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）

2.5　臨床に関する概括評価

日本セルヴィエ株式会社

目次

1　製品開発の根拠 11
1.1　本剤の背景 11
1.2　膵癌の疫学及び疾患特性 13
1.3　膵癌に対する治療法及び本剤開発の重要性 13
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 15
1.4.1　海外での開発の経緯 15
1.4.2　国内での開発の経緯 16
1.4.3　海外臨床データの利用に関する民族的要因 17
1.5　国内承認申請で提出する臨床データパッケージ 17
2　生物薬剤学に関する概括評価 20
2.1　製剤及び製造工程の変更 20
2.2　分析法 20
2.3　*In vivo* 安定性 20
2.4　結論 21
3　臨床薬理に関する概括評価 22
3.1　緒言 22
3.2　薬物動態 22
3.2.1　本剤及びイリノテカン製剤投与後の PK の比較 22
3.2.2　血漿タンパク結合 23
3.2.3　分布 23
3.2.4　分布（腫瘍及び血漿検体での測定） 23
3.2.5　代謝 24
3.2.6　排泄 24
3.2.7　用量比例性 24
3.2.8　単回及び反復投与後の PK 25

3.2.9　本剤の投与を 80 mg/m²（イリノテカンとして 70 mg/m²）隔週（q2w）に設定した根拠 25
3.2.10　内因性の要因 26
3.2.11　外因性の影響 28
3.3　薬力学 28
3.3.1　曝露－有効性の評価 28
3.3.2　曝露－安全性の評価 29
3.3.3　薬力学的薬物相互作用 30
3.4　QT/QTc 30
3.5　結論 30
4　有効性の概括評価 32
4.1　臨床試験の背景 32
4.1.1　NAPOLI-1 試験 32
4.1.2　331501 試験 33
4.2　試験デザイン 33
4.2.1　NAPOLI-1 試験 33
4.2.2　331501 試験 40
4.3　試験結果 45
4.3.1　患者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性並びに投与中止理由 45
4.3.2　OS 46
4.3.3　PFS 53
4.3.4　その他の有効性評価項目 60
4.3.5　有効性の類似性 62
4.4　有効性の考察 63
5　安全性の概括評価 65
5.1　総括的安全性評価計画 65
5.2　安全性に関する非臨床データ 68

5.3　患者集団の特徴と曝露状況 68
5.3.1　NAPOLI-1 試験 68
5.3.2　331501 試験 69
5.3.3　第 I 相試験 69
5.3.4　患者集団の曝露状況の限界 70
5.4　トポイソメラーゼ I 阻害剤の安全性プロファイル 70
5.5　有害事象の概要 70
5.5.1　比較的よくみられる有害事象の要約 70
5.5.2　注目すべき有害事象：331501 試験 78
5.5.3　死亡及び死亡以外の重篤な有害事象 81
5.5.4　治験薬の投与中止及び用量調節に至った有害事象 83
5.5.5　曝露量と有害事象の関連性 84
5.5.6　部分集団別の有害事象 84
5.5.7　第 I 相試験の有害事象の要約 87
5.6　副作用 88
5.6.1　NAPOLI-1 試験 88
5.6.2　331501 試験 89
5.7　臨床検査値の評価 90
5.7.1　血液学的検査 90
5.7.2　血液生化学的検査 91
5.8　安全性の類似性 93
5.9　トポイソメラーゼ I 阻害剤の副作用との比較 95
5.10　添付文書（案）に関連する安全性情報 96
5.10.1　内因性要因 96
5.10.2　外因性要因 97
5.10.3　薬物相互作用 97
5.10.4　妊娠及び授乳時の使用 97

5.10.5　生殖能 98
5.10.6　過量投与 98
5.11　世界での市販後使用経験 98
5.11.1　国内の市販後使用経験 98
5.11.2　海外の市販後使用経験 98
5.12　安全性のまとめ 98
6　ベネフィットとリスクに関する結論 100
6.1　治療の背景 100
6.1.1　疾患又は症状 100
6.1.2　現行の治療 100
6.2　ベネフィット 100
6.2.1　ベネフィットに関する情報の限界 102
6.3　リスク 102
6.3.1　リスクに関する情報の限界 103
6.4　ベネフィット・リスク評価 104
7　参考文献 105

表目次

表 2.5.1-1 本申請で提出する臨床データパッケージ（評価資料）.....18

表 2.5.3-1 イリノテカン製剤投与後のイリノテカン及び SN-38 の PK パラメータ.....23

表 2.5.3-2 本剤投与後のイリノテカン及び SN-38 の PK パラメータ（PEP0201 試験）.....23

表 2.5.3-3 イリノテカン及び SN-38 の線形性の評価.....25

表 2.5.4-1 NAPOLI-1 試験：解析集団.....36

表 2.5.4-2 331501 試験：解析集団.....43

表 2.5.4-3 NAPOLI-1 試験：OS（ITT 解析集団）.....47

表 2.5.4-4 NAPOLI-1 試験：PFS（ITT 解析集団）.....54

表 2.5.4-5 331501 試験：有効性の主要評価項目（PFS、ITT 解析集団）.....57

表 2.5.5-1 本臨床的安全性の概要で提示する本剤を用いた臨床試験（安全性解析対象集団）.....66

表 2.5.5-2 NAPOLI-1 試験：有害事象の概要（安全性解析対象集団）.....72

表 2.5.5-3 NAPOLI-1 試験：いずれかの投与群で 10%以上の患者にみられた 有害事象の PT 別の要約（安全性解析対象集団）.....73

表 2.5.5-4 331501 試験：有害事象の概要（安全性解析対象集団）.....75

表 2.5.5-5 331501 試験：本剤+5-FU/*l*-LV 群で 10%以上の患者にみられた 有害事象の PT 別の要約（安全性解析対象集団）.....77

表 2.5.5-6 331501 試験：AESI のグレード別の発現割合（安全性解析対象集団）.....78

表 2.5.5-7 NAPOLI-1 試験：いずれかの投与群で 10%以上の患者にみられた 治験薬との因果関係が否定できない有害事象の PT 別の要約（安全性解析対象集団）.....88

表 2.5.5-8 331501 試験：本剤+5-FU/*l*-LV 群で 10%以上の患者にみられた 治験薬との因果関係が否定できない有害事象の PT 別の要約（安全性解析対象集団）.....90

表 2.5.5- 9 331501 試験の本剤+5-FU/*l*-LV 群及び NAPOLI-1 試験の本剤+5-FU/LV 群でみられた有害事象の概要.....94

表 2.5.5- 10 331501 試験の本剤+5-FU/*l*-LV 群及び NAPOLI-1 試験の本剤+5-FU/LV 群で最も多くみられた有害事象 （いずれかの試験の本剤+5-FU/(*l*-)LV 群で発現割合が 20%以上）.....95

図目次

図 2.5.4-1 331501 試験：試験デザイン.....41

図 2.5.4-2 NAPOLI-1 試験：OS の Kaplan-Meier 曲線（月数） 48

図 2.5.4-3 331501 試験：パート 2 における OS の Kaplan-Meier 曲線 本剤+5-FU/*l*-LV 群 vs. 5-FU/*l*-LV 群（ITT 解析集団） 50

図 2.5.4-4 NAPOLI-1 試験：事前に規定した OS のサブグループ解析（ITT 解析集団） 51

図 2.5.4-5 NAPOLI-1 試験：PFS の Kaplan-Meier 曲線 本剤+5-FU/LV 群 vs. 5-FU/LV 群（ITT 解析集団） 55

図 2.5.4-6 331501 試験：独立中央判定委員会による評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線（パート 2、ITT 解析集団） 58

図 2.5.4-7 331501 試験：治験担当医師による評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線（パート 2、ITT 解析集団） 59

略号一覧

記号	日本語	英語
5-FU	フルオロウラシル	5-fluorouracil
AE	有害事象	adverse event
AESI	注目すべき有害事象	adverse event of special interest
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ	alanine aminotransferase
APC	イリノテカンのアミノ吉草酸代謝物	7-ethyl-10-[4-N-(5-aminopentanoic acid)-1-piperidino]carbonyloxycamptothecin
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	aspartate aminotransferase
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積	area under the plasma concentration-time curve
AUC_{0-24}	投与 24 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積	area under the plasma concentration time curve from time 0 to 24 hr
AUC_{0-inf}	無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積	area under the curve from time 0 to infinity
$AUC_{tau,ss}$	定常状態の投与間隔における血漿中濃度-時間曲線下面積	area under the curve during the dosing interval tau at steady state
BAX2398	本剤	liposomal irinotecan hydrochloride (ONIVYDE, nal-IRI, PEP02, MM-398, S95013)
BMI	体格指数	body mass index
BSA	体表面積	body surface area
Cavg,ss	定常状態での平均血漿中濃度	average plasma concentration at steady state
CA 19-9	炭水化物抗原 19-9	carbohydrate antigen 19-9
CBR	症状緩和効果	clinical benefit response
CI	信頼区間	confidence interval
CL	クリアランス	clearance
C_{max}	最高血漿中濃度	maximum plasma concentration
CR	完全奏効	complete response
CRCL	クレアチニンクリアランス	creatinine clearance
CSR	治験総括報告書	clinical study report
CTCAE	有害事象共通用語規準	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	シトクロム P450	cytochrome P450
DCR	病勢コントロール率	disease control rate
DNA	デオキシリボ核酸	deoxyribonucleic acid
EMA	欧州医薬品庁	European Medicines Agency
EORTC-QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EPR	透過性及び滞留性の亢進	enhanced permeability and retention

記号	日本語	英語
ESMO	European Society for Medical Oncology	European Society for Medical Oncology
FDA	米国食品医薬品局	Food and Drug Administration
FOLFIRINOX	5-FU+ロイコボリン+イリノテカン+オキサリプラチン	5-FU+leucovorin +irinotecan+oxalipaltin
FOLFOX	オキサリプラチン+5-FU+ロイコボリン	oxaliplatin + 5-FU+ leucovorin
G-CSF	コロニー刺激因子	granulocyte-colony stimulating factor
GERCOR	Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie	Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie
ICH	日米 EU 医薬品規制調和国際会議	International Conference on Harmonisation
ITT	intent-to-treat	intent-to-treat
IV	静脈内	intravenous
IWRS	interactive web response system	interactive web response system
KPS	Karnofsky Performance Status	Karnofsky Performance Status
LLQ	定量下限	lower limit of quantification
l-LV	レボホリナートカルシウム	levofolinate calcium
LV	ロイコボリン	leucovorin
MedDRA	ICH 国際医薬用語集	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MTD	最大耐量	maximum tolerated dose
NAPOLI	-	NAnoliPOsomaL Irinotecan
NCI	米国国立がん研究所	National Cancer Institute
NPC	イリノテカンのアミノピペリジノ代謝物	7-ethyl-10-(4-amino-1-piperidino) carbonyloxycamptothecin
ORR	客観的奏効率	objective response rate
OS	全生存期間	overall survival
PD	進行	progressive disease
PFS	無増悪生存期間	progression free survival
PK	薬物動態	pharmacokinetic
PMDA	医薬品医療機器総合機構	Pharmaceutical and Medical Devices Agency
PP	Per Protocol	per-protocol
PPK	ポピュレーション薬物動態	population pharmacokinetic
PR	部分奏効	partial response
PT	基本語	preferred term
q2w	2 週間ごと	every 2 weeks
q3w	3 週間ごと	every 3 weeks
QOL	生活の質	quality of life
RECIST	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
SAWP	Scientific Advice Working Party	Scientific Advice Working Party

