 ・MTDはイリノテカンとして70mg/m^2と判断した。 ・有害事象は全症例(16例)に401件認められ、72件(17.9%)はGrade3又は4(病勢進行と関連ありと判定された2件の死亡を除く)で、うち52件(13.0%)は休薬又は減量、1件(0.2%)は投与中止に至った。主な有害事象は悪心が13例(81.3%)、下痢及び嘔吐が各12例(75.0%)であった。死亡は2例に認められ、いずれも治験薬によるものではなく、原疾患の病勢進行によるものと判断された。 副次評価項目: ・ORR:13.3%(95%CI:1.7, 40.5%) ・奏効期間:142日間(胃癌患者)、76日間(乳癌患者) ・DCR:73.3%(95%CI:44.9, 92.2%)

本剤の承認された<4. 効能・効果>

がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な膵癌

本剤の承認された<6. 用法・用量>

フルオロウラシル及びレボホリナートとの併用において、通常、成人にはイリノテカンとして1回70mg/m^2(体表面積)を90分かけて2週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①国内第Ⅱ相臨床試験(331501試験)[5)]

ゲムシタビンを含む化学療法後に増悪した遠隔転移を有する日本人膵癌患者を対象に、本剤+5-FU/*l*-LV投与の安全性、忍容性及びPKの特性を評価し(パート1)、また本剤+5-FU/*l*-LV投与と5-FU/*l*-LV投与の有効性を比較した(パート2)。

試験の標題	ゲムシタビンをベースとした前治療後に増悪又は再発した遠隔転移を有する日本人膵癌患者を対象に、BAX2398とレボホリナート・フルオロウラシルとの併用投与を検討する無作為化第Ⅱ相試験
開発の相	第Ⅱ相
目的	主要目的: パート1:日本人患者を対象とし、本剤と5-FU及びレボホリナート(*l*-LV)(以下、「本剤+5-FU/*l*-LV」)を併用投与したときの安全性及び忍容性を評価し、PKの特性を明らかにする。 パート2:RECIST ver.1.1を用いて、PFSを評価することにより、本剤+5-FU/*l*-LV併用投与と5-FU/*l*-LV併用投与の有効性を比較する。 副次目的: パート1:PFS及びOSを評価する。 パート2:5-FU/*l*-LV併用投与時の本剤のPKプロファイルをさらに評価し、以下の有効性及び安全性パラメータについて、本剤+5-FU/*l*-LV併用投与と5-FU/*l*-LV併用投与を比較する。 ・OS ・治療成功期間(TTF) ・CA 19-9を用いる腫瘍マーカー反応(TMR) ・RECIST ver.1.1に基づくORR ・RECIST ver.1.1に基づくDCR ・本剤の安全性及び忍容性 ・患者報告アウトカム〔PRO, EORTC-QLQ-C30、及び患者日誌に基づく症状緩和効果(CBR)評価〕
試験デザイン	331501試験は、ゲムシタビンベースを含む化学療法後に増悪した遠隔転移を有する日本人膵癌患者を対象とした、前向き、非盲検、無作為化、群間比較、多施設共同、第Ⅱ相試験である。331501試験はパート1及びパート2から構成された。パート2の症例数は脱落率を10%と仮定して設定し、約74例の患者を2投与群に1:1の割合で無作為に割り付けた。HR 0.5でPFSが1.5ヵ月改善する場合、計53事象(病勢進行又は死亡)が発現した時点で有意水準α=0.2でlog-rank検定を行った場合の検出力は約88%となる。 パート1では、本剤+5-FU/*l*-LVの併用投与の安全性を評価し、NAPOLI-1試験と同レジメンを投与したときの忍容性を確認する。また、日本人患者における本剤+5-FU/*l*-LV併用投与時のPKを評価する。独立データモニタリング委員会がすべての安全性データを評価した後にパート2を開始し、本剤+5-FU/*l*-LV併用投与における安全性及び本剤のPKをさらに評価し、本剤+5-FU/*l*-LV併用投与と5-FU/*l*-LV併用投与における有効性を比較する。パート1の患者は病勢進行(放射線画像診断結果又は症状の悪化)が認められるまで、又は許容されない毒性が発現するまで331501試験を継続する。28日間のスクリーニング期間中、全患者の適格性を評価し、本剤の開始用量を決定するために*UGT1A1**28*及び*UGT1A1**6*対立遺伝子の有無を評価する。

試験デザイン	パート1では、6例の評価可能な患者を段階的に組み入れ、先行する患者の初回投与から72時間以上経過した後に次の患者の治験薬投与を開始する。6例すべての評価可能例が本剤+5-FU/*l*-LV併用投与による最初の第1サイクル(2週間)を完了した時点で、IDMCがすべての安全性データ(有害事象、理学的検査結果、心電図、臨床検査及びバイタルサイン)を評価し、パート2への移行の可否について治験依頼者に提言する。 パート2では、計74例の患者を登録し、Karnofsky Performance Status〔KPS(70及び80・90及び100)〕及びベースラインにおけるアルブミン値(4.0g/dL以上・4.0g/dL未満)により層別化し、2群(本剤+5-FU/*l*-LV群及び5-FU/*l*-LV群)に1対1で無作為に割り付ける。スクリーニングで*UGT1A1＊28*若しくは*UGT1A1＊6*のホモ接合体、又は*UGT1A1＊28*及び*UGT1A1＊6*のヘテロ接合体が確認された患者は本剤の開始用量を減量する。本剤+5-FU/*l*-LV群に無作為割付けされた患者は本剤と5-FU/*l*-LVの併用投与を受け、5-FU/*l*-LV群に登録された患者は5-FU/*l*-LV併用投与を受ける。患者は病勢進行(放射線画像診断結果又は症状の悪化)が認められるまで、又は許容されない毒性が発現するまで投与を受ける。 腫瘍縮小効果は、RECIST ver.1.1を用いて6週間ごとに測定し記録する。死亡又は試験終了のいずれか早い方まですべての患者を追跡する。TMRは、測定する血清CA 19-9値の変化を用いて評価する。測定はベースライン時及び組入れ後は投与延期又は中断に関わらず6週間ごとに実施する。 生活の質(QOL)の評価及び患者日誌の検討に基づくCBRの有無の判定は、月に1回実施する。 安全性データは、同意取得日から最終投与30日後又は新たな抗悪性腫瘍治療開始のいずれか早い方まで、継続的に収集する。 PK評価では、パート1のすべての患者及びパート2の本剤投与例から規定の間隔で血液検体を採取し、本剤の血漿曝露量を測定する。血漿検体は、パート1の第1サイクルで14回、パート2の第1サイクルで8回採取する。 Fridericia補正式QT(QTcF)間隔への本剤の影響を検討するために、12誘導心電図(3回連続測定)を、パート1及びパート2のすべての患者で初回投与前1時間以内、投与後は規定した時点で測定する。
診断及び 主な選択基準	1. スクリーニング時に20歳以上の患者 2. 組織学的又は細胞学的に確定された膵外分泌腺癌を有する患者 3. American Joint Committee on Cancer(AJCC)の悪性腫瘍(TNM)ステージ分類で遠隔転移が確認された患者 4. RECIST ver.1.1の規定による測定可能病変を少なくとも1つ認める遠隔転移を有する患者 5. 局所進行又は遠隔転移を有する膵癌に対し、ゲムシタビン又はゲムシタビンを含む(イリノテカンを除く)前治療後に病勢進行が確認された患者。前治療は少なくとも治験薬初回投与21日前には中止されていなければならない。前治療は以下を含むがこれらに限定されない ・ゲムシタビン単剤療法 ・ゲムシタビン維持療法の有無に関わらないゲムシタビンをベースとしたレジメン ・ゲムシタビン単剤療法後に、プラチナ製剤、フルオロピリミジン又はエルロチニブを追加した場合 ・ゲムシタビンを用いた補助化学療法完了後6ヵ月以内に疾患が再発した場合

被験者数 (計画時及び 解析時)	予定: 目標例数:約80例 解析対象例数: 安全性解析対象集団は計84例で、内訳は、パート1では本剤+5-FU/*l*-LV併用投与を受けた6例、パート2では本剤+5-FU/*l*-LV併用投与を受けた40例及び5-FU/*l*-LV併用投与を受けた38例であった。安全性解析対象集団には、パート1とパート2を合わせ、本剤+5-FU/*l*-LV併用投与を受けた46例と5-FU/*l*-LV併用投与を受けた38例を含めた。 最大の解析対象集団(FAS)には、パート2で治験薬の投与を少なくとも1回受けた患者78例を含めた。 ITT集団には、パート2で無作為割付けされた患者79例(無作為化されたが治験薬の投与を受けなかった患者1例を含む)を含めた。 PP集団には、パート2で無作為割付けされ、治験薬の投与を少なくとも1回受け、治験実施計画書からの重大な逸脱がない患者78例を含めた。 評価可能集団には、パート2で無作為割付けされ、治験薬の投与を少なくとも1回受けた患者78例を含めた。 PK解析集団には、治験薬投与後のPK評価用データが1回以上得られ、治験実施計画書からの重大な若しくは多数の逸脱がない、又はPKに影響する他のイベント(投与量の減量、不十分な用量の投与など)がない両パートの本剤投与患者46例を含めた。 腫瘍マーカー反応評価可能(TMRE)集団には、ベースライン時にCA 19-9が高値を示した(>30μ/mL)パート2の患者56例を含めた。 CBR評価可能(CBRE)集団は、治験実施計画書で規定した疼痛強度、モルヒネ使用量及びKPSに関するベースラインの基準を満たしたパート2の患者67例とした。 患者報告アウトカム評価可能集団(PROEP)には、ITT集団のうち、ベースライン時及びその後に少なくとも1回EORTC-QLQ-C30による評価を実施した患者73例を含めた。 全スクリーニング集団には、同意書に署名した101例を含めた。
被験薬及び 用法・用量	本剤(イリノテカンとして70mg/m^2)を90(±10)分かけて点滴静注した。これを2週間ごとに行った。第1サイクルの第1日目を基準に、その後の投与は各サイクルの初日(±3日)に行った。
対照薬 (又は併用投与) 及び用法・用量	*l*-LV 200mg/m^{2}を2時間かけて点滴静注し、続いて5-FU 2,400mg/m^{2}を46(±3)時間かけて点滴投与した。これを2週間ごとに行った。
投与期間	各患者の投与期間は約6～12ヵ月間と予測された。

【治癒切除不能な膵癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法】の用法・用量については、各薬剤の添付文書を参照のこと。

評価基準	有効性評価項目 〈主要評価項目〉 ・パート2における独立中央判定委員会評価(RECIST ver. 1.1)によるPFS ・パート2における治験担当医師評価によるPFS なお、両評価方法で結果が異なる場合には、独立中央判定委員会の評価を優先した。 〈副次評価項目〉 ・パート1におけるPFS、OS ・パート2におけるOS、ORR[a]、DCR[b]、TTF、TMR[c]、QOL 等 安全性評価項目 重篤な有害事象、有害事象の発現率/重症度、身体検査、バイタルサイン、臨床検査、12誘導心電図 等 PK： ・パート1におけるイリノテカン(リポソーム型及び非リポソーム型)、イリノテカンの主要代謝物であるSN-38及びSN-38GのC_{max}、T_{max}、$t_{1/2}$、AUC、CL、V_d及びV_{ss} ・パート2におけるイリノテカン、SN-38及びSN-38Gの$t_{1/2}$、AUC、CL、V_d及びV_{ss} PKパラメータは、母集団PK解析(パート1及びパート2のデータの併合解析)で算出することとした。 a：ORRについては、最良総合効果としてCR又はPRを示した患者の割合とし、独立中央判定委員会評価及び治験担当医師評価を行った(RECIST ver. 1.1)。 b：DCRについては、最良総合効果としてCR、PR又は24週間以上持続するSDを示した患者の割合とし、独立中央判定委員会評価及び治験担当医師評価を行った(RECIST ver. 1.1)。 c：血清CA 19-9値をベースライン及び組み入れ後6週間ごとに測定した。
解析方法	PFSにはKaplan-Meier法を用いて投与群ごとに推定した。主解析は、log-rank検定を用いて、2投与群に無作為割付けされた患者のPFSを比較することとした。なお、両評価方法で結果が異なる場合には、独立中央判定委員会の評価を優先した。主解析の対象集団は、無作為割付けされた全患者を含むITT集団とした。本解析は、パート2の患者のみを対象とした。PFSの感度分析は、log-rank検定を用いて、ITT集団のうち治験薬の投与を少なくとも1回受け、治験実施計画書からの重大な逸脱がないPP集団を対象とした。 副次有効性評価項目の主解析は、ITT集団を対象とした。OS及びTTFにはKaplan-Meier法を用いて推定し、投与群間の比較はlog-rank検定を用いた。CA 19-9のTMR、及びPRO(EORTC-QLQ-C30及び患者日誌)の各評価項目では、治験実施計画書の規定に従い、評価可能な主要有効性解析のサブセットを対象とした。ORR、DCR及びCA 19-9のTMRの群間比較には、Fisherの直接確率検定を用いた。 すべての有効性評価項目の感度分析は、パート2で少なくとも1回の治験薬投与を受けた全患者で構成されるFASを対象とした。 PK解析集団は、治験薬投与期間中にPK評価が少なくとも1回実施された全患者とした。PKデータの解析には、ノンコンパートメントモデル(パート1のみのデータ及びパート2でフルPK評価用検体採取を受けた患者のデータ)及び母集団PKモデル(パート1及びパート2を併合した全データ)を用いた。PKにおける濃度及びパラメータには記述統計量を用いて要約した。 有害事象及びその他の安全性データの安全性解析は、治験薬の投与を少なくとも1回受けた全患者からなる安全性解析対象集団を対象とした。有害事象は、特に記述がない限り、治験薬投与下で発現した有害事象(TEAE)を要約した。TEAEには、治験薬初回投与から最終投与30日後までに発現又は悪化した事象を含めた。バイタルサインを含む理学的検査及び12誘導心電図ではスクリーニング時と治験薬投与前後の結果を示した。心電図の各パラメータに対しては測定時点ごとに記述統計量を用いて要約し、ベースライン値からの変化量を算出した。QTcFデータに対してはカテゴリー解析を行った。

実施医療機関	国内16施設
試験実施期間	最初の患者の組入れ日：2016年3月30日 データカットオフ：2017年5月4日
結果	〈患者背景(ベースライン時)〉(ITT集団)

	本剤+5-FU/l-LV群 (N=40)	5-FU/l-LV群 (N=39)
性別、n(%)		
男性	24(60.0)	20(51.3)
女性	16(40.0)	19(48.7)
年齢(歳)		
中央値(最小値, 最大値)	67.0(39, 83)	69.0(36, 78)
KPS、n(%)		
70又は80	6(15.0)	5(12.8)
≧90	34(85.0)	34(87.2)
病変部位、n(%)		
肝葉	25(62.5)	20(51.3)
肺	10(25.0)	7(17.9)
膵臓	28(70.0)	20(51.3)
傍大動脈リンパ節	6(15.0)	2(5.1)
鎖骨上リンパ節	1(2.5)	0(0.0)
その他	23(57.5)	26(66.7)
AJCCのステージ分類、n(%)		
ⅠA	0(0.0)	1(2.6)
ⅠB	0(0.0)	0(0.0)
ⅡA	1(2.5)	2(5.1)
ⅡB	0(0.0)	5(12.8)
Ⅲ	8(20.0)	11(28.2)
Ⅳ	31(77.5)	20(51.3)
放射線療法歴、n(%)		
あり	0(0.0)	4(10.3)
膵癌根治切除歴、n(%)		
あり	10(25.0)	18(46.2)
化学療法歴、n(%)		
術前化学療法	1(2.5)	4(10.3)
術後化学療法	5(12.5)	14(35.9)
局所進行／遠隔転移	38(95.0)	37(94.9)
維持化学療法	1(2.5)	0(0.0)

結果

〈有効性〉

主要評価項目：

・PFS(パート2)(ITT集団)

独立中央判定委員会の評価では、PFS(中央値)は、本剤+5-FU/*l*-LV群で1.7ヵ月、5-FU/*l*-LV群で1.6ヵ月で、両群間に有意差は認められなかった〔HR 0.79 (95%CI：0.47, 1.32)〕。一方、治験担当医師の評価では、PFS(中央値)は、本剤+5-FU/*l*-LV群では2.7ヵ月、5-FU/*l*-LV群では1.5ヵ月で、本剤+5-FU/*l*-LV群は5-FU/*l*-LV群に比べて有意な延長が認められた〔HR 0.60(95%CI：0.366, 0.975)、p＝0.039；非層別log-rank検定〕。

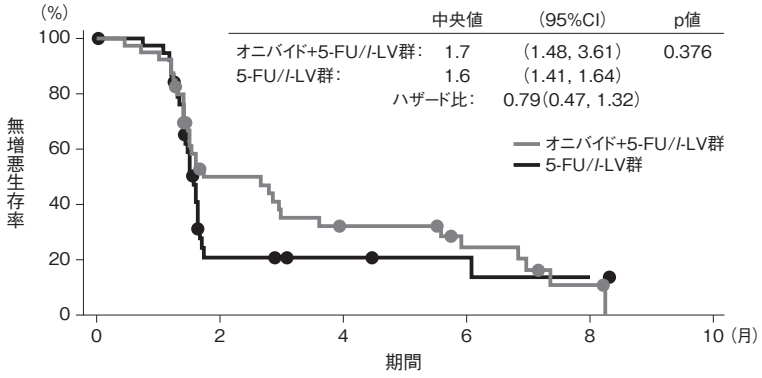
PFS(独立中央判定委員会及び治験担当医師による評価)(ITT集団)

PFS	本剤+5-FU/*l*-LV (40例)	5-FU/*l*-LV (39例)	p値[a]	HR[b] (95%CI)
独立中央判定委員会による評価				
中央値(月) (95%CI)	1.7 (1.48, 3.61)	1.6 (1.41, 1.64)	p＝0.376	0.79 (0.47, 1.32)
治験担当医師による評価				
中央値(月) (95%CI)	2.7 (1.51, 5.03)	1.5 (1.41, 1.64)	p＝0.039	0.60 (0.366, 0.975)

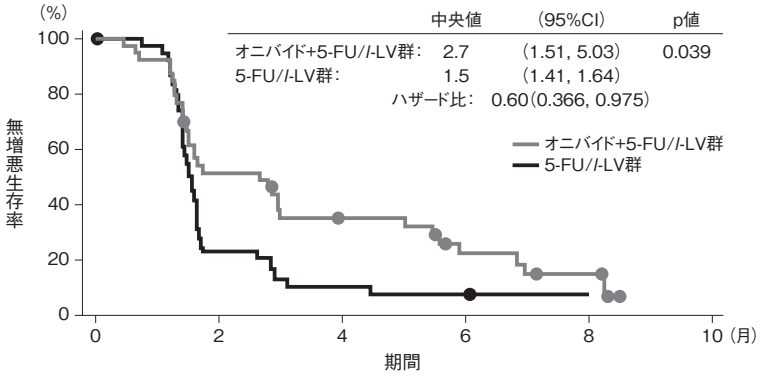
a 非層別log-rank検定　　2017年5月4日データカットオフ

b 投与群を独立変数とした非層別Cox比例ハザードモデル

独立中央判定委員会による評価に基づくPFSのKaplan-Meier曲線(ITT集団)



at risk数						
オニバイド+5-FU/*l*-LV群	40	17	10	6	2	0
5-FU/*l*-LV群	39	6	4	3	2	0
打ち切りイベントの累積数						
オニバイド+5-FU/*l*-LV群	0	4	5	7	8	9
5-FU/*l*-LV群	0	6	8	9	9	11

