

審議結果報告書

令和 2 年 3 月 3 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

〔販 売 名〕 オニバイド点滴静注43 mg
〔一 般 名〕 イリノテカン塩酸塩水和物
〔申 請 者 名〕 日本セルヴィエ株式会社
〔申請年月日〕 平成31年 3 月22日

〔審 議 結 果〕

令和 2 年 2 月 26 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 4 年、製剤は劇薬に該当するとされた。

〔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。

審査報告書

令和2年2月10日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] オニバイド点滴静注 43 mg
[一 般 名] イリノテカン塩酸塩水和物
[申 請 者] 日本セルヴィエ株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 31 年 3 月 22 日
[剤 形 ・ 含 量] 1 バイアル (10 mL) 中にイリノテカン塩酸塩水和物 50 mg (イリノテカンとして 43 mg) を含有するリボソーム注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(5) 新剤形医薬品
[特 記 事 項] なし
[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のがん化学療法後に増悪した治癒切除不能な膵癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、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、間質性肺疾患、急性腎障害、心筋梗塞・狭心症及び心室性期外収縮について、さらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な膵癌

[用法及び用量]

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 70 mg/m² (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。

[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。

審査報告（1）

令和元年 12 月 12 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

〔販 売 名〕	オニバイド点滴静注 43 mg
〔一 般 名〕	イリノテカン塩酸塩水和物
〔申 請 者〕	日本セルヴィエ株式会社
〔申請年月日〕	平成 31 年 3 月 22 日
〔剤形・含量〕	1 パイアル（10 mL）中にイリノテカン塩酸塩水和物 50 mg（イリノテカンとして 43 mg）を含有するリポソーム注射剤
〔申請時の効能・効果〕	ゲムシタビンによる治療後に増悪した転移性膵癌
〔申請時の用法・用量〕	通常、成人にはイリノテカンとして 1 回 70 mg/m ² を 90 分かけて点滴静注する。本剤投与終了直後にレボホリナートカルシウム 200 mg/m ² を 2 時間かけて点滴静注し、その後フルオロウラシル 2400 mg/m ² を 46 時間かけて点滴静注する。これを 2 週間ごとに繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

〔目 次〕

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	8
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	12
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	16
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	20
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	63
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	63

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

CPT-11 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ている。本剤は、CPT-11 の血中滞留性を改善すること等を目的として、リポソーム中に CPT-11 を封入した製剤である。

1.2 開発の経緯等

海外において、台湾 PharmaEngine 社により、2005 年 1 月から進行固形癌患者を対象とした海外第 I 相試験（PEP0201 試験）が実施された。その後、米国 Merrimack Pharmaceuticals 社により、2012 年 1 月から GEM 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（NAPOLI-1 試験）が実施された。

米国及び EU では、NAPOLI-1 試験を主要な試験成績として、2015 年 4 月に承認申請が行われ、米国では 2015 年 10 月に「ONIVYDE is indicated, in combination with fluorouracil and leucovorin, for the treatment of patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas after disease progression following gemcitabine-based therapy.」、EU では 2016 年 10 月に「Treatment of metastatic adenocarcinoma of the pancreas, in combination with 5-fluorouracil (5-FU) and leucovorin (LV), in adult patients who have progressed following gemcitabine based therapy.」を効能・効果として承認された。

なお、2019 年 10 月時点において、本剤は膵癌に関する効能・効果にて、9 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、米国及びオーストリア Baxalta 社により、2016 年 3 月から GEM 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国内第 II 相試験（331501 試験）が実施された。

今般、NAPOLI-1 試験及び 331501 試験を主要な試験成績として、本剤の申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

原薬の CPT-11 は日局収載品であり、MF に登録されている原薬（MF 登録番号 [REDACTED]）を用い、既承認製剤の製造に使用している原薬と同一である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 バイアル（10 mL）中に原薬 50 mg（イリノテカンとして 43 mg）を含有するリポソーム注射剤である。製剤には、DSPC、コレステロール、MPEG-2000-DSPE ナトリウム塩、HEPES、塩化ナトリウム、SOS¹⁾、水酸化ナトリウム、塩酸及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、以下の①～⑤の製造工程により製造される。

- ① リポソームの形成（脂質溶解、多層小胞の形成及び単層小胞の形成・サイズ調整）。

¹⁾ 原材料としては SOS カリウムが用いられるものの、製剤の製造工程において SOS カリウムからカリウムが除去されるため、最終的に製剤に含まれる成分としては SOS である。

- ② リポソームへの原薬の封入（リポソームの透析ろ過及び原薬の封入）。
- ③ バルク製剤の製造（██████及び██████・██████）。
- ④ 充填（██████の██████、ろ過、無菌ろ過、充填及び全数外観検査）。
- ⑤ 表示・包装。

QbD の手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 1）。

- CQA の特定。
- 品質リスクアセスメント、実験計画法等に基づく CPP の特定。

表 1 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
性状	██████、規格及び試験方法
確認試験（原薬）	██████、規格及び試験方法
確認試験（DSPC）	██████、規格及び試験方法
確認試験（コレステロール）	██████、規格及び試験方法
確認試験（MPEG-2000-DSPE ナトリウム塩）	規格及び試験方法
含量	██████、規格及び試験方法
リポソームへの原薬の封入率	██████、規格及び試験方法
原薬関連類縁物質	██████、規格及び試験方法
██████	██████、██████
残留溶媒	██████、規格及び試験方法
エンドトキシン	██████、規格及び試験方法
無菌	██████、規格及び試験方法
原薬/リン脂質比	██████、規格及び試験方法
DSPC/コレステロール比	██████、規格及び試験方法
採取容量	規格及び試験方法
<i>in vitro</i> 放出性	規格及び試験方法
浸透圧	██████、規格及び試験方法
粒子径・粒度分布	██████、規格及び試験方法
不溶性異物・不溶性微粒子	██████、規格及び試験方法
pH	██████、規格及び試験方法

重要工程は、上記██████～██████の製造工程とされ、上記██████～██████の工程において工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（原薬（紫外可視吸収スペクトル及び LC）、DSPC（LC）、コレステロール（LC）及び MPEG-2000-DSPE（LC））、浸透圧、pH、純度試験（原薬関連類縁物質（LC）、██████（LC）、残留溶媒（██████及び██████の██████（GC）、██████（GC）、トリエチルアミン（GC）））、リポソームへの原薬の封入率（LC）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、*in vitro* 放出性（LC）、原薬/リン脂質比（紫外可視吸光度測定法）、DSPC/コレステロール比（LC）、平均粒子径、粒度分布及び定量法（LC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 2 のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

表 2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール：3ロット	2～8℃	—	ガラスバイアル＋クロロブチルゴム製ゴム栓	36 カ月
加速試験	パイロットスケール：3ロット	25℃	60%RH		6 カ月

以上の結果及び製剤が凍結・融解に不安定であったことを踏まえ、製剤の有効期間は、ガラスバイアル及びクロロブチルゴム製ゴム栓を用いて、紙箱による遮光下、凍結を避けて 2～8℃で保存するとき、36 カ月と設定された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 新添加剤について

製剤には、新添加剤として以下の①～⑤の添加剤が含まれる。

- ①コレステロール、②DSPC 及び③MPEG-2000-DSPE ナトリウム塩。なお、これらの添加剤については、「特定の製剤や特定の条件下においてのみ使用が認められた添加物の取扱いについて」（平成 21 年 6 月 23 日付け事務連絡）において、特定の製剤又は特定の条件下のみで使用が認められている。
- ④HEPES 及び⑤SOS カリウム。なお、これらの添加剤については使用前例がない。

2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、上記②～⑤の規格及び試験方法について日局等を参考に再設定されたこと、並びに提出された資料を踏まえ、上記の5つの新添加剤の規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。

2.R.1.2 安全性について

機構は、上記①～③について、リポソームの構成成分であり、リポソーム化したCPT-11をヒトに投与することで注入に伴う反応等のinfusion reactionが一定程度発現していること（7.R.3参照）から当該事象の発現に関与している可能性は否定できないと考えるものの、適応疾患の重篤性等を考慮すると、使用前例としない添加剤として取り扱うことを前提して、本製剤における使用は許容可能と判断した。

また、機構は、上記④及び⑤について、イヌを用いた反復投与毒性試験等の提出された資料から安全性上の問題が生じる可能性は低いと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本項では、本剤の投与量及び濃度は CPT-11 量で記載する。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 リポソームの細胞内への取込み（CTD 4.2.1.1.1）

マウス単球・マクロファージ様 J774A.1 細胞株、PMA 処置したヒト単球様 U-937 及び THP-1 細胞株、

マウスリンパ性腫瘍由来 PU5-1.8 細胞株、マウス肥満細胞腫由来 P815 細胞株、ヒト子宮頸癌由来 HeLa 細胞株、ヒト結腸・直腸癌由来 HT-29 細胞株並びにラットクッパー細胞を用いて、蛍光標識²⁾ したリポソーム³⁾ 20 µg/mL を 24 時間処置した後のリポソームの細胞内への取込み量が、MFI を指標に検討された。その結果、検討した各種細胞株等の中で J774A.1 細胞株の MFI が最も高く、当該 MFI に対して、PMA 処置した U937 及び THP-1 細胞株並びに PU5-1.8 細胞株の MFI は 1/5～1/4 であり、また、ラットクッパー細胞、P815 細胞株、HeLa 細胞株及び HT-29 細胞株の MFI はそれぞれ、1/11.7、1/19、1/34.5 及び 1/45.6 であった。

3.1.2 細胞内からの CPT-11 の放出 (CTD 4.2.1.1.2)

J774A.1 細胞株及び PMA 処置した THP-1 細胞株を用いて、蛍光標識²⁾ した本剤 5、10 又は 20 µg/mL を 4 又は 24 時間処置した後のリポソーム及び CPT-11 の細胞内量が、それぞれ Dil5 及び CPT-11 由来の蛍光シグナルの MFI を指標に検討された。その結果、いずれの細胞株においても、リポソーム及び CPT-11 の比 (リポソーム/CPT-11) は、本剤の処置時間依存的に増加した。

J774A.1 細胞株を用いて、本剤 10 µg/mL 及び CPT-11 10 µg/mL を処置後 10 分間の CPT-11 の細胞外放出量が、LC により検討された。その結果、それぞれ総 CPT-11 濃度⁴⁾ の 71 及び 49%が細胞外に放出された。

3.1.3 CPT-11 から SN-38 への変換 (CTD 4.2.1.1.3)

ヒト悪性腫瘍由来細胞株を皮下移植した NOD/SCID マウス及び悪性腫瘍患者由来腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウスのそれぞれの腫瘍組織から抽出した腫瘍溶解液 (タンパク量として 250 µg) を用いて、CPT-11 から SN-38 への変換が、LC により検討された。CPT-11 5 µmol/L を腫瘍溶解液により処理し、24 時間後に SN-38 の濃度が測定された。その結果、表 3 及び 4 のとおりであった。

表 3 悪性腫瘍由来細胞株の腫瘍溶解液における CPT-11 から SN-38 への変換

由来	細胞株	n	SN-38 濃度 (ng/mL)
膵癌	BxPC-3	4	5.8±0.9
	MIA PaCa-2	4	4.4±0.2
	Panc-1	4	3.1±0.2
肺癌	H157	5	3.5±0.6
	H841	4	3.5±0.8
乳癌	HCC38	3	6.7±0.8
前立腺癌	DU145	1	3.4
胃癌	N87	2	3.5±0.9
卵巣癌	OvCAR8	2	3.1±0.5

平均値±標準誤差、n=1 の場合は個別値

²⁾ Dil5 により標識。

³⁾ リン脂質濃度は、本剤 20 µg/mL に相当する 40 nmol/mL。

⁴⁾ 細胞外及び細胞内の CPT-11 濃度。

表 4 悪性腫瘍患者由来腫瘍組織片の腫瘍溶解液における CPT-11 から SN-38 への変換

由来	n	SN-38 濃度 (ng/mL)
結腸・直腸癌	26	7.7±5.8
膵癌	26	5.4±5.1
肺癌	18	3.9±2.1
卵巣癌	8	3.6±3.4

平均値±標準誤差

ヒト悪性腫瘍細胞株又は悪性腫瘍患者由来腫瘍組織片を皮下移植した NOD/SCID マウスを用いて、腫瘍体積が約 300 mm³に達した時点で、本剤 10 mg/kg が単回静脈内投与され、本剤投与 72 時間後に、腫瘍内における CPT-11 及び SN-38 の濃度が、LC により検討された。その結果、表 5 のとおりであった。

表 5 本剤投与後の腫瘍組織内の CPT-11 及び SN-38 の濃度

由来		細胞株又は腫瘍組織片	n	CPT-11 濃度 (ng/g)	n	SN-38 濃度 (ng/g)
細胞株	結腸・直腸癌	HT-29	12	3,875.9±981.3	12	102.7±23.9
		LoVo	4	1,601.5±470.1	4	11.1±2.9
	ユーイング肉腫	SK-ES-1	8	7,435.5±1,836.4	8	120.3±22.3
	肺癌	A549	7	1,114.4±231.4	6	9.7±3.0
	乳癌	MDA-MB-231	7	2,638.9±520.3	7	67.1±14.7
	膵癌	AsPC-1	7	1,571.8±306.2	5	25.1±1.2
	卵巣癌	A2780	7	4,633.7±1,140.9	7	166.9±60.4
悪性腫瘍患者	結腸・直腸癌	CTG-0062	4	368.6±198.1	4	71.8±4.1
		CTG-0079	4	100.1±29.3	3	10.9±1.7
	肺癌	CTG-0158	4	89.8±51.0	4	36.4±27.4
	卵巣癌	CTG-0252	4	333.7±100.0	4	9.3±1.8
	膵癌	CTG-0283	4	156.4±28.9	4	17.1±8.2
		CTG-0288	4	161.3±44.3	1	8.1

平均値±標準誤差、n=1 の場合は個別値

3.1.4 悪性腫瘍由来細胞株及び患者由来腫瘍組織片に対する増殖抑制作用

3.1.4.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1.4)

16 種類のヒト膵癌由来細胞株に対する SN-38 の増殖抑制作用が、生細胞由来の ATP 量を指標に検討された。その結果、SN-38 の IC₅₀ 値は表 6 のとおりであった。

表 6 ヒト膵癌由来細胞株に対する SN-38 の増殖抑制作用

細胞株	n	IC ₅₀ 値 (nmol/L)	細胞株	n	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
AsPC-1	3	3.9811 [1.0280, 15.4170]	L3.3	2	0.0020 [0.0006, 0.0069]
BxPC-3	2	0.0170 [0.0038, 0.0753]	L3.6pL	2	0.0028 [0.0018, 0.0044]
Capan-2	3	20.4174 [14.8868, 28.0027]	MIA PaCa-2	3	0.0042 [0.0004, 0.0398]
CFPAC-1	2	0.0032 [0.0024, 0.0041]	Panc-1	4	13.8038 [3.4072, 55.9242]
Colo357	2	0.0617 [0.0393, 0.0968]	Panc6.03	4	1.1482 [0.3887, 3.3916]
HPAF-II	3	2.0417 [0.5516, 7.5579]	PL45	2	0.0035 [0.0019, 0.0067]
Hs766t	2	63.0957 [46.0045, 86.5366]	SU8686	2	0.6918 [0.5521, 0.8670]
KP4	2	0.0079 [0.0053, 0.0119]	SW1990	4	0.0871 [0.0131, 0.5797]

平均値 [95%CI]

3.1.4.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1.5、4.2.1.1.6、4.2.1.1.7、4.2.1.1.8、4.2.1.1.9)

ルシフェラーゼを発現するヒト膵癌由来 BxPC-3-luc2 細胞株を同所移植した SCID マウス (12 例/群) を用いて、本剤の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍移植 7 日後から本剤 10 mg/kg が QW で 5 週間反復静脈内投与され、生物発光量を指標に腫瘍量が算出された。その結果、第 40 日目において、対照 (リン酸緩衝生理食塩水) 群と比較して、本剤群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (p

<0.0001、Fisher's LSD 検定)。

Panc-1、MIA PaCa-2、BxPC-3、AsPC-1及びCFPAC-1細胞株をそれぞれ皮下移植したNOD/SCIDマウス(4〜7例/群)を用いて、本剤の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積がそれぞれ平均221、240、290、223及び253 mm³に達した時点から本剤20 mg/kgがQWで2〜5週間反復静脈内投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、対照(Panc-1、MIA PaCa-2及びBxPC-3：リン酸緩衝生理食塩水、AsPC-1及びCFPAC-1：生理食塩水)群と比較して、本剤群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた(①Panc-1、MIA PaCa-2及びBxPC3細胞株：いずれも $p < 0.0001$ 、二元配置分散分析、②AsPC-1及びCFPAC-1細胞株：いずれも $p < 0.0001$ 、多重比較補正のないFisher's LSD検定)。

膵癌患者由来腫瘍組織片(OCIP-51)を同所移植したNOD/SCIDマウス(5〜10例/群)を用いて、本剤の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が平均461.7(本剤群)及び419.3(対照群)mm³に達した移植後28日から本剤20 mg/kgがQWで4週間反復静脈内投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、対照(リン酸緩衝生理食塩水)群と比較して、本剤群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた($p < 0.0001$ 、二元配置分散分析)。

膵癌患者由来腫瘍組織片(#18254)を皮下移植したSCIDマウス(6例/群)を用いて、本剤の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が平均272 mm³に達した時点から本剤20 mg/kgがQWで4週間反復静脈内投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、対照(生理食塩水)群と比較して、本剤群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた($p < 0.0001$ 、二元配置分散分析)。また、ヒト血漿と同様に血漿CES1活性が欠損するSCIDマウスにおいても、上記と同様に皮下移植した#18254に対する腫瘍増殖抑制作用が認められた。

8種類の膵癌患者由来腫瘍組織片(#12424-8P、#12424-9P、#14244-9P、#14244-10P、#14312-4P、#15010-4P、#19015-7P及び#18269-7P)を移植したSCIDマウス(8例/群)を用いて、本剤の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積の平均がそれぞれ200〜250 mm³に達した時点から本剤5、10又は20 mg/kgがQWで4週間反復静脈内投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、本剤10 mg/kg以上が投与された#12424-8P、#12424-9P、#14244-9P、#14244-10P、#14312-4P、#15010-4P及び#19015-7Pに対して対照(生理食塩水)群と比較して、本剤群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた($P < 0.0001$ 、Fisher's LSD 検定)。

3.2 安全性薬理試験

3.2.1 中枢神経系に及ぼす影響

ラット(40例/群)に本剤30、75又は190 mg/kgがQ3Wで6回静脈内投与された。その結果、中枢神経系に対する本剤の影響は認められなかった(5.2 参照)。

3.2.2 心血管系に及ぼす影響(CTD 4.2.1.3.1)

イヌ(6例/群)に本剤9、15又は21 mg/kgが単回静脈内投与された。その結果、心拍数、血圧、心電図及び体温に対する本剤の影響は認められなかった。

3.2.3 呼吸系に及ぼす影響(CTD 4.2.1.3.1)

イヌ(6例/群)に本剤9、15又は21 mg/kgが単回静脈内投与された。その結果、呼吸数、一回換気量及び分時換気量に対する本剤の影響は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下に示す検討に基づき、本剤の非臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

3.R.1 本剤の作用機序及び有効性について

申請者は、本剤の作用機序及び膀胱癌に対する有効性について、以下のように説明している。

リポソームは貪食作用等を介して、腫瘍随伴マクロファージ等に集積することが報告されている (Cancer Res 2006; 66: 6732-40)。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、CPT-11 が細胞外に放出される (3.1.1 及び 3.1.2 参照)。放出された CPT-11 は腫瘍組織において CES1 及び CES2 により活性代謝物である SN-38 に変換され、腫瘍細胞の増殖を抑制すると考えられる (3.1.3 及び 3.1.4 参照)。

本剤は、膀胱癌患者由来腫瘍組織片に対して腫瘍増殖抑制作用を示したこと (3.1.4 参照) 等を考慮すると、膀胱癌に対する本剤の有効性は期待できると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本項では、特に記載のない限り、本剤及び CPT-11 の投与量は CPT-11 量で、CPT-11 の濃度はリポソーム封入型及び非封入型の総量で記載する。動物における本剤の PK は、マウス、ラット及びイヌにおいて検討された。また、本剤の血漿タンパク結合に関する検討は、ヒト由来の生体試料を用いて行われた。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

雄性イヌに本剤 10 mg/kg を単回静脈内投与し、リポソーム封入型 CPT-11 の血漿中濃度が検討された。本剤投与 5 分後～36 時間後の血漿中 CPT-11 に対するリポソーム封入型 CPT-11 の割合は 74.6～85.8% であった。以上より、本剤投与後の血漿中において CPT-11 は主にリポソーム封入型として存在する、と申請者は説明している。

雌雄イヌに本剤 15、30 若しくは 50 mg/kg 又は CPT-11 30 mg/kg を単回静脈内投与し、CPT-11 及び SN-38 (加水分解体) の血漿中濃度が検討された (表 7)。CPT-11 及び SN-38 の AUC_{inf} 、 $t_{1/2}$ 及び MRT は CPT-11 投与時と比較して本剤投与時で高値を示した。また、本剤投与時における CPT-11 及び SN-38 の PK パラメータに明確な性差は認められなかった。検討された用量範囲において、本剤投与時における CPT-11 の曝露量 (C_{max} 及び AUC_{inf}) は用量比を上回って増加した一方、SN-38 の曝露量は概ね用量に比例して増加した。本剤投与時における CPT-11 の曝露量が用量比を上回って増加した理由について、細網内皮系へのリポソーム封入型 CPT-11 の取込みが飽和したことに起因すると考える、と申請者は説明している。

表7 CPT-11 及び SN-38 の PK パラメータ (雌雄イヌ、単回静脈内投与)

投与製剤	投与量 (mg/kg)	測定 対象	性別	C _{max} (µg/mL)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	MRT (h)
本剤	15	CPT-11	雄	110±22.8	1,599±390	20.6±15.3	9.3±0.9
			雌	118±26.5	1,515±66.2	22.3±13.9	8.5±0.3
		SN-38	雄	0.011±0.002	0.177±0.011	12.6±5.4	18.5±7.1
			雌	0.012±0.003	0.174±0.038	10.8±4.0	14.9±4.0
	30	CPT-11	雄	294±272	3,101 ^{*1}	5.9 ^{*1}	12.7 ^{*1}
			雌	175±40.3	2,657、3,707 ^{*2}	23.1、15.6 ^{*2}	12.4、20.0 ^{*2}
		SN-38	雄	0.029±0.006	0.528±0.101	12.5±3.8	18.5±3.9
			雌	0.030±0.007	0.447±0.107	12.8±0.2	18.0±1.1
	50	CPT-11	雄	431±114	10,615±2,924	12.2±3.7	18.0±1.7
			雌	523±40.4	11,958、15,825 ^{*2}	15.0、13.6 ^{*2}	18.0、24.8 ^{*2}
		SN-38	雄	0.045±0.005	0.912±0.170	17.0±3.6	23.7±2.4
			雌	0.051±0.012	0.926±0.173	15.4±1.1	21.9±3.5
CPT-11	30	CPT-11	雄	24.3±25.4	98.6±46.6	4.5±0.5	5.9±1.5
			雌	13.5±4.22	72.9±18.2	4.1±0.9	3.7±0.6
		SN-38	雄	0.035±0.010	0.211±0.045	7.8±0.4	9.1±1.6
			雌	0.026±0.009	0.110±0.066	4.5±3.9	4.7±2.5

平均値±標準偏差 (n=1 又は 2 の場合は個別値)、n=3、*1 : n=1、*2 : n=2

4.1.2 反復投与

雌雄ラットに本剤 30、75 若しくは 190 mg/kg 又は CPT-11 75 mg/kg を Q3W で 18 週間反復静脈内投与し、CPT-11 及び SN-38 の血漿中濃度が検討された(表 8)。CPT-11 及び SN-38 の曝露量(C_{max} 及び AUC_t) は CPT-11 投与時と比較して本剤投与時で高値を示し、CPT-11 及び SN-38 の CL 及び V_{ss} は CPT-11 投与時と比較して本剤投与時で低値を示した。検討された用量範囲において、本剤投与時における CPT-11 の曝露量は概ね用量に比例して増加した一方、SN-38 の曝露量は用量に比例した増加が認められなかった。本剤投与時における SN-38 の曝露量が非線形を示した理由について、CPT-11 から SN-38 の代謝が飽和したことに起因すると考える、と申請者は説明している。本剤及び CPT-11 投与時における CPT-11 の曝露量は、第 1 日目と比較して第 106 日目で高値を示した一方、SN-38 の曝露量は第 1 日目と第 106 日目との間で同程度であった。また、本剤投与時における CPT-11 及び SN-38 の PK パラメータに明確な性差は認められなかった。

表 8 CPT-11 及び SN-38 の PK パラメータ* (雌雄ラット、18 週間反復静脈内投与)

投与日 (日)	投与製剤	投与量 (mg/kg)	測定 対象	性別	C _{max} (µg/mL)	AUC _t (µg·h/mL)	CL (mL/h/kg)	V _{ss} (mL/kg)
1	本剤	30	CPT-11	雄	681	19,615	1.52	37.6
				雌	576	14,138	2.03	43.8
			SN-38	雄	3.53	213	104	7,665
				雌	3.18	194	145	6,493
		75	CPT-11	雄	1,726	51,303	1.42	41.4
				雌	1,549	45,860	1.56	46.2
			SN-38	雄	5.86	342	65.95	17,589
				雌	3.94	294	154	15,550
		190	CPT-11	雄	4,217	116,673	1.54	47.4
				雌	3,982	114,271	1.59	45.5
			SN-38	雄	3.80	317	122	47,343
				雌	2.99	252	240	55,636
	CPT-11	75	CPT-11	雄	10.7	38.5	1,944	4,602
				雌	9.72	44.3	1,687	4,914
			SN-38	雄	2.20	14.7	5,094	19,188
				雌	1.21	5.25	14,220	65,825
106	本剤	30	CPT-11	雄	1,004	37,688	0.73	28.8
				雌	828	24,292	1.20	33.0
			SN-38	雄	3.57	292	15.9	8,145
				雌	3.04	169	—	—
		75	CPT-11	雄	2,171	90,278	0.72	35.1
				雌	2,161	70,221	0.93	41.1
			SN-38	雄	4.86	292	54.3	21,831
				雌	4.44	310	30.6	16,872
		190	CPT-11	雄	5,733	251,655	0.65	31.4
				雌	5,403	221,167	0.76	33.2
			SN-38	雄	5.07	335	—	—
				雌	4.10	320	—	—
	CPT-11	75	CPT-11	雄	21.2	82.6	908	2,396
				雌	18.5	82.9	905	2,299
			SN-38	雄	1.52	10.5	7,137	32,338
				雌	1.25	4.62	16,215	83,789

