

## オニバイド点滴静注 43mg に関する資料

当該資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は、日本セルヴィエ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

日本セルヴィエ株式会社

# オニバイド<sup>®</sup>点滴静注 43mg

## 第1部（モジュール1）

### 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

#### 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

日本セルヴィエ株式会社

## 目次

1	起源又は発見の経緯.....	4
2	開発の経緯.....	5
2.1	品質に関する試験.....	5
2.2	非臨床試験.....	5
2.3	臨床試験.....	5
2.4	開発の概要.....	6

### 略号及び用語の説明

略号及び用語	日本語	英語
5-FU	5-フルオロウラシル	5-fluorouracil
EPR	透過性及び滞留性亢進	enhanced permeability and retention
JAN	医薬品一般的名称	Japanese Accepted Name(s)
l-LV	レボホリナートカルシウム	levofolinate calcium
LV	ロイコボリン	leucovorin
PFS	無増悪生存期間	progression-free survival
PK	薬物動態	pharmacokinetic
PMDA	独立行政法人医薬品医療機器総合機構	Pharmaceutical and Medical Devices Agency

## 1 起源又は発見の経緯

本剤は、新たなリポソーム内薬物安定化技術をイリノテカン（JAN：イリノテカン塩酸塩水和物）に用いて開発したリポソーム型イリノテカン製剤である。本剤の創製はまず Hermes Biosciences 社（米国カリフォルニア州）により行われ、2019年2月現在、米国及び台湾を除き、日本を含む全世界の開発及び販売に係る権利を Servier 社が保有し、米国と台湾における当該権利を有する Ipsen 社（フランス）と協力して本剤の開発を進めている。

本剤の製造には、イリノテカンを循環血中に長時間滞留するリポソームのナノ粒子に封入し、高含量と生体内で高い安定性を得るため、新たなリポソーム内薬物安定化技術を応用している。

イリノテカンをリポソーム化して輸送する潜在的な利点は以下のとおりである。

- 1) リポソームへの封入による血漿中循環時間の延長
- 2) 血管透過性及び滞留性亢進（EPR）効果に伴う腫瘍への集積の増加
- 3) 腫瘍内での活性代謝物（SN-38）の曝露期間の延長による抗腫瘍活性の増強

本剤は、5-フルオロウラシル（5-FU）及びロイコボリン（LV）との併用投与により、ゲムシタビンベースの前治療後に増悪した転移性膵癌を対象とした治療薬として、2015年10月に台湾及び米国で初めて承認された。これらの国以外では、2019年2月時点で、EU、英国、オーストラリア、カナダ、スイス、シンガポール、韓国及びニュージーランドなどで承認を得ている。

本剤の品質、非臨床及び臨床開発プログラムから得られた成績等に基づき、今般、日本セルヴィエ株式会社は、以下の効能・効果及び用法・用量で本剤の製造販売承認申請を行うこととした。

<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

<用法・用量>

通常、成人にはイリノテカンとして1回 70 mg/m<sup>2</sup>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<sup>2</sup>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<sup>2</sup>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。

## 2 開発の経緯

### 2.1 品質に関する試験

本剤の原薬（有効成分）であるイリノテカン塩酸塩水和物は1983年に株式会社ヤクルト本社によって合成された。本剤に用いるイリノテカン塩酸塩水和物は、[REDACTED]によりイリノテカン塩酸塩 原薬等登録原簿（登録番号：[REDACTED]、平成[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日初回登録）が登録されている。本剤はIPSEN BIOSCIENCE, INC.によりイリノテカン塩酸塩水和物を製し、リポソーム製剤として開発された。

原薬及び製剤の安定性試験はすべて海外で実施した。原薬については長期保存試験、加速試験、光安定性試験及び苛酷試験を実施し、これまでに得られている安定性試験結果に基づいて、有効期間は36箇月と設定した。製剤については長期保存試験、加速試験、光安定性試験及び苛酷試験を実施し、これまでに得られている安定性試験結果に基づいて、本剤の有効期間は凍結を避け2~8°C（遮光）で36箇月と設定した。

### 2.2 非臨床試験

本剤は医薬品有効成分として既承認のイリノテカン塩酸塩水和物を製して封入したリポソーム製剤である。本剤の開発を支持するため、薬理試験（効力を裏付ける試験、安全性薬理試験）、薬物動態試験（吸収、分布、排泄）及び毒性試験（単回及び反復投与毒性試験、血液適合性試験）を実施した。

マウス、ラット及びイヌでの吸収及び分布試験において、本剤は同用量の非リポソーム型イリノテカン塩酸塩水和物（イリノテカン塩酸塩溶液）と比較して、イリノテカン及びSN-38（イリノテカンの活性代謝物）の血漿、組織及び腫瘍中曝露量を増加させることが示された。

ヒト膵癌細胞株を含む各種腫瘍異種移植モデルマウスにおいて、本剤は同用量以上のイリノテカン塩酸塩溶液と比較してより強い *in vivo* 抗腫瘍作用を示した。また、腫瘍内の臨界閾値を上回るSN-38濃度の持続時間の延長は、マウスにおける *in vivo* 活性の主な薬理学的決定因子であることが示唆された。

ラット及びイヌの単回及び反復投与毒性試験において、消化管及び血液系に用量依存的、かつ可逆性の毒性所見が認められ、イリノテカン塩酸塩溶液で確認された毒性以外の所見は示されなかった。血液適合性試験では、本剤に明らかな溶血及び凝集作用はみられなかった。また、イヌの心血管系及び呼吸器系への影響を評価した安全性薬理試験でも明らかな所見は認められなかった。

### 2.3 臨床試験

本剤は、5-FU及びLVとの併用によりゲムシタピンをベースとした前治療後に増悪した転移性膵腺癌患者の治療を効能・効果として海外で承認及び上市されている。当該効能・効果は、海外で実施した国際共同第III相臨床試験であるNAPOLI-1試験で得られた本剤+5-FU/LVレジメンに

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

オニバイド®点滴静注 43mg

よる良好な成績に基づき設定されている。当該 NAPOLI-1 試験において、ゲムシタビンをベースとした前治療後に増悪又は再発した転移性膵癌患者を対象として、本剤+5-FU/LV レジメンは、全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）における統計学的に有意な延長を示した。

国内では NAPOLI-1 試験同様の疾患背景を有する日本人患者を対象として第 II 相試験である 331501 試験を実施した。国内では、膵癌に係る承認効能が LV にないことから、LV に代わり、膵癌に係る承認効能のある I-LV を併用薬として試験を実施した。なお、331501 試験の試験デザインは、PMDA との ██████████ 相談（対面助言実施日：平成 █████ 年 █████ 月 █████ 日）を通じ、PMDA から合意を得ている。試験結果、同膵癌患者を対象として、本剤+5-FU/I-LV レジメンに臨床的ベネフィットがあることを確認した。

日本セルヴィエ株式会社は、海外で実施した第 III 相試験（NAPOLI-1 試験）の結果及びそれを裏付ける日本人患者を対象として国内で実施した第 II 相試験（331501 試験）の結果に基づき、前述の予定効能・効果及び予定用法・用量で本剤の製造販売承認申請を行うこととした。

なお、法施行規則第 40 条第 1 項第一号イに規定される「起原又は発見の経緯及び開発の経緯」として記載すべきその他の臨床に係る内容については、[図 1.5-1](#) に示した開発の経緯図を除き、平成 29 年 7 月 5 日付 薬生薬審発 0705 第 4 号通知の記述\*をもとに、当該内容をモジュール 2.5 に記載した（[表 1.5-1](#)）。

\*：平成 29 年 7 月 5 日付 薬生薬審発 0705 第 4 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知「「新医薬品の製造販売の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」等の一部改正について」の第 1 部 別紙 2 の 5（1）項

表 1.5-1 起原又は発見の経緯及び開発の経緯に係る内容の記載場所

モジュール 1.5 の内容	モジュール 2 内の記載場所	
起原又は発見の経緯	2.5.1.1	本剤の背景
疾患の概要	2.5.1.2	膵癌の疫学及び疾患特性
現在の治療の概要	2.5.1.3	膵癌に対する治療法及び本剤開発の重要性
臨床開発の経緯	2.5.1.4	臨床開発プログラムの概要及び海外臨床試験結果の利用並びに臨床試験の実施基準
予定効能・効果に対する本剤の有 用性	2.5.6.4	ベネフィット・リスク評価

## 2.4 開発の概要

本剤の開発は 20████ 年に開始された。

本剤の開発の経緯を [図 1.5-1](#) に示す。

1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯  
 オニバイド®点滴静注 43mg

図 1.5-1 開発の経緯図

試験		
物理化学的性質、規格	原薬	
	製剤	
安定性	原薬	
	製剤	
薬理	効力を裏付ける試験	
	安全性薬理試験	
薬物動態	分析法、吸収、分布、排泄	
毒性試験	単回投与毒性試験（マウス、ラット、イス）	
	反復投与毒性試験（ラット、イス）	
	その他の毒性試験	
臨床試験	第 I 相、海外（PEP0201）	
	第 I 相、海外（PEP0203）	
	第 II 相、日本（331501）	
	第 III 相、海外（NAPOLI-1）	

# オニバイド<sup>®</sup>点滴静注 43mg

## 第1部（モジュール1）

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

日本セルヴィエ株式会社

## 目次

1	外国における使用状況等 .....	3
2	外国の添付文書等の概要 .....	4

## 1 外国における使用状況等

本剤は、2019年2月現在、9の国又は地域で承認されている。海外における承認状況を表1.6-1に示す。

表 1.6-1 外国における承認状況

国又は地域名	申請日	承認日	備考欄
台湾	20██年██月██日	2015年10月22日	
米国	2015年4月27日	2015年10月22日	希少疾病用医薬品
EU (英国、アイスランド、リヒテンシュタイン、ノルウェーを含む)	20██年██月██日	2016年10月14日	希少疾病用医薬品
オーストラリア	20██年██月██日	2016年12月13日	
カナダ	20██年██月██日	2017年8月9日	
スイス	20██年██月██日	2017年7月25日	██████████
シンガポール	20██年██月██日	2017年12月28日	
韓国	20██年██月██日	2017年8月29日	██████████
ニュージーランド	20██年██月██日	2018年9月20日	

## 2 外国の添付文書等の概要

米国及びEUにおける販売名、剤型・含量、効能・効果及び用法・用量を表 1.6-2 に示す。  
また、最新の米国添付文書及び欧州製品概要の写しと和訳、並びに CCDS を添付する。

1.6 外国における使用状況等に関する資料

オニバイド®点滴静注 43mg

表 1.6-2 外国の販売名、効能・効果及び用法・用量

国名	米国	EU
販売名	Onivyde	Onivyde pegylated liposomal
剤形	注射剤	注射剤
含量	43 mg/10 mL (イリノテカンとして)	43 mg/10 mL (イリノテカンとして)
効能・効果	ONIVYDE は、フルオロウラシル及びロイコボリンと併用投与して、ゲムシタビンベースの前治療後に増悪した転移性膵腺癌患者に対する治療のために用いるトポイソメラーゼ阻害剤である。 使用制限：ONIVYDE は転移性膵腺癌患者に対する単剤投与での適応はない。	ゲムシタビンベースの前治療後に増悪した転移性膵腺癌の成人患者に対する 5-フルオロウラシル (5-FU) 及びロイコボリン (LV) との併用投与による治療。
用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ONIVYDE を他のイリノテカン塩酸塩を含む医薬品の代替で 使用しないこと。</li> <li>● ONIVYDE は 2 週間ごとに 70 mg/m<sup>2</sup> を 90 分かけて点滴静注 すること。</li> <li>● <i>UGT1A1</i>*28 のホモ接合体を有する患者では 50 mg/m<sup>2</sup> から開 始すること。</li> <li>● 血清ビリルビン値が基準値上限を超える患者への推奨用量は ない。</li> <li>● コルチコステロイド及び制吐剤を ONIVYDE の投与 30 分前 に投与すること。</li> </ul>	<p>ペグ化リポソーム ONIVYDE (イリノテカン) は、抗癌剤の使用 経験のある医療従事者のみが処方・投与すること。</p> <p>ペグ化リポソーム ONIVYDE (イリノテカン) は非リポソーム型 イリノテカン製剤と同等ではないため、代替で使用しないこと。</p> <p><u>用量</u></p> <p>ペグ化リポソーム ONIVYDE、ロイコボリン及び 5-フルオロウラ シルを連続して投与する。ペグ化リポソーム ONIVYDE の推奨用 量及びレジメンは、90 分かけて 70 mg/m<sup>2</sup> を点滴静注し、続いて LV 400 mg/m<sup>2</sup> を 30 分かけて静脈内投与し、その後 5-FU 2400 mg/m<sup>2</sup> を 46 時間かけて静脈内投与する。投与は 2 週ごとに行う。 ペグ化リポソーム ONIVYDE を単剤投与しないこと。</p> <p><i>UGT1A1</i>*28 対立遺伝子のホモ接合体を有する患者ではペグ化リ ポソーム ONIVYDE (イリノテカン) の開始用量を 50 mg/m<sup>2</sup> に減 量すること。忍容性が確認された場合は、2 サイクル目以降は 70 mg/m<sup>2</sup> への増量を考慮すること。</p>

## HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all of the information needed to use ONIVYDE® safely and effectively. See full prescribing information for ONIVYDE®

ONIVYDE® (irinotecan liposome injection), for intravenous use  
Initial U.S. Approval: 1996

### WARNING: SEVERE NEUTROPENIA and SEVERE DIARRHEA

See full prescribing information for complete boxed warning

- Fatal neutropenic sepsis occurred in 0.8% of patients receiving ONIVYDE. Severe or life-threatening neutropenic fever or sepsis occurred in 3% and severe or life-threatening neutropenia occurred in 20% of patients receiving ONIVYDE in combination with fluorouracil and leucovorin. Withhold ONIVYDE for absolute neutrophil count below 1500/mm<sup>3</sup> or neutropenic fever. Monitor blood cell counts periodically during treatment (2.2), (5.1).
- Severe diarrhea occurred in 13% of patients receiving ONIVYDE in combination with fluorouracil and leucovorin. Do not administer ONIVYDE to patients with bowel obstruction. Withhold ONIVYDE for diarrhea of Grade 2-4 severity. Administer loperamide for late diarrhea of any severity. Administer atropine, if not contraindicated, for early diarrhea of any severity (2.2), (5.2).

### INDICATIONS AND USAGE

ONIVYDE is a topoisomerase inhibitor 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. (1)

Limitation of Use: ONIVYDE is not indicated as a single agent for the treatment of patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas. (1)

### DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Do not substitute ONIVYDE for other drugs containing irinotecan HCl. (2.1)
- Recommended dose of ONIVYDE is 70 mg/m<sup>2</sup> intravenous infusion over 90 minutes every two weeks. (2.2)
- Recommended starting dose of ONIVYDE in patients homozygous for UGT1A1\*28 is 50 mg/m<sup>2</sup> every two weeks. (2.2)
- There is no recommended dose of ONIVYDE for patients with serum bilirubin above the upper limit of normal. (2.2)
- Premedicate with a corticosteroid and an anti-emetic. 30 minutes prior to ONIVYDE. (2.2)

### DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 43 mg/10 mL single dose vial (3)

### CONTRAINDICATIONS

Severe hypersensitivity reaction to ONIVYDE or irinotecan HCl. (4, 5.4)

### WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Interstitial lung disease (ILD): Fatal ILD has occurred in patients receiving irinotecan HCl. Discontinue ONIVYDE if ILD is diagnosed. (5.3)
- Severe hypersensitivity reaction: Permanently discontinue ONIVYDE for severe hypersensitivity reactions. (5.4, 4)
- Embryo-fetal toxicity: Can cause fetal harm. Advise females of reproductive potential of the potential risk to a fetus and to use effective contraception. (5.5, 8.1, 8.3)

### ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions (≥ 20%) of ONIVYDE: diarrhea, fatigue/asthenia, vomiting, nausea, decreased appetite, stomatitis, and pyrexia. The most common laboratory abnormalities (≥ 10% Grade 3 or 4) were lymphopenia and neutropenia. (6)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Ipsen Biopharmaceuticals, Inc. at 1-855-463-5127 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

### DRUG INTERACTIONS

- Strong CYP3A4 Inducers: Avoid the use of strong CYP3A4 inducers if possible. Substitute non-enzyme inducing therapies at least 2 weeks prior to initiation of ONIVYDE. (7.1)
- Strong CYP3A4 Inhibitors: Avoid the use of strong CYP3A4 or UGT1A1 inhibitors, if possible; discontinue strong CYP3A4 inhibitors at least 1 week prior to starting therapy. (7.2)

### USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Lactation: Do not breastfeed. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION.

Revised: 06/2017

## FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS\*

### WARNING: SEVERE NEUTROPENIA AND SEVERE DIARRHEA

#### 1 INDICATIONS AND USAGE

#### 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Important Use Information
- 2.2 Recommended Dose
- 2.3 Dose Modifications for Adverse Reactions
- 2.4 Preparation and Administration

#### 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

#### 4 CONTRAINDICATIONS

#### 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Severe Neutropenia
- 5.2 Severe Diarrhea
- 5.3 Interstitial Lung Disease
- 5.4 Severe Hypersensitivity Reaction
- 5.5 Embryo-Fetal Toxicity

#### 6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience

#### 7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Strong CYP3A4 Inducers
- 7.2 Strong CYP3A4 or UGT1A1 Inhibitors

#### 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.3 Females and Males of Reproductive Potential
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use

#### 10 OVERDOSAGE

#### 11 DESCRIPTION

#### 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.3 Pharmacokinetics
- 12.5 Pharmacogenomics

#### 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

#### 14 CLINICAL STUDIES

#### 15 REFERENCES

#### 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

#### 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

\*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

## FULL PRESCRIBING INFORMATION

### WARNING: SEVERE NEUTROPENIA and SEVERE DIARRHEA

Fatal neutropenic sepsis occurred in 0.8% of patients receiving ONIVYDE. Severe or life-threatening neutropenic fever or sepsis occurred in 3% and severe or life-threatening neutropenia occurred in 20% of patients receiving ONIVYDE in combination with fluorouracil and leucovorin. Withhold ONIVYDE for absolute neutrophil count below 1500/mm<sup>3</sup> or neutropenic fever. Monitor blood cell counts periodically during treatment [see *Dosage and Administration (2.2)* and *Warnings and Precautions (5.1)*].

Severe diarrhea occurred in 13% of patients receiving ONIVYDE in combination with fluorouracil and leucovorin. Do not administer ONIVYDE to patients with bowel obstruction. Withhold ONIVYDE for diarrhea of Grade 2-4 severity. Administer loperamide for late diarrhea of any severity. Administer atropine, if not contraindicated, for early diarrhea of any severity [see *Dosage and Administration (2.2)* and *Warnings and Precautions (5.2)*].

## 1 INDICATIONS AND USAGE

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.

Limitation of Use: ONIVYDE is not indicated as a single agent for the treatment of patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas [see *Clinical Studies (14)*].

## 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

### 2.1 Important Use Information

**DO NOT SUBSTITUTE** ONIVYDE for other drugs containing irinotecan HCl.

### 2.2 Recommended Dose

Administer ONIVYDE prior to leucovorin and fluorouracil [see *Clinical Studies (14)*].

- The recommended dose of ONIVYDE is 70 mg/m<sup>2</sup> administered by intravenous infusion over 90 minutes every 2 weeks.
- The recommended starting dose of ONIVYDE in patients known to be homozygous for the UGT1A1\*28 allele is 50 mg/m<sup>2</sup> administered by intravenous infusion over 90 minutes. Increase the dose of ONIVYDE to 70 mg/m<sup>2</sup> as tolerated in subsequent cycles.
- There is no recommended dose of ONIVYDE for patients with serum bilirubin above the upper limit of normal [see *Adverse Reactions (6.1)* and *Clinical Studies (14)*].

### Premedication

Administer a corticosteroid and an anti-emetic 30 minutes prior to ONIVYDE infusion.

### 2.3 Dose Modifications for Adverse Reactions

**Table 1: Recommended Dose Modifications for ONIVYDE**

Toxicity NCI CTCAE v4.0†	Occurrence	ONIVYDE adjustment in patients receiving 70 mg/m <sup>2</sup>	Patients homozygous for UGT1A1*28 without previous increase to 70 mg/m <sup>2</sup>	
Grade 3 or 4 adverse reactions	Withhold ONIVYDE. Initiate loperamide for late onset diarrhea of any severity. Administer intravenous or subcutaneous atropine 0.25 to 1 mg (unless clinically contraindicated) for early onset diarrhea of any severity. Upon recovery to ≤ Grade 1, resume ONIVYDE at:			
		First	50 mg/m <sup>2</sup>	43 mg/m <sup>2</sup>
		Second	43 mg/m <sup>2</sup>	35 mg/m <sup>2</sup>
		Third	Discontinue ONIVYDE	Discontinue ONIVYDE
Interstitial Lung Disease	First	Discontinue ONIVYDE	Discontinue ONIVYDE	
Anaphylactic Reaction	First	Discontinue ONIVYDE	Discontinue ONIVYDE	

† NCI CTCAE v 4.0=National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events version 4.0

For recommended dose modifications of fluorouracil (5-FU) or leucovorin (LV), refer to the Full Prescribing Information; refer to Clinical Studies (14).

### 2.4 Preparation and Administration

ONIVYDE is a cytotoxic drug. Follow applicable special handling and disposal procedures.<sup>1</sup>

#### Preparation

- Withdraw the calculated volume of ONIVYDE from the vial. Dilute ONIVYDE in 500 mL 5% Dextrose Injection, USP or 0.9% Sodium Chloride Injection, USP and mix diluted solution by gentle inversion.
- Protect diluted solution from light.
- Administer diluted solution within 4 hours of preparation when stored at room temperature or within 24 hours of preparation when stored under refrigerated conditions [2°C to 8°C (36°F to 46°F)]. Allow diluted solution to come to room temperature prior to administration.
- Do NOT freeze.

## Administration

- Infuse diluted solution intravenously over 90 minutes. Do not use in-line filters. Discard unused portion.

## 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 43 mg/10 mL irinotecan free base as a white to slightly yellow, opaque, liposomal dispersion in a single-dose vial.

## 4 CONTRAINDICATIONS

ONIVYDE is contraindicated in patients who have experienced a severe hypersensitivity reaction to ONIVYDE or irinotecan HCl.

## 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

### 5.1 Severe Neutropenia

ONIVYDE can cause severe or life-threatening neutropenia and fatal neutropenic sepsis. In Study 1, the incidence of fatal neutropenic sepsis was 0.8% among patients receiving ONIVYDE, occurring in one of 117 patients in the ONIVYDE plus fluorouracil/leucovorin (ONIVYDE/5-FU/LV) arm and one of 147 patients receiving ONIVYDE as a single agent. Severe or life-threatening neutropenia occurred in 20% of patients receiving ONIVYDE/5-FU/LV compared to 2% of patients receiving fluorouracil/leucovorin alone (5-FU/LV). Grade 3 or 4 neutropenic fever/neutropenic sepsis occurred in 3% of patients receiving ONIVYDE/5-FU/LV, and did not occur in patients receiving 5-FU/LV.

In patients receiving ONIVYDE/5-FU/LV, the incidence of Grade 3 or 4 neutropenia was higher among Asian patients [18 of 33 (55%)] compared to White patients [13 of 73 (18%)]. Neutropenic fever/neutropenic sepsis was reported in 6% of Asian patients compared to 1% of White patients [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

Monitor complete blood cell counts on Days 1 and 8 of every cycle and more frequently if clinically indicated. Withhold ONIVYDE if the absolute neutrophil count (ANC) is below 1500/mm<sup>3</sup> or if neutropenic fever occurs. Resume ONIVYDE when the ANC is 1500/mm<sup>3</sup> or above. Reduce ONIVYDE dose for Grade 3-4 neutropenia or neutropenic fever following recovery in subsequent cycles [see *Dosage and Administration (2.2)*].

### 5.2 Severe Diarrhea

ONIVYDE can cause severe and life-threatening diarrhea. Do not administer ONIVYDE to patients with bowel obstruction.

Severe or life-threatening diarrhea followed one of two patterns: late onset diarrhea (onset more than 24 hours following chemotherapy) and early onset diarrhea (onset within 24 hours of chemotherapy, sometimes occurring with other symptoms of cholinergic reaction) [see *Cholinergic Reactions (6.1)*]. An individual patient may experience both early and late-onset diarrhea.

In Study 1, Grade 3 or 4 diarrhea occurred in 13% receiving ONIVYDE/5-FU/LV compared to 4% receiving 5-FU/LV. The incidence of Grade 3 or 4 late onset diarrhea was 9% in patients receiving ONIVYDE/5-FU/LV, compared to 4% in patients receiving 5-FU/LV. The incidence of Grade 3 or 4 early onset diarrhea was 3% in patients receiving ONIVYDE/5-FU/LV, compared to no Grade 3 or 4 early onset diarrhea in patients receiving 5-FU/LV. Of patients receiving ONIVYDE/5-FU/LV in Study 1, 34% received loperamide for late-onset diarrhea and 26% received atropine for early-onset diarrhea. Withhold ONIVYDE for Grade 2-4 diarrhea. Initiate loperamide for late onset diarrhea of any severity. Administer intravenous or subcutaneous atropine 0.25 to 1 mg (unless clinically contraindicated) for early onset diarrhea of any severity. Following recovery to Grade 1 diarrhea, resume ONIVYDE at a reduced dose [see *Dosage and Administration (2.2)*].

### 5.3 Interstitial Lung Disease

Irinotecan HCl can cause severe and fatal interstitial lung disease (ILD). Withhold ONIVYDE in patients with new or progressive dyspnea, cough, and fever, pending diagnostic evaluation. Discontinue ONIVYDE in patients with a confirmed diagnosis of ILD.

### 5.4 Severe Hypersensitivity Reaction

Irinotecan HCl can cause severe hypersensitivity reactions, including anaphylactic reactions. Permanently discontinue ONIVYDE in patients who experience a severe hypersensitivity reaction.

### 5.5 Embryo-Fetal Toxicity

Based on animal data with irinotecan HCl and the mechanism of action of ONIVYDE, ONIVYDE can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Embryotoxicity and teratogenicity were observed following treatment with irinotecan HCl, at doses resulting in irinotecan exposures lower than those achieved with ONIVYDE 70 mg/m<sup>2</sup> in humans, administered to pregnant rats and rabbits during organogenesis. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with ONIVYDE and for one month following the final dose [see *Use in Specific Populations (8.1, 8.3)*, *Clinical Pharmacology (12.1)*].

## 6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse drug reactions are discussed in greater detail in other sections of the label:

- Severe Neutropenia [see *Warnings and Precautions (5.1)* and *Boxed Warning*]
- Severe Diarrhea [see *Warnings and Precautions (5.2)* and *Boxed Warning*]
- Interstitial Lung Disease [see *Warnings and Precautions (5.3)*]
- Severe Hypersensitivity Reactions [see *Warnings and Precautions (5.4)*]

### 6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in clinical trials of ONIVYDE cannot be directly compared to rates in clinical trials of other drugs and may not reflect the rates observed in practice.

The safety data described below are derived from patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas previously treated with gemcitabine-based therapy who received any part of protocol-specified therapy in Study 1, an international, randomized, active-controlled, open-label trial. Protocol-specified therapy consisted of ONIVYDE 70 mg/m<sup>2</sup> with leucovorin 400 mg/m<sup>2</sup> and fluorouracil 2400 mg/m<sup>2</sup> over 46 hours every 2 weeks (ONIVYDE/5-FU/LV; N=117), ONIVYDE 100 mg/m<sup>2</sup> every 3 weeks (N=147), or leucovorin 200 mg/m<sup>2</sup> and fluorouracil 2000 mg/m<sup>2</sup> over 24 hours weekly for 4 weeks followed by 2 week rest (5-FU/LV; N=134) [see *Clinical Studies (14)*]. Serum bilirubin within the institutional normal range, albumin  $\geq$  3 g/dL, and Karnofsky Performance Status (KPS)  $\geq$  70 were required for study entry. The median duration of exposure was 9 weeks in the ONIVYDE/5-FU/LV arm, 9 weeks in the ONIVYDE monotherapy arm, and 6 weeks in the 5-FU/LV arm.

The most common adverse reactions ( $\geq$  20%) of ONIVYDE were diarrhea, fatigue/asthenia, vomiting, nausea, decreased appetite, stomatitis, and pyrexia. The most common, severe laboratory abnormalities ( $\geq$  10% Grade 3 or 4) were lymphopenia and neutropenia. The most common serious adverse reactions ( $\geq$  2%) of ONIVYDE were diarrhea, vomiting, neutropenic fever or neutropenic sepsis, nausea, pyrexia, sepsis, dehydration, septic shock, pneumonia, acute renal failure, and thrombocytopenia.

Adverse reactions led to permanent discontinuation of ONIVYDE in 11% of patients receiving ONIVYDE/5-FU/LV; the most frequent adverse reactions resulting in discontinuation of ONIVYDE were diarrhea, vomiting, and sepsis. Dose reductions of ONIVYDE for adverse reactions occurred in 33% of patients receiving ONIVYDE/5-FU/LV; the most frequent adverse reactions requiring dose reductions were neutropenia, diarrhea, nausea, and anemia. ONIVYDE was withheld or delayed for adverse reactions in 62% of patients receiving ONIVYDE/5-FU/LV; the most frequent adverse reactions requiring interruption or delays were neutropenia, diarrhea, fatigue, vomiting, and thrombocytopenia.

Table 2 provides the frequency and severity of adverse reactions in Study 1 that occurred with higher incidence ( $\geq$ 5% difference for Grades 1-4 or  $\geq$ 2% difference for Grades 3-4) in patients who received ONIVYDE/5-FU/LV compared to patients who received 5-FU/LV.

**Table 2: Adverse Reactions with Higher Incidence ( $\geq$ 5% Difference for Grades 1-4\* or  $\geq$ 2% Difference for Grades 3 and 4) in the ONIVYDE/5-FU/LV Arm**

Adverse Reaction	ONIVYDE/5-FU/LV N=117		5-FU/LV N=134	
	Grades 1-4 (%)	Grades 3-4 (%)	Grades 1-4 (%)	Grades 3-4 (%)
<b>Gastrointestinal disorders</b>				
Diarrhea	59	13	26	4
Early diarrhea <sup>†</sup>	30	3	15	0
Late diarrhea <sup>‡</sup>	43	9	17	4
Vomiting	52	11	26	3
Nausea	51	8	34	4
Stomatitis <sup>§</sup>	32	4	12	1
<b>Infections and infestations</b>				
Sepsis	4	3	2	1
Neutropenic fever/neutropenic sepsis*	3	3	1	0
Gastroenteritis	3	3	0	0
Intravenous catheter-related infection	3	3	0	0
<b>General disorders and administration site conditions</b>				
Fatigue/asthenia	56	21	43	10
Pyrexia	23	2	11	1
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>				
Decreased appetite	44	4	32	2
Weight loss	17	2	7	0
Dehydration	8	4	7	2
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>				
Alopecia	14	1	5	0

\* NCI CTCAE v4.0

<sup>†</sup> Early diarrhea: onset within 24 hours of ONIVYDE administration

<sup>‡</sup> Late diarrhea: onset >1 day after ONIVYDE administration

<sup>§</sup> Includes stomatitis, aphthous stomatitis, mouth ulceration, mucosal inflammation.

\* Includes febrile neutropenia

**Cholinergic Reactions:** ONIVYDE can cause cholinergic reactions manifesting as rhinitis, increased salivation, flushing, bradycardia, miosis, lacrimation, diaphoresis, and intestinal hyperperistalsis with abdominal cramping and early onset diarrhea. In Study 1, Grade 1 or 2 cholinergic symptoms other than early diarrhea occurred in 12 (4.5%) ONIVYDE-treated patients. Six of these 12 patients received atropine and in 1 of the 6 patients, atropine was administered for cholinergic symptoms other than diarrhea.

**Infusion Reactions:** Infusion reactions, consisting of rash, urticaria, periorbital edema, or pruritus, occurring on the day of ONIVYDE administration were reported in 3% of patients receiving ONIVYDE or ONIVYDE/5-FU/LV.

Laboratory abnormalities that occurred with higher incidence in the ONIVYDE/5-FU/LV arm compared to the 5-FU/LV arm ( $\geq$ 5% difference) are summarized in the following table.

**Table 3: Laboratory Abnormalities with Higher Incidence ( $\geq$ 5% Difference) in the ONIVYDE/5-FU/LV Arm\*\***

Laboratory abnormality	ONIVYDE/5-FU/LV N=117		5-FU/LV N=134	
	Grades 1-4 (%)	Grades 3-4 (%)	Grades 1-4 (%)	Grades 3-4 (%)
<b>Hematology</b>				
Anemia	97	6	86	5
Lymphopenia	81	27	75	17
Neutropenia	52	20	6	2
Thrombocytopenia	41	2	33	0
<b>Hepatic</b>				
Increased alanine aminotransferase (ALT)	51	6	37	1
Hypoalbuminemia	43	2	30	0
<b>Metabolic</b>				
Hypomagnesemia	35	0	21	0
Hypokalemia	32	2	19	2
Hypocalcemia	32	1	20	0
Hypophosphatemia	29	4	18	1
Hyponatremia	27	5	12	3
<b>Renal</b>				
Increased creatinine	18	0	13	0

\* NCI CTCAE v4.0, worst grade shown.

\*\* Percent based on number of patients with a baseline and at least one post-baseline measurement.

## 7 DRUG INTERACTIONS

### 7.1 Strong CYP3A4 Inducers

Following administration of non-liposomal irinotecan (i.e., irinotecan HCl), exposure to irinotecan or its active metabolite, SN-38, is substantially reduced in adult and pediatric patients concomitantly receiving the CYP3A4 enzyme-inducing anticonvulsants phenytoin and strong CYP3A4 inducers. Avoid the use of strong CYP3A4 inducers (e.g., rifampin, phenytoin, carbamazepine, rifabutin, rifapentine, phenobarbital, St. John's wort) if possible. Substitute non-enzyme inducing therapies at least 2 weeks prior to initiation of ONIVYDE therapy [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

### 7.2 Strong CYP3A4 or UGT1A1 Inhibitors

Following administration of non-liposomal irinotecan (i.e., irinotecan HCl), patients receiving concomitant ketoconazole, a CYP3A4 and UGT1A1 inhibitor, have increased exposure to irinotecan and its active metabolite SN-38. Co-administration of ONIVYDE with other inhibitors of CYP3A4 (e.g., clarithromycin, indinavir, itraconazole, lopinavir, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, voriconazole) or UGT1A1 (e.g., atazanavir, gemfibrozil, indinavir) may increase systemic exposure to irinotecan or SN-38. Avoid the use of strong CYP3A4 or UGT1A1 inhibitors if possible. Discontinue strong CYP3A4 inhibitors at least 1 week prior to starting ONIVYDE therapy [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

## 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

### 8.1 Pregnancy

#### Risk Summary

Based on animal data with irinotecan HCl and the mechanism of action of ONIVYDE, ONIVYDE can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see *Clinical Pharmacology (12.1)*]. There are no available data in pregnant women. Embryotoxicity and teratogenicity were observed following treatment with irinotecan HCl, at doses resulting in irinotecan exposures lower than those achieved with ONIVYDE 70 mg/m<sup>2</sup> in humans, administered to pregnant rats and rabbits during organogenesis [see *Data*]. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

#### Data

##### Animal Data

No animal studies have been conducted to evaluate the effect of irinotecan liposome on reproduction and fetal development; however, studies have been conducted with irinotecan HCl. Irinotecan crosses the placenta of rats following intravenous administration. Intravenous administration of irinotecan at a dose of 6 mg/kg/day to rats and rabbits during the period of organogenesis resulted in increased post-implantation loss and decreased numbers of live fetuses. In separate studies in rats, this dose resulted in an irinotecan exposure of approximately 0.002 times the exposure of irinotecan based on area under the curve (AUC) in patients administered ONIVYDE at the 70 mg/m<sup>2</sup> dose. Administration of irinotecan HCl resulted in structural abnormalities and growth delays in rats at doses greater than 1.2 mg/kg/day (approximately 0.002 times the clinical exposure to irinotecan in ONIVYDE based on AUC). Teratogenic effects included a variety of external, visceral, and skeletal abnormalities. Irinotecan HCl administered to rat dams for the period following organogenesis through weaning at doses of 6 mg/kg/day caused decreased learning ability and decreased female body weights in the offspring.

## 8.2 Lactation

### Risk Summary

There is no information regarding the presence of irinotecan liposome, irinotecan, or SN-38 (an active metabolite of irinotecan) in human milk, or the effects on the breastfed infant or on milk production. Irinotecan is present in rat milk [see Data].

Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed infants from ONIVYDE, advise a nursing woman not to breastfeed during treatment with ONIVYDE and for one month after the final dose.

### Data

Radioactivity appeared in rat milk within 5 minutes of intravenous administration of radiolabeled irinotecan HCl and was concentrated up to 65-fold at 4 hours after administration relative to plasma concentrations.

## 8.3 Females and Males of Reproductive Potential

### Contraception

#### Females

ONIVYDE can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see Use in Specific Populations (8.1)]. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with ONIVYDE and for one month after the final dose.

#### Males

Because of the potential for genotoxicity, advise males with female partners of reproductive potential to use condoms during treatment with ONIVYDE and for four months after the final dose [see Nonclinical Toxicology (13.1)].

## 8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of ONIVYDE have not been established in pediatric patients.

## 8.5 Geriatric Use

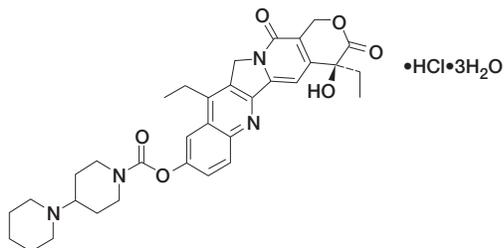
Of the 264 patients who received ONIVYDE as a single agent or in combination with 5-FU and leucovorin in Study 1, 49% were  $\geq 65$  years old and 13% were  $\geq 75$  years old. No overall differences in safety and effectiveness were observed between these patients and younger patients.

## 10 OVERDOSAGE

There are no treatment interventions known to be effective for management of overdosage of ONIVYDE.

## 11 DESCRIPTION

ONIVYDE is formulated with irinotecan hydrochloride trihydrate, a topoisomerase inhibitor, into a liposomal dispersion for intravenous use. The chemical name of irinotecan hydrochloride trihydrate is (S)-4,11-diethyl-3,4,12,14-tetrahydro-4-hydroxy-3,14-dioxo-1H-pyrano[3',4':6,7]-indolizino[1,2b]quinolin-9-yl-[1,4'-bipiperidine]-1'-carboxylate, monohydrochloride, trihydrate. The empirical formula is  $C_{33}H_{38}N_4O_6 \cdot HCl \cdot 3H_2O$  and the molecular weight is 677.19 g/mole. The molecular structure is:



ONIVYDE is a sterile, white to slightly yellow opaque isotonic liposomal dispersion. Each 10 mL single-dose vial contains 43 mg irinotecan free base at a concentration of 4.3 mg/mL. The liposome is a unilamellar lipid bilayer vesicle, approximately 110 nm in diameter, which encapsulates an aqueous space containing irinotecan in a gelated or precipitated state as the sucrose octasulfate salt. The vesicle is composed of 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (DSPC) 6.81 mg/mL, cholesterol 2.22 mg/mL, and methoxy-terminated polyethylene glycol (MW 2000)-distearoylphosphatidyl ethanolamine (MPEG-2000-DSPE) 0.12 mg/mL. Each mL also contains 2-[4-(2-hydroxyethyl) piperazin-1-yl]ethanesulfonic acid (HEPES) as a buffer 4.05 mg/mL and sodium chloride as an isotonicity reagent 8.42 mg/mL.

## 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

### 12.1 Mechanism of Action

Irinotecan liposome injection is a topoisomerase 1 inhibitor encapsulated in a lipid bilayer vesicle or liposome. Topoisomerase 1 relieves torsional strain in DNA by inducing single-strand breaks. Irinotecan and its active metabolite SN-38 bind reversibly to the topoisomerase 1-DNA complex and prevent re-ligation of the single-strand breaks, leading to exposure time-dependent double-strand DNA damage and cell death. In mice bearing human tumor xenografts, irinotecan liposome administered at irinotecan HCl-equivalent doses 5-fold lower than irinotecan HCl achieved similar intratumoral exposure of SN-38.

### 12.3 Pharmacokinetics

The plasma pharmacokinetics of total irinotecan and total SN-38 were evaluated in patients with cancer who received ONIVYDE, as a single agent or as part of combination chemotherapy, at doses between 50 and 155 mg/m<sup>2</sup> and 353 patients with cancer using population pharmacokinetic analysis.

The pharmacokinetic parameters of total irinotecan and total SN-38 following the administration of ONIVYDE 70 mg/m<sup>2</sup> as a single agent or part of combination chemotherapy are presented in Table 4.

**Table 4: Summary of Mean ( $\pm$ Standard Deviation) Total Irinotecan and Total SN-38**

Dose (mg/m <sup>2</sup> )	Total Irinotecan					Total SN-38		
	C <sub>max</sub> [ $\mu$ g/mL] (n=25)	AUC <sub>0-<math>\infty</math></sub> [h $\cdot$ $\mu$ g/mL] (n=23)	t <sub>1/2</sub> [h] (n=23)	CL [L/h] (n=23)	V <sub>d</sub> [L] (n=23)	C <sub>max</sub> [ng/mL] (n=25)	AUC <sub>0-<math>\infty</math></sub> [h $\cdot$ ng/mL] (n=13)	t <sub>1/2</sub> [h] (n=13)
70	37.2 (8.8)	1364 (1048)	25.8 (15.7)	0.20 (0.17)	4.1 (1.5)	5.4 (3.4)	620 (329)	67.8 (44.5)

C<sub>max</sub>: Maximum plasma concentration

AUC<sub>0- $\infty$</sub> : Area under the plasma concentration curve extrapolated to time infinity

t<sub>1/2</sub>: Terminal elimination half-life

CL: Clearance

V<sub>d</sub>: Volume of distribution

Over the dose range of 50 to 155 mg/m<sup>2</sup>, the C<sub>max</sub> and AUC of total irinotecan increases with dose. Additionally, the C<sub>max</sub> of total SN-38 increases proportionally with dose; however, the AUC of total SN-38 increases less than proportionally with dose.

### Distribution

Direct measurement of irinotecan liposome showed that 95% of irinotecan remains liposome-encapsulated, and the ratios between total and encapsulated forms did not change with time from 0 to 169.5 hours post-dose. The mean volume of distribution is summarized in Table 4.

Plasma protein binding is <0.44% of the total irinotecan in ONIVYDE.

### Elimination

#### Metabolism

The metabolism of irinotecan liposome has not been evaluated. Irinotecan is subject to extensive metabolic conversion by various enzyme systems, including esterases to form the active metabolite SN-38, and UGT1A1 mediating glucuronidation of SN-38 to form the inactive glucuronide metabolite SN-38G. Irinotecan can also undergo CYP3A4-mediated oxidative metabolism to several inactive oxidation products, one of which can be hydrolyzed by carboxylesterase to release SN-38. In the population pharmacokinetic analysis using the results of a subset with UGT1A1\*28 genotypic testing, in which the analysis adjusted for the lower dose administered to patients homozygous for the UGT1A1\*28 allele, patients homozygous (N=14) and non-homozygous (N=244) for this allele had total SN-38 average steady-state concentrations of 1.06 and 0.95 ng/mL, respectively.

#### Excretion

The disposition of ONIVYDE has not been elucidated in humans. Following administration of irinotecan HCl, the urinary excretion of irinotecan is 11 to 20%; SN-38, <1%; and SN-38 glucuronide, 3%. The cumulative biliary and urinary excretion of irinotecan and its metabolites (SN-38 and SN-38 glucuronide), over a period of 48 hours following administration of irinotecan HCl in two patients, ranged from approximately 25% (100 mg/m<sup>2</sup>) to 50% (300 mg/m<sup>2</sup>).

### Specific Populations

#### Age, Gender, and Renal Impairment:

The population pharmacokinetic analysis suggests that age (28 to 87 years) had no clinically meaningful effect on the exposure of irinotecan and SN-38.

The population pharmacokinetic analysis suggests that gender (196 males and 157 females) had no clinically meaningful effect on the exposure of irinotecan and SN-38 after adjusting for body surface area (BSA).

In a population pharmacokinetic analysis, mild-to-moderate renal impairment had no effect on the exposure of total SN-38 after adjusting for BSA. The analysis included 68 patients with moderate (CLCr 30 - 59 mL/min) renal impairment, 147 patients with mild (CLCr 60 - 89 mL/min) renal impairment, and 135 patients with normal renal function (CLCr > 90 mL/min). There was insufficient data in patients with severe renal impairment (CLCr < 30 mL/min) to assess its effect on pharmacokinetics.

**Ethnicity:** The population pharmacokinetic analysis suggests that Asians (East Asians, N=150) have 56% lower total irinotecan average steady state concentration and 8% higher total SN-38 average steady state concentration than Whites (N=182).