結果	治験担当医師による評価に基づくPFSのKaplan-Meier曲線(ITT集団)  at risk数 オニバイド+5-FU/l-LV群 40 20 12 6 3 0 5-FU/l-LV群 39 9 4 3 2 0 打ち切りイベントの累積数 オニバイド+5-FU/l-LV群 0 1 3 5 6 8 5-FU/l-LV群 0 1 1 1 2 4 主要評価項目については、両評価方法で結果が異なる場合には、独立中央判定委員会の評価を優先した。 副次評価項目: ・OS(パート2)(ITT集団) OS(中央値)は、本剤+5-FU/l-LV群で6.3ヵ月(95%CI:5.22 - 算出不能)、5-FU/l-LV群では未到達であった〔HR1.67(95%CI:0.884, 3.158)〕)。(2017年5月4日データカットオフ) ・TTF(パート2)(ITT集団) TTF(中央値)は本剤+5-FU/l-LV群で1.7ヵ月(95%CI:1.48, 2.20)、5-FU/l-LV群で1.5ヵ月(95%CI:1.41, 1.64)であった〔HR0.70(95%CI:0.437, 1.116)〕。 ・ORR(パート2)(ITT集団) ORRは、独立中央判定委員会評価では、本剤+5-FU/l-LV群が17.5%〔7/40例(CR 2例、PR 5例)、95%CI:5.72, 29.28〕、5-FU/l-LV群が0.0%(0/39例)であり、有意差が認められた(p=0.012;Fisherの直接確率検定)。 治験担当医師評価では、本剤+5-FU/l-LV群が20.0%〔8/40例(PR 8例)、95%CI:7.60, 32.40〕、5-FU/l-LV群が2.6%〔1/39例(PR 1例)、95%CI:0.00, 7.52〕であり、有意差が認められた(p=0.029;Fisherの直接確率検定)。 ・DCR(パート2)(ITT集団) DCRは、独立中央判定委員会評価では、本剤+5-FU/l-LV群が20.0%〔8/40例(CR 2例、PR 5例、SD 1例)、95%CI:7.60, 32.40〕、5-FU/l-LV群が5.1%〔2/39例(SD 2例)、95%CI:0.00, 12.05〕であり、有意差が認められなかった(p=0.087、Fisherの直接確率検定)。 治験担当医師評価では、本剤+5-FU/l-LV群が20.0%〔8/40例(PR 8例)、95%CI:7.60, 32.40〕、5-FU/l-LV群が5.1%〔2/39例(PR 1例、SD 1例)、95%CI:0.00, 12.05〕であり、有意差が認められなかった(p=0.087、Fisherの直接確率検定)。 ・TMR(パート2)(TMRE集団) 投与期間中に1回以上CA 19-9値がベースライン値から50%以上低下した患者の割合は、本剤+5-FU/l-LV群は17.9%(5/28例)、5-FU/l-LV群は3.6%(1/28例)であった。 ・PRO(パート2) EORTC-QLQ-C30を用いて健康関連QOLを測定した結果、本剤+5-FU/l-LV群及び5-FU/l-LV群ともに健康関連QOLは維持されていた。

結果	〈安全性〉 副作用は、本剤＋5-FU/*l*-LV群で46例中46例(100%)、5-FU/*l*-LV群で38例中26例(68.4%)に認められた。主な副作用は、本剤＋5-FU/*l*-LV群では悪心36例(78.3%)、好中球数減少29例(63.0%)、食欲減退及び白血球数減少が各28例(60.9%)であり、5-FU/*l*-LV群では食欲減退12例(31.6%)、悪心11例(28.9%)、倦怠感7例(18.4%)であった。 重篤な副作用は、本剤＋5-FU/*l*-LV群で6例(13.0%)、5-FU/*l*-LV群で1例(2.6%)に認められ、主な事象は、本剤＋5-FU/*l*-LV群では医療機器関連感染が2件、発熱性好中球減少症、好中球減少症、下痢、発熱、食欲減退が各1件であり、5-FU/*l*-LV群では食欲減退、悪心が各1件であった。 治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤＋5-FU/*l*-LV群で10例(21.7%)に認められ、そのうち5例(10.9%)は本剤との因果関係が否定されなかった。その内訳は、貧血、好中球減少症、下痢、好中球数減少、白血球数減少、筋肉痛が各1件であった。一方、5-FU/*l*-LV群では治験薬の投与中止に至った有害事象はみられなかった。 有害事象による死亡は、本剤＋5-FU/*l*-LV群で4例(8.7%)、5-FU/*l*-LV群で2例(5.3%)に認められた。内訳は、本剤＋5-FU/*l*-LV群では膵癌3例、感染1例であり、5-FU/*l*-LV群では膵癌2例であった。死亡に至った有害事象と治験薬との因果関係はすべて否定された。 〈PK〉 SN-38の$AUC_{0\text{-}last}$は500.2ng・hr/mLであり、海外試験の平均値と類似していた。 その他の結果については「Ⅶ. 薬物動態に関する項目　1. 血中濃度の推移」の項を参照のこと。

②海外第Ⅲ相臨床試験〔MM-398-07-03-01試験(NAPOLI-1試験)〕[外国人データ][3、4)]

ゲムシタビンを含む化学療法後に増悪した遠隔転移を有する膵癌患者を対象に、本剤単独投与及び本剤+5-FU/LV投与を5-FU/LV投与と比較評価した。

本剤の承認された用量は、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な膵癌では、「フルオロウラシル及びレボホリナートとの併用において、通常、成人にはイリノテカンとして1回70mg/m^2(体表面積)を90分かけて2週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。
承認された用法・用量以外の情報(本邦ではLVは膵癌に対しては適応外)を含むが、当社として推奨するものではない。

試験の標題	NAPOLI-1：ゲムシタビンベースの前治療が無効であった転移性膵癌患者を対象としてMM-398単剤投与、MM-398とフルオロウラシル及びロイコボリンとの併用投与を、フルオロウラシル及びホリナート投与と比較評価する無作為化非盲検第Ⅲ相試験
開発の相	第Ⅲ相

目的	主要目的： ゲムシタビンを含む化学療法後に増悪した遠隔転移を有する膵癌患者を対象に、本剤を単独若しくは5-FU/LVとの併用投与時におけるOSを5-FU/LV併用投与時のOSと比較する。 副次目的： 被験薬群及び対照群間でPFS、TTF、ORR、TMR、CBRの割合、QOL、安全性及び有害事象のプロファイル並びにPKを比較する。
試験デザイン	当初、NAPOLI-1試験は、患者を本剤単独群（被験薬群）又は5-FU/LV群（対照群）のいずれかに1：1の比率で無作為に割り付ける2投与群間の比較試験であった。その後、NAPOLI-1試験の治験実施計画書を改訂し、3つ目の投与群として本剤及び5-FU/LV（本剤+5-FU/LV）を併用投与する群を追加し、組み入れる患者数を約405例まで増加させた。本治験実施計画書の改訂時点で、当初の治験実施計画書に基づき、63例が既に2投与群に無作為割付けされていた。試験期間中、独立データ安全性モニタリング委員会（DSMB）が定期的に安全性データのレビューを行うこととした。 試験に参加した患者に対して最長28日間のスクリーニングによる適格性の評価を行い、*UGT1A1*28*対立遺伝子の有無を検査した。*UGT1A1*28*ホモ接合体を有する患者には、本剤の開始用量を減量し、投与群ごとに規定された最大用量まで増量可能とした。 改訂後の治験実施計画書で適格とされた患者は、本剤単独群（被験薬群）、5-FU/LV群（対照群）又は本剤+5-FU/LV群（被験薬群）のいずれかに1：1：1の比率で無作為に割り付けられた。患者は病勢進行（放射線画像診断結果又は症状の悪化）が認められる、許容できない毒性が発現する又はその他の理由で試験を中止するまで治験薬の投与を継続することとした。投与を中止した場合には、治験薬最終投与30日後の追跡調査の来院をすることを規定し、この来院以降はOSを評価するために1ヵ月ごとに死亡又は試験終了のいずれか早い方まで追跡することとした。客観的な病勢進行以外の理由（徴候／症状の悪化により治験薬投与を中止した患者を含む）により治験薬投与を中止した患者は、追跡期間中、6週間ごとに放射線学的な腫瘍の悪化の有無について評価を継続することとした。 OSの主解析は305例以上の死亡が確認された時点で実施することとした。データカットオフ日は2014年2月14日で、主解析に必要な死亡数に到達したことを治験依頼者が確認した日と同日であった。OSに関する主解析時点で治験薬投与を受けていた患者は、中止基準のいずれかに抵触するまで投与を継続した。NAPOLI-1試験は、全患者が治験薬投与を終了し、90%以上のイベントが確認された時点で完了と判断し、その時点で試験を終了し、最終のデータベースロックを行うこととした。投与継続中の患者は、NAPOLI-1試験では治験薬投与終了例とし、継続投与期へ移行して安全性データのみを収集することとした。

本剤の承認された＜6. 用法・用量＞

フルオロウラシル及びレボホリナートとの併用において、通常、成人にはイリノテカンとして1回70mg/m^2（体表面積）を90分かけて2週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

本剤の＜7. 用法・用量に関連する注意（一部抜粋）＞

7.1　本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

<table>
<tr><td>診断及び
主な選択基準</td><td>1. 組織学的又は細胞学的に確定された膵外分泌腺癌を有する患者
2. RECIST ver.1.1の規定による測定可能又は測定不能な遠隔転移を有する患者
3. 局所進行又は遠隔転移を有する膵癌に対し、ゲムシタビン又はゲムシタビンを含む前治療後に病勢進行が記録された患者
前治療は以下を含むがこれらに限定されない
・ゲムシタビン単剤療法
・ゲムシタビン維持療法の有無に関わらないゲムシタビンをベースとしたレジメン
・ゲムシタビン単剤療法後に、プラチナ製剤、フルオロピリミジン又はエルロチニブを追加した場合
・ゲムシタビンを用いた補助化学療法完了後6ヵ月以内に疾患が再発した場合
4. KPS：≧70
5. 以下のすべての要件を満たし骨髄予備能が十分であることが確認されている患者
・好中球絶対数＞1,500/mm^3（造血成長因子の使用なし）
・血小板数＞100,000/mm^3
・ヘモグロビン＞9g/dL（ヘモグロビン値が9g/dL以下の患者は輸血により＞9g/dLを満たす場合）</td></tr>
<tr><td>被験者数
（計画時及び
解析時）</td><td>計画時：
治験実施計画書初版：270例（220イベントを想定）
治験実施計画書改訂版：405例（305イベントを想定）
無作為割付け：
治験実施計画書初版に対応した割付け：63例
治験実施計画書改訂版に対応した割付け：354例
解析時：
解析対象集団
<table>
<tr><th>集団</th><th>本剤単独群
（被験薬群）
N=151
（%）</th><th>5-FU/LV群
（対照群）
N=149
（%）</th><th>本剤
+5-FU/LV群
（被験薬群）
N=117
（%）</th><th>5-FU/LV群
（対照群）
N=119[a]
（%）</th><th>ITT
集団全体
N=417
（%）</th></tr>
<tr><td>ITT集団</td><td>151（100）</td><td>149（100）</td><td>117（100）</td><td>119（100）</td><td>417（100）</td></tr>
<tr><td>安全性解析対象集団</td><td>147（97.4）</td><td>134（89.9）</td><td>117（100）</td><td>105（88.2）</td><td>398（95.4）</td></tr>
<tr><td>PP集団</td><td>116（76.8）</td><td>95（63.8）</td><td>66（56.4）</td><td>71（59.7）</td><td>277（66.4）</td></tr>
<tr><td>腫瘍縮小効果の評価可能集団</td><td>133（88.1）</td><td>120（80.5）</td><td>104（88.9）</td><td>92（77.3）</td><td>357（85.6）</td></tr>
<tr><td>TMRE集団</td><td>123（81.5）</td><td>105（70.5）</td><td>97（82.9）</td><td>81（68.1）</td><td>325（77.9）</td></tr>
<tr><td>CBRE集団</td><td>92（60.9）</td><td>80（53.7）</td><td>78（66.7）</td><td>60（50.4）</td><td>250（60.0）</td></tr>
<tr><td>PRO集団</td><td>105（69.5）</td><td>82（55.0）</td><td>72（61.5）</td><td>56（47.1）</td><td>259（62.1）</td></tr>
<tr><td>PK解析集団</td><td>144（95.4）</td><td>85（57.0）</td><td>116（99.1）</td><td>85（71.4）</td><td>345（82.7）</td></tr>
</table>
a：治験実施計画書改訂後に追加された。</td></tr>
</table>

被験薬及び 用法・用量	本剤(リポソーム型イリノテカン、点滴静注用)は、10mLのバイアル(採取用量9.5mL)中に5mg/mLのイリノテカン塩酸塩水和物を含有する無菌単回用バイアルで供給した。各バイアルには採取用量の吸引を容易にするため0.5mL多い分量の注射剤を充填した。 用量及び投与方法: ・本剤単独群(被験薬群) 3週間を1サイクルとして、各サイクルの第1日目に本剤(イリノテカンとして100mg/m^2)を90分かけて点滴静注した。本剤単独群に割り付けられた*UGT1A1*28*ホモ接合体を有する患者では、第1サイクルでの本剤の開始用量をイリノテカンとして70mg/m^{2}に減量して点滴静注した。初回投与後に治験薬に関連する毒性が発現しなかった場合には、第2サイクル以降にイリノテカンとして17.2mg/m^{2}ずつ最高100mg/m^{2}まで増量可能とした。 ・本剤+5-FU/LV群(被験薬群) 2週間を1サイクルとして、各サイクルの第1日目に本剤(イリノテカンとして70mg/m^2)を90分かけて点滴静注した。本剤+5-FU/LV群に割り付けられた*UGT1A1*28*ホモ接合体を有する患者では、第1サイクルでの本剤の開始用量をイリノテカンとして50mg/m^{2}に減量して点滴静注した。初回投与後に治験薬に関連する毒性が発現しなかった場合には、第2サイクル以降、イリノテカンとして70mg/m^{2}まで増量可能とした。
対照薬 (又は併用投与) 及び用法・用量	5-FU/LVは市販用製品を供給し、患者に対して製品の添付文書に従って点滴静注した。 用量及び投与方法: ・5-FU/LV群(対照群) 6週間を1サイクルとして、4週間にわたって週1回(各サイクルの第1、8、15及び22日目)、LV(*l*+*d*のラセミ体)200mg/m^{2}を30分かけて点滴静注し、続いて5-FU 2,000mg/m^{2}を24(±0.5)時間かけて点滴静注し、その後2週間の休薬期間を設けた。 ・本剤+5-FU/LV群(被験薬群) 2週間を1サイクルとして、各サイクルの第1日目にLV(*l*+*d*のラセミ体)400mg/m^{2}を30分かけて点滴静注し、続いて5-FU 2,400mg/m^{2}を46(±1)時間かけて点滴静注した。
投与期間	最長28日間のスクリーニング期間後、病勢進行まで治験薬の投与を継続した。

本剤の承認された<6. 用法・用量>

フルオロウラシル及びレボホリナートとの併用において、通常、成人にはイリノテカンとして1回70mg/m^2(体表面積)を90分かけて2週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

本剤の<7. 用法・用量に関連する注意(一部抜粋)>

7.1 本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

評価基準	有効性評価項目： 〈主要評価項目〉 ・OS 〈副次評価項目〉 ・治験担当医師評価(RECIST ver. 1.1)に基づくPFS ・TTF ・ORR[a] ・TMR[b] ・QOL 等 安全性評価項目： 有害事象、重篤な有害事象/死亡、臨床検査、バイタルサイン、12誘導心電図、輸血、G-CSF、エリスロポエチンの使用 等 a：ORRは、RECIST ver. 1.1に準じて治験担当医師の評価にて腫瘍縮小効果を解析した(連続した評価で少なくとも4週間奏効が持続した場合の確定ORRと奏効持続の確認を必要としない未確定ORRを評価した)。 b：血清CA 19-9値をベースライン及び組み入れ後6週間ごとに測定した。
解析方法	被験者数の設定： NAPOLI-1試験の例数設定に際して、OSの中央値を本剤単独群で4.5ヵ月、5-FU/LV群で3ヵ月、本剤+5-FU/LV群で6ヵ月と仮定した場合、5-FU/LV群に対するHRは本剤単独群で0.67、本剤+5-FU/LV群で0.5となる。また、例数設定及び検出力計算では、治験実施計画書初版に基づき無作為割付けされた被験者数を約65例、投与群を3群とした治験実施計画書改訂版に基づき残りの被験者が無作為割付けされると仮定した。 主解析は305件以上の死亡が確認された時点で実施することとした。試験に組み入れられた被験者及び解析対象となった被験者はいずれも治験実施計画書1.1版以降に基づき無作為割付けされた。 NAPOLI-1試験では次に示す8つの解析対象集団を規定した。 1)ITT集団、2)安全性解析対象集団、3)PP集団、4)腫瘍縮小効果の評価可能集団、5)TMRE集団、6)CBRE集団、7)患者報告アウトカム(PRO)集団及び8)PK解析集団。 有効性： 有効性及びQOLの投与群間比較は次のとおりに行った。 ・本剤単独群は、すべての5-FU/LV群に無作為割付けされた患者を対象に比較する。 ・本剤+5-FU/LV群は、5-FU/LV群のうち治験実施計画書改訂版(2版以降)に無作為割付けされた患者のみを対象に比較する。 投与群間の多重比較では、ファミリーワイズした第1種過誤率(family wise Type I error rate)が0.05になるようBonferroni-Holm法を用いて有意水準を調整した。統計学的な有意性は、主要評価項目のOS並びに重要な副次評価項目のPFS及びORRを対象に検定を行った。副次評価項目に対しては、試験全体の第1種過誤率[overall false positive(family-wise error)rate]が0.05になるよう階層的ステップダウン法を用いた。

解析方法	イベント発生までの期間に関する評価項目(OS、PFS、TTF): NAPOLI-1試験ではOSを主要評価項目、PFS及びTTFを副次評価項目とした。いずれの評価項目もRECIST ver.1.1に準じて、治験担当医師による腫瘍及び病勢進行の評価を用いた。ITT集団でのイベント発生までの期間に関する評価項目における投与群間の統計学的有意差の検討には非層別log-rank検定を用いた。生存(又は病勢進行、TTF)関数及び生存(又は病勢進行、TTF)期間の中央値のノンパラメトリックな推定値を得るため、Kaplan-Meier法による解析を各投与群で実施した。それぞれの95% CIは二重対数関数を用いて算出した。非層別Cox比例ハザードモデルを用いてHRとその95%CIを推定した。ITT集団での結果の頑健性を検証するため感度分析を実施した。 ORR: ITT集団、PP集団及び腫瘍縮小効果の評価可能解析集団で、解析時点での客観的奏効(確定CR+PR)が認められた患者数及びその割合(客観的奏効率)を示した。正規近似に基づき客観的奏効率の95%CIを算出した。ORRの群間差はFisherの直接確率検定を用いて対比較を行った。 CBR: CBRが認められた患者の割合(CBR率)はCBRE集団を対象にFisher直接確率検定を用いて対比較を行った。また、疼痛分類、KPS及び全体のCBRについて投与群ごとに分割表を示した。CBRが認められるまでの期間及びCBRが継続した期間について、CBRが認められた患者のデータを用いて中央値を算出した。 TMR解析: 血清CA 19-9値を治験薬投与開始前7日以内(ベースライン)及び治験薬投与開始から6週間ごとに測定した。血清CA 19-9値の変化によりTMRを評価し、TMRを投与期間中に1回以上のベースライン値からの50%以上低下した場合をTMRと定義した。ベースライン時にCA 19-9値が高値(>30U/mL)であった患者のみをTMRE集団としてTMR率を算出した。各群のTMR率にはFisher直接確率検定を用いて対比較を行った。 PK解析: PK解析集団を対象にPKデータの要約統計量及び血中薬物濃度の一覧表を示した。 QOL解析: QOLはPRO集団を対象に解析した。EORTC-QLQ-C30の各尺度ではスコア、ベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率に対する要約統計量を来院別及び投与群別に示した。また、各尺度の反応はCochran-Mantel-Haenszel検定を用いて各群間で対比較を行った。各比較の結果では調整済みp値を示した。 安全性: 有害事象のコード化にはMedDRA version 14.1を用い、有害事象をSOC及びPT別に分類した。安全性データの解析はすべて、安全性解析対象集団を対象とした。有害事象は、特に記述がない限り、治験薬投与下で発現した有害事象(TEAE)を要約した。TEAEには、治験薬初回投与から最終投与30日後までに発現又は悪化した事象を含めた。有害事象は、重症度別、治験薬の用量調整別及び治験薬との因果関係別(治験担当医師による判定)に要約した。CTCAEのGrade別の有害事象の表では、同一患者に同一の有害事象が複数回発現した場合は、最も高いGradeを当該事象のGradeとした。 定期的に実施した安全性に関する標準的な臨床検査パラメータは、血液学的検査結果(治験実施医療機関で実施)及び血液生化学的検査結果(中央検査機関で適用)を含めてCTCAE version 4.0のGrade(可能な場合)に従って要約した。

本剤の承認された<6. 用法・用量>

フルオロウラシル及びレボホリナートとの併用において、通常、成人にはイリノテカンとして1回70mg/m^2(体表面積)を90分かけて2週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