記号	日本語	英語
S.D.	標準偏差	standard deviation
SD	安定	stable disease
SE	標準誤差	standard error
SmPC	欧州製品概要	Summary of Product Characteristics
SMQ	MedDRA 標準検索式	Standard MedDRA Queries
SN-38	イリノテカンの活性代謝物	active metabolite of irinotecan
SN-38G	SN-38 のグルクロン酸抱合体	SN-38 glucuronide
SOC	器官別大分類	system organ class
$t_{1/2}$	消失半減期	elimination half-life
TEAE	治験薬投与下で発現した有害事象	treatment emergent adverse event
TTF	治療成功期間	time to treatment failure
UGT	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素	uridine diphosphate-glucuronosyl transferase
ULN	定量上限	upper limit of normal
ULQ	定量上限	upper limit of quantification
V_c	中央コンパートメントの分布容積	distribution volume of central
V_d	分布容積	volume of distribution

1　製品開発の根拠

BAX2398（ONIVYDE、nal-IRI、MM-398、PEP02 又は S95013、以下「本剤」）は、新規リポソーム型イリノテカン製剤であり、正常組織に対する毒性を増大させることなく、抗腫瘍効果を維持又は増強させることを目的として設計された。本剤は、有効成分である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。

本剤の安全性、薬物動態（PK）及び有効性プロファイルを検討するため、転移性膵癌患者を対象とした海外第 III 相試験（MM-398-07-03-01 試験、以下「NAPOLI-1 試験」）及び日本人の転移性膵癌患者を対象とした国内第 II 相試験（以下「331501 試験」）を実施した。これら試験の結果に基づき、日本セルヴィエ株式会社は、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。なお、本資料中では、開発時と同様に本剤の用量はイリノテカン塩酸塩水和物として示す。一方、以下の予定効能・効果では、海外添付文書と整合するようフリー体無水物として記載し、イリノテカン塩酸塩水和物 80 mg/m^2 は、イリノテカン 70 mg/m^2 に相当する。

［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^2 を 90 分かけて点滴静注する。本剤投与終了直後にレボホリナートカルシウム 200 mg/m^2 を 2 時間かけて点滴静注し、その後フルオロウラシル 2400 mg/m^2 を 46 時間かけて点滴静注する。これを 2 週間ごとに繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

1.1　本剤の背景

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）に応用し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、PharmaEngine 社（台湾）により開発が開始された。その後、Merrimack Pharmaceuticals 社（米国マサチューセッツ州）により Hermes Biosciences 社が買収され、台湾を除く全世界の本剤の開発及び販売に係る独占的権利が PharmaEngine 社から Merrimack Pharmaceuticals 社に移譲された。その後、米国及び台湾を除く全世界の本剤の独占的権利が Merrimack Pharmaceuticals 社より Baxter International 社（米国イリノイ州）に移譲された。2015 年 7 月、バイオ医薬品の領域を独立させるため、Baxter International 社より Baxalta 社（米国イリノイ州）が分社設立され、米国及び台湾を除く全世界の本剤の独占的権利が Baxalta 社に移譲された。2016 年 6 月、Baxalta 社は Shire 社（英国）に買収され、2017 年 4 月、Ipsen 社（フランス）が Merrimack Pharmaceuticals 社から本剤の米国及び台湾における権利を取得した。現在は、米国及び台湾を除き、日本を含む全世界の本剤の独占的権

利を、2018 年 8 月に Shire 社のオンコロジーユニットを買収した Servier 社が所持し、Ipsen 社との共同開発が進められ、欧米をはじめ、台湾・韓国等アジアの一部で本剤の上市が既になされている。

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（DNA）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みられる［5］。イリノテカンのこれらの特性により、臨床的な有効性及び毒性の顕著な個体差の原因となる。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、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（EPR）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強である。

SN-38 と DNA-トポイソメラーゼ複合体との結合は可逆的であるため、SN-38 の活性は腫瘍内での持続的な集積の増加に依存する［6］。ヒト大腸癌移植モデルマウス（2.6.2.2.2.2 項）では、本剤投与により達成され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と抗腫瘍活性の増強の間に関連がみられた［7］。また、本非臨床試験で本剤又はイリノテカン塩酸塩水和物を各 40 mg/kg 投与したときの腫瘍内 SN-38 濃度及び抗腫瘍活性を比較した結果、本剤 40 mg/kg 投与群では、イリノテカン塩酸塩水和物 40 mg/kg 投与群と比べ、腫瘍内の臨界閾値を上回る SN-38 濃度の持続時間を 5 倍以上延長した。また、本剤 10 mg/kg 投与群では、同程度の SN-38 の AUC（AUC_{SN-38}）に達するイリノテカン塩酸塩水和物 50 mg/kg 投与群と比べて、約 3 倍の抗腫瘍活性を示し（それぞれ 86%及び 32%阻害）、腫瘍内の臨界閾値を上回る SN-38 濃度の持続時間を約 3 倍延長した。これらのデータより、腫瘍内で高濃度の SN-38 の曝露が持続することによる治療的有用性の可能性が示唆された。

膵癌（膵臓腺癌）は、非常に多くの腫瘍間質に富む乏血性の腫瘍であり、活性化された（筋）線維芽細胞、免疫細胞並びにコラーゲン、デスミン、フィブロネクチン及びヒアルロン酸のような細胞外マトリックスから構成されている［8］。これらの特徴は、腫瘍細胞への薬剤の効率的な輸送の妨げと考えられるため、血中循環時間の延長及び腫瘍内への透過性亢進が、腫瘍内での曝露期間を延長できる可能性があり、膵癌の治療では特に有用と考える。

1.2　膵癌の疫学及び疾患特性

GLOBOCAN 2012 の推計によると、膵癌による死亡は悪性腫瘍全体の 4%を占め、男女ともに悪性腫瘍による死亡の原因としては 7 番目に多い［9］。世界各地で膵癌の罹患率及び死亡率は年齢とともに増加しており、性別で見ると、女性に比べて男性にやや多い［10］。米国、欧州諸国、日本及びその他のアジア諸国では過去数 10 年に膵癌による死亡率は男女ともに増加し続けている。罹患率は男女とも年齢とともに増加し、70 歳を超えている患者集団でピークを示しており、2030 年までに膵癌による死亡は 2 番目に多い癌関連死になると予測されている［11］。

米国がん協会の推定によると、米国では 2017 年に新たに 53,670 人が膵癌と診断され、そのうち 43,090 人が膵癌により死亡した。米国では、膵癌は癌全体の 3%を占めるにすぎないが、癌死亡の原因としては 4 番目に高く、これは癌関連死全体の 7%に相当する［12］。

同様の傾向は日本でも報告されている。日本の国立がんセンターのがん対策情報センターによれば、2018 年に新たに膵癌と診断された患者は 40,000 人と推定されており、悪性腫瘍全体の 4%に相当する。2018 年には推定 34,900 人が膵癌により死亡しており、膵癌は悪性腫瘍による死亡の原因としては 4 番目に高く、癌関連死全体の約 9%に相当する［13］。過去数十年にわたり膵癌の罹患率は増加し、5 年生存率の推定値は、米国及び日本ともに 8%と低いままである［12,13］。

日本膵臓学会が 2016 年に作成した「膵癌診療ガイドライン」では、リスク因子として（1）膵癌の家族歴、（2）家族性膵癌、（3）遺伝性膵炎、（4）遺伝性乳癌卵巣癌症候群、（5）Peutz-Jeghers 症候群、（6）家族性異型多発母斑黒色腫症候群、（7）遺伝性非ポリポーシス、（8）大腸癌（Lynch 症候群）及び（9）家族性大腸腺腫ポリポーシスを挙げている。これらに加えて、糖尿病、慢性膵炎、膵管内乳頭粘液性腫瘍、膵嚢胞及び肥満の合併も膵癌のリスク因子と考えられている。嗜好上のリスク因子として喫煙及び大量飲酒が指摘されている。NCCN ガイドライン（Version 2, 2016）でもこれらを膵癌のリスク因子として挙げており［14］、膵癌のリスク因子に、国内外で大きな違いはみられない。

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［12,15］。膵癌は生存の見込みが最も低い癌腫の一つであり、予後不良であることは罹患率が死亡率とほぼ同程度（罹患率対死亡率の比：0.98）であることからも示されている［9］。年齢で標準化したがん死亡率は長年にわたり改善傾向にあるが、膵癌は唯一の例外である［9,13,16］。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［17］。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）は 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［12,13,17］。

1.3　膵癌に対する治療法及び本剤開発の重要性

切除可能な膵癌の分類基準は、欧米と国内で若干異なっている。しかし、診断手法及び疾患ステージに応じた治療法は、世界規模でほぼ標準化されている。NCCN ガイドライン（Version 3, 2017）［18］及び日本膵臓学会の膵癌診療ガイドライン（2016 年版）［19］では、外科的な切除

が切除可能な膵癌の唯一の潜在的な根治療法であり、以下に示す化学療法は切除不能な膵癌（局所進行性又は転移性膵癌）の治療として推奨されている。

ゲムシタビン単独療法［20］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）［21］ではOSの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［18,19,22］。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の改善を示し［23］、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［18,19,22］。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［19］。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［18,19,22］。

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）の改善がみられた［24］。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、米国、欧州、スイス及び韓国では、オーファン・ドラッグ指定を受けた。また、本レジメンは臨床現場でのガイドラインでも推奨されており、ゲムシタビンをベースとした前治療後の転移性膵癌に対する唯一のカテゴリー1の二次治療の選択枝としてNCCNガイドライン（2017年第3版）に記載されている［18］。現行のEuropean Society for Medical Oncology（ESMO）の膵癌の臨床ガイドラインでは、「膵癌の二次治療に際しては、患者のリスクとベネフィットという2つの観点を考慮する必要がある。適用患者では、本剤＋5-FU/LV療法は有効で忍容性のある二次治療の選択枝となりうる」と記載されている［LoE II; ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) v1.1 score 2］［22］。ゲムシタビンをベースとした治療後の転移性膵癌に対する二次治療の選択枝としては、日本膵臓学会の膵癌診療ガイドライン（2016年版）ではゲムシタビン以外の5-FU/*l*-LVを含めた化学療法が候補として挙げられており、S-1単独療法も候補に含まれている［19］。ゲムシタビンをベースとした治療後の二次治療の考え方は、本剤と5-FU/LVの併用療法を除いて、NCCNガイドライン（Version 3, 2017）と共通している。

