オニバイド®点滴静注 43mg

第 2 部（モジュール 2）: CTD の概要（サマリー）

2.2　緒　言

日本セルヴィエ株式会社

緒言

BAX2398（ONIVYDE、nal-IRI、MM-398、PEP02 又は S95013、以下「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塩酸塩水和物（一般名：Irinotecan Hydrochloride Hydrate）に用いて開発したリポソーム型イリノテカン製剤で、Hermes Biosciences 社（米国カリフォルニア州）により創製された点滴静注製剤である。

イリノテカン（7-ethyl-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino] carbonyloxycamptothecin）は、天然アルカロイドであるカンプトテシンから合成された水溶性半合成誘導体で、トポイソメラーゼ I を阻害する。トポイソメラーゼ I 阻害剤は、デオキシリボ核酸の巻戻し、即ち複製を阻害することにより、制御不能な細胞増殖を抑制する。イリノテカンの薬理作用は、イリノテカンの活性化、不活性化及び排泄過程という広範囲な代謝変換と関連しているため複雑である［1,2,3］。この代謝変換のうち、非特異的カルボキシルエステラーゼにより、イリノテカンは 100～1000 倍の活性を有する代謝物 SN-38（以下、「SN-38」）に変換され［4］、SN-38 はグルクロン酸抱合を介して排泄される。このグルクロン酸抱合には患者間で大きな薬理遺伝学的相違が見られる［5］。したがって、イリノテカンのリポソーム化は、イリノテカンの早期代謝を回避しながら、薬物動態（PK）及び体内分布を改善する合理的な手立てと考えられる。

前述のように、本剤はイリノテカンをリポソームに封入し、高含量及び生体内での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用いている。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、リポソームへの封入による血漿中循環時間の延長、血管透過性及び滞留性亢進効果に伴う腫瘍への集積の増加並びに腫瘍内での SN-38 の曝露期間の延長による抗腫瘍活性の増加である。本剤の PK、有効性及び安全性は、転移性膵臓癌患者を対象とした臨床試験を含む複数の非臨床試験及び臨床試験で広範囲に評価された。

膵癌は、スクリーニング検査が存在せず、リスク因子が十分に解明されておらず、また早期に明確な徴候及び症状を呈さないために、疾患が進行するまで診断されないことが多い［6,7］。膵癌と診断された時点で、80%以上の患者は手術対象とならない［8］。膵癌は生存の見通しが最も低い癌腫の一つであり、その予後不良であることは罹患率が死亡率とほぼ同程度（罹患率と死亡率の比：0.98）であることからも示されている［9］。この患者集団では治療選択肢が限られており、転移性膵癌では全生存期間（OS）が 1 年未満、5 年生存率は地域による違いはあるが 2～8%と低いままであり、依然としてアンメットメディカルニーズが存在している［6,8,10］。

膵癌の手術対象とならない患者に対しては、ゲムシタビン単独療法［11］又はゲムシタビンをベースとした併用療法（ゲムシタビン+ナブパクリタキセル）［12］では OS の顕著な改善が示されており、国内外で膵癌の一次治療の選択肢として主に推奨されている［13,14,15］。フルオロウラシル（5-FU）、ロイコボリン（LV）［又はレボホリナートカルシウム（*l*-LV）］、イリノテカン及びオキサリプラチンを併用する FOLFIRINOX 療法は OS の中央値の改善を示し［16］、国内外で Performance Status の良好な膵癌患者の標準的な治療選択肢となっている［13,14,15］。また、日本膵臓学会の膵癌診療ガイドライン（2016 年版）によると、国内では S-1 単独療法又は S-1 をベースとした併用療法が一次若しくはそれ以降の治療として主に用いられてきた［15］。過去 20 年で膵癌治療の選択肢が増え、種々の新薬開発の研究が続けられているが、一次治療後の疾患の

進行は避けられず、予後は不良である。このことが、膵癌患者のアンメットメディカルニーズにつながっている［13,14,15］。

このため海外では、ゲムシタビンをベースとした前治療後に増悪した転移性膵癌患者を対象とした国際共同第 III 相 MM-398-07-03-01 試験（以下「NAPOLI-1 試験」）が実施され、本剤+5-FU/LV 併用投与により臨床的に意味のある OS 及び無増悪生存期間（PFS）の顕著な改善がみられた［17］。本レジメンは米国及び欧州を含む多くの国々で承認されている。