本剤の<7. 用法・用量に関連する注意(一部抜粋)>

7.1 本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

実施医療機関	76施設[北米(20施設)、欧州(30施設)、アジア(12施設)、南米(8施設)、オセアニア(6施設)]
試験実施期間	最初の患者の組入れ日:2012年1月11日 データカットオフ日:2014年2月14日
結果	本試験には本剤単独群が含まれるが、本邦においては承認外の用法・用量のため、解析結果は省略した。 〈患者背景(ベースライン時)〉(ITT集団)

	本剤+5-FU/LV群 (n=117)	5-FU/LV群 (n=119)
性別、n(%)		
男性	69(59.0)	67(56.3)
女性	48(41.0)	52(43.7)
年齢、歳		
中央値(範囲)	63.0(41, 81)	62.0(34, 80)
人種、n(%)		
東アジア人	34(29.1)	36(30.3)
黒人/アフリカ系アメリカ人	4(3.4)	3(2.5)
白人	72(61.5)	76(63.9)
その他	7(6.0)	4(3.4)
地域、n(%)		
アジア	34(29.1)	35(29.4)
ヨーロッパ	47(40.2)	49(41.2)
北米	19(16.2)	19(16.0)
その他	17(14.5)	16(13.4)
Karnofsky PS、n(%)		
50、60	3(2.6)	0
70	7(6.0)	10(8.4)
80	38(32.5)	51(42.9)
90	51(43.6)	40(33.6)
100	18(15.4)	17(14.3)
膵臓内原発部位、n(%)		
膵頭部	76(65.0)	69(58.0)
その他	41(35.0)	50(42.0)
CA 19-9(IU/mL)、n(%)		
≧40U/mL	92/114(80.7)	91/114(79.8)
＜40U/mL	22/114(19.3)	23/114(20.2)
病変部位、n(%)		
肝臓	75(64.1)	83(69.7)
肺	36(30.8)	36(30.3)
遠隔リンパ節	32(27.4)	31(26.1)
所属リンパ節	13(11.1)	14(11.8)
膵臓	75(64.1)	72(60.5)
腹膜	28(23.9)	32(26.9)
その他	27(23.1)	39(32.8)

結果

	本剤+5-FU/LV群 (n=117)	5-FU/LV群 (n=119)
測定可能転移病変数、n(%)		
1	19(16.2)	22(18.5)
2	49(41.9)	58(48.7)
3	22(18.8)	15(12.6)
≧4	7(6.0)	8(6.7)
治療歴、n(%)		
放射線療法	24(20.5)	27(22.7)
膵頭十二指腸切除術	30(25.6)	33(27.7)
胆管ドレナージ	15(12.8)	8(6.7)
転移性病変に対する治療ライン数、n(%)		
なし[a]	15(12.8)	15(12.6)
1	62(53.0)	67(56.3)
2以上	40(34.2)	37(31.1)
前治療の化学療法[b]、n(%)		
ゲムシタビン単剤	53(45.3)	55(46.2)
ゲムシタビン併用療法	64(54.7)	64(53.8)
5-FU併用療法	50(42.7)	52(43.7)
イリノテカン併用	12(10.3)	17(14.3)
プラチナ併用	38(32.5)	41(34.5)

a：術前補助療法、術後補助療法、局所進行病変に対する治療歴は含まれるが、遠隔転移病変に対する治療歴のない患者。
b：重複を含む。ゲムシタビンを含むレジメンを1つ以上受けた患者。

〈有効性〉

主要評価項目：

・OS(ITT集団)

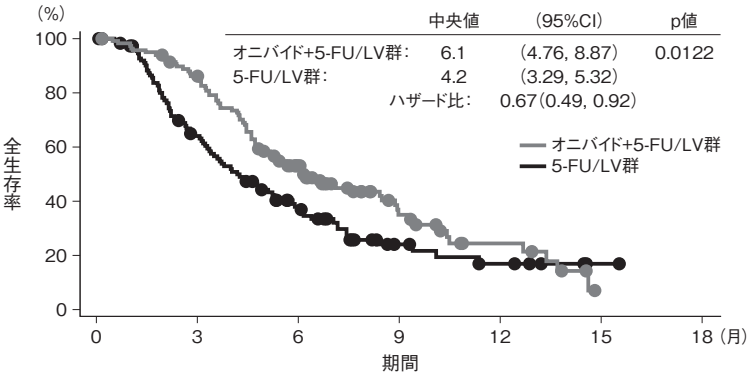
OS(中央値)は本剤+5-FU/LV群6.1ヵ月、5-FU/LV群4.2ヵ月で、本剤+5-FU/LV群は5-FU/LV群に比べて有意な延長が認められた〔HR 0.67(95%CI：0.49, 0.92)、p＝0.0122(非層別log-rank検定)〕。

OS(ITT集団)

OS	本剤+5-FU/LV群 (117例)	5-FU/LV群 (119例)	p値[c]	HR[d]
中央値(月) (95%CI)	6.1 (4.76, 8.87)	4.2 (3.29, 5.32)	0.0122	0.67

c：非層別log-rank検定　　2014年2月14日データカットオフ
d：投与群を独立変数とした非層別Cox比例ハザードモデル

本剤の承認された<6. 用法・用量>
フルオロウラシル及びレボホリナートとの併用において、通常、成人にはイリノテカンとして1回70mg/m^2(体表面積)を90分かけて2週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。
本剤の<7. 用法・用量に関連する注意(一部抜粋)>
7.1　本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

結果	OSのKaplan-Meier曲線(ITT集団)  at risk数 オニバイド+5-FU/LV群 117 97 51 20 8 0 0 5-FU/LV群 119 68 34 11 6 1 0 打ち切りイベントの累積数 オニバイド+5-FU/LV群 0 4 13 31 38 42 42 5-FU/LV群 0 12 19 31 33 38 39 副次評価項目: ・PFS(ITT集団) PFS(中央値)は本剤+5-FU/LV群3.1ヵ月、5-FU/LV群1.5ヵ月で、本剤+5-FU/LV群は5-FU/LV群に比べて有意な延長が認められた〔HR 0.56(95%CI:0.41, 0.75)、p=0.0001;非層別log-rank検定〕。(2014年2月14日データカットオフ) ・TTF(ITT集団) TTF(中央値)は本剤+5-FU/LV群2.3ヵ月、5-FU/LV群1.4ヵ月で、本剤+5-FU/LV群は5-FU/LV群に比べて有意な延長が認められた〔HR 0.60(95%CI:0.455, 0.781)、p=0.0002;非層別log-rank検定〕。 ・ORR(ITT集団) 連続した評価で少なくとも4週間奏効が持続した「確定ORR」は、本剤+5-FU/LV群7.7%(9/117例、95%CI:2.86, 12.52)、5-FU/LV群0.8%(1/119例、95%CI:0.00, 2.48)で、本剤+5-FU/LV群は5-FU/LV群に比べて有意に高かった(p=0.0097;Fisherの直接確率検定)。奏効持続の確認を必要としない「未確定ORR」は本剤+5-FU/LV群16.2%(19/117例、95%CI:9.56, 22.92)、5-FU/LV群0.8%(1/119例、95%CI:0.00, 2.48)で、本剤+5-FU/LV群は5-FU/LV群に比べて有意に高かった(p<0.0001;Fisherの直接確率検定)。 ・TMR(CA 19-9) CA 19-9がベースライン時に高値を示した患者において、投与期間中に1回以上CA 19-9値がベースライン値から50%以上低下した患者の割合は、本剤+5-FU/LV群28.9%、5-FU/LV群8.6%で、本剤+5-FU/LV群は5-FU/LV群に比べて有意に高かった(p=0.0006;Fisherの直接確率検定)。 ・PRO EORTC-QLQ-C30を用いて健康関連QOLを測定した結果、本剤+5-FU/LV群及び5-FU/LV群との間に、QOLスコアの改善又は悪化を示した患者の割合について顕著な差は認められなかった。 〈安全性〉 副作用は、本剤+5-FU/LV群で117例中107例(91.5%)、5-FU/LV群で134例中93例(69.4%)に認められた。主な副作用は、本剤+5-FU/LV群では下痢55例(47.0%)、悪心53例(45.3%)、嘔吐50例(42.7%)、5-FU/LV群では悪心35例(26.1%)、嘔吐、疲労が各22例(16.4%)であった。

結果	重篤な副作用は、本剤+5-FU/LV群では27例(23.1%)、5-FU/LV群では12例(9.0%)に認められ、主な内訳は、本剤＋5-FU/LV群で嘔吐9件、下痢6件、悪心4件であった。5-FU/LV群では、貧血、腹痛、下痢、悪心、急性膵炎、口内炎、倦怠感、非心臓性胸痛、菌血症、大腸菌性菌血症、下気道感染、クレブシエラ性敗血症、シュードモナス性敗血症、過量投与、脱水、低ナトリウム血症、脳血管発作、深部静脈血栓症が各1件認められた。 治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤＋5-FU/LV群で13例(11.1%)、5-FU/LV群で10例(7.5%)に認められ、主な事象は、本剤+5-FU/LV群では腹水、下痢、嘔吐、敗血症が各2件、5-FU/LV群では悪心、黄疸が各2件であった。 有害事象による死亡*が、本剤＋5-FU/LV群で3例(2.6%)、5-FU/LV群で11例(8.2%)に認められた。内訳は、本剤＋5-FU/LV群では敗血症性ショック、全身健康状態低下、呼吸困難が各1件、5-FU/LV群では肝不全2件、病的骨折、腫瘍出血、脳血管発作、肝機能異常、高ビリルビン血症、黄疸、上部消化管出血、肺炎、敗血症性ショック、肺水腫、呼吸不全が各1件であった。このうち、本剤＋5-FU/LV群でみられた敗血症性ショックの1例は治験薬との因果関係が否定されなかった。5-FU/LV群では、死亡に至ったいずれの有害事象も治験薬との因果関係が否定された。

＊：2015年11月16日データカットオフ

本剤の承認された<6. 用法・用量>

フルオロウラシル及びレボホリナートとの併用において、通常、成人にはイリノテカンとして1回70mg/m^2(体表面積)を90分かけて2週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

本剤の<7. 用法・用量に関連する注意(一部抜粋)>

7.1　本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

③本剤の臨床試験[3~5]における*UGT1A1*遺伝子多型と副作用発現率[外国人データ]

_UGT1A1_遺伝子多型と副作用発現率

	_UGT1A1*6_又は_*28_遺伝子多型の種類	Grade3以上の好中球減少	Grade3以上の下痢
331501試験	_UGT1A1*6_又は_UGT1A1*28_の遺伝子多型を有しない患者	3/43例 (7.0%)	8/43例 (18.6%)
	_UGT1A1*6_若しくは_UGT1A1*28_のホモ接合体又は_UGT1A1*6_及び_UGT1A1*28_のヘテロ接合体を有する患者	1/3例 (33.3%)	0/3例 (0%)
NAPOLI-1試験	_UGT1A1*28_のホモ接合体を有しない患者	15/110例 (13.6%)	14/110例 (12.7%)
	_UGT1A1*28_のホモ接合体を有する患者	2/7例 (28.6%)	1/7例 (14.3%)

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

一般使用成績調査(実施予定)

目的:使用実態下における本剤のがん化学療法後に増悪した治癒切除不能な膵癌患者に対する安全性及び有効性を評価し、併せて問題点等を迅速に把握する。

対象患者:がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な膵癌患者のうち、本剤が初めて投与された患者を対象とする。また、本調査への参加に同意した患者とする。

調査方式:中央登録方式

目標症例数:300例

実施予定期間:3年6カ月間

観察期間:本剤の投与開始日より最長1年間(52週間)

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当しない

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

ノギテカン塩酸塩(一般名)

注意:当該化合物の効能・効果等は、最新の添付文書等を参照のこと。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序[1)]

作用部位:Ⅰ型トポイソメラーゼ

作用機序:イリノテカンはⅠ型トポイソメラーゼを阻害し、DNA合成を阻害することにより細胞増殖抑制作用を発現すると考えられる。本剤は、イリノテカンを封入したリポソーム製剤である。本剤が貪食作用等によりマクロファージに取り込まれると、イリノテカンが細胞外に放出される。放出されたイリノテカンは腫瘍組織において活性化代謝物であるSN-38に変換され、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 各種培養細胞での蛍光標識低密度ポリエチレングリコール(PEG)リポソームの細胞内取り込み(*in vitro*)[8)]

貪食能を有するマウス細胞株(マクロファージ様細胞株PUB-1.8、RAW264.7、J774A.1及び肥満細胞腫株P815)、ヒト細胞株(単球・マクロファージ様細胞株THP-1及びU937)、ヒト単球マクロファージ、ラットクッパー細胞及び腫瘍細胞株(ヒト子宮頸癌細胞株Hela、ヒト大腸癌細胞株HT-29)をリポソーム型イリノテカンの代替となる蛍光標識リポソームを10%ウシ胎児血清含有培地で最長24時間インキュベートし、リポソームの細胞内取り込みをフローサイトメトリーにより評価した。マウス及びヒトのマクロファージ様細胞株は、腫瘍細胞よりも10～40倍高い濃度のリポソームを集積し、リポソームの取り込みはPEG修飾の程度がより少ないリポソームで増加した。

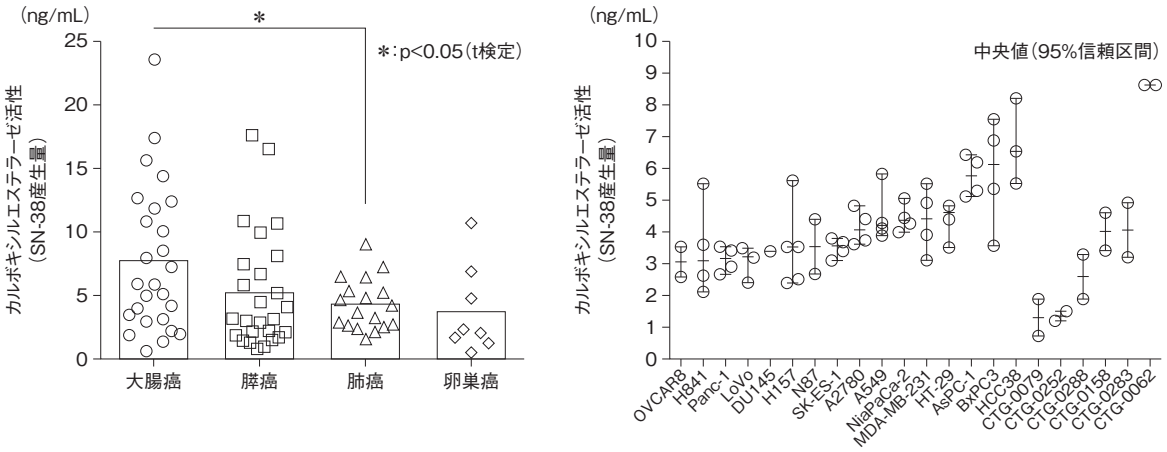
2) 各種培養細胞での取り込み後のマクロファージ様細胞からのイリノテカン放出(*in vitro*)[9)]

マウス細胞株(マクロファージ様細胞株J774A.1)をリポソーム型イリノテカン10及び20μg/mL又はイリノテカン2.5～20μg/mLと2時間インキュベーション後、高速液体クロマトグラフィーによりイリノテカン濃度を測定したところ、マウス細胞株(マクロファージ様細胞株J774A.1)からイリノテカンが放出された。

3) 腫瘍溶解液でのイリノテカンからSN-38への変換(*in vitro*)[10)]

細胞株由来異種移植片(CDX)又は患者由来異種移植片(PDX)を含む一連の腫瘍細胞由来の腫瘍溶解液(タンパク質250μg)をイリノテカン5μMと37℃で24時間インキュベートし、腫瘍溶解液中でのイリノテカンからSN-38への変換並びに膵癌を含む各種ヒト腫瘍試料でのイリノテカン活性化の程度を評価したところ、腫瘍溶解液はイリノテカンをSN-38に酵素的に加水分解できることが示された。また、患者由来又は細胞由来の膵癌モデルでの腫瘍溶液における変換活性は、他の癌腫と同様であった。

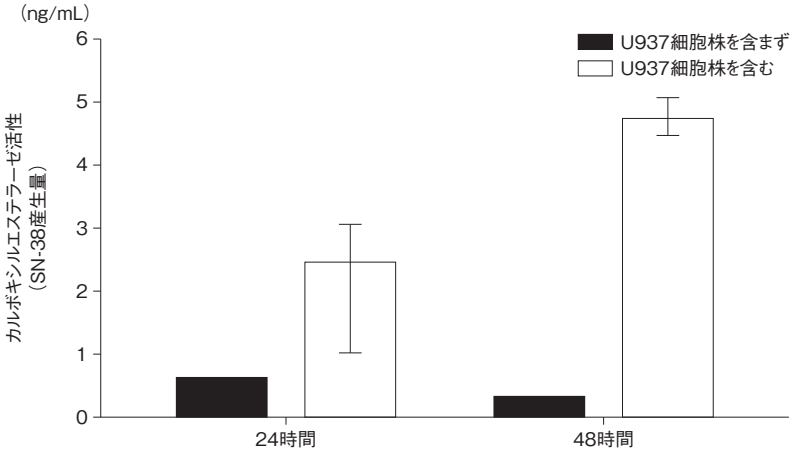
腫瘍溶解液中のイリノテカンからSN-38への変換



4) 分化誘導したU937細胞株でのSN-38への活性化（*in vitro*）[11)]

ホルボールエステル（PMA；16.2nM）で分化誘導したヒト細胞株（ヒト単球・マクロファージ様細胞株U937）とリポソーム型イリノテカン5μMを37℃でインキュベートし、リポソーム型イリノテカンからSN-38への活性化を検討したところ、ヒト細胞株（ヒト単球・マクロファージ様細胞株U937）は、イリノテカンをSN-38に酵素的に加水分解できることが示された。

PMAで分化誘導したU937細胞株でのSN-38への活性化



5) 各種ヒト膵癌細胞株での細胞増殖抑制作用（*in vitro*）[12)]

各種ヒト膵癌細胞株をsub confluent状態まで培養し、各種濃度のSN-38と24時間インキュベート後、さらに72時間培養して、SN-38の細胞増殖抑制作用を評価したところ、SN-38のIC_{50}値は次表のとおりであった。

各種ヒト膵癌細胞株でのSN-38のIC_{50}値及び殺細胞率

細胞株	IC_{50} Log(μM)			IC_{50}(nM)	殺細胞率(%)	
	n	平均値	SEM	平均値	平均値	SEM
AsPC-1	3	-2.40	0.30	3.9811	91.61	4.57
BxPC-3	2	-4.77	0.33	0.0170	77.37	1.00
Capan-2	3	-1.69	0.07	20.4174	94.61	2.75
CFPAC-1	2	-5.50	0.06	0.0032	84.74	4.06
Colo357	2	-4.21	0.10	0.0617	94.47	0.69
HPAFII	3	-2.69	0.29	2.0417	93.24	1.92
Hs766t	2	-1.20	0.07	63.0957	86.41	2.89
KP4	2	-5.10	0.09	0.0079	86.62	3.05
L3.3	2	-5.69	0.27	0.0020	93.01	1.75
L3.6pL	2	-5.55	0.10	0.0028	95.18	1.72
MIA PaCa-2	3	-5.38	0.50	0.0042	91.23	3.26
PANC-1	4	-1.86	0.31	13.8038	89.54	3.95
Panc6.03	4	-2.94	0.24	1.1482	87.68	5.58
PL45	2	-5.45	0.14	0.0035	92.16	0.34
SU8686	2	-3.16	0.05	0.6918	95.82	4.18
SW1990	4	-4.06	0.42	0.0871	91.92	4.67

SEM：平均値の標準誤差、IC_{50}：50%阻害濃度

6) 同所性及び異所性膵癌移植モデルマウスに対する抗腫瘍作用

①SCIDマウスの同所性PDX BxPC-3膵癌モデルに対する抗腫瘍作用[13)]