以上のように、日本膵臓学会の膵癌診療ガイドライン（2016年版）とNCCNガイドライン（Version 3, 2017）の間には本剤と5-FU/LVの併用療法に関して相違があり、国内では二次治療の選択肢として本レジメンに対するアンメットメディカルニーズが存在している。この相違を解決するため、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331501試験を実施した。

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

本剤の臨床開発プログラムでは、欧州、北米、南米、オーストラリア、日本を含むアジアで実施された対照試験又は非対照試験の計 10 試験が実施されている。本剤は、子宮頸癌、胃癌、膵癌、大腸癌など、固形腫瘍を有する患者を対象として検討している。現在、臨床試験を実施中の治療領域は、小細胞肺癌（SCLC）、神経膠腫（静脈内投与及び convection-enhanced delivery 法）、乳癌及び複数の小児固形腫瘍（ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、神経芽腫及び骨肉腫等）である。本剤の国際誕生年月日である 2008 年 11 月 13 日から 2018 年 4 月 22 日までの間に、開発権者による介入試験で累積 518 例の患者に対して本剤が投与されている。

本承認申請のための臨床データパッケージには 2 つの海外第 I 相試験（PEP0201 試験及び PEP0203 試験）並びに予定効能・効果で本剤の有効性及び安全性を検討した国内第 II 相試験が 1 試験（331501 試験）及び主要試験である海外第 III 相試験が 1 試験（NAPOLI-1 試験）含まれている。

PEP0201 試験及び PEP0203 試験は台湾で実施され、日本人を除くアジア人患者が組み入れられた。また、331501 試験は国内 16 施設で実施された多施設共同試験で、日本人患者が組み入れられた。NAPOLI-1 試験は国際共同治験で、417 例の成人患者が組み入れられた。内訳は、欧州 30 施設から 151 例（36%）、アジア 12 施設から 125 例（30%）、北米 20 施設から 68 例（16%）並びに南米 8 施設及びオーストラリア 6 施設から 73 例（18%）であった。

以上 4 試験を本承認申請の評価資料とした。なお、331501 試験は、2017 年 5 月 4 日にカットオフした主解析時のデータを本申請資料に含めて提出する。

本申請資料に含めたすべての臨床試験は、すべてヘルシンキ宣言及び医薬品開発に関する医薬品規制調和国際会議（ICH）の各ガイドラインに準拠して実施されている。また、医薬品医療機器等法第 14 条第 3 項、同法第 80 条の 2 及び GCP を遵守して実施されている。

1.4.1　海外での開発の経緯

本剤は、米国及び欧州で、それぞれ 2015 年 10 月 22 日及び 2016 年 10 月 14 日に製造販売承認されている。

本剤の臨床開発段階において、その開発計画について欧州医薬品庁（EMA）の Scientific Advice Working Party（SAWP）及び米国食品医薬品局（FDA）と協議した。EMA SAWP とは、20■ 年 ■ 月に scientific advice にて欧州での本剤の[redacted]と、[redacted]について協議した。Scientific advice の重要な論点と協議内容を次項に示す。

1.4.1.1　EMA による[redacted]の重要な論点

[redacted]に関して以下の事項を協議した。

- [redacted]（EMA からは[redacted]）
- [redacted]
- [redacted]）

本剤の臨床開発に関する scientific advice の内容及びそれに対する回答を本項[redacted]に示す。また、上述の「本剤+5-FU/LV 群及び 5-FU/LV 群間の用法・用量の差」に関する妥当性の説明については報告書“Consideration of the Potential Impact of Different 5-Fluorouracil (5-FU) Dosing Regimens on Efficacy in the NAPOLI-1 Study”を 5.3.5.1.1 項に添付した。

1.4.2　国内での開発の経緯

国内第 II 相試験（331501 試験）のデザイン及び NAPOLI-1 試験の良好な結果に基づく本剤の承認申請に用いる臨床データパッケージ（評価資料）について、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]は医薬品医療機器総合機構（以下、「PMDA」）の助言を受けた（[redacted]相談、#P[redacted]）。PMDA からは[redacted]ため、[redacted]があり[redacted]できるよう、[redacted]旨の意見が提示された。本対面助言の内容に基づき、日本人膵癌患者を対象とした 331501 試験を国内で実施した。331501 試験から得られた PK、安全性及び有効性の成績から、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に対して本剤+5-FU/*l*-LV 併用投与の臨床的有用性が示された。そこで、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]は、[redacted]対面助言を実施した（[redacted]相談、#P[redacted]）。PMDA からは[redacted]本剤の[redacted]旨の意見が提示された。

これら対面助言の記録を 1.13.2 項に添付する。

1.4.3　海外臨床データの利用に関する民族的要因

臨床データパッケージを検討する際に、海外臨床データの利用に関する民族的要因を検討した。膵癌において日本と海外では、疫学、リスク因子、診断に大きな違いはなく、二次治療を含めた標準治療はほぼ標準化されている（本項 1.2 及び 1.3）。また、本剤の PK、有効性及び安全性についても検討した結果、民族的要因による影響を受けにくいと考えられる（PK：本項 3.2.10.1、有効性：本項 4.3.5、安全性：本項 5.8）。

これらの結果に基づき、日本での製造販売承認申請に海外臨床データは利用可能と判断した。

1.5　国内承認申請で提出する臨床データパッケージ

本申請で提出する臨床データパッケージを表 2.5.1-1 に示す。

表 2.5.1-1 本申請で提出する臨床データパッケージ（評価資料）

Regions	Type of Study	Study Identifier	Location of Study Report	Objective(s) of the Study	Study Design and Type of Control	Test Product(s); Dosage Regimen; Route of Administration	Number of Subjects	Healthy Subjects or Diagnosis of Patients	Duration of Treatment	Study Status; Type of Report
Overseas (Taiwan)	Safety and PK	PEP0201	5.3.3.2.1	Safety, MTD, PK and preliminary efficacy	Phase I, open label, multi-center, dose escalation study; non-comparative	BAX2398: 60, 120, 180 mg/m^2 q3w IV	11	Advanced solid tumors	Maximum of 6 cycles	Complete; Legacy Study Report
Overseas (Taiwan)	Safety and PK	PEP0203	5.3.3.2.2	To determine the recommended phase II dose of BAX2398 in combination with 5-FU/LV, safety, PK, preliminary efficacy and pharmacogenetics	Phase I, open label, multi-center, dose escalation study of BAX2398 in combination with 5-FU/LV; non-comparative	BAX2398: 60, 80, 100, 120 mg/m^2 q3w IV 5-FU: 2000 mg/m^2 on Day 1 and 8 q3w IV LV: 200 mg/m^2 on Day 1 and 8 q3w IV	16	Advanced solid tumors	Maximum of 6 cycles	Complete; Legacy Study Report
Overseas (Global)	Efficacy and Safety	MM-398-07-03-01 (NAPOLI-1)	5.3.5.1.1 (CSR) 5.3.5.1.2 (CSR Addendum)	OS, PFS, TTF, ORR, tumor marker response, QOL, safety and PK	Open label, randomized, Phase III study of BAX2398, with or without 5-FU/LV, vs. 5-FU/LV alone; active control (5-FU/LV)	BAX2398 monotherapy arm: BAX2398 120 mg/m^2 q3w BAX2398+5-FU/LV arm: BAX2398 80 mg/m^2 + 5-FU 2400 mg/m^2 + LV 400 mg/m^2 q2w IV	417	Metastatic pancreatic cancer	Until progression	Complete; eCTD Study Report

表 2.5.1-1 本申請で提出する臨床データパッケージ（評価資料）

Regions	Type of Study	Study Identifier	Location of Study Report	Objective(s) of the Study	Study Design and Type of Control	Test Product(s); Dosage Regimen; Route of Administration	Number of Subjects	Healthy Subjects or Diagnosis of Patients	Duration of Treatment	Study Status; Type of Report
Japan	Safety, PK and Efficacy	331501	5.3.5.1.3	Part 1: safety, tolerability, PK, PFS, OS Part 2: PFS, PK, OS, TTF, tumor-marker response, ORR, DCR, safety, tolerability and QOL	Open label, randomized, comparative, multicenter Phase II Study of BAX2398, with 5-FU/*l*-LV, vs. 5-FU/*l*-LV alone; active control (5-FU/*l*-LV)	Part 1: BAX2398: 80 mg/m^2 + 5-FU 2400 mg/m^2 + *l*-LV 200 mg/m^2 IV q2w Part 2: BAX2398+5-FU/*l*-LV arm: BAX2398 80 mg/m^2 + 5-FU 2400 mg/m^2 + *l*-LV 200 mg/m^2 IV q2w	85	Metastatic pancreatic cancer	Until progression	Complete; eCTD Study Report

DCR: disease control rate, eCTD: electronic common technical document, 5-FU: 5-fluorouracil, IV: intravenous, *l*-LV: levofolinate, LV: leucovorin, MTD: maximum tolerated dose, ORR: objective response rate, OS: overall survival, PFS: progression free survival, PK: pharmacokinetic, q2w: every 2 weeks, q3w: every 3 weeks, QOL: quality of life, TTF: time to treatment failure

2　生物薬剤学に関する概括評価

本剤はイリノテカン塩酸塩水和物を製してリポソームに封入した製剤であり、1 バイアル中に 50 mg（イリノテカンとして 43 mg）/10 mL を含有する（3.2.P.1 項）。

2.1　製剤及び製造工程の変更

本剤開発中に製剤の組成は変更されなかったが、製造工程が移管された。その際、製造工程は[redacted]に変更された。移管前後の 2 つの製造工程の同等性／同質性を *in vitro* で評価したところ、製剤の品質に有意な差は認められなかった（3.2.P.2.3 項）。また、これらの製剤を患者に投与後のイリノテカン及び SN-38 の濃度を比較したところ（*in vivo*）、本剤の PK は移管前後で同程度であった（5.3.3.5.1 項）。

2.2　分析法

臨床試験での測定対象はイリノテカン（リポソーム型及び非リポソーム型をあわせたもの）、SN-38（イリノテカンの活性代謝物）、SN-38G（活性を持たない SN-38 グルクロン酸抱合体）であった。NAPOLI-1 試験では、本剤と 5-フルオロウラシル（5-FU）／ロイコボリン（LV）との併用投与が検証された。本剤+5-FU/LV 群及び 5-FU/LV 群では、5-FU の濃度も測定した。イリノテカン濃度を定量する方法は、低濃度（1～500 ng/mL）から高濃度（0.3～300 µg/mL）までを測定できるよう設計された。SN-38 の濃度を定量する方法では、定量下限（LLQ）は 0.6～1 ng/mL 及び定量上限（ULQ）は 120～1000 ng/mL であった。SN-38G の濃度を定量する方法では、LLQ は 2.5 ng/mL 及び ULQ は 500 ng/mL であった。リポソーム型イリノテカンの濃度は PEP0201 試験で測定された。測定の結果、リポソーム型イリノテカンとイリノテカンの濃度はほぼ一致した。この結果から、非リポソーム型イリノテカン（本剤から放出されたイリノテカン）の濃度は測定されず、非リポソーム型イリノテカンのサロゲートとして SN-38 を測定した。