*：各測定時点の血漿中濃度の平均値 (n=3) に基づき算出、—：算出せず

4.2 分布

4.2.1 組織分布

ヒト結腸・直腸癌由来 HT-29 細胞株を皮下移植した雄性 SCID マウスに本剤又は CPT-11 40 mg/kg を単回静脈内投与し、CPT-11 及び SN-38 の組織分布が検討された。その結果、腫瘍中 CPT-11 及び SN-38 の AUC 及び MRT は、CPT-11 投与時と比較して本剤投与時で高値を示し (表 9)、検討された他の組織 (肝臓、腎臓、小腸及び大腸) においても同様の傾向が認められた。本剤投与時の肝臓における CPT-11 の AUC_{inf} (24,990 µg·h/g) は、血漿 (9,120 µg·h/mL) と比較して高値を示した一方、CPT-11 投与時において CPT-11 の AUC_{inf} が血漿と比較して高値を示した組織はなかった。本剤及び CPT-11 投与時の肝臓における SN-38 の AUC_t (それぞれ 899 及び 55.8 µg·h/g) は検討された組織の中で最も高値を示し、いずれの組織においても SN-38 の AUC_t は血漿と比較して高値を示した。本剤投与時における腫瘍中 CPT-11 及び SN-38 の MRT は、検討された他の組織と比較してそれぞれ約 3 及び 2.1 倍以上高値を示した。

表 9 腫瘍中 CPT-11 及び SN-38 の PK パラメータ*1
(雄性 SCID マウス、単回静脈内投与)

投与製剤	測定対象	AUC*2 ($\mu\text{g}\cdot\text{h/g}$)	MRT (h)
本剤	CPT-11	6,084	132
	SN-38	85.8	91.6
CPT-11	CPT-11	216	5.75
	SN-38	16.9	10.7

*1: 各測定時点の腫瘍中濃度の平均値 (n=3) に基づき算出、*2: 測定対象が CPT-11 の場合は AUC_{inf} 、SN-38 の場合は AUC_t

雄性有色ラットに ^{14}C 標識本剤又は ^{14}C 標識 CPT-11 10 mg/kg を単回静脈内投与し、定量的全身オートラジオグラフィ法により、放射能の組織分布が検討された。その結果、 ^{14}C 標識本剤及び ^{14}C 標識 CPT-11 投与時の放射能は広範な組織に分布し、血液及び血漿を含む大部分の組織において放射能濃度は投与終了時に最高値に達したが、一部の組織において放射能濃度が最高値に達するまでの時間は ^{14}C 標識 CPT-11 投与時と比較して ^{14}C 標識本剤投与時で遅延する傾向が認められた。 ^{14}C 標識本剤投与時の大部分の組織において、 ^{14}C 標識 CPT-11 投与時と比較して放射能濃度が高値を示し、 ^{14}C 標識本剤投与 72 時間後における大部分の組織で放射能が検出された一方、 ^{14}C 標識 CPT-11 投与 72 時間後における大部分の組織で放射能は定量下限値 ($0.181 \mu\text{g Eq./g}$) 未満又は検出されなかった。特に ^{14}C 標識本剤投与後の脾臓では、投与 24 時間以降の放射能濃度が検討されたすべての組織の中で最も高値を示し、投与 168 時間後の放射能濃度は投与終了時の約 50%を維持した。 ^{14}C 標識本剤投与時の血漿中放射能濃度は血液中放射能濃度と比較して高値を示した一方、 ^{14}C 標識 CPT-11 投与時の血漿中放射能濃度と血液中放射能濃度は同程度であった。また、投与 72 時間後までのぶどう膜中放射能濃度は ^{14}C 標識 CPT-11 投与時と比較して ^{14}C 標識本剤投与時で低値を示した。

4.2.2 血漿タンパク結合

ヒトの血漿と本剤 (0.026~1.0 mg/mL) を 37°C で 24 時間インキュベートし、抗 PEG 抗体を用いた親和性捕捉等により、本剤の血漿タンパク結合が検討された。その結果、本剤の血漿タンパク結合率は 0.44%未満であった。

4.3 代謝

本剤の有効成分である CPT-11 の代謝経路について、以下の内容が報告されている (Clin Cancer Res 2001; 7: 2182-94 等)。

- CPT-11 は①CES 及び②CYP3A4 により、それぞれ①SN-38 並びに②APC 及び NPC へ代謝され、NPC は CES により SN-38 へ代謝される。
- SN-38 は UGT1A により SN-38 のグルクロン酸抱合体へ代謝される。

4.4 排泄

胆管カニューレ未挿入の雌雄ラット及び胆管カニューレ挿入施術後の雄性ラットに ^{14}C 標識本剤 5 mg/kg を 90 分間かけて単回静脈内投与し、放射能の尿、糞及び胆汁中排泄率 (投与放射能に対する割合) が検討された。その結果、胆管カニューレ未挿入の雌雄ラットにおける投与 168 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率は、雄ではそれぞれ 22.9 及び 78.3%、雌ではそれぞれ 16.5 及び 83.4%であった。また、胆管カニューレ挿入施術後の雄性ラットにおける投与 96 時間後までの放射能の尿、糞及び胆汁中

排泄率は、それぞれ 27.4、17.3 及び 57.3%であった。以上より、本剤投与時の CPT-11 及び代謝物は主に胆汁を介して糞中に排泄されると考える、と申請者は説明している。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本剤の非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本項では、本剤の投与量は CPT-11 量で記載する。本剤の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験及び血液適合性試験の成績が提出された。

なお、対照として CPT-11 を含有しないリポソーム単体又は CPT-11 が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

マウス、ラット及びイヌを用いた単回静脈内投与毒性試験が実施された（表 10）。CPT-11 と比較して本剤において、急性毒性症状の発現が遅延することが示唆された。

表 10 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄 マウス (CD-1)	静脈内 (90 分点滴)	0 ^{a)} 、200、400、 800、200 ^{b)}	死亡：800（雄 5/5 例、雌 5/5 例）、400（雄 5/5 例、雌 5/5 例）、200（雄 1/5 例）、CPT-11 200（雄 1/5 例、雌 1/5 例） ≥400：衰弱、脱水、副腎のうっ血、肝臓蒼白 ≥200：活動性低下、被毛汚染、水様便、体重減少、脾臓腫大 ^{d)} 、脾臓萎縮、胸腺萎縮 CPT-11 200：活動性低下、振戦、流涙、色素涙、体重減少、肝臓腫大	200	4.2.3.1.1
雄ラット (Sprague Dawley)	静脈内	0 ^{c)} 、0 ^{a)} 、200 (Lot 1)、200 (Lot 2)、 400 (Lot 1)、400 (Lot 2)、200 ^{b)}	死亡：CPT-11 200（2/4 例） ≥200：軟便、体重減少 CPT-11 200：活動性低下、眼球突出、軟便、水様便、生殖器周囲の尿汚染、振戦、色素涙	400 超	4.2.3.1.2
雌雄ラット (Sprague Dawley)	静脈内 (90 分点滴)	0 ^{a)} 、480、720、 960、320 ^{b)}	死亡・切迫屠殺：960（雄 3/5 例、雌 2/5 例）、CPT-11 320（雄 1/5 例） 960：皮膚ツルゴール低下、副腎・腎臓・膵臓・消化管の変色 ≥480：軟便、水様便、摂餌量低値、体重減少、眼瞼下垂、被毛粗剛、身繕い消失、被毛の光沢消失、総白血球数低値、胸腺小型化、脾臓の隆起・蒼白化領域 CPT-11 320：軟便、水様便、摂餌量低値、一過性の体重減少、皮膚ツルゴール低下、消化管の変色、消化管内ゲル状物質、腎臓蒼白、下顎リンパ節暗色化領域	960	4.2.3.1.3
雌雄イヌ (ビーグル)	静脈内 (90 分点滴)	30 ^{b)} 、40 ^{b)} 、60 ^{b)} 、 e)	死亡・切迫屠殺：40（雌 1/1 例）、60（雄 1/1 例） 60：食欲不振（雄） ≥40：活動性低下、暗褐色尿（雌）、消化管毒性 ≥30：嘔吐、食欲不振（雌）、体重減少	—	4.2.3.1.4

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄イヌ (ビーグル)	静脈内 (90 分点滴)	40/50 ^{f)} 、65、100	死亡・切迫屠殺: 100 (雄 1/1 例、雌 1/1 例)、65 (雄 1/1 例、雌 1/1 例) 100: 無反応、拒食、消瘦 ≥65: 活動性低下 ≥40/50: 嘔吐、食欲不振、体重減少、消化管毒性	MTD: 50	4.2.3.1.5
雌雄イヌ (ビーグル)	静脈内 (90 分点滴)	0 ^{a)} 、15、30、50、30 ^{b)}	切迫屠殺: 50 (雄 2/3 例、雌 1/3 例)、30 (雄 1/3 例)、CPT-11 30 (雄 1/3 例) ≥30: 嘔吐、消化管毒性 ≥15: 体重減少・体重増加抑制、摂餌量低値、白血球パラメータ低値、血小板数低値、総タンパク低値、グロブリン低値、胸腺小型化 CPT-11 30: 嘔吐、活動性低下、流涎、異常呼吸、咳嗽、体重減少、摂餌量低値、白血球パラメータ低値、血小板数低値、総タンパク低値、グロブリン低値	30 (雄)、50 (雌)	4.2.3.1.6

a) リポソーム単体、b) CPT-11、c) 生理食塩水、d) 200 mg/kg 群のみで観察、e) 休薬期間設定の上で漸増投与、f) 40 mg/kg の投与後の回復期間 (14 日間) の後に 50 mg/kg を投与

5.2 反復投与毒性試験

ラット (4 及び 18 週間) 及びイヌ (4 及び 18 週間) を用いた反復静脈内投与毒性試験が実施された (表 11)。

主な所見は、CPT-11 に起因するものであり、主な標的器官は消化管上皮、血液細胞、免疫組織であった。また、振戦等の急性毒性については CPT-11 群においてのみ認められたものの、CPT-11 の血中の滞留時間の延長及び曝露の増加に伴って、CPT-11 と比較して本剤において、毒性が強く発現する傾向が認められた。なお、①ラット 18 週間反復静脈内投与毒性試験及び②イヌ 18 週間反復静脈内投与毒性試験における無毒性量 (①30 mg/kg 及び②9 mg/kg) における血漿中の CPT-11 曝露量 (C_{max} 及び AUC_t) は、それぞれ①1,003.8 µg/mL (雄)、827.7 µg/mL (雌) 及び 37,688.1 µg·h/mL (雄)、24,292.0 µg·h/mL (雌)、並びに②142 µg/mL (雄)、136 µg/mL (雌) 及び 2,344 µg·h/mL (雄)、1,748 µg·h/mL (雌) であり、臨床曝露量⁵⁾ と比較して、それぞれ①27.5 及び 24.6 倍、並びに②4.5 及び 1.8 倍であった。

⁵⁾ 331501 試験において、日本人膵癌患者に本剤 80 mg/m² を投与した際の CPT-11 の C_{max} は 30.1 µg/mL、 AUC_{inf} は 986 µg·h/mL (6.2.1.1 参照)。

表 11 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄 ラット (Sprague Dawley)	静脈内 (90 分 点滴)	4 週間 (QW) ＋ 回復 2 週間	0 ^{a)} 、65、130、 260、130 ^{b)}	死亡：260（雌 1/15 例）、CPT-11 130（雄 1/15 例、雌 1/15 例） 260：血小板高値（雌）、赤血球数低値、 ヘモグロビン濃度低値、骨髓細胞減少、腎 髄質尿管肥大 ≥130：ヘモグロビン濃度低値（雌）、前 立腺及び精嚢の小型化 ≥65：体重増加抑制、摂餌量低値、血小板 高値（雄）、白血球数低値、APTT 短縮、 無機リンの高値 ^{c)} 、胸腺・脾臓・肝臓・前 立腺重量の低値、胸腺萎縮、泡沫状組織球 の蓄積 ^{d)} 、 CPT-11 130：振戦、軟便、体重増加抑制、 赤血球数低値（雌）、ヘモグロビン濃度低 値（雌）、白血球数低値、APTT 短縮（雄）、 無機リンの高値、胸腺（雄）・脾臓（雄）・ 肝臓・前立腺重量の低値、脾臓の髄外造血 亢進 回復性：あり ^{e)}	65 未満	4.2.3.2.1
雌雄 ラット (Sprague Dawley)	静脈内 (90 分 点滴)	18 週間 (Q3W) ＋ 回復 6 週間	0 ^{a)} 、30、75、 190、75 ^{b)}	切迫屠殺 ^{f)} ：0（雄 1/30 例、雌 2/30 例）、 30（雄 1/20 例）、190（雄 1/30 例） 0：肝臓腫大、泡沫状マクロファージ 190：歯の摩耗、脾臓重量高値（雄）、胸 腺小型化（雌）、脾臓腫大（雄）、骨髓退 色（雄）、肝臓腫大、骨髓細胞減少、泡沫 状マクロファージ、肝細胞変性・壊死、精 巣上体無精子、精巣変性・萎縮 ≥75：体重低値、肝臓暗赤色巣、胸腺小型 化（雄） ≥30：体重減少・増加抑制、摂餌量低値、 脾臓髄外造血亢進 CPT-11 75：歯の摩耗、振戦、身繕い消失、 つま先歩行、流涎、ケージかじり、体重減 少・増加抑制、摂餌量低値 回復性：あり ^{g)}	30	4.2.3.2.3
雌雄 イヌ (ビーグ ル)	静脈内 (90 分 点滴)	4 週間 (QW) ＋ 回復 2 週間	0 ^{a)} 、4、8、16、 16 ^{b)}	切迫屠殺：16（雄 2/5 例） 0：皮膚赤色斑、脾臓及び肺の泡沫状組織 球 16：体重減少、白血球減少（雌）、前立腺・ 精巣・子宮・胸腺重量の低値、脾臓髄外造 血 ≥8：パイエル板萎縮 CPT-11 16：体重減少、前立腺・精巣・子 宮・胸腺重量の低値、脾臓髄外造血 回復性：あり ^{h)}	8	4.2.3.2.4

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄 イヌ (ビーグル)	静脈内 (90分 点滴)	18週間 (Q3W) ＋ 回復 6週間	0 ^{a)} 、9、15、 21、36、21 ^{b)} 、 36 ^{b)}	死亡・切迫屠殺：36 (雄 4/4 例、雌 4/4 例)、 21 (雌 1/6 例)、15 (雄 1/7 例ⁱ⁾)、CPT- 11 36 (雄 4/4 例、雌 4/4 例)、CPT-11 21 (雄 1/6 例) 0：脾臓泡沫状組織球 36：食欲低下、体重減少、円背位、労作呼 吸、横臥位、脾臓・胸腺・精巣・前立腺・ 卵巣・子宮重量低値、骨髓細胞減少、大腸 陰窩拡張、卵巣卵胞減少、精巣精上皮萎 縮・精細管変性・壊死、前立腺萎縮、精巣 上体精子数減少・無精子・単細胞壊死、副 腎皮質空胞化、睪臓腺房萎縮、唾液腺腺房 萎縮 ≥21：暗色軟便、活動性低下、削瘦、皮膚 ツルゴール低下、毛細血管再充満遅延、消 化管粘膜萎縮・うっ血・出血、子宮萎縮、 ≥15：血小板数・血小板容積比率・総白血 球数・白血球分画低値、網状赤血球低値 (雌)、赤血球数・ヘモグロビン濃度・ヘ マトクリット低値、グロブリン・総タンパ ク量低値 (雄)、胸腺小型化 (雌)、肝臓 及び脾臓髓外造血、リンパ組織萎縮・壊死 ≥9：摂餌量低値、脾臓泡沫状組織球 CPT-11 36：食欲低下、体重減少、円背位、 労作呼吸、横臥位、脾臓・胸腺・精巣・前 立腺・卵巣・子宮重量低値、骨髓細胞減少、 大腸陰窩拡張、子宮萎縮、卵巣卵胞減少、 前立腺萎縮、精巣上体単細胞壊死、副腎皮 質空胞化・出血、睪臓腺房萎縮、唾液腺腺 房萎縮 ≥CPT-11 21：暗色軟便、活動性低下、削 瘦、皮膚ツルゴール低下、毛細血管再充満 遅延、摂餌量低値、血小板数・血小板容積 比率・総白血球数・白血球分画低値、赤血 球数・ヘモグロビン濃度・ヘマトクリット 低値、グロブリン・総タンパク量低値 (雄)、消化管粘膜萎縮・うっ血・出血、 リンパ組織萎縮・壊死、精巣精上皮萎縮・ 精細管変性・壊死、精巣上体精子数減少・ 無精子、肝臓及び脾臓髓外造血 回復性：あり^{j)}	9	4.2.3.2.5

a) リボソーム単体、b) CPT-11、c) 65 mg/kg 群の雄を除く、d) リボソーム単体群においても認められた、e) 白血球数の低値 (雌)、APTT の短縮 (260 mg/kg 群) については残存、f) 190 mg/kg 群の 1 例を除き、投薬との関連性はないものと判断、g) 歯の摩耗 (190 mg/kg 群、CPT-11 群) 及び摂餌量低値 (190 mg/kg 群の雌) については残存、h) 脾臓及び肝臓の髓外造血並びに脾臓及び肺の泡沫状組織球については残存、i) 当該死亡動物は試験から除外の後に予備動物と置き換えられた、j) リンパ組織の萎縮・壊死、脾臓及び肝臓の髓外造血並びに脾臓の泡沫状組織球については残存

5.3 遺伝毒性試験

CPT-11 は遺伝毒性を有することが知られていることから、遺伝毒性試験は実施されていない。

5.4 がん原性試験

本剤は進行癌患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性試験は実施されていない。なお、CPT-11 は潜在的発がん物質と考えられている。

5.5 生殖発生毒性試験

CPT-11 については生殖発生毒性を有することが知られていることから、生殖発生毒性試験は実施されていない。

5.6 局所刺激性試験

独立した局所刺激性試験は実施されておらず、反復投与毒性試験において評価が行われた。その結果、本剤が静脈内及び血管周囲組織に対する刺激性を有する可能性は低いと判断されている。

5.7 その他の試験

5.7.1 ヒト全血及び血漿を用いた本剤の溶血及び凝集試験

健康被験者から採血した血液試料を用いた血液適合性試験が実施された（表 12）。明らかな溶血作用は認められず、軽度の凝集作用が認められた。

表 12 血液適合性試験

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
血液適合性 試験	ヒト血液	ヒト血液試料に陰性対照（0.9%塩化ナトリウム）、陽性対照（20%サポニン）、凝集陽性対照（20% Intralipid）、5%デキストロース、リポソーム単体、本剤（0.05、0.25 又は 0.5 mg/mL）を添加し、37°Cで1時間インキュベート	明らかな溶血作用は認められず、リポソーム単体と本剤 0.25 及び 0.5 mg/mL で軽度な凝集が観察された	4.2.3.7.7.1

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本剤の毒性に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本項では、特に記載のない限り、本剤の投与量及び CPT-11 の濃度は、それぞれ CPT-11 量並びにリポソーム封入型及び非封入型の総量で記載する。

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

ヒト血漿中における CPT-11、リポソーム封入型 CPT-11 及び SN-38（加水分解体）の定量は LC-MS/MS 法により行われ、定量下限値はそれぞれ 140⁶⁾、2 及び 0.6⁷⁾ ng/mL であった。

6.2 臨床薬理試験

癌患者における本剤の PK は、本剤単独投与時及び本剤/5-FU/(I-)LV 投与時について検討された。

6.2.1 国内臨床試験

6.2.1.1 国内第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1.3 : 331501 試験<2016 年 3 月～実施中 [データカットオフ日 : 2017 年 5 月 4 日] >）

⁶⁾ PEP0201 試験及び PEP0203 試験の血漿検体は、それぞれ定量下限値 2 及び 1 ng/mL の測定法で定量された。

⁷⁾ PEP0201 試験及び PEP0203 試験の血漿検体は、定量下限値 1 ng/mL の測定法で定量された。

GEM 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 85 例（PK 解析対象は 46 例）⁸⁾ を対象に、CPT-11 の PK 等を検討することを目的とした非盲検無作為化試験が実施された。用法・用量は、2 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目に本剤 80 mg/m²⁹⁾、5-FU 2,400 mg/m² 及び I-LV 200 mg/m² を静脈内投与することとされ、CPT-11、SN-38 等の血漿中濃度が検討された。

パート 1 の本剤初回投与後における CPT-11 及び SN-38 の PK パラメータは表 13 のとおりであった。

表 13 CPT-11 及び SN-38 の PK パラメータ

測定対象	C _{max} (µg/mL ^{*1})	t _{max} ^{*2} (h)	AUC _{inf} (µg·h/mL ^{*3})	t _{1/2} (h)	CL (L/h)	V _{ss} (L)
CPT-11	30.1±9.5	2.5 (1.5, 2.7)	986±1,030	23.8±16.8	0.36±0.54	5.0±2.8
SN-38	5.9±2.2	14.8 (1.4, 73.7)	466±203 ^{*4}	79.1±65.0 ^{*4}	—	—

平均値±標準偏差、n=6、*1：SN-38 では ng/mL、*2：中央値（範囲）、*3：SN-38 では ng·h/mL、*4：n=3、—：算出せず

6.2.2 海外臨床試験

6.2.2.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.2.1：PEP0201 試験<20■年■月～20■年■月>）

進行固形癌患者 11 例（PK 解析対象は 11 例）を対象に、CPT-11 の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、3 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目に本剤 60～180 mg/m² を静脈内投与することとされ、CPT-11、リポソーム封入型 CPT-11 及び SN-38 の血漿中濃度が検討された。

本剤初回投与後における CPT-11 及び SN-38 の PK パラメータは表 14 のとおりであった。また、投与 0.5～169.5 時間後の血漿中 CPT-11 に対するリポソーム封入型 CPT-11 の割合は 86%以上であった。以上より、本剤投与後の血漿中において CPT-11 は主にリポソーム封入型として存在する、と申請者は説明している。

表 14 CPT-11 及び SN-38 の PK パラメータ

用量 (mg/m ²)	測定対象	n	C _{max} (µg/mL ^{*1})	t _{max} ^{*2} (h)	AUC _{inf} (µg·h/mL ^{*3})	t _{1/2} (h)	CL (L/h/m ²)	V _{ss} (L/m ²)
60	CPT-11	1	31.8	1.5	223	28.7	0.27	3.6
	SN-38	1	2.6	3.6	38.4 ^{*4}	—	—	—
120	CPT-11	6	79.4±13.9	2.5 (1.5, 4.5)	2,963±1,947	29.5±17.2	0.059±0.037	1.8±0.77
	SN-38	6	9.2±3.5	10.5 (1.5, 73.3)	997±680 ^{*5}	75.4±43.8 ^{*5}	—	—
180	CPT-11	4	102±17.6	1.5 (1.5, 2.5)	1,963±1,035	22.3±11.5	0.12±0.07	2.0±0.34
	SN-38	4	14.3±6.2	25.5 (7.5, 25.5)	1,425±1,134	58.0±32.8	—	—

平均値±標準偏差（n=1 の場合は個別値）、*1：SN-38 では ng/mL、*2：中央値（範囲）、*3：SN-38 では ng·h/mL、*4：AUC_{169.5h}、*5：n=4、—：算出せず

6.2.2.2 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.2.2：PEP0203 試験<2006 年 3 月～2008 年 8 月>）

進行固形癌患者¹⁰⁾ 16 例（PK 解析対象は 16 例）を対象に、CPT-11 の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、3 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目に本剤 60～120 mg/m² を静脈内投与するとともに、第 1 及び 8 日目に 5-FU 2,000 mg/m² 及び LV 200 mg/m² を静脈内投与することとされ、CPT-11 及び SN-38 の血漿中濃度が検討された。

⁸⁾ パート 1 及び 2 でそれぞれ 6 及び 79 例（PK 解析対象はそれぞれ 6 及び 40 例）が対象とされた。

⁹⁾ 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では本剤の開始用量を 60 mg/m² とされた。しかしながら、CPT-11 及び SN-38 の PK パラメータが算出された全例が当該接合体を有していなかった。

¹⁰⁾ UGT1A1*6 及び UGT1A1*28 のヘテロ接合体を有する患者は 1 例登録され、本剤 100 mg/m² が投与された。なお、UGT1A1*6 又は UGT1A1*28 のホモ接合体を有する患者は登録されなかった。

本剤初回投与後における CPT-11 及び SN-38 の PK パラメータは表 15 のとおりであった。

表 15 CPT-11 及び SN-38 の PK パラメータ

用量 (mg/m ²)	測定対象	n	C _{max} (µg/mL ^{*1})	t _{max} ^{*2} (h)	AUC _{inf} (µg·h/mL ^{*3})	t _{1/2} (h)	CL (L/h/m ²)	V _{ss} (L/m ²)
60	CPT-11	3	28.9±15.8	2.7 (1.6, 2.9)	1,047±1,210	21.2±11.7	0.14±0.12	2.8±1.6
	SN-38	3	7.0±5.6	10.9 (2.7, 25.8)	1,370±1,122	184±172	—	—
80	CPT-11	6	29.2±5.2	2.1 (1.4, 2.8)	1,151±880	33.3±15.1	0.12±0.11	3.4±0.74
	SN-38	6	8.0±4.4	7.5 (1.6, 49.8)	505±165 ^{*4}	57.5±17.8 ^{*4}	—	—
100	CPT-11	5	44.1±7.6	2.8 (1.5, 10.7)	2,289±1,119	43.7±4.8	0.058±0.037	2.9±0.75
	SN-38	5	7.4±1.7	5.0 (1.9, 25.7)	832±433	73.4±18.3	—	—
120	CPT-11	2	36.5, 59.4	1.6, 2.9	864, 1,645	42.1, 66.7	0.073, 0.14	3.4, 4.5
	SN-38	2	4.5, 10.0	25.6, 49.9	305 ^{*5}	30.8 ^{*5}	—	—

平均値±標準偏差 (n=1 又は 2 の場合は個別値)、*1: SN-38 では ng/mL、*2: 中央値 (範囲)、*3: SN-38 では ng·h/mL、*4: n=5、*5: n=1、—: 算出せず