ヒト膵癌細胞株(BxPC-3-luc2)を膵臓に同所性移植した重症複合免疫不全(SCID)マウスにリポソーム型イリノテカン10mg/kgをq7d(計5回)静脈内投与し、生物発光イメージング(BLI)により腫瘍体積を、切除組織の*ex vivo* BLIにより特定臓器における原発及び転移性腫瘍量を評価した。対照群〔リン酸緩衝生理食塩水(PBS)投与〕の標準化全身BLIは、投与開始時(7日目)と比較して40日目に261倍に増加したが、リポソーム型イリノテカンでは40日目で2.32倍の増加であった($p<0.001^{*}$)。切除腫瘍の*ex vivo* BLIは、対照群と比較してリポソーム型イリノテカン群の40日目で803倍低かった($p<0.0001^{**}$)。5回目投与後、40日目の切除腫瘍の重量は、対照群では1.71 ± 0.52g(平均値±標準偏差)で、リポソーム型イリノテカン群では0.25 ± 0.08gと約7倍小さかった($p<0.0001^{**}$)。転移病変における腫瘍重量は、対照群と比較してリポソーム型イリノテカン群の脾臓(6,993倍)、腸管リンパ節(7,126倍)、肝臓(843倍)及び肺(7.91倍)で有意に低く(いずれも$p<0.0001^{*}$)、横隔膜(1,267倍)でも有意に低下していた($p<0.05^{*}$)。大腿骨に明らかな転移病変は認められなかった。また、リポソーム型イリノテカン群では体重減少は認められなかった。

＊：二元配置分散分析後、多重比較補正のないFisher's LSD検定

＊＊：一元配置分散分析後、多重比較補正のないFisher's LSD検定

②NOD/SCIDマウスの同所性PDX OCIP51膵癌モデルに対する抗腫瘍作用[14)]

ドナーマウスから得られた患者由来膵癌細胞(OCIP51)の断片を膵臓に同所性移植した非肥満型糖尿病/重症複合型免疫不全(NOD/SCID)マウスに、リポソーム型イリノテカン20mg/kgをq7d(計4回)静脈内投与し、MRIにより腫瘍体積を、PETを用いた[^{18}F]フルオロアゾマイシンアラビノシド(FAZA)の取り込みにより腫瘍の低酸素状態を評価した。腫瘍体積は、リポソーム型イリノテカン群では初回投与後5日目以降減少し、21日目には投与開始時と比較して27.6±28.7%減少した。最大腫瘍体積と比較した減少率は50.3 ± 20.2%であった。FAZAシグナル(%ID/g)は、リポソーム型イリノテカン群では、投与開始時と比較して6日目に36%(p=0.0031*)、13日目に42%(p=0.0012*)、20日目に28%(p=0.0133*)それぞれ有意に減少した。薬剤の運搬が少ないと考えられる低酸素分画も同様の傾向を示した。また、リポソーム型イリノテカン群の平均体重減少は、ベースラインと比較して10%を超えなかった。

＊:対応のない2群間に対するWelchのt検定

③CB.17 SCIDマウスの異所性PDX膵癌モデルに対する抗腫瘍作用における血漿CES活性の影響[15)]

患者由来膵癌細胞(#18254)を異所性皮下移植したCB.17 SCIDマウス〔血漿カルボキシルエステラーゼ(CES)活性が正常(野生型)又は欠損している(Es1^{e})2系統のマウス;異所性PDX膵癌モデル〕にリポソーム型イリノテカン20mg/kgをq7d(計4回)静脈内投与して腫瘍体積を評価した。また、リポソーム型イリノテカン10mg/kgを単回静脈内投与して血漿中及び腫瘍内薬物濃度を測定した。対照(PBS投与)群と比較したリポソーム型イリノテカン群の28日目の腫瘍増殖抑制率(TGI※)は、野生型CB.17 SCIDマウスで67%、Es1^{e} CB.17 SCIDマウスで78.9%であり、いずれも有意差が認められ(いずれもp<0.0001*)、血漿CES活性の有無に関わらず、リポソーム型イリノテカンは同様の抗腫瘍作用を示した。なお、血漿中及び腫瘍内イリノテカンの薬物動態は野生型及びEs1^{e}マウスでほぼ同様であった。

＊:二元配置分散分析

※:腫瘍増殖抑制率(TGI)=[100*(1-TVt/TVc)](TVt:投薬群の平均腫瘍体積、TVc:対照群の平均腫瘍体積)

④CB.17 SCIDマウスの異所性PDX膵癌モデルに対する抗腫瘍作用[16)]

患者由来膵癌細胞(#12424、#14244、#14312、#15010、#19015、#18269)を異所性皮下移植したCB.17 SCIDマウス(異所性PDX膵癌モデル)にリポソーム型イリノテカン5～20mg/kgをq7d(計4回)静脈内投与し、腫瘍増殖抑制作用を検討した。

リポソーム型イリノテカン10mg/kg群のTGI※は61.6～97.8%で、対照(生理食塩液投与)群と比較して腫瘍増殖を21～64日遅延させた。また、リポソーム型イリノテカン群において体重の変化は認められなかった。

CB.17 SCIDマウスの異所性PDX膵癌モデルに対する腫瘍増殖抑制作用

PDXモデル	薬剤	投与量[a] (mg/kg)	TGI※ (%)	例数；観察日数	腫瘍増殖遅延期間[b] (日)	二元配置分散分析[c]	Gem抵抗性又は非感受性
12424-8P	リポソーム型イリノテカン	5	28.6	4；35日	—	—	あり
	リポソーム型イリノテカン	10	67.2		21	$p<0.05$	
	Gem	100	-13.9		—	—	
12424-9P	リポソーム型イリノテカン	10	76.4	4；36日	42	$p<0.05$	あり
14244-9P	リポソーム型イリノテカン	5	69.7	4；28日	18	$p<0.05$	なし
	リポソーム型イリノテカン	10	93.8		39	$p<0.05$	
	Gem	100	78.4		14	$p<0.05$	
14244-10P	リポソーム型イリノテカン	5	80.3	4；21日	24	$p<0.05$	なし
	リポソーム型イリノテカン	10	93.3		33	$p<0.05$	
	CPT-11	25	33.3		5	$p<0.05$	
	CPT-11	50	46.0		7	$p<0.05$	
	Gem	100	85.5		25	$p<0.05$	
14312-4P	リポソーム型イリノテカン	20	96.2	4；35日	57	$p<0.05$	あり
	Gem	100	28.9		7	$p<0.05$	
15010-4P	リポソーム型イリノテカン	5	94.9	4；35日	40	$p<0.05$	なし
	リポソーム型イリノテカン	10	97.8		64	$p<0.05$	
	Gem	100	81.6		42	$p<0.05$	
19015-7P	リポソーム型イリノテカン	5	-13.4	4；35日	—	—	あり
	リポソーム型イリノテカン	10	61.6		28	$p<0.05$	
	Gem	100	-8.5		—	—	
	Gem	200	34.4		21	$p<0.05$	

PDXモデル	薬剤	投与量[a] (mg/kg)	TGI[※] (%)	例数；観察日数	腫瘍増殖遅延期間[b] (日)	二元配置分散分析[c]	Gem抵抗性又は非感受性
18269-7P	リポソーム型イリノテカン	20	39.4	4；30日	3	－	[d]

PDX：Patient-derived xenograft、患者由来異種移植片
TGI：Tumor growth inhibition、腫瘍増殖抑制率
CPT-11：イリノテカン
Gem：ゲムシタビン
a：q7d静脈内ボーラス投与
b：対照（生理食塩水投与）群と比較した、腫瘍体積が1,000mm^{3}に達するまでの日数（－：対照群と差なし）
c：二元配置分散分析後、Fisher's LSD検定（Sidak補正による多重比較）、対照（生理食塩水投与）群との比較（－：対照群と有意差なし）
d：患者はゲムシタビンに対する部分奏効を示していた。
※：腫瘍増殖抑制率（TGI）＝[100*(1-TVt/TVc)]（TVt：投薬群の平均腫瘍体積、TVc：対照群の平均腫瘍体積）
P：継代数

⑤NOD/SCIDマウスの異所性CDX膵癌モデルに対する抗腫瘍作用[17)]

ヒト膵癌細胞株（AsPC-1、BxPC-3、CFPAC-1、MIA PaCa-2、PANC-1）を異所性に異種皮下移植したNOD/SCIDマウスに、リポソーム型イリノテカン1.25～20mg/kgをq7d（計2～5回）静脈内投与し、腫瘍増殖抑制作用を検討した。すべての腫瘍モデルにおいて、リポソーム型イリノテカン20mg/kgの初回投与後から腫瘍増殖抑制作用が認められた。

NOD/SCIDマウスの異所性CDX膵癌モデルに対する抗腫瘍作用

腫瘍モデル	薬剤	投与量[a] (mg/kg)	TGI[b] (%)	n；観察日数	二元配置分散分析[c]
AsPC-1[1]	リポソーム型イリノテカン	20	52.4	2；10日	p=0.0013
AsPC-1[2]	リポソーム型イリノテカン	20	62.4	5；29日	p＜0.0001
	リポソーム型イリノテカン	10	56.0	5；29日	p＜0.0001
	リポソーム型イリノテカン	5	27.3	5；29日	p=0.0231
	リポソーム型イリノテカン	2.5	27.8	5；29日	p=0.0208
	CPT-11	50	23.3	5；29日	p=0.0690
	Gem	100	-3.7	5；29日	p=0.7579
	Gem	200	2.1	5；29日	p=0.8637
BxPC-3[1]	リポソーム型イリノテカン	20	91.7	5；33日	p＜0.0001
BxPC-3[2]	リポソーム型イリノテカン	5	64.7	4；27日	p＜0.0001
	CPT-11	25	41.4	4；27日	p＜0.0001

腫瘍モデル	薬剤	投与量[a] (mg/kg)	TGI[b] (%)	n；観察日数	二元配置分散分析[c]
CFPAC-1[1]	リポソーム型イリノテカン	20	97.6	3；20日	p＜0.0001
	リポソーム型イリノテカン	10	89.8	3；20日	p＜0.0001
	リポソーム型イリノテカン	5	79.1	3；20日	p＜0.0001
	CPT-11	50	46.3	3；20日	p＜0.0001
	Gem	100	74.0	3；20日	p＜0.0001
CFPAC-1[2]	リポソーム型イリノテカン	5	85.0	3；22日	p＜0.0001
	CPT-11	50	50.9	3；22日	p＜0.0001
CFPAC-1[3]	リポソーム型イリノテカン	5	78.8	4；26日	p＜0.0001
	リポソーム型イリノテカン	2.5	71.8	4；26日	p＜0.0001
	Gem	100	71.5	4；26日	p＜0.0001
MIA PaCa-2	リポソーム型イリノテカン	20	97.1	4；22日	p＜0.0001
PANC-1	リポソーム型イリノテカン	20	94.3	4；22日	p＜0.0001

CPT-11：イリノテカン

Gem：ゲムシタビン

a：q7d静脈内ボーラス投与

b：TGI＝[100*(1-TVt/TVc)](TVt：投薬群の平均腫瘍体積、TVc：対照群の平均腫瘍体積)

c：二元配置分散分析後、Fisher's LSD検定(Sidak補正による多重比較)、対照(生理食塩水投与)群との比較

[ ]：実験(1回目、2回目、3回目)

7) その他の腫瘍移植モデルマウスに対する抗腫瘍作用

①SCIDマウスのヒトHT-29大腸癌異種移植モデルに対する抗腫瘍作用[18～20)]

ヒト大腸癌細胞株HT-29を異種皮下移植したSCIDマウスに、リポソーム型イリノテカン15、30及び50mg/kg又はイリノテカン50mg/kgをq7d(計4回)静脈内投与し、抗腫瘍作用及び忍容性を同一の試験計画を用いた3試験で評価した。いずれの試験においてもリポソーム型イリノテカン15mg/kgの抗腫瘍作用はイリノテカン50mg/kgよりも増強し、体重増加を指標とした毒性は減弱した。

②SCIDマウスのヒトSiHa子宮頸癌異種移植モデルに対する抗腫瘍作用[21)]

ヒト子宮頸癌細胞株SiHaを異種皮下移植したSCIDマウスに、リポソーム型イリノテカン10及び25mg/kg又はイリノテカン25mg/kgをq7d(計3回)静脈内投与し、抗腫瘍作用を評価したところ、リポソーム型イリノテカンに抗腫瘍効果が認められた。

③同程度の活性代謝物曝露量AUC_{SN-38}を示すリポソーム型イリノテカン及びイリノテカンのNOD/SCIDマウスのヒトHT-29大腸癌異種移植モデルに対する抗腫瘍作用[11)]

ヒト大腸癌細胞株HT-29を異種移植したNOD/SCIDマウスに、同程度の活性代謝物曝露量AUC_{SN-38}を示すリポソーム型イリノテカン(10mg/kg)又はイリノテカン(50mg/kg)をq7d(計4回)静脈内投与したところ、リポソーム型イリノテカンはイリノテカンと比較して約2.8倍高い腫瘍増殖抑制率(それぞれ約110%及び40%)を示した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

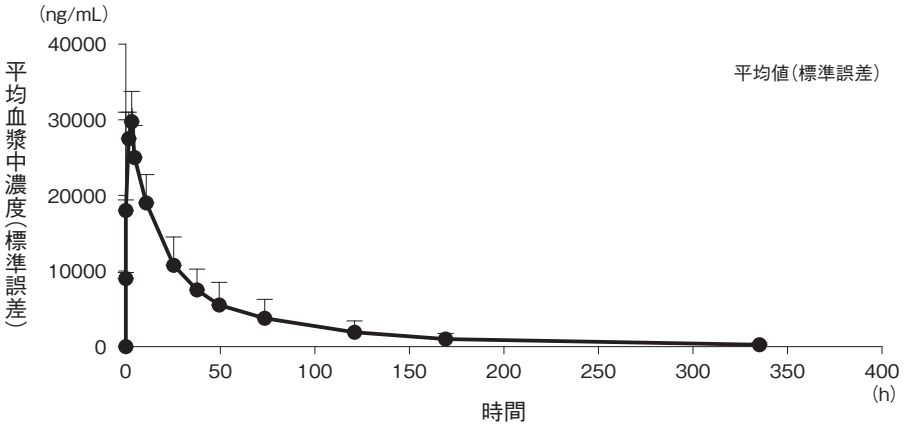
(2) 臨床試験で確認された血中濃度[5)]

単回投与(日本人における成績)

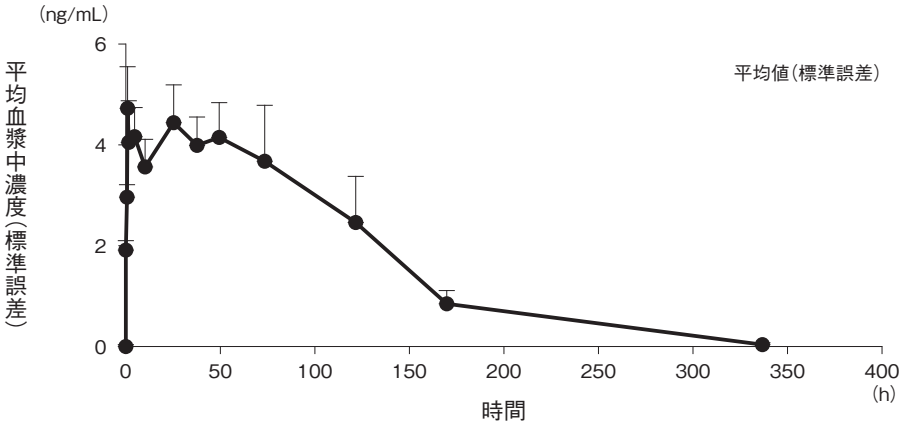
ゲムシタビン治療後に増悪した日本人膵癌患者6例に、5-FU/*l*-LVとの併用下で、本剤をイリノテカンとして70mg/m^{2}点滴静注した時のイリノテカン及びSN-38の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

ゲムシタビン治療後に増悪した日本人膵癌患者を対象に5-FU/*l*-LVとの併用下で、本剤をイリノテカンとして70mg/m^{2}を点滴静注した時のイリノテカン(A)及びSN-38(B)の血漿中濃度推移

(A)イリノテカンの血漿中濃度推移



(B)SN-38の血漿中濃度推移



ゲムシタビン治療後に増悪した日本人膵癌患者を対象に5-FU/l-LVとの併用下で、
本剤をイリノテカンとして70mg/m^{2}を点滴静注した時の
イリノテカン及びSN-38の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/m^2)	イリノテカン					SN-38		
	C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-inf} (μg・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h)	V_d (L)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-inf} (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
70 (n=6)	30.1 (9.5)	986 (1,030)	23.8 (16.8)	0.36 (0.54)	5.0 (2.8)	5.9 (2.2)	466 (203)*	79.1 (65.0)*

[平均値(標準偏差)]
*n=3

(3) 中毒域
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響
該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法[5)]
ノンコンパートメントモデルにより解析した。

(2) 吸収速度定数
該当しない

(3) 消失速度定数
該当資料なし

(4) クリアランス[5)]
ゲムシタビンを含む化学療法後に増悪した遠隔転移を有する日本人膵癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験のパート1において、6例の患者に本剤をイリノテカンとして70mg/m^2、5-FU/l-LV併用下で点滴静注し、初回点滴終了後168時間まで及び本剤2回目の投与前まで血液検体を採取した時の、イリノテカンのクリアランス(平均値±標準偏差)は0.36±0.54L/hであった。

(5) 分布容積[5)]
ゲムシタビン治療後に増悪した日本人膵癌患者6例に5-FU/l-LVとの併用下で、本剤をイリノテカンとして70mg/m^{2}点滴静注した時のイリノテカンの分布容積(平均値±標準偏差)は、5.0±2.8Lであった。

(6) その他
該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

イリノテカン濃度推移は線形の消失を伴う2-コンパートメントモデルで、SN-38濃度推移は2つのflux(リポソームに封入された不純物としてのSN-38と放出されたイリノテカンから*in vivo*で代謝されたSN-38)を含む1-コンパートメントモデルで記述し、解析には非線形混合効果モデル(NONMEM、Version7.2以上)又はPhoenix NLME(Version 7.0以上)を使用した。

(2) パラメータ変動要因[3～7)]

個体間変動に及ぼす内因性要因を検討するために、6試験(PEP0201試験、PEP0203試験、PEP0206試験、PIST-CRC-01試験、MM-398-01-01-02試験、NAPOLI-1試験)のデータセット〔1,800検体のイリノテカン濃度測定試料(355例)及び1,773検体のSN-38濃度測定試料(353例)〕をポピュレーション薬物動態(PPK)解析し、続いて、331501試験に参加した日本人データを含めた7試験(n=401)を用いたPPK解析を実施した。

1) 人種の影響[日本人及び外国人データ]

日本人転移性膵癌患者では外国人患者に比べてイリノテカンのCLの幾何平均値は約56%高く(30.8L/week vs. 19.8L/week)、イリノテカンの平均血漿中濃度($C_{avg, ss}$)及び$AUC_{tau, ss}$の幾何平均値は、日本人患者の方が外国人患者に比べて約40%低かった($C_{avg, ss}$:1.80μg/mL vs. 3.02μg/mL、$AUC_{tau, ss}$:3.60μg・week/mL vs. 6.03μg・week/mL)。V_cの幾何平均値は、日本人患者で4.05L、外国人患者で4.06Lであり、ほぼ同じであった。$C_{max, ss}$の幾何平均値は日本人患者で26.4μg/mL、外国人患者で28.6μg/mLであった。一方、SN-38の$C_{avg, ss}$及び$AUC_{tau, ss}$の幾何平均値は日本人患者の方が外国人患者に比べて約32%高かった($C_{avg, ss}$:1.28ng/mL vs. 0.967ng/mL、$AUC_{tau, ss}$:2.57ng・week/mL vs. 1.93ng・week/mL)が、これはSN-38へのCLが外国人患者に比べて日本人患者の方が大きかったことに起因すると考えられた。

2) UGT1A1ファミリー遺伝子多型の影響

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 10. 特定の背景を有する患者」の項を参照のこと。

3) その他の因子の影響

①本剤における臨床試験では、本剤は体表面積に基づいて投与され、臨床試験及びPPK解析の結果、体表面積に基づいた本剤の投与は適切であることが示唆された。

②年齢(28～87歳)とイリノテカン又はSN-38の曝露との間には有意な相関はみられなかった。

③性別とSN-38の曝露量との間には相関がみられ、男性よりも女性の方がSN-38 Converted(放出されたイリノテカンの*in vivo*代謝により生成されるSN-38濃度をモデルから予測)の濃度は高く、男性では0.73ng/mL(95%CI:0.70～0.77)、女性では0.85ng/mL(95%CI:0.80-0.90)であった。この結果は、男性に比べると、女性の方が体表面積は小さいことが交絡している可能性がある。