2.3　*In vivo* 安定性

PEP0201 試験では、本剤（リポソーム型イリノテカン）の *in vivo* での安定性を評価するため、対応する血液検体（n= 112）から得られたイリノテカンとリポソーム型イリノテカンを比較した。検出下限値を 2 ng/mL とした測定法では、イリノテカンとリポソーム型イリノテカン濃度はほぼ一致した［n= 112、ピアソン相関係数= 0.996、リポソーム型イリノテカン／イリノテカン比 = 0.95、95%信頼区間（CI）: 0.7～1.6、平均二乗誤差= 0.08］。また、イリノテカンとリポソーム型イリノテカンとの比に経時的な変化は認められず、経時的な比（$\log_{10}$）の傾きは-0.000026 h^{-1}［標準誤差（SE）= 0.00017］であった。これらの結果から、本剤の *in vivo* での安定性が示された。詳細は 2.7.2.2.2.3 項に示した。

2.4　結論

本剤に係る臨床試験では、複数の生体試料中薬物濃度分析法を用いて、イリノテカン、SN-38 及び SN-38G の血漿中濃度が測定された。NAPOLI-1 試験及び 330501 試験で同じ生体試料中薬物濃度分析法が用いられた。これらの定量法は当時の規制当局のガイドラインにしたがってフルバリデーションが行われた。2.7.1.2.2 項では、バリデーションのパラメータ、パフォーマンス特性、長期安定性について要約した。パフォーマンスの結果から、定量法の妥当性が示され、本剤の臨床薬理学的な評価の質が裏付けられた。

3　臨床薬理に関する概括評価

3.1　緒言

本剤の薬物動態（PK）は、4 試験［PEP0201 試験（n= 11）、PEP0203 試験（n= 16）、331501 試験（n= 46）及び NAPOLI-1 試験（n= 260）］での多数回サンプリング（sample-rich PK sampling）及び少数回サンプリング（sparse PK sampling）で得られた試料を用いて評価した。本剤の PK 特性を評価するため、ノンコンパートメント解析及びポピュレーション薬物動態（PPK）解析を実施した。なお、PPK 解析には、上記の 4 試験に加えて、37 例の局所進行性又は転移性胃癌患者に対して本剤 120 mg/m^2 を単回投与する試験（PEP0206 試験）、18 例のオキサリプラチンによる一次治療に難治性の転移性結腸直腸癌患者に対して本剤 80、90 及び 100 mg/m^2 を 2 週間ごと（q2w）に反復投与する試験（PIST-CRC-01 試験）及び 13 例の進行性固形癌患者に対して本剤 80 mg/m^2 を q2w に単回投与する試験（MM-398-01-01-02 試験）の 3 試験も含めた。

3.2　薬物動態

3.2.1　本剤及びイリノテカン製剤投与後の PK の比較

イリノテカン製剤及び本剤投与後の PK パラメータを表 2.5.3-1 及び表 2.5.3-2 に示す。

本剤 120 mg/m^2 投与後のイリノテカンの最高血漿中濃度（C_{max}）及び無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}inf}$）は、79.4 μg/mL 及び 2963 μg·hr/mL であった。一方、イリノテカン製剤を 125 mg/m^2 投与したとき、C_{max} は 1.66 μg/mL 及び投与 24 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24}$）は 10.2 μg·hr/mL であり、本剤投与の方が、イリノテカン製剤投与に比べ、イリノテカンの曝露は非常に高かった。

また、SN-38 の C_{max} は、本剤投与後 9.2 ng/mL であり、イリノテカン製剤投与後の 26.3 ng/mL に比べ、本剤投与後の方が低かった。これに対し、本剤投与後の SN-38 の $AUC_{0\text{-}24}$（997 ng·hr/mL）は、イリノテカン製剤投与後の SN-38 の $AUC_{0\text{-}24}$（229 ng·hr/mL）に比べ、本剤投与後の方が 4 倍以上高かった。

これらの結果は、イリノテカンの消失半減期（$t_{1/2}$）がイリノテカン製剤投与では 5.8 時間であるのに対し、本剤投与では 29.5 時間と長かったことに起因する。また、SN-38 の $t_{1/2}$ もイリノテカン製剤投与後は 10.4 時間、本剤投与後は 75.4 時間と長かった。本剤は、投与後血漿中にリポゾーム型として長時間滞留し、リポソームから徐々に放出された後 SN-38 に代謝され、血漿中に SN-38 として長時間滞留すると考えられる。

表 2.5.3-1 イリノテカン製剤投与後のイリノテカン及び SN-38 の PK パラメータ

Dose (mg/m^2)	Irinotecan				SN-38		
	C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-24} (μg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	V_d (L/m^2)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
125 (n = 64)	1.660 (0.797)	10.2 (3.3)	5.8 (0.7) [a]	110 (48.5)	26.3 (11.9)	229 (108)	10.4 (3.1) [a]

a: Plasma specimens collected for 24 hours following the end of the 90 minutes infusion
Source: Camptosar® US Prescribing Information [25]

表 2.5.3-2 本剤投与後のイリノテカン及び SN-38 の PK パラメータ（PEP0201 試験）

Dose (mg/m^2)	Irinotecan				SN-38		
	C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-inf} (μg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	V_d (L)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
120 (n = 6)	79.4 (13.9)	2963 (1947)	29.5 (17.2)	1.8 (0.771)	9.2 (3.5)	997 (680)	75.4 (43.8)

Data represent mean (S.D.)
Source: m5.3.3.2.1 PK report Table 2 and Table 4

3.2.2　血漿タンパク結合

本剤は、タンパク結合率が最小となるように設計されている。*In vitro* 試験の結果、本剤の血漿タンパク結合率は低く、0.44%未満であった（2.7.2.2.2.1 項）。なお、イリノテカン製剤での血漿タンパク結合率は中程度で（65%）であり［26］、SN-38 のヒト血漿タンパク結合率は高い（約 95%）。

3.2.3　分布

リポソーム型濃度測定の結果、本剤は循環血中で安定しており、本剤の約 95%がリポソーム内に存在することが示された。

本剤投与後の平均分布容積（V_d）は約 2～4 L/m^2 であった（2.7.2 項 表 2.7.2- 2）。この値はイリノテカン製剤投与後に比べてより著しく低かった（125 及び 340 mg/m^2 投与後でそれぞれ 110 及び 234 L/m^2［25］）。本剤投与後の V_d は血液量 5.5 L とほぼ同程度であり、これは本剤の分布が循環血中に限定されることを示している。

3.2.4　分布（腫瘍及び血漿検体での測定）

ヒト HT-29 大腸癌異種移植重症複合免疫不全マウスに、本剤又はイリノテカン塩酸塩水和物を 40 mg/kg 投与したときの血漿中及び腫瘍内イリノテカン及び SN-38 濃度を測定した。イリノテカン塩酸塩水和物投与後に比べて、本剤投与後で血漿中及び腫瘍内のいずれでもイリノテカン及び

SN-38 濃度は高く維持された。さらに、本剤投与後のマウスでは、血漿中に比べ腫瘍内の方が保持時間は長かった（2.6.4.4.1 項）。

また、ヒト乳癌及び大腸癌細胞を異種移植したマウスでは、リポソーム型イリノテカンは、イリノテカンと比較して顕著な有効性を示したという報告がある［27］。本結果は、イリノテカンに比べて本剤の方が良好に生体内に分布することを示唆している。

3.2.5　代謝

本剤の有効成分であるイリノテカンの代謝は、本剤投与後の患者では評価していない。リポソームから放出されたイリノテカンは、イリノテカン製剤と同じ代謝を受けると考えられている。イリノテカンの代謝については十分に研究されており［1,2,28,29］、イリノテカンから活性代謝物である SN-38 への変換に加えて、CYP3A4 によって様々な酸化代謝物、特にアミノ吉草酸代謝物（APC）及びアミノピペリジノ代謝物（NPC）に代謝される［29］。NPC はカルボキシルエステラーゼによって SN-38 に代謝されるが、APC は *in vivo* でイリノテカンの活性及び毒性プロファイルに直接寄与しない［3,28］。これらの代謝物については非臨床試験又は臨床試験では評価しなかった。

活性代謝物である SN-38 は、最終的に UGT1A 分子種によって活性の低い SN-38G に代謝され、これがイリノテカンの主な消失経路である［1］。本申請データパッケージに含まれる試験では、イリノテカン、SN-38、SN-38G の血漿中濃度を測定した（本項 3.1）。なお、リポソームを構成するリン脂質の代謝は研究されていない。

3.2.6　排泄

本剤が投与された患者でのイリノテカンの排泄は評価していない。リポソームから放出されたイリノテカンはイリノテカン製剤投与後と同じ排泄経路に従うと考えられている。

患者に[^{14}C]-標識イリノテカン投与後の尿中及び糞中の排泄率は、それぞれ投与量の約 32%及び 64%であり、排泄された放射能の約 55%が未変化体であった［1］。

3.2.7　用量比例性

イリノテカンと SN-38 について、投与量と PK パラメータとの関係をパワーモデルで評価した。解析には PEP0201 試験及び PEP0203 試験で、ノンコンパートメント解析で得られた以下の 27 例のデータセットを用いた。

- PEP0201 試験：11 例のデータ（本剤 60、120、180 mg/m^2 の単独投与）
- PEP0203 試験：16 例のデータ（本剤 60、80、100、120 mg/m^2+5-FU/LV 併用投与）

イリノテカン及び SN-38 の $AUC_{0\text{-}inf}$、C_{max} 及び $t_{1/2}$ について、用量比例性評価の結果を表 2.5.3-3 に示す。

表 2.5.3-3 イリノテカン及び SN-38 の線形性の評価

Analyte	Parameters	Slope	95%CI	P-value
Irinotecan	$AUC_{0\text{-}inf}$	1.57	0.57 to 2.56	0.003
	C_{max}	1.38	1.03 to 1.74	<0.001
	$t_{1/2}$	0.24	-0.43 to 0.91	0.468
SN-38	$AUC_{0\text{-}inf}$	1.38	0.50 to 2.25	0.005
	C_{max}	0.98	0.48 to 1.47	0.001
	$t_{1/2}$	0.47	-0.16 to 1.11	0.132

イリノテカンについては、傾きの推定値（95%CI）が、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} でそれぞれ 1.57（0.570～2.56）及び 1.38（1.03～1.74）であった。$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の傾きの推定値から、これらのパラメータは用量比例的な増加よりはやや高い曝露を示すことが示唆された。これに対して、$t_{1/2}$ の傾きの推定値は 0.24 と 0 に近いことから、$t_{1/2}$ は用量比例性を示さないことが示唆された。