**Hepatic Impairment:** The pharmacokinetics of irinotecan liposome have not been studied in patients with hepatic impairment. In a population pharmacokinetic analysis, patients with baseline bilirubin concentrations of 1-2 mg/dL (N=19) had average steady state concentrations for total SN-38 that were increased by 37% compared to patients with baseline bilirubin concentrations of <1 mg/dL (N=329); however, there was no effect of elevated ALT/AST concentrations on total SN-38 concentrations. No data are available in patients with bilirubin >2 mg/dL.

### Drug Interactions

In a population pharmacokinetic analysis, the pharmacokinetics of total irinotecan and total SN-38 were not altered by the co-administration of fluorouracil/leucovorin.

Following administration of irinotecan HCl, dexamethasone, a moderate CYP3A4 inducer, does not alter the pharmacokinetics of irinotecan.

In vitro studies indicate that irinotecan, SN-38 and another metabolite, aminopentane carboxylic acid (APC), do not inhibit cytochrome P-450 isozymes.

## 12.5 Pharmacogenomics

Individuals who are homozygous for the UGT1A1\*28 allele are at increased risk for neutropenia from irinotecan HCl. In Study 1, patients homozygous for the UGT1A1\*28 allele (N=7) initiated ONIVYDE at a reduced dose of 50 mg/m<sup>2</sup> in combination with 5-FU/LV. The frequency of Grade 3 or 4 neutropenia in these patients [2 of 7 (28.6%)] was similar to the frequency in patients not homozygous for the UGT1A1\*28 allele who received a starting dose of ONIVYDE of 70 mg/m<sup>2</sup> [30 of 110 (27.3%)].

## 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

### 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

No studies have been performed to assess the potential of irinotecan liposome for carcinogenicity, genotoxicity or impairment of fertility. Intravenous administration of irinotecan hydrochloride to rats once weekly for 13 weeks followed by a 91-week recovery period resulted in a significant linear trend between irinotecan HCl dosage and the incidence of combined uterine horn endometrial stromal polyps and endometrial stromal sarcomas. Irinotecan HCl was clastogenic both in vitro (chromosome aberrations in Chinese hamster ovary cells) and in vivo (micronucleus test in mice). Neither irinotecan nor its active metabolite, SN-38, was mutagenic in the in vitro Ames assay.

Dedicated fertility studies have not been performed with irinotecan liposome injection. Atrophy of male and female reproductive organs was observed in dogs receiving irinotecan liposome injection every 3 weeks at doses equal to or greater than 15 mg/kg, (approximately 3 times the clinical exposure of irinotecan following administration to ONIVYDE dosed at 70 mg/m<sup>2</sup>) for a total of 6 doses. No significant adverse effects on fertility and general reproductive performance were observed after intravenous administration of irinotecan HCl in doses of up to 6 mg/kg/day to rats; however, atrophy of male reproductive organs was observed after multiple daily irinotecan HCl doses both in rodents at 20 mg/kg (approximately 0.007 times the clinical irinotecan exposure following ONIVYDE administration at 70 mg/m<sup>2</sup>) and in dogs at 0.4 mg/kg (0.0007 times the clinical exposure to irinotecan following administration of ONIVYDE).

## 14 CLINICAL STUDIES

The efficacy of ONIVYDE was evaluated in Study 1, a three-arm, randomized, open-label trial in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma with documented disease progression, after gemcitabine or gemcitabine-based therapy. Key eligibility criteria included Karnofsky Performance Status (KPS) ≥70, serum bilirubin within institution limits of normal, and albumin ≥3.0 g/dL. Patients were randomized to receive ONIVYDE plus fluorouracil/leucovorin (ONIVYDE/5-FU/LV), ONIVYDE, or fluorouracil/leucovorin (5-FU/LV). Randomization was stratified by ethnicity (White vs. East Asian vs. other), KPS (70-80 vs. 90-100), and baseline albumin level (≥ 4 g/dL vs. 3.0-3.9 g/dL). Patients randomized to ONIVYDE/5-FU/LV received ONIVYDE 70 mg/m<sup>2</sup> as an intravenous infusion over 90 minutes, followed by leucovorin 400 mg/m<sup>2</sup> intravenously over 30 minutes, followed by fluorouracil 2400 mg/m<sup>2</sup> intravenously over 46 hours, every 2 weeks. The ONIVYDE dose of 70 mg/m<sup>2</sup> is based on irinotecan free base (equivalent to 80 mg/m<sup>2</sup> of irinotecan as the hydrochloride trihydrate). Patients randomized to ONIVYDE as a single agent received ONIVYDE 100 mg/m<sup>2</sup> as an intravenous infusion over 90 minutes every 3 weeks. Patients randomized to 5-FU/LV received leucovorin 200 mg/m<sup>2</sup> intravenously over 30 minutes, followed by fluorouracil 2000 mg/m<sup>2</sup> intravenously over 24 hours, administered on Days 1, 8, 15 and 22 of a 6-week cycle. Patients homozygous for the UGT1A1\*28 allele initiated ONIVYDE at a reduced dose (50 mg/m<sup>2</sup> ONIVYDE, if given with 5-FU/LV or 70 mg/m<sup>2</sup> ONIVYDE as a single agent). When ONIVYDE was withheld or discontinued for adverse reactions, 5-FU was also withheld or discontinued. When the dose of ONIVYDE was reduced for adverse reactions, the dose of 5-FU was reduced by 25%. Treatment continued until disease progression or unacceptable toxicity.

The major efficacy outcome measure was overall survival (OS) with two pair-wise comparisons: ONIVYDE versus 5-FU/LV and ONIVYDE/5-FU/LV versus 5-FU/LV. Additional efficacy outcome measures were progression-free survival (PFS) and objective response rate (ORR). Tumor status assessments were conducted at baseline and every 6 weeks thereafter. The trial was initiated as a two-arm study and amended after initiation to include a third arm (ONIVYDE/5-FU/LV). The comparisons between the ONIVYDE/5-FU/LV and the 5-FU/LV arms are limited to patients enrolled in the 5-FU/LV arm after this protocol amendment.

Four hundred seventeen patients were randomized to: ONIVYDE/5-FU/LV (N=117), ONIVYDE (N=151), or 5-FU/LV (N=149). Baseline demographics and tumor characteristics for the 236 patients randomized to ONIVYDE/5-FU/LV or 5-FU/LV (N=119) after the addition of the third arm to the study were a median age of 63 years (range 34-81 years) and with 41% ≥ 65 years of age; 58% were men; 63% were White, 30% were Asian, 3% were Black or African American, and 5% were other. Mean baseline albumin level was 3.97 g/dL, and baseline KPS was 90-100 in 53% of patients. Disease characteristics included liver metastasis (67%) and lung metastasis (31%). A total of 13% of patients received gemcitabine in the neoadjuvant/adjunct setting only, 55% of patients had 1 prior line of therapy for metastatic disease, and 33% of patients had 2 or more prior lines of therapy for metastatic disease. All patients received prior gemcitabine (alone or in combination with another agent), 54% received prior gemcitabine in combination with another agent, and 13% received prior gemcitabine in combination with nab-paclitaxel.

Study 1 demonstrated a statistically significant improvement in overall survival for the ONIVYDE/5-FU/LV arm over the 5-FU/LV arm as summarized in Table 5 and Figure 1.

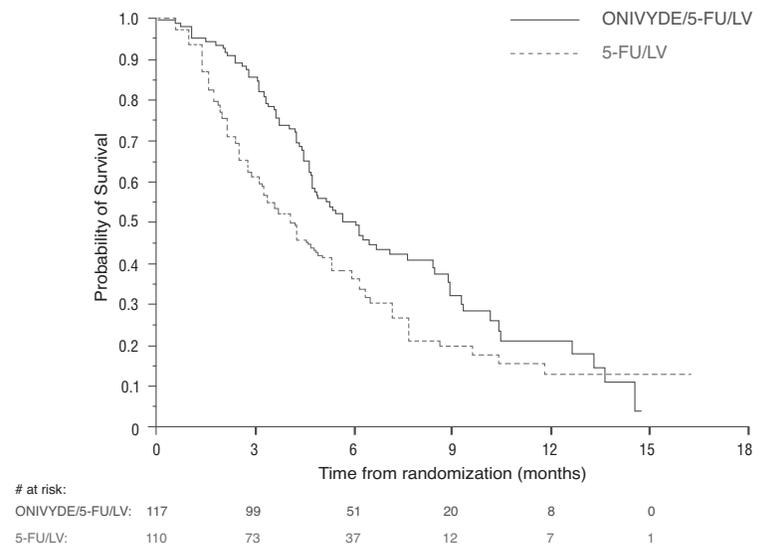
There was no improvement in overall survival for the ONIVYDE arm over the 5-FU/LV arm (hazard ratio=1.00, p-value=0.97 (two-sided log-rank test)).

**Table 5: Efficacy Results from Study 1†**

	ONIVYDE/5-FU/LV (N=117)	5-FU/LV (N=119)
<b>Overall Survival</b>		
Number of Deaths, n (%)	77 (66)	86 (72)
Median Overall Survival (months)	6.1	4.2
(95% CI)	(4.8, 8.5)	(3.3, 5.3)
Hazard Ratio (95% CI)	0.68 (0.50, 0.93)	
p-value (log-rank test)	0.014	
<b>Progression-Free Survival</b>		
Death or Progression, n (%)	83 (71)	94 (79)
Median Progression-Free Survival (months)	3.1	1.5
(95% CI)	(2.7, 4.2)	(1.4, 1.8)
Hazard Ratio (95% CI)	0.55 (0.41, 0.75)	
<b>Objective Response Rate</b>		
Confirmed Complete or Partial Response n (%)	9 (7.7%)	1 (0.8%)

† 5-FU/LV=5-fluorouracil/leucovorin; CI=confidence interval

**Figure 1: Overall Survival**



## 15 REFERENCES

1. OSHA Hazardous Drugs. OSHA. <http://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/index.html>

## 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

### How Supplied

ONIVYDE is available in a single-dose vial containing 43 mg irinotecan free base at a concentration of 4.3 mg/mL

NDC: 15054-0043-1

### Storage and Handling

Store ONIVYDE at 2°C to 8°C (36°F to 46°F). Do NOT freeze. Protect from light.

ONIVYDE is a cytotoxic drug. Follow applicable special handling and disposal procedures.<sup>1</sup>

## 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise patients of the following:

### Severe Neutropenia

Advise patients of the risk of neutropenia leading to severe and life-threatening infections and the need for monitoring of blood counts. Instruct patients to contact their healthcare provider immediately if experiencing signs of infection, such as fever, chills, dizziness, or shortness of breath [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

### Severe Diarrhea

Inform patients of the risk of severe diarrhea. Advise patients to contact their healthcare provider if they experience persistent vomiting or diarrhea; black or bloody stools; or symptoms of dehydration such as lightheadedness, dizziness, or faintness [see *Warnings and Precautions (5.2)*].

### Interstitial Lung Disease

Inform patients of the potential risk of ILD. Advise patients to contact their healthcare provider as soon as possible for new onset cough or dyspnea [see *Interstitial Lung Disease (5.3)*].

### Hypersensitivity to irinotecan HCl or ONIVYDE

Advise patients of the potential risk of severe hypersensitivity and that ONIVYDE is contraindicated in patients with a history of severe allergic reactions with irinotecan HCl or ONIVYDE. Instruct patients to seek immediate medical attention for signs of severe hypersensitivity reaction such as chest tightness; shortness of breath; wheezing; dizziness or faintness; or swelling of the face, eyelids, or lips [see *Contraindications (4) and Warnings and Precautions (5.4)*].

### Females and males of reproductive potential

**Embryo-fetal toxicity:** Inform females of reproductive potential of the potential risk to a fetus, to use effective contraception during treatment and for one month after the final dose, and to inform their healthcare provider of a known or suspected pregnancy [see *Warnings and Precautions (5.5), Use in Specific Populations (8.1, 8.3)*].

**Contraception:** Advise male patients with female partners of reproductive potential to use condoms during treatment with ONIVYDE and for four months after the final dose [see *Females and Males of Reproductive Potential (8.3)*].

### Lactation

Advise women not to breastfeed during treatment with ONIVYDE and for one month after the final dose [see *Use in Special Populations (8.2)*].

Manufactured for:

Ipsen Biopharmaceuticals, Inc. Basking Ridge, NJ 07920

ONIVYDE is a registered trademark of Ipsen Biopharm Ltd.

ONV-US-000771

1.6 外国における使用状況等に関する資料  
オニバイド®点滴静注 43mg

---

2.1.2 米国添付文書日本語訳

米国添付文書の和訳を以下に示す。

### 添付文書の主要部分

ここに挙げている主要部分は、ONIVYDE を安全かつ有効に使用するための情報を全て網羅しているものではない。添付文書（完全版）を参照すること。

### ONIVYDE™（イリノテカンリポソーム注射剤）点滴静注用

米国における初回承認：1996年

**警告：重度の好中球減少症及び重度の下痢**

*完全な警告は添付文書（完全版）を参照すること*

ONIVYDE を投与した患者の 0.8% に致命的な好中球減少性敗血症が発現した。

ONIVYDE、フルオロウラシル及びロイコボリンを併用投与した患者の 3% に重度又は生命を脅かす好中球減少性発熱又は敗血症が、20% に重度又は生命を脅かす好中球減少症が発現した。好中球絶対数が  $1500/\text{mm}^3$  未満又は好中球減少性発熱がみられる患者では ONIVYDE の使用を控えること。投与中は定期的に血球数をモニタリングすること (2.2) (5.1)。

ONIVYDE、フルオロウラシル及びロイコボリンを併用投与した患者の 13% に重度の下痢が発現した。腸閉塞患者には ONIVYDE を投与しないこと。重症度グレード 2~4 の下痢の患者では ONIVYDE の使用を控えること。遅発型下痢が発現した場合は、重症度に関わらずロペラミドを投与すること。早発型下痢が生じた場合は、重症度に関わらず、禁忌でない場合はアトロピンを投与すること (2.2) (5.2)。

### —効能又は効果—

ONIVYDE は、フルオロウラシル及びロイコボリンと併用投与して、ゲムシタビンベースの前治療後に増悪した転移性膵腺癌患者に対する治療のために用いるトポイソメラーゼ阻害剤である。(1)

使用制限：ONIVYDE は転移性膵腺癌患者に対する単剤投与での適応はない。(1)

### —用法及び用量—

- ONIVYDE を他のイリノテカン塩酸塩を含む医薬品の代替として使用しないこと。(2.1)
- ONIVYDE は 2 週間ごとに  $70 \text{ mg}/\text{m}^2$  を 90 分かけて点滴静注すること。(2.2)

1.6 外国における使用状況等に関する資料  
オニバイド®点滴静注 43mg

---

- *UGT1A1*\*28 のホモ接合体を有する患者では 50 mg/m<sup>2</sup> から開始すること。 (2.2)
- 血清ビリルビン値が基準値上限を超える患者への推奨用量はない。 (2.2)
- コルチコステロイド及び制吐剤を ONIVYDE の投与 30 分前に投与すること。 (2.2)

－剤形及び含量－

注射剤：43 mg/10 mL 単回用バイアル (3)

－禁忌－

ONIVYDE 又はイリノテカン塩酸塩に対する重度の過敏症。 (4、5.4)

－警告及び使用上の注意－

- 間質性肺疾患（ILD）：イリノテカン塩酸塩を投与した患者で致命的なILDが発現している。ILDと診断された患者ではONIVYDEの投与を中止すること。（5.3）
- 重度の過敏反応：重度の過敏反応ではONIVYDEを恒久的に中止すること。（5.4、4）
- 胎児毒性：胎児毒性を起こす可能性がある。妊娠する可能性のある女性に対して胎児への潜在的リスクを説明し、有効な避妊法を使用するよう指示すること。（5.5、8.1、8.3）

－副作用－

ONIVYDEの最もよくみられた副作用（20%以上）は、下痢、疲労感／無力症、嘔吐、悪心、食欲減退、口内炎及び発熱であった。最もよくみられた臨床検査値異常（グレード3又は4、10%以上）は、リンパ球減少症及び好中球減少症であった。（6）

薬剤との関連が疑われる副作用が発現した場合は、Ipsen Biopharmaceuticals, Inc.（電話番号1-855-463-5127）又はFDA（電話番号1-800-FDA-1088）又は[www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch)に連絡すること。

－薬物相互作用－

強力なCYP3A4誘導剤：出来る限り強力なCYP3A4誘導剤の使用を避けること。ONIVYDEの開始2週間以上前に非酵素誘導治療に代えること。（7.1）

強力なCYP3A4阻害剤：出来る限り強力なCYP3A4又はUGT1A1阻害剤の使用を避けること。治療開始の1週間以上前に強力なCYP3A4阻害剤を中止すること。（7.2）

－特定の集団への投与－

授乳婦：授乳しないこと。（8.2）

患者への情報提供は17項参照

---

2017年6月改訂

添付文書（完全版）：目次\*

警告：重度の好中球減少症及び重度の下痢

## 1 効能又は効果

## 2 用法及び用量

- 2.1 重要な基本的事項
- 2.2 推奨用量
- 2.3 副作用に対する用量調節
- 2.4 調製及び投与

## 3 剤形及び含量

## 4 禁忌

## 5 警告及び使用上の注意

- 5.1 重度の好中球減少症
- 5.2 重度の下痢
- 5.3 間質性肺疾患
- 5.4 重度の過敏反応
- 5.5 胎児毒性

## 6 副作用

- 6.1 臨床試験で発現した副作用

## 7 薬物相互作用

- 7.1 強力な CYP3A4 誘導剤
- 7.2 強力な CYP3A4 又は UGT1A1 阻害剤

## 8 特定の集団への投与

- 8.1 妊婦
- 8.2 授乳婦
- 8.3 生殖能を有する者
- 8.4 小児
- 8.5 高齢者

## 10 過量投与

## 11 組成及び性状

## 12 臨床薬理

- 12.1 作用機序
- 12.3 薬物動態
- 12.5 ファーマコゲノミクス

### 13 非臨床毒性

13.1 がん原性、遺伝毒性及び受胎能に対する影響

### 14 臨床試験

### 15 参考文献

### 16 包装／保管方法及び取り扱い

### 17 患者への情報提供

\* 添付文書（完全版）に含まれないセクション、サブセクションは記載していない。

添付文書（完全版）

**警告：重度の好中球減少症及び重度の下痢**

ONIVYDE を投与された患者の 0.8% に致命的な好中球減少性敗血症が発現した。ONIVYDE、フルオロウラシル及びロイコボリンを併用投与した患者の 3% に重度又は生命を脅かす好中球減少性発熱又は敗血症が、20% に重度又は生命を脅かす好中球減少症が発現した。好中球絶対数が  $1500/\text{mm}^3$  未満又は好中球減少性発熱がみられる場合は ONIVYDE の投与を控えること。治療中は定期的に血球数をモニタリングすること [用法及び用量 (2.2) 並びに警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]。

ONIVYDE、フルオロウラシル及びロイコボリンを併用投与した患者の 13% に重度の下痢が発現した。腸閉塞の患者には ONIVYDE を投与しないこと。重症度グレード 2~4 の下痢では ONIVYDE を控えること。遅発型下痢では重症度に関わらずロペラミドを投与すること。早発型下痢では禁忌でない場合は重症度に関わらずアトロピンを投与すること [用法及び用量 (2.2) 並びに警告及び使用上の注意 (5.2) 参照]。

## 1 効能又は効果

ONIVYDE は、ゲムシタビンベースの前治療後に増悪した転移性膵腺癌患者のためのフルオロウラシル及びロイコボリンとの併用療法に用いる。

使用制限：ONIVYDE は転移性膵腺癌患者に対する単剤投与での適応はない [臨床試験 (14) 参照]。

## 2 用法及び用量

### 2.1 重要な基本的事項

ONIVYDE を他のイリノテカン塩酸塩を含有する医薬品の代替で使用しないこと。

### 2.2 推奨用量

ONIVYDE はロイコボリン及びフルオロウラシルの前に投与する [臨床試験 (14) 参照]。

- ONIVYDE は、 $70 \text{ mg}/\text{m}^2$  を 2 週間ごとに 90 分かけて点滴静注する。
- UGT1A1\*28 対立遺伝子のホモ接合体を有する患者では、ONIVYDE  $50 \text{ mg}/\text{m}^2$  の 90 分点滴静注から開始する。忍容性が確認された場合は、2 サイクル目以降は  $70 \text{ mg}/\text{m}^2$  に増量する。
- 血清ビリルビン値が基準値上限を超える患者への推奨用量はない [副作用 (6.1) 及び臨床試験 (14) 参照]。

前投与

ONIVYDE の投与 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。

2.3 副作用に対する用量調節

表 1 : ONIVYDE の推奨用量調節

毒性 NCI CTCAE v4.0†	発現回数	70 mg/m <sup>2</sup> を投与されている患者の ONIVYDE 調節	70 mg/m <sup>2</sup> に増量されていない UGT1A1*28 ホモ接合体を有する患者
グレード 3 又は 4 の副作用	ONIVYDE を投与しない。 遅発型下痢では重症度に関わらずロペラミドの投与を開始する。 早発型下痢では（臨床上禁忌でない限り）重症度に関わらず、0.25～1 mg のアトロピンを静脈内又は皮下投与する。 グレード 1 以下に回復後、ONIVYDE を以下の用量で再開する。		
	初回	50 mg/m <sup>2</sup>	43 mg/m <sup>2</sup>
	2 回目	43 mg/m <sup>2</sup>	35 mg/m <sup>2</sup>
	3 回目	中止	中止
間質性肺疾患	初回	中止	中止
アナフィラキシー反応	初回	中止	中止

† NCI CTCAE v 4.0=National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events version 4.0

フルオロウラシル（5-FU）又はロイコボリン（LV）の推奨用量調節は添付文書を参照すること。臨床試験（14）参照。

2.4 調製及び投与

ONIVYDE は細胞障害性医薬品である。特別な取扱い及び廃棄の手順<sup>1</sup>に従うこと。

調製

- バイアルから投与する ONIVYDE の分量を採取する。ONIVYDE を 500 mL の USP5% ブドウ糖注射液又は USP0.9%塩化ナトリウム注射液で希釈し、穏やかに反転させて混和する。
- 希釈液は遮光すること。

<sup>1</sup> OSHA Hazardous Drugs. OSHA. <http://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/index.html>

## 1.6 外国における使用状況等に関する資料 オニバイド®点滴静注 43mg

---

- 室温保存下では調製後 4 時間以内に、冷蔵 [2~8°C (36~46°F)] 保存下では 24 時間以内に希釈液を投与すること。投与前に希釈液を室温に戻すこと。
- 凍結しないこと。

### 投与

- 希釈液を 90 分かけて点滴静注する。インラインフィルターは使用しないこと。未使用分は廃棄すること。

## 3 剤形及び含量

注射剤：単回用バイアル中の、白～微黄色の不透明ナリポソーム懸濁液 10 mL 中にイリノテカン 43 mg を含む。

## 4 禁忌

ONIVYDE は、ONIVYDE 又はイリノテカン塩酸塩に対して重度の過敏反応の既往のある患者では禁忌である。

## 5 警告及び使用上の注意

### 5.1 重度の好中球減少症

ONIVYDE は、重度又は生命を脅かす好中球減少症及び致命的な好中球減少性敗血症を引き起こすことがある。NAPOLI-1 試験では、致命的な敗血症の発現率は、ONIVYDE を投与した患者の 0.8% [ONIVYDE+フルオロウラシル/ロイコボリン群 (ONIVYDE/5-FU/LV) 117 例中 1 例、ONIVYDE 単剤群 147 例中 1 例] であった。重度又は生命を脅かす好中球減少症は、5-フルオロウラシル/ロイコボリンのみ (5-FU/LV) を投与した患者で 2% だったのに対し、ONIVYDE/5-FU/LV を投与した患者では 20% であった。グレード 3 又は 4 の好中球減少性発熱/好中球減少性敗血症は ONIVYDE/5-FU/LV を投与した患者では 3% であり、5-FU/LV を投与した患者では発現しなかった。

ONIVYDE/5-FU/LV を投与した患者では、グレード 3 又は 4 の好中球減少症の発現率は、白人患者 [73 例中 13 例 (18%)] と比較し、アジア人患者 [33 例中 18 例 (55%)] で高かった。好中球減少性発熱/好中球減少性敗血症は、白人患者で 1% に対し、アジア人患者では 6% で報告された [臨床薬理 (12.3) 参照]。

各サイクルの 1 日目及び 8 日目に全血球数をモニタリングすること。臨床的徴候が示された場合はより頻繁に行うこと。好中球絶対数 (ANC) が 1500/mm<sup>3</sup> 未満又は好中球減少性発

熱が発現した場合は ONIVYDE の投与を中断すること。ANC が  $1500/\text{mm}^3$  以上となったら ONIVYDE を再開すること。グレード 3~4 の好中球減少症又は好中球減少性発熱では、回復後の次サイクルでは ONIVYDE を減量すること [用法及び用量 (2.2) 参照]。

## 5.2 重度の下痢

ONIVYDE は、重度又は生命を脅かす下痢を引き起こすことがある。腸閉塞患者には ONIVYDE を投与しないこと。

重度又は生命を脅かす下痢は、遅発型下痢（化学療法後 24 時間超で発現）及び早発型下痢（化学療法後 24 時間以内に発現、他のコリン作動性反応を伴うことがある）の 2 つのパターンのうちいずれかの経過をたどった [コリン作動性反応 (6.1) 参照]。各患者は早発型及び遅発型の両方の下痢を発現する可能性がある。

NAPOLI-1 試験では、グレード 3 又は 4 の下痢は、5-FU/LV を投与した患者で 4%であったのに対し、ONIVYDE/5-FU/LV を投与した患者では 13%に発現した。グレード 3 又は 4 の遅発型下痢の発現率は、5-FU/LV を投与した患者で 3%であったのに対し、ONIVYDE/5-FU/LV を投与した患者では 9%であった。グレード 3 又は 4 の早発型下痢は、5-FU/LV を投与した患者では発現しなかったのに対し、ONIVYDE/5-FU/LV を投与した患者における発現率は 3%であった。NAPOLI-1 試験で ONIVYDE/5-FU/LV を投与した患者のうち、34%が遅発型下痢に対しロペラミドを投与され、26%が早発型下痢に対しアトロピンを投与した。グレード 2~4 の下痢では ONIVYDE の使用を控えること。遅発型下痢では重症度に関わらずロペラミドを開始すること。早発型下痢では、（臨床上禁忌ではない限り）重症度に関わらず 0.25~1 mg のアトロピンを静脈内又は皮下投与すること。グレード 1 の下痢の回復後は、ONIVYDE を減量して再開すること [用法及び用量 (2.2) 参照]。

## 5.3 間質性肺疾患

イリノテカン塩酸塩は重度かつ致命的な間質性肺疾患 (ILD) を引き起こすことがある。呼吸困難、咳嗽及び発熱が新たに発現又は悪化した患者では、診断的評価を保留し、ONIVYDE の使用を控えること。ILD と確定診断された患者では ONIVYDE の使用を中止すること。

## 5.4 重度の過敏反応

イリノテカン塩酸塩は、アナフィラキシー反応を含む重度の過敏反応を引き起こすことがある。重度の過敏反応の既往のある患者では、ONIVYDE を恒久的に中止すること。

## 5.5 胎児毒性

イリノテカン塩酸塩の動物実験データ及び ONIVYDE の作用機序によると、ONIVYDE を妊婦に投与すると胎児に有害な影響を与える可能性がある。イリノテカン塩酸塩の妊娠ラット及びウサギの器官形成中の投与において、ONIVYDE の臨床用量である  $70 \text{ mg}/\text{m}^2$  より低い

曝露量で胎児毒性及び催奇形性が観察された。妊娠中の女性には胎児へのリスクについて説明すること。妊娠する可能性のある女性には、ONIVYDE の投与中及び最終投与から 1 ヶ月間は効果的な避妊薬を使用するよう指示すること [特定の集団への投与 (8.1、8.3)、臨床薬理 (12.1) 参照]

## 6 副作用

以下の副作用は、添付文書の他の項で詳細に説明する。

- 重度の好中球減少症 [警告及び使用上の注意 (5.1) 並びに枠内警告参照]
- 重度の下痢 [警告及び使用上の注意 (5.2) 並びに枠内警告参照]
- 間質性肺疾患 [警告及び使用上の注意 (5.3) 参照]
- 重度の過敏反応 [警告及び使用上の注意 (5.4) 参照]

### 6.1 臨床試験で発現した副作用

臨床試験は様々な状況下で実施されるため、ONIVYDE の臨床試験でみられた副作用発現率は、他の薬剤の臨床試験における発現率と直接比較することはできず、また実際の医療現場でみられる発現率を反映するものではない可能性がある。

下記の安全性データは、国際共同、無作為化、実薬対照、非盲検試験である NAPOLI-1 試験のプロトコルで規定したゲムシタビンの前治療を受けた転移性膵腺癌患者のデータである。プロトコルで規定した治療とは、ONIVYDE 70 mg/m<sup>2</sup>をロイコボリン 400 mg/m<sup>2</sup>及びフルオロウラシル 2400 mg/m<sup>2</sup>を 46 時間かけて 2 週間ごとに併用投与 (ONIVYDE/5-FU/LV ; N=117)、ONIVYDE 100 mg/m<sup>2</sup>を 3 週ごとに投与 (N=147) 又はロイコボリン 200 mg/m<sup>2</sup>及びフルオロウラシル 2000 mg/m<sup>2</sup>を 24 時間かけて 1 週ごとに 4 週間投与し、残りの 2 週間は休薬 (5-FU/LV ; N=134) のいずれかである [臨床試験 (14) 参照]。血清ビリルビン値が施設の基準範囲内、アルブミン値 3 g/dL 以上及び Karnofsky Performance Status (KPS) 70 以上が試験の選択基準であった。ONIVYDE/5-FU/LV 群の投与期間の中央値は 9 週間、ONIVYDE 単剤群は 9 週間、5-FU/LV 群は 6 週間であった。

ONIVYDE でみられた主な副作用 (20%以上) は、下痢、疲労/無力症、嘔吐、悪心、食欲減退、口内炎及び発熱であった。主な重度の検査値異常 (10%以上、グレード 3 又は 4) は、リンパ球減少症及び好中球減少症であった。ONIVYDE の主な重篤な副作用 (2%以上) は、下痢、嘔吐、好中球減少性発熱又は好中球減少性敗血症、悪心、発熱、敗血症、脱水、敗血症性ショック、肺炎、急性腎障害及び血小板減少症であった。

ONIVYDE/5-FU/LV を投与した患者の 11%が副作用により ONIVYDE の投与を恒久的に中止した。投与中止に至った主な副作用は、下痢、嘔吐及び敗血症であった。ONIVYDE/5-

1.6 外国における使用状況等に関する資料  
オニバイド®点滴静注 43mg

FU/LV を投与した患者の 33%が副作用のために ONIVYDE を減量した。減量を必要とした主な副作用は、好中球減少症、下痢、悪心及び貧血であった。ONIVYDE/5-FU/LV を投与した患者の 62%で副作用のために、ONIVYDE の投与を中断又延期した。投与中断又は延期に至った主な副作用は、好中球減少症、下痢、疲労、嘔吐及び血小板減少症であった。

表 2 は、NAPOLI-1 試験で ONIVYDE/5-FU/LV を投与した患者で 5-FU/LV を投与した患者よりも高い発現率（グレード 1～4 では 5%以上の差、グレード 3～4 では 2%以上の差）であった副作用の頻度及び重症度を示す。

表 2：ONIVYDE/5-FU/LV 群で高頻度（グレード 1～4\*では 5%以上の差、グレード 3 及び 4 では 2%以上の差）に発現した副作用

副作用	ONIVYDE/5-FU/LV N=117		5-FU/LV N=134	
	グレード 1～4 (%)	グレード 3～4 (%)	グレード 1～4 (%)	グレード 3～4 (%)
胃腸障害				
下痢	59	13	26	4
早発型下痢†	30	3	15	0
遅発型下痢‡	43	9	17	4
嘔吐	52	11	26	3
悪心	51	8	34	4
口内炎§	32	4	12	1
感染症及び寄生虫症	38	17	15	10
敗血症	4	3	2	1
好中球減少性発熱／好中球減少性敗血症*	3	3	1	0
胃腸炎	3	3	0	0
静脈内カテーテル関連感染	3	3	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労／無力症	56	21	43	10
発熱	23	2	11	1
代謝および栄養障害				
食欲減退	44	4	32	2
体重減少	17	2	7	0
脱水	8	4	7	2
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	14	1	5	0

## 1.6 外国における使用状況等に関する資料

### オニバイド®点滴静注 43mg

\* NCI CTCAE v4.0

† 早発型下痢：ONIVYDE 投与後 24 時間以内に発現

‡ 遅発型下痢：ONIVYDE 投与後 1 日超後に発現

§ 口内炎、アフタ性口内炎、口腔内潰瘍形成、粘膜の炎症を含む。

\* 発熱性好中球減少症を含む。

コリン作動性反応：ONIVYDEは、腹部痙攣及び早発型下痢に伴い、鼻炎、唾液分泌亢進、潮紅、徐脈、縮瞳、涙液分泌、発汗及び腸過敏症などコリン作動性反応を引き起こすことがある。NAPOLI-1試験では、ONIVYDEを投与した患者のうち12例（4.5%）で早発型下痢以外のグレード1又は2のコリン作動性症候群が発現した。これらの12例の患者のうち6例はアトロピンを投与され、6例中1例は下痢以外のコリン作動性症候群のためにアトロピンを投与した。

注射反応：ONIVYDE又はONIVYDE/5-FU/LVを投与した患者の3%で、発疹、蕁麻疹、眼窩周囲浮腫又はそう痒症からなる注射部位反応が報告された。

ONIVYDE/5-FU/LV 群で 5-FU/LV 群より高頻度（5%以上の差）に発現した検査値異常を以下の表に要約した。

表 3：ONIVYDE/5-FU/LV 群で高頻度（5%以上の差）の検査値異常\*#

検査値異常	ONIVYDE/5-FU/LV N=117		5-FU/LV N=134	
	グレード 1~4 (%)	グレード 3~4 (%)	グレード 1~4 (%)	グレード 3~4 (%)
血液学				
貧血	97	6	86	5
リンパ球減少症	81	27	75	17
好中球減少症	52	20	6	2
血小板減少症	41	2	33	0
肝臓				
アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加	51	6	37	1
低アルブミン血症	43	2	30	0
代謝				
低マグネシウム血症	35	0	21	0
低カリウム血症	32	2	19	2
低カルシウム血症	32	1	20	0
低リン酸血症	29	4	18	1

1.6 外国における使用状況等に関する資料  
オニバイド®点滴静注 43mg

検査値異常	ONIVYDE/5-FU/LV N=117		5-FU/LV N=134	
	グレード 1~4 (%)	グレード 3~4 (%)	グレード 1~4 (%)	グレード 3~4 (%)
低ナトリウム血症	27	5	12	3
腎蔵				
クレアチニン増加	18	0	13	0

\* NCI CTCAE v4.0、最重度のグレードを示した。

# ベースライン値及び1つ以上のベースライン後の測定値を有する患者の数に基づく割合

## 7 薬物相互作用

### 7.1 強力な CYP3A4 誘導剤

CYP3A4 酵素誘導性抗癌薬のフェニトイン及び強力な CYP3A4 誘導剤を併用している成人及び小児患者では、非リポソーム型イリノテカン（すなわち、イリノテカン塩酸塩）の投与後のイリノテカン又はその活性代謝物（SN-38）の曝露量は実質的に減少する。出来る限り、強力な CYP3A4 誘導剤（例：リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピン、リファブチン、リファペンチン、フェノバルビタール、セント・ジョーンズ・ワート）の使用は避けること。ONIVYDE 治療開始の2週間以上前に非酵素系誘導療法に代えること [臨床薬理 (12.3) 参照]。

### 7.2 強力な CYP3A4 又は UGT1A1 阻害剤

CYP3A4 及び UGT1A1 の阻害剤であるケトコナゾールを併用している患者では、非リポソーム型イリノテカン（すなわち、イリノテカン塩酸塩）の投与後のイリノテカン及びその活性代謝物（SN-38）の曝露量が増加した。ONIVYDE と他の CYP3A4 阻害剤（例：クラリスロマイシン、インジナビル、イトラコナゾール、ロピナビル、ネファゾドン、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビル、テラプレビル、ボリコナゾール）又は UGT1A1 阻害剤（例：アタザナビル、ゲムフィブロジル、インジナビル）の併用はイリノテカン又は SN-38 の全身曝露量を増加させる可能性がある。出来る限り、強力な CYP3A4 又は UGT1A1 阻害剤の使用を避けること。ONIVYDE 治療開始の1週間以上前に強力な CYP3A4 阻害剤を中止すること [臨床薬理 (12.3) 参照]。

## 8 特定の集団への投与

### 8.1 妊婦

リスクの要約

イリノテカン塩酸塩を用いた動物実験のデータ及び ONIVYDE の作用機序から、ONIVYDE を妊婦に投与すると胎児に有害な影響を与える可能性がある [臨床薬理 (12.1) 参照]。妊娠中の女性における利用可能なデータはない。器官形成中の妊娠ラット及びウサギにイリノテカン塩酸塩を投与した結果、ONIVYDE の臨床用量である 70 mg/m<sup>2</sup> より低用量のイリノテカンの曝露で胎児毒性及び催奇形性が認められた [データ参照]。妊娠中の女性には胎児への潜在的なリスクについて説明すること。

米国では、一般集団の主な先天異常及び流産のリスクは、それぞれ 2~4%、15~20% と推定される。

## データ

### 動物実験

リポソーム型イリノテカンの生殖及び胎児発生への影響を評価した動物実験は実施されていないが、イリノテカン塩酸塩では実施されている。イリノテカンは静注後ラットの胎盤を通過する。器官形成中のラット及びウサギにイリノテカン 6 mg/kg/day を静注すると、着床後死亡が増加し、胎児生存数が減少した。ラットにおける別の試験では、この用量は、血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) に基づくと、70 mg/m<sup>2</sup> の ONIVYDE を投与した患者の約 0.002 倍のイリノテカンの曝露量であった。ラットへの 1.2 mg/kg/day (AUC に基づくと、ONIVYDE の臨床用量の約 0.0002 倍) のイリノテカン塩酸塩の投与により、構造異常及び成長遅延がみられた。催奇形性には、外的、内臓及び骨格の様々な異常が含まれた。器官形成後から離乳までの期間のラットにイリノテカン塩酸塩 6 mg/kg/day を投与した結果、子の学習能力の低下及び雌の体重減少が認められた。

## 8.2 授乳婦

### リスクの要約

ヒト母乳へのリポソーム型イリノテカン、イリノテカン又は SN-38 (イリノテカンの活性代謝物) の移行又は母乳哺育児もしくは母乳分泌量への影響に関する情報はない。イリノテカンはラットでは乳に移行する [データ参照]。

ONIVYDE は母乳哺育児に重篤な副作用を起こす可能性があるため、ONIVYDE による治療中及び最終投与後 1 ヶ月間は授乳を避けるよう授乳中の女性に指示すること。

### データ

放射線標識イリノテカン塩酸塩の静注後 5 分以内にラット乳汁中に放射能が確認され、投与後 4 時間で血漿濃度の最大 65 倍に濃縮された。

## 8.3 生殖能を有する者

### 避妊

## 女性

ONIVYDE を妊娠中の女性に投与すると胎児に有害な影響を引き起こす可能性がある [特定の集団への投与 (8.1) 参照]。妊娠する可能性のある女性には、ONIVYDE による治療中及び最終投与後 1 ヶ月間は効果的な避妊薬を使用するよう指示すること。

## 男性

遺伝毒性の可能性があるため、妊娠する可能性のある女性パートナーを有する男性患者には、ONIVYDE による治療中及び最終投与後 4 ヶ月間はコンドームを使用するよう指示すること [非臨床毒性 (13.1) 参照]。

## 8.4 小児

小児患者における ONIVYDE の安全性及び有効性は確立していない。

## 8.5 高齢者

NAPOLI-1 試験において ONIVYDE を単独又は 5-FU 及びロイコボリンと併用投与した患者 264 例のうち、49%が 65 歳以上で 13%が 75 歳以上であった。全体として、高齢者と若年患者との間に安全性及び有効性の差異は確認されなかった。

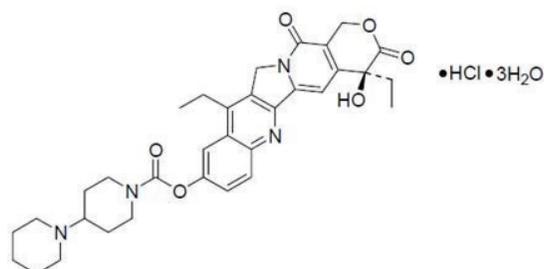
## 10 過量投与

ONIVYDE の過量投与に対する有効な治療法は知られていない。

## 11 組成及び性状

ONIVYDE はトポイソメラーゼ阻害剤であるイリノテカン塩酸塩三水和物を静注用にリボソーム懸濁液として処方したものである。イリノテカン塩酸塩三水和物の化学名は、(S)-4,11-diethyl-3,4,12,14-tetrahydro-4-hydroxy-3,14-dioxo-1H-pyrano[3',4':6,7]-

indolizino[1,2b]quinolin-9-yl-[1,4'-bipiperidine]-1'-carboxylate, monohydrochloride, trihydrate である。化学式は、 $C_{33}H_{38}N_4O_6 \cdot HCl \cdot 3H_2O$ 、分子量は、677.19 g/mole である。化学構造式は以下のとおりである。



ONIVYDE は、無菌の、白～微黄色の不透明な等張性リポソーム懸濁液である。10 mL の単回用バイアル中、4.3 mg/mL の濃度でイリノテカン 43 mg を含む。リポソームは直径約 110 nm の単層脂質二分子膜小胞であり、ゲル化又は沈殿した状態のイリノテカン sucrose octasulfate 塩を含む水相を封入している。小胞は、1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン (DSPC) 6.81 mg/mL、コレステロール 2.22 mg/mL 及びメトキシ末端ポリエチレングリコール (MW2000) -ジステアロイルホスファチジルエタノールアミン (MPEG-2000-DSPE) 0.12 mg/mL から構成される。また、1 mL 当たり、緩衝剤として 2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]エタンスルホン酸 (HEPES) 4.05 mg/mL 及び等張化剤として塩化ナトリウム 8.42 mg/mL を含む。

## 12 臨床薬理

### 12.1 作用機序

リポソーム型イリノテカン注射剤は、脂質二分子膜小胞（リポソーム）に封入された I 型トポイソメラーゼ阻害剤である。I 型トポイソメラーゼは、DNA の一本鎖を切断することによりねじれ構造を解消する。イリノテカン及びその活性代謝物 SN-38 は、I 型トポイソメラーゼ-DNA 複合体と可逆的に結合して切断された一本鎖の再結合を阻害し、薬剤曝露時間依存的に二本鎖 DNA 障害及び細胞死をもたらす。ヒト異種移植片腫瘍モデルマウスにおいて、リポソーム型イリノテカンは、イリノテカン塩酸塩の 5 分の 1 に相当する投与量で同程度の腫瘍内 SN-38 曝露量をもたらした。

### 12.3 薬物動態

癌患者（353 例）に ONIVYDE を 50～155 mg/m<sup>2</sup> で単独又は併用投与したときの血漿中イリノテカン及び SN-38 濃度を用いて母集団薬物動態解析を実施した。

ONIVYDE を 70 mg/m<sup>2</sup> で単独又は併用投与したときのイリノテカン及び SN-38 の PK パラメータを表 4 に示す。

表 4：イリノテカン及び SN-38 の平均値（±標準偏差）の要約

用量 (mg/m <sup>2</sup> )	イリノテカン				SN-38			
	C <sub>max</sub> [µg/mL] (n=25)	AUC <sub>0-inf</sub> [h·µg/mL] (n=23)	t <sub>1/2</sub> [h] (n=23)	CL [L/h] (n=23)	V <sub>d</sub> [L] (n=23)	C <sub>max</sub> [µg/mL] (n=25)	AUC <sub>0-inf</sub> [h·ng/mL] (n=13)	t <sub>1/2</sub> [h] (n=13)
70	37.2 (8.8)	1364 (1048)	25.8 (15.7)	0.20 (0.17)	4.1 (1.5)	5.4 (3.4)	620 (329)	67.8 (44.5)

## 1.6 外国における使用状況等に関する資料

### オニバイド®点滴静注 43mg

---

$C_{max}$  : 最高血漿中濃度

$AUC_{0-inf}$  : 無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

$t_{1/2}$  : 消失半減期

CL : クリアランス

$V_d$  : 分布容積

50～155 mg/m<sup>2</sup>の用量範囲では、投与量の増加に従ってイリノテカンの  $C_{max}$  及び AUC が増加した。一方、SN-38 の  $C_{max}$  は投与量に比例して増加したが、AUC は投与量の増加比を下回っていた。

### 分布

リポソーム型イリノテカン濃度測定の結果、投与したイリノテカンの 95%は循環血中でリポソーム体として存在し、投与後 0～169.5 時間までイリノテカン（リポソーム型と非リポソーム型を合わせたもの）とリポソーム型イリノテカンの比率は変わらないことが示された。分布容積（平均値）を表 4 に示す。ONYDYDE の血漿タンパク結合率は、0.44%未満であった。