④クレアチニンクリアランスとSN-38との間には負の相関がみられたが、この結果はクレアチニンクリアランスと体表面積が交絡している可能性がある(クレアチニンクリアランスと体表面積とのピアソン相関係数は0.49)。

腎機能及び肝機能の薬物動態パラメータへの影響については、「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 10. 特定の背景を有する患者」の項を参照のこと。

4. 吸収

該当しない

5. 分布

(1) 血液ー脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液ー胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

従来のイリノテカンの動物実験(ラット)で乳汁移行が報告されている。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

ヒトHT-29大腸癌異種移植SCIDマウスに本剤又はCPT-11を40mg/kgを単回投与したときの血漿中及び腫瘍内のイリノテカン及びSN-38濃度を本剤は168時間後まで、CPT-11は48時間後まで測定した。血漿中及び腫瘍内のSN-38のAUCは、本剤投与後では、それぞれ4,314.7ng・hr/mL及び85,848.2ng・hr/gであり、CPT-11投与後では、それぞれ126.6ng・hr/mL及び16,900.0ng・hr/gであった[22)]。

進行固形癌成人患者を対象とした海外第Ⅰ相用量漸増試験(PEP0201試験)[6)]において、11例の患者(いずれも東アジア人)に本剤60mg/m^2、120mg/m^2又は180mg/m^2(それぞれ1例、6例及び4例)を90分かけて点滴静注し、初回点滴終了後168時間まで、及び本剤2回目の投与前まで血液検体を採取してリポソーム型イリノテカン及びイリノテカン(リポソーム型イリノテカン+非リポソーム型イリノテカン)の血漿中濃度を測定した。本剤投与169.5時間後までの血漿中イリノテカンに対するリポソーム型イリノテカンの割合は86%以上であり、経時的な変化は認められなかった(外国人データ)。

本剤の承認された<6. 用法・用量>
フルオロウラシル及びレボホリナートとの併用において、通常、成人にはイリノテカンとして1回70mg/m^2(体表面積)を90分かけて2週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

＜参考：ラットにおける検討[23)]＞

雄Long-Evansラットに^{14}Cで標識した本剤10mg/kgを単回静脈内投与したところ、放射能は組織に広範に分布し、放射能濃度は大半の組織で投与終了時にC_{max}に達した。

雄Long-Evansラットに^{14}C-本剤及び^{14}C-イリノテカンを単回点滴静脈内投与後の^{14}C-本剤及び^{14}C-イリノテカンの動態

		組織内濃度（μg equivalent/組織重量g）											
		^{14}C-本剤						^{14}C-イリノテカン					
組織/器官		投与終了時	投与8時間後	投与24時間後	投与48時間後	投与72時間後	投与168時間後	投与終了時	投与4時間後	投与8時間後	投与24時間後	投与48時間後	投与72時間後
脂肪組織	褐色	17.437	13.504	3.117	1.789	0.343	0.282	14.320	2.921	0.715	BQL	BQL	BQL
	白色	0.946	1.606	BQL	BQL	BQL	BQL	0.539	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
消化器	盲腸	5.716	9.613	18.109	9.486	1.244	BQL	11.424	5.333	48.912	NI	BQL	NI
	盲腸(内容物)	3.282	22.883	31.844	14.322	6.264	0.852	43.972	322.085	394.893	NI	1.103	0.288
	食道	5.482	5.673	0.864	1.056	0.310	BQL	6.401	1.283	1.611	NI	NI	NI
	大腸	4.792	2.857	4.403	1.460	1.735	BQL	5.258	3.273	2.730	0.302	BQL	BQL
	大腸(内容物)	BQL	25.699	49.954	35.985	12.575	0.851	11.739	524.450	26.975	29.670	1.470	0.759
	小腸	6.271	9.622	21.095	22.673	3.538	BQL	11.255	13.442	25.535	0.293	NI	BQL
	小腸(内容物)	7.275	6.219	26.863	8.478	5.460	0.317	250.623	107.696	177.518	1.266	NI	BQL
	胃(内容物)	0.333	4.461	8.889	BQL	2.354	0.248	26.340	3.275	2.762	1.415	BQL	BQL
	胃(胃粘膜)	6.864	3.486	4.771	2.345	0.577	BQL	27.409	5.711	1.148	0.259	BQL	NI
中枢神経	小脳	3.370	1.370	0.779	0.342	BQL	BQL	0.188	BQL	BQL	NI	BQL	BQL
	大脳	1.622	0.846	0.582	0.221	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	NI	BQL	BQL
	脊髄	2.161	1.073	0.597	0.258	BQL	NI	BQL	BQL	BQL	NI	NI	NI
皮膚	色素性	2.799	5.352	3.536	1.933	1.089	0.225	5.074	1.418	1.502	0.748	0.834	0.511
	非色素性	2.056	2.626	4.400	2.670	2.096	0.266	4.812	1.137	1.195	0.870	BQL	0.353
内分泌	副腎	45.614	22.127	15.674	11.722	2.338	0.361	30.148	6.254	3.566	0.661	0.433	0.391
	脳下垂体	14.546	2.187	5.564	3.695	0.940	0.679	32.897	12.506	14.089	1.059	0.271	1.693
	甲状腺	15.173	9.718	30.455	15.293	6.164	0.330	32.080	10.503	2.038	2.355	0.199	NI
排泄/代謝	胆汁(胆管内)	128.105	198.577	58.171	43.288	41.328	NI	95.132	27.902	5.479	NI	NI	NI
	腎皮質	41.056	26.644	18.136	9.661	2.712	1.049	35.332	5.022	2.269	0.409	0.251	0.287
	腎髄質	50.635	31.319	20.240	7.502	0.969	BQL	20.996	3.041	1.215	BQL	BQL	BQL
	肝臓	49.940	23.405	19.568	11.231	3.104	0.908	31.142	5.809	3.043	0.295	0.201	0.251
	膀胱	4.897	3.899	1.088	1.263	3.171	NI	81.447	3.360	0.685	1.785	NI	NI
	膀胱(内容物)	1.767	21.492	0.717	1.197	0.877	NI	165.456	56.448	13.686	0.440	BQL	NI
視覚	眼水晶体	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0.204	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
	眼ブドウ膜	2.980	3.671	4.567	5.526	7.672	9.584	25.586	19.137	25.855	20.153	14.161	20.277
生殖器官	副睾丸	2.318	4.335	7.206	7.871	1.274	0.854	2.761	2.621	1.253	BQL	NI	BQL
	前立腺	3.323	5.386	2.447	0.721	0.286	NI	11.384	7.930	2.349	4.629	NI	NI
	精嚢	0.651	1.585	0.464	0.362	0.211	NI	2.812	2.255	2.472	0.749	0.223	NI
	睾丸	1.638	1.234	1.658	1.253	0.650	0.427	0.837	0.549	0.543	0.195	BQL	BQL
呼吸器	肺	68.836	36.539	26.677	10.320	1.848	0.455	15.299	1.950	0.564	BQL	BQL	BQL
	気管	19.967	6.374	3.152	1.615	2.401	NI	6.570	1.629	0.538	NI	NI	NI
分泌	ハーダー腺	2.746	2.068	2.222	1.367	0.255	BQL	15.932	10.935	9.728	0.484	NI	BQL
	膵臓	3.816	27.813	10.690	5.976	2.133	0.186	43.169	17.219	10.047	0.830	BQL	NI
	唾液腺	5.986	4.662	2.972	1.232	0.349	BQL	39.049	11.878	8.569	BQL	NI	BQL
骨/筋肉	骨	0.798	0.657	0.446	0.273	0.255	NI	1.143	0.196	0.405	NI	NI	NI
	心臓	25.416	17.304	18.252	10.944	3.803	0.604	8.668	1.064	0.425	BQL	NI	NI
	骨格筋	0.891	1.441	0.761	0.322	BQL	BQL	5.466	0.973	0.355	NI	NI	BQL

		組織内濃度(μg equivalent/組織重量g)											
		^{14}C-本剤						^{14}C-イリノテカン					
血管/リンパ管	血液(QWBA)	142.038	70.180	37.122	14.529	1.387	BQL	2.643	0.592	0.267	NI	NI	NI
	血液(LSC)	129.795	85.160	40.069	13.585	1.598	BQL	2.633	0.458	BQL	BQL	BQL	BQL
	血漿(LSC)	264.840	149.886	69.977	23.174	2.968	BQL	3.434	0.344	BQL	BQL	BQL	BQL
	骨髄	21.229	32.833	14.059	9.524	1.681	NI	23.819	5.832	1.770	NI	NI	NI
	リンパ節	10.797	6.503	8.202	3.821	1.630	BQL	12.361	4.449	1.840	NI	NI	NI
	脾臓	33.096	66.967	97.421	134.896	60.255	15.404	34.146	6.464	2.722	0.196	BQL	BQL
	胸腺	4.317	5.175	2.524	1.637	0.457	BQL	5.926	3.543	3.234	NI	NI	NI

QWBA：定量的全身オートラジオグラフィー(定量下限：0.181μg equivalent/組織重量g、定量上限：1839.498μg equivalent/組織重量g)
LSC：液体シンチレーション(定量下限：0.013μg equivalent/組織重量g)
BQL：定量限界未満
NI：特定不能

(6) 血漿蛋白結合率(*in vitro*)[24)]

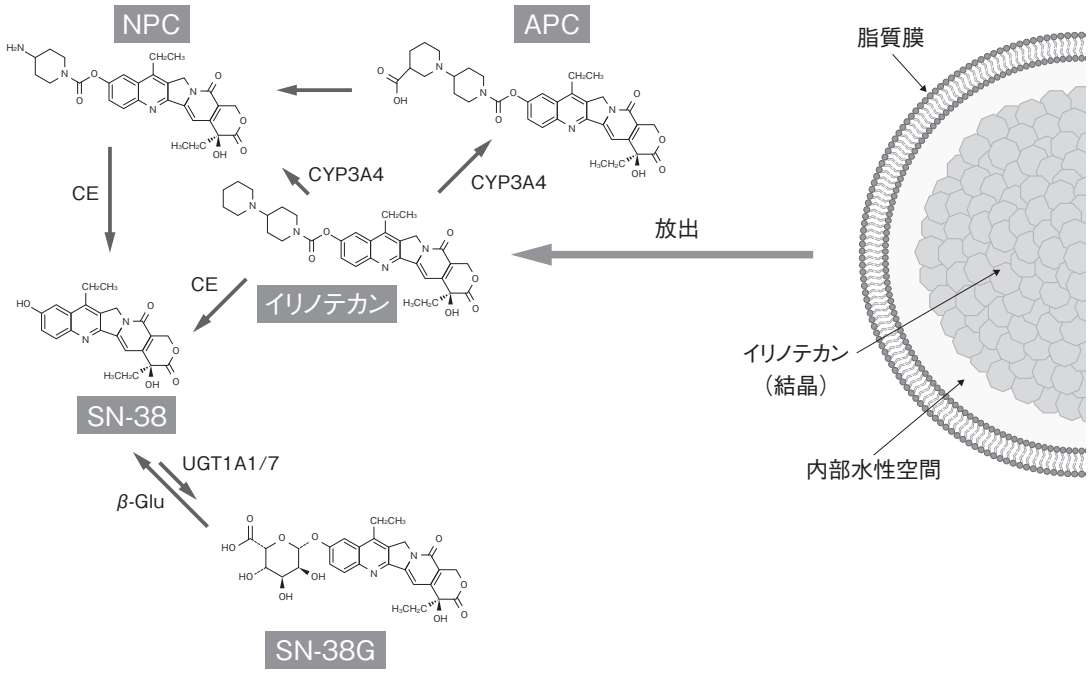
本剤の血漿タンパク結合率を2つの異なるリポソーム分離法(サイズ排除クロマトグラフィー法及びPEG親和性捕捉法)で測定したところ、本剤のタンパク結合率は0.44%未満であった〔リポソームリン脂質1μmolあたり2.2μg未満、イリノテカン1mgあたり4.36μg未満(95%CI上限の最大値)〕。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路[25、26)]

本剤の代謝に関する試験は実施していない。リポソームから放出されたイリノテカンは、イリノテカン製剤と同じ代謝を受けると考えられている。イリノテカンはカルボキシルエステラーゼによりSN-38に、その後UGT1A1によってSN-38からグルクロン酸抱合体であるSN-38Gに代謝される。また、イリノテカンはCYP3A4によって酸化代謝物〔アミノ吉草酸代謝物(APC)及びアミノピペリジノ代謝物(NPC)等〕に代謝されたあと、さらにNPCはカルボキシルエステラーゼ(CE)によってSN-38に代謝される。

本剤中イリノテカンの代謝経路



(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率[27)]

母集団薬物動態解析の結果、UGT1A1の遺伝子多型である*UGT1A1＊28 6/7*を有する患者では*UGT1A1＊28 6/6*を有する患者に比べて本剤投与後のSN-38のクリアランスが17%低かった。*UGT1A1＊28 7/7*及び*UGT1A1＊6*遺伝子多型の影響は認められないと考えられた。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

本剤の排泄に関する試験は実施していない。固形癌患者8例に[^{14}C]-標識イリノテカン塩酸塩水和物125mg/m^{2}を単回静脈内投与したとき、投与168及び192時間後までに投与放射能の約32及び64%がそれぞれ尿及び糞中に排泄された。尿中に排泄された未変化体及びSN-38は投与量の約22及び0.43%、糞中に排泄された未変化体及びSN-38は投与量の約32及び8.2%であった[26)](外国人データ)。

本剤の承認された<6. 用法・用量>
フルオロウラシル及びレボホリナートとの併用において、通常、成人にはイリノテカンとして1回70mg/m^2(体表面積)を90分かけて2週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) *UGT1A1＊6*若しくは*UGT1A1＊28*ホモ接合体を有する患者、又は*UGT1A1＊6*及び*UGT1A1＊28*のヘテロ接合体を有する患者[日本人データ][27)]

*UGT1A1＊28*及び/又は*UGT1A1＊6*のホモ接合体又はヘテロ接合体を有する日本人患者では、有さない患者に比べて、SN-38の$C_{avg,\ ss}$と$AUC_{tau,\ ss}$の幾何平均値は約15%高く($C_{avg,\ ss}$:1.46ng/mL vs. 1.27ng/mL、$AUC_{tau,\ ss}$:2.93ng・week/mL vs. 2.54ng・week/mL)、$C_{max,\ ss}$の幾何平均値は約22%高かった(5.44ng/mL vs. 4.43ng/mL)。(「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 6. 特定の背景を有する患者に関する注意(1)合併症・既往歴等のある患者」の項参照)

(2) 腎機能障害患者

重度腎機能障害患者については薬物動態への影響を評価する十分なデータはない。(「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 6. 特定の背景を有する患者に関する注意(2)腎機能障害患者」の項参照)

(3) 肝機能障害患者[28)]

肝機能障害患者での本剤の薬物動態は評価していない。母集団薬物動態解析の結果、ベースラインでのビリルビン濃度が1～2mg/dLの患者(n=20)では、1mg/dL未満の患者(n=329)に比べて、SN-38の平均血漿中濃度が37%上昇した。しかし、SN-38濃度とALT及びASTの関連性はみられなかった。(「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 6. 特定の背景を有する患者に関する注意(3)肝機能障害患者」の項参照)

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

1.1　従来のイリノテカン塩酸塩水和物製剤の代替として本剤を投与しないこと。[8.1 参照]

1.2　本剤の投与にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.3　投与に際しては、骨髄抑制、重度の下痢等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能検査、腎機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[8.2、11.1.1、11.1.2 参照]

[解説]

1.1　本剤は、イリノテカン塩酸塩水和物をリポソームに封入した製剤であり、従来のイリノテカン塩酸塩水和物製剤とは効能・効果、用法・用量、有効性、安全性及び薬物動態等が異なるため、本剤の海外添付文書等に基づき、設定した。(「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目　5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)

1.2　類薬(抗悪性腫瘍剤)の添付文書を参考に、安全性を確保するために必要な事項と判断し、設定した。

1.3　本剤の投与により、骨髄抑制、重度の下痢等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるため、本剤の海外添付文書等に基づき、設定した。(「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目　5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1　本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2　骨髄機能抑制のある患者

骨髄機能抑制が増悪して重症感染症等を併発し、致命的となることがある。

2.3　感染症を合併している患者

感染症が増悪し、致命的となることがある。

2.4　重度の下痢のある患者

下痢が増悪して脱水、電解質異常、循環不全を起こし、致命的となることがある。

2.5　腸管麻痺、腸閉塞のある患者

腸管からの排泄が遅れ、重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。

2.6　間質性肺疾患又は肺線維症の患者

症状が増悪し、致命的となることがある。

2.7　多量の腹水、胸水のある患者

重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。

2.8　黄疸のある患者

重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。

2.9　アタザナビル硫酸塩を投与中の患者[10.1 参照]

[解説]

2.1　従来のイリノテカン塩酸塩水和物製剤の動物実験(モルモット・ウサギ)において、抗原性が報告されている。本剤の投与により、より重篤な過敏反応が発現する可能性を考慮して、従来のイリノテカン塩酸塩水和物製剤の添付文書及び本剤の海外添付文書等に基づき、設定した。

2.2　従来のイリノテカン塩酸塩水和物製剤の添付文書及び本剤の海外添付文書等に基づき、設定した。
(「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目　5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)

2.3　従来のイリノテカン塩酸塩水和物製剤の添付文書に基づき、設定した。

2.4　従来のイリノテカン塩酸塩水和物製剤の添付文書及び本剤の海外添付文書等に基づき、設定した。
(「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目　5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)

2.5　従来のイリノテカン塩酸塩水和物製剤の添付文書及び本剤の海外添付文書等に基づき、設定した。

2.6　従来のイリノテカン塩酸塩水和物製剤の添付文書及び本剤の海外添付文書等に基づき、設定した。
(「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目　5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)

2.7　従来のイリノテカン塩酸塩水和物製剤の添付文書に基づき、設定した。

2.8　従来のイリノテカン塩酸塩水和物製剤の添付文書に基づき、設定した。

2.9　従来のイリノテカン塩酸塩水和物製剤の添付文書に基づき、設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目　2. 効能又は効果に関連する注意」の項を参照のこと。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目　4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照のこと。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1　本剤はイリノテカン塩酸塩水和物をリポソームに封入した製剤であることから、本剤の有効性、安全性、薬物動態等は従来のイリノテカン塩酸塩水和物製剤と異なる。本剤を従来のイリノテカン塩酸塩水和物製剤の代替として使用しないこと。また、本剤を従来のイリノテカン塩酸塩水和物製剤と同様の用法・用量で投与しないこと。[1.1 参照]

8.2　骨髄機能抑制、重度の下痢等の重篤な副作用があらわれることがあるので、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能検査、腎機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。投与後2週間は特に頻回に末梢血液検査を行うなど、極めて注意深く観察すること。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延することがあるので、投与は慎重に行うこと。[1.3、7.3、11.1.1、11.1.2 参照]

8.3　間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、初期症状(呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認、及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。[11.1.9 参照]

[解説]

8.1　本剤は、イリノテカン塩酸塩水和物をリポソームに封入した製剤であり、従来のイリノテカン塩酸塩水和物製剤とは効能・効果、用法・用量、有効性、安全性及び薬物動態等が異なる。本剤の海外添付文書等に基づき、設定した。(「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目　1. 警告内容とその理由」の項参照)

8.2　本剤の投与により、骨髄機能抑制、重度の下痢等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどるおそれがあることから、患者の状態を十分に観察することが重要であるため、従来のイリノテカン塩酸塩水和物製剤の添付文書及び本剤の海外添付文書等に基づき、設定した。(「V. 治療に関する項目　4. 用法及び用量に関連する注意」、「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目　1. 警告内容とその理由」及び「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目　8. 副作用(1)重大な副作用と初期症状」の項参照)

8.3　本剤の投与により、間質性肺疾患が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどるおそれがあることから、患者の状態を十分に観察することが重要であるため、従来のイリノテカン塩酸塩水和物製剤の添付文書及び本剤の海外添付文書等に基づき、設定した。(「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目　2. 禁忌内容とその理由」及び「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目　8. 副作用(1)重大な副作用と初期症状」の項参照)

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 グルクロン酸抱合異常の患者

Gilbert症候群のようなグルクロン酸抱合異常の患者においては、本剤の代謝が遅延することにより骨髄機能抑制等の重篤な副作用が発現する可能性が高いため、十分注意すること。

9.1.2 *UGT1A1*6*若しくは*UGT1A1*28*のホモ接合体を有する患者、又は*UGT1A1*6*及び*UGT1A1*28*のヘテロ接合体を有する患者