SN-38 については、$AUC_{0\text{-}inf}$ の傾きの推定値（95%CI）は、1.38（0.50～2.25）であったことから、用量比例的な増加よりはやや高い曝露を示すことが示唆された。また、C_{max} の傾きの推定値は 1 に非常に近いことから、C_{max} も用量比例的に増加することが示唆された。これに対して、$t_{1/2}$ の傾きの推定値は 0.47 と緩やかであることから、用量比例性を示さないことが示唆された。

3.2.8　単回及び反復投与後の PK

本剤を反復投与したときの PK は評価していない。これは、大半の試料でイリノテカン及び SN-38 濃度が本剤投与 2 回目（q2w 又は q3w での投与スケジュール）の前に LLQ 未満であったためである。

3.2.9　本剤の投与を 80 mg/m²（イリノテカンとして 70 mg/m²）隔週（q2w）に設定した根拠

本剤を 5-FU/LV と併用投与する際の本剤の推奨用量は 80 mg/m²（イリノテカンとして 70 mg/m²）（q2w）である。80 mg/m² は、本剤と 5-FU/LV との併用投与で実施した海外第 I 相試験（PEP0203 試験）における最大耐量（MTD）である。

曝露－有効性の評価の結果、本剤 80 mg/m²（q2w）投与群は、対照群（5-FU/LV）に比べて、多くの患者で OS 及び PFS が延長する可能性のある曝露量に達した。また、PPK 解析による曝露－安全性の評価の結果から、本剤 80 mg/m²（q2w）の方が、本剤 120 mg/m²（q3w）に比べて、イリノテカン及び SN-38 の C_{max} は低くなると考えられた。したがって、米国国立がん研究所有害事象共通用語規準（NCI CTCAE 4.0）に基づき、治験薬と関連のあるグレード 3 以上の好中球

減少症、下痢及び貧血の発現割合は、本剤 80 mg/m^2（q2w）で減少すると考えられた（5.3.3.5.1 項）。さらに、曝露－有効性の評価では、日本人及び外国人膵臓癌患者に本剤 80 mg/m^2 と 5-FU/(*l*-)LV 併用で q2w 投与後の PFS 及び OS 並びに貧血、下痢及び好中球減少症（グレード 3 以上）の発現割合は類似していた（5.3.3.5.2 項）。

3.2.10　内因性の要因

7 試験の 401 例のデータを用いた PPK 解析により、内因性（人種、UGT1A1、体格、年齢、性別、腎機能及び肝機能）の影響を評価した。結果を以下に示すとともに、詳細は 2.7.2.3.13 項に記載した。

3.2.10.1　人種の影響

日本人患者と外国人患者の人種差を評価するために、臨床第 I 相試験（PEP0201 試験、PEP0203 試験、PIST-CRC-01 試験、MM-398-01-01-02 試験）、臨床第 II 相試験（PEP0206 試験及び 331501 試験）及び臨床 III 相試験（NAPOLI-1 試験）でのイリノテカン及び SN-38 濃度を用いて PPK 解析を実施した（5.3.3.5.2 項）。

イリノテカンの CL の幾何平均値は、日本人患者の方が外国人患者に比べて約 56%高かった。一方、定常状態での平均血漿中濃度（$C_{avg,ss}$）と定常状態の投与間隔における血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{tau,ss}$）は、日本人患者の方が外国人患者に比べて約 40%低かった。中央コンパートメントの分布容積（V_c）は、日本人患者と外国人患者の間でほぼ同じであった。その結果、本剤 80 mg/m^2（q2w）投与後の $C_{max,ss}$ は、日本人患者と外国人患者で類似していた。SN-38 の CL は、日本人患者と外国人患者で類似していた。本剤 80 mg/m^2（q2w）投与後の SN-38 の $C_{avg,ss}$ と $AUC_{tau,ss}$ は日本人患者の方が外国人患者に比べて約 32%高かったが、これは SN-38 への CL が外国人患者に比べて日本人患者の方が大きかったことに起因すると考えられた。SN-38 でみられた曝露の軽微な差が臨床的に重要であるとは考えられない。詳細は 2.7.2.3.13.1 項に示した。

曝露－有効性の評価の結果、PFS の中央値は日本人患者と外国人患者で類似していたことから、日本人患者に 80 mg/m^2（q2w）で投与することは妥当であると考えられた（ただし、*UGT1A1*28* 及び／又は *UGT1A1*6* のホモ接合体を有する患者を除く）。BSA に基づいた投与量を投与する限り、日本人の転移性癌患者での用量補正は必要ない。

本剤 80 mg/m^2 を 5-FU/(/-)LV と併用投与（q2w）した時の SN-38 Converted（放出されたイリノテカンから *in vivo* 代謝により生成された SN-38 をモデル式から予測したもの）と貧血、下痢、好中球減少症（グレード 3 以上）の曝露－安全性の関係は、日本人患者と外国人患者との間で同程度であった。

PPK 解析の詳細は 2.7.2.3.9 項、2.7.2.3.13 項及び PPK 解析報告書（5.3.3.5.1 項及び 5.3.3.5.2 項）に示した。

3.2.10.2　UGT1A1 の影響

イリノテカンの活性代謝物である SN-38 から SN-38G への代謝には UGT1A1 が関与している。UGT1A1 には多くの多型が存在するため、代謝能に個体差がみられる。多型の 1 つとして知られている *UGT1A1*28* は、プロモーター領域に多型を含む。本多型及び先天的な UGT1A1 発現の欠損（CriglerNajjar 及び Gilbert 症候群など）は、UGT1A1 の活性低下と関連している。*UGT1A1*28* のホモ接合体又はヘテロ接合体を有する患者は、一般に重症の好中球減少症及び遅発性下痢を発症する［30,31］。*UGT1A1*28* は、白人及びアフリカ系アメリカ人で一般的であり、その頻度はそれぞれ 0.26～0.31 及び 0.42～0.56 である［32］。逆に、アジア人における多型の頻度は 0.09～0.16 であるが、*UGT1A1*6* の頻度は韓国人及び中国人で 0.23 である。

*UGT1A1*6* は、*UGT1A1*28* と同様に酵素タンパク発現の減少及び毒性の増加につながる［33,34］。*UGT1A1*6* は、*UGT1A1*28* と同様にヘテロ接合体又はホモ接合体で酵素活性が低下する可能性がある。*UGT1A1*6* 又は、*UGT1A1*28* のヘテロ接合体を有する場合、*UGT1A1*1* よりも最大 49%高いグルクロン酸抱合活性を有するため、イリノテカン投与による毒性が増加するという報告がある［35］。*UGT1A1*6* のホモ接合体を有する患者では、グレード 4 の好中球減少症発現のリスクが高い［31,34］。*UGT1A1*6* 及び *UGT1A1*28* は毒性に影響するだけでなく、代謝速度にも影響する。

*UGT1A1*28* 及び／又は *UGT1A1*6* のホモ接合体又はヘテロ接合体を有する日本人患者では、有さない患者に比べて、SN-38 の $C_{avg,ss}$ と $AUC_{tau,ss}$ は約 15%高く、$C_{max,ss}$ は約 22%高かったが、その変化が小さいため、これらの差が臨床的に重要であるとは考えにくい。また、*UGT1A1*28* 及び／又は *UGT1A1*6* のホモ接合体又はヘテロ接合体を有する日本人患者では、SN-38 Converted の $C_{avg,ss}$ と $AUC_{tau,ss}$ は約 30%高かったが、これらの差についても臨床的に重要であるとは考えにくい。さらに、SN-38 Converted の $C_{max,ss}$ はホモ接合体又はヘテロ接合体を有する日本人患者で約 59%高かった。

以上を踏まえると、日本人と外国人の転移性膵癌患者でイリノテカンの消失能（CL）に差がみられるものの、2 つの集団での SN-38 の曝露は類似しており、UGT1A1 多型の影響は少ないと考えられた。詳細は 2.7.2.3.13.2 項に示した。

3.2.10.3　その他の内因性因子による影響

体表面積（BSA）、年齢、性別、腎機能及び肝機能の PK パラメータへの影響を以下に示す（5.3.3.5.1 項）。

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

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

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

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

- 肝機能障害患者での本剤の PK は評価していない。PPK 解析の結果、ベースラインのビリルビン値が 1～2 mg/dL の患者では（n= 20）、1 mg/dL 未満の患者（n= 329）に比べて SN-38 の平均血漿中濃度が 38%上昇したが、ALT/AST の上昇には影響しなかった。ビリルビン値が 2 mg/dL 超の患者でのデータはない。

3.2.11　外因性の影響

外因性の影響、特に薬物相互作用について以下に要約する（5.3.3.5.1 項）。

3.2.11.1　薬物相互作用

本剤の薬物相互作用に関する情報は、イリノテカン製剤の添付文書に基づいている［36］。これらの薬物相互作用は、イリノテカン及びその活性代謝物である SN-38 の代謝に関与する CYP3A4 及び UGT1A1 に関連している。

NAPOLI-1 試験の 2 つのアーム（本剤＋5FU/LV 群、5FU/LV 群）で測定された 5-FU 濃度は投与レジメンの違いを反映していた。したがって、本剤による 5-FU の PK への影響はないと考える。

また、PPK 解析に基づくと、本剤単独投与後及び 5-FU/LV 併用投与後のイリノテカン及び SN-38 の PK パラメータに意義のある相関はみられなかったことから、イリノテカンと 5-FU との相互作用はないと考える［26］。

3.3　薬力学

3.3.1　曝露－有効性の評価

NAPOLI-1 試験では、曝露と有効性のエンドポイント［OS、PFS、客観的奏効率（ORR）］との関係を治療群ごとに評価した（5.3.3.5.1 項）。本試験では、イリノテカン及び SN-38 の曝露が

高くなるにつれて、本剤＋5-FU/LV 群では、OS 及び PFS が延長し、ORR が高くなるという相関がみられた。OS と PFS との間に最も強い相関がみられたのは、SN-38 と SN-38 Converted の平均濃度（C_{avg}）であった。

PPK 解析に日本人を対象とした臨床試験の結果を含め、転移性癌を有する日本人患者及び外国人患者で、PFS が人種、遺伝子多型（*UGT1A1*28* 及び *UGT1A1*6*）及び曝露（SN-38 Converted、SN-38 及びイリノテカン）によって受ける影響を探索的に評価した（5.3.3.5.2 項）。その結果、日本人患者では、イリノテカンの CL が 48%高かったにもかかわらず、本剤+5-FU/(*l*-)LV 群では、PFS の中央値は日本人と外国人で類似していた（2.89 ヵ月及び 3.32 ヵ月）。また、*UGT1A1*28* の遺伝子型については、PFS の中央値は日本人（1.53 ヵ月）と外国人（1.51 ヵ月）ともに、本剤+5-FU/(*l*-)LV 群（80 mg/m^2 q2w）の方が対照群に比べて一貫して延長していた。さらに、PFS の中央値は、SN-38 Converted、SN-38 又はイリノテカンの曝露の四分位で、本剤＋5-FU/(*l*-)LV 群の方が対照群に比べて高かったものの、日本人患者と外国人患者ともに SN-38 には曝露－有効性の相関はみられなかった。