6.2.3 PPK 解析

国内臨床試験 (331501 試験) 及び海外臨床試験 (PEP0201 試験、PEP0203 試験、PEP0206 試験¹¹⁾、PIST-CRC-01 試験¹²⁾、MM-398-01-01-02 試験¹³⁾ 及び NAPOLI-1 試験) で得られた CPT-11 及び SN-38 の PK データ (401 例、CPT-11: 2,050 測定時点、SN-38: 2,034 測定時点) に基づき、非線形混合効果モデルを用いて PPK 解析が実施された (使用ソフトウェア: NONMEM Version 7.2 以上又は Phoenix NLME Version 7.0 以上)。なお、CPT-11 の PK は線形の消失過程を伴う 2-コンパートメントモデル、SN-38 の PK は 2 つの生成過程 (本剤の不純物として含まれる SN-38 が本剤から放出される経路、及び本剤から放出される CPT-11 が代謝され、SN-38 が生成する経路) を伴う 1-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析において検討された PK パラメータ及び共変量は表 16 のとおりであった。

表 16 検討された共変量

PK パラメータ	共変量
CPT-11 の CL	人種 (日本人、アジア人及び白人)、5-FU/(I-)LV の併用、製造施設、肝転移の有無、ALT、アルブミン、ビリルビン及び CrCL
CPT-11 の V _c	体表面積及び臨床試験 (NAPOLI-1 試験及び 331501 試験、並びに NAPOLI-1 試験以前の臨床試験)
SN-38 の CL	人種 (日本人、アジア人及び白人)、UGT1A1*28 のヘテロ接合体、UGT1A1*28 のホモ接合体、UGT1A1*6 の遺伝子多型、5-FU/(I-)LV の併用、製造施設、肝転移の有無、ALT、アルブミン、ビリルビン及び CrCL
SN-38 の K13	体表面積、人種 (日本人及び外国人)、CPT-11 の CL 及び V _c 、並びに製造施設
SN-38 の不純物比	製造施設及び臨床試験 (国内臨床試験及び海外臨床試験)

①CPT-11 の CL、②CPT-11 の V_c、③SN-38 の CL、④SN-38 の K13 及び⑤SN-38 の不純物比に対する有意な共変量として、それぞれ①人種、②体表面積及び臨床試験、③UGT1A1*28 のヘテロ接合体、ビリルビン及び CrCL、④体表面積、CPT-11 の CL 及び V_c、並びに⑤製造施設及び臨床試験が選択された。各共変量が CPT-11 及び SN-38 の曝露量 (AUC) に及ぼす影響は限定的であったこと等から、各共変量が CPT-11 及び SN-38 の PK に臨床上問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

11) 胃癌患者を対象とした海外第Ⅱ相試験

12) 結腸・直腸癌患者を対象とした海外第Ⅰ相試験

13) 進行固形癌患者を対象とした海外第Ⅰ相試験

6.2.4 曝露量と有効性及び安全性との関連

海外第Ⅲ相試験（NAPOLI-1 試験）の本剤/5-FU/LV 群及び国内第Ⅱ相試験（331501 試験）から得られたデータに基づき、PPK 解析（6.2.3 参照）により推定された CPT-11 及び SN-38 の曝露量と有効性及び安全性との関連が検討された。

6.2.4.1 曝露量と有効性との関連

CPT-11 及び SN-38 の曝露量 (C_{avg}) の四分位点¹⁴⁾ で本剤/5-FU/(I-)LV 群を分割し、Kaplan-Meier 法を用いて、CPT-11 及び SN-38 の各曝露量群の PFS が推定された。その結果、日本人患者及び外国人患者のいずれにおいても、CPT-11 及び SN-38 の曝露量と PFS との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.4.1 曝露量と安全性との関連

CPT-11 及び SN-38 の曝露量 (C_{max}) と Grade 3 以上の貧血、下痢及び好中球減少症の発現率との関連について、ロジスティック回帰モデルを用いて検討された。その結果、日本人患者において、CPT-11 及び SN-38 の曝露量と Grade 3 以上の貧血、下痢及び好中球減少症の発現率との間に明確な関連は認められなかった。また、外国人患者において、CPT-11 の曝露量の増加に伴い Grade 3 以上の好中球減少症の発現率が低下することが示唆された一方、CPT-11 の曝露量と Grade 3 以上の貧血及び下痢の発現率、並びに SN-38 の曝露量と Grade 3 以上の貧血、下痢及び好中球減少症の発現率との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.5 PK の国内外差

申請者は、以下の点等を考慮すると、本剤投与時の CPT-11 及び SN-38 の PK に明確な国内外差は認められないと考える旨を説明している。

- 国内第Ⅱ相試験（331501 試験、6.2.1.1 参照）及び海外第Ⅰ相試験（PEP0203 試験、6.2.2.2 参照）において、本剤 80 mg/m² を静脈内投与した際の CPT-11 及び SN-38 の PK パラメータについて、日本人と外国人との間で明確な差異は認められなかったこと。
- 本剤 80 mg/m² 静脈内投与終了時における CPT-11 及び SN-38 の血漿中濃度（平均値±標準偏差）は、国内第Ⅱ相試験（331501 試験）ではそれぞれ 20.7±7.5 µg/mL 及び 2.9±1.6 ng/mL、海外第Ⅲ相試験（NAPOLI-1 試験）ではそれぞれ 20.9±11.5 µg/mL 及び 2.4±3.3 ng/mL であり、日本人と外国人との間で明確な差異は認められなかったこと。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本剤の臨床薬理等に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

6.R.1 本剤及び CPT-11 投与時における PK の差異について

¹⁴⁾ ①CPT-11 及び②SN-38 の C_{avg} (CPT-11 では µg/mL、SN-38 では ng/mL) の四分位点で分割した各群の範囲は各試験でそれぞれ以下のとおりであった。

331501 試験：①0.248 以上 1.20 以下、1.21 以上 1.56 以下、1.57 以上 2.65 以下、及び 2.66 以上 8.51 以下

②0.586 以上 0.949 以下、0.950 以上 1.18 以下、1.19 以上 1.48 以下、及び 1.49 以上 2.85 以下

NAPOLI-1 試験：①0.00322 以上 1.99 以下、2.00 以上 3.23 以下、3.24 以上 4.96 以下、及び 4.97 以上 8.75 以下

②0.311 以上 0.701 以下、0.702 以上 0.868 以下、0.869 以上 1.11 以下、及び 1.12 以上 3.66 以下

機構は、本剤投与時と CPT-11 投与時との間における CPT-11 及び SN-38 の PK の差異について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

海外第Ⅱ相試験（PEP0206 試験）において、本剤 120 mg/m² 又は CPT-11 300 mg/m² を単独静脈内投与した際の CPT-11 及び SN-38 の PK パラメータは表 17 のとおりであった。CPT-11 投与時と比較して本剤投与時で CPT-11 及び SN-38 の AUC_{inf} が高値を示し、t_{1/2} が延長する傾向が認められた。以上の結果及び海外第Ⅰ相試験（PEP0201 試験、6.2.2.1 参照）の結果を考慮すると、本剤投与後の CPT-11 は、主にリポソーム封入型として存在することで CPT-11 投与後と比較して血漿中に長時間滞留し、リポソームから徐々に放出された CPT-11 は SN-38 へ代謝され则认为る。

表 17 CPT-11 及び SN-38 の PK パラメータ

投与製剤 (用量)	測定対象	n	C _{max} (µg/mL ^{*1})	AUC _{inf} (µg·h/mL ^{*2})	t _{1/2} (h)
本剤 (120 mg/m ²)	CPT-11	37	60.8±36.6	1,812±1,602	21.2±18.3
	SN-38	37	8.79±8.68	879±1,426	88.8±115
CPT-11 (300 mg/m ²)	CPT-11	27	4.27±1.23	26.2±9.03	7.70±4.35
	SN-38	27	44.1±28.2	440±162	22.8±10.9

平均値±標準偏差、*1：SN-38 では ng/mL、*2：SN-38 では ng·h/mL

機構は、申請者の説明を了承した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 18 に示す国内第Ⅱ相試験 1 試験、海外第Ⅰ相試験 2 試験及び海外第Ⅲ相試験 1 試験の計 4 試験が提出された。

表 18 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	331501	II	GEM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	パート1 6	2週間を1サイクルとして、本剤 80 mg/m ² 、5-FU 2,400 mg/m ² 及び I-LV 200 mg/m ² を静脈内投与	有効性 安全性 忍容性 PK
					パート2 79 ①40 ②39	①本剤/5-FU/I-LV 群： 2週間を1サイクルとして、本剤 80 mg/m ² 、5-FU 2,400 mg/m ² 及び I-LV 200 mg/m ² を静脈内投与 ②5-FU/I-LV 群： 2週間を1サイクルとして、5-FU 2,400 mg/m ² 及び I-LV 200 mg/m ² を静脈内投与	
	海外	PEP0201	I	進行固形癌患者	11	3週間を1サイクルとして、本剤 60、120 又は 180 mg/m ² を静脈内投与	安全性 忍容性 PK
		PEP0203	I	進行固形癌患者	16	3週間を1サイクルとして、第1日目に本剤 60、80、100 又は 120 mg/m ² を静脈内投与するとともに、第1及び8日目に 5-FU 2,000 mg/m ² 及び LV 200 mg/m ² を静脈内投与	安全性 忍容性 PK
	海外	NAPOLI-1	III	GEM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	417 ①117 ②151 ③149	①本剤/5-FU/LV 群： 2週間を1サイクルとして、本剤 80 mg/m ² 、5-FU 2,400 mg/m ² 及び LV 400 mg/m ² を静脈内投与 ②本剤単独群： 3週間を1サイクルとして、本剤 120 mg/m ² を静脈内投与 ③5-FU/LV 群： 6週間を1サイクルとして、第1、8、15 及び 22 日目に 5-FU 2,000 mg/m ² 及び LV 200 mg/m ² を静脈内投与	有効性 安全性

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PKに関する試験成績は、「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国内試験

7.1.1.1 国内第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1.3：331501 試験＜2016年3月～2016年12月＞）

GEMを含む化学療法後に増悪した遠隔転移を有する膵癌¹⁵⁾ 患者（目標症例数：パート1：6例、パート2：74例）を対象に、本剤/5-FU/I-LV 投与の忍容性、安全性及びPKを検討することを目的としたパート1（非盲検非対照試験）、並びに本剤/5-FU/I-LV 投与と 5-FU/I-LV 投与の有効性及び安全性を比較することを目的としたパート2（非盲検無作為化比較試験）から構成される試験が、国内16施設で実施された。

用法・用量は、それぞれ以下のとおりとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

¹⁵⁾ 組織診又は細胞診により確定された膵外分泌腺癌を有する患者が組み入れられた。

治療群	用法・用量
本剤/5-FU/l-LV 群 (パート1 及びパート2)	2週間を1サイクルとして、第1日目に①本剤 80 mg/m ² *を90分かけて静脈内投与、②l-LV 200 mg/m ² を2時間かけて静脈内投与、③5-FU 2,400 mg/m ² を46時間かけて静脈内投与
5-FU/l-LV 群 (パート2)	2週間を1サイクルとして、第1日目に①l-LV 200 mg/m ² を2時間かけて静脈内投与、②5-FU 2,400 mg/m ² を46時間かけて静脈内投与

*: 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では 60 mg/m² とされた。

本試験のパート1に登録された6例全例に治験薬が投与され、1サイクル目の安全性データを IDMC が評価し、NAPOLI-1 試験 (7.1.2.3 参照) で設定された用量の日本人患者における安全性を確認した上で、パート2の組入れを開始することとされた。パート2に登録され、無作為化された79例 (本剤/5-FU/l-LV 群: 40例、5-FU/l-LV 群: 39例) 全例が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった5-FU/l-LV 群1例を除く78例 (本剤/5-FU/l-LV 群: 40例、5-FU/l-LV 群: 38例) に、パート1の6例を加えた84例 (本剤/5-FU/l-LV 群: 46例、5-FU/l-LV 群: 38例) が安全性の解析対象とされた。

本試験のパート2における主要評価項目は、RECIST v1.1に基づく独立中央判定によるPFSとされ、53件のPFSイベントが観察された時点で解析することとされた。また、治験担当医師判定によるPFSも併せて評価することとされた。

有効性について、PFSの主要解析 (2017年5月4日データカットオフ) の結果及びKaplan-Meier 曲線は、それぞれ表19並びに図1及び2のとおりであり、独立中央判定によるPFSについて、5-FU/l-LV 群に対する本剤/5-FU/l-LV 群の統計学的に有意な延長は認められなかった。

表19 PFSの解析結果 (ITT 集団、2017年5月4日データカットオフ)

	独立中央判定		治験担当医師判定	
	本剤/5-FU/l-LV 群	5-FU/l-LV 群	本剤/5-FU/l-LV 群	5-FU/l-LV 群
例数	40	39	40	39
イベント数 (%)	31 (77.5)	28 (71.8)	32 (80.0)	35 (89.7)
中央値 [95%CI] (カ月)	1.7 [1.48, 3.61]	1.6 [1.41, 1.64]	2.7 [1.51, 5.03]	1.5 [1.41, 1.64]
ハザード比 [95%CI] *1	0.79 [0.468, 1.324]		0.60 [0.366, 0.975]	
p 値 (両側) *2	0.376*3		0.039	

*1: 非層別 Cox 比例ハザードモデル、*2: 非層別 log-rank 検定、*3: 有意水準 (両側) 0.20

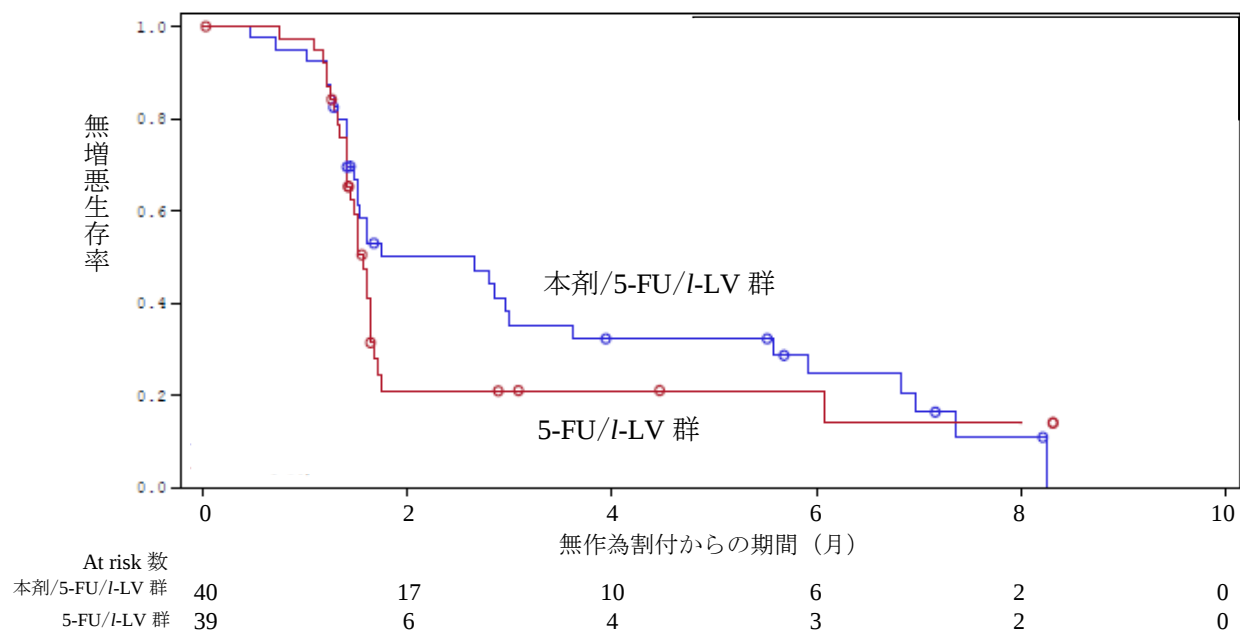


図1 PFSの解析時のKaplan-Meier曲線
(独立中央判定、ITT集団、2017年5月4日データカットオフ)

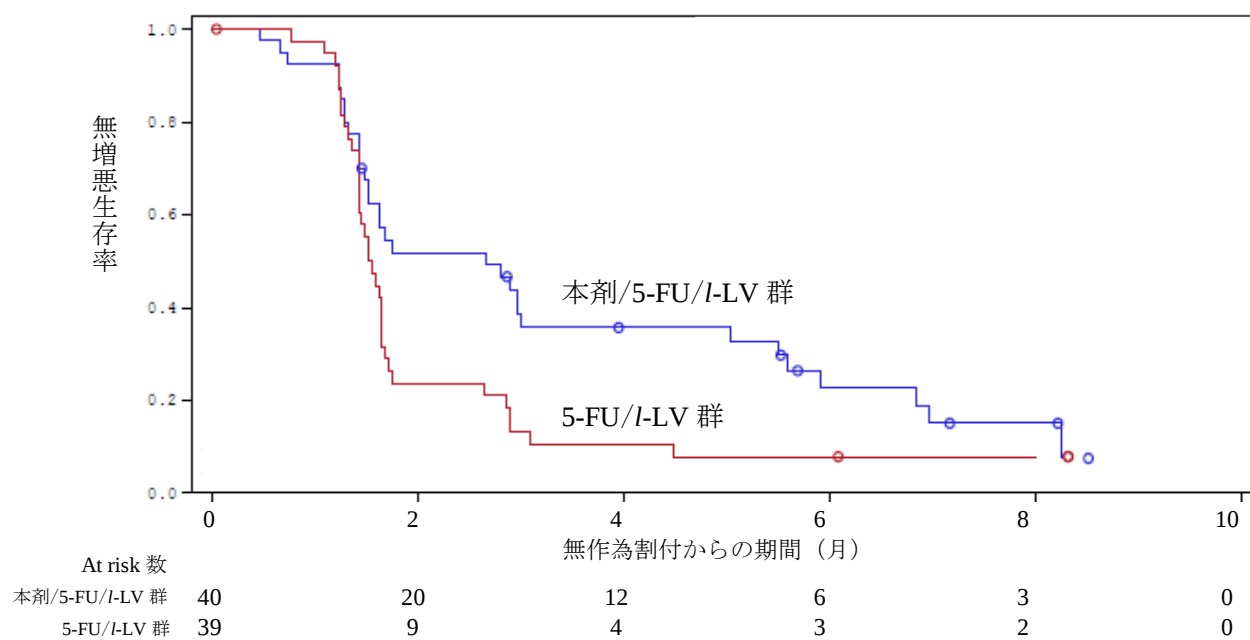


図2 PFSの解析時のKaplan-Meier曲線
(治験担当医師判定、ITT集団、2017年5月4日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、本剤/5-FU/l-LV群で3/46例(6.5%)、5-FU/l-LV群で1/38例(2.6%)に認められた。疾患進行による死亡例(本剤/5-FU/l-LV群2例、5-FU/l-LV群1例)を除く患者の死因は、本剤/5-FU/l-LV群の感染1例であり、治験薬との因果関係は否定された。

7.1.2 海外試験

7.1.2.1 海外第I相試験(CTD 5.3.3.2.1: PEP0201試験<20■年■月~20■年■月>)

進行固形癌患者（目標症例数：最大 30 例）を対象に、本剤単独投与の安全性、忍容性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 5 施設で実施された。

用法・用量は、3 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目に本剤 60、120 又は 180 mg/m² を 90 分かけて静脈内投与することとされ、最大 6 サイクル又は疾患進行若しくは治験中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録された 11 例（60 mg/m² コホート：1 例、120 mg/m² コホート：6 例、180 mg/m² コホート：4 例）全例に本剤が投与され、安全性の解析対象とされた。

本剤投与開始後 21 日目までが DLT 評価期間とされた。本剤 60 及び 120 mg/m² の各用量が投与された最初の 1 例において DLT が認められなかったが、180 mg/m² コホート 2/4 例（Grade 3 の発熱性好中球減少症/下痢及び Grade 4 の白血球減少症/好中球減少症各 1 例）において DLT が認められたため、120 mg/m² コホートに 5 例が追加で登録された。その結果、120 mg/m² コホート 1/6 例（Grade 3 の感染）において DLT が認められたため、Q3W で単独投与したときの本剤の MTD は 120 mg/m² と決定された。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、5/11 例（45.5%）に認められた。死亡に至った有害事象を発現した患者の死因は、180 mg/m² コホートで下痢/発熱性好中球減少症/感染/白血球減少症/好中球減少症/直腸出血 1 例であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.1.2.2 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.2.2：PEP0203 試験＜2006 年 3 月～2008 年 8 月＞）

進行固形癌患者（目標症例数：12～21 例）を対象に、本剤/5-FU/LV 投与の安全性、忍容性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 5 施設で実施された。

用法・用量は、3 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目に本剤 60、80、100 又は 120 mg/m² を 90 分かけて静脈内投与するとともに、第 1 及び 8 日目に 5-FU 2,000 mg/m² 及び LV 200 mg/m² を 24 時間かけて静脈内投与することとされ、最大 6 サイクル又は疾患進行若しくは治験中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録された 16 例（60 mg/m² コホート：3 例、80 mg/m² コホート：6 例、100 mg/m² コホート：5 例、120 mg/m² コホート：2 例）全例に治験薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

本剤投与開始後 21 日目までが DLT 評価期間とされた。本剤 60、80 及び 100 mg/m² の各用量が投与された最初の 3 例において DLT が認められず、120 mg/m² まで漸増した。120 mg/m² コホートに登録された最初の 2 例において DLT（表 20）が認められたため、100 mg/m² コホートに 2 例が追加で登録された。その結果、100 mg/m² コホートに追加された 2 例のいずれにも DLT が認められ（表 20）、結果として 100 mg/m² コホートで DLT は 2/5 例に認められた。本剤の用量をさらに減量し、80 mg/m² コホートに 3 例が追加で登録され、本剤が投与された結果、DLT は認められなかったため、3 週間を 1 サイクルとして 5-FU/LV の 24 時間静脈内投与との併用で投与したときの本剤の MTD は 80 mg/m² と決定された。

表 20 DLT が認められた患者における本剤の用量と DLT の概要

年齢	性別	本剤の用量 (mg/m ²)	DLT の概要
5■	男	120	Grade 3 の低リン酸血症、下痢及び感染 Grade 4 の好中球減少症
5■	女	120	Grade 3 の下痢、白血球減少症及び好中球減少症
4■	女	100	Grade 3 の倦怠感、貧血、血圧低下、白血球減少症、好中球減少症、出血、感染、 腹部膨満及び創合併症 Grade 4 の低ナトリウム血症
4■	女	100	Grade 3 の食欲不振、下痢、腹痛、胃閉塞、発熱性好中球減少症、貧血及び感染 Grade 4 の白血球減少症及び好中球減少症

安全性について、本剤投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、2/16 例 (12.5%) に認められた。いずれも疾患進行による死亡であり、治験薬との因果関係は否定された。

7.1.2.3 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : NAPOLI-1 試験<2012 年 1 月～2014 年 2 月>)

GEM を含む化学療法後に増悪した遠隔転移を有する肺癌¹⁵⁾ 患者 (目標症例数 : 405 例¹⁶⁾) を対象に、本剤/5-FU/LV 投与又は本剤単独投与と、5-FU/LV 投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外 76 施設で実施された。本試験は、試験開始時点では本剤単独群と 5-FU/LV 群からなる 2 群試験であったが、PEPCOL 試験¹⁷⁾ における本剤/5-FU/LV 投与の安全性に関する結果を踏まえ、本剤/5-FU/LV 群を加えた 3 群試験に変更された (治験実施計画書改訂 2.1 版 (20■年■月■日付け))。

用法・用量は、それぞれ以下のとおりとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

治療群	用法・用量
本剤/5-FU/LV 群	2 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目に①本剤 80 mg/m ² *1 を 90 分かけて静脈内投与、②LV 400 mg/m ² を 30 分かけて静脈内投与、③5-FU 2,400 mg/m ² を 46 時間かけて静脈内投与
本剤単独群	3 週間を 1 サイクルとして、本剤 120 mg/m ² *2 を 90 分かけて静脈内投与
5-FU/LV 群	6 週間を 1 サイクルとして、第 1、8、15 及び 22 日目に①LV 200 mg/m ² を 30 分かけて静脈内投与、②5-FU 2,000 mg/m ² を 24 時間かけて静脈内投与

*1 : UGT1A1*28 のホモ接合体を有する患者では 60 mg/m² とすることとされた。1 サイクル目に治験薬に関連する有害事象が発現しなかった場合には、2 サイクル目以降は 80 mg/m² まで増量可能とされた、*2 : UGT1A1*28 のホモ接合体を有する患者では 80 mg/m² とすることとされた。1 サイクル目に治験薬に関連する有害事象が発現しなかった場合には、2 サイクル目以降は 20 mg/m² ずつ最大 120 mg/m² まで増量可能とされた。

本試験に登録され、無作為化された 417 例 (本剤/5-FU/LV 群 : 117 例、本剤単剤群 : 151 例、5-FU/LV 群 : 149 例) 全例が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった 19 例 (本剤/5-FU/LV 群 : 2 例、本剤単剤群 : 3 例、5-FU/LV 群 : 14 例) を除く 398 例 (本剤/5-FU/LV 群 : 117 例¹⁸⁾、本剤単剤群 : 147 例、5-FU/LV 群 : 134 例) が安全性の解析対象とされた。

¹⁶⁾ 試験開始時には 270 例と設定されていたものの、本剤/5-FU/LV 群が追加されたことに伴い、405 例に変更された (治験実施計画書改訂 2.1 版 (20■年■月■日付け))。

¹⁷⁾ オキサリプラチンを含む化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象として、二次治療としての本剤/5-FU/LV 投与と CPT-11/5-FU/LV 投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第Ⅱ相試験 (Cancer Med 2016; 5: 676-83)。

¹⁸⁾ 本剤単剤群に割り付けられたものの本剤/5-FU/LV を投与された 1 例、及び 5-FU/LV 群に割り付けられたものの本剤/5-FU/LV を投与された 1 例は本剤/5-FU/LV 群として取り扱われた。

本試験の主要評価項目は OS とされ、試験開始時点では、5-FU/LV 群に対する本剤単独群の優越性を検証することを目的として、220 件の OS イベントが観察された時点で解析することとされていた。その後、本剤/5-FU/LV 群を含む 3 群試験に変更され、5-FU/LV 群に対する本剤/5-FU/LV 群の優越性を検証する目的が追加されたことに伴い、305 件の OS イベントが観察された時点で解析する計画に変更された。なお、5-FU/LV 群に割り付けられた 149 例のうち、3 群試験に試験デザインが変更された以降に無作為化された 119 例が、本剤/5-FU/LV 群に対する対照群とされた。

本試験の主要評価項目に対する検定において、複数の群間比較を設定することに伴う多重性の調整については、試験あたりの第一種過誤確率 (family-wise α rate) が両側 0.05 になるよう、Bonferroni-Holm 法を用いて有意水準を調整することとされた。

有効性について、OS の主要解析 (2014 年 2 月 14 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 21 並びに図 3 及び 4 のとおりであり、5-FU/LV 群に対する本剤/5-FU/LV 群の優越性が検証された。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。

