＊＊2026年11月改訂（第５版、効能又は効果、用法及び用量変更）
＊2026年４月改訂（第４版）

貯　　法：２～８℃で保存（凍結を避けること）
有効期間：36ヵ月

日本標準商品分類番号
87424

承認番号	30200AMX00427000
販売開始	2020年６月

抗悪性腫瘍剤
イリノテカン塩酸塩水和物　リポソーム製剤
劇薬、処方箋医薬品[注)]

オニバイド®点滴静注43mg
Onivyde® I.V. Infusion

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

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]

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]

3. 組成・性状

3.1 組成

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	9 mg
	等張化剤	
	pH調節剤	

3.2 製剤の性状

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。pH及び浸透圧比は次のとおりである。

pH	6.8～7.6
浸透圧比	約１（生理食塩水に対する比）

＊＊4. 効能又は効果

治癒切除不能な膵癌

5. 効能又は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、*UGT1A1*[注)] 遺伝子多型等について、「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。[17.1.1-17.1.4 参照]
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。

＊＊6. 用法及び用量

オキサリプラチン、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50mg/m^2（体表面積）を90分かけて２週間間隔で点滴静注する。がん化学療法後に増悪した患者に対しては、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こともできる。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び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 オキサリプラチン、フルオロウラシル及びレボホリナートとの併用により副作用が発現した場合には、下記の基準を参考に、休薬、減量又は中止を考慮すること。[8.2、8.3、11.1.1、11.1.2、11.1.5、11.1.9、11.1.11、11.1.12 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

注1）GradeはCTCAE version 5.0に準じる。

副作用に対する減量又は中止基準

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）。なお、忍容性が認められない場合は、オキサリプラチンの投与を中止し、本剤とフルオロウラシル及びレボホリナートの投与を継続することができる。

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、オキサリプラチン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)]	
感覚ニューロパチー	Grade2で持続性の場合	オキサリプラチンを1段階減量する
	Grade3で次のサイクル開始前までに回復した場合	オキサリプラチンを2段階減量する
	Grade3で再発した場合	オキサリプラチンをさらに1段階減量する
	Grade3で持続性又はGrade4の場合	オキサリプラチンの投与を中止する
手足症候群	Grade3以上	すべての薬剤の投与を中止する
心毒性	Grade2以上	
神経小脳毒性	全Grade	
アナフィラキシー反応		
間質性肺疾患		
その他の副作用[注4)]	Grade3以上	本剤、オキサリプラチン及びフルオロウラシルを1段階減量する

注1）GradeはCTCAE version 5.0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Grade3の食欲減退を除く。

減量時の投与量

	本剤（イリノテカンとして）	オキサリプラチン	フルオロウラシル
開始用量	50mg/m^2	60mg/m^2	2,400mg/m^2
1段階減量	40mg/m^2	48mg/m^2	1,920mg/m^2
2段階減量	32.5mg/m^2	39mg/m^2	1,560mg/m^2
3段階減量	25mg/m^2	30mg/m^2	1,200mg/m^2
4段階減量	中止	中止	中止

＊＊**7.3** がん化学療法後に増悪した患者に対するフルオロウラシル及びレボホリナートとの併用投与において、*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］

＊＊**7.4** フルオロウラシル及びレボホリナートとの併用により副作用が発現した場合には、下記の基準を参考に、休薬、減量又は中止を考慮すること。［8.2、8.3、11.1.1、11.1.2、11.1.5、11.1.9 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以下の食欲減退を除く。

副作用に対する減量又は中止基準

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
アナフィラキシー反応	全Grade	すべての薬剤の投与を中止する
間質性肺疾患		
その他の副作用[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

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、7.2、7.4、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。［7.2、7.4、11.1.9 参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。［7.3、17.1.5 参照］

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。

＊＊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（がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な膵癌）又は基準範囲上限値の1.5倍を超える（化学療法歴のない治癒切除不能な膵癌）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。