本剤の活性代謝物(SN-38)の主な代謝酵素であるUDP-グルクロン酸転移酵素1A1(UGT1A1)によるSN-38の代謝が減少することにより、重篤な副作用(特に好中球減少)が発現する可能性が高いため、十分注意すること。[7.2、17.1.3 参照]

[解説]

9.1.1 Gilbert症候群と考えられる患者への従来のイリノテカン塩酸塩水和物製剤の投与により、重篤な副作用が発現したことが報告されているため、従来のイリノテカン塩酸塩水和物製剤の添付文書及び本剤の海外添付文書等に基づき、設定した。

9.1.2 従来のイリノテカン塩酸塩水和物製剤の投与により、重篤な副作用(特に好中球減少)発現の可能性が高くなることが報告されているため、従来のイリノテカン塩酸塩水和物製剤の添付文書及び本剤の海外添付文書等に基づき、設定した。(「V. 治療に関する項目　4. 用法及び用量に関連する注意」及び「Ⅶ. 薬物動態に関する項目　6. 代謝(1)代謝部位及び代謝経路」の項参照)

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

腎障害が悪化及び副作用が強く発現するおそれがある。クレアチニンクリアランスが30mL/min未満の重度の腎機能障害患者は臨床試験では除外されている。

[解説]

クレアチニンクリアランスが30mL/min未満の重度の腎機能障害患者は臨床試験で除外されており、有効性及び安全性は確立されていないため、設定した。(「Ⅶ. 薬物動態に関する項目　10. 特定の背景を有する患者(2)腎機能障害患者」の項参照)

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

肝障害が悪化及び副作用が強く発現するおそれがある。血清総ビリルビン値が基準範囲上限値を超える患者、AST値及びALT値が基準範囲上限値の2.5倍を超える(肝転移がある場合は基準範囲上限値の5倍を超える)患者は臨床試験では除外されている。

[解説]

血清総ビリルビン値、AST(GOT)値及びALT(GPT)値に上記の異常がある患者は臨床試験で除外されており、有効性及び安全性は確立されていないため、設定した。また、母集団薬物動態解析[28)]の結果に基づいて、設定した。(「Ⅶ. 薬物動態に関する項目　3. 母集団(ポピュレーション)解析」及び「Ⅶ. 薬物動態に関する項目　10. 特定の背景を有する患者(3)肝機能障害患者」の項参照)

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 性腺に対する影響を考慮すること。[15.2.1 参照]

9.4.2 妊娠可能な女性患者には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]

9.4.3 パートナーが妊娠する可能性のある男性患者には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[15.2.2 参照]

[解説]

本剤の動物実験(イヌ)で雌雄生殖器の萎縮が認められた[29)]。また、従来のイリノテカン塩酸塩水和物の動物実験(ラット・ウサギ)において、催奇形性作用が報告されている。生殖能を有する者に関する注意として、海外添付文書等に基づき、設定した。(「Ⅸ. 非臨床試験に関する項目　2. 毒性試験(5)生殖発生毒性試験」及び「Ⅻ. 参考資料　2. 海外における臨床支援情報」の項参照)

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。イリノテカン塩酸塩水和物の動物実験(ラット・ウサギ)で催奇形性作用が報告されている。[9.4.2 参照]

[解説]

従来のイリノテカン塩酸塩水和物の動物実験(ラット・ウサギ)において、催奇形性作用が報告されているため、従来のイリノテカン塩酸塩水和物製剤の添付文書及び本剤の海外添付文書等に基づき、設定した。(「Ⅻ. 参考資料　2. 海外における臨床支援情報」の項参照)

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。イリノテカン塩酸塩水和物の動物実験(ラット)で乳汁移行が報告されている。

[解説]

従来のイリノテカン塩酸塩水和物の動物実験(ラット)において、乳汁移行が報告されているため、従来のイリノテカン塩酸塩水和物製剤の添付文書及び本剤の海外添付文書等に基づき、設定した。(「Ⅻ. 参考資料 2. 海外における臨床支援情報」の項参照)

(7) 小児等

9.7 小児等

小児を対象とした臨床試験は実施していない。

[解説]

本剤は小児等を対象とした臨床試験は実施していないため、設定した。(「Ⅻ. 参考資料 2. 海外における臨床支援情報」の項参照)

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

10. 相互作用

イリノテカンは、主にカルボキシルエステラーゼにより活性代謝物(SN-38)に変換されるが、CYP3A4により一部無毒化される。イリノテカンの活性代謝物(SN-38)は、主に肝のUDP-グルクロン酸転移酵素 1A1(UGT1A1)によりグルクロン酸抱合体(SN-38G)となる。[16.4 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アタザナビル硫酸塩(レイアタッツ)[2.9 参照]	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。	UGT1A1阻害作用のあるアタザナビル硫酸塩との併用により、イリノテカンの代謝が遅延することが考えられる。

[解説]

HIVプロテアーゼ阻害薬であるアタザナビル硫酸塩は、*in vitro*試験の結果より、臨床用量で観察される血漿中濃度でUGT1A1を阻害する可能性が示唆されており[30)]、従来のイリノテカン塩酸塩水和物製剤の添付文書及び本剤の海外添付文書等に基づき、設定した。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する。	併用により殺細胞作用が増強される。
末梢性筋弛緩剤 スキサメトニウム塩化物水和物、ベクロニウム臭化物、ロクロニウム臭化物等	末梢性筋弛緩剤の作用が減弱するおそれがある。	イリノテカン塩酸塩水和物の動物実験で筋収縮増強作用が認められている。

[解説]

一般に、抗悪性腫瘍剤と放射線療法の併用療法においては、相加・相乗作用により副作用が増強することが知られている。イリノテカン塩酸塩水和物の筋収縮増強作用により、末梢性筋弛緩剤の作用の減弱が危惧されている。従来のイリノテカン塩酸塩水和物製剤の添付文書及び本剤の海外添付文書等に基づき、設定した。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A阻害剤 イトラコナゾール、クラリスロマイシン、リトナビル等 グレープフルーツジュース	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する。	CYP3Aを阻害する左記薬剤等との併用により、CYP3A4による無毒化が阻害されるため、カルボキシルエステラーゼによるSN-38の生成がその分増加し、SN-38の血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP3A誘導剤 カルバマゼピン、フェノバルビタール、リファンピシン等 セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort:セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	作用が減弱するおそれがある。本剤投与期間中は左記薬剤・食品との併用を避けることが望ましい。	CYP3Aを誘導する左記薬剤等との併用により、CYP3A4による無毒化が促進されるため、カルボキシルエステラーゼによるSN-38の生成がその分減少し、SN-38の血中濃度が低下する可能性がある。

[解説]

従来のイリノテカン塩酸塩水和物製剤とCYP3A4を阻害又は誘導する薬剤及び食品との相互作用が発現する可能性が報告されているため[31~33]、従来のイリノテカン塩酸塩水和物製剤の添付文書及び本剤の海外添付文書等に基づき、設定した。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ソラフェニブトシル酸塩 レゴラフェニブ水和物	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する。	UGT1A1阻害作用のある左記薬剤との併用により、イリノテカン及びSN-38の血中濃度が上昇する可能性がある。

［解説］

従来のイリノテカン塩酸塩水和物製剤と抗悪性腫瘍剤/キナーゼ阻害剤であるソラフェニブトシル酸塩との併用でイリノテカン塩酸塩水和物製剤及びSN-38のAUCが26～42%、67～120%増加したとの報告がある[34)]。また、抗悪性腫瘍剤/キナーゼ阻害剤であるレゴラフェニブ水和物160mgとイリノテカン塩酸塩水和物製剤180mg/m^2との併用でイリノテカン塩酸塩水和物製剤及びSN-38のAUCがそれぞれ28%及び44%増加し、C_{max}はそれぞれ22%増加及び9%減少したとの報告がある[35)]。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ラパチニブトシル酸塩水和物	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する。	機序は不明だが、ラパチニブトシル酸塩水和物との併用により、SN-38の血中濃度が上昇する可能性がある。

［解説］

抗悪性腫瘍剤/チロシンキナーゼ阻害剤であるラパチニブトシル酸塩水和物の進行固形癌患者を対象とした海外第Ⅰ相臨床試験において、FOLFIRI法（イリノテカン塩酸塩水和物、5-FU、LV）の併用による薬物動態に及ぼす影響が検討された結果、従来のイリノテカン塩酸塩水和物製剤とラパチニブトシル酸塩水和物との併用でイリノテカン塩酸塩水和物製剤及びSN-38のAUCが約40%増加したとの報告がある[36)]。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

「Ⅴ. 治療に関する項目　5. 臨床成績(4)検証的試験 1)有効性検証試験」の項及び本項末尾の「副作用発現状況一覧表」を参照のこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄機能抑制

好中球減少(44.8%)、白血球減少(35.0%)、貧血(17.8%)、血小板減少(9.2%)、発熱性好中球減少症(2.5%)、無顆粒球症(0.6%)、汎血球減少症(0.6%)等があらわれることがある。
[1.3、7.3、8.2 参照]

11.1.2 下痢(49.7%)

重度の下痢の持続により、脱水、電解質異常及びショック(循環不全)等をきたすことがあり、特に重篤な白血球・好中球減少を伴った場合には、致命的な経過をたどることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、ロペラミド塩酸塩等の止瀉剤の投与等の適切な処置を行うこと。なお、本剤による重度の下痢として以下の2つの機序が考えられている。
[1.3、7.3、8.2 参照]

・早発型：本剤投与中あるいは投与直後に発現する。コリン作動性と考えられ、高度である場合もあるが多くは一過性であり、副交感神経遮断剤の投与により緩和することがある。
・遅発型：本剤投与後24時間以降に発現する。主に本剤の活性代謝物(SN-38)による腸管粘膜傷害に基づくものと考えられ、持続することがある。

11.1.3 感染症(10.4%)

敗血症(1.8%)、肺炎(0.6%)等の感染症があらわれることがある。

11.1.4 肝機能障害(11.0%)、黄疸(頻度不明)

11.1.5 Infusion reaction(4.9%)

アナフィラキシー、発疹、蕁麻疹、過敏症等を含むinfusion reactionがあらわれることがある。

11.1.6 血栓塞栓症(1.2%)

11.1.7 腸炎(1.2%)、腸閉塞(0.6%)、消化管出血(頻度不明)

11.1.8 播種性血管内凝固(頻度不明)

11.1.9 間質性肺疾患(頻度不明)

[8.3 参照]

11.1.10 急性腎障害(1.8%)

11.1.11 心筋梗塞・狭心症(頻度不明)

11.1.12 心室性期外収縮(頻度不明)

［解説］

331501試験[5]及びNAPOLI-1試験[3,4]で報告された副作用に基づき、設定した。

本剤の承認された用量は、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な膵癌では、「フルオロウラシル及びレボホリナートとの併用において、通常、成人にはイリノテカンとして1回70mg/m^2（体表面積）を90分かけて2週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。
承認された用法・用量以外の情報（本邦ではLVは膵癌に対しては適応外）を含むが、当社として推奨するものではない。

11.1　重大な副作用

11.1.1　骨髄機能抑制

骨髄機能抑制関連事象は、投与開始日から中央値で、331501試験[5]では16.0日、NAPOLI-1試験[3,4]では23.0日に発現した。

331501試験（本剤+5-FU/*l*-LV群）及びNAPOLI-1試験（本剤+5-FU/LV群）での骨髄機能抑制関連事象の発現頻度を以下に示す。

副作用	331501試験		NAPOLI-1試験	
	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上
白血球減少	63.0% (29/46例)	19.6% (9/46例)	23.9% (28/117例)	8.5% (10/117例)
好中球減少	71.7% (33/46例)	43.5% (20/46例)	34.2% (40/117例)	21.4% (25/117例)
血小板減少	8.7% (4/46例)	0.0% (0/46例)	9.4% (11/117例)	0.0% (0/117例)
貧血	19.6% (9/46例)	4.3% (2/46例)	17.1% (20/117例)	9.4% (11/117例)

（「V. 治療に関する項目　5. 臨床成績(4)検証的試験　1)有効性検証試験」、「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目　1. 警告内容とその理由」、「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目　5. 重要な基本的注意とその理由」の項及び本項末尾の「副作用発現状況一覧表」参照）

11.1.2　下痢

331501試験[5]の本剤+5-FU/*l*-LV群では、投与開始日からGradeを問わない下痢が発現するまでの期間の中央値（範囲）は9.0日間（1～61日）であった。また、下痢（副作用）の発現頻度は全Gradeで56.5%（26/46例）、Grade3以上で17.4%（8/46例）であった。NAPOLI-1試験[3,4]の本剤+5-FU/LV群では、全Gradeで47.0%（55/117例）、Grade3以上で12.8%（15/117例）であった。
（「V. 治療に関する項目　5. 臨床成績(4)検証的試験　1)有効性検証試験」、「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目　1. 警告内容とその理由」、「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目　5. 重要な基本的注意とその理由」の項及び本項末尾の「副作用発現状況一覧表」参照）

11.1.3　感染症

331501試験[5)]の本剤+5-FU/*l*-LV群では、敗血症及び肺炎（副作用）の発現頻度は2.2%（1/46例）及び0%であった。NAPOLI-1試験[3、4)]の本剤+5-FU/LV群では、敗血症及び肺炎（副作用）のいずれも認められなかった。（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目　2. 禁忌内容とその理由」の項及び本項末尾の「副作用発現状況一覧表」参照）

11.1.4　肝機能障害、黄疸

331501試験[5)]の本剤+5-FU/*l*-LV群及びNAPOLI-1試験[3、4)]の本剤+5-FU/LV群の関連する副作用発現頻度については、本項末尾の「副作用発現状況一覧表」を参照のこと。（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目　2. 禁忌内容とその理由」の項参照）

11.1.5　Infusion reaction

331501試験[5)]の本剤+5-FU/*l*-LV群及びNAPOLI-1試験[3、4)]の本剤+5-FU/LV群の関連する副作用発現頻度については、本項末尾の「副作用発現状況一覧表」を参照のこと。

11.1.6　血栓塞栓症

331501試験[5)]の本剤+5-FU/*l*-LV群及びNAPOLI-1試験[3、4)]の本剤+5-FU/LV群の関連する副作用発現頻度については、本項末尾の「副作用発現状況一覧表」を参照のこと。なお、NAPOLI-1試験[3、4)]の本剤単独群では、播種性血管内凝固と肺塞栓症により死亡した症例が1例報告された。

11.1.7　腸炎、腸閉塞、消化管出血

331501試験[5)]の本剤+5-FU/*l*-LV群及びNAPOLI-1試験[3、4)]の本剤+5-FU/LV群の関連する副作用発現頻度については、本項末尾の「副作用発現状況一覧表」を参照のこと。なお、NAPOLI-1試験[3、4)]の本剤単独群では、感染性小腸結腸炎により死亡した症例が1例報告された。

11.1.8　播種性血管内凝固

331501試験[5)]の本剤+5-FU/*l*-LV群及びNAPOLI-1試験[3、4)]の本剤+5-FU/LV群の関連する副作用発現頻度については、本項末尾の「副作用発現状況一覧表」を参照のこと。なお、NAPOLI-1試験[3、4)]の本剤単独群では、播種性血管内凝固と肺塞栓症により死亡した症例が1例報告された。

11.1.9　間質性肺疾患

331501試験[5)]の本剤+5-FU/*l*-LV群及びNAPOLI-1試験[3、4)]の本剤+5-FU/LV群では、間質性肺炎（副作用）の報告はなかったが、従来のイリノテカン塩酸塩水和物製剤で発現例が認められている。（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目　2. 禁忌内容とその理由」及び「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目　5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

11.1.10　急性腎障害

331501試験[5)]の本剤+5-FU/*l*-LV群及びNAPOLI-1試験[3、4)]の本剤+5-FU/LV群の関連する副作用発現頻度については、本項末尾の「副作用発現状況一覧表」を参照のこと。

11.1.11　心筋梗塞・狭心症

331501試験[5)]の本剤+5-FU/*l*-LV群及びNAPOLI-1試験[3、4)]の本剤+5-FU/LV群の関連する副作用発現頻度については、本項末尾の「副作用発現状況一覧表」を参照のこと。

11.1.12　心室性期外収縮

331501試験[5]の本剤+5-FU/*l*-LV群及びNAPOLI-1試験[3,4]の本剤+5-FU/LV群では、心室性期外収縮（副作用）の報告はなかったが、従来のイリノテカン塩酸塩水和物製剤で発現例が認められている。

(2) その他の副作用

11.2　その他の副作用

種類	副作用発現頻度		
	50%以上	5～50%未満	5%未満
心臓障害			頻脈、心電図QT延長
耳および迷路障害			回転性めまい
眼障害			眼脂、眼刺激
胃腸障害	悪心	嘔吐、口内炎、便秘、腹痛	口内乾燥、腹部膨満、胃食道逆流性疾患、膵炎、腹部不快感、消化不良、白色便、痔核、脂肪便、地図状舌
一般・全身障害および投与部位の状態		無力症、発熱	悪寒、末梢性浮腫、易刺激性
代謝および栄養障害		食欲減退、低カリウム血症	脱水、低マグネシウム血症、低ナトリウム血症、高血糖、低クロール血症、低リン酸血症、高ナトリウム血症、低タンパク血症
筋骨格系および結合組織障害			筋肉痛、関節痛、筋痙縮、筋力低下、筋骨格硬直
神経系障害		味覚異常	浮動性めまい、末梢性ニューロパチー、頭痛、灼熱感、異常感覚、傾眠
精神障害			不安、うつ病、不眠症
腎および尿路障害			頻尿
呼吸器、胸郭および縦隔障害			しゃっくり、呼吸困難、発声障害、鼻出血
皮膚および皮下組織障害		脱毛症	皮膚色素過剰、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚乾燥、爪の異常、多汗症、紅斑、光線過敏性反応
血管障害			ほてり、静脈炎、高血圧、低血圧
その他		体重減少	C-反応性蛋白増加

［解説］

331501試験[5]及びNAPOLI-1試験[3,4]で報告された副作用に基づき、設定した。副作用はMedDRAを用いてコーディングし、副作用名は基本語（PT）にて記載している。

副作用[a]発現状況一覧(安全性解析対象集団)(承認時)[3〜5)]

	国内第Ⅱ相臨床試験[b](331501試験)	海外第Ⅲ相臨床試験[c]〔MM-398-07-03-01試験(NAPOLI-1試験)〕	
	本剤+5-FU/*l*-LV群	本剤+5-FU/LV群	本剤単独群[d]
調査症例数	46例	117例	147例
副作用発現例数(%) 全Grade	46(100.0)	107(91.5)	128(87.1)
Grade3以上	28(60.9)[e]	63(53.8)	76(51.7)

SOC / PT	副作用発現例数(%)			
	国内第Ⅱ相臨床試験[b](331501試験)		海外第Ⅲ相臨床試験[c]〔MM-398-07-03-01試験(NAPOLI-1試験)〕	
	本剤+5-FU/*l*-LV群		本剤+5-FU/LV群	本剤単独群[d]
	全Grade	Grade3以上[e]	全Grade	全Grade
血液およびリンパ系障害	16(34.8)	7(15.2)	46(39.3)	47(32.0)
貧血	9(19.6)	2(4.3)	22(18.8)	27(18.4)
好中球減少症	5(10.9)	4(8.7)	25(21.4)	22(15.0)
白血球減少症	1(2.2)	1(2.2)	11(9.4)	6(4.1)
血小板減少症	1(2.2)	0	4(3.4)	4(2.7)
発熱性好中球減少症	1(2.2)	1(2.2)	3(2.6)	7(4.8)
単球減少症	1(2.2)	0	0	0
無顆粒球症	0	0	1(0.9)	0
顆粒球減少症	0	0	1(0.9)	0
汎血球減少症	0	0	1(0.9)	0
リンパ球減少症	0	0	0	2(1.4)
播種性血管内凝固	0	0	0	1(0.7)
心臓障害	0	0	2(1.7)	0
洞性頻脈	0	0	1(0.9)	0
頻脈	0	0	1(0.9)	0
耳および迷路障害	1(2.2)	0	0	1(0.7)
回転性めまい	1(2.2)	0	0	1(0.7)

本剤の承認された用量は、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な膵癌では、「フルオロウラシル及びレボホリナートとの併用において、通常、成人にはイリノテカンとして1回70mg/m^2(体表面積)を90分かけて2週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。
承認された用法・用量以外の情報(本邦ではLVは膵癌に対しては適応外)を含むが、当社として推奨するものではない。