表 21 OS の主要解析結果 (ITT 集団、2014 年 2 月 14 日データカットオフ)

	本剤/5-FU/LV 群	5-FU/LV 群	本剤単独群	5-FU/LV 群
例数	117	119	151	149
イベント数 (%)	75 (64.1)	80 (67.2)	129 (85.4)	109 (73.2)
中央値 [95%CI] (カ月)	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 [95%CI] *1	0.67 [0.49, 0.92]		0.99 [0.77, 1.28]	
p 値 (両側) *2	0.0122*3		0.9416*4	

*1: 非層別 Cox 比例ハザードモデル、*2: 非層別 log-rank 検定、*3: 有意水準 (両側) 0.025、*4: 有意水準 (両側) 0.05

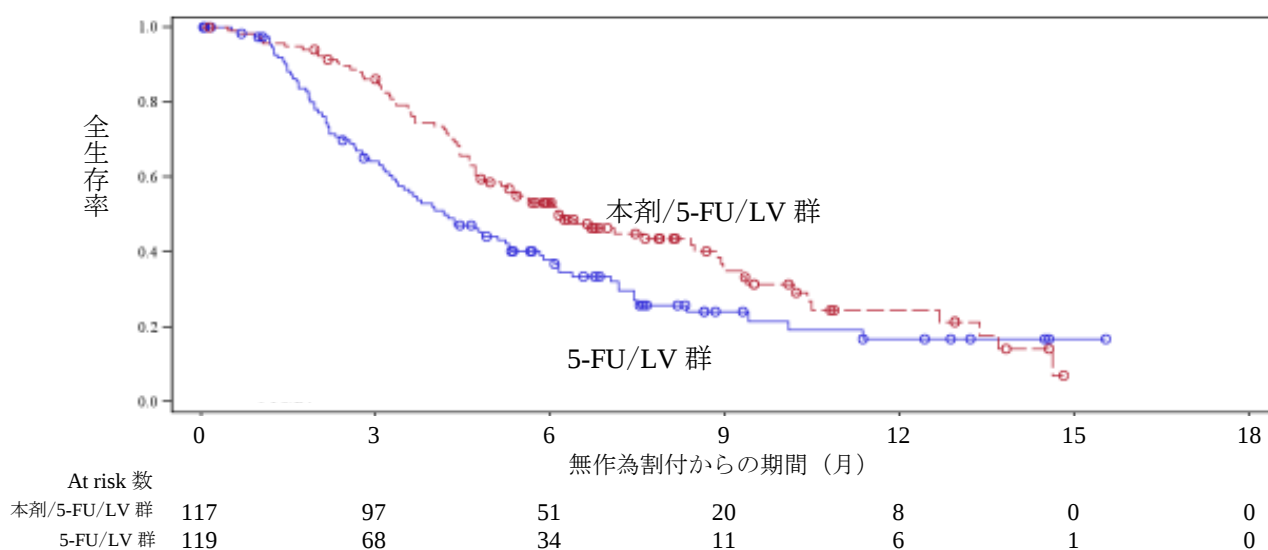


図 3 OS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線
(ITT 集団、本剤/5-FU/LV 群と 5-FU/LV 群の比較、2014 年 2 月 14 日データカットオフ)

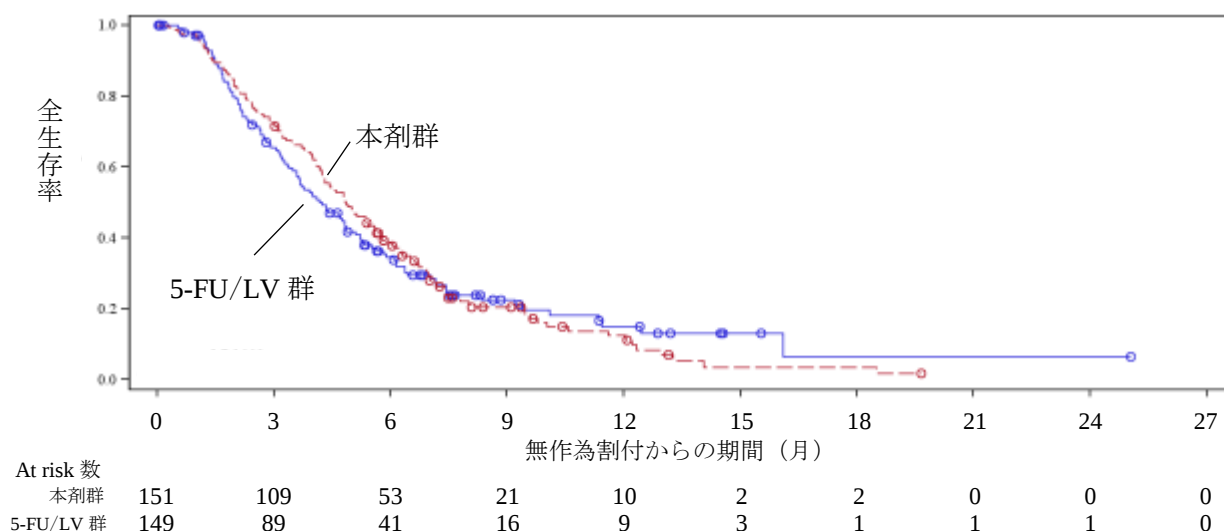


図4 OSの主要解析時のKaplan-Meier曲線
(ITT集団、本剤単独群と5-FU/LV群の比較、2014年2月14日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、本剤/5-FU/LV群で8/117例(6.8%)、本剤単独群で22/147例(15.0%)、5-FU/LV群で17/134例(12.7%)に認められた。疾患進行による死亡例(本剤/5-FU/LV群5例、本剤単独群11例、5-FU/LV群14例)を除く患者の死因は、本剤/5-FU/LV群では呼吸困難、敗血症性ショック及び死因不明各1例、本剤単独群では死因不明2例、脳血管発作、感染性腹膜炎、肝膿瘍、胃腸出血、播種性血管内凝固、敗血症性ショック、化膿性胆管炎、呼吸不全及び感染性小腸結腸炎各1例、5-FU/LV群では肝不全、脳血管発作及び肺水腫各1例であった。このうち、本剤/5-FU/LV群の敗血症性ショック1例、本剤単独群の播種性血管内凝固、敗血症性ショック及び感染性小腸結腸炎各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本剤の有効性及び安全性を評価する上で重要な臨床試験は、GEM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(NAPOLI-1試験)であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

また、日本人患者における本剤の有効性及び安全性については、NAPOLI-1試験と同様の患者を対象とした国内第Ⅱ相試験(331501試験)を中心に評価する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、GEM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、本剤/5-FU/(I-)LV投与の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対照群の設定について

申請者は、①NAPOLI-1試験及び②331501試験のパート2における対照群として、①5-FU/LV投与及び②5-FU/I-LVを設定した理由について、それぞれ以下のように説明している。

① NAPOLI-1試験：

下記の理由等から、NAPOLI-1試験の対照群として5-FU/LV投与を設定した。

- NAPOLI-1 試験の計画時点において、GEM 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する標準的な治療はなかったものの、NCCN ガイドライン（膵癌）（v.1.2012）等において、当該患者に対して 5-FU を含む化学療法が治療選択肢として記載されていたこと。
- NAPOLI-1 試験の計画時点において、同様の患者を対象として、5-FU、LV 及びオキサリプラチンの併用投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした海外第Ⅲ相試験（CONKO-003 試験）が実施中であり、当該試験において 5-FU/LV 投与が対照群として設定されていたこと（J Clin Oncol 2014; 32: 2423-29）。

また、対照群における 5-FU/LV 投与の用法・用量については、試験計画時点において確立された用法・用量がなかったことを踏まえ、CONKO-003 試験と同じ用法・用量を採用した。

なお、本剤/5-FU/LV 群と 5-FU/LV 群との間で 5-FU 及び LV の用法・用量が異なるものの、下記の理由等を考慮すると、5-FU 及び LV の用法・用量の差異が本剤の有効性の評価に与える影響は限定的であり、NAPOLI-1 試験で認められた OS の延長は、5-FU 及び LV の用法・用量の差異によるものではなく、本剤によるものと考ええる。

- 6 週間あたりの 5-FU の実投与量は、本剤/5-FU/LV 群で 5,065 mg/m²、5-FU/LV 群で 6,718 mg/m² であり、5-FU の用量強度は、本剤/5-FU/LV 群と比較して 5-FU/LV 群の方が高かったこと。
- NAPOLI-1 試験等の PK パラメータを用いたシミュレーションの結果から、NAPOLI-1 試験における本剤/5-FU/LV 群の 5-FU の 6 週間の平均 AUC は 5-FU/LV 群の平均 AUC の 90%であり、本剤/5-FU/LV 群と比較して 5-FU/LV 群で高いと推測されたこと。

② 331501 試験のパート 2 :

331501 試験のパート 2 は、NAPOLI-1 試験の試験成績と比較することで、日本人における本剤の有効性及び安全性を検討することを目的としたことから、NAPOLI-1 試験と同様の試験デザインとすることが重要と考えた。なお、本邦では LV が未承認であり、I 体のみを有効成分として含有する I-LV 製剤が使用されていることから、331501 試験の対照群として 5-FU/I-LV 投与を設定した上で、5-FU/I-LV 投与の用法・用量は、本剤の有効性を適切に評価するため、本剤/5-FU/I-LV 群の 5-FU 及び I-LV と同一とし、また、I-LV の用量は、NAPOLI-1 試験の本剤/5-FU/LV 群で用いた LV 400 mg/m² と同力価である 200 mg/m² とした。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、NAPOLI-1 試験及び 331501 試験のパート 2 における主要評価項目の適切性について、以下のよう説明している。

遠隔転移を有する膵癌患者に対する治療は延命を期待して施行されるものであること、また、当該患者において PFS を延長することは、疾患進行までの期間を延長し、疾患進行に伴う臨床症状の出現までの期間を遅らせること等が期待でき、臨床的意義があると考えられることから、NAPOLI-1 試験及び 331501 試験のパート 2 の主要評価項目としてそれぞれ OS 及び PFS を設定したことは、試験の位置付けも踏まえると適切であったと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.3 有効性の評価結果について

NAPOLI-1 試験において、主要評価項目とされた OS について、5-FU/LV 群に対する本剤/5-FU/LV 群の優越性が検証された（7.1.2.3 参照）。

申請者は、日本人の GEM 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おける本剤/5-FU/LV 投与の有効性について、以下のように説明している。

331501 試験のパート 2 において、主要評価項目とされた PFS について、独立中央判定による PFS では、統計学的に有意な延長は示されなかったものの、5-FU/LV 群と比較して本剤/5-FU/LV 群で延長する傾向が認められた。また、治験担当医師判定による PFS においても同様に、本剤/5-FU/LV 群で PFS が延長する傾向が認められた（7.1.1.1 参照）。

また、331501 試験のパート 2 において、副次評価項目の一つとされた RECIST ver1.1 に基づく奏効率の結果は表 22 のとおりであり、本剤/5-FU/LV 群において奏効が認められた。

**表 22 331501 試験のパート 2：最良総合効果及び奏効率
(RECIST ver.1.1、独立中央判定、ITT 集団、2017 年 5 月 4 日データカットオフ)**

最良総合効果*1	例数 (%)	
	本剤/5-FU/LV 群 40 例	5-FU/LV 群 39 例
CR	2 (5.0)	0
PR	5 (12.5)	0
SD	14 (35.0)	10 (25.6)
PD	19 (47.5)	27 (69.2)
Non CR/PD	0	0
NE	0	2 (5.1)
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI] (%))	7 (17.5 [5.72, 29.28])	0 (0.0 [0.00, 0.00])
p 値 (両側) *2	0.012	

*1：CR 及び PR は未確定、*2：Fisher の直接確率検定

一方、副次評価項目の一つとされた OS の解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 23 及び図 5 のとおりであった。

表 23 331501 試験のパート 2：OS の解析結果 (ITT 集団、2017 年 5 月 4 日データカットオフ)

	本剤/5-FU/LV 群	5-FU/LV 群
例数	40	39
イベント数 (%)	24 (60.0)	23 (59.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	6.3 [5.22, -]	- [6.05, -]
ハザード比 [95%CI] *1	1.67 [0.88, 3.16]	
p 値 (両側) *2	0.110	

-：推定不可、*1：Cox 比例ハザードモデル、*2：log-rank 検定

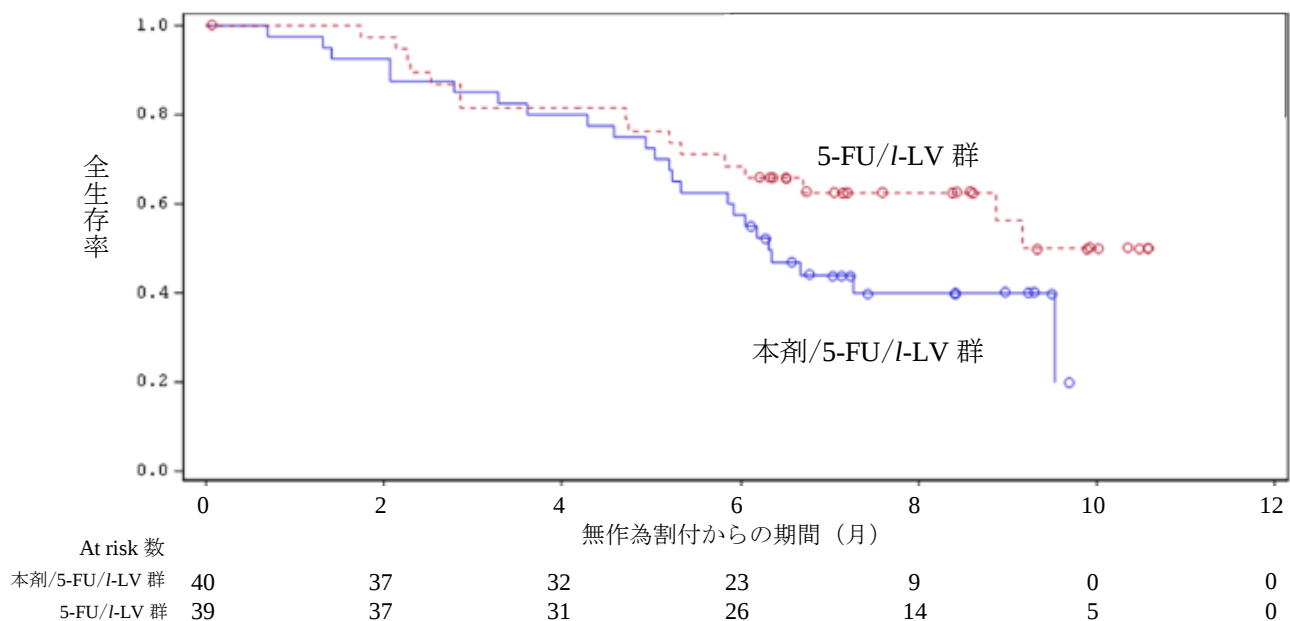


図5 331501 試験のパート2：OSの解析時のKaplan-Meier 曲線
(ITT 集団、2017 年 5 月 4 日データカットオフ)

申請者は、上記のような OS の結果が得られた理由について、明確に結論付けることは困難ではあるが、治療群間での下記の患者背景因子の差異等が影響したと考える旨を説明している。

- 初回診断時に遠隔転移を有した患者の割合：
本剤/5-FU/I-LV 群 77.5% (31/40 例)、5-FU/I-LV 群 51.3% (20/39 例)
- 登録時に肝臓又は肺に遠隔転移を有した患者の割合：
肝臓：本剤/5-FU/I-LV 群 62.5% (25/40 例)、5-FU/I-LV 群 51.3% (20/39 例)
肺：本剤/5-FU/I-LV 群 25.0% (10/40 例)、5-FU/I-LV 群で 17.9% (7/39 例))
- 治験薬投与終了後の後治療として GEM を含む化学療法又は FOLFIRINOX 療法を受けた患者の割合：
本剤/5-FU/I-LV 群 25.0% (10/40 例)、5-FU/I-LV 群 59.0% (23/39 例))
なお、後治療の開始日で打ち切りとした OS の感度分析では、5-FU/I-LV 群と比較して本剤/5-FU/I-LV 群で明らかに短縮する傾向は認められなかった (ハザード比 [95%CI] : 1.11 [0.494, 2.488])。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

331501 試験のパート2における OS の解析結果について、患者背景因子や後治療の不均衡が影響した可能性がある旨の申請者の説明については一定の理解は可能であるものの、患者背景因子の不均衡が OS に及ぼした影響の程度は不明であり、また、後治療の影響を考慮した解析結果について、後治療を打ち切りと扱うことによりバイアスを生じることが懸念されることから、331501 試験のパート2における OS の結果に基づき、本剤/5-FU/I-LV 投与が OS に及ぼす影響について考察することには限界がある。

ただし、検証的試験として実施された NAPOLI-1 試験において、5-FU/LV 群と比較して本剤/5-FU/LV 群で OS の優越性が検証されていること (7.1.2.3 参照) に加えて、下記の点等も考慮すると、日本人患者においても本剤/5-FU/I-LV 投与の有効性が期待できると判断した。

- 331501 試験のパート2において、主要評価項目とされた PFS について、本剤/5-FU/I-LV 群で延長傾向が認められ (7.1.1.1 参照)、また、副次評価項目とされた奏効率について、5-FU/I-LV 群では奏

効が認められなかった一方、本剤/5-FU/I-LV 群で 17.5% (7/40 例) であったこと。

- 本剤/5-FU/(I-)LV 投与時における CPT-11 及び SN-38 の PK に、明確な国内外差は認められていないこと (6.2.5 参照)。
- GEM を含む化学療法後に増悪した遠隔転移を有する膵癌の診断及び治療体系に、明確な国内外差は認められていないこと。

7.R.3 安全性について (有害事象については、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照)

機構は、以下に示す検討の結果、GEM 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本剤投与時に注意を要する有害事象は、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・狭心症及び心室性期外収縮であり、本剤の使用にあたってはこれらの有害事象の発現に注意する必要があると考える。

また、機構は、本剤の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本剤及び併用する抗悪性腫瘍剤の休薬等の適切な対応がなされる場合には、本剤/5-FU/I-LV 投与は忍容可能であると判断した。

7.R.3.1 本剤の安全性プロファイル及び国内外差について

申請者は、NAPOLI-1 試験及び 331501 試験において認められた安全性情報を基に、本剤/5-FU/(I-)LV 投与の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

NAPOLI-1 試験及び 331501 試験における安全性の概要は、表 24 のとおりであった。

表 24 安全性の概要 (NAPOLI-1 試験及び 331501 試験)

	例数 (%)			
	NAPOLI-1 試験		331501 試験	
	本剤/5-FU/LV 群 117 例	5-FU/LV 群 134 例	本剤/5-FU/I-LV 群 46 例	5-FU/I-LV 群 38 例
全有害事象	116 (99.1)	132 (98.5)	46 (100)	33 (86.8)
Grade 3 以上の有害事象	90 (76.9)	75 (56.0)	36 (78.3)	14 (36.8)
死亡に至った有害事象	2 (1.7)	10 (7.5)	4 (8.7)	2 (5.3)
重篤な有害事象	56 (47.9)	60 (44.8)	22 (47.8)	9 (23.7)
投与中止に至った有害事象 ^{*1}	13 (11.1)	10 (7.5)	10 (21.7)	0
休薬に至った有害事象 ^{*1}	72 (61.5)	43 (32.1)	32 (69.6)	11 (28.9)
減量に至った有害事象 ^{*2}	39 (33.3)	5 (3.7)	23 (50.0)	3 (7.9)

1: NAPOLI-1 試験及び 331501 試験において、本剤又は 5-FU/(I-)LV のいずれか一方のみを休薬又は中止することは不可とされた、*2: 本剤及び 5-FU が減量可能とされたものの、有害事象によりいずれの薬剤が減量されたのかは情報収集されなかった

NAPOLI-1 試験において、5-FU/LV 群と比較して本剤/5-FU/LV 群で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、下痢 (本剤/5-FU/LV 群: 69 例 (59.0%)、5-FU/LV 群: 35 例 (26.1%)、以下、同順)、悪心 (60 例 (51.3%)、46 例 (34.3%))、嘔吐 (61 例 (52.1%)、35 例 (26.1%))、食欲減退 (52 例 (44.4%)、43 例 (32.1%))、疲労 (47 例 (40.2%)、37 例 (27.6%))、貧血 (44 例 (37.6%)、31 例 (23.1%))、発熱 (27 例 (23.1%)、15 例 (11.2%))、好中球減少症 (27 例 (23.1%)、4 例 (3.0%))、体重減少 (20 例 (17.1%)、9 例 (6.7%))、好中球数減少 (17 例 (14.5%)、2 例 (1.5%)) 及び白血球数減少 (17 例 (14.5%)、2 例 (1.5%)) であった。同様に、発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上

の有害事象は、好中球減少症（17 例（14.5%）、1 例（0.7%））及び疲労（16 例（13.7%）、5 例（3.7%））、発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象は、嘔吐（11 例（9.4%）、2 例（1.5%））、発現率が 5%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、好中球減少症（17 例（14.5%）、3 例（2.2%））、白血球数減少（14 例（12.0%）、1 例（0.7%））、好中球数減少（11 例（9.4%）、2 例（1.5%））、倦怠感（8 例（6.8%）、1 例（0.7%））及び白血球減少症（7 例（6.0%）、1 例（0.7%））、発現率が 5%以上高かった治験薬の減量に至った有害事象は、好中球減少症（10 例（8.5%）、0 例）、好中球数減少（8 例（6.8%）、0 例）、下痢（7 例（6.0%）、0 例）及び白血球数減少（6 例（5.1%）、0 例）であった。発現率が 5%以上高かった死亡に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

331501 試験において、5-FU/*l*-LV 群と比較して本剤/5-FU/*l*-LV 群で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、悪心（本剤/5-FU/*l*-LV 群：36 例（78.3%）、5-FU/*l*-LV 群：12 例（31.6%）、以下、同順）、好中球数減少（29 例（63.0%）、3 例（7.9%））、食欲減退（28 例（60.9%）、15 例（39.5%））、白血球数減少（28 例（60.9%）、4 例（10.5%））、下痢（27 例（58.7%）、3 例（7.9%））、発熱（12 例（26.1%）、2 例（5.3%））、貧血（10 例（21.7%）、1 例（2.6%））、味覚異常（10 例（21.7%）、0 例）、口内炎（9 例（19.6%）、2 例（5.3%））、ALT 増加（6 例（13.0%）、0 例）及び好中球減少症（5 例（10.9%）、0 例）であった。同様に、発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少（17 例（37.0%）、1 例（2.6%））、白血球数減少（9 例（19.6%）、0 例）及び下痢（8 例（17.4%）、1 例（2.6%））、発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象は、発熱（3 例（6.5%）、0 例）、発現率が 5%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、白血球数減少（21 例（45.7%）、2 例（5.3%））、好中球数減少（20 例（43.5%）、1 例（2.6%））、下痢（5 例（10.9%）、0 例）及び好中球減少症（4 例（8.7%）、0 例）、発現率が 5%以上高かった治験薬の減量に至った有害事象は、好中球数減少（11 例（23.9%）、0 例）、下痢（8 例（17.4%）、1 例（2.6%））、白血球数減少（7 例（15.2%）、0 例）及び好中球減少症（3 例（6.5%）、0 例）であった。発現率が 5%以上高かった死亡に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

また、申請者は、NAPOLI-1 試験及び 331501 試験の本剤/5-FU/(*l*-)LV 群の成績を基に、本剤の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、悪心（日本人患者：36 例（78.3%）、外国人患者：60 例（51.3%）、以下、同順）、好中球数減少（29 例（63.0%）、17 例（14.5%））、白血球数減少（28 例（60.9%）、17 例（14.5%））、食欲減退（28 例（60.9%）、52 例（44.4%））、倦怠感（13 例（28.3%）、4 例（3.4%））、味覚異常（10 例（21.7%）、4 例（3.4%））及び膀胱癌（5 例（10.9%）、0 例）であった。同様に、発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少（17 例（37.0%）、12 例（10.3%））、白血球数減少（9 例（19.6%）、9 例（7.7%））及び膀胱癌（5 例（10.9%）、0 例）、発現率が 5%以上高かった死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は、膀胱癌（3 例（6.5%）、0 例）、発現率が 5%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、白血球数減少（21 例（45.7%）、14 例（12.0%））及び好中球数減少（20 例（43.5%）、11 例（9.4%））、発現率が 5%以上高かった治験薬の減量に至った有害事象は、好中球数減少（11 例（23.9%）、8 例（6.8%））、下痢（8 例（17.4%）、7 例（6.0%））及び白血球数減少（7 例（15.2%）、6 例（5.1%））であった。発現率が 5%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

NAPOLI-1 試験及び 331501 試験において、5-FU/(I-)LV 群と比較して本剤/5-FU/(I-)LV 群で発現率が高かった有害事象は、本剤/5-FU/(I-)LV 投与により発現する事象として特に注意が必要であり、当該事象の発現状況については、添付文書等を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

また、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった好中球数減少、白血球数減少等の有害事象については注意が必要と考えるものの、いずれも既承認の CPT-11 製剤の既知の有害事象であること、外国人患者と比較して日本人患者において死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率が高い傾向は認められなかったこと等を考慮すると、日本人患者において本剤/5-FU/(I-)LV 投与は忍容可能と判断した。

7.R.3.2 既承認の CPT-11 製剤との安全性プロファイルの差異について

申請者は、本剤と既承認の CPT-11 製剤との間における安全性プロファイルの差異について、以下のよう説明している。

膵癌患者を対象として、本剤/5-FU/LV 投与と CPT-11/5-FU/LV 投与の安全性を比較した臨床試験成績は得られていないものの、GEM を含む化学療法後に増悪した治癒切除不能な膵癌患者の二次治療として、CPT-11/5-FU/LV 投与の有効性及び安全性を検討した海外第Ⅱ相試験において、Grade 3 以上の好中球減少症及び下痢の発現率は、それぞれ 20.0% (10/49 例) 及び 12.0% (6/49 例) であり (Cancer Chemoter Pharmacol 2012; 69: 1641-5)、NAPOLI-1 試験及び 331501 試験における本剤/5-FU/(I-)LV 群における有害事象の発現状況と明確な差異は認められなかった。

また、オキサリプラチンを含む化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象として、二次治療としての本剤/5-FU/LV 投与と CPT-11/5-FU/LV 投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第Ⅱ相試験 (PEPCOL 試験) における主な有害事象は表 25 のとおりであり、本剤/5-FU/LV 投与と CPT-11/5-FU/LV 投与との間で有害事象の発現状況に明確な差異は認められなかった。

表 25 本剤/5-FU/I-LV と CPT-11/5-FU/I-LV の主な有害事象の比較 (PEPCOL 試験)