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。

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。

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］

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。

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。
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。
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。
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。

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。

11.1 重大な副作用

＊＊11.1.1 骨髄機能抑制

好中球減少（46.3%）、貧血（20.4%）、血小板減少（19.2%）、白血球減少（17.2%）、発熱性好中球減少症（2.4%）、リンパ球減少（2.1%）、汎血球減少症（0.3%）、無顆粒球症（0.2%）等があらわれることがある。［1.3、7.2、7.4、8.2 参照］

＊＊11.1.2 下痢（61.0%）

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、7.2、7.4、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（11.8%）

敗血症（1.0%）、肺炎（0.7%）等の感染症があらわれることがある。

＊＊11.1.4 肝機能障害（15.2%）、**黄疸**（頻度不明）

＊＊11.1.5 Infusion reaction（5.9%）

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。［7.2、7.4 参照］

＊＊11.1.6 血栓塞栓症（3.0%）

＊＊11.1.7 腸炎（3.3%）、**腸閉塞**（0.5%）、**消化管出血**（0.5%）

11.1.8 播種性血管内凝固（頻度不明）

＊＊11.1.9 間質性肺疾患（0.2%）

［7.2、7.4、8.3 参照］

＊＊11.1.10 急性腎障害（3.0%）

＊＊11.1.11 心筋梗塞（0.3%）、**狭心症**（0.3%）

［7.2 参照］

＊＊11.1.12 心室性期外収縮（0.2%）

［7.2 参照］

＊＊11.2 その他の副作用

種類	副作用発現頻度		
	10%以上	1～10%未満	1%未満
胃腸障害	悪心（53.5%）、嘔吐（33.1%）、口内炎	便秘、腹痛、口内乾燥、鼓腸、腹部膨満、消化不良、胃食道逆流性疾患、上腹部痛、痔核、口腔内潰瘍形成	アフタ性潰瘍、口腔内痛、流涎過多、腹部不快感、口角口唇炎、嚥下障害、口腔知覚不全、裂肛、口唇炎、排便困難、胃腸障害、口の錯感覚、下腹部痛、齲歯、心窩部不快感、おくび、白色便、消化器痛、歯肉障害、歯肉痛、歯の知覚過敏、口唇痛、嚥下痛、食道痙攣、膵炎、急性膵炎、歯周病、吐き戻し、レッチング、脂肪便、末端回腸炎、舌苔、舌不快感、舌障害、地図状舌
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労（27.9%）、無力症、粘膜の炎症	発熱、倦怠感、末梢性浮腫、悪寒	全身健康状態悪化、インフルエンザ様疾患、非心臓性胸痛、腋窩痛、胸痛、冷感、低体温、炎症反応症候群、注入部位静脈炎、注射部位静脈炎、限局性浮腫、多臓器機能不全症候群、浮腫、疼痛、温度変化不耐症、乾燥症
代謝および栄養障害	食欲減退（33.6%）、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	低カルシウム血症、低リン血症、低クロール血症、高血糖、電解質失調、痛風、高カルシウム血症、高カリウム血症、過小食、鉄欠乏、栄養障害
臨床検査	体重減少		総蛋白減少、血中ブドウ糖増加、血中マグネシウム減少、心電図QT延長、ヘモグロビン減少、血中カリウム減少、血中ナトリウム増加、C-反応性蛋白増加、単球数増加
神経系障害	味覚不全、末梢性ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー	錯感覚、神経毒性、多発ニューロパチー、浮動性めまい、異常感覚、味覚障害、頭痛	振戦、感覚鈍麻、無嗅覚、末梢性運動ニューロパチー、味覚消失、平衡障害、灼熱感、脳出血、寒冷誘発性異常感覚、全身性強直性間代性発作、過眠症、知的能力障害、嗜眠、記憶障害、失神寸前の状態、痙攣発作、傾眠、失神
血液およびリンパ系障害			顆粒球減少症、溶血性貧血、鉄欠乏性貧血、単球減少症
皮膚および皮下組織障害	脱毛症	皮膚乾燥、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚色素過剰	多汗症、紅斑、爪変色、色素沈着障害、そう痒症、皮膚剥脱、爪線状隆起、爪毒性、爪甲脱落症、丘疹、点状出血、光線過敏性反応、乾癬、敏感肌、皮膚病変、毛細血管拡張症
呼吸器、胸郭および縦隔障害		しゃっくり、鼻出血、呼吸困難	口腔咽頭痛、鼻漏、咳嗽、発声障害、鼻の炎症、無気肺、上気道咳症候群
筋骨格系および結合組織障害		筋肉痛、筋力低下	筋痙縮、関節痛、背部痛、骨痛、筋骨格硬直、四肢痛、多発性関節炎、トリスムス
血管障害		低血圧、高血圧	ほてり、静脈炎、末梢冷感、潮紅、血腫
肝胆道系障害			胆管炎
傷害、中毒および処置合併症			挫傷、転倒、皮膚裂傷、外傷性血腫
心臓障害			頻脈、洞性頻脈、心障害、動悸
眼障害			霧視、眼脂、眼刺激、眼瞼炎、流涙増加、視力低下、眼球乾燥症
腎および尿路障害			排尿困難、頻尿、腎臓痛
精神障害			不眠症、錯乱状態、うつ病、不安、易刺激性、神経症
耳および迷路障害			回転性めまい
生殖系および乳房障害			卵巣機能不全、子宮出血、外陰腟乾燥
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）			腫瘍周囲浮腫