国内では、日本人患者で NAPOLI-1 試験と同様の PK、安全性及び有効性を示すことの裏付けとなる国内第 II 相試験（以下「331501 試験」）を実施した。331501 試験で得られた結果から、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への本剤+5-FU/*l*-LV 併用投与の臨床的有用性が示された。

日本セルヴィエ株式会社は、海外で実施した主要試験である 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た 331501 試験の結果に基づき、以下の予定効能・効果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 70mg/m^2 を 90 分かけて点滴静注する。本剤投与終了直後にレボホリナートカルシウム 200mg/m^2 を 2 時間かけて点滴静注し、その後フルオロウラシル 2400mg/m^2 を 46 時間かけて点滴静注する。これを 2 週間ごとに繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

参考文献

1. Slatter JG, Schaaf LJ, Sams JP, Feenstra KL, Johnson MG, Bombardt PA, et al. Pharmacokinetics, metabolism, and excretion of irinotecan (CPT-11) following I.V. infusion of [^{14}C]CPT-11 in cancer patients. Drug Metab Dispos. 2000 Apr;28(4):423–33.（m5.4.58）

2. Mathijssen RH, van Alphen RJ, Verweij J, Loos WJ, Nooter K, Stoter G, et al. Clinical pharmacokinetics and metabolism of irinotecan (CPT-11). Clin cancer Res. 2001 Aug; 7(8):2182–94.（m5.4.35）

3. Xie R, Mathijssen RH, Sparreboom A, Verweij J, Karlsson MO. Clinical pharmacokinetics of irinotecan and its metabolites: a population analysis. J Clin Oncol. 2002 Aug;20(15):3293–301.（m5.4.66）

4. Kawato Y, Aonuma M, Hirota Y, Kuga H, Sato K. Intracellular roles of SN-38, a metabolite of the camptothecin derivative CPT-11, in the antitumor effect of CPT-11. Cancer Res. 1991 Aug;51(16):4187–91.（m5.4.28）

5. Innocenti F, Kroetz DL, Schuetz E, Dolan ME, Ramírez J, Relling M,et al. Comprehensive pharmacogenetic analysis of irinotecan neutropenia and pharmacokinetics. J Clin Oncol. 2009 Jun;27(16):2604–14.（m5.4.25）

6. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2017. Available from: URL:https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics.html（m5.4.1）

7. Worni M, Guller U, White RR, Castleberry AW, Pietrobon R, Cerny T, et al. 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. Pancreas. 2013; 42(7):1157-63.（m5.4.65）

8. Carrato A, Falcone A, Ducreux M, Valle JW, Parnaby A, Djazouli K, et al. A Systematic Review of the Burden of Pancreatic Cancer in Europe: Real-World Impact on Survival, Quality of Life and Costs. J Gastrointest Cancer. 2015;46(3):201-11.（m5.4.6）

9. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015 Mar;136(5):E359-86.（m5.4.15）

10. Cancer Statistics in Japan and Projected Cancer Statistics, 2018. Center for Cancer Control and Information Services, National Cancer Center (Last update: 15 September,

2018). Available from: URL:http://ganjoho.jp/en/public/statistics/short_pred.html（m5.4.5）

11. Burris HA III, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. J Clin Oncol. 1997;15(6):2403-13.（m5.4.4）

12. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. N Engl J Med. 2013 Oct;369(18):1691-703.（m5.4.62）

13. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) clinical practice guidelines in oncology. Pancreatic adenocarcinoma. Version 3.2017.（m5.4.38）

14. ESMO Guidelines Committee. Appendix 6: Cancer of the pancreas: MCBS eUpdate published online 20 June 2017. Ann Oncol. 2017;28(suppl_4):iv157.（m5.4.14）

15. Yamaguchi K, Okusaka T, Shimizu K, Furuse J, Ito Y, Hanada K, et al. Clinical Practice Guidelines for Pancreatic Cancer 2016.（m5.4.68）

16. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med. 2011 May; 364(19):1817-25.（m5.4.9）

17. Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, Dean A, Shan YS, Jameson G, et al. 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. Lancet. 2016 Feb;387(10018):545-57.（m5.4.64）