	例数 (%)			
	本剤/5-FU/LV 群 28 例		CPT-11/5-FU/LV 群 27 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
下痢	21 (75.0)	6 (21.4)	24 (88.9)	9 (33.3)
悪心	22 (78.6)	1 (3.6)	20 (74.1)	2 (7.4)
嘔吐	15 (53.6)	1 (3.6)	9 (33.3)	1 (3.7)
発熱性好中球減少症	0	0	0	0
好中球減少症	13 (46.4)	3 (10.7)	18 (66.7)	8 (29.6)
血小板減少症	8 (28.6)	0	9 (33.3)	0
貧血	22 (78.6)	0	24 (88.9)	1 (3.7)

以上より、本剤と既承認の CPT-11 製剤との間で安全性プロファイルに明確な差異はないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、日本人患者における本剤の投与経験が限られていること、本剤 (リポソーム封入型) と既承認の CPT-11 (リポソーム非封入型) との間で PK に差異が認められたこと (6.R.1 参照) 等を踏まえ、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

機構は、以下の項では、NAPOLI-1 試験及び 331501 試験における安全性の結果を基に、5-FU/(I-)LV 群と比較して本剤/5-FU/(I-)LV 群で発現率の高かった有害事象、並びに既承認の CPT-11 製剤において注意が必要とされている有害事象に着目して検討を行った。

7.R.3.3 骨髄抑制

申請者は、本剤投与による骨髄抑制について、以下のように説明している。

骨髄抑制として、MedDRA SMQ の「造血障害による血球減少症（狭域）」に該当する事象を集計した。

NAPOLI-1 試験及び 331501 試験における骨髄抑制の発現状況は表 26 のとおりであった。

表 26 骨髄抑制の発現状況 (NAPOLI-1 試験及び 331501 試験)

PT (MedDRA ver.22.0)	例数 (%)							
	NAPOLI-1 試験				331501 試験			
	本剤/5-FU/LV 群 117 例		5-FU/LV 群 134 例		本剤/5-FU/I-LV 群 46 例		5-FU/I-LV 群 38 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
骨髄抑制	76 (65.0)	40 (34.2)	42 (31.3)	11 (8.2)	38 (82.6)	24 (52.2)	10 (26.3)	5 (13.2)
貧血	44 (37.6)	11 (9.4)	31 (23.1)	9 (6.7)	10 (21.7)	3 (6.5)	1 (2.6)	1 (2.6)
好中球減少症	27 (23.1)	17 (14.5)	4 (3.0)	1 (0.7)	5 (10.9)	4 (8.7)	0	0
好中球数減少	17 (14.5)	12 (10.3)	2 (1.5)	1 (0.7)	29 (63.0)	17 (37.0)	3 (7.9)	1 (2.6)
白血球数減少	17 (14.5)	9 (7.7)	2 (1.5)	0	28 (60.9)	9 (19.6)	4 (10.5)	0
白血球減少症	12 (10.3)	1 (0.9)	1 (0.7)	0	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0
血小板数減少	12 (10.3)	0	3 (2.2)	0	3 (6.5)	0	3 (7.9)	0
血小板減少症	5 (4.3)	1 (0.9)	6 (4.5)	0	1 (2.2)	0	1 (2.6)	0
発熱性好中球減少症	3 (2.6)	2 (1.7)	1 (0.7)	0	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0
リンパ球数減少	3 (2.6)	1 (0.9)	1 (0.7)	0	1 (2.2)	1 (2.2)	3 (7.9)	3 (7.9)
リンパ球減少症	2 (1.7)	2 (1.7)	0	0	0	0	0	0
汎血球減少症	2 (1.7)	2 (1.7)	0	0	0	0	0	0
顆粒球減少症	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0
無顆粒球症	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0
好中球減少性敗血症	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	1 (0.9)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
単球減少症	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0

NAPOLI-1 試験の本剤/5-FU/LV 群及び 5-FU/LV 群において、死亡に至った骨髄抑制は認められなかった。重篤な骨髄抑制は本剤/5-FU/LV 群で 8/117 例 (6.8% : 発熱性好中球減少症及び汎血球減少症各 2 例、好中球減少症、貧血、顆粒球減少症及び好中球減少性敗血症各 1 例)、5-FU/LV 群で 3/134 例 (2.2% : 貧血 2 例及び発熱性好中球減少症 1 例) に認められ、本剤/5-FU/LV 群の 7 例 (発熱性好中球減少症 2 例、好中球減少症、貧血、汎血球減少症、顆粒球減少症及び好中球減少性敗血症各 1 例) は、本剤との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った骨髄抑制は本剤/5-FU/LV 群で 2/117 例 (1.7% : 好中球減少症、白血球減少症及び顆粒球減少症各 1 例 (重複あり))、5-FU/LV 群で 2/134 例 (1.5% : 好中球数減少及び貧血各 1 例) に認められた。治験薬の休薬に至った骨髄抑制は本剤/5-FU/LV 群で 39/117 例 (33.3% : 好中球減少症 17 例、白血球数減少 14 例、好中球数減少 11 例、白血球減少症 7 例、血小板数減少 6 例、発熱性好中球減少症及び貧血各 3 例、血小板減少症 2 例、無顆粒球症及び好中球減少性敗血症各 1 例 (重複あり))、5-FU/LV 群で 7/134 例 (5.2% : 好中球減少症 3 例、好中球数減少 2 例、白血球数減少、白血球減少症及び血小板数減少各 1 例 (重複あり)) に認められた。治験薬の減量に至った骨髄抑制は本剤/5-FU/LV 群で 23/117 例 (19.7% : 好中球減少症 10 例、好中球数減少 8 例、白

血球数減少 6 例、貧血 4 例、発熱性好中球減少症、好中球減少性敗血症及び汎血球減少症各 1 例（重複あり））、5-FU/LV 群で 1/134 例（0.7%：白血球減少症 1 例）に認められた。

331501 試験において、死亡に至った骨髄抑制は認められなかった。重篤な骨髄抑制は本剤/5-FU/l-LV 群で 2/46 例（4.3%：発熱性好中球減少症及び好中球減少症各 1 例）に認められ、5-FU/l-LV 群では認められなかった。本剤/5-FU/l-LV 群の 2 例は、いずれも本剤との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った骨髄抑制は本剤/5-FU/l-LV 群で 3/46 例（6.5%：好中球減少症、好中球数減少、白血球数減少及び貧血各 1 例（重複あり））に認められ、5-FU/l-LV 群では認められなかった。治験薬の休薬に至った骨髄抑制は本剤/5-FU/l-LV 群で 26/46 例（56.5%：白血球数減少 21 例、好中球数減少 20 例、好中球減少症 4 例、白血球減少症、血小板数減少及び発熱性好中球減少症各 1 例（重複あり））、5-FU/l-LV 群で 4/38 例（10.5%：白血球数減少及び血小板数減少各 2 例、好中球数減少及び血小板減少症各 1 例（重複あり））に認められた。治験薬の減量に至った骨髄抑制は本剤/5-FU/l-LV 群で 17/46 例（37.0%：好中球数減少 11 例、白血球数減少 7 例、好中球減少症 3 例、貧血 2 例、白血球減少症及び発熱性好中球減少症各 1 例（重複あり））に認められ、5-FU/l-LV 群では認められなかった。

骨髄抑制の初回発現時期の中央値（範囲）は、①NAPOLI-1 試験の本剤/5-FU/LV 群及び 5-FU/LV 群、②331501 試験の本剤/5-FU/l-LV 群及び 5-FU/l-LV 群において、それぞれ①23 日（1～258 日）及び 15 日（1～379 日）、②16 日（6～73 日）及び 22 日（7～145 日）であった。

また、NAPOLI-1 試験及び 331501 試験において、本剤との因果関係が否定できない重篤な骨髄抑制を発現した患者は表 27 のとおりであった。

表 27 本剤との因果関係が否定できない重篤な骨髄抑制を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	PT (MedDRA ver.22.0)	Grade	発現時期 (日目)	持続期間 (日)	本剤の処置	転帰
NAPOLI-1 試験	6■	男	発熱性好中球減少症	3	23	6	休薬・減量	回復
	5■	男	発熱性好中球減少症	2	39	11	休薬	回復
	8■	男	好中球減少症	4	8	—	中止	未回復
	7■	男	顆粒球減少症	4	17	16	中止	回復
	7■	男	好中球減少性敗血症	3	41	4	休薬・減量	回復
	7■	男	貧血	2	76	2	不変	回復
	6■	男	汎血球減少症	4	26	9	減量	回復
	6■	男	発熱性好中球減少症*	3	8	6	減量	回復
	7■	男	発熱性好中球減少症*	1	11	7	不変	回復
			発熱性好中球減少症*	3	76	—	不変	未回復
	3■	男	発熱性好中球減少症*	3	12	1	減量	回復
	5■	女	発熱性好中球減少症*	4	10	7	減量	回復
	6■	男	発熱性好中球減少症*	3	29	19	休薬・減量	回復
	5■	男	発熱性好中球減少症*	3	8	7	減量	回復
	6■	女	好中球減少症*	4	7	11	不変	回復
	5■	女	好中球減少症*	4	12	5	中止	回復
	7■	男	貧血*	3	8	9	減量	回復
	6■	男	貧血*	3	166	4	休薬	回復
331501 試験	6■	男	発熱性好中球減少症	3	21	9	休薬・減量	回復
	6■	男	好中球減少症	4	26	11	休薬・減量	回復

*：本剤単独群

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

NAPOLI-1 試験及び 331501 試験の結果から、①5-FU/(I-)LV 群と比較して本剤/5-FU/(I-)LV 群において骨髄抑制の発現率が高い傾向が認められたこと、②本剤との因果関係が否定できない重篤な骨髄抑制が認められたこと、及び③既承認の CPT-11 製剤において骨髄抑制は既知のリスクであることを考慮すると、本剤/5-FU/(I-)LV 投与に際しては骨髄抑制に注意が必要である。したがって、臨床試験における骨髄抑制の発現状況について、添付文書を用いて適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.4 下痢

申請者は、本剤投与による下痢について、以下のように説明している。

下痢として、MedDRA SMQ の「非感染性下痢（広域）」に該当する事象を集計した。

NAPOLI-1 試験及び 331501 試験における下痢の発現状況は表 28 のとおりであった。

表 28 下痢の発現状況（NAPOLI-1 試験及び 331501 試験）

PT (MedDRA ver.22.0)	例数 (%)							
	NAPOLI-1 試験				331501 試験			
	本剤/5-FU/LV 群 117 例		5-FU/LV 群 134 例		本剤/5-FU/I-LV 群 46 例		5-FU/I-LV 群 38 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
下痢	69 (59.0)	17 (14.5)	35 (26.1)	6 (4.5)	27 (58.7)	8 (17.4)	3 (7.9)	1 (2.6)
下痢	69 (59.0)	15 (12.8)	35 (26.1)	6 (4.5)	27 (58.7)	8 (17.4)	3 (7.9)	1 (2.6)
胃腸炎	4 (3.4)	3 (2.6)	0	0	0	0	0	0

NAPOLI-1 試験の本剤/5-FU/LV 群及び 5-FU/LV 群において、死亡に至った下痢は認められなかった。重篤な下痢は本剤/5-FU/LV 群で 9/117 例（7.7%：下痢 7 例及び胃腸炎 2 例）、5-FU/LV 群で 2/134 例（1.5%：下痢 2 例）に認められ、本剤/5-FU/LV 群の 7 例（下痢 6 例及び胃腸炎 1 例）は、本剤との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った下痢は本剤/5-FU/LV 群で 2/117 例（1.7%：下痢 2 例）に認められ、5-FU/LV 群では認められなかった。治験薬の休薬に至った下痢は本剤/5-FU/LV 群で 9/117 例（7.7%：下痢 9 例）、5-FU/LV 群で 4/134 例（3.0%：下痢 4 例）に認められた。治験薬の減量に至った下痢は本剤/5-FU/LV 群で 7/117 例（6.0%：下痢 7 例）に認められ、5-FU/LV 群では認められなかった。

331501 試験において、死亡に至った下痢は認められなかった。重篤な下痢は本剤/5-FU/I-LV 群で 1/46 例（2.2%：下痢 1 例）に認められ、5-FU/I-LV 群では認められなかった。本剤/5-FU/I-LV 群の 1 例は、本剤との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った下痢は本剤/5-FU/I-LV 群で 1/46 例（2.2%：下痢 1 例）に認められ、5-FU/I-LV 群では認められなかった。治験薬の休薬に至った下痢は本剤/5-FU/I-LV 群で 5/46 例（10.9%：下痢 5 例）に認められ、5-FU/I-LV 群では認められなかった。治験薬の減量に至った下痢は本剤/5-FU/I-LV 群で 8/46 例（17.4%：下痢 8 例）、5-FU/I-LV 群で 1/38 例（2.6%：下痢 1 例）に認められた。

下痢の初回発現時期の中央値（範囲）は、①NAPOLI-1 試験の本剤/5-FU/LV 群及び 5-FU/LV 群、②331501 試験の本剤/5-FU/I-LV 群及び 5-FU/I-LV 群において、それぞれ①9 日（1～236 日）及び 15 日（1～260 日）、②9 日（1～61 日）及び 19 日（3～180 日）であった。

また、NAPOLI-1 試験及び 331501 試験において、本剤との因果関係が否定できない重篤な下痢を発現した患者は表 29 のとおりであった。

表 29 本剤との因果関係が否定できない重篤な下痢を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	PT (MedDRA ver.22.0)	Grade	発現時期 (日 目)	持続期間 (日)	本剤の処置	転帰
NAPOLI-1 試験	6■	女	胃腸炎	3	27	5	不変	回復
	8■	男	下痢	3	33	5	休薬	回復 (後遺症あり)
	6■	男	下痢	3	8	9	中止	回復
	7■	男	下痢	3	16	19	中止	回復
	5■	女	下痢	3	39	8	不変	回復
	6■	男	下痢	3	11	6	休薬	回復
			下痢	3	92	5	減量	回復
	7■	男	下痢	2	8	57	不変	回復
	6■	男	下痢*1	3	30	10	中止	回復
	6■	男	下痢*1	4	96	8	中止	回復
	3■	男	下痢*1	3	11	7	減量	回復
	6■	女	下痢*1	3	8	—	減量	未回復
	7■	男	下痢*1	3	10	37	不変	回復
	6■	女	下痢*1	2	2	30	減量	回復
	6■	女	下痢*1	2	7	11	不変	回復
	5■	女	下痢*1	3	3	15	休薬	回復
	6■	男	下痢*1	3	16	13	減量	回復
	4■	男	下痢*1	1	49	4	不変	回復
	7■	女	下痢*1	3	11	15	減量	回復
			下痢*1	2	35	—	不変	未回復
	4■	女	下痢*1	3	9	15	不変	回復
	7■	男	下痢*1	3	29	2	減量	回復
	8■	男	下痢*1	4	8	15	中止	回復
	7■	男	下痢*1	3	29	14	不変	回復
	5■	男	下痢*1	3	11	8	不変	回復
	6■	女	下痢*1	3	6	62	減量	回復 (後遺症あり)
	5■	男	下痢*1	3	57	7	不変	回復
	6■	女	小腸炎*1	3	13	3	不変	回復
	5■	男	胃腸炎*1	3	4	4	減量	回復
	7■	男	胃腸毒性*1,2	5	30	21	中止	死亡
331501 試験	6■	女	下痢	3	34	12	休薬・減量	回復

*1：本剤単独群、*2：死因は疾患進行とされた

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

NAPOLI-1 試験及び 331501 試験において、①5-FU/(I-)LV 群と比較して本剤/5-FU/(I-)LV 群において下痢の発現率が高い傾向が認められたこと、②本剤との因果関係が否定できない重篤な下痢が認められたこと、及び③既承認の CPT-11 製剤において下痢は既知のリスクであることを考慮すると、本剤/5-FU/(I-)LV 投与に際しては重度の下痢に注意が必要である。したがって、臨床試験における重度の下痢の発現状況について、添付文書を用いて適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.5 感染症・敗血症性ショック

申請者は、本剤投与による感染症・敗血症性ショックについて、以下のように説明している。

感染症・敗血症性ショックとして、MedDRA SOC の「感染症及び寄生虫症」に該当する事象から、先天性疾患に関連する PT を除いて集計した。

NAPOLI-1 試験及び 331501 試験における感染症・敗血症性ショックの発現状況は表 30 及び 31 のとおりであった。

表 30 いずれかの群で 2%以上に認められた感染症の発現状況 (NAPOLI-1 試験及び 331501 試験)

PT (MedDRA ver.22.0)	例数 (%)							
	NAPOLI-1 試験				331501 試験			
	本剤/5-FU/LV 群 117 例		5-FU/LV 群 134 例		本剤/5-FU/l-LV 群 46 例		5-FU/l-LV 群 38 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
感染症	44 (37.6)	20 (17.1)	34 (25.4)	15 (11.2)	11 (23.9)	4 (8.7)	9 (23.7)	2 (5.3)
口腔カンジダ症	6 (5.1)	1 (0.9)	2 (1.5)	1 (0.7)	0	0	0	0
敗血症	5 (4.3)	4 (3.4)	2 (1.5)	1 (0.7)	1 (2.2)	0	0	0
肺炎	5 (4.3)	2 (1.7)	4 (3.0)	2 (1.5)	0	0	1 (2.6)	0
胆道感染	4 (3.4)	3 (2.6)	2 (1.5)	2 (1.5)	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)
胃腸炎	4 (3.4)	3 (2.6)	0	0	0	0	0	0
医療機器関連感染	3 (2.6)	3 (2.6)	0	0	2 (4.3)	2 (4.3)	0	0
口腔ヘルペス	3 (2.6)	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0
上気道感染	2 (1.7)	0	5 (3.7)	0	2 (4.3)	0	1 (2.6)	0
鼻咽頭炎	2 (1.7)	0	0	0	1 (2.2)	0	2 (5.3)	0
感染	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (1.5)	1 (0.7)	2 (4.3)	1 (2.2)	0	0
気管支炎	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (1.5)	0	1 (2.2)	0	1 (2.6)	1 (2.6)
带状疱疹	1 (0.9)	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0
尿路感染	0	0	5 (3.7)	3 (2.2)	0	0	0	0
腹部感染	0	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0
痔瘻	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0
歯肉炎	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0
中耳炎	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0
歯感染	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0
尿道炎	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0

表 31 敗血症性ショックの発現状況 (NAPOLI-1 試験及び 331501 試験)

PT (MedDRA ver.22.0)	例数 (%)							
	NAPOLI-1 試験				331501 試験			
	本剤/5-FU/LV 群 117 例		5-FU/LV 群 134 例		本剤/5-FU/l-LV 群 46 例		5-FU/l-LV 群 38 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
敗血症性ショック	3 (2.6)	2 (1.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0

NAPOLI-1 試験の本剤/5-FU/LV 群及び 5-FU/LV 群において、死亡に至った感染症は 5-FU/LV 群で 1/134 例 (0.7% : 肺炎 1 例) に認められ、本剤/5-FU/LV 群では認められなかった。重篤な感染症は本剤/5-FU/LV 群で 19/117 例 (16.2% : 敗血症 4 例、医療機器関連感染及び肺炎各 3 例、胆道感染及び胃腸炎各 2 例、感染、胆道性敗血症、感染性胆嚢炎、大腸菌性敗血症、熱性感染症、壊疽、クレブシエラ性敗血症、好中球減少性敗血症、扁桃周囲膿瘍及び気道感染各 1 例 (重複あり))、5-FU/LV 群で 13/134 例 (9.7% : 胆道感染、下気道感染及び尿路感染各 2 例、感染、敗血症、肺炎、大腸菌性敗血症、クレブシエラ性敗血症、菌血症、大腸菌性菌血症、肝膿瘍、細菌性腹膜炎及びシュードモナス性敗血症各 1 例 (重

複あり))に認められ、本剤/5-FU/LV 群の 3 例(胃腸炎、好中球減少性敗血症及び胆道感染各 1 例)は本剤との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った感染症は本剤/5-FU/LV 群で 5/117 例(4.3%:敗血症 2 例、胆道感染、壊疽及び肺炎各 1 例)、5-FU/LV 群で 1/134 例(0.7%:敗血症)に認められた。治験薬の休薬に至った感染症は本剤/5-FU/LV 群で 11/117 例(9.4%:医療機器関連感染及び敗血症各 2 例、胆道性敗血症、胆道感染、気管支炎、感染性胆嚢炎、感染、クレブシエラ性敗血症、好中球減少性敗血症、口腔ヘルペス、肺炎及び気道感染各 1 例(重複あり))、5-FU/LV 群で 6/134 例(4.5%:胆道感染 2 例、クレブシエラ性敗血症、大腸菌性敗血症、シュードモナス性敗血症及び尿路感染各 1 例)に認められた。治験薬の減量に至った感染症は本剤/5-FU/LV 群で 3/117 例(2.6%:胆道感染、大腸菌性敗血症及び好中球減少性敗血症各 1 例)に認められ、5-FU/LV 群では認められなかった。

331501 試験において、死亡に至った感染症は本剤/5-FU/I-LV 群で 1/46 例(2.2%:感染)に認められ、5-FU/I-LV 群では認められなかった。本剤/5-FU/I-LV 群の当該事象は、本剤との因果関係が否定された。重篤な感染症は本剤/5-FU/I-LV 群で 3/46 例(6.5%:医療機器関連感染 2 例及び感染 1 例)に認められ、5-FU/I-LV 群では認められなかった。本剤/5-FU/I-LV 群の 2 例(医療機器関連感染 2 例)は、いずれも本剤との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った感染症は本剤/5-FU/I-LV 群で 1/46 例(2.2%:感染 1 例)に認められ、5-FU/I-LV 群では認められなかった。治験薬の休薬に至った感染症は本剤/5-FU/I-LV 群で 2/46 例(4.3%:医療機器関連感染及び敗血症各 1 例)、5-FU/I-LV 群で 1/38 例(2.6%:気管支炎)に認められた。治験薬の減量に至った感染症は認められなかった。

NAPOLI-1 試験において、死亡に至った敗血症性ショックは本剤/5-FU/LV 群で 1/117 例(0.9%:敗血症性ショック)、5-FU/LV 群で 1/134 例(0.7%:敗血症性ショック)に認められ、本剤/5-FU/LV 群の当該事象は、本剤との因果関係が否定されなかった。重篤な敗血症性ショックは本剤/5-FU/LV 群で 2/117 例(1.7%:敗血症性ショック 2 例)、5-FU/LV 群で 1/134 例(0.7%:敗血症性ショック 1 例)に認められ、本剤/5-FU/LV 群の 1 例は本剤との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止及び休薬に至った敗血症はそれぞれ本剤/5-FU/LV 群の 1 例(0.9%:敗血症性ショック)に認められ、5-FU/LV 群では認められなかった。治験薬の減量に至った敗血症性ショックは認められなかった。

331501 試験において、敗血症性ショックは認められなかった。

感染症の初回発現時期の中央値(範囲)は、①NAPOLI-1 試験の本剤/5-FU/LV 群及び 5-FU/LV 群、②331501 試験の本剤/5-FU/I-LV 群及び 5-FU/I-LV 群において、それぞれ①33 日(4~173 日)及び 38.5 日(6~156 日)、②50 日(5~273 日)及び 42 日(5~251 日)であった。

敗血症性ショックの初回発現時期の中央値(範囲)は、NAPOLI-1 試験の本剤/5-FU/LV 群及び 5-FU/LV 群において、それぞれ 37 日(11~167 日)及び 46 日(1 例のみ発現)であった。

また、NAPOLI-1 試験及び 331501 試験において、本剤との因果関係が否定できない重篤な感染症・敗血症性ショックを発現した患者は表 32 のとおりであった。

表 32 本剤との因果関係が否定できない重篤な感染症・敗血症性ショックを発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	PT (MedDRA ver.22.0)	Grade	発現時期 (日 目)	持続期間 (日)	本剤の処置	転帰
NAPOLI-1 試験	6■	女	胃腸炎	3	27	5	不変	回復
	7■	男	好中球減少性敗血症	3	41	4	休薬減量	回復
	5■	男	胆道感染	3	9	6	休薬減量	回復
	6■	男	クロストリジウム感染*	3	13	7	減量	回復 (後遺症あり)
	5■	男	胃腸炎*	3	4	4	減量	回復
	5■	女	肺炎*	3	13	9	休薬	回復
	6■	女	敗血症*	3	8	26	中止	回復
	5■	女	敗血症*	4	97	6	減量	回復
	6■	男	感染性小腸結腸炎*	5	206	3	中止	死亡
	7■	男	腹部感染*	1	32	10	不変	回復
	8■	男	敗血症性ショック	5	11	3	中止	死亡
	7■	女	敗血症性ショック*	5	101	1	不変	死亡
	5■	男	敗血症性ショック*	3	14	8	休薬	回復
331501 試験	5■	男	医療機器関連感染	4	27	—	休薬	未回復
	7■	女	医療機器関連感染	3	19	7	非該当	回復

*：本剤単独群

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

NAPOLI-1 試験及び 331501 試験において、①5-FU/(I-)LV 群と比較して本剤/5-FU/(I-)LV 群において感染症の発現率が高い傾向が認められたこと、②本剤との因果関係が否定できない死亡に至った又は重篤な感染症・敗血症性ショックが認められたこと、及び③本剤の投与により骨髄抑制を発現するリスクがあり (7.R.3.3 参照)、骨髄抑制を併発することにより感染症が重篤化する可能性が考えられること等を考慮すると、本剤/5-FU/(I-)LV 投与に際しては敗血症性ショックを含む感染症に注意が必要である。したがって、臨床試験における感染症の発現状況について、添付文書を用いて適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.6 肝機能障害