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。

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]

16.薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

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レボホリナート及びフルオロウラシルとの併用下で、本剤70mg/m^{2}を点滴静注したときのイリノテカン（リポソーム型及び従来の型）及びSN-38の血漿中濃度推移を図1に、薬物動態パラメータを表1及び表2に示す[1)]。

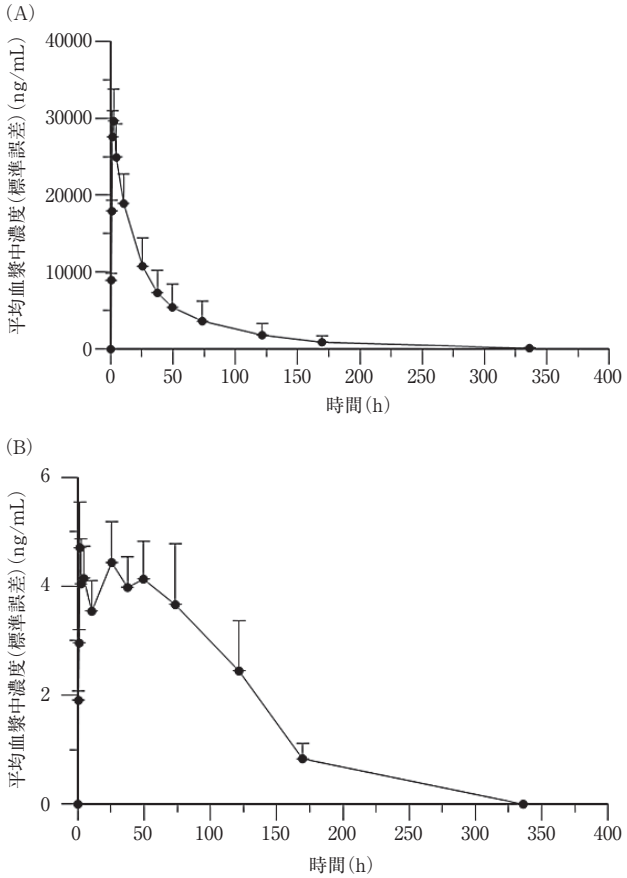


図1 ゲムシタビン治療後に増悪した日本人膵癌患者を対象にレボホリナート及びフルオロウラシルとの併用下で、本剤70mg/m^{2}を点滴静注したときのイリノテカン（A）及びSN-38（B）の血漿中濃度推移（平均値±標準誤差）