SOC PT	副作用発現例数(%)			
	国内第Ⅱ相臨床試験[b] (331501試験)		海外第Ⅲ相臨床試験[c] 〔MM-398-07-03-01試験 (NAPOLI-1試験)〕	
	本剤＋5-FU/*l*-LV群		本剤＋ 5-FU/LV群	本剤単独群[d]
	全Grade	Grade3以上[e]	全Grade	全Grade
眼障害	2(4.3)	0	3(2.6)	0
眼脂	1(2.2)	0	0	0
眼瞼浮腫	1(2.2)	0	0	0
眼瞼炎	0	0	1(0.9)	0
眼刺激	0	0	1(0.9)	0
眼窩周囲浮腫	0	0	1(0.9)	0
胃腸障害	42(91.3)	8(17.4)	91(77.8)	114(77.6)
悪心	36(78.3)	1(2.2)	55(47.0)	69(46.9)
下痢	26(56.5)	8(17.4)	55(47.0)	91(61.9)
嘔吐	11(23.9)	0	52(44.4)	63(42.9)
口内炎	8(17.4)	0	14(12.0)	4(2.7)
便秘	8(17.4)	1(2.2)	7(6.0)	3(2.0)
口内乾燥	1(2.2)	0	3(2.6)	2(1.4)
上腹部痛	1(2.2)	0	1(0.9)	3(2.0)
口唇炎	1(2.2)	0	0	0
膵炎	1(2.2)	0	0	0
腹痛	0	0	7(6.0)	17(11.6)
口腔内潰瘍形成	0	0	6(5.1)	3(2.0)
腹部膨満	0	0	2(1.7)	1(0.7)
鼓腸	0	0	2(1.7)	1(0.7)
胃食道逆流性疾患	0	0	2(1.7)	1(0.7)
アフタ性口内炎	0	0	2(1.7)	0
痔核	0	0	2(1.7)	0
口腔内痛	0	0	2(1.7)	0
腹部不快感	0	0	1(0.9)	1(0.7)
消化不良	0	0	1(0.9)	1(0.7)
白色便	0	0	1(0.9)	0
麻痺性イレウス	0	0	1(0.9)	0
口唇痛	0	0	1(0.9)	0
食道炎	0	0	1(0.9)	0
急性膵炎	0	0	1(0.9)	0
直腸炎	0	0	1(0.9)	0
脂肪便	0	0	1(0.9)	0
地図状舌	0	0	1(0.9)	0

SOC PT	副作用発現例数(%)			
	国内第Ⅱ相臨床試験[b] (331501試験)		海外第Ⅲ相臨床試験[c] 〔MM-398-07-03-01試験 (NAPOLI-1試験)〕	
	本剤＋5-FU/*l*-LV群		本剤＋ 5-FU/LV群	本剤単独群[d]
	全Grade	Grade3以上[e]	全Grade	全Grade
大腸炎	0	0	0	2(1.4)
盲腸炎	0	0	0	1(0.7)
小腸炎	0	0	0	1(0.7)
胃腸毒性	0	0	0	1(0.7)
舌痛	0	0	0	1(0.7)
直腸出血	0	0	0	1(0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	28(60.9)	1(2.2)	57(48.7)	63(42.9)
倦怠感	12(26.1)	0	3(2.6)	1(0.7)
疲労	11(23.9)	1(2.2)	36(30.8)	40(27.2)
発熱	9(19.6)	0	9(7.7)	3(2.0)
悪寒	2(4.3)	0	2(1.7)	2(1.4)
末梢性浮腫	2(4.3)	0	2(1.7)	2(1.4)
粘膜の炎症	1(2.2)	0	9(7.7)	6(4.1)
カテーテル留置部位紅斑	1(2.2)	0	0	0
無力症	0	0	20(17.1)	20(13.6)
注入部位皮膚炎	0	0	1(0.9)	0
注入部位血管外漏出	0	0	1(0.9)	0
注入部位静脈炎	0	0	1(0.9)	0
注射部位静脈炎	0	0	1(0.9)	0
易刺激性	0	0	1(0.9)	0
血管穿刺部位血腫	0	0	1(0.9)	0
全身健康状態低下	0	0	0	3(2.0)
早期満腹	0	0	0	1(0.7)
肝胆道系障害	2(4.3)	2(4.3)	3(2.6)	2(1.4)
肝機能異常	1(2.2)	1(2.2)	0	0
門脈圧亢進症	1(2.2)	1(2.2)	0	0
高ビリルビン血症	0	0	2(1.7)	1(0.7)
高トランスアミナーゼ血症	0	0	1(0.9)	0
肝胆道系疾患	0	0	0	1(0.7)
感染症および寄生虫症	5(10.9)	2(4.3)	13(11.1)	12(8.2)
医療機器関連感染	2(4.3)	2(4.3)	0	0
口腔ヘルペス	1(2.2)	0	1(0.9)	0
敗血症	1(2.2)	0	0	2(1.4)
帯状疱疹	1(2.2)	0	0	1(0.7)

SOC PT	副作用発現例数(%)			
	国内第Ⅱ相臨床試験[b] (331501試験)		海外第Ⅲ相臨床試験[c] 〔MM-398-07-03-01試験 (NAPOLI-1試験)〕	
	本剤＋5-FU/*l*-LV群		本剤＋ 5-FU/LV群	本剤単独群[d]
	全Grade	Grade3以上[e]	全Grade	全Grade
口腔カンジダ症	0	0	5(4.3)	0
胃腸炎	0	0	2(1.7)	1(0.7)
敗血症性ショック	0	0	1(0.9)	2(1.4)
胆道感染	0	0	1(0.9)	1(0.7)
カンジダ性亀頭炎	0	0	1(0.9)	0
気管支肺炎	0	0	1(0.9)	0
好中球減少性敗血症	0	0	1(0.9)	0
爪囲炎	0	0	1(0.9)	0
上気道感染	0	0	1(0.9)	0
腹部感染	0	0	0	1(0.7)
カンピロバクター性敗血症	0	0	0	1(0.7)
クロストリジウム感染	0	0	0	1(0.7)
感染性小腸結腸炎	0	0	0	1(0.7)
下気道感染	0	0	0	1(0.7)
肺炎	0	0	0	1(0.7)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	4(3.4)	2(1.4)
注入に伴う反応	0	0	4(3.4)	2(1.4)
臨床検査	37(80.4)	19(41.3)	42(35.9)	38(25.9)
好中球数減少	29(63.0)	17(37.0)	16(13.7)	15(10.2)
白血球数減少	28(60.9)	9(19.6)	17(14.5)	10(6.8)
ALT(GPT)増加	4(8.7)	0	8(6.8)	3(2.0)
血小板数減少	3(6.5)	0	9(7.7)	3(2.0)
リンパ球数減少	1(2.2)	1(2.2)	2(1.7)	1(0.7)
AST(GOT)増加	1(2.2)	0	1(0.9)	2(1.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	1(2.2)	0	1(0.9)	2(1.4)
血中クレアチニン増加	1(2.2)	0	0	0
血中尿素増加	1(2.2)	0	0	0
C-反応性蛋白増加	1(2.2)	0	0	0
心電図QT延長	1(2.2)	0	0	0
国際標準比増加	1(2.2)	0	0	0
総蛋白減少	1(2.2)	0	0	0
体重減少	0	0	14(12.0)	12(8.2)
血中ビリルビン増加	0	0	2(1.7)	3(2.0)
血中ブドウ糖増加	0	0	2(1.7)	0

SOC PT	副作用発現例数(%)			
	国内第Ⅱ相臨床試験[b] (331501試験)		海外第Ⅲ相臨床試験[c] 〔MM-398-07-03-01試験 (NAPOLI-1試験)〕	
	本剤＋5-FU/*l*-LV群		本剤＋ 5-FU/LV群	本剤単独群[d]
	全Grade	Grade3以上[e]	全Grade	全Grade
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	2(1.7)	0
血中ナトリウム増加	0	0	1(0.9)	0
ヘモグロビン減少	0	0	1(0.9)	0
肝酵素上昇	0	0	1(0.9)	0
代謝および栄養障害	30(65.2)	4(8.7)	44(37.6)	62(42.2)
食欲減退	28(60.9)	0	32(27.4)	44(29.9)
低カリウム血症	3(6.5)	2(4.3)	8(6.8)	13(8.8)
低アルブミン血症	3(6.5)	1(2.2)	1(0.9)	2(1.4)
脱水	2(4.3)	0	3(2.6)	6(4.1)
低ナトリウム血症	2(4.3)	2(4.3)	1(0.9)	3(2.0)
低マグネシウム血症	0	0	6(5.1)	10(6.8)
過小食	0	0	1(0.9)	1(0.7)
低リン酸血症	0	0	1(0.9)	1(0.7)
高血糖	0	0	1(0.9)	0
低クロール血症	0	0	1(0.9)	0
高尿酸血症	0	0	0	1(0.7)
低血糖症	0	0	0	1(0.7)
栄養障害	0	0	0	1(0.7)
筋骨格系および結合組織障害	2(4.3)	0	5(4.3)	2(1.4)
筋肉痛	1(2.2)	0	2(1.7)	1(0.7)
筋痙縮	1(2.2)	0	0	0
関節痛	0	0	1(0.9)	0
筋力低下	0	0	1(0.9)	0
筋骨格硬直	0	0	1(0.9)	0
背部痛	0	0	0	1(0.7)
神経系障害	12(26.1)	0	14(12.0)	14(9.5)
味覚異常	10(21.7)	0	4(3.4)	5(3.4)
頭痛	1(2.2)	0	2(1.7)	2(1.4)
末梢性感覚ニューロパチー	1(2.2)	0	2(1.7)	1(0.7)
末梢性ニューロパチー	1(2.2)	0	0	0
浮動性めまい	0	0	6(5.1)	4(2.7)
灼熱感	0	0	1(0.9)	0
異常感覚	0	0	1(0.9)	0
傾眠	0	0	1(0.9)	0

SOC PT	副作用発現例数(%)			
	国内第Ⅱ相臨床試験[b] (331501試験)		海外第Ⅲ相臨床試験[c] 〔MM-398-07-03-01試験 (NAPOLI-1試験)〕	
	本剤＋5-FU/*l*-LV群		本剤＋ 5-FU/LV群	本剤単独群[d]
	全Grade	Grade3以上[e]	全Grade	全Grade
コリン作動性症候群	0	0	0	1(0.7)
嗜眠	0	0	0	1(0.7)
錯感覚	0	0	0	1(0.7)
精神障害	1(2.2)	0	2(1.7)	1(0.7)
不眠症	1(2.2)	0	0	0
不安	0	0	1(0.9)	1(0.7)
うつ病	0	0	1(0.9)	0
腎および尿路障害	0	0	3(2.6)	4(2.7)
急性腎前性腎不全	0	0	1(0.9)	0
頻尿	0	0	1(0.9)	0
腎臓痛	0	0	1(0.9)	0
無尿	0	0	0	1(0.7)
排尿困難	0	0	0	1(0.7)
急性腎不全	0	0	0	1(0.7)
尿臭異常	0	0	0	1(0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2(4.3)	0	6(5.1)	6(4.1)
しゃっくり	2(4.3)	0	2(1.7)	2(1.4)
呼吸困難	0	0	2(1.7)	0
肺塞栓症	0	0	1(0.9)	2(1.4)
発声障害	0	0	1(0.9)	1(0.7)
鼻出血	0	0	1(0.9)	1(0.7)
皮膚および皮下組織障害	10(21.7)	0	23(19.7)	37(25.2)
脱毛症	3(6.5)	0	14(12.0)	30(20.4)
皮膚色素過剰	2(4.3)	0	2(1.7)	4(2.7)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2(4.3)	0	2(1.7)	1(0.7)
皮膚乾燥	2(4.3)	0	0	1(0.7)
発疹	2(4.3)	0	0	1(0.7)
色素沈着障害	2(4.3)	0	0	0
爪変色	1(2.2)	0	1(0.9)	1(0.7)
多汗症	1(2.2)	0	1(0.9)	0
紅斑	1(2.2)	0	0	0
爪甲脱落症	1(2.2)	0	0	0
血管浮腫	0	0	1(0.9)	0
爪線状隆起	0	0	1(0.9)	0

SOC PT	副作用発現例数(%)			
	国内第Ⅱ相臨床試験[b] (331501試験)		海外第Ⅲ相臨床試験[c] 〔MM-398-07-03-01試験 (NAPOLI-1試験)〕	
	本剤＋5-FU/*l*-LV群		本剤＋ 5-FU/LV群	本剤単独群[d]
	全Grade	Grade3以上[e]	全Grade	全Grade
光線過敏性反応	0	0	1(0.9)	0
皮膚剥脱	0	0	1(0.9)	0
蕁麻疹	0	0	1(0.9)	0
そう痒症	0	0	0	4(2.7)
寝汗	0	0	0	1(0.7)
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	1(0.7)
血管障害	3(6.5)	0	6(5.1)	3(2.0)
ほてり	3(6.5)	0	0	0
静脈炎	0	0	3(2.6)	0
低血圧	0	0	1(0.9)	1(0.7)
高血圧	0	0	1(0.9)	0
血栓症	0	0	1(0.9)	0
深部静脈血栓症	0	0	0	1(0.7)
大静脈血栓症	0	0	0	1(0.7)

a：治験薬投与下(治験薬初回投与から治験薬最終投与後30日まで)に発現又は悪化した治験薬との因果関係を否定できない有害事象
b：MedDRA version 18.1、PT(基本語)、CTCAE version 4.03
c：MedDRA version 14.1、PT(基本語)、CTCAE version 4.0、2015年11月16日データカットオフ
d：国内未承認(本剤はフルオロウラシル及びレボホリナートとの併用下で使用し、単剤で使用しない)
e：Grade5の副作用が認められた症例はなかった
「V. 治療に関する項目　3. 用法及び用量」及び「V. 治療に関する項目　4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照のこと。

本剤の承認された＜6. 用法・用量＞
フルオロウラシル及びレボホリナートとの併用において、通常、成人にはイリノテカンとして1回70mg/m^2(体表面積)を90分かけて2週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。
本剤の＜7. 用法・用量に関連する注意(一部抜粋)＞
7.1　本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

患者背景別副作用[a]発現頻度一覧(安全性解析対象集団)(承認時)[3～5)]

			副作用発現例数/調査症例数(%)	
			国内第Ⅱ相臨床試験 (331501試験) (46例)[b]	海外第Ⅲ相臨床試験 〔MM-398-07-03-01試験 (NAPOLI-1試験)〕 (117例)[c]
年齢(歳)	65未満	全Grade	20/20(100.0)	61/63(96.8)
		Grade3以上	12/20(60.0)[d]	37/63(58.7)[d]
	65以上	全Grade	26/26(100.0)	46/54(85.2)
		Grade3以上	16/26(61.5)[d]	26/54(48.1)

			副作用発現例数/調査症例数(%)	
			国内第Ⅱ相臨床試験 (331501試験) (46例)[b]	海外第Ⅲ相臨床試験 〔MM-398-07-03-01試験 (NAPOLI-1試験)〕 (117例)[c]
性別	男性	全Grade Grade3以上	29/29(100.0) 16/29(55.2)[d]	63/67(94.0) 38/67(56.7)
	女性	全Grade Grade3以上	17/17(100.0) 12/17(70.6)[d]	44/50(88.0) 25/50(50.0)[d]
人種	白人	全Grade Grade3以上	—	66/73(90.4) 33/73(45.2)[d]
	アジア人	全Grade Grade3以上	—	30/33(90.9) 24/33(72.7)
	その他	全Grade Grade3以上	—	11/11(100.0) 6/11(54.5)[d]
前治療歴	S-1あり	全Grade Grade3以上	10/10(100.0) 6/10(60.0)[d]	—
	S-1なし	全Grade Grade3以上	36/36(100.0) 22/36(61.1)[d]	—
	5-FUあり	全Grade Grade3以上	—	47/50(94.0) 27/50(54.0)[d]
	5-FUなし	全Grade Grade3以上	—	60/67(89.6) 36/67(53.7)
BMI(kg/m^2)	低体重: 18.5未満	全Grade Grade3以上	7/7(100.0) 6/7(85.7)[d]	—
	標準体重: 18.5以上25未満	全Grade Grade3以上	32/32(100.0) 19/32(59.4)[d]	—
	過体重: 25以上30未満	全Grade Grade3以上	6/6(100.0) 3/6(50.0)[d]	—
	肥満:30以上	全Grade Grade3以上	1/1(100.0) 0	—
PS (ベースライン時の KPS)	90未満	全Grade Grade3以上	6/6(100.0) 5/6(83.3)[d]	—
	90以上	全Grade Grade3以上	40/40(100.0) 23/40(57.5)[d]	—
ベースライン時の アルブミン値 (g/dL)	4.0未満	全Grade Grade3以上	36/36(100.0) 22/36(61.1)[d]	—
	4.0以上	全Grade Grade3以上	10/10(100.0) 6/10(60.0)[d]	—

a:治験薬投与下(治験薬初回投与から治験薬最終投与後30日まで)に発現又は悪化した治験薬との因果関係を否定できない有害事象

b:MedDRA version 18.1、CTCAE version 4.03

c:本剤+5-FU/LV(117例)、MedDRA version 14.1、CTCAE version 4.0

d:Grade5の副作用が認められた症例はなかった

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は細胞毒性を有するため、取り扱う際には手袋、ゴーグル及び防護服を着用することが望ましい。薬液が皮膚に付着した場合は直ちに石鹸及び流水でよく洗い流すこと。薬液が粘膜に付着した場合は、流水でよく洗い流すこと。

14.1.2 無菌的にバイアルから本剤の必要量を採取し、500mLの生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で希釈し、穏やかに反転させて混和する。

14.1.3 本剤は、混和後速やかに投与すること。やむをえず保存する場合は、遮光した上で、室温で保存する場合には6時間以内、2～8℃(凍結させないこと)で保存する場合には24時間以内に投与すること。また、未使用残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

静脈内投与に際し、投与部位の炎症の徴候をモニタリングし、薬液が血管外に漏れないように慎重に投与すること。薬液が血管外に漏れた場合は、生理食塩液や滅菌水で洗い流し、患部を氷で冷やすこと。

[解説]

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は細胞毒性が強いため、従来のイリノテカン塩酸塩水和物製剤の添付文書及び本剤の海外添付文書等に基づき、設定した。

14.1.2及び14.1.3 海外添付文書等に基づき、設定した。

(「Ⅳ. 製剤に関する項目 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

14.2 薬剤投与時の注意

海外添付文書に基づき、設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 イヌを用いた反復投与毒性試験において、雌雄生殖器の萎縮が認められている。[9.4.1 参照]

15.2.2 イリノテカン塩酸塩水和物は、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウス骨髄細胞を用いた小核試験において、遺伝毒性が報告されている。[9.4.3 参照]

[解説]

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 イヌを用いた反復投与毒性試験において、雌雄生殖器の萎縮が認められているため[29)]、設定した。

15.2.2 従来のイリノテカン塩酸塩水和物製剤の添付文書及び本剤の海外添付文書等に基づき、設定した。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項を参照のこと。

(2) 安全性薬理試験[37)]

テレメトリー装着覚醒ビーグル犬(雌雄各3/群)に本剤9、15及び21mg/kg(180、300及び420mg/m^2)※並びに対照試料を90分かけて単回静脈内投与した結果、投薬に関連した臨床症状、体重、心拍数、血圧、心電図、呼吸器系パラメータ及び体温の変化は認められず、忍容性は良好であった。

※:FDAガイダンス(FDA 2005, Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers[38)])に基づき、マウス、ラット及びイヌでの体表面積あたりの投与量を変換係数それぞれ3、6及び20を用いて計算した。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験[39～43)]

単回投与毒性試験結果

動物種(n数/群)	投与方法	投与量(mg/kg)	概略の致死量(mg/kg)
ICRマウス(雌雄各5)	点滴静注	200、400、800	雄:200 雌:400
SDラット(雄3)	静脈内投与	200、400	＞400
SDラット(雌雄各5)	点滴静注	480、720、960	雌、雄:960
ビーグル犬(雌雄各1)	点滴静注	40/50※、65、100	雌、雄:65
ビーグル犬(雌雄各3)	点滴静注	15、30、50	雄:30 雌:50

※:40mg/kg投与後及び2週間回復期間後50mg/kg投与

(2) 反復投与毒性試験[29、44～46)]