3.3.2　曝露－安全性の評価

注目すべき有害事象を、PPK 解析用に併合した好中球減少症、下痢及び貧血を全グレード及びグレード 3 以上に層別して曝露との関係を評価した（5.3.3.5.1 項）。なお、解析には 6 試験（PEP0201 試験、PEP0203 試験、NAPOLI-1 試験、PEP0206 試験、PIST-CRC-01 試験及び MM-398-01-01-02 試験）から得られた 353 例のデータを用いた。

6 試験を通して、全グレード及びグレード 3 以上の好中球減少症の発現割合は、いずれも SN-38 Converted の C_{max} と最も強い相関を示した。この結果は、イリノテカン製剤が投与された患者で、血漿中 SN-38 濃度と好中球減少症の発現割合が相関すると報告されていることと一致している［26］。NAPOLI-1 試験では、本剤単独群と本剤+5-FU/LV 群ともに、血漿中 SN-38 濃度と好中球減少症の発現割合との間に相関がみられた。本試験では、好中球減少症の発現割合は、本剤+5-FU/LV 群の方が本剤単独群よりも全体的に高かったものの、SN-38 との相関は本剤単独群の方が本剤+5-FU/LV 群よりも強かった。

下痢の発現割合は、イリノテカンの C_{max} と最も強い相関を示した。イリノテカンの C_{max} は、本剤単独群の方が本剤+5-FU/LV 群よりも高かった。この理由は、本剤単独群では 120 mg/m^2（q3w）が投与され、本剤+5-FU/LV 群では 80 mg/m^2（q2w）が投与されたためである。NAPOLI-1 試験では、本剤単独群では、下痢の発現割合とイリノテカンの C_{max} の間に相関が認められたものの、本剤+5-FU/LV 群ではみられなかった。

貧血の発現割合は、SN-38 Converted の C_{max} と最も強い相関を示した。この相関はグレード 3 以上でのみみられ、全グレードではみられなかった。また、相関は本剤単独群でのみられたものであり、本剤+5-FU/LV 群ではみられなかった。これは、SN-38 Converted の C_{max} が本剤単独群（120 mg/m^2 q3w）の方が本剤+5-FU/LV 群（80 mg/m^2 q2w）よりも高かったことが原因と考えられる。

日本人を含む PPK モデル解析では、貧血、下痢及び好中球減少症の発現割合について、曝露

－有効性の関係をロジスティック回帰モデルにより評価した（5.3.3.5.2 項）。日本人患者及び外国人患者ともに、SN-38 Converted 又は SN-38 の C_{max} と、貧血、下痢、好中球減少症（グレード 3 以上）の発現割合との間には統計学的に有意な相関はなかった。日本人患者では、イリノテカンの C_{max} と、貧血、下痢又は好中球減少症（グレード 3 以上）の発現割合との間には統計学的に有意な相関はなかった。一方、外国人患者では、イリノテカンの C_{max} と貧血及び下痢の発現割合（グレード 3 以上）には統計学的に有意な相関はなかったが、イリノテカンの C_{max} と好中球減少症（グレード 3 以上）の発現割合との間には統計学的に有意な相関があった。

以上のことから、本剤を 5-FU/(*l*-)LV 併用で 80 mg/m^2 静注投与後の貧血、下痢、好中球減少症（グレード 3 以上）の発現における曝露－反応の関係は日本人と外国人患者で同様であることが示された。

3.3.3　薬力学的薬物相互作用

該当するデータはない。

3.4　QT/QTc

331501 試験では、12 誘導心電図（3 回連続測定）を用いて、本剤が QTcF 間隔に及ぼす潜在的影響を評価したところ、本剤が QTcF を延長する作用は認められなかった。また、他の試験においても臨床的に意義のある QTc 間隔の延長は認められなかった。

3.5　結論

日本人患者を対象とした国内第 II 相試験（331501 試験）を含む臨床データパッケージ及びイリノテカン製剤の欧州製品概要（SmPC）より、以下の結論が得られた。

- リポソーム型製剤である本剤は、臨床薬理学的に特徴のある性質を示す。これらの性質によって、循環血中で動態学的な用量比例性が維持され、イリノテカン製剤に比べて高い腫瘍浸潤性が得られる。

- 本剤特有のリポソームは循環血中で安定しており、本剤の 95%がリポソーム型イリノテカンとして存在する。リポソームから放出されたイリノテカンは、代謝酵素、遺伝子多型及び薬物動態学的な薬物相互作用が関与する代謝を受け、細胞及び組織間の分布及び排出により消失する。これらの性質は、イリノテカン製剤を癌患者並びに小児患者、腎機能障害及び肝機能障害患者といった特殊集団に投与した場合も同様と考える。

- イリノテカンの消失（CL）については、転移性膵癌を有する日本人患者と外国人患者との間で差が認められたものの、SN-38 の曝露については同程度であり、UGT1A1 遺伝子多型による影響は認められなかった。

- 曝露－有効性の評価から、日本人と外国人の膵癌患者との間で PFS 及び OS は同程度であることが確認された。また、本剤 80 mg/m^2 を 5-FU/(*l*-)LV と併用投与したときの SN-38 Converted と貧血、下痢、好中球減少症（グレード 3 以上）の曝露－安全性の関係は、日本人患者と外国人患者との間で同程度であった。

これらの結果は、本剤 80 mg/m^2+5-FU/*l*-LV の q2w のレジメンの妥当性を支持するものである。

4　有効性の概括評価

転移性膵癌に対する本剤の有効性は、海外第 III 相試験である NAPOLI-1 試験及び国内第 II 相試験である 331501 試験により裏付けられた。

NAPOLI-1 試験は、本剤と 5-FU 及び LV（本剤+5-FU/LV）併用投与時の臨床的ベネフィットを検証することを目的として、ゲムシタビンをベースとした前治療後に疾患の増悪がみられた転移性膵癌患者を対象に実施された。

331501 試験は、NAPOLI-1 と同様に転移性膵癌患者を対象に実施され、パート 1 では日本人患者で本剤を 5-FU/*l*-LV と併用したとき（本剤+5-FU/*l*-LV 併用投与）の安全性、忍容性を確認し、PK プロファイルを検討した。本剤+5-FU/*l*-LV 併用投与時における臨床的ベネフィットは、無作為化を行ったパート 2 で検討した。

本項では、NAPOLI-1 試験及び 331501 試験で認められた有効性について概説する。

4.1　臨床試験の背景

4.1.1　NAPOLI-1 試験

NAPOLI-1 試験の開始前に完了していた臨床試験のうち、NAPOLI-1 試験に最も関連のある試験は、転移性膵癌患者を対象に本剤の単独投与により二次治療を行った PEP0208 試験（海外第 II 相臨床試験）である［37］。

PEP0208 試験では、標準治療が存在しない前治療歴のある転移性膵癌患者に対して本剤が有用な新規薬剤であるかを検討することを目的に、ゲムシタビンをベースとした治療に抵抗性の転移性膵癌患者 40 例を対象に、多施設共同、非盲検法により二次治療での本剤単独投与試験を評価した［37］。本第 II 相臨床試験では、適格な患者に 3 週を 1 サイクルとして Day 1 に本剤 120 mg/m^2 を単独投与し、疾患の増悪がみられるまで投与を継続した。PEP0208 試験では、6 ヵ月生存率は 42.5%（17/40 例）、12 ヵ月生存率は 25.0%（10/40 例）であり、OS の中央値は 5.2 ヵ月であった。

PEP0208 試験の結果を検証するため、同じ患者集団を対象とした国際共同、無作為化、大規模比較試験（NAPOLI-1 試験）が計画された。この試験は当初、本剤単独群と対照群である 5-FU/LV 群を比較する 2 群間比較試験としてデザインされた。その後、小規模な試験ではあるものの、結腸直腸癌を対象に French cooperative group（GERCOR）が実施した第 II 相試験（PEPCOL 試験）の本剤+5-FU/LV 群の安全性データが NAPOLI-1 試験の実施中に利用可能となり、その検討結果、本剤+5-FU/LV 併用投与時の安全性プロファイルは、本剤単独投与時と同様であることが示された［38］。このため、NAPOLI-1 試験開始後に、本剤+5-FU/LV 併用投与の有効性及び安全性を検討するため、本剤+5-FU/LV 群を追加する改訂が行われた。また、3 群間の多重比較が可能となるよう解析計画も改訂した。

4.1.2　331501 試験

日本膵臓学会のガイドラインでは、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に対する二次治療以降の治療法として、S-1 及び FOLFIRINOX 療法が推奨されている［19］。しかしながら、本項 1.2 で述べた通り、膵癌の予後は依然として不良である。

ゲムシタビンによる治療歴後に増悪した転移性膵癌患者を対象とした、多施設国際共同、海外第 III 相試験（NAPOLI-1 試験）では、本剤+5-FU/LV 群は 5-FU/LV 群に比べて統計学的に有意かつ臨床的に意味のある OS の延長（本剤+5-FU/LV 群 6.1 ヵ月 vs. 5-FU/LV 群 4.2 ヵ月、P= 0.012）及び PFS の延長を示した。

331501 試験では、NAPOLI-1 試験の結果を日本人患者で裏付けることを目的に、転移性膵癌患者を対象として同様の投与レジメン（本剤、5-FU/*l*-LV 併用投与）を用い、本剤+5-FU/*l*-LV 群と 5-FU/*l*-LV 群との比較を行った。なお、331501 試験の治験実施計画書は、PMDA との[redacted]相談（#P[redacted]、対面助言実施日：平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日）での検討を経て、PMDA から合意を得ている。日本人患者での本剤+5-FU/*l*-LV 併用投与における有効性は、治験担当医師による評価に基づく PFS の延長により裏付けられており、この結果は、NAPOLI-1 試験と一貫していた

4.2　試験デザイン

4.2.1　NAPOLI-1 試験

4.2.1.1　全体的な試験デザイン

NAPOLI-1 試験は、ゲムシタビンをベースとした治療歴のある転移性膵癌患者を対象とした、多施設国際共同、非盲検、無作為化、3 群比較海外第 III 相臨床試験である。NAPOLI-1 試験は、北米、欧州、アジア、南米及びオーストラリアの 76 の医療機関で実施され、次の条件をすべて満たす患者を対象とした：(1) 組織学的又は細胞学的に確定された膵外分泌腺癌を有する患者、(2) 遠隔転移が確認された患者、(3) 局所進行型又は転移性膵癌に対するゲムシタビン又はゲムシタビンを含む前治療後に疾患の進行が確認された患者、(4) Karnofsky Performance Status（KPS）が 70 以上の患者、(5) 骨髄予備能が十分な患者、(6) 肝機能及び腎機能が十分な患者、(7) 心電図所見が正常である患者、(8) 前手術、放射線治療又は他の抗悪性腫瘍治療の影響から回復している患者、(9) 18 歳以上の患者。