表1 ゲムシタビン治療後に増悪した日本人膵癌患者に本剤70mg/m^{2}を投与したときのイリノテカンの薬物動態パラメータ［平均値（標準偏差）］

投与量 (mg/m^2)	C_{max} [μg/mL]	$AUC_{0\text{-}inf}$ [μg·h/mL]	$t_{1/2}$ [h]	CL [L/h]	V_d [L]
70 (n=6)	30.1 (9.5)	986 (1030)	23.8 (16.8)	0.36 (0.54)	5.0 (2.8)

C_{max}：最高血漿中濃度、$AUC_{0\text{-}inf}$：無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、$t_{1/2}$：消失半減期、CL：クリアランス、V_d：分布容積

表2 ゲムシタビン治療後に増悪した日本人膵癌患者に本剤70mg/m^{2}を投与したときのSN-38の薬物動態パラメータ［平均値（標準偏差）］

投与量 (mg/m^2)	C_{max} [ng/mL]	$AUC_{0\text{-}inf}$ [ng·h/mL]	$t_{1/2}$ [h]
70 (n=6)	5.9 (2.2)	466 (203)	79.1 (65.0)

C_{max}：最高血漿中濃度、$AUC_{0\text{-}inf}$：無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、$t_{1/2}$：消失半減期

＊＊16.1.2 母集団薬物動態解析

国内外の臨床試験10試験で得られたデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した。

この解析に含まれた化学療法歴のない遠隔転移を有する日本人膵癌患者41例について、オキサリプラチン、レボホリナート及びフルオロウラシルとの併用下で、本剤50mg/m^{2}を2週間間隔で点滴静注したときのイリノテカン（リポソーム型及び従来の型）及びSN-38の薬物動態パラメータ（推定値）を表3及び表4に示す[2)]。

表3 化学療法歴のない遠隔転移を有する日本人膵癌患者に本剤50mg/m^{2}を投与したときのイリノテカンの薬物動態パラメータ（推定値）［幾何平均値（幾何変動係数%）］

投与量 (mg/m^2)	$C_{max,ss}$ [μg/mL]	$AUC_{tau,ss}$ [μg·h/mL]	$t_{1/2}$ [h]
50 (n=41)	18.1 (24.2)	389 (60.7)	25.0 (11.9)

$C_{max,ss}$：定常状態の最高血漿中濃度、$AUC_{tau,ss}$：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、$t_{1/2}$：消失半減期

表4 化学療法歴のない遠隔転移を有する日本人膵癌患者に本剤50mg/m^{2}を投与したときのSN-38の薬物動態パラメータ（推定値）［幾何平均値（幾何変動係数%）］

投与量 (mg/m^2)	$C_{max,ss}$ [ng/mL]	$AUC_{tau,ss}$ [ng·h/mL]
50 (n=41)	3.6 (40.3)	382 (34.8)

$C_{max,ss}$：定常状態の最高血漿中濃度、$AUC_{tau,ss}$：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

16.3 分布

固形癌患者に本剤を静脈内投与したとき、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[3)]（外国人データ）。本剤の血漿タンパク結合率は0.44%未満であった[4)]（*in vitro*）。

16.4 代謝

本剤の代謝に関する試験は実施していない。イリノテカンはカルボキシルエステラーゼによって活性代謝物である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[5)]。また、イリノテカンはCYP3A4によって酸化代謝物に代謝されたあと、さらにカルボキシルエステラーゼによってSN-38に代謝される[5)]。[10.参照]

16.5 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[6]（外国人データ）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