### 排泄

#### 代謝

リポソーム型イリノテカンの代謝は評価していない。イリノテカンは、活性代謝物である SN-38 への代謝に関与するエステラーゼ、不活性代謝物であるグルクロン酸抱合体 SN-38G への代謝に関与する UGT1A1 を含む様々な酵素により広範な代謝を受ける。また、イリノテカンは CYP3A4 によってさまざまな酸化代謝物に代謝されたあと、そのうちの 1 つはさらにカルボキシエステラーゼによって SN-38 に代謝される。UGT1A1 遺伝子多型を含む母集団薬物動態解析では、低用量を投与した UGT1A1\*28 ホモ接合体を有する患者 (N=14) 及びホモ接合体を有さない患者 (N=244) での SN-38 の定常状態での平均濃度はそれぞれ 1.06 ng/mL 及び 0.95 ng/mL であった。

#### 排泄

ONIVYDE のヒトにおける排泄は明らかとなっていない。イリノテカン塩酸塩を投与したときの尿中排泄率は、イリノテカンが 11～20%、SN-38 が 1%未満、SN-38 グルクロン酸抱合体が 3%であった。患者 2 例にイリノテカン塩酸塩を投与したときの投与 48 時間までのイリノテカン及びその代謝物（SN-38 及び SN-38 グルクロン酸抱合体）の胆汁及び尿中累積排泄率は約 25%（100 mg/m<sup>2</sup>）から 50%（300 mg/m<sup>2</sup>）の範囲であった。

### 特定の患者集団

年齢、性別及び腎機能障害：

## 1.6 外国における使用状況等に関する資料 オニバイド®点滴静注 43mg

母集団薬物動態解析の結果、年齢（28～87歳）はイリノテカン及びSN-38の曝露に臨床的に意義のある影響を及ぼさないことが示唆された。

母集団薬物動態解析の結果、性別（男性196例及び女性157例）は、体表面積（BSA）で調整したONYVIDE投与後のイリノテカン及びSN-38の曝露に臨床的に意義のある影響を及ぼさないことが示唆された。

母集団薬物動態解析の結果、軽度から中等度の腎機能障害は、BSAで調整したONYVIDE投与後のSN-38の曝露に影響を及ぼさないことが示唆された。本解析には68例の中等度腎機能障害患者（CLcr 30～59 mL/min）、147例の軽度腎機能障害患者（CLcr 60～89 mL/min）及び135例の腎機能正常患者（CLcr 90 mL/min以上）が含まれた。重度腎機能障害患者（CLcr 30 mL/min未満）については薬物動態への影響を評価できる十分なデータがなかった。

人種差：母集団薬物動態解析の結果、アジア人（東アジア人、N=150）は白人（N=182）と比較しイリノテカンの定常状態での平均濃度が56%低く、SN-38の定常状態での平均濃度が8%高いことが示唆された。

肝機能障害：リポソーム型イリノテカンの肝機能障害患者における薬物動態試験は実施されていない。母集団薬物動態解析の結果、ベースラインのビリルビン濃度が1～2 mg/dLの患者（N=19）のSN-38の定常状態での平均濃度は、ベースラインのビリルビン濃度が1 mg/dL未満の患者（N=329）と比較し37%増加した。しかし、ALT/AST濃度の上昇はSN-38濃度に影響しなかった。ビリルビン濃度2 mg/dL超の患者における利用可能なデータはない。

### 薬物相互作用

母集団薬物動態解析の結果、イリノテカン及びSN-38の薬物動態はフルオロウラシル/ロイコボリンの併用により変化しなかった。

中等度のCYP3A4誘導剤であるデキサメタゾン併用は、イリノテカン塩酸塩投与後のイリノテカンの薬物動態に影響を与えなかった。

*In vitro* 試験の結果、イリノテカン、SN-38及び他の代謝物であるアミノペントンカルボン酸（APC）はCYP450を阻害しないことが示された。

## 12.5 ファーマコゲノミクス

*UGT1A1*\*28対立遺伝子のホモ接合体を有する個体は、イリノテカン塩酸塩による好中球減少症のリスクが高い。NAPOLI-1試験では、*UGT1A1*\*28対立遺伝子のホモ接合体を有する患者（N=7）は、ONIVYDEを50 mg/m<sup>2</sup>に減量して5-FU/LVと併用して投与を開始した。これらの患者のグレード3又は4の好中球減少症の頻度〔7例中2例（28.6%）〕は、ONIVYDEを70 mg/m<sup>2</sup>の用量から開始した*UGT1A1*\*28対立遺伝子のホモ接合体を有しない患者における頻度〔110例中30例（27.3%）〕と同様であった。

## 13 非臨床毒性

### 13.1 がん原性、遺伝毒性及び受胎能に対する影響

リポソーム型イリノテカンのがん原性、遺伝毒性又は受胎能を評価する試験は実施されていない。ラットにイリノテカン塩酸塩を週に1回、13週間静注し、その後91週間の回復期間を設けた結果、イリノテカン塩酸塩の投与量と子宮角子宮内膜間質ポリープ及び子宮内膜間質肉腫の合併発現率は有意な線形傾向を示した。イリノテカン塩酸塩は、*in vitro*（チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた染色体異常試験）及び*in vivo*（マウス小核試験）のいずれにおいても染色体異常誘発性を示した。イリノテカン及びその活性代謝物 SN-38 のいずれも *in vitro* の Ames 試験において、変異原性を示さなかった。

リポソーム型イリノテカン注射剤では、受胎能を評価するための試験は実施されていない。リポソーム型イリノテカン注射剤を 15 mg/kg（ONIVYDE を 70 mg/m<sup>2</sup> で投与した場合のイリノテカンの臨床曝露量の約3倍）以上の用量で3週ごとに合計6回投与したイヌで、雄性及び雌性生殖器の萎縮が認められた。イリノテカン塩酸塩をラットに最大 6 mg/kg/day 静注した結果、受胎能及び一般的な生殖能に重大な悪影響は認められなかった。しかし、げっ歯類に 20 mg/kg（ONIVYDE を 70 mg/m<sup>2</sup> で投与した場合のイリノテカンの臨床曝露量の約 0.007 倍）、及びイヌに 0.4 mg/kg（ONIVYDE を投与した場合のイリノテカンの臨床曝露量の 0.0007 倍）を、毎日反復投与した場合の両方で雄性生殖器の萎縮が認められた。

## 14 臨床試験

ゲムシタビン又はゲムシタビンをベースとした治療後に、疾患の進行が記録された転移性膵腺癌患者の3群比較無作為化非盲検試験である NAPOLI-1 試験で、ONIVYDE の有効性が評価された。主な選択基準は、Karnofsky Performance Status (KPS) が 70 以上、血清ビリルビン値が施設基準範囲内及びアルブミン 3.0 g/dL 以上であった。患者は、ONIVYDE+フルオロウラシル/ロイコボリン (ONIVYDE/5-FU/LV) 群、ONIVYDE 単剤群、又はフルオロウラシル/ロイコボリン (5-FU/LV) 群に無作為に割り付けられた。無作為化は、民族性（白人、東アジア人、その他）、KPS (70~80、90~100) 及びベースラインのアルブミン値 (4 g/dL 以上、3.0~3.9 g/dL) で層別化した。ONIVYDE/5-FU/LV に割り付けられた患者は、2週ごとに ONIVYDE 70 mg/m<sup>2</sup> を 90 分かけて点滴静注し、続いてロイコボリン 400 mg/m<sup>2</sup> を 30 分かけて点滴静注し、その後、フルオロウラシル 2400 mg/m<sup>2</sup> を 46 時間かけて点滴静注した。70 mg/m<sup>2</sup> の ONIVYDE 用量は、イリノテカン（塩酸塩三水合物として 80 mg/m<sup>2</sup> のイリノテカンに相当）に基づいている。ONIVYDE 単剤投与に割り付けられた患者は、ONIVYDE 100 mg/m<sup>2</sup> を 3 週ごとに 90 分かけて点滴静注した。5-FU/LV に割り付けられた患者は、ロイコボリン 200 mg/m<sup>2</sup> を 30 分かけて点滴静注し、続いてフルオロウラシル 2000 mg/m<sup>2</sup> を 24 時間点滴静注し、6 週間のサイクルの Days 1、8、15 及び 22 に投与した。UGT1A1\*28 対立遺伝

1.6 外国における使用状況等に関する資料  
オニバイド®点滴静注 43mg

子のホモ接合体を有する患者は、ONIVYDEを低用量（5-FU/LVと共に投与される場合は50 mg/m<sup>2</sup>、ONIVYDE単剤投与の場合は70 mg/m<sup>2</sup>）で開始した。副作用のためにONIVYDEが中断又は中止された場合は、5-FUも中断又は中止された。副作用のためにONIVYDEを減量した場合は、5-FUは25%減量した。治療は、疾患の進行又は許容できない副作用が発現するまで継続された。

主要有効性評価項目は、全生存期間（OS）のONIVYDE対5-FU/LV及びONIVYDE/5-FU/LV対5-FU/LVの2対の比較であった。副次有効性評価項目は、無増悪生存期間（PFS）及び客観的奏効率（ORR）であった。腫瘍評価は、ベースライン及びその後6週ごとに行った。この試験は、2群試験として開始され、開始後に3群目（ONIVYDE/5-FU/LV）を含めるように修正された。ONIVYDE/5-FU/LV群と5-FU/LV群との比較は、治験実施計画書のこの改訂後に5-FU/LV群に登録された患者に限定された。

417例の患者がONIVYDE/5-FU/LV（N=117）、ONIVYDE（N=151）、又は5-FU/LV（N=149）に割り付けられた。試験への3群目の追加以降にONIVYDE/5-FU/LV又は5-FU/LV（N=119）に割り付けられた236例の患者のベースライン時の人口統計学的特性及び腫瘍特性は、以下の通りであった。年齢の中央値は63歳（範囲34～81歳）で65歳以上が41%であり、58%が男性であった。63%が白人、30%がアジア人、3%が黒人又はアフリカ系アメリカ人、5%がその他であった。ベースラインの平均アルブミン値は3.97 g/dL、ベースラインKPSは患者の53%で90～100であった。疾患の特徴には、肝転移（67%）及び肺転移（31%）が含まれた。術前補助化学療法／術後補助化学療法のみでゲムシタビンを投与した患者は合計13%であり、転移性疾患の前治療が1種類の患者は55%であり、転移性疾患の前治療が2種類以上の患者は33%であった。すべての患者は、以前にゲムシタビンを（単独又は他の薬剤と併用して）投与され、54%が他の薬剤と併用してゲムシタビンを投与され、13%がnab-パクリタキセルと併用してゲムシタビンを投与した。

NAPOLI-1試験は、表5及び図1に要約したように、5-FU/LV群に比べてONIVYDE/5-FU/LV群で全生存期間において統計学的に有意な改善が示された。

ONIVYDE群では5-FU/LV群と比べて全生存期間の改善はみられなかった（ハザード比=1.00、p値=0.97（両側ログランク検定））。

表5：NAPOLI-1試験の有効性結果<sup>†</sup>

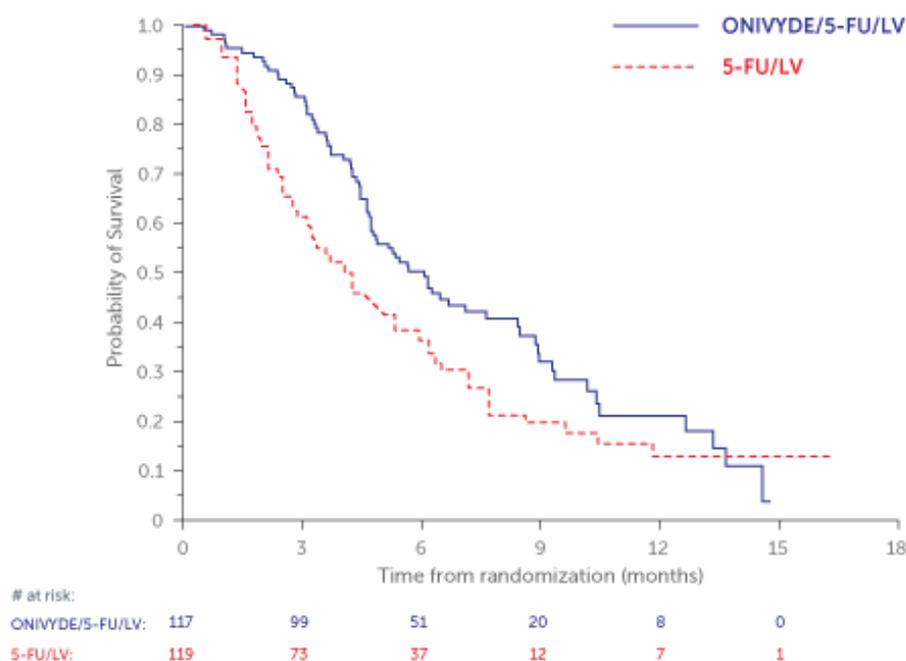
	ONIVYDE/5-FU/LV (N=117)	5-FU/LV (N=119)
<b>全生存期間</b>		
死亡数、n (%)	77 (66)	86 (72)
全生存期間中央値 (月)	6.1	4.2
(95%CI)	(4.8、8.5)	(3.3、5.3)

1.6 外国における使用状況等に関する資料  
オニバイド®点滴静注 43mg

	ONIVYDE/5-FU/LV (N=117)	5-FU/LV (N=119)
ハザード比 (95%CI)	0.68 (0.50, 0.93)	
p 値 (ログランク検定)	0.014	
<b>無増悪生存期間</b>		
死亡又は増悪、n (%)	83 (71)	94 (79)
無増悪生存期間中央値 (月)	3.1	1.5
(95%CI)	(2.7, 4.2)	(1.4, 1.8)
ハザード比 (95%CI)	0.55 (0.41, 0.75)	
<b>客観的奏効率</b>		
完全又は部分奏効の確定 n (%)	9 (7.7%)	1 (0.8%)

† 5-FU/LV=5-フルオロウラシル/ロイコボリン、CI=信頼区間

図 1 : 全生存期間



15 参考文献

1. OSHA Hazardous Drugs. *OSHA*. <http://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/index.html>

16 包装/保管方法及び取り扱い

### 供給形態

ONIVYDE は、43 mg のイリノテカン を 4.3 mg/mL の濃度で含む単回用バイアルとして供給される。

NDC : 15054-0043-1

### 保管及び取扱い

ONIVYDE は 2~8°C (36~46°F) で保管すること。凍結しないこと。遮光すること。

ONIVYDE は細胞障害性医薬品である。適用される特別な取扱い及び廃棄の手順<sup>1</sup>に従うこと。

## 17 患者への情報提供

患者に以下を説明すること。

### 重度の好中球減少症

重度及び生命を脅かす感染を引き起こす好中球減少症のリスクと血球数のモニタリングが必要であることを患者に説明すること。発熱、悪寒、めまい、息切れなどの感染の徴候が現れた場合は、直ちに医療機関に連絡するよう患者に指示すること [警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]。

### 重度の下痢

患者に重度な下痢のリスクを知らせること。持続性の嘔吐又は下痢、黒色の便又は血便、意識朦朧、めまい、失神などの脱水症状を経験した場合は医療機関に連絡するよう患者に説明すること [警告及び使用上の注意 (5.2) 参照]。

### 間質性肺疾患

ILD の潜在的リスクを患者に知らせること。新たに咳や呼吸困難が生じた場合はすぐに医療機関に連絡するよう患者に指示すること [間質性肺炎 (5.3) 参照]。

### イリノテカン塩酸塩又は ONIVYDE に対する過敏症

重度の過敏症の潜在的リスクがあること、及び ONIVYDE はイリノテカン塩酸塩又は ONIVYDE で重度のアレルギー反応の既往がある患者には禁忌であることを患者に説明すること。胸部圧迫、息切れ、喘鳴、めまい、失神、又は顔面、眼瞼、口唇の腫脹などの重度の

---

<sup>1</sup> OSHA Hazardous Drugs. OSHA. <http://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/index.html>

1.6 外国における使用状況等に関する資料  
オニバイド®点滴静注 43mg

---

過敏反応の徴候については直ちに医師の診察を受けるよう患者に指示すること [禁忌 (4) 並びに警告及び使用上の注意 (5.4) 参照]。

女性及び男性の生殖能

胎児毒性：妊娠する可能性のある女性には胎児への潜在的リスクを知らせ、投与中及び最終投与後 1 ヶ月間は有効な避妊薬を使用するよう指示し、妊娠又は妊娠の疑いがある場合は医療機関に知らせるよう指示すること [警告及び使用上の注意 (5.5)、特定の集団への投与 (8.1, 8.3)]。

避妊：女性パートナーが妊娠する可能性のある男性患者には、ONIVYDE 投与中及び最終投与後 4 ヶ月間はコンドームを使用するよう助言すること [生殖能を有する者 (8.3) 参照]。

授乳

ONIVYDE 投与中及び最終投与後 1 ヶ月間は授乳しないよう女性患者に指示すること [特定の集団への投与 (8.2) 参照]。

製造元：

Ipsen Biopharmaceuticals, Inc. Basking Ridge, NJ 07920

ONIVYDE は Ipsen Biopharm Ltd.の商標である。

**ANNEX I**  
**SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS**

## **1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

ONIVYDE pegylated liposomal 4.3 mg/ml concentrate for solution for infusion

## **2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION**

One 10 ml vial of concentrate contains 43 mg irinotecan anhydrous free base (as irinotecan sucrosolate salt in a pegylated liposomal formulation).

One ml of concentrate contains 4.3 mg irinotecan anhydrous free base (as irinotecan sucrosolate salt in a pegylated liposomal formulation).

### Excipient with known effect

One ml of concentrate contains 0.144 mmol (3.31 mg) sodium.  
For the full list of excipients, see section 6.1.

## **3. PHARMACEUTICAL FORM**

Concentrate for solution for infusion.  
White to slightly yellow opaque isotonic liposomal dispersion.  
The concentrate has a pH of 7.2 and an osmolality of 295 mOsm/kg.

## **4. CLINICAL PARTICULARS**

### **4.1 Therapeutic indications**

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.

### **4.2 Posology and method of administration**

ONIVYDE pegylated liposomal (irinotecan) must only be prescribed and administered to patients by healthcare professionals experienced in the use of anti-cancer therapies.

ONIVYDE pegylated liposomal (irinotecan) is not equivalent to non-liposomal irinotecan formulations and should not be interchanged.

### Posology

ONIVYDE pegylated liposomal, leucovorin and 5-fluorouracil should be administered sequentially. The recommended dose and regimen of ONIVYDE pegylated liposomal is 70 mg/m<sup>2</sup> intravenously over 90 minutes, followed by LV 400 mg/m<sup>2</sup> intravenously over 30 minutes, followed by 5-FU 2,400 mg/m<sup>2</sup> intravenously over 46 hours, administered every 2 weeks. ONIVYDE pegylated liposomal should not be administered as a single agent.

A reduced starting dose of ONIVYDE pegylated liposomal (irinotecan) of 50 mg/m<sup>2</sup> should be considered for patients known to be homozygous for the UGT1A1\*28 allele (see sections 4.8 and 5.1). A dose increase of ONIVYDE pegylated liposomal to 70 mg/m<sup>2</sup> should be considered if tolerated in subsequent cycles.

### Pre-medication

It is recommended that patients receive pre-medication with standard doses of dexamethasone (or an equivalent corticosteroid) together with a 5-HT<sub>3</sub> antagonist (or other antiemetic) at least 30 minutes prior to ONIVYDE pegylated liposomal infusion.

### Dosage adjustments

All dose modifications should be based on the worst preceding toxicity. The LV dose does not require adjustment. For Grade 1 and 2 toxicities there are no dose modifications recommended. Dose adjustments, as summarised in Table 1 and Table 2, are recommended to manage Grade 3 or 4 toxicities related to ONIVYDE pegylated liposomal.

For patients who start treatment with 50 mg/m<sup>2</sup> ONIVYDE pegylated liposomal and do not dose escalate to 70 mg/m<sup>2</sup>, the recommended first dose reduction is to 43 mg/m<sup>2</sup> and the second dose reduction is to 35 mg/m<sup>2</sup>. Patients who require further dose reduction should discontinue treatment.

Patients who are known to be homozygous for UGT1A1\*28 and without drug related toxicities during the first cycle of therapy (reduced dose of 50 mg/m<sup>2</sup>) may have the dose of ONIVYDE pegylated liposomal increased to a total dose of 70 mg/m<sup>2</sup> in subsequent cycles based on individual patient tolerance.

**Table 1: Recommended dose modifications for ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV for Grade 3-4 toxicities for patients not homozygous for UGT1A1\*28**

<i>Toxicity grade (value) by NCI CTCAE v 4.0<sup>1</sup></i>	<b>ONIVYDE pegylated liposomal /5-FU adjustment (for patients not homozygous for UGT1A1*28)</b>	
<b>Haematological toxicities</b>		
<b><u>Neutropenia</u></b>	A new cycle of therapy should not begin until the absolute neutrophil count is $\geq 1,500$ cells/mm <sup>3</sup>	
<b><u>Grade 3 or Grade 4 (&lt; 1,000 cells/mm<sup>3</sup>) or Neutropenic fever</u></b>	<b><i>First occurrence</i></b>	Reduce ONIVYDE pegylated liposomal dose to 50 mg/m <sup>2</sup> Reduce 5-FU dose by 25% (1,800 mg/m <sup>2</sup> ).
	<b><i>Second occurrence</i></b>	Reduce ONIVYDE pegylated liposomal dose to 43 mg/m <sup>2</sup> Reduce 5-FU dose by an additional 25% (1,350 mg/m <sup>2</sup> ).
	<b><i>Third occurrence</i></b>	Discontinue treatment
<b><u>Thrombocytopenia</u></b> <b><u>Leukopenia</u></b>	A new cycle of therapy should not begin until the platelet count is $\geq 100,000$ platelets/mm <sup>3</sup> Dose modifications for leukopenia and thrombocytopenia are based on NCI CTCAE toxicity grading and are the same as recommended for neutropenia above.	
<b>Non haematological toxicities<sup>2</sup></b>		
<b><u>Diarrhoea</u></b>	A new cycle of therapy should not begin until diarrhoea resolves to $\leq$ Grade 1 (2-3 stools/day more than pre-treatment frequency).	
<b><i>Grade 2</i></b>	A new cycle of therapy should not begin until diarrhoea resolves to $\leq$ Grade 1 (2-3 stools/day more than pre-treatment frequency).	

<b>Toxicity grade (value) by NCI CTCAE v 4.0<sup>1</sup></b>	<b>ONIVYDE pegylated liposomal /5-FU adjustment (for patients not homozygous for UGT1A1*28)</b>	
<b>Grade 3 or 4</b>	<b>First occurrence</b>	Reduce ONIVYDE pegylated liposomal dose to 50 mg/m <sup>2</sup> Reduce 5-FU dose by 25% (1,800 mg/m <sup>2</sup> )
	<b>Second occurrence</b>	Reduce ONIVYDE pegylated liposomal dose to 43 mg/m <sup>2</sup> Reduce 5-FU dose by an additional 25% (1,350 mg/m <sup>2</sup> )
	<b>Third occurrence</b>	Discontinue treatment
<b><u>Nausea/vomiting</u></b>	A new cycle of therapy should not begin until nausea/vomiting resolves to ≤ Grade 1 or baseline	
<b>Grade 3 or 4 (despite antiemetic therapy)</b>	<b>First occurrence</b>	Optimise antiemetic therapy Reduce ONIVYDE pegylated liposomal dose to 50 mg/m <sup>2</sup>
	<b>Second occurrence</b>	Optimise antiemetic therapy Reduce ONIVYDE pegylated liposomal dose to 43 mg/m <sup>2</sup>
	<b>Third occurrence</b>	Discontinue treatment
<b><u>Hepatic, renal, respiratory or other<sup>2</sup> toxicities</u> Grade 3 or 4</b>	A new cycle of therapy should not begin until the adverse reaction resolves to ≤ Grade 1	
	<b>First occurrence</b>	Reduce ONIVYDE pegylated liposomal dose to 50 mg/m <sup>2</sup> Reduce 5-FU dose by 25% (1,800 mg/m <sup>2</sup> )
	<b>Second occurrence</b>	Reduce ONIVYDE pegylated liposomal dose to 43 mg/m <sup>2</sup> Reduce 5-FU dose by an additional 25% (1,350 mg/m <sup>2</sup> )
<b>Third occurrence</b>	Discontinue treatment	
<b>Anaphylactic reaction</b>	<b>First occurrence</b>	Discontinue treatment

<sup>1</sup> NCI CTCAE v 4.0 = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0

<sup>2</sup> Excludes asthenia and anorexia; Asthenia and Grade 3 anorexia do not require dose adjustment.

**Table 2: Recommended dose modifications for ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV for Grade 3-4 toxicities in patients homozygous for UGT1A1\*28**

<b>Toxicity grade (value) by NCI CTCAE v 4.0<sup>1</sup></b>	<b>ONIVYDE pegylated liposomal /5-FU adjustment (for patients homozygous for UGT1A1*28 without previous increase<sup>3</sup> to 70 mg/m<sup>2</sup>)</b>	
<b>Adverse reactions<sup>2</sup> Grade 3 or 4</b>	A new cycle of therapy should not begin until adverse event resolves to ≤ Grade 1	
	<b>First occurrence</b>	Reduce ONIVYDE pegylated liposomal dose to 43 mg/m <sup>2</sup> 5-FU dose modification as in Table 1
	<b>Second occurrence</b>	Reduce ONIVYDE pegylated liposomal dose to 35 mg/m <sup>2</sup> 5-FU dose modification as in Table 1

	<b><i>Third occurrence</i></b>	Discontinue treatment
--	--------------------------------	-----------------------

<sup>1</sup> NCI CTCAE v 4.0 = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0

<sup>2</sup> Excludes asthenia and anorexia; asthenia and Grade 3 anorexia do not require dose adjustment.

<sup>3</sup> In case of a dose increase of ONIVYDE pegylated liposomal to 70 mg/m<sup>2</sup> if tolerated in subsequent cycles, recommended dose modifications should follow Table 1.

### Special populations

#### *Hepatic impairment*

No dedicated hepatic impairment study has been conducted with ONIVYDE pegylated liposomal. The use of ONIVYDE pegylated liposomal should be avoided in patients with bilirubin > 2.0 mg/dl, or aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) > 2.5 times upper limit of normal (ULN) or > 5 times ULN if liver metastasis is present (see section 4.4).

#### *Renal impairment*

No dedicated renal impairment study has been conducted with ONIVYDE pegylated liposomal. No dose adjustment is recommended in patients with mild to moderate renal impairment (see sections 4.4 and 5.2). ONIVYDE pegylated liposomal is not recommended for use in patients with severe renal impairment (CLcr < 30 ml/min).

#### *Elderly*

Forty-one percent (41%) of patients treated with ONIVYDE pegylated liposomal across the clinical program were ≥ 65 years. No dose adjustment is recommended.

#### *Paediatric population*

The safety and efficacy of ONIVYDE pegylated liposomal in children and adolescents aged ≤ 18 years have not yet been established. No data are available.

### Method of administration

ONIVYDE pegylated liposomal is for intravenous use. The concentrate must be diluted prior to administration and given as single intravenous infusion over 90 minutes. For more details see section 6.6.

#### *Precautions to be taken before handling or administering the medicinal product*

ONIVYDE pegylated liposomal is a cytotoxic medicinal product. The use of gloves, goggles and protective clothing when handling or administering ONIVYDE pegylated liposomal is recommended. Pregnant staff should not handle ONIVYDE pegylated liposomal.

### **4.3 Contraindications**

History of severe hypersensitivity to irinotecan or to any of the excipients listed in section 6.1.

Breast-feeding (see section 4.6).

### **4.4 Special warnings and precautions for use**

#### General

ONIVYDE pegylated liposomal is a liposomal formulation of irinotecan with different pharmacokinetic properties compared to non-liposomal irinotecan. The dose concentration and strength are different in comparison to non-liposomal irinotecans.

ONIVYDE pegylated liposomal is not equivalent to other non-liposomal irinotecan formulations and should not be interchanged.

In the limited number of patients with prior exposure to non-liposomal irinotecan, no benefit of ONIVYDE pegylated liposomal has been demonstrated.

### Myelosuppression/neutropenia

Complete blood cell count monitoring is recommended during ONIVYDE pegylated liposomal treatment. Patients should be aware of the risk of neutropenia and the significance of fever. The median time to nadir for  $\geq$  Grade 3 neutropenia is 23 (range 8-104) days post first dose of treatment with ONIVYDE pegylated liposomal. Febrile neutropenia (body temperature  $> 38^{\circ}\text{C}$  and neutrophil count  $\leq 1,000$  cells/ $\text{mm}^3$ ) should be urgently treated in the hospital with broad-spectrum intravenous antibiotics. ONIVYDE pegylated liposomal should be withheld if neutropenic fever occurs or the absolute neutrophil count drops below 1,500 cells/ $\text{mm}^3$ . Sepsis with neutropenic fever and consequent septic shock with fatal outcome has been observed in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma treated with ONIVYDE pegylated liposomal.

In patients who experienced severe haematological events, a dose reduction or treatment discontinuation is recommended (see section 4.2). Patients with severe bone marrow failure should not be treated with ONIVYDE pegylated liposomal.

History of prior abdominal radiation increases the risk of severe neutropenia and febrile neutropenia following ONIVYDE pegylated liposomal treatment. Close monitoring of blood counts is recommended, and the use of myeloid growth factors should be considered for patients with a history of abdominal radiation. Caution should be exercised in patients receiving concurrent administration of ONIVYDE pegylated liposomal with irradiation.

Patients with deficient glucuronidation of bilirubin, such as those with Gilbert's syndrome, may be at greater risk of myelosuppression when receiving therapy with ONIVYDE pegylated liposomal.

Compared to Caucasian patients, Asian patients have an increased risk of severe and febrile neutropenia following treatment with ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV (see sections 4.8 and 5.2).

### Immunosuppressive effects and vaccines

Administration of live or live-attenuated vaccines in patients immunocompromised by chemotherapeutic medicinal products including ONIVYDE pegylated liposomal may result in serious or fatal infections; therefore vaccination with a live vaccine should be avoided. Killed or inactivated vaccines may be administered; however, the response to such vaccines may be diminished.

### Interactions with strong CYP3A4 inducers

ONIVYDE pegylated liposomal should not be administered with strong CYP3A4-enzyme inducers such as anticonvulsants (phenytoin, phenobarbital or carbamazepine), rifampin, rifabutin and St. John's wort unless there are no therapeutic alternatives. The appropriate starting dose for patients taking these anticonvulsants or other strong inducers has not been defined. Consideration should be given to substituting with non-enzyme inducing therapies at least 2 weeks prior to initiation of ONIVYDE pegylated liposomal therapy (see section 4.5).

### Interactions with strong CYP3A4 inhibitors or strong UGT1A1 inhibitors

ONIVYDE pegylated liposomal should not be administered with strong CYP3A4-enzyme inhibitors (e.g. grapefruit juice, clarithromycin, indinavir, itraconazole, lopinavir, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, voriconazole). Strong CYP3A4 inhibitors should be discontinued at least 1 week prior to starting ONIVYDE pegylated liposomal therapy.

ONIVYDE pegylated liposomal should not be administered with strong UGT1A inhibitors (e.g. atazanavir, gemfibrozil, indinavir) unless there are no therapeutic alternatives.

### Diarrhoea

Diarrhoea can occur early (onset in  $\leq 24$  hours after starting ONIVYDE pegylated liposomal) or late ( $> 24$  hours) (see section 4.8).

In patients experiencing early diarrhoea, therapeutic and prophylactic atropine should be considered unless contraindicated. Patients should be made aware of the risk of delayed diarrhoea which can be debilitating and, on rare occasions, life threatening since persistent loose or watery stools can result in dehydration, electrolyte imbalance, colitis, gastrointestinal (GI) ulceration, infection or sepsis.

As soon as the first liquid stool occurs, the patient should start drinking large volumes of beverages containing electrolytes. Patients should have loperamide (or equivalent) readily available to begin treatment for late diarrhoea. Loperamide should be initiated at first occurrence of poorly formed or loose stools or at the earliest onset of bowel movements more frequent than normal. Loperamide should be given until patient is without diarrhoea for at least 12 hours.

If diarrhoea persists while patient is on loperamide for more than 24 hours, adding oral antibiotic support (e.g. fluoroquinolone for 7 days) should be considered. Loperamide should not be used for more than 48 consecutive hours due to risk of paralytic ileus. If diarrhoea persists for more than 48 hours, stop loperamide, monitor and replace fluid electrolytes and continue antibiotic support until resolution for accompanying symptoms.

ONIVYDE pegylated liposomal treatment should be delayed until diarrhoea resolves to  $\leq$  Grade 1 (2-3 stools/day more than pre-treatment frequency). ONIVYDE pegylated liposomal must not be administered to patients with bowel obstruction, and chronic inflammatory bowel disease, until it is resolved.

Following Grade 3 or 4 diarrhoea, the subsequent dose of ONIVYDE pegylated liposomal should be reduced, (see section 4.2).

#### Cholinergic reactions

Early onset diarrhoea may be accompanied by cholinergic symptoms such as rhinitis, increased salivation, flushing, diaphoresis, bradycardia, miosis and hyperperistalsis. In case of cholinergic symptoms atropine should be administered.

#### Acute infusion and related reactions

Infusion reactions primarily consisting of rash, urticaria, periorbital oedema or pruritus were reported in patients receiving ONIVYDE pegylated liposomal treatment. New events (all grade 1 or grade 2) occurred generally early during ONIVYDE pegylated liposomal treatment, with only 2 out of 10 patients noted with events after the fifth dose. Hypersensitivity reactions, including acute infusion reaction may occur. ONIVYDE pegylated liposomal should be discontinued in case of severe hypersensitivity reactions.

#### Prior Whipple procedure

Patients with a history of a Whipple procedure have a higher risk of serious infections following ONIVYDE pegylated liposomal in combination with 5-FU and leucovorin (see section 4.8). Patients should be monitored for signs of infections.

#### Vascular disorders

Onivyde pegylated liposomal has been associated with thromboembolic events such as pulmonary embolism, venous thrombosis and arterial thromboembolism. A thorough medical history should be obtained in order to identify patients with multiple risk factors in addition to the underlying neoplasm. Patients should be informed about the signs and symptoms of thromboembolism and advised to contact their physician or nurse immediately if any such signs or symptoms should occur.

#### Pulmonary toxicity

Interstitial Lung Disease (ILD)-like events leading to fatalities have occurred in patients receiving non-liposomal irinotecan. No cases of ILD-like events have been reported with ONIVYDE pegylated

liposomal therapy in clinical studies. Risk factors include pre-existing lung disease, use of pneumotoxic medicinal products, colony stimulating factors or having previously received radiation therapy. Patients with risk factors should be closely monitored for respiratory symptoms before and during ONIVYDE pegylated liposomal therapy. A reticulo-nodular pattern on chest X-ray was observed in a small percentage of patients enrolled in a clinical study with irinotecan. New or progressive dyspnoea, cough, and fever should prompt interruption of ONIVYDE pegylated liposomal treatment, pending diagnostic evaluation. ONIVYDE pegylated liposomal should be discontinued in patients with a confirmed diagnosis of ILD.

#### Hepatic impairment

Patients with hyperbilirubinaemia had higher concentrations for total SN-38 (see section 5.2) and therefore the risk of neutropenia is increased. Regular monitoring of complete blood counts should be conducted in patients with total bilirubin of 1.0-2.0 mg/dl. Caution should be exercised in patients with hepatic impairment (bilirubin > 2 times upper limit of normal [ULN]; transaminases > 5 times ULN). Caution is required when ONIVYDE pegylated liposomal is given in combination with other hepatotoxic medicinal products, especially in patients with pre-existing hepatic impairment.

#### Renal impairment

The use of ONIVYDE pegylated liposomal in patients with significant renal impairment has not been established (see section 5.2).

#### Underweight patients (body mass index < 18.5 kg/m<sup>2</sup>)

In the clinical study evaluating ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV, 5 of 8 underweight patients experienced a Grade 3 or 4 adverse reactions, mostly myelosuppression, while 7 of the 8 patients required dose modification such as dose delay, dose reduction or dose discontinuation. Caution should be exercised when using ONIVYDE pegylated liposomal in patients with body mass index < 18.5 kg/m<sup>2</sup>.

#### Excipients

Each ml of ONIVYDE pegylated liposomal contains 0.144 mmol (3.31 mg) sodium. This needs to be taken into consideration by patients on a controlled sodium diet.

### **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

Information about drug interactions with ONIVYDE pegylated liposomal is referenced from the published scientific literature for nonliposomal irinotecan.

#### Interaction affecting the use of ONIVYDE pegylated liposomal

##### *Strong CYP3A4 inducers*

Patients receiving concomitant non-liposomal irinotecan and CYP3A4 enzyme-inducing anticonvulsants phenytoin, phenobarbital or carbamazepine have substantially reduced exposure to irinotecan (AUC reduction by 12% with St John's wort, 57%-79% with phenytoin, phenobarbital, or carbamazepine) and SN-38 (AUC reduction by 42% with St John's wort, 36%-92% with phenytoin, phenobarbital, or carbamazepine). Therefore, co-administration of ONIVYDE pegylated liposomal with inducers of CYP3A4 may reduce systemic exposure of ONIVYDE pegylated liposomal.

##### *Strong CYP3A4 inhibitors and UGT1A1 inhibitors*

Patients receiving concomitant non-liposomal irinotecan and ketoconazole, a CYP3A4 and UGT1A1 inhibitor, have increased SN-38 exposure by 109%. Therefore, co-administration of ONIVYDE pegylated liposomal with other inhibitors of CYP3A4 (e.g. grapefruit juice, clarithromycin, indinavir, itraconazole, lopinavir, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, voriconazole) may increase systemic exposure of ONIVYDE pegylated liposomal. Based

on the drug interaction of non-liposomal irinotecan and ketoconazole, co-administration of ONIVYDE pegylated liposomal with other inhibitors of UGT1A1 (e.g. atazanavir, gemfibrozil, indinavir) may also increase systemic exposure of ONIVYDE pegylated liposomal.

Co-administration of ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV does not alter the pharmacokinetics of ONIVYDE pegylated liposomal based on the population pharmacokinetic analysis.

No interaction of ONIVYDE pegylated liposomal (irinotecan) with other medicinal products is known.

#### **4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

##### Women of childbearing potential / contraception in males and females

Women of childbearing potential should use effective contraception during ONIVYDE pegylated liposomal treatment and 1 month thereafter. Males should use condoms during ONIVYDE pegylated liposomal treatment and 4 months thereafter.

##### Pregnancy

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

##### Breast-feeding

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

##### Fertility

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

#### **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

ONIVYDE pegylated liposomal has moderate influence on the ability to drive and use machines. During treatment patients should observe caution when driving or using machines.

#### **4.8 Undesirable effects**

##### Summary of the safety profile

The following adverse reactions, considered to be possibly or probably related to the administration of ONIVYDE pegylated liposomal, were reported in 264 patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas, 147 of whom received ONIVYDE pegylated liposomal monotherapy (100 mg/m<sup>2</sup>) and 117 received ONIVYDE pegylated liposomal (70 mg/m<sup>2</sup>) in combination with 5-FU/LV. The most common adverse reactions (incidence  $\geq$  20%) of ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV were: diarrhoea, nausea, vomiting, decreased appetite, neutropenia, fatigue, asthenia, anaemia,

stomatitis and pyrexia. The most common serious adverse reactions ( $\geq 2\%$ ) of ONIVYDE pegylated liposomal therapy were diarrhoea, vomiting, febrile neutropenia, nausea, pyrexia, sepsis, dehydration, septic shock, pneumonia, acute renal failure, and thrombocytopenia.

The rates of adverse reactions leading to permanent treatment discontinuation were 11% for the ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV arm and 12% for the monotherapy arm.

The most frequently reported adverse reactions leading to discontinuation were infection and diarrhoea for ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV arm, and vomiting and diarrhoea for the monotherapy arm.

#### Tabulated list of adverse reactions

The adverse reactions that may occur during treatment with ONIVYDE pegylated liposomal are summarised below and are presented by system organ class and frequency category (Table 3). Within each system organ class and frequency category, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness. Frequency categories used for adverse reactions are: very common ( $\geq 1/10$ ); common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ); uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ) and rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ )\*\*.

**Table 3: Adverse reactions reported with ONIVYDE pegylated liposomal therapy in the NAPOLI-1 clinical study**

MedDRA* system organ class	Adverse reaction frequency**
Infections and infestations	<u>Common</u> : Septic shock, Sepsis, Pneumonia, Febrile neutropenia, Gastroenteritis, Oral candidiasis <u>Uncommon</u> : Biliary sepsis
Blood and lymphatic system disorders	<u>Very common</u> : Neutropenia, Leukopenia, Anaemia, Thrombocytopenia <u>Common</u> : Lymphopenia
Immune system disorders	<u>Uncommon</u> : <u>Hypersensitivity</u>
Metabolism and nutrition disorders	<u>Very common</u> : Hypokalaemia, Hypomagnesaemia, Dehydration, Decreased appetite <u>Common</u> : Hypoglycaemia, Hyponatraemia, Hypophosphataemia
Psychiatric disorders	<u>Common</u> : Insomnia
Nervous system disorders	<u>Very common</u> : Dizziness <u>Common</u> : Cholinergic syndrome, Dysgeusia
Cardiac disorders	<u>Common</u> : Hypotension
Vascular disorders	<u>Common</u> : Pulmonary embolism, Embolism, Deep vein thrombosis <u>Uncommon</u> : Thrombosis
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	<u>Common</u> : Dyspnoea, Dysphonia <u>Uncommon</u> : Hypoxia
Gastrointestinal disorders	<u>Very common</u> : Diarrhoea, Vomiting, Nausea, Abdominal pain, Stomatitis <u>Common</u> : Colitis, Haemorrhoids <u>Uncommon</u> : Oesophagitis, Proctitis
Hepatobiliary disorders	<u>Common</u> : Hypoalbuminaemia

MedDRA* system organ class	Adverse reaction frequency**
Skin and subcutaneous tissue disorders	<i>Very common:</i> Alopecia <i>Uncommon:</i> Rash maculo-papular, Nail discolouration
Renal and urinary disorders	<i>Common:</i> Acute renal failure
General disorders and administration site conditions	<i>Very common:</i> Pyrexia, Peripheral oedema, Mucosal inflammation, Fatigue, Asthenia <i>Common:</i> Infusion related reaction, Oedema
Investigations	<i>Very common:</i> Weight decrease <i>Common:</i> Increased bilirubin, Increased alanine aminotransferase, Increased aspartate aminotransferase, Increased international normalised ratio

\* MedDRA version 14.1

\*\* Rare occurrence cannot be estimated from the NAPOLI-1 study due to the small sample size

#### Description of selected adverse reactions

The following adverse reactions were observed in the NAPOLI-1 clinical study:

##### Myelosuppression

Myelosuppression (neutropenia/leukopenia, thrombocytopenia and, anaemia) was more common in the ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV arm compared to the 5-FU/LV control arm.

##### Neutropenia/leukopenia

Neutropenia/leukopenia was the most notable important haematological toxicity. Grade 3 or higher neutropenia occurred more frequently in patients treated with ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV (27.4%) compared to patients treated with 5-FU/LV (1.5%). Neutropenic fever/sepsis appeared more frequently in the ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV combination arm [in 4 patients (3.4%)] compared to 5-FU/LV control arm [in 1 patient (0.7%)].

##### Thrombocytopenia

Grade 3 or higher thrombocytopenia occurred in 2.6% of patients treated with ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV and 0% in patients treated with 5-FU/LV.

##### Anaemia

Grade 3 or higher anaemia occurred in 10.3% of patients treated with ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV and in 6.7% of patients treated with 5-FU/LV.

##### Acute renal failure

Renal impairment and acute renal failure have been identified, usually in patients who become volume depleted from nausea/vomiting and/or diarrhoea. Acute renal failure was reported in 6 of 117 patients (5.1%) in the ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV arm, 10 of 147 (6.8%) in the ONIVYDE pegylated liposomal monotherapy arm and 6 of 134 patients (4.5%) in the 5-FU/LV arm.

##### Diarrhoea and related adverse reactions

Diarrhoea is a very common adverse reaction leading to colitis, ileus, gastroenteritis, fatigue, dehydration, weight loss, renal toxicities, hyponatraemia, and hypokalaemia. Renal impairment and acute renal failure have been identified, usually in patients who became volume depleted from severe vomiting and/or diarrhoea. In the clinical study Grade 3 or Grade 4 diarrhoea occurred in 15 out of 117 patients (12.8%) receiving ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV. For patients experiencing late diarrhoea, the median time to late diarrhoea onset was 8 days from the previous dose of ONIVYDE pegylated liposomal. Early onset diarrhoea, typically appearing  $\leq$  24 hours after dose

administration, can occur and is usually transient. Early onset diarrhoea may also be accompanied by cholinergic symptoms that can include rhinitis, increased salivation, flushing, diaphoresis, bradycardia, miosis and hyperperistalsis that can induce abdominal cramping. In the clinical study, early diarrhoea onset occurred in 35 patients (29.9%) and cholinergic events occurred in 4 patients (3.4%) receiving ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV.