申請者は、本剤投与による肝機能障害について、以下のように説明している。

肝機能障害として、MedDRA SMQ の「薬剤に関連する肝障害－包括的検索」に該当する事象を集計した。

NAPOLI-1 試験及び 331501 試験における肝機能障害の発現状況は表 33 のとおりであった。

表 33 いずれかの群で 1%以上に認められた肝機能障害の発現状況（NAPOLI-1 試験及び 331501 試験）

PT (MedDRA ver.22.0)	例数 (%)							
	NAPOLI-1 試験				331501 試験			
	本剤/5-FU/LV 群 117 例		5-FU/LV 群 134 例		本剤/5-FU/I-LV 群 46 例		5-FU/I-LV 群 38 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害	20 (17.1)	8 (6.8)	27 (20.1)	11 (8.2)	19 (41.3)	10 (21.7)	6 (15.8)	1 (2.6)
ALT 増加	8 (6.8)	1 (0.9)	2 (1.5)	0	6 (13.0)	2 (4.3)	0	0
低アルブミン血症	7 (6.0)	1 (0.9)	8 (6.0)	0	5 (10.9)	1 (2.2)	1 (2.6)	0
GGT 増加	4 (3.4)	2 (1.7)	3 (2.2)	2 (1.5)	3 (6.5)	3 (6.5)	2 (5.3)	0
腹水	4 (3.4)	2 (1.7)	11 (8.2)	2 (1.5)	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	3 (2.6)	1 (0.9)	1 (0.7)	0	1 (2.2)	0	0	0
AST 増加	2 (1.7)	1 (0.9)	3 (2.2)	0	4 (8.7)	2 (4.3)	0	0
高ビリルビン血症	2 (1.7)	1 (0.9)	3 (2.2)	2 (1.5)	0	0	0	0
黄疸	2 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.5)	2 (1.5)	0	0	0	0
血中 ALP 増加	2 (1.7)	0	5 (3.7)	2 (1.5)	2 (4.3)	0	2 (5.3)	0
胆汁うっ滞性黄疸	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)
肝酵素上昇	1 (0.9)	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0
肝機能異常	0	0	0	0	4 (8.7)	2 (4.3)	0	0
門脈圧亢進症	0	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0
国際標準比増加	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0
肝不全	0	0	2 (1.5)	2 (1.5)	0	0	0	0
肝腫大	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	0

NAPOLI-1 試験の本剤/5-FU/LV 群及び 5-FU/LV 群において、死亡に至った肝機能障害は 5-FU/LV 群で 2/134 例（1.5%：肝不全 2 例、高ビリルビン血症及び黄疸各 1 例（重複あり））に認められ、本剤/5-FU/LV 群では認められなかった。重篤な肝機能障害は本剤/5-FU/LV 群で 1/117 例（0.9%：腹水）、5-FU/LV 群で 6/134 例（4.5%：腹水及び肝不全各 2 例、胃静脈瘤出血及び黄疸各 1 例）に認められ、本剤/5-FU/LV 群の当該事象は、本剤との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った肝機能障害は本剤/5-FU/LV 群で 2/117 例（1.7%：腹水 2 例）、5-FU/LV 群で 2/134 例（1.5%：黄疸 2 例、血中 ALP 増加、GGT 増加、肝不全及び高ビリルビン血症各 1 例（重複あり））に認められた。治験薬の休薬に至った肝機能障害は本剤/5-FU/LV 群で 3/117 例（2.6%：血中ビリルビン増加、高ビリルビン血症及び高トランスアミナーゼ血症各 1 例）、5-FU/LV 群で 3/134 例（2.2 例：腹水、GGT 増加及び胆汁うっ滞性黄疸各 1 例）に認められた。治験薬の減量に至った肝機能障害は本剤/5-FU/LV 群で 1/117 例（0.9%：高トランスアミナーゼ血症）に認められ、5-FU/LV 群では認められなかった。

331501 試験において、死亡又は治験薬の投与中止に至った肝機能障害は認められなかった。重篤な肝機能障害は本剤/5-FU/I-LV 群で 1/46 例（2.2%：肝酵素上昇）、5-FU/I-LV 群で 1/38 例（2.6%：胆汁うっ滞性黄疸）に認められ、本剤/5-FU/LV 群の当該事象は、本剤との因果関係は否定された。治験薬の休薬に至った肝機能障害は本剤/5-FU/I-LV 群で 4/46 例（8.7%：AST 増加、ALT 増加、肝酵素上昇、低アルブミン血症及び門脈圧亢進症各 1 例（重複あり））、5-FU/I-LV 群で 1/38 例（2.6%：胆汁うっ滞性黄疸）に認められた。治験薬の減量に至った肝機能障害は本剤/5-FU/I-LV 群で 1/46 例（2.2%：低アルブミン血症）に認められ、5-FU/I-LV 群では認められなかった。

肝機能障害の初回発現時期の中央値（範囲）は、①NAPOLI-1 試験の本剤/5-FU/LV 群及び 5-FU/LV 群、②331501 試験の本剤/5-FU/I-LV 群及び 5-FU/I-LV 群において、それぞれ①10.5 日（1～334 日）及び 22 日（1～77 日）、②22 日（2～325 日）及び 25.5 日（8～69 日）であった。

また、本申請で提出されたすべての臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本剤との因

果関係が否定できない重篤な肝機能障害を発現した患者は海外の製造販売後のみで認められており（表 34）、本剤の臨床試験においては、本剤との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害は認められなかった。

表 34 本剤との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害を発現した患者一覧（海外製造販売後）

年齢	性別	PT (MedDRA ver.22.0)	Grade	発現 時期 (日 目)	持続 期間 (日)	本剤の 処置	転帰
6■	女	胆汁うっ滞	不明	62	不明	不明	軽快
不明	不明	肝毒性	不明	不明	不明	不明	不明
不明	男	脂肪肝	不明	不明	不明	不明	未回復
6■	女	肝腫大	不明	不明	不明	非該当	死亡
5■	女	肝細胞損傷	不明	不明	不明	不明	不明
3■	男	血中 ALP 異常	不明	不明	不明	不明	不明
2■	男	肝障害	不明	不明	不明	非該当	死亡
6■	女	トランスアミナーゼ上昇	不明	454	不明	中止	未回復
		血中ビリルビン増加	不明	454	不明	中止	未回復
6■	男	肝不全	不明	不明	不明	中止	未回復

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

①331501 試験において、5-FU/l-LV 群と比較して本剤/5-FU/l-LV 群において肝機能障害の発現率が高い傾向が認められたこと、②既承認の CPT-11 製剤において肝機能障害は既知のリスクであること、及び③海外の製造販売後において、本剤との因果関係が否定できない死亡に至った又は重篤な肝機能障害が認められていることを考慮すると、本剤/5-FU/(l-LV) 投与に際しては肝機能障害に注意が必要である。したがって、臨床試験における肝機能障害の発現状況について、添付文書を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.7 infusion reaction

申請者は、本剤投与による infusion reaction について、以下のように説明している。

infusion reaction として、MedDRA SMQ の「過敏症（狭域）」に該当する事象を集計した。

NAPOLI-1 試験及び 331501 試験における infusion reaction の発現状況は表 35 のとおりであった。

表 35 infusion reaction の発現状況（NAPOLI-1 試験及び 331501 試験）

PT（MedDRA ver.22.0）	例数（%）							
	NAPOLI-1 試験				331501 試験			
	本剤/5-FU/LV 群 117 例		5-FU/LV 群 134 例		本剤/5-FU/I-LV 群 46 例		5-FU/I-LV 群 38 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
infusion reaction	11 (9.4)	0	12 (9.0)	0	5 (10.9)	0	6 (15.8)	0
注入に伴う反応	4 (3.4)	0	2 (1.5)	0	0	0	0	0
発疹	3 (2.6)	0	5 (3.7)	0	3 (6.5)	0	2 (5.3)	0
蕁麻疹	3 (2.6)	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0
過敏症	1 (0.9)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	1 (0.9)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
アレルギー性輸血反応	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
カテーテル留置部位発疹	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
薬物過敏症	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
注入部位皮膚炎	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
眼窩周囲浮腫	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (2.6)	0
眼瞼浮腫	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	0
斑状皮疹	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0
水疱性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0

NAPOLI-1 試験の本剤/5-FU/LV 群及び 5-FU/LV 群において、死亡に至った又は重篤な infusion reaction、及び治験薬の投与中止に至った infusion reaction は認められなかった。治験薬の休薬に至った infusion reaction は本剤/5-FU/LV 群で 2/117 例（1.7%：注入に伴う反応 2 例、蕁麻疹 1 例（重複あり））に認められ、5-FU/LV 群では認められなかった。治験薬の減量に至った infusion reaction は本剤/5-FU/LV 群で 1/117 例（0.9%：注入に伴う反応 1 例）に認められ、5-FU/LV 群では認められなかった。

331501 試験において、死亡に至った又は重篤な infusion reaction、並びに治験薬の投与中止、休薬及び減量に至った infusion reaction は認められなかった。

infusion reaction の初回発現時期の中央値（範囲）は、①NAPOLI-1 試験の本剤/5-FU/LV 群及び 5-FU/LV 群、②331501 試験の本剤/5-FU/I-LV 群及び 5-FU/I-LV 群において、それぞれ①43 日（1～263 日）及び 26 日（2～249 日）、②106 日（38～154 日）及び 3.5 日（1～76 日）であった。

また、本申請で提出されたすべての臨床試験及び海外での製造販売後の使用経験において、本剤との因果関係が否定できない重篤な infusion reaction を発現した患者は海外の製造販売後のみで認められており（表 36）、本剤の臨床試験においては、本剤との因果関係が否定できない重篤な infusion reaction は認められなかった。

表 36 本剤との因果関係が否定できない重篤な infusion reaction を発現した患者一覧（海外製造販売後）

年齢	性別	PT（MedDRA ver.22.0）	Grade	発現 時期 （日目）	持続 期間 （日）	本剤の 処置	転帰
不明	女	過敏症	不明	1	1	中止	回復
5■	女	血管浮腫	不明	1	1	中止	回復
4■	女	過敏症	不明	1	不明	中止	不明
不明	女	アナフィラキシー反応	不明	1	不明	不明	不明
5■	女	発疹	不明	1	1	不変	回復
7■	男	蕁麻疹	不明	980	119	不明	回復
3■	男	皮膚炎	不明	58	10	不明	回復

年齢	性別	PT (MedDRA ver.22.0)	Grade	発現 時期 (日目)	持続 期間 (日)	本剤の 処置	転帰
		過敏症	不明	1	1	不明	回復
7■	男	発疹	不明	15	不明	中止	未回復
4■	女	発疹	不明	1	不明	中止	不明
7■	男	湿疹	不明	9	不明	中止	未回復
不明	女	アレルギー性皮膚炎	不明	不明	不明	不明	不明
5■	男	全身性皮疹	不明	15	不明	非該当	死亡
6■	男	薬疹	不明	49	不明	不明	回復
5■	男	発疹	不明	112	22	不明	回復
6■	女	中毒性皮疹	不明	不明	不明	中止	不明
5■	男	注入に伴う反応	4	不明	1	不明	回復
5■	男	注入に伴う反応	不明	1	1	中止	回復
6■	男	口蓋浮腫	不明	1	1	不変	回復
		蕁麻疹	不明	1	1	不変	回復
7■	男	皮膚反応	2	不明	不明	不明	不明
6■	女	血管浮腫	不明	不明	不明	不明	不明
		発疹	不明	不明	不明	不明	不明
不明	女	注入に伴う反応	不明	不明	不明	不明	不明
5■	男	アナフィラキシー反応	4	不明	不明	不明	回復
8■	男	発疹	不明	不明	11	不明	回復
5■	男	薬疹	不明	不明	不明	不明	軽快
5■	女	注入に伴う反応	不明	不明	不明	中止	回復
7■	女	アナフィラキシー様反応	不明	1	1	中止*	回復
4■	女	蕁麻疹	不明	1	36	不変	回復
不明	不明	アナフィラキシー様反応	不明	1	不明	中止	不明
不明	女	アナフィラキシー様反応	不明	1	不明	不変	不明
不明	女	血管浮腫	不明	1	不明	中止	不明
6■	女	血管浮腫	不明	1	1	中止	回復
7■	男	アナフィラキシー反応	不明	1	1	不変	軽快
不明	女	過敏症	不明	不明	不明	中止	回復

*：初回投与後にアナフィラキシー様反応が認められ本剤の投与を中断し、症状は回復した。その 2 週間後に本剤が再投与されアナフィラキシー様反応が再発したため本剤の投与を中止した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

NAPOLI-1 試験及び 331501 試験において、本剤/5-FU/(I-)LV 群と 5-FU/(I-)LV 群との間で infusion reaction の発現率に明確な差異は認められなかった。また、本申請で提出されたすべての臨床試験において、死亡に至った又は重篤な infusion reaction は認められなかった。しかしながら、①海外の製造販売後において、アナフィラキシーを含め、本剤との因果関係が否定できない重篤な infusion reaction が認められたこと、及び②既承認の CPT-11 製剤において infusion reaction は既知のリスクであることを考慮すると、本剤/5-FU/(I-)LV 投与に際しては infusion reaction に注意が必要である。したがって、臨床試験における infusion reaction の発現状況について、添付文書を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.8 血栓塞栓症

申請者は、本剤投与による血栓塞栓症について、以下のように説明している。

血栓塞栓症として、MedDRA SMQ の「血管タイプ不明あるいは混合型の塞栓及び血栓」に該当する事象を集計した。

NAPOLI-1 試験及び 331501 試験における血栓塞栓症の発現状況は表 37 のとおりであった。

表 37 血栓塞栓症の発現状況（NAPOLI-1 試験及び 331501 試験）

PT (MedDRA ver.22.0)	例数 (%)							
	NAPOLI-1 試験				331501 試験			
	本剤/5-FU/LV 群 117 例		5-FU/LV 群 134 例		本剤/5-FU/I-LV 群 46 例		5-FU/I-LV 群 38 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
血栓塞栓症	3 (2.6)	3 (2.6)	5 (3.7)	3 (2.2)	2 (4.3)	1 (2.2)	0	0
脳血管発作	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (1.5)	2 (1.5)	0	0	0	0
塞栓性脳卒中	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0
血栓症	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.7)	0	0	0	0	0
医療機器閉塞	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
対麻痺	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
脳梗塞	0	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0
医療機器関連の血栓症	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0

NAPOLI-1 試験の本剤/5-FU/LV 群及び 5-FU/LV 群において、死亡に至った血栓塞栓症は 5-FU/LV 群で 1/134 例 (0.7% : 脳血管発作) に認められ、本剤/5-FU/LV 群では認められなかった。重篤な血栓塞栓症は本剤/5-FU/LV 群で 2/117 例 (1.7% : 脳血管発作及び塞栓性脳卒中各 1 例)、5-FU/LV 群で 3/134 例 (2.2% : 脳血管発作 2 例及び血栓症 1 例) に認められ、本剤/5-FU/LV 群の当該事象は、いずれも本剤との因果関係が否定された。治験薬の投与中止に至った血栓塞栓症は本剤/5-FU/LV 群で 1/117 例 (0.9% : 脳血管発作)、5-FU/LV 群で 1/134 例 (0.7% : 脳血管発作) に認められた。治験薬の休薬及び減量に至った血栓塞栓症は認められなかった。

331501 試験において、死亡に至った血栓塞栓症は認められなかった。重篤な血栓塞栓症は本剤/5-FU/I-LV 群で 1/46 例 (2.2% : 脳梗塞) で認められ、5-FU/I-LV 群では認められなかった。本剤/5-FU/I-LV 群の当該事象は、本剤との因果関係が否定された。治験薬の投与中止に至った血栓塞栓症は本剤/5-FU/I-LV 群で 1/46 例 (2.2% : 脳梗塞) に認められ、5-FU/I-LV 群では認められなかった。治験薬の休薬及び治験薬の減量に至った血栓塞栓症は認められなかった。

血栓塞栓症の初回発現時期の中央値 (範囲) は、①NAPOLI-1 試験の本剤/5-FU/LV 群及び 5-FU/LV 群、②331501 試験の本剤/5-FU/I-LV 群において、それぞれ①28 日 (14~99 日) 及び 19 日 (4~54 日)、②86 日 (43~129 日) であった。

また、本申請で提出されたすべての臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本剤との因果関係が否定できない重篤な血栓塞栓症を発現した患者は表 38 のとおりであった。

表 38 本剤との因果関係が否定できない重篤な血栓塞栓症を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	PT (MedDRA ver.22.0)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本剤の処置	転帰
NAPOLI-1 試験	6■	女	播種性血管内凝固*	5	12	2	不変	死亡
	6■	男	血栓症	不明	不明	不明	不明	回復
製造販売後	5■	男	播種性血管内凝固	不明	不明	不明	不明	回復
	5■	男	脳血管発作	不明	不明	不明	不明	軽快

* : 本剤単独群

なお、海外の製造販売後において、2017 年 10 月 23 日から 2018 年 4 月 22 日までの安全性データベースから、血栓塞栓症に関連する 24 件の有害事象報告が抽出され、いずれも重篤な事象であったことか

ら、EU 及び英国の規制当局より本剤の血栓塞栓症のリスクに関する注意喚起を行う旨の勧告がなされ、2019 年 1 月及び 9 月にそれぞれ EU 添付文書及び CCDS の改訂が行われた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

NAPOLI-1 試験及び 331501 試験において、本剤/5-FU/(I-)LV 群と 5-FU/(I-)LV 群との間で血栓塞栓症の発現率に明確な差異は認められなかった。しかしながら、①本剤との因果関係が否定できない重篤な血栓塞栓症が認められていること、②海外において規制当局の勧告に基づいて添付文書等の改訂が行われていること、及び③既承認の CPT-11 製剤において血栓塞栓症は既知のリスクであることを考慮すると、本剤/5-FU/(I-)LV 投与に際しては血栓塞栓症に注意が必要である。したがって、臨床試験における血栓塞栓症の発現状況について、添付文書を用いて適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.9 胃腸障害（下痢以外）

申請者は、本剤投与による胃腸障害（下痢以外）について、以下のように説明している。

胃腸障害（下痢、腸管穿孔以外）として、MedDRA SMQ の「消化管の非特異的炎症（狭域）」並びに MedDRA PT 「アレルギー性大腸炎」、「大腸炎」、「びらん性大腸炎」、「憩室炎」、「機能性胃腸障害」、「消化管びらん」、「胃腸粘膜剥脱」、「直腸炎」、「胃腸管閉塞」、「イレウス」、「麻痺性イレウス」、「腸閉塞」、「胃閉塞」、「小腸閉塞」、「口内炎」、「アフタ性潰瘍」、「口腔内潰瘍形成」及び「粘膜の炎症」に該当する事象を集計した。また、腸管穿孔として、MedDRA SMQ の「消化管の穿孔」に該当する事象を集計した。

NAPOLI-1 試験及び 331501 試験における胃腸障害（下痢以外）の発現状況は表 39 のとおりであった。なお、既承認の CPT-11 製剤において既知のリスクである腸炎、腸管穿孔及び腸閉塞のうち、腸管穿孔は本申請で提出されたすべての臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において認められなかった。

表 39 胃腸障害（下痢以外）の発現状況（NAPOLI-1 試験及び 331501 試験）

PT (MedDRA ver.22.0)	例数 (%)							
	NAPOLI-1 試験				331501 試験			
	本剤/5-FU/LV 群 117 例		5-FU/LV 群 134 例		本剤/5-FU/I-LV 群 46 例		5-FU/I-LV 群 38 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
胃腸障害（下痢以外）	27 (23.1)	5 (4.3)	20 (14.9)	6 (4.5)	10 (21.7)	0	3 (7.9)	0
口内炎	16 (13.7)	3 (2.6)	8 (6.0)	1 (0.7)	9 (19.6)	0	2 (5.3)	0
粘膜の炎症	12 (10.3)	2 (1.7)	5 (3.7)	0	1 (2.2)	0	0	0
イレウス	1 (0.9)	0	2 (1.5)	1 (0.7)	0	0	0	0
腸閉塞	1 (0.9)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
食道炎	1 (0.9)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
胃閉塞	0	0	2 (1.5)	2 (1.5)	0	0	0	0
びらん性胃炎	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
胃腸管閉塞	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
慢性胃炎	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0

NAPOLI-1 試験の本剤/5-FU/LV 群及び 5-FU/LV 群において、死亡に至った胃腸障害（下痢以外）は認められなかった。重篤な胃腸障害（下痢以外）は 5-FU/LV 群で 5/134 例（3.7%：胃腸管閉塞、イレウス、腸閉塞、胃閉塞及び口内炎各 1 例）に認められ、本剤/5-FU/LV 群では認められなかった。治験薬の投与中止に至った胃腸障害（下痢以外）は 5-FU/LV 群で 1/134 例（0.7%：胃閉塞/食道炎）に認められ、

本剤/5-FU/LV 群では認められなかった。治験薬の休薬に至った胃腸障害（下痢以外）は本剤/5-FU/LV 群で 2/117 例（1.7%：腸閉塞及び粘膜の炎症各 1 例）、5-FU/LV 群で 4/134 例（3.0%：腸閉塞、粘膜の炎症、胃腸管閉塞及びイレウス各 1 例）に認められた。治験薬の減量に至った胃腸障害（下痢以外）は本剤/5-FU/LV 群で 2/117 例（1.7%：粘膜の炎症及び口内炎各 1 例）、5-FU/LV 群で 1/134 例（0.7%：腸閉塞）に認められた。なお、NAPOLI-1 試験の本剤/5-FU/LV 群において、本剤と因果関係が否定できない重篤な胃腸炎 1 例（7.R.3.4 及び 7.R.3.5 参照）、本剤単独群において、本剤と因果関係が否定できない重篤な胃腸障害（下痢以外）1 例（小腸炎）が報告されている。

331501 試験の本剤/5-FU/l-LV 群において、重篤な胃腸障害（下痢以外）、死亡並びに治験薬の投与中止、休薬及び減量に至った胃腸障害（下痢以外）は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

NAPOLI-1 試験及び 331501 試験において、本剤/5-FU/(l-)LV 群と 5-FU/(l-)LV 群との間で Grade 3 以上の胃腸障害（下痢以外）の発現率に明確な差異は認められなかった。しかしながら、腸炎及び腸閉塞については、既承認の CPT-11 製剤において既知のリスクであり、NAPOLI-1 試験においても認められていることを考慮すると、本剤/5-FU/(l-)LV 投与に際しては注意が必要である。したがって、臨床試験における腸炎及び腸閉塞の発現状況について、添付文書を用いて適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.10 出血・播種性血管内凝固

申請者は、本剤投与による出血・播種性血管内凝固について、以下のように説明している。

出血・播種性血管内凝固として、MedDRA SMQ の「出血（狭域）」に該当する事象を集計した。

NAPOLI-1 試験及び 331501 試験における出血・播種性血管内凝固の発現状況は表 40 のとおりであった。

表 40 出血・播種性血管内凝固の発現状況（NAPOLI-1 試験及び 331501 試験）

PT (MedDRA ver.22.0)	例数 (%)							
	NAPOLI-1 試験				331501 試験			
	本剤/5-FU/LV 群 117 例		5-FU/LV 群 134 例		本剤/5-FU/l-LV 群 46 例		5-FU/l-LV 群 38 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
出血・播種性血管内凝固	12 (10.3)	2 (1.7)	16 (11.9)	7 (5.2)	4 (8.7)	1 (2.2)	5 (13.2)	0
粘膜出血	0	0	0	0	2 (4.3)	0	0	0
胃腸出血	2 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.5)	1 (0.7)	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0
痔臓出血	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0
挫傷	2 (1.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	2 (5.3)	0
鼻出血	2 (1.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
痔出血	2 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0
血便排泄	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
メレナ	1 (0.9)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
直腸出血	1 (0.9)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
子宮出血	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
血管穿刺部位血種	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
腫瘍出血	0	0	2 (1.5)	2 (1.5)	0	0	0	0
上部消化管出血	0	0	3 (2.2)	3 (2.2)	0	0	0	0
胃静脈瘤出血	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
収れん薬療法	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0

PT (MedDRA ver.22.0)	例数 (%)							
	NAPOLI-1 試験				331501 試験			
	本剤/5-FU/LV 群 117 例		5-FU/LV 群 134 例		本剤/5-FU/l-LV 群 46 例		5-FU/l-LV 群 38 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
出血性膀胱炎	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
斑状出血	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
出血性胃炎	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
吐血	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
血尿	0	0	1 (0.7)	0	0	0	2 (5.3)	0
尿中血陽性	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0
注射部位出血	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0

NAPOLI-1 試験の本剤/5-FU/LV 群及び 5-FU/LV 群において、死亡に至った出血・播種性血管内凝固は 5-FU/LV 群で 2/134 例（1.5%：腫瘍出血及び上部消化管出血各 1 例）に認められ、本剤/5-FU/LV 群では認められなかった。重篤な出血・播種性血管内凝固は本剤/5-FU/LV 群で 3/117 例（2.6%：胃腸出血 2 例及び脾臓出血 1 例）、5-FU/LV 群で 6/134 例（4.5%：腫瘍出血及び上部消化管出血各 2 例、胃腸出血、胃静脈瘤出血及び直腸出血各 1 例（重複あり））に認められ、本剤/5-FU/LV 群の 3 例は、いずれも本剤との因果関係が否定された。治験薬の休薬に至った出血・播種性血管内凝固は 5-FU/LV 群で 2/134 例（1.5%：直腸出血、腫瘍出血及び上部消化管出血各 1 例（重複あり））に認められ、本剤/5-FU/LV 群では認められなかった。治験薬の投与中止及び減量に至った出血・播種性血管内凝固は認められなかった。

331501 試験において、死亡に至った出血・播種性血管内凝固は認められなかった。重篤な出血・播種性血管内凝固は本剤/5-FU/l-LV 群で 1/46 例（2.2%：胃腸出血）に認められ、5-FU/l-LV 群では認められなかった。本剤/5-FU/l-LV 群の当該事象は、本剤との因果関係が否定された。治験薬の休薬に至った出血・播種性血管内凝固は本剤/5-FU/l-LV 群で 1/46 例（2.2%：胃腸出血）に認められ、5-FU/l-LV 群では認められなかった。治験薬の投与中止及び減量に至った出血・播種性血管内凝固は認められなかった。

出血・播種性血管内凝固の初回発現時期の中央値（範囲）は、①NAPOLI-1 試験の本剤/5-FU/LV 群及び 5-FU/LV 群、②331501 試験の本剤/5-FU/l-LV 群及び 5-FU/l-LV 群において、それぞれ①71 日（2～362 日）及び 39 日（5～113 日）、②12.1.5 日（37～245 日）及び 39 日（14～46 日）であった。

また、本申請で提出されたすべての臨床試験及び製造販売後の使用経験において、本剤との因果関係が否定できない重篤な出血・播種性血管内凝固を発現した患者は表 41 のとおりであった。

表 41 本剤との因果関係が否定できない重篤な出血・播種性血管内凝固を発現した患者一覧

	年齢	性別	PT (MedDRA ver.22.0)	Grade	発現時期 (日 目)	持続期間 (日)	本剤の処置	転帰
NAPOLI-1 試験	6■	女	播種性血管内凝固*1	5	12	2	不変	死亡
PEP0201 試験	6■	女	直腸出血*2	4	14	不明	不変	死亡
製造販売後	不明	男	喀血	5	不明	不明	非該当	死亡
	7■	男	直腸出血	不明	2	不明	中止	軽快
	5■	女	血尿	不明	36	61	中止	回復
	5■	男	直腸出血	不明	22	25	中止	回復
	不明	不明	中枢神経系出血	不明	不明	不明	不明	不明
	不明	不明	中枢神経系出血	不明	不明	不明	不明	不明
	5■	女	出血性口内炎	不明	不明	不明	中止	回復
	不明	男	血性下痢	不明	58	不明	不変	軽快
	8■	男	胃腸出血	不明	1	1	非該当	死亡
	7■	男	出血	不明	不明	不明	中止	不明
	5■	男	播種性血管内凝固	不明	不明	不明	不明	回復