＊＊17.1.1 国内第Ⅱ相試験（S095013-169試験）（jRCT2031230733）

化学療法歴のない遠隔転移を有する膵癌患者[注1)]を対象として、NALIRIFOX投与（本剤とオキサリプラチン、フルオロウラシル及びレボホリナートの併用投与）[注2)]の有効性及び安全性を検討する第Ⅱ相臨床試験を実施した。主要評価項目は客観的奏効であり、独立中央判定による奏効割合[注3)]は41.5%（17/41例）（95%信頼区間：26.3–57.9%）であった[7]（2025年3月3日データカットオフ）。

注1）組織学的又は細胞学的に膵腺癌と確認され、転移性疾患に対する治療歴がない、Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）Performance status 0又は1の患者が対象とされた。

注2）1サイクルを28日間として、第1及び15日目に本剤（イリノテカンとして50mg/m^2）を90分かけて静脈内投与、オキサリプラチン60mg/m^{2}を2時間かけて静脈内投与、レボホリナート200mg/m^{2}を2時間かけて静脈内投与、フルオロウラシル2,400mg/m^{2}を46時間かけて静脈内投与した。

注3）RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR

副作用発現頻度は、95.1%（39/41例）であった。主な副作用は食欲減退61.0%（25/41例）、下痢56.1%（23/41例）、好中球数減少46.3%（19/41例）、悪心41.5%（17/41例）、倦怠感31.7%（13/41例）、脱毛症26.8%（11/41例）及び末梢性感覚ニューロパチー22.0%（9/41例）であった。[5.1参照]

＊＊17.1.2 海外第Ⅲ相試験（NAPOLI-3試験）（NCT04083235）

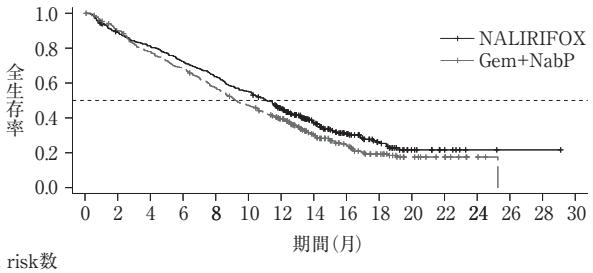
化学療法歴のない遠隔転移を有する膵癌患者[注1)]を対象として、NALIRIFOX投与（本剤とオキサリプラチン、フルオロウラシル及びホリナートの併用投与）とゲムシタビン及びパクリタキセル（アルブミン懸濁型）の併用投与（Gem+NabP）の有効性及び安全性を比較する第Ⅲ相臨床試験を実施した[注4)]。主要評価項目とされた全生存期間（OS）の結果は表5及び図2のとおりであり、Gem+NabP群に対してNALIRIFOX群は統計学的に有意なOSの延長を示した[8]（2022年7月23日データカットオフ）。

注4）NALIRIFOX群では、1サイクルを28日間として、第1及び15日目に本剤（イリノテカンとして50mg/m^2）を90分かけて静脈内投与、オキサリプラチン60mg/m^{2}を2時間かけて静脈内投与、ホリナート400mg/m^2（レボホリナート200mg/m^{2}に相当）を30分かけて静脈内投与、フルオロウラシル2,400mg/m^{2}を46時間かけて静脈内投与した。Gem+NabP群では、1サイクルを28日間として、第1、8及び15日目にパクリタキセル（アルブミン懸濁型）125mg/m^{2}を35分かけて静脈内投与、ゲムシタビン1,000mg/m^{2}を30分かけて静脈内投与した。

表5　NALIRIFOX群及びGem+NabP群のOS（NAPOLI-3試験）

	NALIRIFOX（383例）	Gem+NabP（387例）
死亡 例数（%）	259（67.6）	285（73.6）
中央値（月）（95%信頼区間）	11.1（10.0, 12.1）	9.2（8.3, 10.6）
ハザード比[a]（95%信頼区間）	0.84（0.71, 0.99）[b]	
p値[c]	0.0403	

a 投与群を独立変数とした層別Cox比例ハザードモデル
b 有意水準に対応した95.2%信頼区間は（0.71, 0.99）
c 層別両側ログランク検定



At risk数

NALIRIFOX	383	337	308	274	241	209	162	98	59	32	13	7	2	1	1	0
Gem+NabP	387	345	298	261	218	179	140	80	50	28	15	10	3	0	0	0