Withhold ONIVYDE pegylated liposomal for Grade 2-4 diarrhoea and initiate treatment for diarrhoea. Following recovery to Grade 1 diarrhoea, resume ONIVYDE pegylated liposomal at a reduced dose (see section 4.2).

#### Infusion reaction

Acute infusion reactions were reported in 8 of 117 patients (6.8%) in the ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV arm, 3 of 147 patients (2.0%) in the ONIVYDE pegylated liposomal monotherapy arm, and 8 of 134 patients (6.0%) in the 5-FU/LV arm.

#### Other special populations

##### Elderly

Overall, no major clinical differences in safety or efficacy were reported between patients  $\geq 65$  years and patients  $< 65$  years, although a higher frequency of discontinuation (14.8% vs 7.9%) was noted in the former group treated with ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV in the NAPOLI-1 study and in some cases the adverse reactions did not resolve. Grade 3 or higher and serious treatment emergent adverse reactions were more frequent in patients  $< 65$  years (84.1% and 50.8%) compared to patients  $\geq 65$  years (68.5% and 44.4%). Conversely, patients  $> 75$  years (n=12) experienced more frequent serious adverse reactions, dose delay, dose reduction and discontinuation compared to patients  $\leq 75$  years (n=105) when treated with ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV in the pancreatic adenocarcinoma study.

##### Asian population

Compared to Caucasians, Asian patients were observed with a lower incidence of diarrhoea [14 (19.2%) out of 73 Caucasians had a  $\geq$  Grade 3 diarrhoea, and 1 out of 33 (3.3%) Asians had a  $\geq$  Grade 3 diarrhoea], but a higher incidence and higher severity of neutropenia. In patients receiving ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV, the incidence of  $\geq$  Grade 3 neutropenia was higher among Asian patients [18 of 33 (55%)] compared to Caucasians patients [13 of 73 (18%)]. Neutropenic fever/neutropenic sepsis was reported in 6% of Asian patients compared to 1% of Caucasians patients. This is consistent with the population pharmacokinetic analysis that showed a lower exposure to irinotecan and a higher exposure to its active metabolite SN-38 in Asians than in Caucasians.

##### Patients with hepatic impairment

In clinical studies of non-liposomal irinotecan administered on a weekly dosage schedule, patients with modestly elevated baseline serum total bilirubin levels (1.0 to 2.0 mg/dl) had a significantly greater likelihood of experiencing first cycle Grade 3 or Grade 4 neutropenia than those with bilirubin levels that were less than 1.0 mg/dl.

##### Patients with prior Whipple procedure

In the clinical study evaluating ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV, patients with a prior Whipple procedure had a higher risk of serious infections following treatment with ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV [9 of 29 (30%)] compared to 11 of 88 (12.5%) patients with no prior Whipple procedure.

##### Patients with UGT1A1 allele

Individuals who are 7/7 homozygous for the UGT1A1\*28 allele are at increased risk for neutropenia from non-liposomal irinotecan. In the clinical study evaluating ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV, the frequency of  $\geq$  Grade 3 neutropenia in these patients [2 of 7 (28.6%)] was similar to the frequency in patients not homozygous for the UGT1A1\*28 allele who received a starting dose of ONIVYDE pegylated liposomal of 70 mg/m<sup>2</sup> [30 of 110 (27.3%)] (see section 5.1).

#### Underweight patients (body mass index < 18.5 kg/m<sup>2</sup>)

In the clinical study evaluating ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV, 5 of 8 underweight patients experienced a grade 3 or 4 adverse reaction, mostly myelosuppression, while 7 of the 8 patients required dose modification such as dose delay, dose reduction or dose discontinuation (see section 4.4).

#### Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in [Appendix V](#).

### **4.9 Overdose**

In clinical trials, ONIVYDE pegylated liposomal was administered at doses up to 210 mg/m<sup>2</sup> to patients with various cancers. The adverse reactions in these patients were similar to those reported with the recommended dosage and regimen.

There have been reports of overdosage with non-liposomal irinotecan at doses up to approximately twice the recommended therapeutic dose of irinotecan, which may be fatal. The most significant adverse reactions reported were severe neutropenia and severe diarrhoea.

There is no known antidote for overdose of ONIVYDE pegylated liposomal. Maximum supportive care should be instituted to prevent dehydration due to diarrhoea and to treat any infectious complications.

## **5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

### **5.1 Pharmacodynamic properties**

Pharmacotherapeutic group: antineoplastic agents, other antineoplastic agents, ATC code: L01XX19

#### Mechanism of action

The active substance in ONIVYDE pegylated liposomal is irinotecan (topoisomerase I inhibitor) encapsulated in a lipid bilayer vesicle or liposome.

Irinotecan is a derivative of camptothecin. Camptothecins act as specific inhibitors of the enzyme DNA topoisomerase I. Irinotecan and its active metabolite SN-38 bind reversibly to the topoisomerase I-DNA complex and induce single-strand DNA lesions which block the DNA replication fork and are responsible for the cytotoxicity. Irinotecan is metabolized by carboxylesterase to SN-38. SN-38 is approximately 1,000 times as potent as irinotecan as an inhibitor of topoisomerase I purified from human and rodent tumour cell lines.

#### Pharmacodynamic effects

In animal models, ONIVYDE pegylated liposomal has been shown to extend plasma levels of irinotecan and prolong the exposure to the active metabolite SN-38 at the site of the tumour.

#### Clinical efficacy and safety

The safety and efficacy of ONIVYDE pegylated liposomal were investigated in a multinational, randomised, open label, controlled clinical trial (NAPOLI-1) that tested two treatment regimens for patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma who had documented disease progression after gemcitabine or gemcitabine-containing therapy. The trial was designed to assess the clinical efficacy

and safety of ONIVYDE pegylated liposomal monotherapy or ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV compared to an active control arm of 5-FU/LV.

Patients randomised to ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV received ONIVYDE pegylated liposomal at 70 mg/m<sup>2</sup> as an intravenous infusion over 90 minutes, followed by LV 400 mg/m<sup>2</sup> intravenously over 30 minutes, followed by 5-FU 2,400 mg/m<sup>2</sup> intravenously over 46 hours, administered every 2 weeks. Patients homozygous for the UGT1A1\*28 allele were given a lower initial dose of ONIVYDE pegylated liposomal (see section 4.2). Patients randomised to 5-FU/LV received leucovorin 200 mg/m<sup>2</sup> intravenously over 30 minutes, followed by 5-FU 2,000 mg/m<sup>2</sup> intravenously over 24 hours, administered on Days 1, 8, 15 and 22 of a 6 week cycle. Patients randomised to ONIVYDE pegylated liposomal monotherapy received 100 mg/m<sup>2</sup> as an intravenous infusion over 90 minutes every 3 weeks.

Key eligibility criteria for patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas in the NAPOLI-1 clinical study were Karnofsky Performance Status (KPS)  $\geq$  70, normal bilirubin level, transaminase levels  $\leq$  2.5 times the ULN or  $\leq$  5 times the ULN for patients with liver metastases and albumin  $\geq$  3.0 g/dl.

A total of 417 patients were randomised to the ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV arm (N=117), ONIVYDE pegylated liposomal monotherapy arm (N=151) and 5-FU/LV arm (N=149). Patient demographic and entry disease characteristics were well balanced between trial arms.

In the intent to treat (all randomised) population, the median age was 63 years (range 31-87 years), 57 % were males, and 61% were Caucasian and 33% were Asian. Mean baseline albumin level was 3.6 g/dl, and baseline KPS was 90-100 in 55% of patients. Disease characteristics included 68% of patients with liver metastases and 31% with lung metastases; 12% of patients had no prior lines of metastatic therapy, 56 % of patients had 1 prior line of metastatic therapy, 32% of patients had 2 or more prior lines of metastatic therapy.

Patients received treatment until disease progression or unacceptable toxicity. The primary outcome measure was Overall Survival (OS). Additional outcome measures included Progression Free Survival (PFS) and Objective Response Rate (ORR). Results are shown in Table 4. Overall survival is illustrated in Figure 1.

**Table 4: Efficacy results from NAPOLI-1 clinical study**

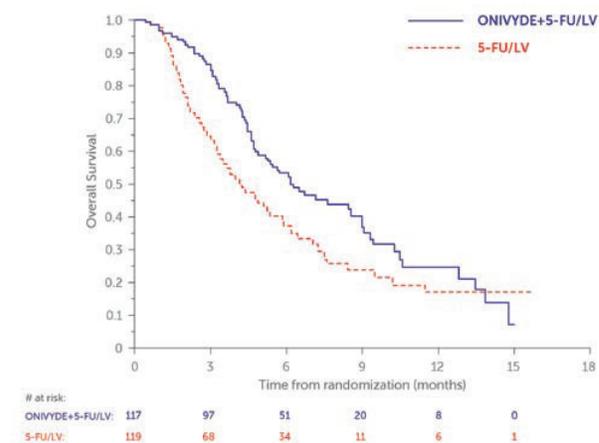
	ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV (N= 117)	5-FU/LV (N= 119)
<b>Overall Survival<sup>1</sup></b>		
<b>Number of deaths, n (%)</b>	<b>75 (64)</b>	<b>80 (67)</b>
Median OS (months)	6.1	4.2
(95% CI)	(4.8, 8.9)	(3.3, 5.3)
Hazard Ratio (95% CI) <sup>3</sup>	0.67 (0.49-0.92)	
p-value <sup>4</sup>	0.0122	
<b>Progression-Free Survival<sup>1,2</sup></b>		
Death or progression, n (%)	83 (71)	92 (77)

	<b>ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV (N= 117)</b>	<b>5-FU/LV (N= 119)</b>
Median PFS (months)	3.1	1.5
(95% CI)	(2.7, 4.2)	(1.4, 1.8)
Hazard Ratio (95% CI) <sup>3</sup>	0.56 (0.41-0.75)	
p-value <sup>4</sup>	0.0001	
<b>Objective Response Rate<sup>2</sup></b>		
N	19	1
ORR (%)	16.2	0.8
95% CI of Rate <sup>5</sup>	9.6, 22.9	0.0, 2.5
Rate Difference (95% CI) <sup>5</sup>	15.4 (8.5, 22.3)	
p-value <sup>6</sup>	< 0.0001	

- 1 Median is the Kaplan-Meier estimate of the median survival time
- 2 Per RECIST guidelines, v 1.1.
- 3 Cox model analysis
- 4 Unstratified log-rank test
- 5 Based on Normal approximation
- 6 Fisher's exact test

Abbreviations: 5-FU/LV=5-fluorouracil/leucovorin; CI=confidence interval

**Figure 1: Overall survival**



In the limited number of patients with prior exposure to non-liposomal irinotecan, no benefit of ONIVYDE pegylated liposomal has been demonstrated.

## Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with ONIVYDE pegylated liposomal in all subsets of the paediatric population in treatment of adenocarcinoma of the pancreas (see section 4.2 for information on paediatric use).

## **5.2 Pharmacokinetic properties**

### Absorption

Liposome encapsulation of irinotecan extends circulation and limits distribution relative to those of the non-liposomal irinotecan.

The plasma pharmacokinetics of total irinotecan and total SN-38 were evaluated in patients with cancer who received ONIVYDE pegylated liposomal, as a single agent or as part of combination chemotherapy, at doses between 50 and 155 mg/m<sup>2</sup>. The pharmacokinetic parameters of total irinotecan and SN-38 analytes, following the administration of ONIVYDE pegylated liposomal 70 mg/m<sup>2</sup> are presented in Table 5.

**Table 5: Summary of mean (±standard deviation) total irinotecan and total SN-38**

Analyte	PK parameters	Unit	ONIVYDE pegylated liposomal geomean (95% CI) <sup>a</sup> 70 mg/m <sup>2</sup> (n=353) <sup>b</sup>	Non-liposomal irinotecan mean (SD) 125 mg/m <sup>2</sup> (n=99) <sup>c</sup>
Total irinotecan	AUC	h×ng/ml	919,228 (845,653-999,204)	10,529 (3,786)
	C <sub>max</sub>	ng/ml	28,353 (27,761-28,958)	1,492 (452)
	Clearance (CL)	l/h/m <sup>2</sup>	0.087 (0.080-0.094)	13.0 (5.6)
	Volume (V)	l/m <sup>2</sup>	2.6 (2.6-2.7)	138 (60.9)
	t <sub>1/2 effective</sub>	h	20.8 (19.4-22.3)	6.07 (1.19)
Total SN-38	AUC	h×ng/ml	341 (326-358)	267 (115)
	C <sub>max</sub>	ng/ml	3.0 (2.9-3.1)	27.8 (11.6)
	t <sub>1/2 effective</sub>	h	40.9 (39.8-42.0)	11.7 (4.29)

SD= standard deviation

AUC= area under the plasma concentration curve (extrapolated to infinity for ONIVYDE pegylated liposomal and AUC<sub>24h</sub> for non-liposomal irinotecan)

C<sub>max</sub>= maximum plasma concentration

t<sub>1/2 effective</sub>= effective half-lives

<sup>a</sup>Values are estimated from population PK analysis

<sup>b</sup>N=353 refers to all the subjects included in the population PK analysis

<sup>c</sup>Values are obtained from published data [Schaaf LJ et al. *Clin Cancer Res.* 2006 Jun 15;12:3782-91]

### Distribution

Direct measurement of irinotecan shows that 95% of irinotecan remains liposome-encapsulated during circulation. Non-liposomal irinotecan displays a large volume of distribution (138 l/m<sup>2</sup>). The volume of distribution of ONIVYDE pegylated liposomal 70 mg/m<sup>2</sup> was 2.6 l/m<sup>2</sup>, which suggests that ONIVYDE pegylated liposomal is largely confined to vascular fluid.

The plasma protein binding of ONIVYDE pegylated liposomal is negligible (< 0.44% of total irinotecan in ONIVYDE pegylated liposomal). The plasma protein binding of non-liposomal irinotecan is moderate (30% to 68%), and SN-38 is highly bound to human plasma proteins (approximately 95%).

### Biotransformation

Irinotecan released from liposome encapsulation follows a similar metabolic pathway reported with non-liposomal irinotecan.

The metabolic conversion of irinotecan to the active metabolite SN-38 is mediated by carboxylesterase enzymes. *In vitro* studies indicate that irinotecan, SN-38 and another metabolite aminopentane carboxylic acid (APC) do not inhibit cytochrome P-450 isozymes. SN-38 is subsequently conjugated predominantly by the enzyme UDP-glucuronosyl transferase 1A1 (UGT1A1) to form a glucuronide metabolite. UGT1A1 activity is reduced in individuals with genetic polymorphisms that lead to reduced enzyme activity such as the UGT1A1\*28 polymorphism. In the population pharmacokinetic analysis in patients with ONIVYDE pegylated liposomal using the results of a subset with UGT1A1\*28 genotypic testing, in which the analysis adjusted for the lower dose administered to patients homozygous for the UGT1A1\*28 allele, patients homozygous (N=14) and non-homozygous (N=244) for this allele had total SN-38 average steady-state concentrations of 1.06 and 0.95 ng/ml, respectively.

### Elimination

The disposition of ONIVYDE pegylated liposomal and non-liposomal irinotecan has not been fully elucidated in humans.

The urinary excretion of non-liposomal irinotecan is 11% to 20%; SN-38 < 1%; and SN-38 glucuronide is 3%. The cumulative biliary and urinary excretion of irinotecan and its metabolites (SN-38 and SN-38 glucuronide) over a period of 48 hours following administration of non-liposomal irinotecan in two patients ranged from approximately 25% (100 mg/m<sup>2</sup>) to 50% (300 mg/m<sup>2</sup>).

### Renal impairment

No dedicated pharmacokinetic study has been conducted in patients with renal impairment. In a population pharmacokinetic analysis, mild-to-moderate renal impairment had no effect on the exposure of total SN-38 after adjusting for BSA. The analysis included 68 patients with moderate (CLcr 30-59 ml/min), 147 patients with mild (CLcr 60-89 ml/min) renal impairment, and 135 patients with normal renal function (CLcr > 90 ml/min). There was insufficient data in patients with severe renal impairment (CLcr < 30 ml/min) to assess its effect on pharmacokinetics (see sections 4.2 and 4.4).

### Hepatic impairment

No dedicated pharmacokinetic study has been conducted in patients with hepatic impairment. In a population pharmacokinetic analysis, patients with baseline total bilirubin concentrations of 1-2 mg/dl (n=19) had average steady state concentrations for total SN-38 that were increased by 37% (0.98 [95%CI: 0.94-1.02] and 1.29 [95%CI: 1.11-1.5] ng/ml, respectively) compared to patients with baseline bilirubin concentrations of < 1 mg/dl (n=329); however, there was no effect of elevated ALT/AST concentrations on total SN-38 concentrations. No data are available in patients with total bilirubin more than 2 times the ULN.

### Other special populations

#### *Age and gender*

The population pharmacokinetic analysis in patients aged 28 to 87 years, of whom 11% were ≥75 years suggests that age had no clinically meaningful effect on the exposure to irinotecan and SN-38.

The population pharmacokinetic analysis in 196 male and 157 female patients suggests that gender had no clinically meaningful effect on the exposure to irinotecan and SN-38 after adjusting for body surface area (BSA).

#### *Ethnicity*

The population pharmacokinetic analysis suggest that Asians have 56% lower total irinotecan average steady state concentration (3.93 [95%CI: 3.68-4.2] and 1.74 [95%CI: 1.58-1.93] mg/l, respectively) and 8% higher total SN-38 average steady state concentration (0.97 [95%CI: 0.92-1.03] and 1.05 [95%CI: 0.98-1.11] ng/ml, respectively) than Caucasians.

#### Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship

In a pooled analysis from 353 patients, higher plasma SN-38  $C_{max}$  was associated with increased likelihood of experiencing neutropenia, and higher plasma total irinotecan  $C_{max}$  was associated with increased likelihood of experiencing diarrhoea.

In the clinical trial demonstrating effectiveness of ONIVYDE pegylated liposomal, higher plasma exposures of total irinotecan and SN-38 for patients in the ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV treatment arm were associated with longer OS and PFS as well as with higher ORR (objective response rate).

### **5.3 Preclinical safety data**

In single and repeated dose toxicity studies in mice, rats and dogs, the target organs of toxicity were the gastrointestinal tract and the hematologic system. The severity of effects was dose-related and reversible. The no-observed-adverse-effect level (NOAEL) in rats and dogs following 90 min intravenous infusion of ONIVYDE pegylated liposomal once every 3 weeks for 18 weeks was 155 mg/m<sup>2</sup>.

In safety pharmacology studies in dogs, ONIVYDE pegylated liposomal had no effect on cardiovascular, hemodynamic, electrocardiographic, or respiratory parameters at doses up to 18 mg/kg or 360 mg/m<sup>2</sup>. No findings indicative of CNS related toxicity were observed in the repeated dose toxicity studies in rats.

#### Genotoxic and carcinogenic potential

No genotoxicity studies have been performed with ONIVYDE pegylated liposomal. Non-liposomal irinotecan and SN-38 were genotoxic *in vitro* in the chromosomal aberration test on CHO-cells as well as in the *in vivo* micronucleus test in mice. However, in other studies with irinotecan they have been shown to be devoid of any mutagenic potential in the Ames test.

No carcinogenicity studies have been performed with ONIVYDE pegylated liposomal. For non-liposomal irinotecan, in rats treated once a week during 13 weeks at the maximum dose of 150 mg/m<sup>2</sup>, no treatment related tumours were reported 91 weeks after the end of treatment. Under these conditions, there was a significant linear trend with dose for the incidence of combined uterine horn endometrial stromal polyps and endometrial stromal sarcomas. Due to its mechanism of action, irinotecan is considered a potential carcinogen.

#### Reproduction toxicity

No reproductive and developmental toxicity studies have been performed with ONIVYDE pegylated liposomal.

Non-liposomal irinotecan was teratogenic in rats and rabbits at doses below the human therapeutic dose. In rats, pups born from treated animals and having external abnormalities showed a decrease in fertility. This was not seen in morphologically normal pups. In pregnant rats there was a decrease in placental weight and in the offspring a decrease in foetal viability and increase in behavioural abnormalities.

Non-liposomal irinotecan caused atrophy of male reproductive organs both in rats and dogs after multiple daily doses of 20 mg/kg and 0.4 mg/kg, respectively. These effects were reversible upon cessation of treatment.

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 List of excipients**

#### Liposome forming lipids

1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (DSPC)

Cholesterol

N-(carbonyl-methoxypolyethylene glycol-2000)-1, 2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine (MPEG-2000-DSPE)

#### Other excipients

Sucrose octasulphate

2- [ 4- (2-Hydroxyethyl)piperazin-1-yl] ethanesulfonic acid (HEPES buffer)

Sodium chloride

Water for injections

### **6.2 Incompatibilities**

ONIVYDE pegylated liposomal must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

### **6.3 Shelf life**

#### Unopened vial

30 months.

#### After dilution

Chemical and physical stability for the diluted solution for infusion has been demonstrated at 15-25°C for up to 6 hours or in the refrigerator (2°C-8°C) for no more than 24 hours.

From a microbiological point of view, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions are the responsibility of the user.

### **6.4 Special precautions for storage**

Store in a refrigerator (2°C-8°C).

Do not freeze.

Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.

For storage conditions after dilution of the medicinal product, see section 6.3.

### **6.5 Nature and contents of container**

Type I glass vial with a grey chlorobutyl stopper and an aluminium seal with a flip-off cap, containing 10 ml of concentrate.

Each pack contains one vial.

### **6.6 Special precautions for disposal and other handling**

ONIVYDE pegylated liposomal is a cytotoxic medicinal product, and caution should be exercised in handling it. The use of gloves, goggles and protective clothing when handling or administering ONIVYDE pegylated liposomal is recommended. If the solution contacts the skin, the skin should be washed immediately and thoroughly with soap and water. If the solution contacts mucous membranes,

they should be flushed thoroughly with water. Pregnant staff should not handle ONIVYDE pegylated liposomal considering the cytotoxic nature of the medicinal product.

#### Preparation of the solution and administration

ONIVYDE is supplied as a sterile liposomal dispersion at a concentration of 4.3 mg/ml and must be diluted prior to administration. Dilute with 5% glucose solution for injection or sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection to prepare a solution of the appropriate dose of ONIVYDE pegylated liposomal diluted to a final volume of 500 ml. Mix the diluted solution by gentle inversion. The diluted solution is clear to slightly white to slightly opalescent and free from visible particles.

ONIVYDE pegylated liposomal should be administered before LV followed by 5-FU. ONIVYDE pegylated liposomal must not be administered as a bolus injection or an undiluted solution.

Aseptic techniques must be followed during the preparation of the infusion. ONIVYDE pegylated liposomal is for single use only.

Care should be taken to avoid extravasation, and the infusion site should be monitored for signs of inflammation. Should extravasation occur, flushing the site with sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection and/or sterile water and applications of ice are recommended.

For storage conditions after dilution of the medicinal product, see section 6.3.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

#### **7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
France

#### **8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/16/1130/001

#### **9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION**

Date of first authorisation: 14 October 2016

#### **10. DATE OF REVISION OF THE TEXT**

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

1.6 外国における使用状況等に関する資料  
オニバイド®点滴静注 43mg

---

2.2.2 欧州製品概要日本語訳

欧州製品概要の和訳を以下に示す。

## 1. 販売名

ONIVYDE pegylated liposomal 4.3 mg/ml concentrate for solution for infusion

## 2. 成分及び含量

1 バイアル中の 10 mL 濃縮液に、イリノテカン 43 mg（ペグ化リポソーム製剤中にイリノテカン sucrosfate 塩として）を含む。

濃縮液 1 mL 当たり、イリノテカン 4.3 mg（ペグ化リポソーム製剤中にイリノテカン sucrosfate 塩として）を含む。

### 効果が既知の添加物

濃縮液 1 mL 当たり、0.144 mmol (3.31 mg) のナトリウムを含む。

全添加物のリストは 6.1 項参照。

## 3. 剤形

注射用濃縮液。

白色～微黄色の不透明で等張なりポソーム懸濁液。

濃縮液の pH は 7.2、浸透圧は 295 mOsm/kg。

## 4. 臨床に関する詳細

### 4.1 効能及び効果

ゲムシタビンベースの前治療後に増悪した転移性膵腺癌の成人患者に対する 5-フルオロウラシル (5-FU) 及びロイコボリン (LV) との併用投与による治療。

### 4.2 用法及び用量

ペグ化リポソーム ONIVYDE（イリノテカン）は、抗癌剤の使用経験のある医療従事者のみが処方・投与すること。

ペグ化リポソーム ONIVYDE（イリノテカン）は非リポソーム型イリノテカン製剤と同等ではないため、代替で使用しないこと。

## 用量

ペグ化リポソーム ONIVYDE、ロイコボリン及び5-フルオロウラシルを連続して投与する。ペグ化リポソーム ONIVYDE の推奨用量及びレジメンは、90 分かけて 70 mg/m<sup>2</sup> を点滴静注し、続いて LV 400 mg/m<sup>2</sup> を 30 分かけて静脈内投与し、その後 5-FU 2400 mg/m<sup>2</sup> を 46 時間かけて静脈内投与する。投与は 2 週ごとに行う。ペグ化リポソーム ONIVYDE は単剤投与しないこと。

UGT1A1\*28 対立遺伝子のホモ接合体を有する患者ではペグ化リポソーム ONIVYDE（イリリノテカン）の開始用量を 50 mg/m<sup>2</sup> に減量すること（4.8 項及び 5.1 項参照）。忍容性が確認された場合は、2 サイクル目以降は 70 mg/m<sup>2</sup> への増量を考慮すること。

## 前投薬

ペグ化リポソーム ONIVYDE を投与する 30 分以上前に標準用量のデキサメタゾン（又は等価のコルチコステロイド）と 5-HT<sub>3</sub> 拮抗薬（又は他の制吐剤）を併用投与することが推奨される。

## 用量調節

発現した副作用に基づいて用量調節を行うこと。LV の用量調節は不要である。グレード 1 及び 2 の毒性に対して用量調節は推奨されない。ペグ化リポソーム ONIVYDE に関連するグレード 3 又は 4 の副作用に対しては表 1 及び 2 に要約される用量調節が推奨される。

ペグ化リポソーム ONIVYDE を 50 mg/m<sup>2</sup> で開始し、70 mg/m<sup>2</sup> に増量しない患者では、初回の減量では 43 mg/m<sup>2</sup> に、2 回目の減量では 35 mg/m<sup>2</sup> が推奨される。

更なる減量が必要な患者では、投与を中止すること。

UGT1A1\*28 ホモ接合体を有しており、1 サイクル目（用量 50 mg/m<sup>2</sup>）で薬物関連の副作用が認められなかった患者では、各患者の忍容性に基づいて 2 サイクル目以降は 70 mg/m<sup>2</sup> へ増量可能である。

表 1 : UGT1A1\*28 ホモ接合体を有さない患者におけるグレード 3~4 の副作用に対するペグ化リポソーム ONIVYDE+5-FU/LV の推奨用量調節

NCI CTCAE v4.0 <sup>1</sup> による副作用グレード（値）	ペグ化リポソーム ONIVYDE/5-FU 調節 (UGT1A1*28 ホモ接合体を有さない患者)
<b>血液毒性</b>	
<b>好中球減少症</b>	好中球絶対数が 1,500/mm <sup>3</sup> になるまで次サイクルを開始しないこと。

1.6 外国における使用状況等に関する資料  
オニバイド®点滴静注 43mg

NCI CTCAE v4.0 <sup>1</sup> による 副作用グレード（値）	ペグ化リポソーム ONIVYDE/5-FU 調節 (UGT1A1*28 ホモ接合体を有さない患者)	
グレード 3 又は 4 (1000/mm <sup>3</sup> 未満) 又は 好中球減少性発熱	初回発現	ペグ化リポソーム ONIVYDE を 50 mg/m <sup>2</sup> に減量 5-FU を 25%減量 (1,800 mg/m <sup>2</sup> )
	2回目の発現	ペグ化リポソーム ONIVYDE を 43 mg/m <sup>2</sup> に減量 5-FU をさらに 25%減量 (1,350 mg/m <sup>2</sup> )
	3回目の発現	投与中止
<u>血小板減少症</u> <u>白血球減少症</u>	血小板数が 100,000/mm <sup>3</sup> 以上になるまで次サイクルを開始しないこと。 白血球減少症及び血小板減少症に対する用量調節は NCI CTCAE 毒性 グレードに基づいており、上記好中球減少症に対する推奨と同じ。	
<b>非血液毒性<sup>2</sup></b>		
<u>下痢</u>	下痢がグレード 1 (投与前と比較し 2~3 回/日の排便回数の増加) 以下 に回復するまで次サイクルを開始しないこと。	
グレード 2	下痢がグレード 1 (投与前と比較し 2~3 回/日の排便回数の増加) 以下 に回復するまで次サイクルを開始しないこと。	
グレード 3 又は 4	初回発現	ペグ化リポソーム ONIVYDE を 50 mg/m <sup>2</sup> に減量 5-FU を 25%減量 (1,800 mg/m <sup>2</sup> )
	2回目の発現	ペグ化リポソーム ONIVYDE を 43 mg/m <sup>2</sup> に減量 5-FU をさらに 25%減量 (1,350 mg/m <sup>2</sup> )
	3回目の発現	投与中止
<u>悪心/嘔吐</u>	悪心/嘔吐がグレード 1 以下又はベースラインに回復するまで次サイ クルを開始しないこと。	
グレード 3 又は 4 (制吐 療法実施後)	初回発現	制吐療法の最適化 ペグ化リポソーム ONIVYDE を 50 mg/m <sup>2</sup> に減量
	2回目の発現	制吐療法の最適化 ペグ化リポソーム ONIVYDE を 43 mg/m <sup>2</sup> に減量
	3回目の発現	投与中止
<u>肝、腎、呼吸器又はその 他<sup>2</sup>の毒性</u> グレード 3 又は 4	副作用がグレード 1 以下に回復するまで次サイクルを開始しないこ と。	
	初回発現	ペグ化リポソーム ONIVYDE を 50 mg/m <sup>2</sup> に減量 5-FU を 25%減量 (1,800 mg/m <sup>2</sup> )
	2回目の発現	ペグ化リポソーム ONIVYDE を 43 mg/m <sup>2</sup> に減量 5-FU をさらに 25%減量 (1,350 mg/m <sup>2</sup> )
	3回目の発現	投与中止
<u>アナフィラキシー反応</u>	初回発現	投与中止

1 NCI CTCAE v 4.0 = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0

2 無力症及び食欲減退を除く。無力症及びグレード 3 の食欲減退は用量調節不要。

表 2 : UGT1A1\*28 ホモ接合体を有する患者におけるグレード 3~4 の副作用に対するペグ化リポソーム ONIVYDE+5-FU/LV の推奨用量調節

NCI CTCAE v4.0 <sup>1</sup> による副作用グレード (値)	ペグ化リポソーム ONIVYDE/5-FU 調節 (UGT1A1*28 ホモ接合体を有し、70 mg/m <sup>2</sup> へ増量していない患者 <sup>3</sup> )	
副作用 <sup>2</sup> グレード 3 又は 4	副作用がグレード 1 以下に回復するまで次サイクルを開始しないこと。	
	初回発現	ペグ化リポソーム ONIVYDE を 43 mg/m <sup>2</sup> に減量 5-FU を表 1 と同様に調節
	2 回目の発現	ペグ化リポソーム ONIVYDE を 35 mg/m <sup>2</sup> に減量 5-FU を表 1 と同様に調節
	3 回目の発現	投与中止

- 1 NCI CTCAE v 4.0 = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0  
 2 無力症及び食欲減退を除く。無力症及びグレード 3 の食欲減退は用量調節不要。  
 3 忍容性が良好でペグ化リポソーム ONIVYDE を 70 mg/m<sup>2</sup>に増量する場合の用量調節は表 1 に従うこと。

### 特定の集団

#### 肝機能障害

ペグ化リポソーム ONIVYDE を用いた肝機能障害患者を対象とした試験は実施されていない。ビリルビンが 2.0 mg/dL を超える患者、又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 及びアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) が基準値上限の 2.5 倍を超える患者、もしくは肝転移があり AST 及び ALT の値が基準値上限の 5 倍を超える患者ではペグ化リポソーム ONIVYDE の投与を避けること (4.4 項参照)。

#### 腎機能障害

ペグ化リポソーム ONIVYDE を用いた腎機能障害患者を対象とした試験は実施されていない。軽度から中等度の腎機能障害患者では用量調節は推奨されない (4.4 項及び 5.2 項参照)。

重度腎機能障害患者 (CLcr < 30 mL/min) への投与は推奨されない。

#### 高齢者

臨床試験でペグ化リポソーム ONIVYDE による治療を受けた患者の 41% が 65 歳以上であった。年齢による用量調節は推奨されない。

#### 小児

小児及び 18 歳以下の患者における有効性及び安全性は確立されていない。利用可能なデータはない。

## 用法

静脈内投与する。濃縮液は投与前に希釈し、90分かけて単回点滴静注すること。詳細は6.6項参照。

### *取扱い及び投与前の注意*

ペグ化リポソーム ONIVYDE は細胞毒性を有する医薬品である。ペグ化リポソーム ONIVYDE の取扱い及び投与時には手袋、ゴーグル及び防護服の着用が推奨される。妊娠中の医療従事者はペグ化リポソーム ONIVYDE を取り扱わないこと。

### **4.3 禁忌**

イリノテカンや6.1項に記載されている添加剤に対し重度の過敏症を有する患者。

授乳中の患者（4.6項参照）。

### **4.4 警告及び使用上の注意**

#### 一般

ペグ化リポソーム ONIVYDE は非リポソーム型イリノテカン製剤と異なる薬物動態学的特性を有するイリノテカンのリポソーム製剤である。濃度及び含量は非リポソーム型イリノテカン製剤と異なる。

ペグ化リポソーム ONIVYDE は非リポソーム型イリノテカン製剤と同等ではないため、代替として投与しないこと。

ペグ化リポソーム ONIVYDE の投与前に非リポソーム型イリノテカン製剤を投与された患者の数は限られており、ペグ化リポソーム ONIVYDE の有用性は示されていない。

#### 骨髄抑制／好中球減少症

ペグ化リポソーム ONIVYDE による治療中は全血球数のモニタリングが推奨される。患者には好中球減少のリスクと発熱の重要性を認識させる必要がある。グレード3以上の好中球減少症の発現までの中央値は、ペグ化リポソーム ONIVYDE の初回投与の23（8～104）日後である。

発熱性好中球減少症（体温38°C超及び好中球数1000/mm<sup>3</sup>以下）は広域抗菌薬の静脈内投与により院内で緊急に治療すること。好中球減少性発熱が発現した場合、又は好中球絶対数が1500/mm<sup>3</sup>を下回る場合はペグ化リポソーム ONIVYDE を中断すること。好中球

減少性発熱を伴う敗血症及び続発性の致死的な敗血症性ショックがペグ化リポソーム ONIVYDE で治療された転移性膵腺癌患者で観察されている。

重度の血液学的毒性を発現した患者では、減量又は治療の中止が推奨される（4.2 項参照）。重度の骨髄抑制患者にはペグ化リポソーム ONIVYDE を投与しないこと。

腹部放射線療法の治療歴は、ペグ化リポソーム ONIVYDE 投与後の重度の好中球減少症及び発熱性好中球減少症のリスクを増加させる。腹部放射線療法の治療歴のある患者では、血球数の綿密なモニタリングが推奨され、また、骨髄増殖因子の使用を考慮すること。

ペグ化リポソーム ONIVYDE を放射線療法と併用する場合は注意すること。

Gilbert 症候群のようなビリルビンのグルクロン酸抱合が不十分な患者では、ペグ化リポソーム ONIVYDE 投与により骨髄抑制のリスクがより高い可能性がある。

アジア人患者では、白人患者よりもペグ化リポソーム ONIVYDE+5-FU/LV による治療後に重度の発熱性好中球減少症のリスクが高い（4.8 項及び 5.2 項参照）。

#### 免疫抑制効果及びワクチン

ペグ化リポソーム ONIVYDE のような化学療法医薬品によって免疫不全となった患者への生ワクチン又は弱毒生ワクチンの投与は重篤な又は致命的な感染症を引き起こす可能性がある。したがって、生ワクチンの接種は避けること。死菌ワクチン又は不活化ワクチンは投与可能であるが、ワクチンに対する反応は減弱する可能性がある。

#### 強力な CYP3A4 誘導剤との相互作用

他の治療選択肢がない限り、抗痙攣剤（フェニトイン、フェノバルビタール又はカルバマゼピン）、リファンピシン、リファブチン及びセント・ジョーンズ・ワート等の CYP3A4 酵素誘導剤を併用しないこと。これらの抗痙攣剤又は他の強力な CYP3A4 誘導剤を投与中の患者で、適切な開始用量は設定されていない。ペグ化リポソーム ONIVYDE の投与開始 2 週間以上前に非酵素誘導療法への変更を検討すること（4.5 項参照）。

#### 強力な CYP3A4 阻害剤又は強力な UGT1A1 阻害剤との相互作用

強力な CYP3A4 阻害剤（例えばグレープフルーツジュース、クラリスロマイシン、インジナビル、イトラコナゾール、ロピナビル、ネファゾドン、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビル、テラプレビル、ポリコナゾール）を併用しないこと。ペグ化リポソーム ONIVYDE の投与開始 1 週間以上前に強力な CYP3A4 阻害剤を中止すること。

他の治療選択肢がない限り、強力な UGT1A1 阻害剤（例えば、アタザナビル、ゲムフィブロジル、インジナビル）を併用しないこと。

#### 下痢

早発型（ペグ化リポソーム ONIVYDE 投与開始から 24 時間以内）又は遅発型（24 時間超）の下痢が発現することがある（4.8 項参照）。

早発型下痢を発現した患者では、禁忌でなければ、アトロピンの治療的及び予防的投与を考慮すること。患者には衰弱させうる後発型下痢のリスクと、稀ではあるが、軟便又は水様便の持続により脱水、電解質異常、大腸炎、消化管潰瘍、感染又は敗血症が起こり、致命的となる可能性があることを認識させること。

患者は、水様便が発現したらすぐに大量の電解質飲料を飲用すること。患者には後発型下痢の治療を開始できるようあらかじめロペラミド（又は同等の薬剤）を処方すること。ロペラミドは形成不十分な便又は軟便の最初の発現時、あるいは通常よりも頻繁な腸蠕動がみられたらすぐに投与を開始すること。ロペラミドは 12 時間以上下痢がみられなくなるまで投与すること。

ロペラミドの 24 時間以上の投与中も下痢が持続する場合は、経口抗生剤（例えば、フルオロキノロン 7 日間）の追加を考慮すること。麻痺性イレウスのため、ロペラミドは 48 時間以上連続して投与しないこと。下痢が 48 時間以上継続する場合は、ロペラミドを中止してモニタリングし、電解質を補給し、随伴症状が消失するまで抗生剤の投与を続けること。

ペグ化リポソーム ONIVYDE による治療は下痢がグレード 1（投与前と比較し 2～3 回/日の排便回数の増加）以下に回復するまで投与しないこと。ペグ化リポソーム ONIVYDE は腸閉塞及び慢性炎症性腸疾患患者には、それが回復するまで投与しないこと。

グレード 3 又は 4 の下痢の後、ペグ化リポソーム ONIVYDE の用量を減量すること（4.2 項参照）。

#### コリン作動性反応

早発型下痢は、鼻炎、唾液分泌の増加、潮紅、発汗、徐脈、縮瞳及び蠕動亢進等のコリン作動性症候群を伴うことがある。コリン作動性症候群が発現した場合は、アトロピンを投与すること。

#### 注入に伴う反応及び関連反応

ペグ化リポソーム ONIVYDE 治療を受けている患者で、主に発疹、蕁麻疹、眼窩周囲浮腫又はそう痒等の注入に伴う反応が報告されている。新たな事象（すべてグレード 1 又は 2）は一般にペグ化リポソーム ONIVYDE の投与早期に発現し、10 人中 2 人の患者のみに 5 サイクル目の投与後に新たな事象が発現した。

急性注入反応を含む過敏反応が起こることがある。重度の過敏反応の場合は投与を中止すること。

### 投与前のウィップル法

ウィップル法の施行歴のある患者は、ペグ化リポソーム ONIVYDE を 5-FU 及びロイコボリンと併用投与すると重篤な感染症のリスクが高くなる（4.8 項参照）。感染の徴候をモニタリングすること。

### 血管障害

ペグ化リポソーム ONIVYDE により肺塞栓症、静脈血栓症及び動脈血栓塞栓症などの血栓塞栓症が発現することがある。原疾患である悪性腫瘍だけでなく既往歴を確実に確認し、複数の危険因子を有する患者を把握すること。患者に血栓塞栓症の徴候及び症状を伝え、そのような徴候又は症状が現れた場合には直ちに医師又は看護師に連絡するよう助言すること。

### 肺毒性

非リポソーム型イリノテカン製剤を投与された患者で、致命的な間質性肺疾患（ILD）様事象が発現している。臨床試験でペグ化リポソーム ONIVYDE を投与された患者ではILD様事象は報告されていない。リスク因子には、肺疾患の既往、肺毒性医薬品の使用、コロニー刺激因子又は放射線療法の治療歴がある。リスク因子を有する患者では、ペグ化リポソーム ONIVYDE の治療前及び治療中の呼吸器症状について注意深くモニタリングすること。イリノテカンを用いた臨床試験に参加した患者の少数に胸部 X 線で網状結節影が認められた。呼吸困難、咳嗽及び発熱が新たに発現又は悪化した患者では、診断的評価を保留し、ペグ化リポソーム ONIVYDE の投与を中断すること。ILD の診断が確定した患者では、ペグ化リポソーム ONIVYDE を中止すること。

### 肝機能障害

高ビリルビン血症を有する患者では総 SN-38 濃度が高まるため（5.2 項参照）、好中球減少症のリスクが高まる。総ビリルビンが 1.0~2.0 mg/dL の患者では全血球数の定期的モニタリングを実施すること。肝機能障害患者（ビリルビンが基準値上限の 2 倍超、トランスアミナーゼが基準値上限の 5 倍超）では注意すること。

ペグ化リポソーム ONIVYDE が他の肝毒性医薬品と併用される場合、特に肝機能障害の既往歴がある患者では注意すること。

### 腎機能障害

重大な腎機能障害を有する患者におけるペグ化リポソーム ONIVYDE の使用は確立されていない（5.2 項参照）。

低体重患者（肥満度指数 [BMI] が 18.5 kg/m<sup>2</sup> 未満）

ペグ化リポソーム ONIVYDE+5-FU/LV を評価した臨床試験では、低体重患者 8 例中 5 例がグレード 3 又は 4 の副作用（主に骨髄抑制）を発現し、8 例中 7 例は投与延期、減量、投与中止等の用量調節を必要とした。ペグ化リポソーム ONIVYDE を BMI18.5 未満の患者に投与する場合は注意すること。

#### 添加剤

ペグ化リポソーム ONIVYDE 1 mL 当たり 0.144 mmol (3.31 mg) のナトリウムを含有する。ナトリウム制限食を摂取する患者では考慮する必要がある。

### **4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用**

ペグ化リポソーム ONIVYDE の薬物相互作用に関する情報は非リポソーム型イリノテカン製剤の公表科学文献を参照している。

#### ペグ化リポソーム ONIVYDE の使用に影響する相互作用

##### *強力な CYP3A4 誘導剤*

非リポソーム型イリノテカン製剤と CYP3A4 酵素誘導性抗癌薬フェニトイン、フェノバルビタール又はカルバマゼピンを併用した患者では、イリノテカンの曝露量の減少（AUC がセント・ジョーンズ・ワートで 12%、フェニトイン、フェノバルビタール又はカルバマゼピンで 57~79%減少）及び SN-38 の曝露量の減少（AUC がセント・ジョーンズ・ワートで 42%、フェニトイン、フェノバルビタール又はカルバマゼピンで 36~92%減少）が実質的に減少した。したがって、ペグ化リポソーム ONIVYDE と CYP3A4 誘導剤の併用は、ペグ化リポソーム ONIVYDE の全身曝露量を減少させる可能性がある。

##### *強力な CYP3A4 阻害剤及び UGT1A1 阻害剤*

非リポソーム型イリノテカン製剤と CYP3A4 及び UGT1A1 の阻害剤であるケトコナゾールを併用した患者では、SN-38 の曝露量が 109%増加した。したがって、ペグ化リポソーム ONIVYDE と他の CYP3A4 阻害剤（例えば、グレープフルーツジュース、クラリスロマイシン、インジナビル、イトラコナゾール、ロピナビル、ネファゾドン、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビル、テラプレビル、ポリコナゾール）の併用は、ペグ化リポソーム ONIVYDE の全身曝露量を増加させる可能性がある。非リポソーム型イリノテカン製剤とケトコナゾールの薬物相互作用に基づき、ペグ化リポソーム ONIVYDE と他の UGT1A1 阻害剤（例えば、アタザナビル、ゲムフィブロジル、インジナビル）の併用はペグ化リポソーム ONIVYDE の全身曝露量を増加させる可能性がある。