*1：本剤単独群、*2：本剤 180 mg/m² コホート

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

NAPOLI-1 試験及び 331501 試験において、本剤/5-FU/(I-)LV 群と 5-FU/(I-)LV 群との間で出血・播種性血管内凝固の発現率に明確な差異は認められなかった。しかしながら、消化管出血及び播種性血管内凝固については、既承認の CPT-11 製剤において既知のリスクであり、海外の製造販売後においても本剤との因果関係が否定できない事象が認められていることを考慮すると、本剤/5-FU/(I-)LV 投与に際しては注意が必要である。したがって、臨床試験における消化管出血及び播種性血管内凝固の発現状況について、添付文書を用いて適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.11 その他

申請者は、既承認の CPT-11 製剤における有害事象の発現状況等から、本剤投与により発現が想定される①ILD、②急性腎障害、③心筋梗塞・狭心症及び④心室性期外収縮について、それぞれ以下のように説明している。

① ILD：

ILD として、MedDRA SMQ の「間質性肺疾患（広域）」に該当する事象を集計した。

本申請で提出されたすべての臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本剤との因果関係が否定できない ILD を発現した患者は海外の製造販売後のみで認められており（表 42）、本剤の臨床試験においては、本剤との因果関係が否定できない ILD は認められなかった。

表 42 本剤との因果関係が否定できない ILD を発現した患者一覧（海外製造販売後）

年齢	性別	PT (MedDRA ver.22.0)	Grade	重篤性	発現時期 (日 目)	持続期間 (日)	本剤の処置	転帰
7■*	女	ILD	不明	重篤	不明	不明	非該当	未回復
5■	男	ILD	不明	重篤	62	不明	不明	不明
不明	不明	肺線維症	不明	重篤	不明	不明	不明	不明

*：日本人患者

② 急性腎障害：

急性腎障害として、MedDRA SMQ の「急性腎不全」に該当する事象を集計した。

本申請で提出されたすべての臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本剤との因果関係が否定できない重篤な急性腎障害を発現した患者は海外の製造販売後のみで認められており（表 43）、本剤の臨床試験においては、本剤との因果関係が否定できない重篤な急性腎障害は認められなかった。

表 43 本剤との因果関係が否定できない重篤な急性腎障害を発現した患者一覧（海外製造販売後）

年齢	性別	PT (MedDRA ver.22.0)	Grade	発現 時期 (日 目)	持続 期間 (日)	本剤の 処置	転帰
7■	女	急性腎障害	不明	不明	不明	非該当	不明
不明	不明	急性腎障害	不明	不明	不明	不明	不明
6■	女	急性腎障害	不明	15	7	中止	回復
4■	男	急性腎障害	不明	32	10	中止	回復
5■	女	急性腎障害	不明	不明	不明	不明	不明
7■	男	腎前性腎不全	不明	不明	5	不変	回復
5■	男	高窒素血症	不明	不明	不明	不明	不明
6■	不明	腎機能障害	不明	不明	不明	中止	不明

③ 心筋梗塞・狭心症：

心筋梗塞・狭心症として、MedDRA SMQ の「心筋梗塞」及び「その他の虚血性心疾患」に該当する事象を集計した。

本申請で提出されたすべての臨床試験及び海外製造販売後の使用経験において、本剤との因果関係が否定できない重篤な心筋梗塞・狭心症を発現した患者は海外製造販売後のみで認められており（表 44）、本剤の臨床試験においては、本剤との因果関係が否定できない重篤な心筋梗塞・狭心症は認められなかった。

表 44 本剤との因果関係が否定できない重篤な心筋梗塞・狭心症を発現した患者一覧（海外製造販売後）

年齢	性別	PT (MedDRA ver.22.0)	Grade	発現 時期 (日 目)	持続 期間 (日)	本剤の 処置	転帰
5■	女	急性冠動脈症候群	不明	不明	不明	不明	回復
7■	男	心筋梗塞	不明	128	7	不変	回復
5■	女	トロポニン増加	不明	不明	不明	中止	回復
6■	男	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5	不明	不明	不明	死亡

④ 心室性期外収縮：

心室性期外収縮として、MedDRA SMQ の「心室性頻脈性不整脈」に該当する事象を集計した。

本申請で提出されたすべての臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本剤との因果関係が否定できない重篤な心室性期外収縮を発現した患者は海外の製造販売後のみで認められており（表 45）、本剤の臨床試験においては、本剤との因果関係が否定できない重篤な心室性期外収縮は認められなかった。

表 45 本剤との因果関係が否定できない重篤な心室性期外収縮を発現した患者一覧（海外製造販売後）

年齢	性別	PT (MedDRA ver.22.0)	Grade	発現 時期 (日 目)	持続 期間 (日)	本剤の 処置	転帰
5■	女	心室細動	不明	不明	不明	減量	回復

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記①～④について、既承認の CPT-11 製剤において既知のリスクであり、海外の製造販売後において本剤との因果関係が否定できない事象が認められていることを考慮すると、本剤/5-FU/(I-)LV 投与に際しては注意が必要である。したがって、臨床試験等における当該事象の発現状況について、添付文書を用いて適切に注意喚起する必要があると判断した。加えて、発現例数が限られていること等から、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本剤の効能・効果について、本申請時には「ゲムシタビンによる治療後に増悪した転移性膵癌」と設定されていた。しかしながら、本申請後に申請者より、以下のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を変更する旨が説明された。

<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

<効能・効果に関連する注意>

- 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。
- 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、病期、全身状態、*UGT1A1*遺伝子多型（判明している場合）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。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、効能・効果に関連する注意の項で以下の旨を注意喚起した上で、本剤の効能・効果を申請者の設定のとおり「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な膵癌」と設定することが適切であると判断した。

- 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。
- 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。
- 臨床試験に組み入れられた患者の病期、前治療歴、*UGT1A1*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。

7.R.4.1 本剤/5-FU/LV投与の臨床的位置付け及び投与対象について

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、GEMを含む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本剤に係る記載内容は、以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCNガイドライン（v.3.2019）：
GEMを含む化学療法による前治療歴がある局所進行又は遠隔転移を有する膵癌患者並びに再発膵癌患者のうち、ECOG PS 0～2の患者に対する二次治療の選択肢の一つとして、本剤/5-FU/LV投与が推奨される。
- 膵癌診療ガイドライン（2019年版）：

GEMを含む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二次治療として、本剤/5-FU/l-LV投与を行うことを提案する（ただし本剤は本邦未承認である）。

申請者は、本剤の投与対象及び効能・効果について、以下のように説明している。

NAPOLI-1 試験の結果、当該試験の対象患者に対する既存の治療である 5-FU/LV 投与を対照群として、本剤/5-FU/LV 投与の臨床的有用性が示されたことから、本剤/5-FU/LV 投与は GEM を含む化学療法後に増悪した遠隔転移を有する膵外分泌腺癌患者に対する二次治療の治療選択肢の一つとして位置付けられる。

ただし、NAPOLI-1 試験及び 331501 試験の対象とされなかった、①遠隔転移を有しない局所進行膵癌患者、②GEM 以外の化学療法後に増悪した膵癌患者、③化学療法歴のない膵癌患者及び④膵外分泌腺癌以外の膵癌患者については、それぞれ下記の①～④のように考える。

- ① 本剤/5-FU/LV 投与の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないものの、国内外の診療ガイドラインにおいて、局所進行膵癌と遠隔転移を有する膵癌との間で治療体系に明確な差異がなく、局所進行に対しては遠隔転移を有する膵癌に準じた治療が行われていることから、本剤が治療選択肢になると考える。
- ② NAPOLI-1 試験において、全例が GEM を含む化学療法後に増悪した前治療歴を有していたものの、その後に GEM を含まない 5-FU による化学療法が行われ再度増悪した上で、当該試験に組み入れられた患者が両群で 102 例認められた。当該患者の OS について、5-FU/LV 群（52 例）に対する本剤/5-FU/LV 群（50 例）のハザード比 [95%CI] は 0.520 [0.314, 0.856] であり、全体集団と同様に、5-FU/LV 群と比較して本剤/5-FU/LV 群で OS が延長する傾向が認められたことから、本剤が治療選択肢になると考える。
- ③ 化学療法歴のない患者を対象として本剤の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、一次治療における本剤/5-FU/LV 投与は推奨されないと考える。
- ④ 下記の理由から、本剤/5-FU/LV 投与は推奨されないと考える。
 - ・ 膵外分泌腺癌以外の膵癌患者における本剤/5-FU/LV 投与の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないこと。
 - ・ 膵内分泌腫瘍（膵神経内分泌腫瘍）に対しては、ソマトスタチンアナログ、エベロリムス、スニチニブ、ストレプトゾシン等が投与される治療体系が確立されていること。

以上より、本剤/5-FU/(l-)LV 投与の対象を、遠隔転移を有する患者及び GEM を含む前治療歴を有する患者に限定する必要はなく、添付文書の臨床成績の項において、NAPOLI-1 試験及び 331501 試験の対象とされた患者の詳細、並びに *UGT1A1* 遺伝子多型の状態に基づいて投与開始時の用量調節が行われていた旨（7.1.1.1 及び 7.1.2.3 参照）について記載し、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本剤の効能・効果を「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な膵癌」と設定することが適切であると判断した。

- ・ 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。
- ・ 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
- ・ 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、病期、全身状態、*UGT1A1* 遺伝子多型（判明している場合）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。

また、申請者は、GEM を含む化学療法後に増悪した治癒切除不能な膵癌患者における本剤/5-FU/LV 投与と既承認の抗悪性腫瘍剤（①FOLFIRINOX 療法、②オキサリプラチンと 5-FU/LV の併用投与、③S-1 単独投与）との使分けについては、それぞれ以下のように説明している。

- ① NCCN ガイドライン（v.3.2019）において、FOLFIRINOX 療法は PS が 0～1 の患者に限定して行うべきである旨が記載されている一方、本剤/5-FU/LV 投与は PS が 0～2 の患者に対して推奨されていることから、患者負担の少ない治療として本剤/5-FU/LV 投与が幅広い患者に選択されることが想定される。
- ② オキサリプラチンと 5-FU/LV の併用投与について、CONKO-003 試験¹⁹⁾ では 5-FU/LV 投与と比較して OFF 療法で有意な OS 延長が認められたものの、PANCREOX 試験²⁰⁾ では、5-FU/LV 投与と比較して FOLFOX 療法の PFS 延長は示されず、5-FU/LV 投与に対する優越性が確立されていないことから、第Ⅲ相試験において 5-FU/LV に対して優越性を示した本剤/5-FU/LV が優先されると考える。
- ③ S-1 単独投与は、国内診療ガイドラインにおいて、GEM を含む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暫定的な標準治療として推奨されているが、検証的な試験成績は得られていないことから、第Ⅲ相試験において 5-FU/LV に対して優越性を示した本剤/5-FU/LV が優先されると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承し、効能・効果に関連する注意の項を下記のように記載整備した上で、本剤の効能・効果を「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な膵癌」と設定することが適切であると判断した。

- ・ 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。
- ・ 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。
- ・ 臨床試験に組み入れられた患者の病期、前治療歴、UGT1A1 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。

なお、本剤/5-FU/(L)LV と他の抗悪性腫瘍剤（FOLFIRINOX 療法等）との使分けについては、有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、現時点ではいずれの薬剤を優先すべきかに関して不明であり、それぞれの有効性及び安全性を理解した上で、個々の患者の状態に応じて選択されるものと判断した。

7.R.5 用法・用量について

本剤の用法・用量について、本申請時には「通常、成人にはイリノテカンとして 1 回 70 mg/m² を 90 分かけて点滴静注する。本剤投与終了直後にレボホリナートカルシウム 200 mg/m² を 2 時間かけて点滴静注し、その後フルオロウラシル 2400 mg/m² を 46 時間かけて点滴静注する。これを 2 週間ごとに繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する注意

¹⁹⁾ GEM を含む化学療法後に増悪した治癒切除不能な膵癌を対象に、OFF 療法と 5-FU/LV 投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした海外第Ⅲ相試験。

²⁰⁾ GEM を含む化学療法後に増悪した治癒切除不能な膵癌を対象に、FOLFOX 療法と 5-FU/LV 投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした海外第Ⅲ相試験。

の項では、以下の旨が設定されていた。

＜用法・用量に関連する注意＞

- 本剤は I-LV 及び 5-FU との併用下で使用し、単剤で使用しないこと。
- 本剤投与 30 分前にコルチコステロイド及び制吐剤を投与すること。
- *UGT1A1**6 若しくは *UGT1A1**28 対立遺伝子のホモ接合体又は *UGT1A1**6 及び *UGT1A1**28 対立遺伝子のヘテロ接合体を有する患者では本剤の開始用量を 50 mg/m² とすること。忍容性が良好な場合は、2 サイクル目以降の投与を 70 mg/m² とすることを考慮する。
- 副作用発現時の用量調節基準について。

しかしながら、本申請後に申請者より、以下のように用法・用量に関連する注意の項を変更する旨が説明された。

＜用法・用量に関連する注意＞

- 本剤は I-LV 及び 5-FU との併用下で使用し、単剤で使用しないこと。
- 本剤投与 30 分前にコルチコステロイド及び制吐剤を投与すること。
- *UGT1A1**6 若しくは *UGT1A1**28 対立遺伝子のホモ接合体又は *UGT1A1**6 及び *UGT1A1**28 対立遺伝子のヘテロ接合体を有する患者、並びに原則 *UGT1A1* 遺伝子多型が不明な患者では本剤の開始用量を 50 mg/m² とすること。忍容性が良好な場合は、2 サイクル目以降の投与を 70 mg/m² とすることを考慮する。
- 副作用発現時の用量調節基準について。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、用法・用量に関連する注意の項で以下の旨を注意喚起した上で、本剤の用法・用量を「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70 mg/m²（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。」と設定することが適切であると判断した。

- 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。
- *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 50 mg/m² 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 70 mg/m² に増量することができる。
- 副作用発現時の用量調節基準について。

7.R.5.1 本剤の用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

下記の試験成績等を基に設定した用法・用量でNAPOLI-1試験が実施され、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して、本剤/5-FU/LV投与の臨床的有用性が示されたこと等から、NAPOLI-1試験の設定に基づき、本剤の申請用法・用量を設定することが適切であると考える。

- PEP0203試験において、5-FU/LV併用下で本剤をQ3Wで投与した際のMTDが80 mg/m²（イリノテカンとして70 mg/m²）であったこと（7.1.2.2参照）。また、当該用量において1/6例に奏効が認められたこと。
- 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌を対象としたPEPCOL試験¹⁷⁾において、5-FU/LV併用下

で本剤80 mg/m²（イリノテカンとして70 mg/m²）をQ2Wで静脈内投与した際の忍容可能な安全性プロファイルが確認されたこと（Cancer Med 2016; 5: 676-83）。

また、NAPOLI-1試験において、本剤単独群（本剤120 mg/m²をQ3Wで静脈内投与）では、5-FU/LV群と比較して統計学的に有意なOSの延長が認められなかったため、本剤の単独投与は推奨されず、本剤は5-FU及びLVとの併用により開始する必要があること等から、当該内容について用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項において明確にする必要があると考える。

なお、本剤の添付文書において、欧米の承認用量と差異がないことが明確になるよう、欧米の添付文書に合わせ、本剤の用量はイリノテカンとしての含量で記載することとした。

以上より、申請者は、用法・用量に関連する注意の項で以下の旨を注意喚起した上で、本剤の申請用法・用量を、「通常、成人にはイリノテカンとして1回70 mg/m²を90分かけて点滴静注する。本剤投与終了直後にレボホリナートカルシウム200 mg/m²を2時間かけて点滴静注し、その後フルオロウラシル2,400 mg/m²を46時間かけて点滴静注する。これを2週間ごとに繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することが適切である旨を説明している。

- 本剤はI-LV及び5-FUとの併用下で使用し、単剤で使用しないこと。
- 本剤投与30分前にコルチコステロイド及び制吐剤を投与すること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した（本剤の開始用量については7.R.5.2項も参照）。ただし、用法・用量として設定されていた、本剤と併用する際の5-FU及びI-LVの用法・用量については、本剤の用法・用量ではないことから、添付文書の臨床成績の項に記載して情報提供することが適切であると判断した。また、用法・用量に関連する注意の項に設定されていた、①本剤を5-FU及びI-LVとの併用により開始する必要がある旨、②本剤投与前にコルチコステロイド及び制吐剤を投与する旨については、それぞれ下記の理由から設定する必要はないと判断した。

- ① 本剤を5-FU及びI-LVとの併用で投与する旨は用法・用量に明記されることから、用法・用量に関連する注意の項にも重複して設定する必要はないこと。
- ② CPT-11製剤の投与に際してコルチコステロイド及び制吐剤の前投薬を行うことは、「制吐薬適正使用ガイドライン」（2015年10月〔第2版〕、日本癌治療学会編）で推奨されており、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師にとって一般的な内容であることから、本剤の投与に際して特記すべき注意事項ではないこと。

以上より、用法・用量に関連する注意の項で下記の旨を注意喚起した上で、本剤の用法・用量を「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70 mg/m²（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。」と設定することが適切であると判断した。

- 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.R.5.2 本剤の開始用量について

申請者は、イリノテカンの活性代謝物であるSN-38はUGT1A1によりグルクロン酸抱合され、活性の低いSN-38グルクロン酸抱合体（SN-38G）に代謝されることを踏まえ（4.3参照）、本剤の開始用量について、以下のように説明している。

グルクロン酸抱合について、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（以下、纏めて「UGT1A1*6又は*28遺伝子多型」）を有する患者と有しない患者との間で薬理遺伝学的差異が認められ、UGT1A1*6又は*28遺伝子多型を有する患者では、イリノテカンと関連のある好中球減少症及び下痢のリスクが高くなることが報告されている（J Clin Oncol 2009; 27: 2604-14等）。これらの報告等を考慮し、NAPOLI-1試験及び331501試験では、全登録例に対して組入れ時にUGT1A1*6又は*28遺伝子多型検査²¹⁾が実施され、NAPOLI-1試験ではUGT1A1*28遺伝子のホモ接合体を有する患者において、331501試験ではUGT1A1*6又は*28遺伝子多型を有する患者において、本剤の開始用量は60 mg/m²（イリノテカンとして50 mg/m²）と設定された。当該設定に従って行われたNAPOLI-1試験及び331501試験の結果、本剤/5-FU/(I-)LV群のUGT1A1*6又は*28遺伝子多型を有する患者で発現した有害事象は表46のとおりであり、Grade 3以上の下痢又は好中球減少症が認められたものの、管理可能であった。

表46 UGT1A1*6又は*28遺伝子多型を有する患者で発現した有害事象
(NAPOLI-1試験及び331501試験の本剤/5-FU/(I-)LV群)

試験	UGT1A1*6又は*28遺伝子多型の種類	Grade 3以上の好中球減少	Grade 3以上の下痢
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%)
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%)

上記を踏まえ、本剤の使用にあたってはUGT1A1*6又は*28遺伝子多型検査はできる限り実施すべきであり、UGT1A1*6又は*28遺伝子多型を有する患者に対しては、本剤の開始用量を一段階減量し、忍容性が良好な場合は、2サイクル目以降の投与を通常用量に漸増することを考慮することが適切であると考ええる。また、本剤の製造販売後においては、UGT1A1*6又は*28遺伝子多型が未知の患者も想定され、当該患者に対しては、安全性の観点からUGT1A1*6又は*28遺伝子多型を有する患者と同一の対応を行うことが適切であると考ええる。

以上より、本剤の開始用量について、用法・用量に関連する注意の項で下記の旨を注意喚起することとした。なお、331501試験におけるUGT1A1遺伝子多型の有無別の好中球減少症及び下痢の発現状況については、臨床成績の項において情報提供する。

- UGT1A1*6若しくはUGT1A1*28対立遺伝子のホモ接合体又はUGT1A1*6及びUGT1A1*28対立遺伝子のヘテロ接合体を有する患者、並びに原則UGT1A1遺伝子多型が不明な患者では本剤の開始用量を50 mg/m²とすること。忍容性が良好な場合は、2サイクル目以降の投与を70 mg/m²とすることを考慮する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

²¹⁾ NAPOLI-1試験ではUGT1A1*28、331501試験ではUGT1A1*6及びUGT1A1*28遺伝子多型の検査が実施された。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、既承認のCPT-11製剤では、*UGT1A1**6又は*28遺伝子多型の有無別の有害事象の発現状況について添付文書において情報提供された上で、*UGT1A1**6又は*28遺伝子多型検査を実施し、当該検査結果を踏まえ、開始用量が選択されていること等を考慮すると、既承認のCPT-11製剤と同様に、本剤においても投与開始にあたっては、*UGT1A1**6又は*28遺伝子多型検査を実施した上で開始用量を選択すべきである。したがって、用法・用量に関連する注意の項において、本剤の開始用量に関しては、*UGT1A1*遺伝子多型が不明な患者についての内容は設定せず、下記の内容で注意喚起することが適切であると判断した。

- *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 50 mg/m² 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 70 mg/m² に増量することができる。

7.R.5.3 本剤の用量調節について

申請者は、本剤の用量調節の目安について、以下のように説明している。

NAPOLI-1試験及び331501試験のパート2では、本剤の用量調節基準が設定され、当該設定に従うことにより本剤/5-FU/(I)-LV投与の臨床的有用性が確認されたことから、当該基準を基に下記の用量調節の目安を本剤の用法・用量に関連する注意の項に設定する予定である。

- 次の投与可能条件、減量基準及び減量時の投与量を参考にすること。

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とともに、「減量基準」及び「減量時の投与量」を参考に、投与再開時に減量すること。レボホリナートカルシウムは減量しないことが望ましい。）

種類	程度*1
好中球数	1,500 /mm ³ 以上
血小板数	100,000 /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
下痢	Grade 1又はベースライン
その他の副作用*2	Grade 1又はベースライン

*1：GradeはCTCAE version 4.0、*2：無力症及びGrade 3の食欲減退を除く。

減量基準

前回の投与後に以下のいずれかの副作用が発現した場合は、発現するごとに、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*1	減量方法*2
好中球減少	Grade 3以上又は発熱性好中球減少症	本剤及び5-FUを減量する
血小板減少	Grade 3以上	本剤及び5-FUを減量する
白血球減少	Grade 3以上	本剤及び5-FUを減量する
下痢	Grade 3以上	本剤及び5-FUを減量する
悪心/嘔吐	Grade 3以上（制吐剤服用時）	本剤を減量する
肝臓、腎臓又はその他*3	Grade 3以上	本剤及び5-FUを減量する

*1：CTCAE version 4.0、*2：I-LVは減量しないことが望ましい、*3：無力症及びGrade 3の食欲減退を除く。無力症及びGrade 3の食欲減退は用量調節不要である。

減量時の投与量

UGT1A1*6又は*28遺伝子多型を有さない患者

発現回数	本剤（開始用量70 mg/m ² ）	5-FU
初回発現	50 mg/m ²	1,800 mg/m ²
2回目	43 mg/m ²	1,350 mg/m ²
3回目	中止	中止

UGT1A1*6又は*28遺伝子多型を有する患者及びUGT1A1*6又は*28遺伝子多型が不明な患者

発現回数	本剤*（開始用量50 mg/m ² ）	5-FU
初回発現	43 mg/m ²	1,800 mg/m ²
2回目	35 mg/m ²	1,350 mg/m ²
3回目	中止	中止

*：忍容性が良好で70 mg/m²に増量された場合の用量調節は、「UGT1A1*6又は*28遺伝子多型を有さない患者」の表に従うこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承し、用法・用量に関連する注意の項における本剤の用量調節の目安については、7.R.5.2の項における検討並びにNAPOLI-1試験及び331501試験のパート2での基準を基に、下記のように整備した上で設定することが適切であると判断した。

- 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5-FUの減量等を考慮すること。

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*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	Grade 1 又はベースライン
その他の副作用*2	Grade 1 又はベースライン

*1：GradeはCTCAE version 4.0に準じる、*2：無力症及びGrade 3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）。。

副作用	程度*1	減量方法*2
好中球減少	Grade 3 以上又は発熱性好中球減少症	本剤及び 5-FU を 1 段階減量する
白血球減少	Grade 3 以上	
血小板減少		
下痢		
悪心/嘔吐	Grade 3 以上*3	本剤を 1 段階減量する
その他の副作用*4	Grade 3 以上	本剤及び 5-FU を 1 段階減量する

*1：GradeはCTCAE version 4.0に準じる、*2：I-LVは減量しないことが望ましい、*3：適切な制吐療法にもかかわらず発現した場合、*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）		5-FU
開始用量	70 mg/m ²	50 mg/m ²	2,400 mg/m ²
1 段階減量	50 mg/m ²	43 mg/m ²	1,800 mg/m ²
2 段階減量	43 mg/m ²	35 mg/m ²	1,350 mg/m ²
3 段階減量	中止	中止	中止

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本剤/5-FU/I-LV 投与の安全性等を検討することを目的として、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な膵癌患者を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の安全性検討事項については、本剤投与時に特に注目すべき事象と考える、下痢、白血球減少・好中球減少、貧血、infusion reaction、血栓塞栓症、ILD 及び肝機能障害を有する患者での使用を設定した。

調査予定症例数については、331501 試験及び NAPOLI-1 試験における本調査の安全性検討事項に設定した事象の発現状況を考慮し、300 例と設定した。

観察期間については、331501 試験及び NAPOLI-1 試験における本調査の安全性検討事項に設定した事象の本剤投与サイクル別の発現状況を考慮し、1 年間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

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して本剤を投与した際の日本人患者の安全性情報は限られていることから、使用実態下での本剤の安全性情報を収集することを目的とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。

本調査の安全性検討事項については、「7.R.3 安全性について」の項における検討を踏まえ、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・狭心症及び心室性期外収縮を設定する必要があると判断した。

本調査の調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の発現状況を考慮した上で再検討する必要があると判断した。

7.2 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のために提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.2.1 国内第Ⅱ相試験（331501 試験）

有害事象は本剤/5-FU/I-LV 群の 46/46 例（100%）及び 5-FU/I-LV 群の 33/38 例（86.8%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ 46/46 例（100%）及び 26/38 例（68.4%）に認められた。いずれかの群で 20%以上に認められた有害事象は表 47 のとおりであった。