図2　NALIRIFOX群及びGem+NabP群のOS（NAPOLI-3試験）

副作用発現頻度（NALIRIFOX群）は、95.1%（352/370例）であった。主な副作用は下痢64.3%（238/370例）、悪心53.8%（199/370例）、嘔吐33.8%（125/370例）、疲労及び食欲減退が各29.2%（108/370例）、好中球減少症27.3%（101/370例）、無力症24.9%（92/370例）、貧血21.4%（79/370例）並びに好中球数減少20.8%（77/370例）であった（最終解析時点）。[5.1参照]

17.1.3 国内第Ⅱ相試験（331501試験）

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[注5)]を対象として、本剤（イリノテカンとして70mg/m^2）[注6)]とフルオロウラシル及びレボホリナートの併用投与（本剤+5-FU/*l*-LV）と5-FU/*l*-LVの有効性及び安全性を比較する第Ⅱ相臨床試験を実施した[注7)]。主要評価項目とされた独立中央判定委員会の評価による無増悪生存期間（PFS）の結果（2017年5月4日データカットオフ）は表6及び図3のとおりであった。

注5）組織学的又は細胞学的に膵外分泌腺癌と確認された、Karnofsky Performance Status 70以上の患者が対象とされた。

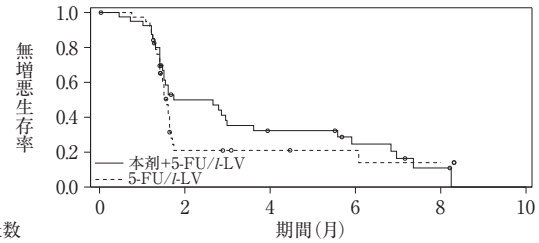
注6）*UGT1A1＊6*若しくは*UGT1A1＊28*のホモ接合体を有する患者、又は*UGT1A1＊6*及び*UGT1A1＊28*のヘテロ接合体を有する患者ではイリノテカンとして50mg/m^{2}で開始された。

注7）本剤+5-FU/*l*-LV群では、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分かけて静脈内投与、レボホリナート200mg/m^{2}を2時間かけて静脈内投与、フルオロウラシル2,400mg/m^{2}を46時間かけて静脈内投与した。5-FU/*l*-LV群では、1サイクルを2週間として、第1日目にレボホリナート200mg/m^{2}を2時間かけて静脈内投与、フルオロウラシル2,400mg/m^{2}を46時間かけて静脈内投与した。

表6　独立中央判定委員会の評価によるPFS（331501試験）

	本剤+5-FU/*l*-LV（40例）	5-FU/*l*-LV（39例）
中央値（月）（95%信頼区間）	1.7（1.48, 3.61）	1.6（1.41, 1.64）
ハザード比[a]（95%信頼区間）	0.79（0.47, 1.32）	
p値[b]	0.376	

a 投与群を独立変数とした非層別Cox比例ハザードモデル
b 非層別両側ログランク検定



At risk数

本剤+5-FU/*l*-LV	40	17	10	6	2	0
5-FU/*l*-LV	39	6	4	3	2	0

図3　独立中央判定委員会の評価によるPFS（331501試験）

副作用発現頻度（本剤+5-FU/*l*-LV群）は、100%（46/46例）であった。主な副作用は悪心78.3%（36/46例）、好中球数減少63.0%（29/46例）、食欲減退及び白血球数減少が各60.9%（28/46例）並びに下痢56.5%（26/46例）であった。［5.1 参照］