ペグ化リポソーム ONIVYDE+5-FU/LV の併用は、母集団薬物動態解析の結果から、ペグ化リポソーム ONIVYDE の薬物動態を変化させない。

ペグ化リポソーム ONIVYDE（イリノテカン）と他の薬剤との相互作用は知られていない。

#### 4.6 受胎能への影響、妊娠中及び授乳期の使用

##### 妊娠する可能性のある女性／男性及び女性における避妊

妊娠する可能性のある女性はペグ化リポソーム ONIVYDE 投与中及び投与終了後 1 ヶ月間適切な避妊を行うこと。男性はペグ化リポソーム ONIVYDE 投与中及び投与終了後 4 ヶ月間はコンドームを用いること。

##### 妊婦

ペグ化リポソーム ONIVYDE の妊婦での使用に関する適切なデータはない。主要な成分であるイリノテカンが動物において胎児毒性及び催奇形性を示していることから、妊婦へのペグ化リポソーム ONIVYDE 投与により胎児に害を及ぼす可能性がある（5.3 項参照）。したがって、動物実験及びイリノテカンの作用機序から、明らかな必要性がない限り、ペグ化リポソーム ONIVYDE は妊娠中の女性に投与しないこと。ペグ化リポソーム ONIVYDE を妊娠中に使用した場合、又は患者が投与中に妊娠した場合は、患者に胎児への潜在的リスクについて知らせること。

##### 授乳

ペグ化リポソーム ONIVYDE 又はその代謝物がヒトの乳汁中に分泌されるかどうかは不明である。授乳中の乳児におけるペグ化リポソーム ONIVYDE の重篤な副作用の可能性のため、ペグ化リポソーム ONIVYDE は授乳中は禁忌である（4.3 項参照）。患者は最終投与 1 ヶ月後まで授乳しないこと。

##### 妊孕性

ペグ化リポソーム ONIVYDE のヒトの妊孕性への影響に関するデータはない。非リポソーム型イリノテカン製剤では動物における 1 日複数回の投与後に雌雄生殖器の萎縮が認められている（5.3 項参照）。

#### 4.7 運転及び機械操作能力への影響

ペグ化リポソーム ONIVYDE は運転及び機械操作に中等度の影響を与えうる。投与中の患者は運転時及び機械操作時に注意が必要である。

#### 4.8 望ましくない作用

## 安全性の要約

ペグ化リポソーム ONIVYDE の投与に関連する可能性がある又はおそらく関連すると考えられる以下の副作用が転移性膵腺癌患者 264 例で報告された。そのうち 147 例がペグ化リポソーム ONIVYDE 単剤投与 (100 mg/m<sup>2</sup>) を受け、117 例がペグ化リポソーム ONIVYDE (70 mg/m<sup>2</sup>) と 5-FU/LV の併用投与を受けた。

ペグ化リポソーム ONIVYDE + 5-FU/LV 投与で最もよくみられる副作用 (発現率 20%以上) は、下痢、悪心、嘔吐、食欲減退、好中球減少症、疲労、無力症、貧血、口内炎及び発熱であった。

ペグ化リポソーム ONIVYDE でみられた最も一般的な重篤な副作用 (2%以上) は、下痢、嘔吐、発熱性好中球減少症、悪心、発熱、敗血症、脱水、敗血症性ショック、肺炎、急性腎不全及び血小板減少症であった。

投与の恒久的中止をもたらした副作用の割合は、ペグ化リポソーム ONIVYDE + 5-FU/LV 群で 11%、ペグ化リポソーム ONIVYDE 単剤群で 12%であった。

投与中止の原因となった最も頻繁に報告された副作用は、ペグ化リポソーム ONIVYDE + 5-FU/LV 群では感染症及び下痢、ペグ化リポソーム ONIVYDE 単剤群では嘔吐及び下痢であった。

## 副作用の一覧

ペグ化リポソーム ONIVYDE の投与中に起こりうる副作用を以下に要約し、器官別大分類ごとに頻度別に示した (表 3)。各器官別大分類及び頻度別記載では、副作用は重篤度順に示した。頻度は次のように定義した。極めて高頻度 (≥1/10)、高頻度 (≥ 1/100 ~ < 1/10)、低頻度 (≥ 1/1,000 ~ < 1/100)、まれ (≥ 1/10,000 ~ < 1/1,000)。

表 3 : NAPOLI-1 臨床試験におけるペグ化リポソーム ONIVYDE 投与で報告された副作用

MedDRA*器官別大分類	副作用頻度**
感染症および寄生虫症	<u>高頻度</u> : 敗血症性ショック、敗血症、肺炎、発熱性好中球減少症、胃腸炎、口腔カンジダ症 <u>低頻度</u> : 胆道性敗血症
血液およびリンパ系障害	<u>極めて高頻度</u> : 好中球減少症、白血球減少症、貧血、血小板減少症 <u>高頻度</u> : リンパ球減少症
免疫系障害	<u>低頻度</u> : 過敏症

1.6 外国における使用状況等に関する資料  
オニバイド®点滴静注 43mg

MedDRA*器官別大分類	副作用頻度**
代謝および栄養障害	<u>極めて高頻度</u> : 低カリウム血症、低マグネシウム血症、脱水、食欲減退 <u>高頻度</u> : 低血糖症、低ナトリウム血症、低リン酸血症
精神障害	<u>高頻度</u> : 不眠症
神経系障害	<u>極めて高頻度</u> : 浮動性めまい <u>高頻度</u> : コリン作動性症候群、味覚異常
心臓障害	<u>高頻度</u> : 低血圧
血管障害	<u>高頻度</u> : 肺塞栓症、塞栓症、深部静脈血栓症 <u>低頻度</u> : 血栓症
呼吸器、胸郭および縦隔障害	<u>高頻度</u> : 呼吸困難、発声障害 <u>低頻度</u> : 低酸素症
胃腸障害	<u>極めて高頻度</u> : 下痢、嘔吐、悪心、腹痛、口内炎 <u>高頻度</u> : 大腸炎、痔核 <u>低頻度</u> : 食道炎、直腸炎
肝胆道系障害	<u>高頻度</u> : 低アルブミン血症
皮膚および皮下組織障害	<u>極めて高頻度</u> : 脱毛症 <u>低頻度</u> : 斑状丘疹状皮疹、爪変色
腎および尿路障害	<u>高頻度</u> : 急性腎不全
一般・全身障害および投与部位の状態	<u>極めて高頻度</u> : 発熱、末梢性浮腫、粘膜の炎症、疲労、無力症 <u>高頻度</u> : 注入に伴う反応、浮腫
臨床検査	<u>極めて高頻度</u> : 体重減少 <u>高頻度</u> : ビリルビン増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、国際標準比増加

\* MedDRA version 14.1

\*\* NAPOLI-1 試験は症例数が少ないため、発現が「まれ」の副作用を推定することはできない。

### 副作用の詳細

NAPOLI-1 臨床試験では、以下の副作用がみられた。

#### 骨髄抑制

PEG化リポソーム ONIVYDE+5-FU/LV 群では 5-FU/LV 群と比較し、骨髄抑制の発現頻度が高かった。

#### 好中球減少症／白血球減少症

好中球減少症／白血球減少症は、最も注目すべき重要な血液毒性であった。グレード 3 以上の好中球減少症は、PEG化リポソーム ONIVYDE+5-FU/LV 群 (27.4%) で 5-FU/LV 群 (1.5%) より高頻度に発現した。好中球減少性発熱／敗血症は、PEG化リポソーム

ONIVYDE+5-FU/LV 群 (4 例、3.4%) で 5-FU/LV 群 (1 例、0.7%) より高頻度に発現した。

#### 血小板減少症

グレード 3 以上の血小板減少症は、PEG化リポソーム ONIVYDE+5-FU/LV 群 2.6%に発現し、5-FU/LV 群では 0%であった。

#### 貧血

グレード 3 以上の貧血は、PEG化リポソーム ONIVYDE+5-FU/LV 群で 10.3%、5-FU/LV 群で 6.7%に発現した。

#### 急性腎不全

悪心／嘔吐及び／又は下痢により大量の水分を失った患者で、腎機能障害及び急性腎不全が確認されている。急性腎不全はPEG化リポソーム ONIVYDE+5-FU/LV 群で 117 例中 6 例 (5.1%)、PEG化リポソーム ONIVYDE 単剤群で 147 例中 10 例 (6.8%)、5-FU/LV 群で 134 例中 6 例 (4.5%) 報告された。

#### 下痢及び関連する副作用

下痢は、大腸炎、イレウス、胃腸炎、疲労、脱水、体重減少、腎毒性、低ナトリウム血症及び低カリウム血症へつながる極めて高頻度に発現する副作用である。腎機能障害及び急性腎不全は、通常は重度の嘔吐及び／又は下痢により大量の水分を失った患者で認められる。臨床試験では、グレード 3 又は 4 の下痢はPEG化リポソーム ONIVYDE+5-FU/LV 群で 117 例中 15 例 (12.8%) に発現した。遅発型下痢を発現した患者におけるPEG化リポソーム ONIVYDE 投与から下痢発現までの期間の中央値は 8 日であった。早発型下痢は投与後 24 時間以内に起こり、通常は一過性である。

早発型下痢は、鼻炎、唾液分泌の増加、潮紅、発汗、徐脈、縮瞳及び腹部痙攣をもたらす腸蠕動の亢進などのコリン作動性症候群を伴う場合がある。臨床試験では、早発型下痢はPEG化リポソーム ONIVYDE+5-FU/LV 群の 35 例 (29.9%) に発現し、コリン作動性事象は 4 例 (3.4%) に発現した。

グレード 2~4 の下痢ではPEG化リポソーム ONIVYDE を中断し、下痢の治療を開始すること。下痢がグレード 1 まで回復した後、PEG化リポソーム ONIVYDE を減量して再開すること (4.2 項参照)。

#### 注入に伴う反応

PEG化リポソーム ONIVYDE+5-FU/LV 群では 117 例中 8 例 (6.8%)、PEG化リポソーム ONIVYDE 単剤群では 147 例中 3 例 (2.0%)、5-FU/LV 群では 134 例中 8 例 (6.0%) で急性の注入反応が報告された。

### その他の特定の集団

#### 高齢者

NAPOLI-1 試験では、PEG化リポソーム ONIVYDE+5-FU/LV 群の 65 歳以上の患者では 65 歳未満の患者と比べて投与中止の頻度が高く (14.8%、7.9%)、副作用が回復しない症例も存在したが、全体として、65 歳以上の患者と 65 歳未満の患者の間に安全性又は有効性において重大な臨床的差異は報告されなかった。グレード 3 以上の事象及び試験中の重篤な副作用の発現率は、65 歳以上 (68.5%、44.4%) と比較して、65 歳未満 (84.1%、50.8%) でより高頻度であった。逆に、膵腺癌臨床試験のPEG化リポソーム ONIVYDE+5-FU/LV 投与では 75 歳以下 (n=105) と比較して、75 歳超 (n=12) で重篤な副作用、投与延期、減量及び投与中止の頻度が高かった。

#### アジア人集団

白人と比較し、アジア人患者の下痢の発現率は低かった [白人では 73 例中 14 例 (19.2%)、アジア人は 33 例中 1 例 (3.3%) にグレード 3 以上の下痢が発現した] が、好中球減少症の発現頻度及び重症度は高かった。PEG化リポソーム ONIVYDE+5-FU/LV を投与された患者では、グレード 3 以上の好中球減少症の発現頻度は、アジア人 [33 例中 18 例 (55%)] が白人 [73 例中 13 例 (18%)] よりも高かった。好中球減少性発熱/好中球減少性敗血症は白人患者で 1%であったのに対し、アジア人患者では 6%で報告された。これは、アジア人が白人と比較し、イリノテカンの曝露量が低く、活性代謝物 SN-38 の曝露量が高いという母集団薬物動態解析の結果と一致する。

#### 肝機能障害患者

週 1 回の投与スケジュールで非リポソーム型イリノテカン製剤を投与した臨床試験では、ベースラインの血清総ビリルビン値がわずかに高い患者 (1.0~2.0 mg/dL) が 1 サイクル目にグレード 3 又は 4 の好中球減少症を発現する頻度は、ベースラインの血清総ビリルビン値が 1.0 mg/dL の患者と比較して有意に高かった。

#### ウィップル法の施行歴のある患者

PEG化リポソーム ONIVYDE+5-FU/LV を評価した臨床試験では、ウィップル法の施行歴のない患者ではPEG化リポソーム ONIVYDE+5-FU/LV 投与後の重篤な感染が 88 例中 11

例 (12.5%) であったのに対し、施行歴のある患者ではリスクが高かった [29 例中 9 例 (30%) ]。

#### UGT1A1 対立遺伝子を有する患者

UGT1A1\*28 対立遺伝子の 7/7 ホモ接合体を有する患者は非リポソーム型イリノテカン製剤による好中球減少症の発現リスクが高い。ペグ化リポソーム ONIVYDE+5-FU/LV を評価した臨床試験では、これらの患者のグレード 3 以上の好中球減少症の発現頻度は 7 例中 2 例 (28.6%) で、ペグ化リポソーム ONIVYDE を 70 mg/m<sup>2</sup> の開始用量で投与した UGT1A1\*28 対立遺伝子のホモ接合体を有しない患者の発現率 [110 例中 30 例 (27.3%) ] と同程度であった (5.1 項参照)。

#### 低体重患者 (肥満度指数 18.5 kg/m<sup>2</sup> 未満)

ペグ化リポソーム ONIVYDE+5-FU/LV を評価した臨床試験では、低体重患者 8 例中 5 例がグレード 3 又は 4 の副作用を発現し、ほとんどが骨髄抑制であった。8 例中 7 例が投与延期、減量、投与中止等の用量調節を必要とした (4.4 項参照)。

#### 副作用の疑いの報告

医薬品の製造販売承認後に副作用の疑いを報告することは重要である。これにより、医薬品のリスク・ベネフィットバランスの継続的な調査が可能となる。医療従事者は、付録 V に記載されている各国の報告システムを介してあらゆる副作用の疑いを報告することが求められている。

### **4.9. 過量投与**

臨床試験では、様々な癌の患者にペグ化リポソーム ONIVYDE を最大 210 mg/m<sup>2</sup> の用量で投与した。これらの患者における副作用は推奨用量及びレジメンで報告されているものと同様であった。

イリノテカンの推奨用量の約 2 倍の用量で非リポソーム型イリノテカン製剤を過量投与した報告があり、致命的となる可能性がある。報告された最も重大な副作用は、重度の好中球減少症及び重度の下痢であった。

ペグ化リポソーム ONIVYDE の過量投与時の解毒剤は知られていない。下痢による脱水を防ぎ、感染症を合併した場合は、治療に注力すること。

## **5. 薬理学的特性**

## 5.1 薬力学的特性

薬効群：抗悪性腫瘍薬、その他の抗悪性腫瘍薬 ATC コード：L01XX19

### 作用機序

ペグ化リポソーム ONIVYDE の有効成分は、脂質二分子層小胞（リポソーム）に封入されたイリノテカン（I 型トポイソメラーゼ阻害剤）である。

イリノテカンはカンプトテシンの誘導体である。カンプトテシンは I 型 DNA トポイソメラーゼ活性を特異的に阻害する。イリノテカン及びその活性代謝物 SN-38 は I 型トポイソメラーゼ-DNA 複合体に可逆的に結合し、DNA 複製フォーク形成を阻害して細胞死をもたらす一本鎖 DNA 損傷を惹起する。SN-38 は、ヒト及びげっ歯類腫瘍細胞株由来の I 型トポイソメラーゼをイリノテカンよりも約 1,000 倍強力に阻害する。

### 薬力学的効果

動物モデルにおいて、ペグ化リポソーム ONIVYDE は血漿中イリノテカン濃度を増加させ、腫瘍内 SN-38 滞留時間を延長させた。

### 臨床的有効性及び安全性

ゲムシタビン又はゲムシタビン含有療法後に増悪した膵臓の転移性腺癌の患者を対象に 2 つの投与レジメンを試験した、国際共同、無作為化、非盲検、比較対照臨床試験（NAPOLI-1）でペグ化リポソーム ONIVYDE の安全性及び有効性を検証した。試験は、5-FU/LV の実薬対照群と比較して、ペグ化リポソーム ONIVYDE 単剤又はペグ化リポソーム ONIVYDE+5-FU/LV の臨床的有効性及び安全性を評価するよう設計した。

ペグ化リポソーム ONIVYDE+5-FU/LV 群に割り付けられた患者は、2 週ごとにペグ化リポソーム ONIVYDE を 70 mg/m<sup>2</sup> で 90 分かけて点滴静注し、続いて LV 400 mg/m<sup>2</sup> を 30 分かけて静脈内投与し、その後、5-FU 2,400mg/m<sup>2</sup> を 46 時間かけて静脈内投与した。UGT1A1\*28 対立遺伝子のホモ接合体を有する患者は、低用量からペグ化リポソーム ONIVYDE の投与を開始した（セクション 4.2 参照）。5-FU/LV 群に割り付けられた患者は、6 週間サイクルの Day1、8、15 及び 22 に、ロイコボリン 200mg/m<sup>2</sup> を 30 分かけて静脈内投与した後、5-FU 2,000 mg/m<sup>2</sup> を 24 時間かけて静脈内投与した。ペグ化リポソーム ONIVYDE 単剤群に割り付けられた患者は、3 週ごとに 90 分かけて 100 mg/m<sup>2</sup> を静脈内投与した。

NAPOLI-1 治験における転移性膵腺癌患者の主な選択基準は、Karnofsky Performance Status (KPS) 70 以上、ビリルビン値正常、トランスアミナーゼ値が基準値上限の 2.5 倍以下又は肝転移を有する患者では基準値上限の 5 倍以下かつアルブミン値が 3.0 g/dL 以上であった。

合計 417 例の患者がペグ化リポソーム ONIVYDE+5-FU/LV 群 (N=117)、ペグ化リポソーム ONIVYDE 単剤群 (N=151) 及び 5-FU/LV 群 (N=149) に割り付けられた。患者の人口統計学的特性及び登録時の疾患の特徴は、投与群間で同様であった。

ITT (全無作為化) 集団では、年齢の中央値は 63 歳 (31~87 歳) で、男性 57%、白人 61%、アジア人 33%であった。ベースラインの平均アルブミン値は 3.6 g/dL であり、ベースラインの KPS は 55%の患者で 90~100 であった。疾患の特徴では、肝転移を伴う患者が 68%、肺転移を伴う患者が 31%含まれた。12%の患者は転移癌の治療歴がなく、56%の患者は 1 種類の転移治療を実施しており、32%の患者は 2 種類以上の転移治療を実施していた。

患者は疾患が進行するか又は許容できない副作用を発現するまで投与を受けた。主要評価項目は全生存期間 (OS) であった。副次評価項目は無増悪生存期間 (PFS) と客観的奏効率 (ORR) であった。結果を表 4 に示す。全生存率を図 1 に示す。

表 4 : NAPOLI-1 試験の有効性結果

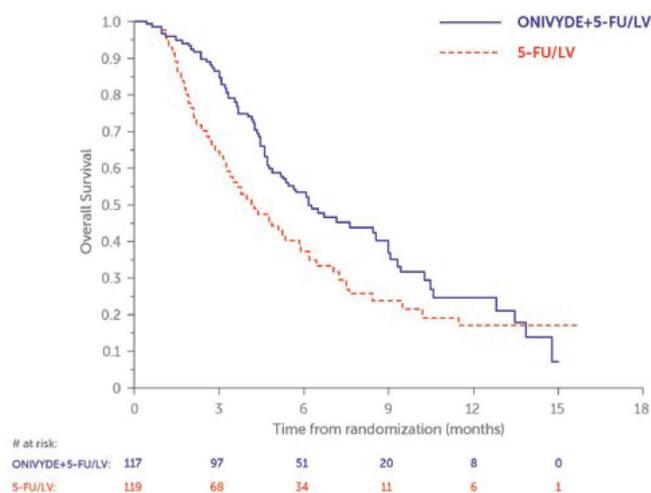
	ペグ化リポソーム ONIVYDE+5-FU/LV (N=117)	5-FU/LV (N=119)
<b>全生存率 (OS) <sup>1</sup></b>		
死亡数、n (%)	75 (64)	80 (67)
OS 中央値 (月)	6.1	4.2
(95% CI)	(4.8, 8.9)	(3.3, 5.3)
ハザード比 (95% CI) <sup>3</sup>	0.67 (0.49-0.92)	
p 値 <sup>4</sup>	0.0122	
<b>無増悪生存期間 (PFS) <sup>1,2</sup></b>		
死亡又は進行、n (%)	83 (71)	92 (77)
PFS 中央値 (月)	3.1	1.5
(95% CI)	(2.7, 4.2)	(1.4, 1.8)
ハザード比 (95% CI) <sup>3</sup>	0.56 (0.41-0.75)	
p 値 <sup>4</sup>	0.0001	
<b>客観的奏効率 (ORR) <sup>2</sup></b>		
N	19	1
ORR (%)	16.2	0.8
ORR の 95% CI <sup>5</sup>	9.6, 22.9	0.0, 2.5
ORR の比 (95% CI) <sup>5</sup>	15.4 (8.5, 22.3)	
p 値 <sup>6</sup>	<0.0001	

## 1.6 外国における使用状況等に関する資料 オニバイド®点滴静注 43mg

- 1 中央値は生存期間中央値の Kaplan-Meier 推定値
- 2 RECIST ガイドライン v 1.1
- 3 Cox モデル解析
- 4 非層別ログランク検定
- 5 正規近似に基づく
- 6 Fisher 正確確率検定

略語：5-FU/LV=5-フルオロウラシル/ロイコボリン；CI=信頼区間

図 1：全生存期間



非リポソーム型イリノテカン製剤の投与歴のある患者の数は限られており、ペグ化リポソーム ONIVYDE のベネフィットは示されなかった。

### 小児患者

欧州医薬品庁は、膵臓腺癌の小児患者集団にペグ化リポソーム ONIVYDE を投与した試験結果を提出する義務を免除した（小児への使用については 4.2 項参照）。

## 5.2 薬物動態学的特性

### 吸収

リポソーム型イリノテカン、非リポソーム型イリノテカン製剤と比較して循環血中での滞留時間が長く、分布が限定的である。

癌患者にペグ化リポソーム ONIVYDE を 50～155 mg/m<sup>2</sup> で単独又は併用投与したときのイリノテカン及び SN-38 の薬物動態を評価した。ペグ化リポソーム ONIVYDE を 70 mg/m<sup>2</sup> で投与したときのイリノテカン及び SN-38 の薬物動態パラメータを表 5 に示す。

表 5：イリノテカン及び SN-38 の平均値（±標準偏差）

分析対象物	PK パラメータ	単位	ペグ化リポソーム ONIVYDE 幾何平均値 (95%CI) <sup>a</sup> 70 mg/m <sup>2</sup> (n=353) <sup>b</sup>	非リポソーム型イリノテカン製剤 平均値 (SD) 125 mg/m <sup>2</sup> (n=99) <sup>c</sup>
イリノテカン	AUC	h×ng/mL	919,228 (845,653-999,204)	10,529 (3,786)
	C <sub>max</sub>	ng/mL	28,353 (27,761-28,958)	1,492 (452)
	Clearance (CL)	l/h/m <sup>2</sup>	0.087 (0.080-0.094)	13.0 (5.6)
	Volume (V)	l/m <sup>2</sup>	2.6 (2.6-2.7)	138 (60.9)
	t <sub>1/2 effective</sub>	h	20.8 (19.4-22.3)	6.07 (1.19)
SN-38	AUC	h×ng/mL	341 (326-358)	267 (115)
	C <sub>max</sub>	ng/mL	3.0 (2.9-3.1)	27.8 (11.6)
	t <sub>1/2 effective</sub>	h	40.9 (39.8-42.0)	11.7 (4.29)

SD=標準偏差

AUC=血漿中濃度-時間曲線下面積（ペグ化リポソーム ONIVYDE は AUC<sub>0-inf</sub>、非リポソーム型イリノテカン製剤は AUC<sub>0-24</sub>）

C<sub>max</sub>=最高血漿中濃度

t<sub>1/2 effective</sub>=実効半減期

a 母集団薬物動態解析からの推定値

b N=353 は母集団薬物動態解析に含まれる全被験者

c 公表されたデータから得られた値 [Schaaf LJ et al. *Clin Cancer Res.* 2006 Jun 15;12:3782-91]

## 分布

イリノテカン濃度測定の結果、投与されたイリノテカンの 95%は循環血中でリポソーム型として存在した。非リポソーム型イリノテカン製剤の分布容積は大きい（138 L/m<sup>2</sup>）。一方、ペグ化リポソーム ONIVYDE を 70 mg/m<sup>2</sup> で投与したときの分布容積は 2.6 L/m<sup>2</sup> で、分布が主に血液中に限られることが示唆された。

ペグ化リポソーム ONIVYDE の血漿タンパク結合はごくわずかである（ペグ化リポソーム ONIVYDE の血漿タンパク結合率は 0.44%未満）。

非リポソーム型イリノテカン製剤の血漿タンパク結合率は中程度（30～68%）で、SN-38 のヒト血漿タンパク結合率は高い（約 95%）。

### 代謝

リポソームから放出されたイリノテカンは、非リポソーム型イリノテカン製剤と同様の代謝経路に従う。

イリノテカンの活性代謝物 SN-38 への代謝には、カルボキシエステラーゼが関与している。 *In vitro* 試験では、イリノテカン、SN-38 及び他の代謝物であるアミノペンタンカルボン酸（APC）がチトクローム P-450 を阻害しないことが示された。SN-38 は、主に UDP グルクロン酸転移酵素 1A1（UGT1A1）によってグルクロン酸抱合体となる。UGT1A1 活性は、*UGT1A1*\*28 多型などの酵素活性の低下をもたらす遺伝子多型を有する個体で減少する。*UGT1A1*\*28 遺伝子多型を含む母集団薬物動態解析の結果、低用量を投与された *UGT1A1*\*28 対立遺伝子のホモ接合体を有する患者（N=14）及びホモ接合体を有しない患者（N=244）での SN-38 の定常状態での平均濃度はそれぞれ 1.06 ng/mL 及び 0.95 ng/mL であった。

### 排泄

ペグ化リポソーム ONIVYDE 及び非リポソーム型イリノテカン製剤のヒトにおける体内動態は完全には解明されていない。

非リポソーム型イリノテカン製剤を投与したときのイリノテカンの尿中排泄は 11～20%、SN-38 は 1%未満、SN-38 グルクロン酸抱合体は 3%であった。患者 2 例に非リポソーム型イリノテカンを投与したときの、投与後 48 時間までのイリノテカン及びその代謝物（SN-38 及び SN-38 グルクロン酸抱合体）の累積胆汁及び尿中排泄は、約 25%（100 mg/m<sup>2</sup>）から 50%（300 mg/m<sup>2</sup>）であった。

### 腎機能障害患者

腎機能障害を有する患者を対象とした薬物動態学的試験は実施していない。母集団薬物動態解析の結果、軽度から中等度の腎機能障害は、BSA 調整後の ONIVYDE を投与したとき、SN38 の曝露に影響を与えなかった。本解析には、68 例の中等度腎機能障害患者（CLcr 30～59 mL/min）、147 例の軽度腎機能障害患者（CLcr 60～89 mL/min）、135 例の腎機能正常患者（CLcr 90 mL/min）が含まれた。重度腎機能障害患者（CLcr <30 mL/min）については、薬物動態への影響を評価するための十分なデータがなかった（4.2 項及び 4.4 項参照）。

### 肝機能障害患者

肝機能障害を有する患者を対象とした薬物動態学的試験は実施していない。母集団薬物動態解析の結果、ベースラインの総ビリルビン濃度が1~2 mg/dLの患者 (N=19) のSN-38の定常状態での平均濃度は、ベースラインの総ビリルビン濃度が1 mg/dL未満の患者 (N=329) と比較し37%増加した。(それぞれ、0.98 [95%CI: 0.94-1.02] 及び1.29 [95%CI: 1.11-1.5] ng/mL)。しかし、ALT/AST値の上昇によるSN-38濃度への影響はみられなかった。ULNの2倍以上の総ビリルビン濃度を有する患者における利用可能なデータはない。

### 他の特別な集団

#### 年齢及び性別

28歳から87歳の患者における母集団薬物動態解析の結果(11%が75歳以上)、年齢はイリノテカン及びSN-38の曝露に臨床的に意義のある影響を及ぼさないことが示唆された。

196例の男性及び157例の女性患者における母集団薬物動態解析の結果、体表面積(BSA)で補正した用量を投与すると、性別はイリノテカン及びSN-38の曝露に臨床的に意義のある影響を及ぼさないことが示唆された。

#### 人種

母集団薬物動態解析の結果、白人と比較し、アジア人ではイリノテカンの定常状態での平均濃度が56%低く(それぞれ、3.93 [95%CI: 3.68-4.2] 及び1.74 [95%CI: 1.58-1.93] mg/L)、SN-38の定常状態での平均濃度が8%高かった(それぞれ、0.97 [95%CI: 0.92-1.03] 及び1.05 [95%CI: 0.98-1.11] ng/mL)。

### 薬物動態学/薬力学の関係

患者353例の統合解析の結果、血漿中SN-38の $C_{max}$ が高いほど好中球減少症の発現率が高まり、血漿中イリノテカンの $C_{max}$ が高いほど下痢の発現率が高かった。

PEG化リポソーム ONIVYDEの有効性を検証した臨床試験では、PEG化リポソーム ONIVYDE+5-FU/LV投与群における患者のイリノテカン及びSN-38の曝露が高いほど、OS及びPFSは長く、ORR(奏効率)は高かった。

## **5.3 非臨床安全性データ**

マウス、ラット及びビヌの単回及び反復投与毒性試験において、毒性の標的器官は消化管及び血液系であった。重症度は用量依存性的かつ可逆的であった。PEG化リポソーム

ONIVYDE を3週ごとに1回18週間、90分間かけて静注した結果、ラット及びイヌの無毒性量 (NOAEL) は155 mg/m<sup>2</sup> 超であった。

イヌの安全性薬理学試験では、ペグ化リポソーム ONIVYDE は18 mg/kg 又は360 mg/m<sup>2</sup> までの用量で、心血管系、血行力学、心電図及び呼吸器系パラメータに影響を及ぼさなかった。ラット反復投与毒性試験では CNS 関連の毒性所見は観察されなかった。

#### 遺伝毒性及びがん原性

ペグ化リポソーム ONIVYDE の遺伝毒性試験は実施されていない。非リポソーム型イリノテカン製剤及び SN-38 は *in vivo* マウス小核試験及び CHO 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験で遺伝毒性が示された。しかし、イリノテカンを用いた他の試験では、Ames 試験において変異原性がないことが示されている。

ペグ化リポソーム ONIVYDE のがん原性試験は実施されていない。非リポソーム型イリノテカン製剤では、ラットに最大150 mg/m<sup>2</sup> を週1回13週間投与した試験で、投与終了91週間後において投薬に関連した腫瘍形成は報告されなかった。これらの条件下で、子宮角子宮内膜間質性ポリープ及び子宮内膜間質肉腫の同時発現は用量に有意な線形傾向が認められた。イリノテカンは、その作用機序からがん原性があると考えられる。

#### 生殖毒性

ペグ化リポソーム ONIVYDE の生殖発生毒性試験は実施されていない。非リポソーム型イリノテカン製剤では、ラット及びウサギで、臨床使用用量より低用量で催奇形性がみられた。ラットでは、投与動物から生まれ、外観異常を有する児動物で受胎能の低下を示した。形態学的に正常な児動物では受胎能低下はみられなかった。妊娠ラットでは胎盤重量の減少が認められ、その児動物に胎児生存率の低下及び行動異常の増加が認められた。

非リポソーム型イリノテカン製剤は、ラット及びイヌへのそれぞれ1日20 mg/kg 及び0.4 mg/kg の投与で雄性生殖器の萎縮を引き起こした。これらの作用は投与中止により可逆的であった。

## **6. 薬剤学的特性**

### **6.1 添加物**

#### リポソーム形成脂質

1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン (DSPC)

コレステロール

N-(カルボニル-メトキシポリエチレングリコール 2000)-1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン (MPEG-2000-DSPE)

#### その他の添加物

Sucrose octasulphate

2-[4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル]エタンスルホン酸 (HEPES 緩衝液)

塩化ナトリウム

注射用水

## 6.2 配合禁忌

ペグ化リポソーム ONIVYDE は 6.6 項に示される以外の医薬品と混合しないこと。

## 6.3 有効期間

### 未開封バイアル

30 ヶ月

### 希釈後

希釈後の注射用液の化学的・物理的安定性は、15～25° C で 6 時間、冷蔵 (2～8° C) で 24 時間まで担保されている。

微生物学的観点から、製品は直ちに使用する必要がある。直ちに使用しない場合は、使用者の責任で使用時の保管時間及び保管条件を管理すること。

## 6.4 保管に関する注意

冷蔵保存 (2～8° C)。

凍結しないこと。

遮光のため、外箱に入れたまま保管すること。

希釈後の保管条件は 6.3 項参照。

## 6.5 容器・包装

濃縮物 10 mL を含有するタイプ I ガラスバイアル（灰色のクロロブチル栓及びフリップオフキャップ付きアルミニウムシールを用いる）。

1 包装に 1 バイアルを含む。

## 6.6 廃棄及びその他の取扱上の注意

ペグ化リポソーム ONIVYDE は細胞障害性医薬品であるため、取扱いに注意すること。ペグ化リポソーム ONIVYDE の取扱い及び投与の際には手袋、ゴーグル及び防護服を着用することが望ましい。薬液が皮膚に付着した場合は直ちに石鹼及び水でよく洗い流すこと。薬液が粘膜に付着した場合は、水でよく洗い流すこと。妊娠中のスタッフは、その細胞障害性を考慮し、ペグ化リポソーム ONIVYDE を取り扱わないこと。

### 投与液の調製及び投与

ONIVYDE は 4.3 mg/mL の滅菌リポソーム懸濁液として提供されるため、投与前に希釈する必要がある。適切な用量のペグ化リポソーム ONIVYDE を注射用 5%ブドウ糖液又は注射用塩化ナトリウム 9 mg/mL (0.9%) 液で希釈して最終量 500 mL に調製する。ゆっくり反転させて希釈溶液を混合する。希釈液はわずかに白色からわずかに乳白色となり、目視できる粒子はない。

ペグ化リポソーム ONIVYDE は LV 及び 5-FU の前に投与すること。ペグ化リポソーム ONIVYDE はボラス投与又は原液のまま投与しないこと。

投与液の調製中は無菌的に操作すること。ペグ化リポソーム ONIVYDE は単回使用に限る。

投与部位における炎症の徴候をモニタリングし、薬液が血管外に漏れないよう注意すること。血管外漏出が起こった場合は、注射用塩化ナトリウム 9 mg/mL (0.9%) 液や滅菌水で当該部位を洗い流し、冷やすことが望ましい。

本剤の希釈後の保管条件は 6.3 項参照。

未使用製品又は使用済み製品は地域の規制に従って廃棄すること。

## 7. 販売承認取得者

Les Laboratoires Servier

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex

France

**8. 販売承認番号**

EU/1/16/1130/001

**9. 初回承認日／承認更新日**

初回承認日：2016年10月14日

**10. 本文書改訂日**

本医薬品に関する詳細情報は欧州医薬品庁のウェブサイト (<http://www.ema.europa.eu>)  
で入手可能である。

[Redacted]



## Company Core Data Sheet

ONIVYDE<sup>®</sup>

## Irinotecan Liposome Injection

Version No.: [Redacted]



# オニバイド<sup>®</sup>点滴静注 43mg

## 第1部（モジュール1）

### 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

#### 1.7 同種同効品一覧表

日本セルヴィエ株式会社

## 1.7 同種同効品一覧表 オニバイド®点滴静注 43mg

---

本剤、並びに本剤の同種同効品として、5-FU 注（フルオロウラシル）、アイソボリン®点滴静注用（レボホリナートカルシウム水和物）（以上、対照薬かつ併用薬）、アブラキサン®点滴静注用（パクリタキセル）、タルセバ®錠（エルロチニブ塩酸塩）、ジェムザール®注射用（ゲムシタビン塩酸塩）及びカンプト®点滴静注（イリノテカン塩酸塩水和物）の効能・効果等を表 1.7-1 に示す。また、それらの添付文書を添付する。

1.7 同種同効品一覧表  
オニバイド®点滴静注 43mg

表 1.7-1 同種同効品一覧表

販売名	オニバイド®点滴静注 43mg	5-FU 注 250mg 5-FU 注 1000mg	アイソボリン®点滴静注用 25mg アイソボリン®点滴静注用 100mg	アブラキサラン®点滴静注用 100mg	タルセバ®錠 25mg タルセバ®錠 100mg	ジェムザール®注射用 200mg ジェムザール®注射用 1g	カンプト®点滴静注 40mg カンプト®点滴静注 100mg
一般的名称	イリノテカン塩酸塩水和物	フルオロウラシル	レボホリナートカルシウム水和物	パクリタキセル	エルロチニブ塩酸塩	ゲムシタピン塩酸塩	イリノテカン塩酸塩水和物
会社名	日本セルヴィエ株式会社	協和キリン株式会社	ファイザー株式会社	大鵬薬品工業株式会社	中外製薬株式会社	日本イーライリリー株式会社	株式会社ヤクルト本社
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	下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 胃癌、肝癌、結腸・直腸癌、乳癌、膵癌、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌 ただし、下記の疾患については、他の抗悪性腫瘍剤又は放射線と併用することが必要である。 食道癌、肺癌、頭頸部腫瘍 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 頭頸部癌 レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法 結腸・直腸癌、小腸癌、治癒切除不能な膵癌	1. レボホリナート・フルオロウラシル療法 胃癌（手術不能又は再発）及び結腸・直腸癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強 2. レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法 結腸・直腸癌、小腸癌及び治癒切除不能な膵癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強	乳癌、胃癌、非小細胞肺癌、治癒切除不能な膵癌	○切除不能な再発・進行性で、がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌 ○EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行性で、がん化学療法未治療の非小細胞肺癌 ○治癒切除不能な膵癌	非小細胞肺癌、膵癌、胆道癌、尿路上皮癌、手術不能又は再発乳癌、がん化学療法後に増悪した卵巣癌、再発又は難治性の悪性リンパ腫	小細胞肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、卵巣癌、胃癌（手術不能又は再発）、結腸・直腸癌（手術不能又は再発）、乳癌（手術不能又は再発）、有棘細胞癌、悪性リンパ腫（非ホジキンリンパ腫）、小児悪性固形腫瘍、治癒切除不能な膵癌
添付文書改訂年月	—	2019年7月改訂	2019年6月改訂	2019年9月改訂	2019年10月改訂	2019年6月改訂	2019年12月改訂

# オニバイド<sup>®</sup>点滴静注 43mg

## 第1部（モジュール1）

### 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

#### 1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照すること。

日本セルヴィエ株式会社

## 1 添付文書（案）

以下に添付文書（案）を示す。

1.8 添付文書（案）  
オニバイド®点滴静注 43mg

2020年3月作成（第1版）

劇薬  
処方箋医薬品<sup>注</sup>

抗悪性腫瘍剤  
イリノテカン塩酸塩水和物 リボソーム製剤  
**オニバイド®点滴静注 43mg**  
Onivyde® I.V. Infusion

貯 法：2～8℃で保存（凍結を避けること）  
有効期間：36 ヶ月  
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号	87424
承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2015年10月

1. 警告

- 従来のイリノテカン塩酸塩水和物製剤の代替として本剤を投与しないこと [8.1 参照]。
- 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。
- 投与に際しては、骨髄抑制、重度の下痢等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること [8.2、11.1.1、11.1.2 参照]。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- アタザナビル硫酸塩を投与中の患者 [10.1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

成分	含量
有効成分 (1 バイアル中)	50mg (イリノテカンとして43mg)
添加剤 (1 バイアル)	1, 2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン 68.1mg

中)	コレステロール	22.2mg
	N-(カルボニル-メトキシポリエチレングリコール-2000)-1, 2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミンナトリウム塩	1.2mg
	4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸	40.5mg
	Sucrose octasulfate	9mg
	等張化剤	
	pH 調節剤	

3.2 製剤の性状

本剤は白色～微黄色の不透明で等張ナリボソーム懸濁液である。pH 及び浸透圧比は次のとおりである。

pH	6.8～7.6
浸透圧比	約1（生理食塩水に対する比）

4. 効能・効果

がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な肺癌

5. 効能・効果に関連する注意

- 臨床試験に組み入れられた患者の病期、前治療歴、*UGT1A1* <sup>注</sup> 遺伝子多型等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。  
注）イリノテカンの活性代謝物（SN-38）の主な代謝酵素。
- 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。

6. 用法・用量

フルオロウラシル及びレボホリナートとの併用において、通常、成人にはイリノテカンとして1回70mg/m<sup>2</sup>（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。

7. 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50mg/m<sup>2</sup>を開始用量とする。なお、忍容性が認められる場合には、イリノテカンとして1回70mg/m<sup>2</sup>に増量することができる [9.1.2 参照]。
- 本剤投与により副作用が発現した場合には、下記の基準を参考に、本剤及びフルオロウラシルの減量等を考慮すること [8.2、11.1.1、11.1.2 参照]。

## 1.8 添付文書（案）

### オニバイド®点滴静注 43mg

#### 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 <sup>注1)</sup>
好中球数	1,500/mm <sup>3</sup> 以上
発熱性好中球減少症	好中球数 1,500/mm <sup>3</sup> 以上かつ感染症から回復していること
血小板数	100,000/mm <sup>3</sup> 以上
下痢	Grade 1 又はベースライン
その他の副作用 <sup>注2)</sup>	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 <sup>注1)</sup>	減量方法 <sup>注2)</sup>
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	Grade 3以上	
血小板減少		
下痢		
悪心/嘔吐	Grade 3以上 <sup>注3)</sup>	本剤を1段階減量する
その他 <sup>注4)</sup>	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
	70mg/m <sup>2</sup>	50mg/m <sup>2</sup>	2,400mg/m <sup>2</sup>
開始用量	70mg/m <sup>2</sup>	50mg/m <sup>2</sup>	2,400mg/m <sup>2</sup>
1段階減量	50mg/m <sup>2</sup>	43mg/m <sup>2</sup>	1,800mg/m <sup>2</sup>
2段階減量	43mg/m <sup>2</sup>	35mg/m <sup>2</sup>	1,350mg/m <sup>2</sup>
3段階減量	中止	中止	中止

#### 8. 重要な基本的注意

- 本剤はイリノテカン塩酸塩水和物をリポソームに封入した製剤であることから、本剤の有効性、安全性、薬物動態等は従来のイリノテカン塩酸塩水和物製剤と異なる。本剤を従来のイリノテカン塩酸塩水和物製剤の代替として使用しないこと。また、本剤を従来のイリノテカン塩酸塩水和物製剤と同様の用法・用量で投与しないこと [1.1 参照]。
- 骨髄機能抑制、重度の下痢等の重篤な副作用があらわれることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。投与後2週間は特に頻回に末梢血液検査を行うなど、極めて注意深く観察すること。また、使用が長期間にわたると副作用が強くなり、遷延することがあるので、投与は慎重に行うこと [1.3、7.3、11.1.1、11.1.2 参照]。
- 間質性肺炎患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の

確認、及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと [11.1.9 参照]。

#### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

##### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

###### 9.1.1 グルクロン酸抱合異常の患者

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

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

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

##### 9.2 腎機能障害患者

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

##### 9.3 肝機能障害患者

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

##### 9.4 生殖能を有する者

###### 9.4.1 性腺に対する影響を考慮すること [15.2.1 参照]。

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

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

##### 9.5 妊婦

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

##### 9.6 授乳婦

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

##### 9.7 小児等

小児を対象とした臨床試験は実施していない。

#### 10. 相互作用

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

#### 10.1 併用禁忌（併用しないこと）

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

## 1.8 添付文書（案）

オニバイド®点滴静注 43mg

### 10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強のおそれがある。患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する。	併用により殺細胞作用が増強される。
末梢性筋弛緩剤 スキサメトニウム塩化物水和物、ベクロニウム臭化物、ロクロニウム臭化物等	末梢性筋弛緩剤の作用が減弱するおそれがある。	イリノテカン塩酸塩水和物の動物実験で筋収縮増強作用が認められている。
CYP3A阻害剤 イトラコナゾール、クラリスロマイシン、リトナビル等 グレープフルーツジュース	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強のおそれがある。患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する。	CYP3Aを阻害する左記薬剤等との併用により、CYP3A4による無毒化が阻害されるため、カルボキシシルエステラーゼによるSN-38の生成がその分増加し、SN-38の血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP3A誘導剤 カルバマゼピン、フェノバルビタール、リファンピシン等 セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort: セント・ジョンズ・ワート) 含有食品	作用が減弱するおそれがある。本剤投与期間中は左記薬剤・食品との併用を避けることが望ましい。	CYP3Aを誘導する左記薬剤等との併用により、CYP3A4による無毒化が促進されるため、カルボキシシルエステラーゼによるSN-38の生成がその分減少し、SN-38の血中濃度が低下する可能性がある。
ソラフェニブトシル酸塩 レゴラフェニブ水和物	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強のおそれがある。患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する。	UGT1A1阻害作用のある左記薬剤との併用により、イリノテカン及びSN-38の血中濃度が上昇する可能性がある。
ラパチニブトシル酸塩水和物	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強のおそれがある。患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する。	機序は不明だが、ラパチニブトシル酸塩水和物との併用により、SN-38の血中濃度が上昇する可能性がある。