NAPOLI-1 試験は当初、本剤単独投与と 5-FU/LV 併用投与を比較する 2 群試験としてデザインされ、患者は 1：1 の割合でいずれかの投与群に割り付けられた。その後、転移性大腸癌を対象とした PEPCOL 試験［38］で、本剤と 5-FU/LV の併用投与における安全性データが得られたため、3 つ目の投与群として、本剤+5-FU/LV 併用投与を検討する群を追加するための改訂が行われた。

この改訂時点では、当初の治験実施計画書に従い 63 例が既にスクリーニング評価を終了し、ウェブ自動応答システム（IWRS）を用いて 1：1 の割合で無作為に割り付けられていた

（5.3.5.1.1 項 CSR Section 5.1）。治験実施計画書の改訂後には、治験実施計画書の改訂第 2 版に基づき 354 例を割り付けた。患者は次の予後因子で層別した後、無作為化した：（1）KPS（70 及び 80 vs. 90 及び 100）、（2）ベースライン時の血清アルブミン値（4.0 g/dL 以上 vs. 4.0 g/dL 未満）及び（3）人種（白人 vs. 東アジア人 vs. その他の人種）。その後、患者は本剤単独群（被験薬群）、5-FU/LV 群（対照群）又は本剤+5-FU/LV 群（被験薬群）のいずれかに 1：1：1 の割合で割り付けられた。患者への治験薬の投与は、疾患の増悪（放射線画像診断結果又は臨床症状の悪化）、許容されない毒性又はその他の試験中止理由が生じるまで継続した。投与中止後は、治験薬投与中止から 30 日後に追跡調査のための来院を行うものとし、その後は、患者の死亡又は治験終了まで OS の評価を月 1 回行うこととした。客観的な疾患の増悪以外の理由で治験薬投与が中止された患者に対しては、フォローアップ期間中、6 週間ごとに疾患の増悪の有無について放射線学的な評価を行った（症状の悪化／臨床的な増悪により試験を中止した患者を含む）。

本剤+5-FU/LV 群と 5-FU/LV 群を適切に比較するため、3 つ目の投与群を追加した治験実施計画書改訂後に、5-FU/LV 群（対照群）に無作為に割り付けられた患者のみを対照として本剤+5-FU/LV 群の有効性を評価した。この 5-FU/LV 群（対照群）には、先述の改訂以降に 5-FU/LV 群（対照群）に無作為に割り付けられたすべての患者が含まれた。本剤単独群の対照群には、全試験期間中に無作為に 5-FU/LV 群に割り付けられたすべての患者が含まれた。結果を示す表中では、被験薬群である本剤単独群及び本剤+5-FU/LV 群をそれぞれの対照群である 5-FU/LV 群を併記した。

主要な有効性評価項目である OS の解析は、死亡例が 305 例以上に達した時点で実施した。治験総括報告書（CSR）のデータカットオフ日は 2014 年 2 月 14 日であり、これは治験依頼者が主解析に必要なイベント数が得られたとの通知を受領した日である。OS の解析時点で治験薬を投与中の患者には、中止基準のいずれかを満たすまで投与を継続した。

また、最終のデータカットオフを 20■ 年■ 月■ 日に行った。この最終データカットオフでは、試験中止例を含む全 417 例のデータを対象とし、その解析結果を CSR 補遺（5.3.5.1.2 項）に示した。主要な有効性（OS、PFS 及び ORR）及び安全性評価の解析結果は、NAPOLI-1 試験の CSR（5.3.5.1.1 項）に示した結論を変化させるものではなかった。

4.2.1.2　　用法・用量

NAPOLI-1 試験に適格な患者は以下のいずれかの投与群に無作為割付けされた。

- 本剤単独群（被験薬群）
  3 週間を 1 サイクルとし、各サイクルの Day 1 に本剤 120 mg/m^2 を 90 分かけて点滴静注した。本剤単独群に割り付けられた *UGT1A1*28* 対立遺伝子がホモ接合体である患者では、サイクル 1 での本剤の開始用量を 80 mg/m^2 に減量して点滴静注した。初回投与後に治験薬に関連する毒性が認められなかった場合には、サイクル 2 以降、最高 120 mg/m^2 まで 20 mg/m^2 ずつ増量することを可能とした。

- 5-FU/LV 群（対照群）
  6 週間を 1 サイクルとして 4 週間にわたり、週 1 回（各サイクルの Day 1、8、15 及び 22）、LV 200 mg/m^2 を 30 分かけて点滴静注し、続いて 5-FU 2000 mg/m^2 を 24 時間かけて点滴静注し、その後 2 週間の休薬期間を設けた。

- 本剤+5-FU/LV 群（被験薬群）
  2 週間を 1 サイクルとして、各サイクルの Day 1 に本剤 80 mg/m^2 を 90 分かけて点滴静注し、次に LV 400 mg/m^2 を 30 分かけて点滴静注し、続いて 5-FU 2400 mg/m^2 を 46 時間かけて点滴静注した。本剤+5-FU/LV 群に割り付けられた *UGT1A1*28* 対立遺伝子がホモ接合体である患者では、サイクル 1 での本剤の開始用量を 60 mg/m^2 に減量して点滴静注した。初回投与後に治験薬に関連する毒性が認められなかった場合には、サイクル 2 以降、80 mg/m^2 に増量することを可能とした。

4.2.1.3　解析集団

治験実施計画書及び解析計画書の規定に従い、有効性及び安全性は複数の解析集団を用いて評価した（表 2.5.4-1）。intent-to-treat（ITT）解析集団には 417 例が、per-protocol（PP）解析集団には 277 例が含まれた。

表 2.5.4-1 NAPOLI-1 試験：解析集団

Population	BAX2398 Mono N=151 (%)	5-FU/LV Mono Control N=149 (%)	BAX2398+ 5-FU/LV Combo N=117 (%)	5-FU/LV Combo Control N=119[a] (%)	All ITT N=417 (%)
Intent-to-Treat (ITT)	151 (100)	149 (100)	117 (100)	119 (100)	417 (100)
Safety	147 (97.4)	134 (89.9)	117 (100)	105 (88.2)	398 (95.4)
Per-Protocol (PP)	116 (76.8)	95 (63.8)	66 (56.4)	71 (59.7)	277 (66.4)
Evaluable Patient (EP) for Tumor Response	133 (88.1)	120 (80.5)	104 (88.9)	92 (77.3)	357 (85.6)
Tumor Marker Response-evaluable (TMRE)	123 (81.5)	105 (70.5)	97 (82.9)	81 (68.1)	325 (77.9)
Clinical Benefit Response (CBR) Population	92 (60.9)	80 (53.7)	78 (66.7)	60 (50.4)	250 (60.0)
Patient Reported Outcome Population	105 (69.5)	82 (55.0)	72 (61.5)	56 (47.1)	259 (62.1)
PK Population	144 (95.4)	85 (57.0)	116 (99.1)	85 (71.4)	345 (82.7)

[a] This group is a subset of the 5-FU/LV mono control group that was enrolled in the study after protocol Version 2 was activated
There were 2 subjects who received study drug not as randomized. The BAX2398 and 5-FU/LV randomized groups each had 1 subject who received BAX2398+5-FU/LV
5-FU= 5-fluorouracil
LV=leucovorin
PP=Per Protocol
Mono= monotherapy
Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 14.1.1.9

4.2.1.4　有効性評価項目

NAPOLI-1 試験の有効性の主要評価項目は OS であった。OS は、本試験の患者集団に対する臨床的有用性の検証に適した評価項目である。客観的奏効率（ORR）は、Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1 guideline（RECIST ガイドライン 1.1 版）に基づき評価した［39］。重要な有効性の副次評価項目は、PFS 及び ORR とした。その他の有効性評価項目は、治療成功期間（TTF）、炭水化物抗原 19-9（CA 19-9）値の反応、症状緩和効果（CBR）及び生活の質（QOL）であった。これらの評価項目のほとんどは、有効性のエビデンスとして悪性腫瘍領域の臨床試験では広く受け入れられている［40］。

4.2.1.5　試験デザインの設定根拠

<u>対照群（5-FU/LV 群）及び本剤+5-FU/LV 群の選択</u>

5-FU/LV 群を対照群とした根拠

NAPOLI-1 試験は、当初、本剤単独投与と、対照群となる 5-FU/LV 投与を比較する第 III 相無作為化 2 群比較試験としてデザインされた。NAPOLI-1 試験に最適な対照群を選択するため、多くの可能性について検討した。

治療歴のある転移性膵癌には標準治療が存在しないことから、NAPOLI-1 試験での対照治療には既承認薬を設定することが望ましいと考えられた。5-FU は膵癌の一次治療として、1995 年のゲムシタビン承認まで長年にわたり主要な膵癌治療薬のひとつであった（ゲムシタビンの承認時の臨床試験では 5-FU が対照薬であった）。また、LV を 5-FU に追加することは、毒性が軽減され、有効性が高まることから、現在では標準治療となっている［41］。さらに、当初は本剤の単独投与の効果を評価する試験デザインであり、本剤の効果を適切に評価できるよう、単剤群を対照群とする必要があった（5-FU が抗腫瘍効果をもたらすため、5-FU/LV 療法は単剤と考えられる）。

リポソームに封入していない従来のイリノテカンを対照群とすることも考慮したが、膵癌の適応は承認されておらず、標準治療でもなく、また、本患者集団ではイリノテカン単剤による適切な対照試験も行われていなかった。近年、イリノテカンは、First-line 治療である FOLFIRINOX 療法（5-FU+LV+イリノテカン+オキサリプラチン）の一部として進行性膵癌の治療によく使用されるが［23］、イリノテカンを用いた併用療法は世界的には膵癌の標準治療とはなっていない。NAPOLI-1 試験は承認申請のための国際共同治験であり、対照群となる治療法は大多数の国で受け入れられる必要がある。

本剤の非臨床及び臨床試験データより、イリノテカン及び SN-38 への曝露時間がイリノテカンによる治療効果を最大にする最も重要な因子であることが示されている。転移性膵癌に対する、イリノテカン単剤投与又はイリノテカンと 5-FU/LV 併用投与時の至適用法・用量は現在のところ確立されていない。