＊＊17.1.4 海外第Ⅲ相試験（NAPOLI-1試験）

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[注5)]を対象として、本剤（イリノテカンとして70mg/m^2[注8)]）と5-FU及びホリナートの併用投与（本剤+5-FU/LV）、本剤（イリノテカンとして100mg/m^2[注9)]）単独投与と5-FU/LVの有効性及び安全性を比較する3群比較、第Ⅲ相臨床試験を実施した[注10)]。主要評価項目とされたOSの結果（2014年2月14日データカットオフ）は表7及び図4のとおりであり、5-FU/LV群に対して本剤+5-FU/LV群は統計学的に有意なOSの延長を示した。一方、5-FU/LV群に対する本剤単独群の統計学的に有意なOSの延長は認められなかった。

注8）*UGT1A1＊28*ホモ接合体を有する患者ではイリノテカンとして50mg/m^{2}で開始された。

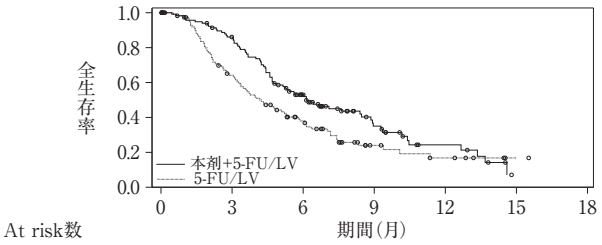
注9）*UGT1A1＊28*ホモ接合体を有する患者ではイリノテカンとして70mg/m^{2}で開始された。

注10）本剤+5-FU/LV群では、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分かけて静脈内投与、ホリナート400mg/m^2（レボホリナート200mg/m^{2}に相当）を30分かけて静脈内投与、フルオロウラシル2,400mg/m^{2}を46時間かけて静脈内投与した。本剤単独群では、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分かけて静脈内投与した。5-FU/LV群では、1サイクルを6週間として、第1、8、15及び22日目にホリナート200mg/m^{2}を30分かけて静脈内投与、フルオロウラシル2,000mg/m^{2}を24時間かけて静脈内投与した。

表7　本剤+5-FU/LV群及び5-FU/LV群、本剤単独群及び5-FU/LV群のOS（NAPOLI-1試験）

	本剤+5-FU/LV（117例）	5-FU/LV（119例）	本剤単独（151例）	5-FU/LV（149例）
中央値（月）（95%信頼区間）	6.1（4.76, 8.87）	4.2（3.29, 5.32）	4.9（4.23, 5.62）	4.2（3.58, 4.86）
ハザード比[a]（95%信頼区間）	0.67（0.49, 0.92）		0.99（0.77, 1.28）	
p値[b]	0.0122		0.9416	

a 投与群を独立変数とした非層別Cox比例ハザードモデル
b 非層別両側ログランク検定



At risk数							
本剤+5-FU/LV	117	97	51	20	8	0	0
5-FU/LV	119	68	34	11	6	1	0

図4　本剤+5-FU/LV群及び5-FU/LV群のOS（NAPOLI-1試験）

副作用発現頻度（本剤+5-FU/LV群）は91.5%（107/117例）であった。内訳として主な副作用（20%以上）は下痢及び悪心が各47.0%（55/117例）、嘔吐44.4%（52/117例）、疲労30.8%（36/117例）、食欲減退27.4%（32/117例）並びに好中球減少症21.4%（25/117例）であった（2015年11月16日データカットオフ）。［5.1 参照］

＊＊17.1.5 本剤の臨床試験における*UGT1A1*遺伝子多型と副作用発現率

（1）化学療法歴のない治癒切除不能な膵癌

国内第Ⅱ相試験（S095013-169試験）及び海外第Ⅲ相試験（NAPOLI-3試験）において、*UGT1A1*遺伝子多型検査が実施された。NALIRIFOXを投与した患者におけるGrade3以上の好中球減少症及び下痢の発現率は表8のとおりであった。［9.1.2 参照］