### 11. 副作用

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

#### 11.1 重大な副作用

##### 11.1.1 骨髄機能抑制

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

##### 11.1.2 下痢 (49.7%)

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

・早発型：本剤投与中あるいは投与直後に発現する。コリン作動性と考えられ、高度である場合もあるが多くのは一過性であり、副交感神経遮断剤の投与により

緩和することがある。

・遅発型：本剤投与後24時間以降に発現する。主に本剤の活性代謝物 (SN-38) による腸管粘膜傷害に基づくものと考えられ、持続することがある。

##### 11.1.3 感染症 (10.4%)

敗血症 (1.8%)、肺炎 (0.6%) 等の感染症があらわれることがある。

##### 11.1.4 肝機能障害 (11.0%)、黄疸 (頻度不明)

##### 11.1.5 Infusion reaction (4.9%)

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

##### 11.1.6 血栓塞栓症 (1.2%)

##### 11.1.7 腸炎 (1.2%)、腸閉塞 (0.6%)、消化管出血 (頻度不明)

##### 11.1.8 播種性血管内凝固 (頻度不明)

##### 11.1.9 間質性肺疾患 (頻度不明) [8.3 参照]

##### 11.1.10 急性腎障害 (1.8%)

##### 11.1.11 心筋梗塞・狭心症 (頻度不明)

##### 11.1.12 心室性期外収縮 (頻度不明)

### 11.2 その他の副作用

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

## 1.8 添付文書（案）

### オニバイド®点滴静注 43mg

その他	体重減少	C-反応性蛋白増加
-----	------	-----------

#### 14. 適用上の注意

##### 14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 本剤は細胞毒性を有するため、取り扱う際には手袋、ゴーグル及び防護服を着用することが望ましい。薬液が皮膚に付着した場合は直ちに石鹼及び流水でよく洗い流すこと。薬液が粘膜に付着した場合は、流水でよく洗い流すこと。
- 14.1.2 無菌的にバイアルから本剤の必要量を採取し、500mLの生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で希釈し、穏やかに反転させて混和する。
- 14.1.3 本剤は、混和後速やかに投与すること。やむをえず保存する場合は、遮光した上で、室温で保存する場合には6時間以内、2～8℃（凍結させないこと）で保存する場合には24時間以内に投与すること。また、未使用残液は廃棄すること。

##### 14.2 薬剤投与時の注意

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

#### 15. その他の注意

##### 15.2 非臨床試験に基づく情報

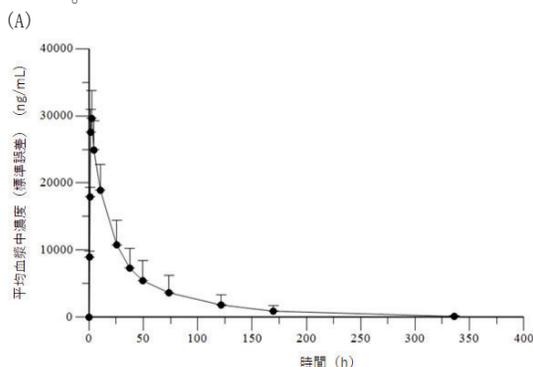
- 15.2.1 イヌを用いた反復投与毒性試験において、雌雄生殖器官の萎縮が認められている [9.4.1参照]。
- 15.2.2 イリノテカン塩酸塩水和物は、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウス骨髄細胞を用いた小核試験において、遺伝毒性が報告されている [9.4.3参照]。

#### 16. 薬物動態

##### 16.1 血中濃度

##### 16.1.1 単回投与

ゲムシタピン治療後に増悪した日本人肺癌患者を対象にレボホリナート及びフルオロウラシルとの併用下で、本剤 70mg/m<sup>2</sup> を点滴静注したときのイリノテカン（リボソーム型及び従来の型）及び SN-38 の血漿中濃度推移を図 1 に、薬物動態パラメータを表 1 及び表 2 に示す<sup>1)</sup>。



(B)

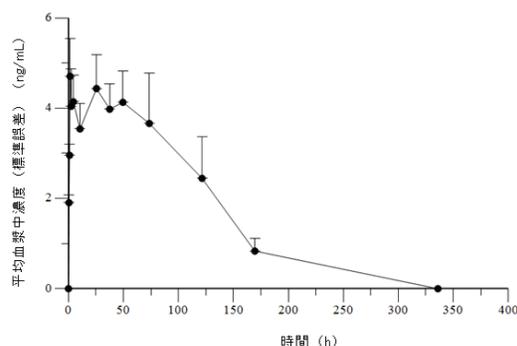


図 1 ゲムシタピン治療後に増悪した日本人肺癌患者を対象にレボホリナート及びフルオロウラシルとの併用下で、本剤 70mg/m<sup>2</sup> を点滴静注したときのイリノテカン (A) 及び SN-38 (B) の血漿中濃度推移 (平均値±標準誤差)

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

投与量 (mg/m <sup>2</sup> )	C <sub>max</sub> [µg/mL]	AUC <sub>0-inf</sub> [µg·h/mL]	t <sub>1/2</sub> [h]	CL [L/h]	V <sub>d</sub> [L]
70 (n=6)	30.1 (9.5)	986 (1030)	23.8 (16.8)	0.36 (0.54)	5.0 (2.8)

C<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度、AUC<sub>0-inf</sub>: 無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、t<sub>1/2</sub>: 消失半減期、CL: クリアランス、V<sub>d</sub>: 分布容積

表 2 ゲムシタピン治療後に増悪した日本人肺癌患者に本剤 70mg/m<sup>2</sup> を投与したときの SN-38 の薬物動態パラメータ [平均値 (標準偏差)]

投与量 (mg/m <sup>2</sup> )	C <sub>max</sub> [ng/mL]	AUC <sub>0-inf</sub> [ng·h/mL]	t <sub>1/2</sub> [h]
70 (n=6)	5.9 (2.2)	466 (203)	79.1 (65.0)

C<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度、AUC<sub>0-inf</sub>: 無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、t<sub>1/2</sub>: 消失半減期

##### 16.3 分布

固形癌患者に本剤を静脈内投与したとき、投与 169.5 時間後までの血漿中イリノテカンに対するリボソーム型イリノテカンの割合は 86% 以上であり、経時的な変化は認められなかった (外国人データ<sup>2)</sup>)。本剤の血漿タンパク結合率は 0.44% 未満であった (*in vitro*)<sup>5)</sup>。

##### 16.4 代謝

本剤の代謝に関する試験は実施していない。イリノテカンはカルボキシルエステラーゼによって活性代謝物である SN-38 に、その後 UGT1A1 によって SN-38 からグルクロン酸抱合体である SN-38G に代謝される<sup>6)</sup>。また、イリノテカンは CYP3A4 によって酸化代謝物に代謝されたあと、さらにカルボキシルエステラーゼによって SN-38 に代謝される<sup>6)</sup> [10. 参照]。

##### 16.5 排泄

本剤の排泄に関する試験は実施していない。固形癌患者 8 例に [<sup>14</sup>C]-標識イリノテカン塩酸塩水和物 125mg/m<sup>2</sup> を単回静脈内投与したとき、投与 168 及び 192 時間後までに投与放射能の約 32 及び 64% がそれぞれ尿及び糞中に排泄された。尿中に排泄された未変化体及び SN-38 は投与量の約 22 及び 0.43%、糞中に排泄された未変化体及び SN-38 は投与量の約 32 及び 8.2% であった (外国人データ<sup>7)</sup>)。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

ゲムシタピンを含む化学療法後に増悪した遠隔転移を有する膵癌患者<sup>注1)</sup>を対象として、本剤（イリノテカンとして70mg/m<sup>2</sup><sup>注2)</sup>とフルオロウラシル及びレボホリナートの併用投与（本剤+5-FU/*I*-LV）と5-FU/*I*-LVの有効性及び安全性を比較する第Ⅱ相臨床試験を実施した<sup>注3)</sup>。主要評価項目とされた独立中央判定委員会の評価による無増悪生存期間（PFS）の結果（2017年5月4日データカットオフ）は表3及び図2のとおりであった。

注1) 組織学的又は細胞学的に膵外分泌腺癌と確認された、Karnofsky Performance Status 70以上の患者が対象とされた

注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50mg/m<sup>2</sup>で開始された。

注3) 本剤+5-FU/*I*-LV群では、1サイクルを2週間として、第1日目に①本剤（イリノテカンとして70mg/m<sup>2</sup>）を90分かけて静脈内投与、②レボホリナート200mg/m<sup>2</sup>を2時間かけて静脈内投与、③フルオロウラシル2,400mg/m<sup>2</sup>を46時間かけて静脈内投与した。5-FU/*I*-LV群では、1サイクルを2週間として、第1日目に①レボホリナート200mg/m<sup>2</sup>を2時間かけて静脈内投与、②フルオロウラシル2,400mg/m<sup>2</sup>を46時間かけて静脈内投与した。

表3 独立中央判定委員会の評価によるPFS

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

a 投与群を独立変数とした非層別Cox比例ハザードモデル

b 非層別両側ログランク検定

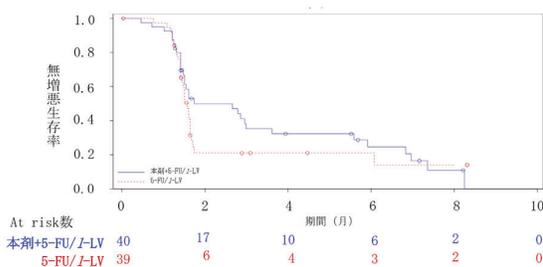


図2 独立中央判定委員会の評価による PFS

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

17.1.2 海外第Ⅲ相試験

ゲムシタピンを含む化学療法後に増悪した遠隔転移を有する膵癌患者<sup>注1)</sup>を対象として、本剤（イリノテカンとして70mg/m<sup>2</sup><sup>注4)</sup>と5-FU及びレボホリナートの併用投与（本剤+5-FU/LV）、本剤（イリノテカンとして

100mg/m<sup>2</sup><sup>注5)</sup>単独投与と5-FU/LVの有効性及び安全性を比較する3群比較、第Ⅲ相臨床試験を実施した<sup>注6)</sup>。主要評価項目とされた全生存期間（OS）の結果（2014年2月14日データカットオフ）は表4及び図3のとおりであり、5-FU/LV群に対して本剤+5-FU/LV群は統計学的に有意なOSの延長を示した。一方、5-FU/LV群に対する本剤単独群の統計学的に有意なOSの延長は認められなかった。

注4) *UGT1A1*\*28ホモ接合体を有する患者ではイリノテカンとして50mg/m<sup>2</sup>で開始された。

注5) *UGT1A1*\*28ホモ接合体を有する患者ではイリノテカンとして70mg/m<sup>2</sup>で開始された。

注6) 本剤+5-FU/LV群では、1サイクルを2週間として、第1日目に①本剤（イリノテカンとして70 mg/m<sup>2</sup>）を90分かけて静脈内投与、②レボホリナート400mg/m<sup>2</sup>（レボホリナート200 mg/m<sup>2</sup>に相当）を30分かけて静脈内投与、③フルオロウラシル2,400mg/m<sup>2</sup>を46時間かけて静脈内投与した。本剤単独群では、1サイクルを3週間として、第1日目に本剤（イリノテカンとして100mg/m<sup>2</sup>）を90分かけて静脈内投与した。5-FU/LV群では、1サイクルを6週間として、第1、8、15及び22日目に①レボホリナート200mg/m<sup>2</sup>を30分かけて静脈内投与、②フルオロウラシル2,000mg/m<sup>2</sup>を24時間かけて静脈内投与した。

表4 OS（本剤+5-FU/LV群及び5-FU/LV群、本剤単独群及び5-FU/LV群）

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

a 投与群を独立変数とした非層別Cox比例ハザードモデル

b 非層別両側ログランク検定

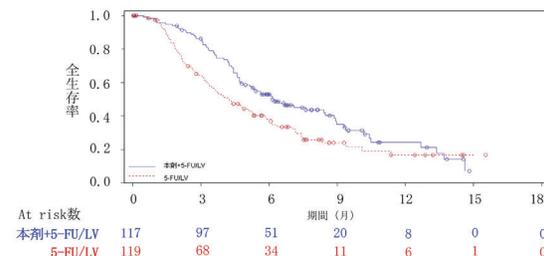


図3 OS（本剤+5-FU/LV群及び5-FU/LV群）

副作用発現頻度（本剤+5-FU/LV群）は91.5%（107/117例）であった。内訳として主な副作用（20%以上）は下痢47.0%（55/117例）、悪心45.3%（53/117例）、嘔吐42.7%（50/117例）、疲労30.8%（36/117例）、食欲減退27.4%（32/117例）及び好中球減少症21.4%（25/117例）であった。

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

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

## 1.8 添付文書（案）

オニバイド®点滴静注 43mg

表5 UGT1A1遺伝子多型と副作用発現率

	UGT1A1*6 又は *28 遺伝子多型の種類	Grade3 以上の好中球減少	Grade3 以上の下痢
331501 試験	UGT1A1*6 又は UGT1A1*28 の遺伝子多型を有しない患者	3/43 例 (7.0%)	8/43 例 (18.6%)
	UGT1A1*6 若しくは UGT1A1*28 のホモ接合体又は UGT1A1*6 及び UGT1A1*28 のヘテロ接合体を有する患者	1/3 例 (33.3%)	0/3 例 (0%)
NAPOLI-1 試験	UGT1A1*28 のホモ接合体を有しない患者	15/110 例 (13.6%)	14/110 例 (12.7%)
	UGT1A1*28 のホモ接合体を有する患者	2/7 例 (28.6%)	1/7 例 (14.3%)

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序<sup>10)</sup>

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

### 18.2 抗腫瘍作用<sup>11,12,13)</sup>

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

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

**一般名：**イリノテカン塩酸塩水和物

(Irinotecan Hydrochloride Hydrate)

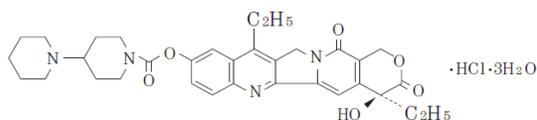
**化学名：**

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

**分子式：**C<sub>33</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>·HCl·3H<sub>2</sub>O

**分子量：**677.18

**構造式：**



**性状：**微黄色～淡黄色の結晶性の粉末である。

**溶解性：**メタノール又は水にやや溶けにくく、エタノールに溶けにくく、ジクロロメタン又はアセトンに極めて溶けにくく、酢酸エチル、トルエン、ヘプタン又はヘキ

サンにほとんど溶けない。

**融点：**250～263℃

## 20. 取扱い上の注意

凍結しないこと。外箱開封後は遮光して保存すること。

## 21. 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。

## 22. 包装

10mL 1バイアル

## 23. 主要文献

- 社内資料：国内第Ⅱ相臨床試験（331501試験）
- 社内資料：海外第Ⅰ相臨床試験（PEP0201試験）
- 社内資料：海外第Ⅰ相臨床試験（PEP0203試験）
- 社内資料：母集団薬物動態解析報告書（2018）
- 社内資料：Human plasma protein binding to nanoliposomal irinotecan
- Mathijssen RHJ, et al. Clin cancer Res. 2001;7(8):2182-94
- Slatter JG, et al. Drug Metab. Dispos. 2000;28(4):423-33
- 社内資料：母集団薬物動態解析報告書（2015）
- 社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験（NAPOLI-1試験）
- Kawato Y, et al. Cancer Res. 1991;51(16):4187-91
- 社内資料：Antitumor activity against ectopic patient-derived pancreatic cancer xenograft models in CB.17 SCID mice
- 社内資料：Antitumor activity against ectopic cell line-derived pancreatic cancer xenograft models in NOD-SCID mice
- Kalra AV, et al. Cancer Res. 2014;74(23):7003-13

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

日本セルヴィエ株式会社

お問い合わせ窓口

〒113-0033 東京都文京区本郷1-28-34 本郷MKビル

TEL 0120-841-002 FAX 03-5842-7116

## 26. 製造販売業者等

製造販売元

日本セルヴィエ株式会社

東京都文京区本郷1-28-34 本郷MKビル

販売提携

株式会社ヤマト本社

東京都港区海岸1-10-30

## 2 効能・効果、用法・用量及び使用上の注意の案並びにその設定根拠

### 2.1 効能・効果（案）、効能・効果に関連する注意（案）及びその設定根拠

#### 2.1.1 効能・効果（案）

がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な膵癌

#### 2.1.2 効能・効果（案）の設定根拠

本剤（BAX2398）の効能・効果（案）は、ゲムシタビン治療後に増悪がみられた成人転移性膵癌患者を対象とした以下の2つの臨床試験成績に基づき設定した。

##### (1) MM-398-07-03-01（NAPOLI-1）試験

NAPOLI-1 試験は非盲検、無作為化、海外第 III 相臨床試験であり、ゲムシタビンをベースとした前治療後に増悪がみられた転移性膵癌患者を対象に、フルオロウラシル（5-FU）及びロイコボリン（LV）併用投与時と比較した本剤と 5-FU 及び LV の併用投与時における有効性及び安全性を検証するために実施された（なお、試験開始時には本剤単独投与と 5-FU/LV 併用投与を比較する 2 群試験であったが、その後、被験薬群として本剤+5-FU/LV 群が追加された）。

NAPOLI-1 試験の主要評価項目は全生存期間（OS）とし、有効性を比較検討した intent-to-treat（ITT）解析集団は、本剤+5-FU/LV 群 117 例及び 5-FU/LV 群 119 例（本剤+5-FU/LV 併用投与群の追加後に 5-FU/LV 群に組入れた患者）とした。

OS の中央値は、本剤+5-FU/LV 群で 6.1 ヶ月 [95%信頼区間（CI）：4.76～8.87]、5-FU/LV 群では 4.2 ヶ月（95% CI：3.29～5.32）であり統計学的有意差が認められ（ $p=0.012$ ）、対応するハザード比は 0.67（95% CI：0.49～0.92）であった。

副次評価項目を解析した結果、無増悪生存期間（PFS：ハザード比 0.56、 $p=0.0001$ ）、治療成功期間（TTF：ハザード比 0.60、 $p=0.0002$ ）、固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン 1.1 版（RECIST v1.1）に基づく確定客観的奏効率（確定 ORR： $p=0.0097$ ）及び未確定客観的奏効率（未確定 ORR： $p<0.0001$ ）並びに CA 19-9 値の反応（ $p=0.0006$ ）について、5-FU/LV 群に比べて本剤+5-FU/LV 群が優れており、主要評価項目である OS の結果を支持していた。

NAPOLI-1 試験の結果より、本剤と 5-FU/LV の 2 週ごとの併用投与はゲムシタビンによる治療後に増悪した転移性膵癌患者に有効であることが示された。

##### (2) 331501 試験

331501 試験は非盲検、無作為化、国内第 II 相臨床試験であり、海外で実施された NAPOLI-1 試験で用いた本剤+5-FU/LV 併用投与により確認された有効性及び安全性が、ゲムシタビンをベースとした前治療後に増悪又は再発した転移性膵癌を有する日本人患者での本剤+5-FU/LV

併用投与においても同様に示されるかどうかを、5-FU//LV 併用投与と比較して検証するために実施された。

331501 試験の主要評価項目は PFS とし、有効性を比較検討した ITT 解析集団（パート 2）は、本剤+5-FU//LV 群 40 例、5-FU//LV 群 39 例とした。

PFS の中央値は、独立中央判定委員会の評価では、本剤+5-FU//LV 群で 1.7 ヶ月（95% CI : 1.48~3.61）、5-FU//LV 群で 1.6 ヶ月（95% CI : 1.41~1.64）であった。両群間に統計学的な有意差はみられず（ $p=0.376$ ）、対応するハザード比は 0.79（95% CI: 0.468~1.324）であったが、Kaplan-Meier 曲線では全体的に本剤+5-FU//LV 群で PFS が延長する傾向が認められた。治験担当医師の評価では、本剤+5-FU//LV 群で 2.7 ヶ月（95% CI : 1.51~5.03）、5-FU//LV 群では 1.5 ヶ月（95% CI : 1.41~1.64）であり、対応するハザード比は 0.60（95% CI : 0.366~0.975）と、本剤+5-FU//LV 群で PFS が延長する傾向が認められた（ $p=0.039$ ）。なお、この結果は NAPOLI-1 試験で実施した治験担当医師の評価に基づく PFS の中央値の結果 [本剤+5-FU/LV 群 : 3.1 ヶ月、5-FU/LV 群 : 1.5 ヶ月、ハザード比 0.56（95% CI : 0.41~0.75）] と同様であった。

331501 試験の結果より、ゲムシタビン治療後に増悪した転移性膵癌を有する日本人患者において、本剤+5-FU//LV 併用投与による臨床的ベネフィットが期待できると考えられた。

本剤に係るこれら 2 つの臨床試験ではゲムシタビンを含む前治療が選択基準として設定されていたことから、全例でゲムシタビンによる治療後に本剤の投与が行われた。NAPOLI-1 試験ではフッ化ピリミジン系薬剤である 5-FU による治療後に組み入れられた本剤+5-FU/LV 群 50 例及び 5-FU/LV 群 52 例において、OS は本剤+5-FU/LV 群で 6.44 ヶ月、5-FU/LV 群で 3.22 ヶ月 [ $p=0.0102$ 、ハザード比 0.520（95%CI : 0.314~0.856）] と本剤+5-FU/LV 群で有意に延長していた。本試験成績等を踏まえ、海外 NCCN ガイドラインにおいては、局所進行/転移例に対する二次治療として、ゲムシタビンベースの治療歴のある患者のみならず、フッ化ピリミジン系ベースの治療歴のある患者（イリノテカンによる治療歴がない場合のみ）に対しても、本剤を含む治療が推奨されている（NCCN ver.3 2019）。

一方で、これら 2 つの臨床試験では遠隔転移が確認された膵癌が選択基準として設定されていたため、切除不能局所進行膵癌例はなかったものの、切除不能局所進行膵癌は、治療後早期から遠隔転移を生じる割合が高い（膵癌診療ガイドライン 2019 年版）。国内外の診療ガイドラインにおいて、切除不能な局所進行膵癌患者に対する二次治療と遠隔転移膵癌患者に対する二次治療は同一である（膵癌診療ガイドライン 2019、NCCN ver.3 2019）。よって、切除不能局所進行膵癌に係る医学的背景、また、国内外両方において、局所進行膵癌に対する治療体系が遠隔転移膵癌に対するそれと比べ大きく異なることを踏まえ、局所進行膵癌患者に対しても、本剤は推奨されたと考えた。

以上を踏まえると、「ゲムシタビンによる」及び「転移性」に限定する必要はなく、他の化学療法治療歴及び局所進行型を含む形で、それぞれ「がん化学療法」及び「膵癌」等の表記が適切と考えられ、また「切除不能膵癌」が局所進行型と遠隔転移型に分類されるという前提を踏まえる

と、「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な膵癌」等が、本剤に係る効能・効果として適切と考えた。

以上を踏まえ、同様な患者集団を対象とした2つの臨床試験で良好な結果が示されたこと、並びに上述の考察等を踏まえ、申請者は、本剤の効能・効果（案）を「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な膵癌」と設定した。

### 2.1.3 効能・効果に関連する注意（案）

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

注) イリノテカンの活性代謝物（SN-38）の主な代謝酵素。

5.2 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。

5.3 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

### 2.1.4 効能・効果に関連する注意（案）の設定根拠

5.1 イリノテカン塩酸塩水和物製剤（以下、イリノテカン製剤）の添付文書に基づき設定した。

5.2 未治療の膵癌患者を対象とした本剤の有効性及び安全性を検証した臨床試験は実施していないことから設定した。

5.3 膵癌患者に対する術後補助療法としての本剤投与を支持する報告等はなく、NAPOLI-1試験及び331501試験に組み入れられた患者は、American Joint Committee on CancerのTNMステージ分類で遠隔転移が確認されており、切除可能例ではなかった。このように膵癌に対する本剤の臨床試験成績は上述の症例に限られているため、術後補助療法としての本剤の投与は推奨されないことから、当該注意事項を設定した。

## 2.2 用法・用量（案）、用法・用量に関連する注意（案）及びその設定根拠

### 2.2.1 用法・用量（案）

フルオロウラシル及びレボホリナートとの併用において、通常、成人にはイリノテカンとして1回70mg/m<sup>2</sup>（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。

## 2.2.2 用法・用量（案）の設定根拠

本剤の用法・用量（案）は、ゲムシタビン治療後に増悪した転移性膵癌を対象として実施した以下の2つの臨床試験におけるPK、有効性及び安全性の結果に基づき設定した。

### (1) NAPOLI-1 試験

NAPOLI-1 試験では、海外第I相臨床試験（PEP0203 試験）で固形癌患者を対象に決定した5-FU/LV 併用下での本剤の最大耐量（MTD）に基づき、本剤+5-FU/LV 群における本剤の1回投与量を70 mg/m<sup>2</sup>とした。これら PEP0203 試験の試験結果に基づき、NAPOLI-1 試験では有効性及び安全性を比較検討するための2投与群の用法・用量を以下のとおり設定した。

- 本剤+5-FU/LV 群

本剤70 mg/m<sup>2</sup>を90分間かけて点滴静注し、次にLV400 mg/m<sup>2</sup>を30分間かけて点滴静注し、続いて5-FU2400 mg/m<sup>2</sup>を46時間かけて持続点滴静注した。これを2週間ごとに行った。

- 5-FU/LV 群

6週間を1サイクルとして4週間にわたり、週1回（各サイクルのDay1、8、15及び22）、LV200 mg/m<sup>2</sup>を30分間かけて点滴静注し、続いて5-FU2000 mg/m<sup>2</sup>を24時間かけて持続点滴静注し、その後2週間の休薬期間を設けた。

本項2.1.2(1)のとおり、両投与群の有効性を解析した結果、主要評価項目であるOS及び副次評価項目であるPFS、TTF、ORR及びCA19-9値の反応において、本剤+5-FU/LV群は5-FU/LV群に比べて統計学的に有意な改善が認められた。

また、安全性解析対象集団における本剤+5-FU/LV群117例の安全性を解析した結果、副作用発現割合は91.5%（107/117例）であった。主な副作用は、下痢47.0%（55/117例）、悪心45.3%（53/117例）、嘔吐42.7%（50/117例）、疲労30.8%（36/117例）、食欲減退27.4%

（32/117例）及び好中球減少症21.4%（25/117例）で、安全性プロファイルはイリノテカン塩酸塩水和物製剤及び5-FUの安全性プロファイルと類似していた。

NAPOLI-1 試験の結果より、ゲムシタビンをベースとした前治療後に増悪がみられた転移性膵癌患者において、2週ごとに投与する本剤と5-FU/LVの併用投与レジメンは、管理可能な安全性プロファイルを有することが示された。

### (2) 331501 試験

331501 試験では、NAPOLI-1 試験で用いた本剤+5-FU/LV 併用投与により確認されたPK、有効性及び安全性が日本人患者でも同様に示されるか検証するため、本剤+5-FU/LV 群の本剤1回投与量を70 mg/m<sup>2</sup>と設定した。

331501 試験では、国内の医療実態を考慮した上で、併用する薬剤をNAPOLI-1 試験で用いた5-FU/LV 併用投与から5-FU/LV 併用投与に変更し、有効性及び安全性を比較検討するための2投与群の用法・用量を以下のとおり設定した。

- 本剤+5-FU/l-LV 群

本剤 70 mg/m<sup>2</sup> を 90 分間かけて点滴静注し、次に l-LV 200 mg/m<sup>2</sup> を 2 時間かけて点滴静注し、続いて 5-FU 2400 mg/m<sup>2</sup> を 46 時間かけて持続点滴静注した。これを 2 週間ごとに行った。

- 5-FU/l-LV 群

l-LV 200 mg/m<sup>2</sup> を 2 時間かけて点滴静注し、続いて 5-FU 2400 mg/m<sup>2</sup> を 46 時間かけて持続点滴静注した。これを 2 週間ごとに行った。

本項 2.1.2 (2) のとおり、両投与群の有効性を解析した結果、主要評価項目である PFS において、5-FU/l-LV 群に比べて本剤+5-FU/l-LV 群で PFS が延長することが示された。

また、安全性解析対象集団における本剤+5-FU/l-LV 群 46 例の安全性を解析した結果、副作用発現割合は 100% (46/46 例) であった。主な副作用は、悪心 78.3% (36/46 例)、好中球数減少 63.0% (29/46 例)、食欲減退及び白血球数減少が各 60.9% (28/46 例) 並びに下痢 56.5% (26/46 例) であった。

331501 試験の結果より、ゲムシタピンをベースとした前治療後に増悪又は再発した転移性膵癌を有する日本人患者において 2 週ごとに投与する本剤と 5-FU/l-LV の併用投与レジメンは、管理可能な安全性プロファイルを示すことが示された。

さらに、母集団 PK 解析の結果から、5-FU/l-LV 併用下で本剤 70 mg/m<sup>2</sup> を投与したときの日本人患者における PK プロファイルは、NAPOLI-1 試験と類似した傾向を示した。よって、本剤+5-FU/l-LV 併用投与の PK、有効性及び安全性プロファイルは、いずれも NAPOLI-1 試験と同様であったと考えられる。

以上のように、同様な患者集団を対象とした 2 つの臨床試験で良好かつ同様な結果が示されたことから、申請者は本剤の用法・用量（案）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 70mg/m<sup>2</sup>（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。」と設定した。

### 2.2.3 用法・用量に関連する注意（案）

- 7.1 本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。
- 7.2 UGT1A1\*6 若しくは UGT1A1\*28 のホモ接合体を有する患者、又は UGT1A1\*6 及び UGT1A1\*28 のヘテロ接合体を有する患者では、イリノテカンとして 1 回 50mg/m<sup>2</sup> を開始用量とする。なお、忍容性が認められる場合には、イリノテカンとして 1 回 70mg/m<sup>2</sup> に増量することができる。
- 7.3 本剤投与により副作用が発現した場合には、下記の基準を参考に、本剤及びフルオロウラシルの減量等を考慮すること。

#### 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 <sup>注1)</sup>
----	-------------------

1.8 添付文書（案）  
オニバイド®点滴静注 43mg

好中球数	1,500/mm <sup>3</sup> 以上
発熱性好中球減少症	好中球数 1,500/mm <sup>3</sup> 以上かつ 感染症から回復していること
血小板数	100,000/mm <sup>3</sup> 以上
下痢	Grade 1 又はベースライン
その他の副作用 <sup>注2)</sup>	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 <sup>注1)</sup>	減量方法 <sup>注2)</sup>
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 <sup>注3)</sup>	本剤を1段階減量する
その他 <sup>注4)</sup>	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	70mg/m <sup>2</sup>	50mg/m <sup>2</sup>
1段階減量	50mg/m <sup>2</sup>	43mg/m <sup>2</sup>	1,800mg/m <sup>2</sup>
2段階減量	43mg/m <sup>2</sup>	35mg/m <sup>2</sup>	1,350mg/m <sup>2</sup>
3段階減量	中止	中止	中止

2.2.4 用法・用量に関連する注意（案）の設定根拠

7.1 NAPOLI-1 試験の結果、本剤単独群（1回 100 mg/m<sup>2</sup>、3週ごと投与）では、5-FU/LV 群に比べて統計学的に有意に優れた有効性はみられず、また、本剤+5-FU/LV 群に比べて忍容性が低かったことに基づき設定した。

7.2 331501 試験及び NAPOLI-1 試験の試験方法を参考とし、CCDS、米国添付文書及び欧州添付文書に基づき設定した。イリノテカンの活性代謝物である SN-38 は、UDP-グルクロン酸転移酵素 1A1 (UGT1A1) によりグルクロン酸抱合される。SN-38 は、抗腫瘍効果を有する一方、正常細胞に対してイリノテカン製剤と直接関連のある毒性を示す原因の 1 つとなっている。

UGT1A1\*28 対立遺伝子のホモ接合体を有する患者及び血清総ビリルビン値上昇が認められている患者 [Gilbert (ジルベール) 症候群の患者] では、標準用量のイリノテカン製剤を投与した場合に、毒性のリスクが増大する可能性があるとの報告がある (Pfizer, 2014)。

7.3 331501 試験及び NAPOLI-1 試験の試験方法に基づき設定した。当該 2 試験の結果、当該「投与可能条件」、「投与再開時の減量基準」及び「減量時の投与量」により、本剤+5-FU/LV 併用投与は安全性上、管理可能と評価した。

### 2.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
1. 警告 1.1 従来のイリノテカン塩酸塩水和物製剤の代替として本剤を投与しないこと。	CCDS、米国添付文書及び欧州添付文書に基づき設定した。
1.2 本剤の投与にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。	類薬の添付文書を参考に、安全性を確保するために必要な事項と判断し、設定した。
1.3 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。	CCDS、米国添付文書及び欧州添付文書に基づき設定した。
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	イリノテカン塩酸塩水和物製剤の添付文書、本剤の CCDS、米国添付文書及び欧州添付文書に基づき設定した。
2.2 骨髄機能抑制のある患者 骨髄機能抑制が増悪して重症感染症等を併発し、致命的となることがある。	
2.3 感染症を合併している患者 感染症が増悪し、致命的となることがある。	
2.4 重度の下痢のある患者 下痢が増悪して脱水、電解質異常、循環不全を起こし、致命的となることがある。	

1.8 添付文書（案）

オニバイド®点滴静注 43mg

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>2.5 腸管麻痺、腸閉塞のある患者 腸管からの排泄が遅れ、重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。</p>	
<p>2.6 間質性肺疾患又は肺線維症の患者 症状が増悪し、致命的となることがある。</p>	
<p>2.7 多量の腹水、胸水のある患者 重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。</p>	
<p>2.8 黄疸のある患者 重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。</p>	
<p>2.9 アタザナビル硫酸塩を投与中の患者</p>	
<p><b>8. 重要な基本的注意</b> 8.1 本剤はイリノテカン塩酸塩水和物をリポソームに封入した製剤であることから、本剤の有効性、安全性、薬物動態等は従来のイリノテカン塩酸塩水和物製剤と異なる。本剤を従来のイリノテカン塩酸塩水和物製剤の代替として使用しないこと。また、本剤を従来のイリノテカン塩酸塩水和物製剤と同様の用法・用量で投与しないこと。</p>	<p>CCDS、米国添付文書及び欧州添付文書に基づき設定した。</p>
<p>8.2 骨髄機能抑制、重度の下痢等の重篤な副作用があらわれることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。投与後2週間は特に頻回に末梢血液検査を行うなど、極めて注意深く観察すること。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあられ、遷延することがあるので、投与は慎重に行うこと。</p>	<p>イリノテカン塩酸塩水和物製剤の添付文書、本剤のCCDS、米国添付文書及び欧州添付文書に基づき設定した。</p>
<p>8.3 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認、及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。</p>	<p>イリノテカン塩酸塩水和物製剤の添付文書、本剤のCCDS、米国添付文書及び欧州添付文書に基づき設定した。</p>
<p><b>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</b> 9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 グルクロン酸抱合異常の患者 Gilbert 症候群のようなグルクロン酸抱合異常の患者においては、本剤の代謝が遅延することにより骨髄機能抑制等の重篤な副作用が発現する可能性が高いため、十分注意すること。</p>	<p>イリノテカン塩酸塩水和物製剤の添付文書、本剤のCCDS及び欧州添付文書に基づき設定した。</p>
<p>9.1.2 UGT1A1*6 若しくは UGT1A1*28 のホモ接合体を有する患者、又は UGT1A1*6 及び UGT1A1*28 のヘテロ接合体を有する患者 本剤の活性代謝物（SN-38）の主な代謝酵素である UDP-グルクロン酸転移酵素 1A1（UGT1A1）による SN-38 の代謝が減少することにより、重篤な副作用（特に好中球減少）が発現する可能性が高いため、十分注意すること。</p>	<p>イリノテカン塩酸塩水和物製剤の添付文書、本剤のCCDS、米国添付文書及び欧州添付文書に基づき設定した。</p>

1.8 添付文書（案）

オニバイド®点滴静注 43mg

使用上の注意（案）	設定根拠
<p><b>9.2 腎機能障害患者</b> 腎障害が悪化及び副作用が強く発現するおそれがある。クレアチニンクリアランスが 30mL/min 未満の重度の腎機能障害患者は臨床試験では除外されている。</p>	<p>イリノテカン塩酸塩水和物製剤の添付文書、本剤の CCDS、米国添付文書及び欧州添付文書に基づき設定した。</p>
<p><b>9.3 肝機能障害患者</b> 肝障害が悪化及び副作用が強く発現するおそれがある。血清総ビリルビン値が基準範囲上限値を超える患者、AST 値及び ALT 値が基準範囲上限値の 2.5 倍を超える（肝転移がある場合は基準範囲上限値の 5 倍を超える）患者は臨床試験では除外されている。</p>	<p>イリノテカン塩酸塩水和物製剤の添付文書、本剤の CCDS 及び欧州添付文書に基づき設定した。</p>
<p><b>9.4 生殖能を有する者</b> 9.4.1 性腺に対する影響を考慮すること。</p>	<p>CCDS、米国添付文書及び欧州添付文書に基づき設定した。</p>
<p>9.4.2 妊娠可能な女性患者には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。</p>	<p>CCDS、米国添付文書及び欧州添付文書に基づき設定した。</p>
<p>9.4.3 パートナーが妊娠する可能性のある男性患者には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。</p>	<p>CCDS、米国添付文書及び欧州添付文書に基づき設定した。</p>
<p><b>9.5 妊婦</b> 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。イリノテカン塩酸塩水和物の動物実験（ラット・ウサギ）で催奇形性作用が報告されている。</p>	<p>イリノテカン塩酸塩水和物製剤の添付文書、本剤の CCDS、米国添付文書及び欧州添付文書に基づき設定した。</p>
<p><b>9.6 授乳婦</b> 授乳しないことが望ましい。イリノテカン塩酸塩水和物の動物実験（ラット）で乳汁移行が報告されている。</p>	<p>イリノテカン塩酸塩水和物製剤の添付文書、本剤の CCDS、米国添付文書及び欧州添付文書に基づき設定した。</p>
<p><b>9.7 小児等</b> 小児を対象とした臨床試験は実施していない。</p>	<p>本剤は小児等を対象とした臨床試験は実施していないため、設定した。</p>

1.8 添付文書（案）

オニバイド®点滴静注 43mg

使用上の注意（案）			設定根拠																					
<p><b>10. 相互作用</b>                      イリノテカン は、主にカルボキシルエステラーゼにより活性代謝物（SN-38）に変換されるが、CYP3A4により一部無毒化される。イリノテカンの活性代謝物（SN-38）は、主に肝のUDP-グルクロン酸転移酵素 1A1（UGT1A1）によりグルクロン酸抱合体（SN-38G）となる。</p> <p><b>10.1 併用禁忌（併用しないこと）</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アタザナビル硫酸塩 (レイアタツ)</td> <td>骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。</td> <td>UGT1A1阻害作用のあるアタザナビル硫酸塩との併用により、イリノテカンの代謝が遅延することが考えられる。</td> </tr> </tbody> </table>			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	アタザナビル硫酸塩 (レイアタツ)	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。	UGT1A1阻害作用のあるアタザナビル硫酸塩との併用により、イリノテカンの代謝が遅延することが考えられる。	<p>イリノテカン塩酸塩水和物製剤の添付文書に基づき設定した。</p>															
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																						
アタザナビル硫酸塩 (レイアタツ)	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。	UGT1A1阻害作用のあるアタザナビル硫酸塩との併用により、イリノテカンの代謝が遅延することが考えられる。																						
<p><b>10.2 併用注意（併用に注意すること）</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射</td> <td>骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する。</td> <td>併用により殺細胞作用が増強される。</td> </tr> <tr> <td>末梢性筋弛緩剤 スキサメサトニウム塩化物、ベクロニウム臭化物、ロクロニウム臭化物等</td> <td>末梢性筋弛緩剤の作用が減弱するおそれがある。</td> <td>イリノテカン塩酸塩水和物の動物実験で筋収縮増強作用が認められている。</td> </tr> <tr> <td>CYP3A 阻害剤 イトラコナゾール、クラリスロマイシン、リトナビル等 グレープフルーツジュース</td> <td>骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する。</td> <td>CYP3A を阻害する左記薬剤等との併用により、CYP3A4による無毒化が阻害されるため、カルボキシルエステラーゼによる SN-38 の生成がその分増加し、SN-38 の血中濃度が上昇する可能性がある。</td> </tr> <tr> <td>CYP3A 誘導剤 カルバマゼピン、フェノバルビタール、リファンピシン等 セイヨウオトギリソウ（St. Johns Wort：セント・ジョーンズ・ワート）含有食品</td> <td>作用が減弱するおそれがある。本剤投与期間中は左記薬剤・食品との併用を避けることが望ましい。</td> <td>CYP3A を誘導する左記薬剤等との併用により、CYP3A4による無毒化が促進されるため、カルボキシルエステラーゼによる SN-38 の生成がその分減少し、SN-38 の血中濃度が低下する可能性がある。</td> </tr> <tr> <td>ソラフェニブトシル酸塩 レゴラフェニブ水和物</td> <td>骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する。</td> <td>UGT1A1 阻害作用のある左記薬剤との併用により、イリノテカン及び SN-38 の血中濃度が上昇する可能性がある。</td> </tr> <tr> <td>ラパチニブトシル酸塩水和物</td> <td>骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する</td> <td>機序は不明だが、ラパチニブトシル酸塩水和物との併用により、SN-38 の血中濃度が上昇する可能性がある。</td> </tr> </tbody> </table>			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する。	併用により殺細胞作用が増強される。	末梢性筋弛緩剤 スキサメサトニウム塩化物、ベクロニウム臭化物、ロクロニウム臭化物等	末梢性筋弛緩剤の作用が減弱するおそれがある。	イリノテカン塩酸塩水和物の動物実験で筋収縮増強作用が認められている。	CYP3A 阻害剤 イトラコナゾール、クラリスロマイシン、リトナビル等 グレープフルーツジュース	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する。	CYP3A を阻害する左記薬剤等との併用により、CYP3A4による無毒化が阻害されるため、カルボキシルエステラーゼによる SN-38 の生成がその分増加し、SN-38 の血中濃度が上昇する可能性がある。	CYP3A 誘導剤 カルバマゼピン、フェノバルビタール、リファンピシン等 セイヨウオトギリソウ（St. Johns Wort：セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	作用が減弱するおそれがある。本剤投与期間中は左記薬剤・食品との併用を避けることが望ましい。	CYP3A を誘導する左記薬剤等との併用により、CYP3A4による無毒化が促進されるため、カルボキシルエステラーゼによる SN-38 の生成がその分減少し、SN-38 の血中濃度が低下する可能性がある。	ソラフェニブトシル酸塩 レゴラフェニブ水和物	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する。	UGT1A1 阻害作用のある左記薬剤との併用により、イリノテカン及び SN-38 の血中濃度が上昇する可能性がある。	ラパチニブトシル酸塩水和物	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する	機序は不明だが、ラパチニブトシル酸塩水和物との併用により、SN-38 の血中濃度が上昇する可能性がある。	<p>イリノテカン塩酸塩水和物製剤の添付文書、本剤の CCDS、米国添付文書及び欧州添付文書に基づき設定した。</p>
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																						
他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する。	併用により殺細胞作用が増強される。																						
末梢性筋弛緩剤 スキサメサトニウム塩化物、ベクロニウム臭化物、ロクロニウム臭化物等	末梢性筋弛緩剤の作用が減弱するおそれがある。	イリノテカン塩酸塩水和物の動物実験で筋収縮増強作用が認められている。																						
CYP3A 阻害剤 イトラコナゾール、クラリスロマイシン、リトナビル等 グレープフルーツジュース	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する。	CYP3A を阻害する左記薬剤等との併用により、CYP3A4による無毒化が阻害されるため、カルボキシルエステラーゼによる SN-38 の生成がその分増加し、SN-38 の血中濃度が上昇する可能性がある。																						
CYP3A 誘導剤 カルバマゼピン、フェノバルビタール、リファンピシン等 セイヨウオトギリソウ（St. Johns Wort：セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	作用が減弱するおそれがある。本剤投与期間中は左記薬剤・食品との併用を避けることが望ましい。	CYP3A を誘導する左記薬剤等との併用により、CYP3A4による無毒化が促進されるため、カルボキシルエステラーゼによる SN-38 の生成がその分減少し、SN-38 の血中濃度が低下する可能性がある。																						
ソラフェニブトシル酸塩 レゴラフェニブ水和物	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する。	UGT1A1 阻害作用のある左記薬剤との併用により、イリノテカン及び SN-38 の血中濃度が上昇する可能性がある。																						
ラパチニブトシル酸塩水和物	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する	機序は不明だが、ラパチニブトシル酸塩水和物との併用により、SN-38 の血中濃度が上昇する可能性がある。																						