表 47 いずれかの群で 20%以上に認められた有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.18.1)	例数 (%)			
	本剤/5-FU/l-LV 群 46 例		5-FU/l-LV 群 38 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	46 (100)	35 (76.1)	30 (78.9)	14 (36.8)
胃腸障害				
悪心	36 (78.3)	1 (2.2)	12 (31.6)	1 (2.6)
下痢	27 (58.7)	8 (17.4)	3 (7.9)	1 (2.6)
便秘	12 (26.1)	1 (2.2)	8 (21.1)	1 (2.6)
嘔吐	12 (26.1)	0	9 (23.7)	0
臨床検査				
好中球数減少	29 (63.0)	17 (37.0)	3 (7.9)	1 (2.6)
白血球数減少	28 (60.9)	9 (19.6)	4 (10.5)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
倦怠感	13 (28.3)	0	8 (21.1)	0
発熱	12 (26.1)	0	2 (5.3)	0
疲労	11 (23.9)	1 (2.2)	7 (18.4)	1 (2.6)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	28 (60.9)	0	15 (39.5)	1 (2.6)
血液及びリンパ系障害				
貧血	10 (21.7)	3 (6.5)	1 (2.6)	1 (2.6)
神経系障害				
味覚異常	10 (21.7)	0	0	0

重篤な有害事象は本剤/5-FU/l-LV群の20/46例（43.5%）、5-FU/l-LV群の9/38例（23.7%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、本剤/5-FU/l-LV群で膵癌及び発熱各3例（6.5%）、医療機器関連感染、胆管閉塞及び胆管炎各2例（4.3%）、発熱性好中球減少症、好中球減少症、冠動脈狭窄、下痢、十二指腸閉塞、胃腸出血、全身健康状態低下、感染、肝酵素上昇、食欲減退、脳梗塞、胸水及び静脈塞栓症各1例（2.2%）、5-FU/l-LV群で膵癌及び腫瘍疼痛各2例（5.3%）、悪心、胆汁うっ滞性黄疸、脛骨骨折、食欲減退、癌疼痛、急性腎不全及びトルソー症候群各1例（2.6%）であった。このうち、本剤/5-FU/l-LV群の医療機器関連感染2例、発熱性好中球減少症、好中球減少症、下痢、発熱及び食欲減退各1例、5-FU/l-LV群の食欲減退及び悪心各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本剤/5-FU/l-LV群の10/46例（21.7%）に認められ、5-FU/l-LV群では認められなかった。認められた本剤の投与中止に至った有害事象は、膵癌2例（4.3%）、貧血、好中球減少症、下痢、感染、好中球数減少、白血球数減少、筋肉痛、脳梗塞及び胸水各1例（2.2%）であった。このうち、貧血、好中球減少症、下痢、好中球数減少、白血球数減少及び筋肉痛各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.2 海外第 I 相試験（PEP0201 試験）

有害事象は60 mg/m²コホートの1/1例（100%）、120 mg/m²コホートの6/6例（100%）及び180 mg/m²コホートの4/4例（100%）に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ1/1例（100%）、6/6例（100%）及び4/4例（100%）に認められた。各コホートで2例以上に認められた有害事象は、120 mg/m²コホートで下痢、悪心及び嘔吐各6例（100%）、疲労4例（66.7%）、脱毛症3例（50.0%）、便秘、口内炎、食欲減退、そう痒症、尿路感染、体重減少、白血球減少症、好中球減少症及び浮動性めまい各2例（33.3%）、180 mg/m²コホートで下痢4例（100%）、悪心、嘔吐、白血球減少症及び好中球減少症各2例（50%）であった。

重篤な有害事象は120 mg/m²コホートの4/6例（66.7%）、180 mg/m²コホートの2/4例（50.0%）に認められ、60 mg/m²コホートでは認められなかった。認められた重篤な有害事象は、120 mg/m²コホートで下痢2例（33.3%）、カテーテル留置部位感染、呼吸困難、腸閉塞及び悪心各1例（16.7%）、180 mg/m²コホートで発熱性好中球減少症、白血球減少症、好中球減少症、直腸出血及び嘔吐各1例（25.0%）であった。このうち、120 mg/m²コホートの下痢2例、カテーテル留置部位感染及び悪心各1例、180 mg/m²コホートの発熱性好中球減少症、白血球減少症、好中球減少症、直腸出血及び嘔吐各1例は、本剤との因果関係が否定されなかった。

本剤の投与中止に至った有害事象は120 mg/m²コホートの1/6例（16.7%）、180 mg/m²コホートの1/4例（25.0%）に認められ、60 mg/m²コホートでは認められなかった。認められた本剤の投与中止に至った有害事象は、120 mg/m²コホートでカテーテル留置部位感染1例（16.7%）、180 mg/m²コホートで発熱性好中球減少症、白血球減少症及び好中球減少症各1例（25.0%）であり、いずれの事象も本剤との因果関係が否定されなかった。

7.2.3 海外第I相試験（PEP0203 試験）

有害事象は60 mg/m²コホートの3/3例（100%）、80 mg/m²コホートの6/6例（100%）、100 mg/m²コホートの5/5例（100%）及び120 mg/m²コホートの2/2例（100%）に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ2/3例（66.7%）、6/6例（100%）、5/5例（100%）及び2/2例（100%）に認められた。各コホートで2例以上に認められた有害事象は、60 mg/m²コホートで便秘、疲労及び咳嗽各3例（100%）、悪心、嘔吐、ALT増加及び呼吸困難各2例（66.7%）、80 mg/m²コホートで悪心、下痢及び嘔吐各5例（83.3%）、低カリウム血症4例（66.7%）、粘膜の炎症、好中球減少症及び低カルシウム血症各3例（50.0%）、腹痛、発熱、ヘモグロビン減少、体重減少、AST増加、白血球減少症、血小板減少症、低ナトリウム血症及び脱毛症各2例（33.3%）、100 mg/m²コホートで貧血5例（100%）、悪心、下痢、嘔吐及び発熱各4例（80.0%）、便秘、疲労、体重減少、白血球減少症、感染、心臓障害及び浮動性めまい各3例（60.0%）、腹痛、口内炎、粘膜の炎症、無力症、好中球減少症、低カリウム血症、食欲不振、低アルブミン血症、脱毛症及び頭痛各2例（40.0%）、120 mg/m²コホートで悪心、下痢、腹痛、粘膜の炎症、疲労及び体重減少各2例（100%）であった。

重篤な有害事象は60 mg/m²コホートの1/3例（33.3%）、80 mg/m²コホートの4/6例（66.7%）、100 mg/m²コホートの3/5例（60.0%）、120 mg/m²コホートの2/2例（100%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、60 mg/m²コホートで呼吸困難1例（33.3%）、80 mg/m²コホートで下痢2例（33.3%）、発熱、胃炎、ウイルス性肝炎、肺炎、敗血症性ショック及び尿路感染各1例（16.7%）、100 mg/m²コホートで下痢、発熱及び発熱性好中球減少症各1例（20.0%）、120 mg/m²コホートで下痢2例（100%）、死亡及び感染各1例（50.0%）であった。このうち、80 mg/m²コホートの下痢2例、100 mg/m²コホートの下痢及び発熱性好中球減少症各1例、120 mg/m²コホートの下痢2例、感染1例は、本剤との因果関係が否定されなかった。

本剤の投与中止に至った有害事象は100 mg/m²コホートの1/5例（20.0%）に認められ、60、80及び120 mg/m²コホートでは認められなかった。認められた本剤の投与中止に至った有害事象は、発熱性好中球減少症1例（20.0%）で、本剤との因果関係が否定されなかった。

7.2.4 海外第III相試験（NAPOLI-1 試験）

有害事象は本剤/5-FU/LV群の116/117例（99.1%）、本剤単独群の145/147例（98.6%）及び5-FU/LV群の132/134例（98.5%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ107/117例

(91.5%)、128/147例(87.1%)及び93/134例(69.4%)に認められた。いずれかの群で10%以上に認められた有害事象は表48のとおりであった。

表 48 いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.14.1)	例数 (%)					
	本剤/5-FU/LV 群 117 例		本剤単独群 147 例		5-FU/LV 群 134 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	116 (99.1)	80 (68.4)	145 (98.6)	99 (67.3)	128 (95.5)	44 (32.8)
胃腸障害						
下痢	69 (59.0)	15 (12.8)	103 (70.1)	31 (21.1)	35 (26.1)	6 (4.5)
嘔吐	61 (52.1)	13 (11.1)	80 (54.4)	20 (13.6)	35 (26.1)	4 (3.0)
悪心	60 (51.3)	9 (7.7)	89 (60.5)	8 (5.4)	46 (34.3)	4 (3.0)
腹痛	27 (23.1)	8 (6.8)	50 (34.0)	12 (8.2)	42 (31.3)	8 (6.0)
便秘	26 (22.2)	0	26 (17.7)	0	32 (23.9)	2 (1.5)
口内炎	16 (13.7)	3 (2.6)	5 (3.4)	0	8 (6.0)	1 (0.7)
上腹部痛	11 (9.4)	0	17 (11.6)	3 (2.0)	10 (7.5)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態						
疲労	47 (40.2)	16 (13.7)	54 (36.7)	9 (6.1)	37 (27.6)	5 (3.7)
発熱	27 (23.1)	2 (1.7)	29 (19.7)	2 (1.4)	15 (11.2)	1 (0.7)
無力症	24 (20.5)	9 (7.7)	35 (23.8)	10 (6.8)	22 (16.4)	9 (6.7)
末梢性浮腫	13 (11.1)	0	28 (19.0)	1 (0.7)	20 (14.9)	1 (0.7)
粘膜の炎症	12 (10.3)	2 (1.7)	8 (5.4)	0	5 (3.7)	0
代謝及び栄養障害						
食欲減退	52 (44.4)	5 (4.3)	72 (49.0)	13 (8.8)	43 (32.1)	3 (2.2)
低カリウム血症	14 (12.0)	4 (3.4)	32 (21.8)	17 (11.6)	12 (9.0)	3 (2.2)
脱水	9 (7.7)	5 (4.3)	15 (10.2)	5 (3.4)	9 (6.7)	2 (1.5)
低アルブミン血症	7 (6.0)	1 (0.9)	19 (12.9)	4 (2.7)	8 (6.0)	0
低マグネシウム血症	7 (6.0)	0	20 (13.6)	4 (2.7)	5 (3.7)	1 (0.7)
血液及びリンパ系障害						
貧血	44 (37.6)	11 (9.4)	48 (32.7)	16 (10.9)	31 (23.1)	9 (6.7)
好中球減少症	27 (23.1)	17 (14.5)	22 (15.0)	8 (5.4)	4 (3.0)	1 (0.7)
白血球減少症	12 (10.3)	1 (0.9)	6 (4.1)	4 (2.7)	1 (0.7)	0
臨床検査						
体重減少	20 (17.1)	2 (1.7)	29 (19.7)	2 (1.4)	9 (6.7)	0
好中球数減少	17 (14.5)	12 (10.3)	15 (10.2)	12 (8.2)	2 (1.5)	1 (0.7)
白血球数減少	17 (14.5)	9 (7.7)	10 (6.8)	4 (2.7)	2 (1.5)	0
血小板数減少	12 (10.3)	0	3 (2.0)	0	3 (2.2)	0
神経系障害						
浮動性めまい	15 (12.8)	1 (0.9)	17 (11.6)	1 (0.7)	13 (9.7)	0
皮膚及び皮下組織障害						
脱毛症	16 (13.7)	1 (0.9)	32 (21.8)	0	6 (4.5)	0
筋骨格系及び結合組織障害						
背部痛	15 (12.8)	1 (0.9)	12 (8.2)	0	16 (11.9)	2 (1.5)

重篤な有害事象は本剤/5-FU/LV群の56/117例(47.9%)、本剤単独群の90/147例(61.2%)、5-FU/LV群の60/134例(44.8%)に認められた。各群で2例以上に認められた重篤な有害事象は、本剤/5-FU/LV群で嘔吐11例(9.4%)、下痢7例(6.0%)、腹痛5例(4.3%)、悪心及び敗血症各4例(3.4%)、発熱、医療機器関連感染、肺炎及び脱水各3例(2.6%)、発熱性好中球減少症、汎血球減少症、十二指腸潰瘍、胃腸出血、無力症、胆管閉塞、胆道感染、胃腸炎、敗血症性ショック及び急性腎前性腎不全各2例(1.7%)、本剤単独群で下痢19例(12.9%)、嘔吐14例(9.5%)、発熱性好中球減少症、腹痛及び食欲減退各6例(4.1%)、悪心及び発熱各5例(3.4%)、上腹部痛4例(2.7%)、小腸閉塞、全身健康状態低下、敗血症、敗血症性ショック、脱水及び肺塞栓症各3例(2.0%)、貧血、好中球減少症、腸閉塞、無力症、胆管閉塞、胆管炎、胆汁うっ滞性黄疸、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、胃腸炎、尿路感染、腫瘍疼痛、急性腎不

全、胸水及び深部静脈血栓症各2例（1.4%）、5-FU/LV群で腹痛6例（4.5%）、深部静脈血栓症3例（2.2%）、貧血、腹水、下痢、上部消化管出血、嘔吐、非心臓性胸痛、発熱、胆管閉塞、肝不全、胆道感染、下気道感染、尿路感染、過量投与、脱水、背部痛、腫瘍出血、脳血管発作、水腎症及び胸水各2例（1.5%）であった。このうち、本剤/5-FU/LV群の嘔吐9例、下痢6例、悪心4例、発熱性好中球減少症及び無力症各2例、汎血球減少症、腹痛、胃腸炎、胆道感染、敗血症性ショック、脱水及び急性腎前性腎不全各1例、本剤単独群の下痢18例、嘔吐12例、発熱性好中球減少症6例、悪心4例、食欲減退3例、貧血、好中球減少症、全身健康状態低下、敗血症、敗血症性ショック及び脱水各2例、発熱、無力症、胃腸炎及び肺塞栓症各1例、5-FU/LV群の腹痛、貧血、下痢、非心臓性胸痛、下気道感染、過量投与、脱水、脳血管発作及び深部静脈血栓症各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本剤/5-FU/LV群の13/117例（11.1%）、本剤単独群の17/147例（11.6%）、5-FU/LV群の10/134例（7.5%）に認められた。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群で腹水、下痢、嘔吐及び敗血症各2例（1.7%）、顆粒球減少症、白血球減少症、好中球減少症、腹痛、胆道感染、壊疽、感染性腹膜炎、肺炎、敗血症性ショック、骨盤骨折、食欲減退、脱水、脳血管発作及び急性腎前性腎不全各1例（0.9%）、本剤単独群で嘔吐及び下痢各3例（2.0%）、白血球減少症、好中球減少症、上腹部痛、胃腸毒性、クロストリジウム菌性胃腸炎、腸閉塞、無力症、胆汁うっ滞性黄疸、化膿性胆管炎、感染性小腸結腸炎、敗血症、好中球数減少、成長障害、血液量減少症、脳血管発作、呼吸困難、肺塞栓症及び呼吸不全各1例（0.7%）、5-FU/LV群で悪心及び黄疸各2例（1.5%）、貧血、胃閉塞、食道炎、嘔吐、無力症、非心臓性胸痛、肝不全、高ビリルビン血症、敗血症、血中ALP増加、GGT増加、好中球数減少、脱水、病的骨折、重感、脳血管発作及び構語障害各1例（0.7%）であった。このうち、本剤/5-FU/LV群の下痢及び嘔吐各2例、腹痛、食欲減退、脱水、顆粒球減少症、白血球減少症、好中球減少症及び敗血症性ショック各1例、本剤単独群の嘔吐及び下痢各3例、胃腸毒性、好中球減少症、敗血症、感染性小腸結腸炎、白血球減少症及び好中球数減少各1例、5-FU/LV群の非心臓性胸痛、重感及び構語障害各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.3）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目のがん化学療法後に増悪した治癒切除不能な膵癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な膵癌に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また、機構は、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えない
と考える。

以上

審査報告 (2)

令和2年2月6日

申請品目

[販 売 名] オニバイド点滴静注 43 mg
[一 般 名] イリノテカン塩酸塩水和物
[申 請 者] 日本セルヴィエ株式会社
[申請年月日] 平成 31 年 3 月 22 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、GEM 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（NAPOLI-1 試験）において、主要評価項目とされた OS について、5-FU/LV 群に対する本剤/5-FU/LV 群の優越性が示されたこと等から、当該患者に対する本剤/5-FU/I-LV 投与の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、GEM 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する本剤投与時に注意を要する有害事象は、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・狭心症及び心室性期外収縮であると判断した。

また、機構は、本剤の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本剤及び併用する抗悪性腫瘍剤の休薬等の適切な対応がなされる場合には、本剤/5-FU/I-LV 投与は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、添付文書の臨床成績の項において NAPOLI-1 試験及び 331501 試験の対象患者の詳細を記載し、効能・効

果に関連する注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本剤の効能・効果を「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な膵癌」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する注意>

- 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。
- 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。
- 臨床試験に組み入れられた患者の病期、前治療歴、*UGT1A1* 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。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告（1）の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本剤の用法・用量を「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 70 mg/m²（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。」と設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する注意>

- 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。
- *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 50 mg/m²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 70 mg/m²に増量することができる。
- 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 5-FU の減量等を考慮すること。

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*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	Grade 1 又はベースライン
その他の副作用*2	Grade 1 又はベースライン

*1：Grade は CTCAE version 4.0 に準じる、*2：無力症及び Grade 3 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）。

副作用	程度*1	減量方法*2
好中球減少	Grade 3 以上又は発熱性好中球減少症	本剤及び 5-FU を 1 段階減量する
白血球減少	Grade 3 以上	
血小板減少		
下痢		
悪心/嘔吐	Grade 3 以上*3	本剤を 1 段階減量する
その他の副作用*4	Grade 3 以上	本剤及び 5-FU を 1 段階減量する

*1：Grade は CTCAE version 4.0 に準じる、*2：I-LV は減量しないことが望ましい、*3：適切な制吐療法にもかかわらず発現した場合、*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）		5-FU
開始用量	70 mg/m ²	50 mg/m ²	2,400 mg/m ²
1 段階減量	50 mg/m ²	43 mg/m ²	1,800 mg/m ²
2 段階減量	43 mg/m ²	35 mg/m ²	1,350 mg/m ²
3 段階減量	中止	中止	中止

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本剤/5-FU/I-LV 投与の安全性等を検討することを目的として、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な膵癌患者を対象に、調査予定症例数を 300 例、観察期間を 1 年間とする製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、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して本剤を投与した際の日本人患者の安全性情報は限られていることから、使用実態下での本剤の安全性情報を収集することを目的とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。

本調査の安全性検討事項については、「7.R.3 安全性について」の項における検討を踏まえ、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・狭心症及び心室性期外収縮を設定する必要があると判断した。

本調査の調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の発現状況を考慮した上で再検討する必要があると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の検討を踏まえ、本調査計画を再検討するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

- 本調査の安全性検討事項については、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・狭心症及び心室性期外収縮と設定する。

- 調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の臨床試験における発現状況を考慮し、それぞれ 300 例及び 1 年間と設定する。

また、申請者は、肝機能障害を有する患者に対する本剤の投与について、以下の理由等から、本剤においても既承認の CPT-11 製剤と同様に、肝機能障害を有する患者に対して使用する際には注意する必要があると考える旨を説明した。

- 既承認の CPT-11 製剤において、肝機能障害を有する患者に対しては、肝機能障害が悪化する可能性があること等から、慎重に投与する旨が添付文書で注意喚起されていること。
- CPT-11 は主に肝臓において代謝されること。

機構は、申請者の説明を了承した。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 49 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 50 及び 51 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 49 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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		

表 50 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
一般使用成績調査	該当なし	医療従事者向け資材の作成及び提供

表 51 製造販売後調査計画の骨子（案）

目 的	製造販売後の使用実態下における本剤/5-FU/1-LV 投与の安全性等を検討すること
調査方法	中央登録方式
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
観察期間	1 年間
予定症例数	300 例
主な調査項目	安全性検討事項：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・狭心症及び心室性期外収縮 上記以外の主な調査項目：患者背景（性別、年齢、病期分類、合併症、前治療歴等）、本剤の投与状況、併用薬剤等

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本剤の使用にあたっては、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適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新剤形医薬品であることから再審査期間は4年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤は劇薬に該当すると判断する。

[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

[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70 mg/m²（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。

[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。

[警告]

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。
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。
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。

[禁忌]

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
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。
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。
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。
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。
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。

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。
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。
9. アタザナビル硫酸塩を投与中の患者

[効能・効果に関連する注意]

1. 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。
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。
3. 臨床試験に組み入れられた患者の病期、前治療歴、*UGT1A1* 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。

[用法・用量に関連する注意]

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。
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 50 mg/m² 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 70 mg/m² に増量することができる。
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。

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	Grade 1 又はベースライン
その他の副作用 ^{注2}	Grade 1 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 Grade 3 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、該当すること、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	Grade 3 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		
血小板減少		
下痢		
悪心/嘔吐	Grade 3 以上 ^{注3}	本剤を 1 段階減量する
その他の副作用 ^{注4}	Grade 3 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	70 mg/m ²	50 mg/m ²	2,400 mg/m ²
1 段階減量	50 mg/m ²	43 mg/m ²	1,800 mg/m ²
2 段階減量	43 mg/m ²	35 mg/m ²	1,350 mg/m ²
3 段階減量	中止	中止	中止

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APC	aminopentanoic acid metabolite of irinotecan	イリノテカンのアミノ吉草酸体
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	area under the concentration curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
C _{avg}	average plasma concentration	平均血漿中濃度
CCDS	Company Core Data Sheet	
CES	carboxylesterase	カルボキシエステラーゼ
CI	confidence interval	信頼区間
CPP	critical process parameter	重要工程パラメータ
CPT-11	irinotecan hydrochloride hydrate	イリノテカン塩酸塩水和物
CPT-11/5-FU/LV		CPT-11、5-FU 及び LV の併用
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CR	complete response	完全奏効
CrCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
¹⁴ C 標識本剤		¹⁴ C 標識した CPT-11 を含有するリポソーム封入型の製剤
¹⁴ C 標識 CPT-11		¹⁴ C 標識した CPT-11
DiI5	fluorescent lipophilic carbocyanine DiIC ₁₈ (5)-DS	脂溶性カルボキシアニン色素 DiI ₁₈ (5)-DS
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DSPC		1,2-ジステアロイル- <i>sn</i> -グリセロ-3-ホスホコリン
DSPC/ コレステロール比		コレステロール量に対する DSPC 量の比
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
FOLFIRINOX 療法		5-FU、(<i>l</i> -)LV、CPT-11 及びオキサリプラチンの併用投与
FOLFOX 療法		5-FU、(<i>l</i> -)LV 及びオキサリプラチンの併用投与
5-FU		フルオロウラシル
5-FU/LV		5-FU と LV との併用
5-FU/ <i>l</i> -LV		5-FU と <i>l</i> -LV との併用
5-FU/(<i>l</i> -)LV		5-FU と (<i>l</i> -)LV との併用
GC	gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GEM		ゲムシタビン塩酸塩
GGT	γ-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HEPES	4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazine ethanesulfonic acid	4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸

IDMC	independent data monitoring committee	独立データモニタリング委員会
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IRR	infusion related reaction	注入に伴う反応
ITT	intent-to-treat	
K13		CPT-11 が SN-38 へ代謝される速度定数
LC	liquid chromatography	液体クロマトグラフィー
LC-MS/MS	Liquid chromatography/tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LSD	least significant difference	
LV		ホリナート
<i>l</i> -LV		レボホリナート
(<i>l</i> -)LV		<i>l</i> -LV 又は LV
LysoPC		1-ステアロイル-2-ヒドロキシ- <i>sn</i> -グリセロ-3-ホスホコリン
MF	master file	原薬等登録原簿
MFI	mean fluorescence intensity	平均蛍光強度
MPEG-2000-DSPE		<i>N</i> -(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- <i>sn</i> -グリセロ-3-ホスホエタノールアミン
MRT	mean residence time	平均滞留時間
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Pancreatic Cancer	
NE	not evaluable	評価不能
NPC	aminopiperidino metabolite of irinotecan	イリノテカンのアミノピペリジノ体
NOD/SCID マウス	non-obese diabetic/severe combined immunodeficient mouse	非肥満型糖尿病/重症複合型免疫不全マウス
OFF 療法		5-FU、(<i>l</i> -)LV 及びオキサリプラチンの併用投与
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	進行
PEG	polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PMA	phorbol 12-myristate 13-acetate	ホルボール 12-ミリステート 13-アセテート
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	全身状態
QbD	quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
QW	quaque a week	1 週間間隔
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間間隔
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定
S-1		テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤
SCID マウス	severe combined immunodeficient mouse	重症複合型免疫不全マウス

SD	stable disease	安定
SN-38	7-ethyl-10-hydroxy-camptothecin, active metabolite of irinotecan	イリノテカンの活性代謝物
SOS	sucrose octasulfate	
UGT	uridine diphosphate glucuronosyl transferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
V _c	volume of distribution of the central compartment	中央コンパートメント分布容積
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
原薬/リン脂質比		リン脂質 1 モルに対するイリノテカン量の比
申請		製造販売承認申請
日局		第十七改正日本薬局方
本剤		CPT-11 を含有するリポソーム封入型の製剤
本剤/5-FU/LV		本剤、5-FU 及び LV の併用
本剤/5-FU/ <i>l</i> -LV		本剤、5-FU 及び <i>l</i> -LV の併用
本剤/5-FU/(<i>l</i> -)LV		本剤、5-FU 及び(<i>l</i> -)LV の併用

審査報告書の正誤表

[販 売 名] オニバイド点滴静注43 mg
[一 般 名] イリノテカン塩酸塩水和物
[申 請 者] 日本セルヴィエ株式会社
[申請年月日] 平成31年3月22日

令和2年2月10日付の本品目の審査報告書について、下記の正誤表のとおり修正を行う。
この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
4	13	⑤SOS	⑤SOS <u>カリウム</u>
16	23、24	～20■年■月	～ <u>実施中</u> [データカットオフ日：2017年5月4日]
19	9	6.2.4.2 曝露量と安全性との関連	6.2.4.1 曝露量と安全性との関連
52	15、16	GEM を含まない 5-FU による化学療法が行われ増悪した上で、	<u>その後に</u> GEM を含まない 5-FU による化学療法が行われ <u>再度</u> 増悪した上で、

(下線部変更)

以上

審査報告書の正誤表

[販 売 名] オニバイド点滴静注43 mg
[一 般 名] イリノテカン塩酸塩水和物
[申 請 者] 日本セルヴィエ株式会社
[申請年月日] 平成31年3月22日

令和2年2月10日付の本品目の審査報告書について、下記の正誤表のとおり修正を行う。
この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
29	表 23 (5-FU/I-LV 群のイ ベント数)	<u>16 (41.0)</u>	<u>23 (59.0)</u>

(下線部変更)

以上