表8　*UGT1A1*遺伝子多型と副作用発現率（S095013-169試験及びNAPOLI-3試験）

	*UGT1A1＊6*又は*＊28*遺伝子多型の種類	Grade3以上の好中球減少症	Grade3以上の下痢
S095013-169試験	*UGT1A1＊6*又は*UGT1A1＊28*の遺伝子多型を有しない患者	1/39例（2.6%）	2/39例（5.1%）
	*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	1/2例（50.0%）	0/2例（0%）
NAPOLI-3試験	*UGT1A1＊28*のホモ接合体を有しない患者	44/331例（13.3%）	67/331例（20.2%）
	*UGT1A1＊28*のホモ接合体を有する患者	8/39例（20.5%）	8/39例（20.5%）

（2）がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な膵癌

国内第Ⅱ相試験（331501試験）及び海外第Ⅲ相試験（NAPOLI-1試験）において、*UGT1A1*遺伝子多型検査が実施された。本剤+5-FU/*l*-LV（又はLV）群におけるGrade3以上の好中球減少症及び下痢の発現率は表9のとおりであった。［9.1.2 参照］

表9　*UGT1A1*遺伝子多型と副作用発現率（331501試験及びNAPOLI-1試験）

	*UGT1A1＊6*又は*＊28*遺伝子多型の種類	Grade3以上の好中球減少症	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%）

18. 薬効薬理

18.1 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[9)]。

18.2 抗腫瘍作用

本剤は、ヒト膵癌由来細胞株（PANC-1、MIA PaCa-2、BxPC-3等）を皮下移植した非肥満型糖尿病/重症複合型免疫不全マウス及びヒト膵癌患者由来腫瘍組織片を皮下移植した重症免疫不全マウス等において、腫瘍増殖抑制作用を示した[10,11,12]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

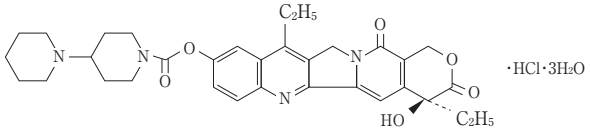
一般的名称：イリノテカン塩酸塩水和物
（Irinotecan Hydrochloride Hydrate）

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

分　子　式：$C_{33}H_{38}N_4O_6 \cdot HCl \cdot 3H_2O$

分　子　量：677.18

化学構造式：



性　　状：微黄色～淡黄色の結晶性の粉末である。

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。

融　　点：250～263℃

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。

22. 包装

10mL　1バイアル

**23. 主要文献

1）社内資料：国内第Ⅱ相臨床試験（331501試験）
2）社内資料：母集団薬物動態解析
3）社内資料：海外第Ⅰ相臨床試験（PEP0201試験）
4）社内資料：Human plasma protein binding to nanoliposomal irinotecan
5）Mathijssen RHJ, et al. Clin cancer Res. 2001;7(8):2182-94
6）Slatter JG, et al. Drug Metab. Dispos. 2000;28(4):423-33
7）社内資料：国内第Ⅱ相臨床試験（S095013-169試験）
8）社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験（NAPOLI-3試験）
9）Kawato Y, et al. Cancer Res. 1991;51(16):4187-91
10）社内資料：Antitumor activity against ectopic patient-derived pancreatic cancer xenograft models in CB.17 SCID mice
11）社内資料：Antitumor activity against ectopic cell line-derived pancreatic cancer xenograft models in NOD-SCID mice
12）Kalra AV, et al. Cancer Res. 2014;74(23):7003-13

*24. 文献請求先及び問い合わせ先

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

日本セルヴィエ株式会社
お問い合わせ窓口
〒100-0004 東京都千代田区大手町1-9-2
大手町フィナンシャルシティグランキューブ
TEL 0120-841-002
月～金 9:00-17:00（祝日、弊社休業日を除く）
https://nihonservier.co.jp

*26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本セルヴィエ株式会社
東京都千代田区大手町1-9-2
大手町フィナンシャルシティグランキューブ