使用上の注意（案）	設定根拠
<p><b>11. 副作用</b> 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p><b>11.1 重大な副作用</b></p> <p><b>11.1.1 骨髄機能抑制</b> 好中球減少（44.8%）、白血球減少（35.0%）、貧血（17.8%）、血小板減少（9.2%）、発熱性好中球減少症（2.5%）、無顆粒球症（0.6%）、汎血球減少症（0.6%）等があらわれることがある。</p> <p><b>11.1.2 下痢（49.7%）</b> 重度の下痢の持続により、脱水、電解質異常及びショック（循環不全）等をきたすことがあり、特に重篤な白血球・好中球減少を伴った場合には、致命的な経過をたどることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、ロペラミド塩酸塩等の止瀉剤の投与等の適切な処置を行うこと。なお、本剤による重度の下痢として以下の2つの機序が考えられている。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・早発型：本剤投与中あるいは投与直後に発現する。コリン作動性と考えられ、高度である場合もあるが多くは一過性であり、副交感神経遮断剤の投与により緩和することがある。</li> <li>・遅発型：本剤投与後24時間以降に発現する。主に本剤の活性代謝物（SN-38）による腸管粘膜傷害に基づくものと考えられ、持続することがある。</li> </ul> <p><b>11.1.3 感染症（10.4%）</b> 敗血症（1.8%）、肺炎（0.6%）等の感染症があらわれることがある。</p> <p><b>11.1.4 肝機能障害（11.0%）、黄疸（頻度不明）</b></p> <p><b>11.1.5 Infusion reaction（4.9%）</b> アナフィラキシー、発疹、蕁麻疹、過敏症等を含む infusion reaction があらわれることがある。</p> <p><b>11.1.6 血栓塞栓症（1.2%）</b></p> <p><b>11.1.7 腸炎（1.2%）、腸閉塞（0.6%）、消化管出血（頻度不明）</b></p> <p><b>11.1.8 播種性血管内凝固（頻度不明）</b></p> <p><b>11.1.9 間質性肺疾患（頻度不明）</b></p> <p><b>11.1.10 急性腎障害（1.8%）</b></p> <p><b>11.1.11 心筋梗塞・狭心症（頻度不明）</b></p> <p><b>11.1.12 心室性期外収縮（頻度不明）</b></p>	<p>国内第Ⅱ相試験である331501試験及び海外第Ⅲ相試験であるNAPOLI-1試験で報告された副作用に基づき記載した。発現時の対応は、331501試験の試験方法に基づき設定した。</p>

1.8 添付文書（案）  
オニバイド®点滴静注 43mg

使用上の注意（案）				設定根拠
<b>11.2 その他の副作用</b>				国内第 II 相試験である 331501 試験及び海外第 III 相試験である NAPOLI-1 試験で報告された副作用に基づき設定した。
種類	副作用発現頻度			
	50%以上	5～50%未満	5%未満	
心臓障害			頻脈、心電図 QT 延長	
耳および迷路障害			回転性めまい	
眼障害			眼脂、眼刺激	
胃腸障害	悪心	嘔吐、口内炎、便秘、腹痛	口内乾燥、腹部膨満、胃食道逆流性疾患、膵炎、腹部不快感、消化不良、白色便、痔核、脂肪便、地図状舌	
一般・全身障害および投与部位の状態		無力症、発熱	悪寒、末梢性浮腫、易刺激性	
代謝および栄養障害		食欲減退、低カリウム血症	脱水、低マグネシウム血症、低ナトリウム血症、高血糖、低クロール血症、低リン酸血症、高ナトリウム血症、低タンパク血症	
筋骨格系および結合組織障害			筋肉痛、関節痛、筋痙縮、筋力低下、筋骨格硬直	
神経系障害		味覚異常	浮動性めまい、末梢性ニューロパチー、頭痛、灼熱感、異常感覚、傾眠	
精神障害			不安、うつ病、不眠症	
腎および尿路障害			頻尿	
呼吸器、胸郭および縦隔障害			しゃっくり、呼吸困難、発生障害、鼻出血	
皮膚および皮下組織障害		脱毛症	皮膚色素過剰、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚乾燥、爪の異常、多汗症、紅斑、光線過敏性反応	
血管障害			ほてり、静脈炎、高血圧、低血圧	
その他		体重減少	C-反応性蛋白増加	
<b>14. 適用上の注意</b>				イリノテカン塩酸塩水和物製剤の添付文書、本剤の CCDS 及び欧州添付文書に基づき設定した。
<b>14.1 薬剤調製時の注意</b>				
14.1.1 本剤は細胞毒性を有するため、取り扱う際には手袋、ゴーグル及び防護服を着用することが望ましい。薬液が皮膚に付着した場合は直ちに石鹸及び流水でよく洗い流すこと。薬液が粘膜に付着した場合は、流水でよく洗い流すこと。				

1.8 添付文書（案）

オニバイド®点滴静注 43mg

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>14.1.2 無菌的にバイアルから本剤の必要量を採取し、500mLの生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で希釈し、穏やかに反転させて混和する。</p>	<p>CCDS、米国添付文書及び欧州添付文書に基づき設定した。</p>
<p>14.1.3 本剤は、混和後速やかに投与すること。やむをえず保存する場合は、遮光した上で、室温で保存する場合には6時間以内、2～8℃（凍結させないこと）で保存する場合には24時間以内に投与すること。また、未使用残液は廃棄すること。</p>	<p>CCDS及び欧州添付文書に基づき設定した。</p>
<p><b>14.2 薬剤投与時の注意</b>            静脈内投与に際し、投与部位の炎症の徴候をモニタリングし、薬液が血管外に漏れないように慎重に投与すること。薬液が血管外に漏れた場合は、生理食塩液や滅菌水で洗い流し、患部を氷で冷やすこと。</p>	<p>CCDS及び欧州添付文書に基づき設定した。</p>
<p><b>15. その他の注意</b>  <b>15.2 非臨床試験に基づく情報</b>            15.2.1 イヌを用いた反復投与毒性試験において、雌雄生殖器の萎縮が認められている。</p>	<p>本剤の非臨床試験結果に基づき設定した。</p>
<p>15.2.2 イリノテカン塩酸塩水和物は、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウス骨髄細胞を用いた小核試験において、遺伝毒性が報告されている。</p>	<p>イリノテカン塩酸塩水和物製剤の添付文書に基づき設定した。</p>

### 3 参考文献

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology, Pancreatic Adenocarcinoma Version 3. 2019

膵癌診療ガイドライン 2019 年版

Pfizer. (2014). Camptosar US Prescribing Information. Retrieved from  
[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/020571s048lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/020571s048lbl.pdf)

# オニバイド<sup>®</sup>点滴静注 43mg

## 第1部（モジュール1）

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

日本セルヴィエ株式会社

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	(4S)-4,11-Diethyl-4-hydroxy-3,14-dioxo-3,4,12,14-tetrahydro-1H-pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoline-9-yl [1,4'-bipiperidine]-1'-carboxylate monohydrochloride trihydrate (別名：イリノテカン塩酸塩水和物)		
構造式			
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 70mg/m <sup>2</sup> (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。		
劇薬等の指定			
市販名及び有効成分・分量	原体：イリノテカン塩酸塩水和物 製剤：オニバイド®点滴静注 43mg 1バイアル (10 mL) 中イリノテカン塩酸塩水和物を 50 mg (イリノテカンとして 43 mg) 含有する。		
毒性	単回投与毒性		
	動物種	投与経路	概略の致死量 <sup>b</sup>
	ラット	静脈内 <sup>a</sup>	960 mg/kg
			主な所見
			死亡、消化管作用 (水様便・粘液便等)、皮膚ツルゴール低下、活動性低下、衰弱、体重減少、眼瞼下垂、被毛粗剛、身づくろい消失、摂餌量減少、総白血球数減少、胸腺の萎縮、脾臓の隆起・蒼白化、副腎・腎臓・膵臓・消化管の変色
	イヌ	静脈内 <sup>a</sup>	65 mg/kg
			死亡、活動性低下、軟便・液状便、消化管刺激所見、嗜眠、足蹠浮腫、振戦、流涎過多、舌なめずり、嘔吐、体重減少、摂餌量減少、消化管粘膜の限局性暗色化・斑状形成、脾臓・胸腺の萎縮、腸間膜リンパ節の退色、膵リンパ節の斑状形成
	<sup>a</sup> : 90分間点滴静注 <sup>b</sup> : 各用量はイリノテカン塩酸塩水和物として表記		

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ  
 オニバイド®点滴静注 43mg

毒性 (続き)	反復投与毒性					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 <sup>d</sup> (mg/kg)	無毒性量 <sup>d</sup> (mg/kg)	主な所見
	ラット	4週間 <sup>b</sup>	静脈内 <sup>a</sup>	65、 130、 260 mg/kg	< 65 mg/kg	死亡、体重増加抑制、摂餌量低下、血小板数増加、赤血球数・ヘモグロビン濃度減少、白血球数減少、活性化部分トロンボプラスチン時間低下、胸腺・肝臓・脾臓・前立腺重量の減少、前立腺・精囊の萎縮、組織の空胞化・組織球症、骨髓低細胞性、腎髄質尿管肥大、胸腺萎縮
	ラット	18週間 <sup>c</sup>	静脈内 <sup>a</sup>	30、75、 190 mg/kg	30 mg/kg	歯の切断、体重減少、摂餌量減少、脾臓の重量増加、大腿骨・胸骨骨髓の造血細胞の低細胞性、肝臓の実質性多発性変性・壊死、脾臓の髓外造血亢進、肝臓の腫大・泡沫状の類洞表層細胞
	イヌ	4週間 <sup>b</sup>	静脈内 <sup>a</sup>	4、8、 16 mg/kg	8 mg/kg	死亡、消化管出血、粘膜萎縮、腸管上皮壊死、胃単細胞壊死、骨髓低細胞性、体重減少、摂餌量減少、白血球減少症、前立腺・精巢・胸腺・子宮重量の減少、パイエル板萎縮、脾臓・肝臓の髓外造血
イヌ	18週間 <sup>c</sup>	静脈内 <sup>a</sup>	9、15、 21、 36 mg/kg	9 mg/kg	死亡、活動性低下、体重減少、円背位、毛細血管再充満遅延、皮膚ツルゴール低下、労作呼吸、暗色軟便、横臥位、盲腸・結腸・直腸粘膜に暗色領域・退色、胸腺の萎縮、削瘦、摂餌量減少、血小板数・総白血球数・網状赤血球率・赤血球数、脾臓・胸腺・精巢・前立腺・卵巣・子宮重量の減少、リンパ組織のリンパ球萎縮・壊死、脾臓の泡沫状組織球、小腸粘膜絨毛萎縮、肝臓・脾臓の髓外造血、子宮萎縮	

<sup>a</sup> : 90分間点滴静注  
<sup>b</sup> : 週1回投与  
<sup>c</sup> : 6サイクル (1サイクル: 単回投与して3週間の回復期間)  
<sup>d</sup> : 各用量はイリノテカン塩酸塩水和物として表記

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ  
 オニバイド®点滴静注 43mg

副作用	国内第 II 相臨床試験 (331501 試験) のデータ		等
	副作用 (臨床検査値異常変動を含む) 発現率 : 100% (46/46 例)		
	副作用の種類	例数	
	悪心	36 (78.3%)	
	好中球数減少	29 (63.0%)	
	食欲減退	28 (60.9%)	
	白血球数減少	28 (60.9%)	
	下痢	26 (56.5%)	
	倦怠感	12 (26.1%)	
	嘔吐	11 (23.9%)	
疲労	11 (23.9%)		
会社	日本セルヴィエ株式会社	製剤 : 輸入	

# オニバイド<sup>®</sup>点滴静注 43mg

## 第1部（モジュール1）

### 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

#### 1.12 添付資料一覧

日本セルヴィエ株式会社

## 目次

第3部（モジュール3）：品質に関する文書 添付資料一覧 .....	3
第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧 .....	13
第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧 .....	26

第3部（モジュール3）：品質に関する文書 添付資料一覧

添付資料 番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/ 参考
3.2	データ又は報告書						
3.2.S	原薬（イリノテカン塩酸塩水和物, ██████████）						
3.2.S.1	一般情報（イリノテカン塩酸塩水和物, ██████████）						
3.2.S.1.1	3.2.S.1.1 Nomenclature [██████████]	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.1.2	3.2.S.1.2 Structure [██████████]	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.1.3	3.2.S.1.3 General Properties [██████████]	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.2	製造（イリノテカン塩酸塩水和物, ██████████）						
3.2.S.2.1	3.2.S.2.1 Manufacturer(s) [██████████]	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.2.2	3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Process and Process Controls [██████████]	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.2.3	3.2.S.2.3 Control of Materials [██████████]	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.2.4	3.2.S.2.4 Controls of Critical Steps and Intermediates [██████████]	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.2.5	3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation [██████████]	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.2.6	3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development [██████████]	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.3	特性（イリノテカン塩酸塩水和物, ██████████）						
3.2.S.3.1	3.2.S.3.1 Elucidation of Structure and Other Characteristics [██████████]	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.3.2	3.2.S.3.2 Impurities [██████████]	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.4	原薬の管理（イリノテカン塩酸塩水和物, ██████████）						
3.2.S.4.1	3.2.S.4.1 Specification [██████████]	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.4.2	3.2.S.4.2 Analytical Procedures [██████████]	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.4.3	3.2.S.4.3.1 Validation of Analytical Procedures [Introduction] [██████████]	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.4.3	3.2.S.4.3.2 Validation of Analytical Procedures [Identification, Compendial Methods] [██████████]	-	-	-	-	-	評価

## 1.12 添付資料一覧

オニバイド®点滴静注 43mg

添付資料 番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/ 参考
3.2.S.4.3	3.2.S.4.3.3 Validation of Analytical Procedures [Irinotecan Organic Impurities] [REDACTED]	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.4.3	3.2.S.4.3.4 Validation of Analytical Procedures [Enantiomeric Impurity] [REDACTED]	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.4.3	3.2.S.4.3.5 Validation of Analytical Procedures [Residual Solvents] [REDACTED]	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.4.3	3.2.S.4.3.6 Validation of Analytical Procedures [Elemental Impurities] [REDACTED]	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.4.3	3.2.S.4.3.7 Validation of Analytical Procedures [Bacterial Endotoxin] [REDACTED]	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.4.3	3.2.S.4.3.8 Validation of Analytical Procedures [Microbial Limits and Specified Micro-Organisms] [REDACTED]	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.4.3	3.2.S.4.3.9 Validation of Analytical Procedures [Irinotecan Assay] [REDACTED]	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.4.3	3.2.S.4.3.10 Validation of Analytical Procedures [JP] [REDACTED]	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.4.4	3.2.S.4.4 Batch Analyses [REDACTED]	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.4.5	3.2.S.4.5 Justification of Specification [REDACTED]	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.5	標準品又は標準物質（イリノテカン塩酸塩水和物, [REDACTED]）						
3.2.S.5	3.2.S.5 Reference Standards or Materials [REDACTED]	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.6	容器及び施栓系（イリノテカン塩酸塩水和物, [REDACTED]）						
3.2.S.6	3.2.S.6 Container Closure System [REDACTED]	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.7	安定性（イリノテカン塩酸塩水和物, [REDACTED]）						
3.2.S.7.1	3.2.S.7.1 Stability Summary and Conclusions [REDACTED]	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.7.2	3.2.S.7.2 Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment [REDACTED]	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.7.3	3.2.S.7.3 Stability Data [REDACTED]	-	-	-	-	-	評価
3.2.P	製剤（オニバイド®点滴静注 43mg, 注射剤）						
3.2.P.1	製剤及び処方（オニバイド®点滴静注 43mg, 注射剤）						
3.2.P.1	3.2.P.1 Description and Composition of Drug Product	-	-	-	-	-	評価

## 1.12 添付資料一覧

## オニバイド®点滴静注 43mg

添付資料 番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/ 参考
3.2.P.2	製剤開発の経緯（オニバイド®点滴静注 43mg, 注射剤）						
3.2.P.2.1	3.2.P.2.1 Components of the Drug Product	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.2.2	3.2.P.2.2 Drug Product	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.2.3	3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.2.4	3.2.P.2.4 Container Closure System	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.2.5	3.2.P.2.5 Microbiological Attributes	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.2.6	3.2.P.2.6 Compatibility	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.3	製造（オニバイド®点滴静注 43mg, 注射剤）						
3.2.P.3.1	3.2.P.3.1 Manufacturer(s)	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.3.2	3.2.P.3.2 Batch Formula	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.3.3	3.2.P.3.3 Description of Manufacturing Process and Process Controls	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.3.4	3.2.P.3.4 Controls of Critical Steps and Intermediates	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.3.5	3.2.P.3.5 Process Validation and/or Evaluation	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.4	添加剤の管理（オニバイド®点滴静注 43mg, 注射剤）						
3.2.P.4.1	3.2.P.4.1.1 Specifications - Cholesterol	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.4.1	3.2.P.4.1.2 Specifications - DSPC	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.4.1	3.2.P.4.1.3 Specifications - HEPES	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.4.1	3.2.P.4.1.4 Specifications - MPEG-2000-DSPE Sodium Salt	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.4.1	3.2.P.4.1.5 Specifications - Sucrose Octasulfate Potassium Salt	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.4.1	3.2.P.4.1.6 Specifications - Hydrochloric Acid	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.4.1	3.2.P.4.1.7 Specifications - Sodium Chloride	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.4.1	3.2.P.4.1.8 Specifications - Sodium Hydroxide	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.4.1	3.2.P.4.1.9 Specifications - Water for Injection	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.4.2	3.2.P.4.2.1 Analytical Procedures - Cholesterol	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.4.2	3.2.P.4.2.2 Analytical Procedures - DSPC	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.4.2	3.2.P.4.2.3 Analytical Procedures - HEPES	-	-	-	-	-	評価

## 1.12 添付資料一覧

オニバイド®点滴静注 43mg

添付資料 番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/ 参考
3.2.P.4.2	3.2.P.4.2.4 Analytical Procedures - MPEG-2000-DSPE Sodium Salt	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.4.2	3.2.P.4.2.5 Analytical Procedures - Sucrose Octasulfate Potassium Salt	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.4.2	3.2.P.4.2.6 Analytical Procedures - Hydrochloric Acid	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.4.2	3.2.P.4.2.7 Analytical Procedures - Sodium Chloride	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.4.2	3.2.P.4.2.8 Analytical Procedures - Sodium Hydroxide	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.4.2	3.2.P.4.2.9 Analytical Procedures - Water for Injection	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.4.3	3.2.P.4.3.1 Validation of Analytical Procedures - Cholesterol	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.4.3	3.2.P.4.3.2 Validation of Analytical Procedures - DSPC	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.4.3	3.2.P.4.3.3 Validation of Analytical Procedures - HEPES	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.4.3	3.2.P.4.3.4 Validation of Analytical Procedures - MPEG-2000-DSPE Sodium Salt	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.4.3	3.2.P.4.3.5 Validation of Analytical Procedures - Sucrose Octasulfate Potassium Salt	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.4.3	3.2.P.4.3.6 Validation of Analytical Procedures - Hydrochloric Acid	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.4.3	3.2.P.4.3.7 Validation of Analytical Procedures - Sodium Chloride	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.4.3	3.2.P.4.3.8 Validation of Analytical Procedures - Sodium Hydroxide	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.4.3	3.2.P.4.3.9 Validation of Analytical Procedures - Water for Injection	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.4.4	3.2.P.4.4.1 Justification of Specifications - Cholesterol	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.4.4	3.2.P.4.4.2 Justification of Specifications - DSPC	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.4.4	3.2.P.4.4.3 Justification of Specifications - HEPES	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.4.4	3.2.P.4.4.4 Justification of Specifications - MPEG-2000-DSPE Sodium Salt	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.4.4	3.2.P.4.4.5 Justification of Specifications - Sucrose Octasulfate Potassium Salt	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.4.4	3.2.P.4.4.6 Justification of Specifications - Hydrochloric Acid	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.4.4	3.2.P.4.4.7 Justification of Specifications - Sodium Chloride	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.4.4	3.2.P.4.4.8 Justification of Specifications - Sodium Hydroxide	-	-	-	-	-	評価

## 1.12 添付資料一覧

## オニバイド®点滴静注 43mg

添付資料 番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/ 参考
3.2.P.4.4	3.2.P.4.4.9 Justification of Specifications - Water for Injection	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.4.5	3.2.P.4.5 Excipients of Animal/Human Origin	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.4.6	3.2.P.4.6 Novel Excipients	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.5	製剤の管理（オニバイド®点滴静注 43mg, 注射剤）						
3.2.P.5.1	3.2.P.5.1 Specification(s)	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.5.2	3.2.P.5.2 Analytical Procedures	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.5.3	3.2.P.5.3.1 Validation of Analytical Procedures [Introduction]	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.5.3	3.2.P.5.3.2 Validation of Analytical Procedures [Visual Appearance]	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.5.3	3.2.P.5.3.3 Validation of Analytical Procedures [Irinotecan Identity by UV]	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.5.3	3.2.P.5.3.4 Validation of Analytical Procedures [Irinotecan Concentration]	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.5.3	3.2.P.5.3.5 Validation of Analytical Procedures [Percent Encapsulated Irinotecan]	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.5.3	3.2.P.5.3.6 Validation of Analytical Procedures [Total Phospholipid Concentration for Determination of Drug to Phospholipid Ratio]	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.5.3	3.2.P.5.3.7 Validation of Analytical Procedures [Lipid Purity and Identity]	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.5.3	3.2.P.5.3.8 Validation of Analytical Procedures [Irinotecan Impurities]	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.5.3	3.2.P.5.3.9 Validation of Analytical Procedures [Bacterial Endotoxin]	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.5.3	3.2.P.5.3.10 Validation of Analytical Procedures [Sterility]	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.5.3	3.2.P.5.3.11 Validation of Analytical Procedures [Extractable Volume]	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.5.3	3.2.P.5.3.12 Validation of Analytical Procedures [In Vitro Release]	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.5.3	3.2.P.5.3.13 Validation of Analytical Procedures [Osmolality]	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.5.3	3.2.P.5.3.14 Validation of Analytical Procedures [Particle Size and Particle Size Distribution]	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.5.3	3.2.P.5.3.15 Validation of Analytical Procedures [Particulate Matter in Injections]	-	-	-	-	-	評価

## 1.12 添付資料一覧

## オニバイド®点滴静注 43mg

添付資料 番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/ 参考
3.2.P.5.3	3.2.P.5.3.16 Validation of Analytical Procedures [pH]	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.5.3	3.2.P.5.3.17 Validation of Analytical Procedures [Residual Triethylamine]	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.5.3	3.2.P.5.3.18 Validation of Analytical Procedures [Foreign Insoluble Matter Test]	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.5.3	3.2.P.5.3.19 Validation of Analytical Procedures [Residual Solvents]	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.5.3	3.2.P.5.3.20 Validation of Analytical Procedures [Irinotecan Identity (HPLC)]	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.5.3	3.2.P.5.3.21 Validation of Analytical Procedures [MPEG-2000-DSPE]	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.5.4	3.2.P.5.4 Batch Analyses	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.5.5	3.2.P.5.5 Characterization of Impurities	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.5.6	3.2.P.5.6 Justification of Specifications	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.6	標準品及び標準物質（オニバイド®点滴静注 43mg, 注射剤）						
3.2.P.6	3.2.P.6 Reference Standards or Materials	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.7	容器及び施栓系（オニバイド®点滴静注 43mg, 注射剤）						
3.2.P.7	3.2.P.7 Container Closure System	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.8	安定性（オニバイド®点滴静注 43mg, 注射剤）						
3.2.P.8.1	3.2.P.8.1 Stability Summary	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.8.2	3.2.P.8.2 Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.8.3	3.2.P.8.3 Stability Data	-	-	-	-	-	評価
3.2.A	その他						
3.2.A.1	製造施設及び設備（オニバイド®点滴静注 43mg, ██████████ 及び ██████████）						
3.2.A.1	3.2.A.1 Facilities and Equipment	-	-	-	-	-	評価
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価（オニバイド®点滴静注 43mg, 注射剤, ██████████ 及び ██████████）						
3.2.A.2	3.2.A.2 Adventitious Agents Safety Evaluation	-	-	-	-	-	評価
3.2.A.3	添加剤						

## 1.12 添付資料一覧

オニバイド®点滴静注 43mg

添付資料 番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/ 参考
3.2.A.3	3.2.A.3.1 Novel Excipients - Cholesterol	-	-	-	-	-	評価
3.2.A.3	3.2.A.3.2 Novel Excipients - DSPC	-	-	-	-	-	評価
3.2.A.3	3.2.A.3.3 Novel Excipients - MPEG-2000-DSPE Sodium Salt	-	-	-	-	-	評価
3.2.A.3	3.2.A.3.4 Novel Excipients - HEPES	-	-	-	-	-	評価
3.2.A.3	3.2.A.3.5 Novel Excipients - Sucrose Octasulfate Potassium Salt	-	-	-	-	-	評価
3.2.R	各極の要求資料						
3.2.R	3.2.R Regional Information	-	-	-	-	-	評価
3.3	参考文献						
3.3.1	Lectin-Mediated Agglutination of Liposomes Containing Glycophorin Effects of Acryl Chain Length	G.C. Goodwin, K. Hammond, I.G. Lyle, M.N. Jones	-	-	-	Biochimica et Biophysica Acta, 689 (1982) 80-88	参考
3.3.2	Liposomes With Entrapped Doxorubicin Exhibit Extended Blood Residence Times	Marcel B. Bally, Rajiv Nayar, Dana Masin, Michael J. Hope, Pieter R. Cullis, Lawrence D. Mayer	-	-	-	Biochimica et Biophysica Acta, 1023 (1990) 133-139	参考
3.3.3	Prolongation of the Circulation Time of Doxorubicin Encapsulated in Liposomes Containing A Polyethylene Glycol-Derivatized Phospholipid: Pharmacokinetic Studies in Rodents and Dogs	Alberto A. Gabizon, Yechezkel Barenholz, Meir Bialer	-	-	-	Pharmaceutical Research, Vol. 10, No. 5, 1993	参考
3.3.4	Interaction Between Unilamellar Egg Yolk Lecithin Vesicles and Human High Density Lipoprotein	John V. Chobanian, Alan R. Tall, Peter I. Brecher	-	-	-	Biochemistry, Vol. 18, No. 1, 1979	参考
3.3.5	Transfer and Exchange of Phospholipid Between Small Unilamellar Liposomes and Rat Plasma High Density Lipoproteins	Jan Damen, Joke Regts, Gerrit Scherphof	-	-	-	Biochimica et Biophysica Acta, 665 (1981) 538-545	参考
3.3.6	Stability of Small Unilamellar Liposomes in Serum and Clearance from the Circulation: The Effect of the Phospholipid and Cholesterol Components.	Judith Senior, Gregory Gregoriadis	-	-	-	Life Sciences, Vol. 30, No. 24, pp. 2123-2136, 1982	参考

## 1.12 添付資料一覧

オニバイド®点滴静注 43mg

添付資料 番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/ 参考
3.3.7	Fate And Behavior of Liposomes <i>in vivo</i> : A Review of Controlling Factors	Judith H. Senior	-	-	-	CRC Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, Volume 3, Issue 2, 1987	参考
3.3.8	Permeability Properties Of Phospholipid Membranes: Effect of Cholesterol and Temperature	D. Papahadjopoulos, S. NIR, S. OHKI	-	-	-	Biochimica et Biophysica Acta, 266 (1971) 561-583	参考
3.3.9	Poly(Ethylene Glycol)-Lipid Conjugates Promote Bilayer Formation in Mixtures of Non-Bilayer-Forming Lipids	John W. Holland, Pieter R. Cullis, Thomas D. Madden	-	-	-	Biochemistry 1996, 35, 2610-2617	参考
3.3.10	Poly(Ethylene Glycol)-Lipid Conjugates Regulate the Calcium-Induced Fusion of Liposomes Composed of Phosphatidylethanolamine and Phosphatidylserine	John W. Holland, Cathy Hui, Pieter R. Cullis, Thomas D. Madden	-	-	-	Biochemistry 1996, 35, 2618-2624	参考
3.3.11	Poly(Ethylene Glycol)-Lipid Conjugates Inhibit Phospholipase C-Induced Lipid Hydrolysis, Liposome Aggregation And Fusion Through Independent Mechanisms	Gorka Basanez, Felix M. Goni, Alicia Alonso	-	-	-	FEBS Letters 411 (1997) 281-286	参考
3.3.12	Transmembrane Ammonium Sulfate Gradients in Liposomes Produce Efficient and Stable Entrapment of Amphipathic Weak Bases	Gilad Haran, Rivka Cohen, Liliana K. Bar, Yechezkel Barenholz	-	-	-	Biochimica et Biophysica Acta, 1151 (1993) 201-215	参考
3.3.13	The "Stealth" Liposome: A Prototypical Biomaterial	Danilo D. Lasic, David Needham	-	-	-	Chemical Reviews, 1995, Vol. 95, No. 8	参考
3.3.14	Osmotic Properties of Large Unilamellar Vesicles Prepared By Extrusion	Barbara L.-S. Mui, Pieter R. Cullis, Evan A. Evans, Thomas D. Madden	-	-	-	Biophysical Society, Volume 64, February 1993, 443-453	参考

1.12 添付資料一覧  
オニバイド®点滴静注 43mg

添付資料 番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/ 参考
3.3.15	Preparation, Characterization And Applications of Liposomes: State of The Art	A. Laouini, C. Jaafar-Maalej, I. Limayem-Blouza, S. Sfar, C. Charcosset, H. Fessi	-	-	-	Journal of Colloid Science and Biotechnology, Vol. 1, 147-168, 2012	参考
3.3.16	UPLC And LC-MS Studies on Degradation Behavior of Irinotecan Hydrochloride and Development of A Validated Stability-Indicating Ultra-Performance Liquid Chromatographic Method For Determination of Irinotecan Hydrochloride and Its Impurities in Pharmaceutical Dosage Forms	Navneet Kumar, Dhanaraj Sangeetha, Sunil P. Reddy	-	-	-	Journal of Chromatographic Science, 2012, 00:1-10	参考
3.3.17	Identification of Alpha-1 Acid Glycoprotein As A Lysophospholipid Binding Protein: A Complementary Role to Albumin in the Scavenging of Lysophosphatidylcholine	Pauli J. Ojala, Martin Hermansson, Martti Tolvanen, Kirsi Polvinen, Tia Hirvonen, Ulla Impola, Matti Jauhiainen, Pentti Somerharju, Jaakko Parkkinen	-	-	-	Biochemistry 2006, 45, 14021-14031	参考
3.3.18	Effects of Constituent Fatty Acids on The Binding of Lysophosphatidylcholines By Serum Albumin	W. Mack Barlow, William E. Klopfenstein	-	-	-	Biochimica et Biophysica Acta, 620 (1980) 18-23	参考
3.3.19	The Effect of Lysophosphatidylcholine on Coronary and Renal Circulation in the Rabbit	A. Wolf, T. Saito, R. Dudek, R.J. Bing	-	-	-	LIPIDS, Vol. 26, No. 3 (1991)	参考
3.3.20	Determination and Safety Evaluation of Residual Triethylamine and Sucrose Octasulfate in PEP02 Drug Products	■■■■■	-	■■■■■ ■■■	-	社内資料	参考
3.3.21	Pharmacokinetics and <i>in vivo</i> Drug Release Rates in Liposomal Nanocarrier Development	Daryl C. Drummond, Charles O. Noble, Mark E. Hayes, John W. Park, Dmitri B. Kirpotin	-	-	-	Journal of pharmaceutical sciences, DOI 10.1002/jps, 2008	参考

## 1.12 添付資料一覧

オニバイド®点滴静注 43mg

添付資料 番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/ 参考
3.3.22	Optimizing Liposomes for Delivery of Chemotherapeutic Agents to Solid Tumors	Daryl C. Drummond, Olivier Meyer, Keelung Hong, Dmitri B. Kirpotin, Demetrios Papahadjopoulos	-	-	-	Pharmacological reviews, Vol. 51, No. 4, 1999	参考
3.3.23	Cholesterol Interacts with All of The Lipid in Bilayer Membranes, Implications for Models	Michael A. Singer, Leonard Finegold	-	-	-	Biophysical Journal, Volume 57, January, 1990, 153-156	参考
3.3.24	Serum-induced leakage of liposome contents	T.M. Allen, L.G. Cleland	-	-	-	Biochimica et Biophysica Acta, 597 (1980) 418-426	参考
3.3.25	Compound-loaded liposomes and methods for their preparation	Dmitri Kirpotin	-	-	-	United States Patent, 2000, No. 6,110,491	参考

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2	試験報告書						
4.2.1	薬理試験						
4.2.1.1	効力を裏付ける試験						
4.2.1.1.1	The uptake of fluorescently-tagged low-peg liposomes in select <i>in vitro</i> cell cultures (mm-398-nc-n-ph-017)	██████████	20██年██月～ 20██年██月	██████████ ██████████ ██████████ United States	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.2	The release of drug payload from macrophage cell lines after uptake of mm-398 in select <i>in vitro</i> cell cultures (mm-398-nc-n-ph-025)	██████████	20██年██月～ 20██年██月	██████████ ██████████ ██████████ United States	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.3	Conversion of free irinotecan to sn-38 in whole tumor tissue lysates (mm-398-nc-n-ph-026)	██████████	20██年██月～ 20██年██月	██████████ ██████████ ██████████ United States	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.4	<i>In vitro</i> efficacy of sn-38 in pancreatic cell lines (mm-398-nc-n-ph-028)	██████████ ██████████	20██年██月～ 20██年██月	██████████ ██████████ ██████████ United States	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.5	Antitumor activity of pep02/mm-398 against orthotopic bxp3 pancreatic cancer in scid mice (efficacy) (mm-398-nc-n-ph-016)	██████████	20██年██月～ 20██年██月	██████████ ██████████ ██████████ United States	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.6	Antitumor Activity Of Mm-398 (Nal-Iri) Against The Orthotopic Ocip51 Pancreatic Cancer In Nod-Scid Mice (Efficacy) (Mm-398-Nc-N-Ph-023a1)	██████████ ██████████	20██年██月～ 20██年██月	██████████ ██████████ ██████████ ██████████ United States	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.7	Antitumor Activity Of Mm-398 Against A Ectopic Patient-Derived Pancreatic Cancer Xenograft Model In Cb.17 Scid Mice (Efficacy) (Mm-398-Nc-N-Ph-024a1)	██████████ ██████████	20██年██月～ 20██年██月	██████████ ██████████ ██████████ ██████████ United States	海外	社内資料	評価

1.12 添付資料一覧  
オニバイド®点滴静注 43mg

添付資料 番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/ 参考
4.2.1.1.8	Antitumor activity of MM-398 against ectopic patient-derived pancreatic cancer xenograft models in CB.17 SCID mice (Efficacy) (MM-398-NC-N-Ph-027)	■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■ ■■■■■ United States. ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ United States	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.9	Antitumor activity of MM-398 against ectopic cell line-derived pancreatic cancer xenograft models in NOD-SCID mice (Efficacy) (MM-398-NC-N-Ph-018A1)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ United States	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.10	Pharmacology data report (PEP02-NC-N-Ph-005)	■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ Taiwan	海外	社内資料	参考
4.2.1.1.11	Pharmacology data report (PEP02-NC-N-Ph-006)	■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ Taiwan	海外	社内資料	参考
4.2.1.1.12	Pharmacology data report (PEP02-NC-N-Ph-007)	■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ Taiwan	海外	社内資料	参考
4.2.1.1.13	Pharmacology data report (PEP02-NC-N-Ph-008)	■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ Taiwan	海外	社内資料	参考
4.2.1.1.14	Pharmacology data report (PEP02-NC-N-Ph-011)	■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ Taiwan	海外	社内資料	参考
4.2.1.1.15	Pharmacology data report (PEP02-NC-N-Ph-012)	■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ Taiwan	海外	社内資料	参考
4.2.1.1.16	Longitudinal tumor hypoxia imaging with [ <sup>18</sup> F]FAZA-PET to assess treatment activity of MM-398 when dosed with equivalent tumor AUC <sub>SN-38</sub> active drug exposure compared to free irinotecan (Efficacy) (MM-398-NC-N-Ph-022)	■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■ ■■■■■ Canada	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.17	Preclinical activity of nanoliposomal irinotecan is governed by tumor deposition and intratumor prodrug conversion.	■■■■■	-	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ United States	海外	Cancer Res 2014; 74:7003-13	参考

## 1.12 添付資料一覧

オニバイド®点滴静注 43mg

添付資料 番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/ 参考
4.2.1.2	副次的薬理作用						
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.1.3	安全性薬理試験						
4.2.1.3.1	A cardiovascular and respiratory safety pharmacology assessment in telemetered beagle dogs (20036143)	██████████	20██年██月～ 20██年██月	██████████ United States	海外	社内資料	評価
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験						
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.1.5	その他の薬理試験						
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.2	薬物動態試験						
4.2.2.1	分析及びバリデーション報告書						
4.2.2.1.1	Validation of a high performance liquid chromatography method with ultraviolet detection for the determination of MM-398 concentration in dose formulations (20045567)	██████████	20██年██月～ 20██年██月	██████████ United States	海外	社内資料	評価
4.2.2.1.2	CPT-11: HPLC analytical method validation for the assay of CPT-11 in dosing formulations (Lipo-CPT 11 formulated in 5% dextrose [D5W]) (4299)	██████████	20██年██月～ 20██年██月	██████████ Canada	海外	社内資料	評価
4.2.2.1.3	LC/MS/MS assay validation of irinotecan and SN-38 in rat plasma (128-0401)	██████████	20██年██月～ 20██年██月	██████████ United States	海外	社内資料	評価
4.2.2.1.4	LC/MS/MS assay validation of irinotecan and SN-38 in dog plasma (128-0402)	██████████	20██年██月～ 20██年██月	██████████ United States	海外	社内資料	評価
4.2.2.2	吸収						
4.2.2.2.1	Plasma concentration in the SD rats after a single intravenous administration of PEP02 (Pilot study) (PEP02-NC-N-PK-001)	██████████	20██年██月～ 20██年██月	██████████ Taiwan	海外	社内資料	参考

1.12 添付資料一覧

オニバイド®点滴静注 43mg

添付資料 番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/ 参考
4.2.2.2.2	Lipo-CPT 11: A single intravenous infusion pharmacokinetics study in Sprague-Dawley rats (PEP02-NC-G-PK-003)	██████████	20██年██月～ 20██年██月	██████████ ██████████ Canada	海外	社内資料	評価
4.2.2.2.3	Plasma concentration in the beagle dogs after a single intravenous administration of PEP02 (Pilot study) (PEP02-NC-N-PK-004)	██████████	20██年██月～ 20██年██月	██████████ ██████████ Taiwan	海外	社内資料	参考
4.2.2.2.4	Plasma PEP02 (Liposome encapsulated irinotecan) concentration in the beagle dogs after single intravenous administration of PEP02 (PEP02-NC-N-PK-006)	██████████	20██年██月～ 20██年██月	██████████ ██████████ Taiwan	海外	社内資料	参考
-	4.2.3.1.6 参照	-	-	-	-	-	-
-	4.2.3.2.2 参照	-	-	-	-	-	-
-	4.2.3.2.3 参照	-	-	-	-	-	-
-	4.2.3.2.4 参照	-	-	-	-	-	-
-	4.2.3.2.5 参照	-	-	-	-	-	-
4.2.2.3	分布						
4.2.2.3.1	To measure the tissue and tumor distribution in the xenograft tumor model of human HT-29 colon tumor cells in SCID mice [580100] after single intravenous bolus administration of PEP02 and irinotecan hydrochloride (PEP02-NC-N-PK-005)	██████████	20██年██月～ 20██年██月	██████████ ██████████ - Taiwan Ltd., Taiwan	海外	社内資料	評価
4.2.2.3.2	Tissue distribution in the SD rats after a single intravenous administration of PEP02 (Pilot study) (PEP02-NC-N-PK-002)	██████████	20██年██月～ 20██年██月	██████████ ██████████ Taiwan	海外	社内資料	参考
4.2.2.3.3	Disposition of <sup>14</sup> C-CPT-11 in male Long-Evans rats following a single 90-minute intravenous dose of liposome encapsulated ( <sup>14</sup> C-PEP02) and non-encapsulated formulation ( <sup>14</sup> C-CPT-11) (PEP02-NC-N-PK-007)	██████████	20██年██月～ 20██年██月	██████████ ██████████ ██████████ United States	海外	社内資料	評価
4.2.2.3.4	Intratumoral distribution of MM-398 (nal-IRI) assessed by immunofluorescence of DiI5-labeled liposomes in cell line-derived and patient-derived xenograft tumor models for colorectal and pancreatic cancer indications (MM-398-NC-N-Ph-029)	██████████ ██████████	20██年██月～ 20██年██月	██████████ ██████████ ██████████ United States	海外	社内資料	評価

## 1.12 添付資料一覧

オニバイド®点滴静注 43mg

添付資料 番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/ 参考
4.2.2.3.5	Distribution of fluorescently-tagged liposomes in tumor cell populations of a xenograft tumor model of human HT-29 colon cancer in NOD-SCID mice without and with pretreatment of animals with an anti-CSF-1 antibody (Pharmacology) (MM-398-NC-N-Ph-019)	■■■■■■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■ United States	海外	社内資料	評価
4.2.2.3.6	Distribution of fluorescently-tagged liposomes in tumor cell populations of a syngeneic tumor model of murine LLC lung cancer in C57Bl6 mice without and with pretreatment of animals with an anti-CSF-1 antibody (Pharmacology) (MM-398-NC-N-Ph-020)	■■■■■■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■ United States	海外	社内資料	評価
4.2.2.3.7	Distribution of fluorescently-tagged liposomes in tumor cell populations of a syngeneic tumor model of murine MC-38 colon carcinoma cells in C57Bl/6 mice without and with pretreatment of animals with an anti-CSF-1 antibody (Pharmacology) (MM-398-NC-N-Ph-021)	■■■■■■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■ United States	海外	社内資料	評価
4.2.2.4	代謝						
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.2.5	排泄						
4.2.2.5.1	Mass balance and excretion of radioactivity in Sprague-Dawley rats following an intravenous infusion dose of liposome encapsulated [ <sup>14</sup> C]irinotecan (PEP02-NC-N-PK-008)	■■■■■■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ United States	海外	社内資料	評価
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）						
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.2.7	その他の薬物動態試験						
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.3	毒性試験						
4.2.3.1	単回投与毒性試験						
4.2.3.1.1	Acute intravenous infusion toxicity study in mice (PEP02-NC-G-Tx-003)	■■■■■■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ Taiwan	海外	社内資料	参考

1.12 添付資料一覧

オニバイド®点滴静注 43mg

添付資料 番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/ 参考
4.2.3.1.2	Acute intravenous infusion toxicity pilot study in male rats: PEP02 injection (batch/lot No.: LIIA02 & LIIA03) and irinotecan hydrochloride (PEP02-NC-N-Tx-004)	■■■■■■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ Taiwan	海外	社内資料	参考
4.2.3.1.3	A determination of the acute toxicity of PEP02 (LIPO-CPT 11) after single administration by intravenous infusion (followed by a 14-day recovery /observation period) to Sprague Dawley rats (PEP02-NC-G-Tx-002)	■■■■■■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ Canada	海外	社内資料	評価
4.2.3.1.4	Determination of the maximum tolerated dose of CPT-11 post-intravenous infusion in beagle dogs (PEP02-NC-N-Tx-001)	■■■■■■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ Canada	海外	社内資料	参考
4.2.3.1.5	Lipo-CPT 11: A determination of the maximum tolerated dose (MTD) following administration to beagle dogs by intravenous infusion (PEP02-NC-G-Tx-005)	■■■■■■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ Canada	海外	社内資料	評価
4.2.3.1.6	PEP02: An acute (single dose) intravenous infusion toxicity study in beagle dogs (PEP02-NC-G-Tx-007)	■■■■■■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ Canada	海外	社内資料	評価
4.2.3.2	反復投与毒性試験						
4.2.3.2.1	A 4-week toxicity and toxicokinetics study (with a 2-week recovery/observation period) of PEP02 administered by intravenous infusion to Sprague-Dawley rats (PEP02-NC-G-Tx-006)	■■■■■■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ Canada	海外	社内資料	評価
4.2.3.2.2	A 4-week study of the toxicokinetics of PEP02 administered by intravenous infusion to Sprague-Dawley rats (PEP02-NC-G-Tx-006TK)	■■■■■■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ Canada	海外	社内資料	評価
4.2.3.2.3	PEP02: A 6-cycle (3 weeks per cycle) infusion toxicity study in Sprague Dawley rats followed by a 6-week recovery period (PEP02-NC-G-Tx-010)	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■■■■■■ Canada	海外	社内資料	評価
4.2.3.2.4	PEP02: A 4-week intravenous infusion toxicity study in beagle dogs (PEP02-NC-G-Tx-009)	■■■■■■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ Canada	海外	社内資料	評価
4.2.3.2.5	PEP02: A 6-cycle (3 weeks per cycle) infusion toxicity study in beagle dogs followed by a 6-week recovery period (PEP02-NC-G-Tx-011)	■■■■■■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■■■■■■ Canada	海外	社内資料	評価
4.2.3.3	遺伝毒性試験						
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-