反復投与毒性試験結果

動物種 (n数/群)	投与方法/ 投与期間投与量 (mg/kg/回)	無毒性量 [(mg/kg)/(mg/m^2)]※1	主な所見
SDラット (雌雄各10)※2	点滴静注/ 週1回4週間 65、130、260	算出不能	65mg/kg：体重／摂餌量の減少、血小板数の増加、赤血球数／ヘモグロビン濃度／白血球数の減少、胸腺／肝臓／脾臓／前立腺重量の減少 130mg/kg：体重／摂餌量の減少、血小板数の増加、赤血球数／ヘモグロビン濃度／白血球数の減少 260mg/kg：死亡、体重／摂餌量の減少、血小板数の増加、赤血球数／ヘモグロビン濃度／白血球数の減少
SDラット (雌雄各20)※3	点滴静注/ 3週1回6サイクル 30、75、190	30/180	30mg/kg：体重／摂餌量の減少 75mg/kg：体重／摂餌量の減少 190mg/kg：体重／摂餌量の減少、大腿骨及び胸骨骨髄の低細胞性、肝臓の変性及び／又は壊死、脾臓の造血亢進、種々の器官における泡沫状組織球／マクロファージの観察
ビーグル犬 (雌雄各3)※4	点滴静注/ 週1回4週間 4、8、16	8/160	4mg/kg：摂餌量の減少 8mg/kg：摂餌量の減少、パイエル板萎縮 16mg/kg：切迫屠殺、体重／摂餌量の減少、好中球減少症、前立腺／精巣／胸腺／卵巣／子宮の重量減少、脾臓／肝臓の造血亢進、パイエル板萎縮
ビーグル犬 (雌雄各4)※5	点滴静注/ 3週1回6サイクル 9、15、21、36	9/180	9mg/kg：摂餌量の減少 15mg/kg：摂餌量の減少、小腸／肝臓／脾臓／子宮の病理組織学的変化 21mg/kg：低頻度の死亡、軽度の臨床症状、摂餌量の減少、小腸／肝臓／脾臓／子宮の病理組織学的変化 36mg/kg：高頻度の死亡、有害な臨床症状、体重／摂餌量の減少、顕著な病理組織学的変化

※1：FDAガイダンス(FDA 2005, Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers)に基づき、マウス、ラット及びイヌでの体表面積あたりの投与量を変換係数それぞれ3、6及び20を用いて計算した。

※2：回復性を検討した群(260mg/kg投与、回復期間2週間)は、雌雄各5

※3：回復性を検討した群(190mg/kg投与、回復期間6週間)は、雌雄各10

※4：回復性を検討した群(16mg/kg投与、回復期間2週間)は、雌雄各2

※5：回復性を検討した群(9、15、21mg/kg投与、回復期間6週間)は、雌雄各2

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

＜参考＞

イリノテカンはトポイソメラーゼ阻害によりDNA合成を阻害することから、遺伝毒性を有する可能性がある。イリノテカン及びSN-38は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた*in vitro*染色体異常試験及び*in vivo*マウス小核試験で変異原性を示すことが報告されている。しかし、いずれの化合物も細菌を用いた復帰突然変異試験で変異原性を示さなかった[47)]。

(4) がん原性試験

該当資料なし

＜参考＞

イリノテカンは潜在的発がん物質と考えられている。ラットにイリノテカンを最高用量150mg/m^{2}で週1回、13週間投与したとき、投与終了後91週目に投薬に関連した腫瘍は認められなかった[47)]。

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

＜参考＞

イリノテカンはヒト臨床用量未満の用量でラット及びウサギにおいて催奇形性を有することが報告されている。投薬したラットから生まれた児動物は外観異常を有し、形態学的に正常な児動物と比較して、受胎能低下を示した。妊娠ラットでは胎盤重量の減少がみられ、次世代ラットでは生存胎児数の減少及び行動異常が観察された[47)]。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

＜参考＞

独立した局所刺激性試験は実施しなかったが、投与部位の局所刺激性はラット及びイヌでの毒性試験[44、46)]で評価した。本剤投与後の投与部位に観察された変化は、対照群投与後にも観察されたことから、投与手技による所見と考えられた。

(7) その他の特殊毒性

血液適合性試験(*in vitro*)[48)]

健康被験者から採取した血液試料に本剤(0.05、0.25又は0.5mg/mL)を添加し、37℃で1時間インキュベーション後、溶血作用及び凝集作用を検討したところ、明らかな溶血作用は認められなかった。0.25及び0.5mg/mL添加時に凝集作用は軽度に認められたが、対照(リポソーム)より低かった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤：劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：イリノテカン塩酸塩水和物　劇薬

2. 有効期間

有効期間：36ヵ月

3. 包装状態での貯法

貯法：2～8℃で保存（凍結を避けること）

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

凍結しないこと。外箱開封後は遮光して保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：オニバイド®による治療をはじめる方へ（日本セルヴィエ株式会社ホームページ https://www.nihonservier.co.jp 参照）

6. 同一成分・同効薬

カンプト®点滴静注40mg、100mg

トポテシン®点滴静注40mg、100mg

7. 国際誕生年月日

2015年10月22日（台湾、米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2020年3月25日

承認番号：30200AMX00427000

薬価基準収載年月日：2020年5月20日

販売開始年月日：2020年6月1日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

4年間(2020年3月25日～2024年3月24日)

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

厚生労働省薬価基準収載医薬品コード:4240404A3027
個別医薬品コード(YJコード):4240404A3027
HOT(9桁)番号:128086901
レセプト電算処理システム用コード:622808601

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

1) Kawato Y, et al. Cancer Res. 1991; 51(16): 4187-91.(PMID：1651156)
2) Innocenti F, et al. J Clin Oncol. 2009; 27(16): 2604-14.(PMID：19349540)
3) 社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験(NAPOLI-1試験)(2020年3月25日承認、CTD2.7.6.2.3)
4) Wang-Gillam A, et al. Lancet. 2016; 387(10018): 545-57.(PMID：26615328)
5) 社内資料：国内第Ⅱ相臨床試験(331501試験)(2020年3月25日承認、CTD2.7.6.2.4)
6) 社内資料：海外第Ⅰ相臨床試験(PEP0201試験)(2020年3月25日承認、CTD2.7.6.2.1)
7) 社内資料：海外第Ⅰ相臨床試験(PEP0203試験)(2020年3月25日承認、CTD2.7.6.2.2)
8) 社内資料：各種*in vitro*培養細胞での蛍光標識低密度PEGリポソームの細胞内取り込み(MM-398-NC-N-Ph-017試験)(2020年3月25日承認、CTD2.6.2.2.1)
9) 社内資料：各種*in vitro*培養細胞でのBAX2398取り込み後のマクロファージ様細胞からのイリノテカン放出(MM-398-NC-N-Ph-025試験)(2020年3月25日承認、CTD2.6.2.2.1)
10) 社内資料：腫瘍溶解液でのイリノテカンからSN-38への変換(MM-398-NC-N-Ph-026試験)(2020年3月25日承認、CTD2.6.2.2.1)
11) Kalra AV, et al. Cancer Res. 2014; 74(23): 7003-13.(PMID：25273092)
12) 社内資料：各種ヒト膵癌細胞株でのSN-38の*in vitro*細胞増殖抑制作用(MM-398-NC-N-Ph-028試験)(2020年3月25日承認、CTD2.6.2.2.1)
13) 社内資料：SCIDマウスの同所性PDX BxPC-3膵癌モデルに対するBAX2398の抗腫瘍作用(MM-398-NC-N-Ph-016試験)(2020年3月25日承認、CTD2.6.2.2.2)
14) 社内資料：NOD/SCIDマウスの同所性PDX OCIP51膵癌モデルに対するBAX2398の抗腫瘍作用(MM-398-NC-N-Ph-023A1試験)(2020年3月25日承認、CTD2.6.2.2.2)
15) 社内資料：CB.17 SCIDマウスの異所性PDX膵癌モデルに対するBAX2398の抗腫瘍作用における血漿CES活性の影響(MM-398-NC-N-Ph-024A1試験)(2020年3月25日承認、CTD2.6.2.2.2)
16) 社内資料：Antitumor activity against ectopic patient-derived pancreatic cancer xenograft models in CB.17 SCID mice(MM-398-NC-N-Ph-027試験)(2020年3月25日承認、CTD2.6.2.2.2)
17) 社内資料：Antitumor activity against ectopic cell line-derived pancreatic cancer xenograft models in NOD-SCID mice(MM-398-NC-N-Ph-018A1試験)(2020年3月25日承認、CTD2.6.2.2.2)
18) 社内資料：SCIDマウスのヒトHT-29大腸癌異種移植モデルに対するCPT-11及びBAX2398の抗腫瘍作用(PEP02-NC-N-Ph-006試験)(2020年3月25日承認、CTD2.6.2.2.2)
19) 社内資料：SCIDマウスのヒトHT-29大腸癌異種移植モデルに対するCPT-11及びBAX2398の抗腫瘍作用(PEP02-NC-N-Ph-007試験)(2020年3月25日承認、CTD2.6.2.2.2)
20) 社内資料：SCIDマウスのヒトHT-29大腸癌異種移植モデルに対するCPT-11及びBAX2398の抗腫瘍作用(PEP02-NC-N-Ph-008試験)(2020年3月25日承認、CTD2.6.2.2.2)
21) 社内資料：SCIDマウスのヒトSiHa子宮頸癌異種移植モデルに対するCPT-11及びBAX2398の抗腫瘍作用(PEP02-NC-N-Ph-012試験)(2020年3月25日承認、CTD2.6.2.2.2)
22) 社内資料：ヒトHT-29大腸癌異種移植SCIDマウスにおけるBAX2398及びCPT-11単回静脈内投与後の組織内及び腫瘍内分布(PEP02-NC-N-PK-005試験)(2020年3月25日承認、CTD2.6.4.4.1)
23) 社内資料：雄Long-Evansラットにおけるリポソーム封入型製剤(^{14}C-BAX2398)及び^{14}C-CPT-11単回静脈内投与後の^{14}C-CPT-11の動態(PEP02-NC-N-PK-007試験)(2020年3月25日承認、CTD2.6.4.4.3)
24) 社内資料：Human plasma protein binding to nanoliposomal irinotecan(2020年3月25日承認、CTD2.7.2.2.2)

25) Mathijssen RHJ, et al. Clin Cancer Res. 2001; 7(8): 2182-94.(PMID：11489791)
26) Slatter JG, et al. Drug Metab Dispos. 2000; 28(4): 423-33.(PMID：10725311)
27) 社内資料：母集団薬物動態解析(2018)
28) 社内資料：母集団薬物動態解析(2015)
29) 社内資料：ビーグル犬におけるBAX2398の4週間反復静脈内投与毒性試験及び2週間回復試験(PEP02-NC-G-Tx-009試験)(2020年3月25日承認、CTD2.6.6.3.2)
30) Piliero PJ. Expert Opin Investig Drugs. 2002; 11(9): 1295-301.(PMID：12225250)
31) Kehrer DF, et al. J Clin Oncol. 2002; 20(14): 3122-9.(PMID：12118026)
32) Crews KR, et al. Clin Cancer Res. 2002; 8(7): 2202-9.(PMID：12114421)
33) Mathijssen RHJ, et al. J Natl Cancer Inst. 2002; 94(16): 1247-9.(PMID：12189228)
34) Mross K, et al. Eur J Cancer. 2007; 43(1): 55-63.(PMID：17095207)
35) Schultheis B, et al. Ann Oncol. 2013; 24(6): 1560-7.(PMID：23493136)
36) Midgley RS, et al. Ann Oncol. 2007; 18(12): 2025-9.(PMID：17846021)
37) 社内資料：テレメトリー装着ビーグル犬での心血管系及び呼吸器系に対する作用(20036143試験)(2020年3月25日承認、CTD2.6.2.4.2)
38) FDA Guidance for Industry. Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers, 2005.
39) 社内資料：マウスにおけるBAX2398の単回静脈内投与毒性試験 (PEP02-NC-G-Tx-003試験)(2020年3月25日承認、CTD2.6.6.2.1)
40) 社内資料：雄ラットにおけるBAX2398の単回静脈内投与予備試験(PEP02-NC-N-Tx-004試験)(2020年3月25日承認、CTD2.6.6.2.2)
41) 社内資料：ラットにおけるBAX2398の単回静脈内投与毒性試験(PEP02-NC-G-Tx-002試験)(2020年3月25日承認、CTD2.6.6.2.2)
42) 社内資料：ビーグル犬におけるBAX2398の静脈内投与MTD試験(PEP02-NC-G-Tx-005試験)(2020年3月25日承認、CTD2.6.6.2.3)
43) 社内資料：ビーグル犬におけるBAX2398の単回静脈内投与毒性試験(PEP02-NC-G-Tx-007試験)(2020年3月25日承認、CTD2.6.6.2.3)
44) 社内資料：SDラットにおけるBAX2398の4週間反復静脈内投与毒性試験及び2週間回復試験(PEP02-NC-G-Tx-006試験)(2020年3月25日承認、CTD2.6.6.3.1)
45) 社内資料：SDラットにおけるBAX2398の6サイクル(1サイクル3週間)静脈内投与毒性試験及び6週間回復試験(PEP02-NC-G-Tx-010試験)(2020年3月25日承認、CTD2.6.6.3.1)
46) 社内資料：ビーグル犬におけるBAX2398の6サイクル(1サイクル3週間)静脈内投与毒性試験及び6週間回復試験(PEP02-NC-G-Tx-011試験)(2020年3月25日承認、CTD2.6.6.3.2)
47) Campto 20mg/ml concentrate for solution for infusion(40mg presentation), Summary of Product Characteristics, https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/12508(2023年2月2日アクセス)
48) 社内資料：ヒト全血及び血漿を用いたBAX2398の溶血及び凝集(PEP02-NC-G-Tx-008試験)(2020年3月25日承認、CTD2.6.6.8.1)

2. その他の参考文献

該当資料なし

Ⅻ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2015年10月に台湾及び米国ではじめて承認され、その後EU、オーストラリア、スイスなど21ヵ国で承認されている。(2020年3月時点)

国又は地域名	承認日
台湾	2015年10月22日
米国	2015年10月22日
EU(英国、アイスランド、リヒテンシュタイン、ノルウェーを含む)	2016年10月14日
オーストラリア	2016年12月13日
スイス	2017年7月25日
カナダ	2017年8月9日
韓国	2017年8月29日
シンガポール	2017年12月28日
ニュージーランド	2018年9月20日

国内における効能・効果及び用法・用量は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能・効果

がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な膵癌

6. 用法・用量

フルオロウラシル及びレボホリナートとの併用において、通常、成人にはイリノテカンとして1回70mg/m^2(体表面積)を90分かけて2週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

「V. 治療に関する項目　1. 効能又は効果～4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照のこと。

海外での承認状況(2022年9月時点)

以下に米国及びEUの承認内容を示す。なお、米国及びEUの承認内容は、それぞれ米国添付文書(2020年12月)及び欧州製品概要(2022年8月)より引用した。

国名	米国
会社名	Ipsen社(フランス)
販売名	Onivyde
剤形	注射剤
含量	43mg/10mL(イリノテカンとして)
効能・効果	ONIVYDEは、フルオロウラシル及びホリナートと併用投与して、ゲムシタビンベースの前治療後に増悪した転移性膵腺癌患者に対する治療のために用いるトポイソメラーゼ阻害剤である。 使用制限:ONIVYDEは転移性膵腺癌患者に対する単剤投与での適応はない。

用法・用量	●ONIVYDEを他のイリノテカン塩酸塩を含む医薬品の代替で使用しないこと。 ●Onivydeは2週間ごとに70mg/m^2を90分かけて点滴静注すること。 ●*UGT1A1*28*のホモ接合体を有する患者では50mg/m^2から開始すること。 ●血清ビリルビン値が基準値上限を超える患者への推奨用量はない。 ●コルチコステロイド及び制吐剤をONIVYDEの投与30分前に投与すること。
国名	EU
会社名	Servier社
販売名	Onivyde
剤形	注射剤
含量	43 mg/10 mL(イリノテカンとして)
効能・効果	ゲムシタビンベースの前治療後に増悪した転移性膵腺癌の成人患者に対する5-フルオロウラシル(5-FU)及びホリナート(LV)との併用投与による治療。
用法・用量	ONIVYDE(リポソーム型イリノテカン製剤)は、抗癌剤の使用経験のある医療従事者のみが処方・投与すること。 ONIVYDE(リポソーム型イリノテカン製剤)は非リポソーム型イリノテカン製剤と同等ではないため、代替で使用しないこと。 用量 ONIVYDE、ホリナート及び5-フルオロウラシルを連続して投与する。ONIVYDEの推奨用量及びレジメンは、90分かけて70mg/m^2を点滴静注し、続いてLV400mg/m^2を30分かけて静脈内投与し、その後5-FU2400mg/m^2を46時間かけて静脈内投与する。投与は2週ごとに行う。 ONIVYDEを単剤投与しないこと。 *UGT1A1*28*対立遺伝子のホモ接合体を有する患者ではONIVYDE(リポソーム型イリノテカン)の開始用量を50mg/m^2に減量すること。忍容性が確認された場合は、2サイクル目以降は70mg/m^2への増量を考慮すること。

＊:イリノテカンの活性代謝物(SN-38)の主な代謝酵素

本剤の承認された用量は、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な膵癌では、「フルオロウラシル及びレボホリナートとの併用において、通常、成人にはイリノテカンとして1回70mg/m^2(体表面積)を90分かけて2週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。
承認された用法・用量以外の情報(本邦ではLVは膵癌に対しては適応外)を含むが、当社として推奨するものではない。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等への投与に関する情報

日本の電子化された添付文書の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、EMA(欧州製品概要)、オーストラリア分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 性腺に対する影響を考慮すること。[15.2.1 参照]

9.4.2 妊娠可能な女性患者には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]

9.4.3 パートナーが妊娠する可能性のある男性患者には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[15.2.2 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。イリノテカン塩酸塩水和物の動物実験(ラット・ウサギ)で催奇形性作用が報告されている。[9.4.2 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。イリノテカン塩酸塩水和物の動物実験(ラット)で乳汁移行が報告されている。

EMA(欧州製品概要の記載)

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential / contraception in males and females

Women of childbearing potential should use effective contraception during ONIVYDE pegylated liposomal treatment and 7 months thereafter. Males should use condoms during ONIVYDE pegylated liposomal treatment and 4 months thereafter.

Pregnancy

There are no adequate data on the use of ONIVYDE pegylated liposomal in pregnant women. ONIVYDE pegylated liposomal can cause harm to the foetus when administered to the pregnant woman, as the main ingredient irinotecan has been shown to be embryotoxic and teratogenic in animals (see section 5.3). Therefore, based on results from animal studies and the mechanism of action of irinotecan, ONIVYDE pegylated liposomal should not be used during pregnancy unless clearly necessary. If ONIVYDE pegylated liposomal is used during pregnancy or if the patient becomes pregnant while receiving therapy, the patient should be informed about the potential hazard to the foetus.

Breast-feeding

It is unknown whether ONIVYDE pegylated liposomal or its metabolites are excreted into human milk. Because of the potential for serious adverse reactions of ONIVYDE pegylated liposomal in breast-feeding infants, ONIVYDE pegylated liposomal is contraindicated during breast-feeding (see section 4.3). Patients should not breast-feed until one month after the last dose.

Fertility

There are no data on the impact of ONIVYDE pegylated liposomal on human fertility. Non-liposomal irinotecan was shown to cause atrophy of male and female reproductive organs after multiple daily irinotecan doses in animals (see section 5.3). Prior to starting the administration of ONIVYDE pegylated liposomal consider advising patients on the preservation of gametes.

(2022年8月時点)

オーストラリアの分類(An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)

Category D(2019年7月)

Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児等への投与に関する情報

日本の電子化された添付文書の記載は以下のとおりであり、FDA(米国添付文書)、オーストラリア分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

小児を対象とした臨床試験は実施していない。

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目　6. 特定の背景を有する患者に関する注意(7)小児等」の項を参照のこと。

出典	記載内容
米国添付文書 (2020年12月)	Pediatric Use Safety and effectiveness of ONIVYDE have not been established in pediatric patients.
欧州製品概要 (2022年8月)	Paediatric population The safety and efficacy of ONIVYDE pegylated liposomal in children and adolescents aged ≦18 years have not yet been established. No data are available.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

該当資料なし

2. その他の関連資料

適正使用ガイド

（「I. 概要」の項参照）

2023年2月改訂
M-ONIVD-JP-00009