## 1.12 添付資料一覧

オニバイド®点滴静注 43mg

添付資料 番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/ 参考
4.2.3.4	がん原性試験						
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.3.5	生殖発生毒性試験						
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.3.6	局所刺激性試験						
-	4.2.3.2.1 参照	-	-	-	-	-	-
-	4.2.3.2.3 参照	-	-	-	-	-	-
-	4.2.3.2.4 参照	-	-	-	-	-	-
-	4.2.3.2.5 参照	-	-	-	-	-	-
4.2.3.7	その他の毒性試験						
4.2.3.7.7	その他の試験						
4.2.3.7.7.1	<i>In vitro</i> evaluation of the influence of PEP02 on human whole blood hemolysis and plasma flocculation (PEP02-NC-G-Tx-008)	██████████	20██年██月～ 20██年██月	██████████ Canada	海外	社内資料	評価
4.3	参考文献						
4.3.1	<i>In vitro</i> antitumor activity of TAS-103, a novel quinoline derivative that targets topoisomerases I and II.	Aoyagi Y, et al.	-	-	海外	Jpn. J. Cancer Res1999; 90:578-87	参考
4.3.2	Species difference of esterase expression and hydrolase activity in plasma.	Bahar FG, et al.	-	-	海外	J Pharm Sci 2012; 101(10):3979-88	参考
4.3.3	Campto 20mg/ml concentrate for solution for infusion, Summary of Product Characteristics, Last Updated on eMC 09-Feb-2016	Pfizer	-	-	海外	-	参考
4.3.4	Camptosar® (Irinotecan) Injection, intravenous infusion, Prescribing Information, Revised 4/2016	Pfizer	-	-	海外	-	参考
4.3.5	Carboxylesterase 2 as a determinant of response to irinotecan and neoadjuvant FOLFIRINOX therapy in pancreatic ductal adenocarcinoma.	Capello M, et al.	-	-	海外	J Natl Cancer Inst 2015; 107(8). doi:10.1093/jnci/djv132	参考
4.3.6	Carafate® (sucralfate), U.S. Package Insert, rev March 2013	Aptalis Pharma US, Inc.	-	-	海外	-	参考

## 1.12 添付資料一覧

オニバイド®点滴静注 43mg

添付資料 番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/ 参考
4.3.7	Severe generalized weakness, paralysis, and aphasia following administration of irinotecan and oxaliplatin during FOLFIRINOX chemotherapy.	Chandar M, et al.	-	-	海外	Case Rep Oncol 2015; 8:138-41	参考
4.3.8	Hypoxia predicts aggressive growth and spontaneous metastasis formation from orthotopically grown primary xenografts of human pancreatic cancer.	Chang Q, et al.	-	-	海外	Cancer Res 2011; 71:3110-20	参考
4.3.9	Determination and safety evaluation of residual triethylamine and sucrose octasulfate in PEP02	■	-	-	海外	社内資料 (2006)	参考
4.3.10	Dynamics of the immune reaction to pancreatic cancer from inception to invasion.	Clark CE, et al.	-	-	海外	Cancer Res 2007; 67 (19):9518-27	参考
4.3.11	MRI of Tumor-Associated Macrophages with Clinically Applicable Iron Oxide Nanoparticles.	Daldrup-Link HE, et al.	-	-	海外	Clin Cancer Res 2011; 17 (17):5695-704	参考
4.3.12	Comparison of activation of CPT-11 by rabbit and human carboxylesterases for use in enzyme/prodrug therapy.	Danks MK, et al.	-	-	海外	Clin. Cancer Res 1999; 5:917-24	参考
4.3.13	A phase I clinical and pharmacokinetic study of capecitabine (Xeloda®) and irinotecan combination therapy (XELIRI) in patients with metastatic gastrointestinal tumours.	Delord JP, et al.	-	-	海外	Brit J Cancer 2005; 92 (5):820-6	参考
4.3.14	Optimizing liposomes for delivery of chemotherapeutic agents to solid tumors.	Drummond DC, et al.	-	-	海外	Pharmacol Rev 1999; 51 (4):691-743	参考
4.3.15	Development of a highly active nanoliposomal irinotecan using a novel intraliposomal stabilization strategy.	Drummond DC, et al.	-	-	海外	Cancer Res 2006; 66 (6):3271-7	参考
4.3.16	Pharmacokinetics and <i>in vivo</i> drug release rates in liposomal nanocarrier development.	Drummond DC, et al.	-	-	海外	J Pharm Sci 2008; 97:4696-740	参考
4.3.17	Irinotecan hydrochloride and Neurotoxicity - from FDA reports.	eHealthMe	-	-	海外	-	参考
4.3.18	European Chemicals Agency (ECHA)'s public database with information on registered substances: HEPES (4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-ylethanesulphonic acid; CAS RN 7365-45-9) REACH Joint Submission- last modified 26 Apr 2017	European Chemicals Agency	-	-	海外	-	参考
4.3.19	FDA Guidance for Industry: Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers, 2005	FDA	-	-	海外	-	参考

## 1.12 添付資料一覧

オニバイド®点滴静注 43mg

添付資料 番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/ 参考
4.3.20	FDA Inactive Ingredient Search for Approved Drug Products _DSPC_HEPES	FDA	-	-	海外	-	参考
4.3.21	Sucralfate: A review of drug tolerance and safety.	Fisher RS	-	-	海外	J Clin Gastroenterol 1981; 3 (Suppl. 2):181-4	参考
4.3.22	Prolonged circulation time and enhanced accumulation in malignant exudates of doxorubicin encapsulated in polyethylene-glycol coated liposomes.	Gabizon A, et al.	-	-	海外	Cancer Res 1994; 54:987-92	参考
4.3.23	Sucralfate-alternative therapy for peptic-ulcer disease.	Garnett WR	-	-	海外	Clin. Pharm. 1982; 1:307-14	参考
4.3.24	CPT-11 converting carboxylesterase and topoisomerase I activities in tumour and normal colon and liver tissues.	Guichard S, et al.	-	-	海外	Br J Cancer 1999; 80(3/4):364-70	参考
4.3.25	Irinotecan-induced central nervous system toxicity. Report on two cases and review of the literature.	Hamberg P, et al.	-	-	海外	Acta Oncol 2008; 47:974-8	参考
4.3.26	Efficacy of treatment of colon, lung and breast human carcinoma xenografts with: doxorubicin, cisplatin, irinotecan or topotecan.	Hardman WE, et al.	-	-	海外	Anticancer Res 1999; 19:2269-74	参考
4.3.27	Impact of tumor HER2/ERBB2 expression level on HER2-targeted liposomal doxorubicin-mediated drug delivery: Multiple low-affinity interactions lead to a threshold effect.	Hendriks BS, et al.	-	-	海外	Mol Cancer Ther 2013; 12:1816-28	参考
4.3.28	Multiscale kinetic modeling of liposomal doxorubicin delivery quantifies the role of tumor and drug-specific parameters in local delivery to tumors.	Hendriks BS, et al.	-	-	海外	CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol 2012; 1:e15	参考
4.3.29	Tissue distribution of [ <sup>14</sup> C]sucrose octasulfate following oral administration to rats.	Hiebert LM, et al.	-	-	海外	Pharm Res 2002; 19(6): 838-44	参考
4.3.30	Inhibition of acetylcholinesterase by the anticancer prodrug CPT-11.	Hyatt JL, et al.	-	-	海外	Chem Biol Interact 2005; 157-158:247-52	参考
4.3.31	The anti-tumor effect of Apo2L/TRAIL on patient pancreatic adenocarcinomas grown as xenografts in SCID mice.	Hylander BL, et al.	-	-	海外	J Transl Med 2005; 3:22	参考
4.3.32	Comprehensive pharmacogenetic analysis of irinotecan neutropenia and pharmacokinetics.	Innocenti F, et al.	-	-	海外	J Clin Oncol 2009; 27(16):2604-14	参考

1.12 添付資料一覧  
オニバイド®点滴静注 43mg

添付資料 番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/ 参考
4.3.33	Institutional Animal Care and Use Committee Guidebook 2nd Edition 2002. C.2.c, Table A (Page 107).	Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC)	-	-	海外	Institutional Animal Care and Use Committee Guidebook 2nd Edition 2002. C.2.c, Table A (Page 107)	参考
4.3.34	CPT-11 in human colon-cancer cell lines and xenografts: characterization of cellular sensitivity determinants.	Jansen WJ, et al.	-	-	海外	Int J Cancer 1997; 70:335-40	参考
4.3.35	Antibody targeting of long-circulating lipidic nanoparticles does not increase tumor localization but does increase internalization in animal models.	Kirpotin DB, et al.	-	-	海外	Cancer Res 2006; 66(13):6732-40	参考
4.3.36	A multinational phase 2 study of nanoliposomal irinotecan sucrosfate (PEP02, MM-398) for patients with gemcitabine-refractory metastatic pancreatic cancer.	Ko AH, et al.	-	-	海外	Br J Cancer 2013; 109:920-5	参考
4.3.37	Preclinical evaluation of CPT-11 and its active metabolite SN-38.	Lavelle F, et al.	-	-	海外	Semin Oncol 1996; 23(1) Suppl 3:11-20	参考
4.3.38	Toxicity of light-exposed HEPES media.	Lepe-Zuniga JL, et al.	-	-	海外	J Immunol Methods 1987; 103:145	参考
4.3.39	Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings.	Lipinski CA, et al.	-	-	海外	Adv Drug Deliv Rev 1997; 23:3-25	参考
4.3.40	Tumor-selective delivery of macromolecular drugs via the EPR effect: background and future prospects.	Maeda H	-	-	海外	Bioconjug Chem 2010; 21:797-802	参考
4.3.41	Clinical pharmacokinetics and metabolism of irinotecan (CPT-11).	Mathijssen RHJ, et al.	-	-	海外	Clin Cancer Res 2001; 7:2182-94	参考
4.3.42	FOLFIRINOX-induced reversible dysarthria: A case report and review of previous cases.	Matsuoka A, et al.	-	-	海外	Oncol Lett 2015; 10: 2662-4	参考
4.3.43	Sucralfate, Investigational Drug Information.	McGraw BF, et al.	-	-	海外	Drug Intell Clin Pharm 1981; 15:578-80	参考
4.3.44	Activation and antitumor activity of CPT-11 in plasma esterase-deficient mice.	Morton CL, et al.	-	-	海外	Cancer Chemother Pharmacol 2005; 56:629-36	参考
4.3.45	Drug targeting to monocytes and macrophages using esterase-sensitive chemical motifs.	Needham LA, et al.	-	-	海外	J Pharmacol Exp Ther 2011; 339:132-42	参考

## 1.12 添付資料一覧

オニバイド®点滴静注 43mg

添付資料 番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/ 参考
4.3.46	Onivyde 5 mg/ml concentrate for solution for infusion, Summary of Product Characteristics. Last Updated on eMC 30 Nov 2016	Baxalta UK Limited	-	-	海外	-	参考
4.3.47	Determinants of the cytotoxicity of irinotecan in two human colorectal tumor cell lines.	Pavillard V, et al.	-	-	海外	Cancer Chemother Pharmacol 2002; 49:329-35	参考
4.3.48	Cellular parameters predictive of the clinical response of colorectal cancers to irinotecan. A preliminary study.	Pavillard V, et al.	-	-	海外	Anticancer Res 2004; 24:579-85	参考
4.3.49	Topoisomerase I inhibitors: camptothecins and beyond.	Pommier Y	-	-	海外	Nat Rev Cancer 2006; 6:789-802	参考
4.3.50	Identification and properties of a major plasma metabolite of irinotecan (CPT-11) isolated from the plasma of patients.	Rivory LP, et al.	-	-	海外	Cancer Res 1996; 56:3689-94	参考
4.3.51	A randomized phase II study of PEP02 (MM-398), irinotecan or docetaxel as a second-line therapy in patients with locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma.	Roy AC, et al.	-	-	海外	Ann Oncol 2013; 24:1567-73	参考
4.3.52	Interactions of liposomes and lipid-based carrier systems with blood proteins: Relation to clearance behaviour <i>in vivo</i> .	Semple SC, et al.	-	-	海外	Adv Drug Deliv Rev 1998; 32:3-17	参考
4.3.53	Intact Doxil is taken up intracellularly and released doxorubicin sequesters in the lysosome: Evaluated by <i>in vitro/in vivo</i> live cell imaging.	Seynhaeve ALB, et al.	-	-	海外	J Control Release 2013; 172:330-40	参考
4.3.54	<i>In vitro</i> experiments showing enhanced release of doxorubicin from Doxil® in the presence of ammonia may explain drug release at tumor site.	Silverman L, et al.	-	-	海外	Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine 2015; 11:1841-50	参考
4.3.55	Pharmacokinetics, metabolism, and excretion of irinotecan (CPT-11) following I.V. infusion of [ <sup>14</sup> C]CPT-11 in cancer patients.	Slatter JG, et al.	-	-	海外	Drug Metab Dispos 2000; 28(4):423-33	参考
4.3.56	Effects of <i>in-vivo</i> administration of taurine and HEPES on the inflammatory response in rats.	Stapleton PP, et al.	-	-	海外	J Pharm Pharmacol 1994; 46:745-50	参考
4.3.57	Sucralfate: Pharmacokinetics, metabolism and selective binding to experimental gastric and duodenal ulcers in animals.	Steiner K, et al.	-	-	海外	Arzneimittelforschung 1982; 32(1)5:512-8	参考

## 1.12 添付資料一覧

オニバイド®点滴静注 43mg

添付資料 番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/ 参考
4.3.58	Sucralfate FDA Prescribing Information. rev. March 2017	Actavis Pharma, Inc.	-	-	海外	-	参考
4.3.59	Tumor models for efficacy determination.	Teicher BA	-	-	海外	Mol Cancer Ther 2006; 5:2435-43	参考
4.3.60	Next generation topoisomerase I inhibitors: Rationale and biomarker strategies.	Teicher BA	-	-	海外	Biochem Pharmacol 2008; 75:1262-71	参考
4.3.61	Pilot ascending dose tolerance study of parenterally administered 4-(2 hydroxyethyl)-1-piperazine ethane sulfonic acid (TVZ-7) in dogs.	Theodore TR, et al.	-	-	海外	Cancer Biother Radiopharm 1997a; 12(5):345-9	参考
4.3.62	Preliminary evaluation of a fixed dose of zwitterionic piperazine (TVZ-7) in clinical cancer.	Theodore TR, et al.	-	-	海外	Cancer Biother Radiopharm 1997b; 12(5):351-3	参考
4.3.63	TOBI® Podhaler™, FDA PHARMACOLOGY REVIEW(S)	FDA	-	-	海外	-	参考
4.3.64	ClinicalTrials.gov. Bevacizumab and Irinotecan to Treat Brain Tumors.	US National Library Medicine	-	-	海外	-	参考
4.3.65	Catabolism and elimination of cholesterol in germfree rats.	Wostmann BS, et al.	-	-	海外	J Lipid Res 1966; 7:77-82	参考
4.3.66	Clinical pharmacokinetics of irinotecan and its metabolites: A population analysis.	Xie R, et al.	-	-	海外	J Clin Oncol 2002; 20(15):3293-301	参考
4.3.67	Human carboxylesterase 2 is commonly expressed in tumor tissue and is correlated with activation of irinotecan.	Xu G, et al.	-	-	海外	Clin Cancer Res 2002; 8:2605-11	参考
4.3.68	Studies of the efficacy and pharmacology of irinotecan against human colon tumor xenograft models.	Zamboni WC, et al.	-	-	海外	Clin Cancer Res 1998; 4:743-53	参考
4.3.69	Analysis of the cytotoxic effects of light-exposed HEPES-containing culture medium.	Zigler JS Jr, et al.	-	-	海外	In Vitro Cell Dev Biol 1985; 21(5):282-7	参考
4.3.70	生化学的検査. リン脂質	株式会社ビー・エム・エル	-	-	国内	-	参考

## 1.12 添付資料一覧

## オニバイド®点滴静注 43mg

添付資料 番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/ 参考
4.3.71	新たな健診の基本検査の基準範囲 日本人間ドック学会と健保連による 150 万人のメガスタディー	渡辺 清明	-	-	国内	日本人間ドック学会・健康保険組合連合会 検査基準値及び有用性に関する調査研究小委員会. 2014	参考
4.3.72	アムビゾーム®点滴静注用 50mg 添付文書. 2015 年 1 月改訂 (第 9 版)	大日本住友製薬株式会社	-	-	国内	Available from: URL: <a href="http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/400093_6173400D2023_1_13">http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/400093_6173400D2023_1_13</a>	参考
4.3.73	アルサルミン®細粒 90%添付文書. 2015 年 4 月改訂 (第 10 版)	中外製薬株式会社	-	-	国内	Available from: URL: <a href="http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/450045_2329008C1097_1_06.pdf">http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/450045_2329008C1097_1_06.pdf</a>	参考
4.3.74	アルサルミン®内用液 10%添付文書. 2011 年 10 月改訂 (第 9 版)	中外製薬株式会社	-	-	国内	Available from: URL: <a href="http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/450045_2329008S1105_1_03.pdf">http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/450045_2329008S1105_1_03.pdf</a>	参考
4.3.75	カンプト®点滴静注 40mg/100mg 添付文書. 2015 年 3 月改訂 (第 18 版)	株式会社ヤクルト本社	-	-	国内	Available from: URL: <a href="http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/800015_4240404A1040_1_10.pdf">http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/800015_4240404A1040_1_10.pdf</a>	参考
4.3.76	ドキシル®注 20mg 添付文書. 2017 年 2 月改訂 (第 6 版)	ヤンセンファーマ株式会社	-	-	国内	Available from: URL: <a href="http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/8000155_4235402A1025_1_07.pdf">http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/8000155_4235402A1025_1_07.pdf</a>	参考

1.12 添付資料一覧  
 オニバイド®点滴静注 43mg

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.2	全臨床試験一覧表	-	-	-	-	社内資料	-	無
5.3	臨床試験報告書							
5.3.1	生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.3.1.2	比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.3.1.3	<i>In Vitro-In Vivo</i> の関連を検討した試験報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.3.1.4	生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5.3.1.4.1	Validation and Partial Validation of a Method for the Determination of 5-Fluorouracil in Human Plasma by LC-MS/MS	██████████	20██年██月～ 20██年██月	██████████ ██████████ USA	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4.2	Validation of a Method for the Quantitation of SN-38 in Potassium Oxalate/NaF Human Plasma by LC-MS/MS	██████████	20██年██月～ 20██年██月	██████████ ██████████ USA	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4.3	Validation of a Method for the Quantitation of SN-38G in Potassium Oxalate/NaF Human Plasma by LC-MS/MS	██████████	20██年██月～ 20██年██月	██████████ ██████████ USA	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4.4	Validation of a Method for the Quantitation of Total Irinotecan in Potassium Oxalate/Sodium Fluoride Human Plasma by LC-MS/MS	██████████	20██年██月～ 20██年██月	██████████ ██████████ USA	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4.5	Method Validation of an LC-MS/MS Method for Simultaneous Determination of Irinotecan and SN-38 Concentrations (200-100000 ng/mL) in Human Plasma	██████████	20██年██月～ 20██年██月	██████████ ██████████ Taiwan	海外	社内資料	評価	無

1.12 添付資料一覧

オニバイド®点滴静注 43mg

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.3.1.4.6	Lc/Ms/Ms Assay Validation Of Cpt-11 And Sn-38 In Human Plasma	██████████	20██年██月～ 20██年██月	██████████ ██████ Taiwan	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4.7	Lc/Ms/Ms Assay Validation Of Liposome Encapsulated Cpt-11 (Pep02) Concentration In Human Plasma	██████████	20██年██月～ 20██年██月	██████████ ██████ Taiwan	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4.8	Method Validation of an LC-MS/MS Method for Simultaneous Determination of Irinotecan and SN-38 Concentrations (1-500 ng/mL) in Human Plasma	██████████	20██年██月～ 20██年██月	██████████ ██████████ Taiwan	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4.9	Validation of a Method for the Determination of SN-38G in Potassium Oxalate/NaF Human Plasma by LC-MS/MS	██████████	20██年██月～ 20██年██月	██████████ ██████ Taiwan	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4.10	Partial Validation of a Method for the Determination of SN-38 in Potassium Oxalate/NaF Human Plasma by LC-MS/MS	██████████	20██年██月～ 20██年██月	██████████ ██████ Taiwan	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4.11	Validation of a Method for the Separation of Liposome Encapsulated CPT-11 (PEP02) From Free CPT-11 in Potassium Oxalate/NaF Human Plasma by Cartridge	██████████	20██年██月	██████████ ██████ Taiwan	海外	社内資料	評価	無
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書							
5.3.2.1.1	Human Plasma Protein Binding to Nanoliposomal Irinotecan (NalIRI; MM-398, PEP02)	██████████	20██年██月	██████████ ██████████ USA	海外	社内資料	評価	無
5.3.2.2	肝代謝及び薬物相互作用試験報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.3.3	臨床薬物動態 (PK) 試験報告書							
5.3.3.1	健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-

## 1.12 添付資料一覧

オニバイド®点滴静注 43mg

添付資料 番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/ 参考	電子 データ 提出
5.3.3.2	患者における PK 及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.2.1	A Multi-Center, Open-Label Phase I Dose-Escalation Study of PEP02 Using a Once-Every-Three-Week Dosing Schedule in Advanced Solid Tumor Patients	■■■■■■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	Taiwan	海外	社内資料	評価	無
5.3.3.2.2	A Multi-Center, Open -Label Phase I Dose-Escalation Study Of Pep02 In Combination With 5-Fluorouracil (5-Fu) And Leucovorin (Lv) In Advanced Solid Tumors	■■■■■■■■■■	2006年3月～ 2008年8月	Taiwan	海外	社内資料	評価	無
5.3.3.3	内因性要因を検討した PK 試験報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.3.3.4	外因性要因を検討した PK 試験報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.3.3.5	ポピュレーション PK 試験報告書							
5.3.3.5.1	Population Pharmacokinetics and Exposure-Response Analysis of MM-398	■■■■■■■■■■	20■■年■■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ USA	海外	社内資料	評価	無
5.3.3.5.2	Population Pk And Exposure-Response Analyses Of Efficacy And Safety To Support Dosing Of Onivyde (Irinotecan Liposome Injection) In Japanese Patients With Metastatic Pancreatic Cancer	■■■■■■■■■■	20■■年■■月	■■■■■■■■■■	海外	社内資料	評価	無
5.3.4	臨床薬力学 (PD) 試験報告書							
5.3.4.1	健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.3.4.2	患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.3.5	有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書							

1.12 添付資料一覧

オニバイド®点滴静注 43mg

添付資料 番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/ 参考	電子 データ 提出
5.3.5.1.1	NAPOLI-1: A Randomized, Open Label Phase 3 Study of MM-398, With or Without 5-Fluorouracil and Leucovorin, Versus 5-Fluorouracil and Leucovorin in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer Who Have Failed Prior Gemcitabine-Based Therapy	■■■■■ ■■■■■	2012年1月～ 20■■年■■月	Multicenter in 15 countries	海外	社内資料	評価	無
5.3.5.1.2	MM-398-07-03-01 CSR Addendum	■■■■■ ■■■■■	2012年1月～ 20■■年■■月	Multicenter in 15 countries	海外	社内資料	評価	無
5.3.5.1.3	Phase II Randomized Study of BAX2398 in Combination with 5-Fluorouracil and Calcium Levofolinate in Japanese Patients with Metastatic Pancreatic Cancer, Which Progressed or Recurred After Prior Gemcitabine-Based Therapy	■■■■■	2016年3月～ 20■■年■■月	Japan	海外	社内資料	評価	無
5.3.5.1.4	331501-post-hoc-efficacy-analyses-2018may17	■■■■■	-	-	海外	社内資料	評価	無
5.3.5.1.5	331501-post-hoc-safety-analyses-2018may17	■■■■■	-	-	海外	社内資料	評価	無
5.3.5.2	非対照試験報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.3.5.4	その他の試験報告書							
5.3.5.4.1	NDA 207793 MM-398 – Onivyde (Irinotecan Liposome Injection) 90 Day Safety Update Report	■■■■■ ■■■■■	2012年1月～ 2015年6月	Multicenter in 15 countries	海外	社内資料	評価	無
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書							
5.3.6.1	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report Approval Form 23 Apr 2018 Through 22 Oct 2018	■■■■■ ■■■■■	2018年4月～ 2018年10月	-	海外	社内資料	評価	無
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7.1	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	-	-	-	海外	社内資料	-	無

1.12 添付資料一覧

オニバイド®点滴静注 43mg

添付資料 番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/ 参考	電子 データ 提出
5.3.7.2	実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表	-	-	-	海外	社内資料	-	無
5.3.7.3	実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	-	-	-	海外	社内資料	-	無
5.3.7.4	実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	-	-	-	海外	社内資料	-	無
5.3.7.5	実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図	-	-	-	海外	社内資料	-	無
5.4	参考文献							
5.4.1	American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2017	-	-	-	海外	Available from: URL: <a href="https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics.html">https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics.html</a>	参考	-
5.4.2	Irinophore C, a Novel Nanoformulation of Irinotecan, Alters Tumor Vascular Function and Enhances the Distribution of 5-Fluorouracil and Doxorubicin	Baker JH, Lam J, Kyle AH, Sy J, Oliver T, Co SJ, et al	-	-	海外	Clin Cancer Res. 2008;14(22):7260-71	参考	-
5.4.3	Racial Variability In The UDP-Glucuronosyltransferase 1 (UGT1A1) Promoter: A Balanced Polymorphism For Regulation Of Bilirubin Metabolism?	Beutler E, Gelbart T, Demina A	-	-	海外	Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1998;95(14):8170-4	参考	-
5.4.4	Improvements In Survival And Clinical Benefit With Gemcitabine As First-Line Therapy For Patients With Advanced Pancreas Cancer: A Randomized Trial	Burris HA III, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, et al	-	-	海外	J Clin Oncol. 1997;15(6):2403-13	参考	-
5.4.5	Cancer Statistics in Japan and Projected Cancer Statistics, 2018. Center for Cancer Control and Information Services, National Cancer Center (Last update: 15 September, 2018).	-	-	-	国内	Available from: URL: <a href="http://ganjoho.jp/en/public/statistics/short_pred.html">http://ganjoho.jp/en/public/statistics/short_pred.html</a>	参考	-

## 1.12 添付資料一覧

オニバイド®点滴静注 43mg

添付資料 番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/ 参考	電子 データ 提出
5.4.6	A Systematic Review of the Burden of Pancreatic Cancer in Europe: Real-World Impact on Survival, Quality of Life and Costs	Carrato A, Falcone A, Ducreux M, Valle JW, Parnaby A, Djazouli K, et al	-	-	海外	J Gastrointest Canc. 2015;46(3):201-11	参考	-
5.4.7	Improved selectivity and cytotoxic effects of irinotecan via liposomal delivery: A comparative study on Hs68 and HeLa cells	Casadó A, Mora M, Sagristá ML, Rello-Varona S, Acedo P, Stockert JC, et al	-	-	海外	European Journal of Pharmaceutical Sciences. 2017;109:65-77	参考	-
5.4.8	PEPCOL: a GERCOR randomized phase II study of nanoliposomal irinotecan PEP02 (MM-398) or irinotecan with leucovorin/5-fluorouracil as second-line therapy in metastatic colorectal cancer	Chibaudel B, Maindrault-Goebel F, Bachet JB, Louvet C, Khalil A, Dupuis O, et al	-	-	海外	Cancer Med. 2016 Apr;5(4):676-83	参考	-
5.4.9	FOLFIRINOX versus Gemcitabine for metastatic pancreatic cancer	Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, et al	-	-	海外	N Engl J Med. 2011 May; 364(19):1817-25	参考	-
5.4.10	Development of a highly active nanoliposomal irinotecan using a novel intraliposomal stabilization strategy	Drummond DC, Noble CO, Guo Z, Hong K, Park JW, Kirpotin DB	-	-	海外	Cancer Res. 2006;66(6):3271-7	参考	-
5.4.11	Pharmacokinetics and in vivo drug release rates in liposomal nanocarrier development	Drummond DC, Noble CO, Hayes ME, Park JW, Kirpotin DB	-	-	海外	J Pharm Sci. 2008;97(11):4696-740. doi: 10.1002/jps.21358	参考	-
5.4.12	New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)	Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al	-	-	海外	Eur J Cancer. 2009;45(2):228-47	参考	-
5.4.13	EMA. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (EMA/CHMP/205/95/Rev.4). December 2012.	-	-	-	海外	-	参考	-

## 1.12 添付資料一覧

オニバイド®点滴静注 43mg

添付資料 番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/ 参考	電子 データ 提出
5.4.14	ESMO Guidelines Committee. Appendix 6: Cancer of the pancreas	-	-	-	海外	MCBS eUpdate published online 20 June 2017. Ann Oncol. 2017;28(suppl_4): iv157.	参考	-
5.4.15	Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012	Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al	-	-	海外	Int J Cancer. 2015 ;136(5):E35 9-86	参考	-
5.4.16	Lessons learned from independent central review	Ford R, Schwartz L, Dancey J, Dodd LE, Eisenhauer EA, Gwyther S, et al	-	-	海外	Eur J Cancer. 2009 ;45(2):268- 74	参考	-
5.4.17	Common Human UGT1A Polymorphisms and the Altered Metabolism of Irinotecan Active Metabolite 7-Ethyl-10- hydroxycamptothecin (SN-38)	Gagné JF, Montminy V, Belanger P, Journault K, Gaucher G, Guillemette C	-	-	海外	Mol Pharmacol. 2002; 62:608–617	参考	-
5.4.18	Individual fluorouracil dose adjustment based on pharmacokinetic follow-up compared with conventional dosage: results of a multicenter randomized trial of patients with metastatic colorectal cancer	Gamelin E, Delva R, Jacob J, Merrouche Y, Raoul JL, Pezet D, et al	-	-	海外	J Clin Oncol.2008;26(13 ):2099–105	参考	-
5.4.19	Current Perspectives on the Clinical Experience, Pharmacology, and Continued Development of the Camptothecins	Garcia-Carbonero R and Supko JG	-	-	海外	Clin Cancer Res. 2002;8(3):641-61	参考	-
5.4.20	Irinotecan Plus Bolus/Infusional 5-Fluorouracil and Leucovorin in Patients With Pretreated Advanced Pancreatic Carcinoma	Gebbia V, Maiello E, Giuliani F, Borsellino N, Arcara C, Colucci G	-	-	海外	Am J Clin Oncol. 2010;33(5):461-4	参考	-

## 1.12 添付資料一覧

オニバイド®点滴静注 43mg

添付資料 番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/ 参考	電子 データ 提出
5.4.21	PANCREOX: A Randomized Phase III Study of Fluorouracil/Leucovorin With or Without Oxaliplatin for Second-Line Advanced Pancreatic Cancer in Patients Who Have Received Gemcitabine-Based Chemotherapy	Gill S, Ko YJ, Cripps C, Beaudoin A, Dhesy-Thind S, Zulfiqar M, et al	-	-	海外	J Clin Oncol. 2016 Nov;34(32):3914-20	参考	-
5.4.22	Sequence-dependent activity of the irinotecan-5-FU combination in human colon-cancer model HT-29 in vitro and in vivo	Guichard S, Cussac D, Hennebelle I, Bugat R, Canal P	-	-	海外	Int J Cancer. 1997;73(5):729-34	参考	-
5.4.23	Extravasation and Transcytosis of Liposomes in Transgenic Mice Bearing the HIV Tat Gene	Huang SK, Martin FJ, Jay G, Vogel J, Papahadjopoulos D, Friend DS	-	-	海外	Am J Pathol. 1993;143(1):10-4	参考	-
5.4.24	Epidemiology of pancreatic cancer	Ilic M, Illic I	-	-	海外	World J Gastroenterol. 2016 November;22(44):9694-9705	参考	-
5.4.25	Comprehensive pharmacogenetic analysis of irinotecan neutropenia and pharmacokinetics	Innocenti F, Kroetz DL, Schuetz E, Dolan ME, Ramirez J, Relling M, et al	-	-	海外	J Clin Oncol. 2009 Jun;27(16):2604-14	参考	-
5.4.26	Polymorphisms of the UDP-Glucuronosyl Transferase 1A genes are associated with adverse events in cancer patients receiving irinotecan-based chemotherapy	Inoue K, Sonobe M, Kawamura Y, Etoh T, Takagi M, Matsumura T, et al	-	-	海外	Tohoku J Exp Med. 2013;229(2):107-14	参考	-
5.4.27	Preclinical Activity of Nanoliposomal Irinotecan Is Governed by Tumor Deposition and Intratumor Prodrug Conversion	Kalra AV, Kim J, Klinz SG, Paz N, Cain J, Drummond DC, et al	-	-	海外	Cancer Res. 2014;74(23):7003-13	参考	-
5.4.28	Intracellular roles of SN-38, a metabolite of the camptothecin derivative CPT-11, in the antitumor effect of CPT-11	Kawato Y, Aonuma M, Hirota Y, Kuga H, Sato K	-	-	海外	Cancer Res. 1991 Aug;51(16):4187-91	参考	-

## 1.12 添付資料一覧

オニバイド®点滴静注 43mg

添付資料 番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/ 参考	電子 データ 提出
5.4.29	A multinational phase 2 study of nanoliposomal irinotecan sucrosfate (PEP02, MM-398) for patients with gemcitabine-refractory metastatic pancreatic cancer	Ko AH, Tempero MA, Shan YS, Su WC, Lin YL, Dito E, et al	-	-	海外	Br J Cancer. 2013 Aug 20;109(4):920-5	参考	-
5.4.30	Pharmacology of Irinotecan	Kuhn JG	-	-	海外	Oncology, 1998;12(8 Suppl 6):39-42	参考	-
5.4.31	A systematic review on topoisomerase 1 inhibition in the treatment of metastatic breast cancer	Kümmler I, Brünnler N, Stenvang J, Balslev E, Nielsen DL	-	-	海外	Breast Cancer Res Treat. 2013;138(2):347-58	参考	-
5.4.32	Refining the UGT1A Haplotype Associated with Irinotecan-Induced Hematological Toxicity in Metastatic Colorectal Cancer Patients Treated with 5-Fluorouracil/Irinotecan-Based Regimens	Lévesque E, Bélanger AS, Harvey M, Couture F, Jonker D, Innocenti F, et al	-	-	海外	J Pharmacol Exp Ther. 2013; 345(1):95-101	参考	-
5.4.33	Glomerular filtration rate dependence of sieving of albumin and some neutral proteins in rat kidneys	Lund U, Rippe A, Venturoli D, Tenstad O, Grubb A, Rippe B	-	-	海外	Am J Physiol Renal Physiol. 2003;284(6):F1226-34	参考	-
5.4.34	European cancer mortality predictions for the year 2016 with focus on leukaemias	Malvezzi M, Carioli G, Bertuccio P, Rosso T, Boffetta P, Levi F, et al	-	-	海外	Ann. Oncol. 2016; 27(4):725-31	参考	-
5.4.35	Clinical pharmacokinetics and metabolism of irinotecan (CPT-11)	Mathijssen RH, van Alphen RJ, Verweij J, Loos WJ, Nooter K, Stoter G, et al	-	-	海外	Clin Cancer Res. 2001 Aug;7(8):2182-94	参考	-
5.4.36	Effect of adding the topoisomerase I poison 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin (SN-38) to 5-fluorouracil and folinic acid in HCT-8 cells: elevated dTTP pools and enhanced cytotoxicity	Mullany S, Svingen PA, Kaufmann SH, Erlichman C	-	-	海外	Cancer Chemother Pharmacol. 1998;42(5):391-9	参考	-

## 1.12 添付資料一覧

オニバイド®点滴静注 43mg

添付資料 番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/ 参考	電子 データ 提出
5.4.37	National Comprehensive Cancer Network (NCCN) clinical practice guidelines in oncology. Pancreatic adenocarcinoma. Version 1.2016	-	-	-	海外	Available from: URL: www.nccn.org/patients	参考	-
5.4.38	National Comprehensive Cancer Network (NCCN) clinical practice guidelines in oncology. Pancreatic adenocarcinoma. Version 3.2017	-	-	-	海外	Available from: URL: www.nccn.org/patients	参考	-
5.4.39	National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines for Treatment of Cancer by Site: Pancreatic Adenocarcinoma	-	-	-	海外	Fort Washington: National Comprehensive Cancer Network, version 2;2014. Accessed: September 2014.	参考	-
5.4.40	Emerging concepts in pancreatic cancer medicine: targeting the tumor stroma	Neesse A, Krug S, Gress TM, Tuveson DA, Michl P	-	-	海外	Onco Targets Ther. 2014;7:33- 43	参考	-
5.4.41	FOLFIRI regimen in metastatic pancreatic adenocarcinoma resistant to gemcitabine and platinum-salts	Neuzillet C, Hentic O, Rousseau B, Rebours V, Bengrine-L L, Bonnetain F, et al	-	-	海外	World J Gastroenterol. 2012;18(33):4533- 41	参考	-
5.4.42	Second-line Oxaliplatin, Folinic Acid, and Fluorouracil versus Folinic Acid and Fluorouracil alone for Gemcitabine-refractory pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-003 trial	Oettle H, Riess H, Stieler JM, Heil G, Schwaner I, Sepaphin J, et al	-	-	海外	J Clin Oncol. 2014;32(23):2423- 9	参考	-
5.4.43	Glomerular size and charge selectivity in the rate as revealed by FITC-ficoll and albumin	Ohlson M, Sörenson J, Haraldsson B	-	-	海外	Am J Physiol Renal Physiol. 2000;279(1):F84- 91	参考	-
5.4.44	Pancreatic Cancer Action Network	-	-	-	国内	Available from: URL:http://www.p ancan.jp	参考	-

## 1.12 添付資料一覧

## オニバイド®点滴静注 43mg

添付資料 番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/ 参考	電子 データ 提出
5.4.45	Pfizer. (2014). Camptosar US Prescribing Information	-	-	-	海外	Available from: URL: <a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/020571s0481bl.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/020571s0481bl.pdf</a>	参考	-
5.4.46	Pfizer. (2018). CAMPTO UK Summary of Product Characteristics	-	-	-	海外	Available from: URL: <a href="https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/27592">https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/27592</a>	参考	-
5.4.47	Topoisomerase I inhibitors: camptothecins and beyond	Pommier, Y	-	-	海外	Nat Rev Cancer. 2006;6(10):789-802	参考	-
5.4.48	Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States	Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM	-	-	海外	Cancer Res. 2014 Jun 1;74(11):2913-21	参考	-
5.4.49	Identification and properties of a major plasma metabolite of irinotecan (CPT-11) isolated from the plasma of patients	Rivory LP, Riou JF, Haaz MC, Sable S, Vuilhorgne M, Commerçon A, et al	-	-	海外	Cancer Res. 1996 Aug; 56(16):3689-94	参考	-
5.4.50	Pharmacokinetic and pharmacogenetic determinants of the activity and toxicity of irinotecan in metastatic colorectal cancer patients	Rouits E, Charasson V, Pétain A, Boisdron-Celle M, Delord JP, Fonck M, et al	-	-	海外	Br J Cancer. 2008; 99(8):1239-45	参考	-
5.4.51	A randomized phase II study of PEP02 (MM-398), irinotecan or docetaxel as a second-line therapy in patients with locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma	Roy AC, Park SR, Cunningham D, Kang YK, Chao Y, Chen LT, et al	-	-	海外	Ann Oncol. 2013 Jun;24(6):1567-73	参考	-

## 1.12 添付資料一覧

オニバイド®点滴静注 43mg

添付資料 番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/ 参考	電子 データ 提出
5.4.52	Rubitecan: 9-NC, 9-Nitro-20(S)-camptothecin, 9-nitro-camptothecin, 9-nitrocampthotecin, RFS 2000	-	-	-	海外	Drugs R D. 2004; 5(5):305-11	参考	-
5.4.53	Pharmacokinetically guided dose adjustment of 5-fluorouracil: a rational approach to improving therapeutic outcomes	Saif M W, Choma A, Salamone S J, Chu, E	-	-	海外	Journal of the National Cancer Institute. 2009;101(22):1543-52	参考	-
5.4.54	Phase I Clinical and Pharmacokinetic Study of Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin in Patients With Advanced Solid Tumors	Saltz LB, Kanowitz J, Kemeny NE, Schaaf L, Spriggs D, Staton BA, et al	-	-	海外	J Clin Oncol. 1996;14(11):2959-67	参考	-
5.4.55	Metabolism of irinotecan (CPT-11) by CYP3A4 and CYP3A5 in humans	Santos A, Zanetta S, Cresteil T, Deroussent A, Pein F, Raymond E, et al	-	-	海外	Clin Cancer Res. 2000 May;6(5):2012-20	参考	-
5.4.56	Pancreatic adenocarcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up	Seufferlein T, Bachet JB, Van Cutsem E, Rougier P	-	-	海外	Ann Oncol. 2012; 23 (Suppl 7):vii33-40	参考	-
5.4.57	<i>In vitro</i> conversion of irinotecan to SN-38 in human plasma	Shingyoji M, Takiguchi Y, Watanabe-Urume R, Asaka-Amano Y, Matsubara H, Kurosu K, et al	-	-	海外	Cancer Sci. 2004;95(6):537-40	参考	-
5.4.58	Pharmacokinetics, metabolism, and excretion of irinotecan (CPT-11) following I.V. infusion of [ <sup>14</sup> C]CPT-11 in cancer patients	Slatter JG, Schaaf LJ, Sams JP, Feenstra KL, Johnson MG, Bombardt PA, et al	-	-	海外	Drug Metab Dispos. 2000 Apr;28(4):423-33	参考	-

## 1.12 添付資料一覧

オニバイド®点滴静注 43mg

添付資料 番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/ 参考	電子 データ 提出
5.4.59	Combining two strategies to improve perfusion and drug delivery in solid tumors	Stylianopoulos T, Jain RK	-	-	海外	Proc Natl Acad Sci U S A. 2013;110(46):186 32-7	参考	-
5.4.60	FOLFIRI 3, a new regimen combining 5-fluorouracil, folinic acid and irinotecan, for advanced pancreatic cancer: results of an Association des Gastro-Entérologues Oncologues (Gastroenterologist Oncologist Association) multicenter phase II study	Taïeb J, Lecomte T, Aparicio T, Asnacios A, Mansourbakht T, Artru P, et al	-	-	海外	Ann Oncol. 2007;18(3):498- 503.	参考	-
5.4.61	Modulation of Fluorouracil by Leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: an updated meta-analysis	Thirion P, Michiels S, Pignon JP, Buyse M, Braud AC, Carlson RW, et al	-	-	海外	J Clin Oncol. 2004;22(18):3766- 75	参考	-
5.4.62	Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine	Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, et al	-	-	海外	N Engl J Med. 2013 Oct;369(18):1691- 703	参考	-
5.4.63	UGT1A1 predicts outcome in colorectal cancer treated with irinotecan and fluorouracil	Wang Y, Shen L, Xu N, Wang JW, Jiao SC, Liu ZY, et al	-	-	海外	World J Gastroenterol. 2012; 18(45):6635-44	参考	-
5.4.64	Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial	Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, Dean A, Shan YS, Jameson G, et al	-	-	海外	Lancet. 2016 Feb;387(10018):5 45-57.	参考	-
5.4.65	Modest improvement in overall survival for patients with metastatic pancreatic cancer: a trend analysis using the surveillance, epidemiology, and end results registry from 1988 to 2008	Worni M, Guller U, White RR, Castleberry AW, Pietrobon R, Cerny T, et al	-	-	海外	Pancreas. 2013;42(7):1157- 63	参考	-
5.4.66	Clinical pharmacokinetics of irinotecan and its metabolites: a population analysis	Xie R, Mathijssen RH, Sparreboom A, Verweij J, Karlsson MO	-	-	海外	J Clin Oncol. 2002 Aug;20(15):3293- 301.	参考	-

1.12 添付資料一覧  
オニバイド®点滴静注 43mg

添付資料 番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/ 参考	電子 データ 提出
5.4.67	CAMPTO® Package insert	Yakult Honsha Co, Ltd	-	-	国内	Available from: URL: <a href="http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/800015_4240404A1040_1_10.pdf">http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/800015_4240404A1040_1_10.pdf</a>	参考	-
5.4.68	Clinical Practice Guidelines for Pancreatic Cancer 2016	Yamaguchi K, Okusaka T, Shimizu K, Furuse J, Ito Y, Hanada K, et al	-	-	国内	-	参考	-
5.4.69	A randomised phase II study of modified FOLFIRI.3 vs modified FOLFOX as second-line therapy in patients with gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer	Yoo C, Hwang JY, Kim J-E, Kim TW, Lee JS, Park DH, et al	-	-	海外	Br J Cancer. 2009;101(10):165 8-63	参考	-