対照群に 5-FU/LV 投与を選択することを支持する最近の例として、ゲムシタビンをベースとする化学療法後の進行性膵癌に対する二次治療で 5-FU/LV 投与を評価した 2 つの試験があげられる［42,43］。PANCREOX 試験でも、オキサリプラチン併用の有無による 5-FU/LV 療法の有効性が評価された［42］。CONKO-003 試験（オキサリプラチン+5-FU/LV 併用療法と 5-FU/LV 療法の比較）では、対照群（NAPOLI-1 試験で用いた 5-FU/LV 投与と同じ）は、ゲムシタビンによる前治療歴がある転移性膵癌に対する有効性が示唆された［43］。近年実施された 2 試験で、5-FU/LV 療法は進行性膵癌に対する二次治療に対して臨床的に受け入れ可能な対照群であったということが、NAPOLI-1 試験の対照群（5-FU/LV 投与）の設定根拠となっている。一方、PANCREOX 試験と NAPOLI-1 試験を直接比較することはできないが、PANCREOX 試験の 5-FU/LV 群と NAPOLI-1 試験の対照群として用いた 5-FU/LV 群の用量強度は異なっており、PANCREOX 試験（2 週に 1 回、LV 400 mg/m^2 をボーラス投与し、次に 5-FU 2400 mg/m^2 を 46 時間かけて点滴静注する）の方が用量強度は高かった。

以上を踏まえ、5-FU/LV 投与を、NAPOLI-1 試験における比較対照とすることが最も適切な選択と判断した。

NAPOLI-1 試験の本剤+5-FU/LV 群の設定根拠

FOLFIRI 療法（イリノテカン+5-FU/LV 併用療法）が局所性又は転移性膵癌に対する有効性を示す有望な臨床的エビデンスが得られている［44,45,46,47］これらの試験成績は、FOLFIRI 療法が進行性膵癌に対して有効性を示しているが、本剤が、イリノテカン製剤に比べ、より高い効果

を示す可能性があることを示唆している。イリノテカン製剤と 5-FU/LV 併用をベースとした治療法とゲムシタビンをベースとした治療法の間には治療抵抗性の交叉がないため、イリノテカン製剤+5-FU/LV 併用投与は進行性膵癌に対するゲムシタビン治療後の有効な二次治療となることが期待できる。

本剤、5-FU 及び LV は比較的に毒性の重複が少ないため、これらの薬剤の併用療法を固形癌患者 16 例（このうち 5 例は前治療歴がある膵癌患者）を対象とした第 I 相試験（PEP0203 試験、5.3.3.2.2 項）で初めて検討した。有効性評価可能例 15 例のうち、確定部分奏効（PR）は 2 例（13%）、安定（SD）は 9 例（60%）、進行（PD）は 4 例（27%）に認められた。全体の病勢コントロール率（DCR）は 73%であった。膵癌患者では、SD は 4 例、PD は 1 例に認められた。

4.2.1.1 項で記載したように、、オキサリプラチンによる治療歴がある転移性の結腸直腸癌患者に本剤 80 mg/m^2 を 2 週ごとに投与した PEPCOL 試験で［38］本剤+5-FU/LV 併用療法の安全性データが利用可能となった時点で、NAPOLI-1 試験に本剤+5-FU/LV 併用療法を検討する 3 つ目の投与群を追加するという治験実施計画書の改訂が行われ、また、3 群間の多重比較が可能となるよう解析計画も改訂した。

NAPOLI-1 試験の治験実施計画書の改訂前に、既に 63 例が治験薬を投与されており、これらの患者のデータを利用するため対照群の変更は行わなかった。

本剤+5-FU/LV 群及び 5-FU/LV 群での 5-FU 用量の設定根拠

NAPOLI-1 試験では以下に示す通り、2 つの異なる 5-FU の用法・用量を用いており、6 週あたりの 5-FU の総投与量は、本剤+5-FU/LV 群の方が 5-FU/LV 群よりも低かった。

- 本剤+5-FU/LV 群：5-FU 2400 mg/m^2 を q2w に、46 時間かけて点滴静注する（7200 mg/m^2/6 週又は 1200 mg/m^2/週間）

- 5-FU/LV 群：5-FU 2000 mg/m^2 を 1 週間に 1 回、24 時間かけて点滴静注する。これを週 1 回 4 週間続けた後、2 週間の休薬を行う（8000 mg/m^2/6 週又は 1333 mg/m^2/週間）。

本剤+5-FU/LV 群が 5-FU/LV 群に比べて有効性を改善したのは、5-FU の用法・用量の違いではなく、本剤の追加投与に基づくという科学的根拠を以下に示す。これらの根拠は、NAPOLI-1 試験で観察された OS の延長効果は本剤の寄与によるものであったという結論を支持している。

1. 転移性膵癌患者を対象とした用量の異なる 5-FU の直接比較は実施されていない。ただし、5-FU の 1 週あたりの投与量が 400～2000 mg/m^2/週であった試験結果の間接比較では、5-FU の用量と OS との関連性は認められなかった（5.3.5.1.1 項 Consideration of the Potential Impact of Different 5-Fluorouracil [5-FU] Dosing Regimens on Efficacy in the NAPOLI-1 Study Table 2-6）。

2. 5-FU の用量が臨床的な予後に及ぼす影響は、5-FU 感受性である結腸直腸癌でより広範に検討されてきた。これらの試験では、5-FU の用量強度及び投与法の違いは OS に影響せず（ハザード比 0.96～1.11）、結腸癌患者 1600 例を対象に 5-FU を 463～531 mg/m^2/週の用量でボーラス投与した場合と 800～3500 mg/m^2/週で持続静脈内投与した場合を比較した大規模試験では、OS に差がみられなかった。なお、これらの試験における 5-FU の 1 週あたりの投与量範囲（ボーラス投与：425～2600 mg/m^2/週、持続静注：800～3500 mg/m^2/週）は、NAPOLI-1 試験の本剤+5-FU/LV 群及び 5-FU/LV 群における 1 週あたりの投与量の差よりも大きかった（予定用量強度：本剤+5-FU/LV 群 1200 mg/m^2/週、5-FU/LV 群：1333 mg/m^2/週、実際の用量強度：本剤+5-FU/LV 群 844.2 mg/m^2/週、5-FU/LV 群：1119.7 mg/m^2/週）（5.3.5.1.1 項 Consideration of the Potential Impact of Different 5-Fluorouracil [5-FU] Dosing Regimens on Efficacy in the NAPOLI-1 Study Table 2-7）。

3. 5-FU の用量強度は、本剤+5-FU/LV 群と比較して 5-FU/LV 群でより大きかった［6 週（1 サイクル）あたり 7200 mg/m^2 vs. 8000 mg/m^2（1 週あたり 1200 mg/m^2 vs. 1333 mg/m^2）］。実際の用量強度も予定用量強度と同様、本剤+5-FU/LV 群と比較して 5-FU/LV 群でより大きかった［6 週（1 サイクル）あたり 5065.0 mg/m^2 vs. 6718.0 mg/m^2（1 週あたり 844.2 mg/m^2 vs. 1119.7 mg/m^2）］。5-FU の予定用量強度及び実際の用量強度は、第 1 週を除くと、どの週でも、本剤+5-FU/LV 群に比べて 5-FU/LV 群でより大きかった。5-FU/LV 群で投与量を減量又は投与を中止に至る有害事象がみられた患者の割合は低かった（3.7% vs. 7.5%）。

4. 5-FU の投与量に比べて PK パラメータ、特に 5-FU の AUC が、有効性及び安全性のより適切な予測因子であることが報告されている［48］。静脈内投与によるレジメンでは、一貫して目標とする AUC の範囲は 20～25 mg·hr/L とされており、5-FU の AUC に基づく用量調整により有効性が改善し毒性が軽減することが示された［49］。5.3.5.1.1 項 Consideration of the Potential Impact of Different 5-Fluorouracil [5-FU] Dosing Regimens on Efficacy in the NAPOLI-1 Study に詳述した通り、NAPOLI-1 試験の 2 種類の 5-FU のレジメンについて、3 つの文献の 5-FU の PK パラメータを用いてシミュレーションを行った。シミュレーションには以下の 2 種類の手法を用いた。

   ① NAPOLI-1 試験の 5-FU のデータを利用せず、既に得られているパラメータから乱数を発生させ、モンテカルロ法でシミュレーションした。

   ② NAPOLI-1 試験の 5-FU のデータ利用し、既に得られているパラメータとともに Empirical Bayesian Estimation 法（ベイズ法）で PK パラメータを推定した。

   有効性は 5-FU の総曝露量の AUC により影響されるという知見［48］に基づき、主要な比較には 6 週間の 5-FU の平均 AUC を用いた。また、6 週間という期間は、NAPOLI-1 試

験の本剤+5-FU/LV 群及び 5-FU/LV 群の一般的な投与期間である。5-FU のシミュレーションの結果、本剤+5-FU/LV 群の 6 週間の 5-FU の平均 AUC は、5-FU/LV 群の 5-FU の平均 AUC の 90%であった。

5. 本剤+5-FU/LV 群では、5-FU/LV 群と比較して 5-FU の用量強度及び AUC が小さかった。それにも関わらず、本剤+5-FU/LV 群では OS が延長したことは、5-FU/LV に本剤を併用したことによる真のベネフィットを裏付けている。

上述の根拠に基づき、NAPOLI-1 試験では、5-FU の用法・用量の差は、本剤の有効性の解釈に影響していないと考えられる。本剤+5-FU/LV 群の OS は、5-FU/LV 群に比べて統計学的に有意な延長を示しており、有効性の副次評価項目でのベネフィットを勘案すると、OS の優越性は 5-FU の用法・用量の違いによるものではなく、本剤投与に起因するものであると考えられた。

本剤の用量設定の根拠の詳細は、5.3.5.1.1 項 Consideration of the Potential Impact of Different 5-Fluorouracil (5-FU) Dosing Regimens on Efficacy in the NAPOLI-1 Study に示した。

4.2.1.6　本剤の用量設定根拠

本剤単独群及び本剤+5-FU/LV 群

本剤単独群及び本剤+5-FU/LV 群での本剤の用量選択は、第 I 相試験（PEP0201 試験）の MTD に基づいた。PEP0201 試験（5.3.3.2.1 項）では、本剤単独投与時の MTD は 120 mg/m^2 であり、PEP0203 試験（5.3.3.2.2 項）では、5-FU/LV 併用下での本剤の MTD は 80 mg/m^2 であった。本剤の用量設定の根拠の詳細は、5.3.5.1.1 項 Consideration of the Potential Impact of Different 5-Fluorouracil (5-FU) Dosing Regimens on Efficacy in the NAPOLI-1 Study に示した。

***UGT1A1*28* 遺伝子型に対する本剤の投与量**

*UGT1A1*28* 対立遺伝子がホモ接合体である患者（*UGT1A1 7/7* 遺伝子型）に対しては、従来のイリノテカン製剤の使用経験に基づき、本剤の開始用量は低く設定された（本項 4.2.1.2、用法・用量参照）。*UGT1A1*28* 対立遺伝子がホモ接合体（*UGT1A1 7/7* 遺伝子型）である患者では、従来のイリノテカン製剤の投与開始後に血液毒性（グレード 3 及び 4）のリスクが高まると報告されている［26］。

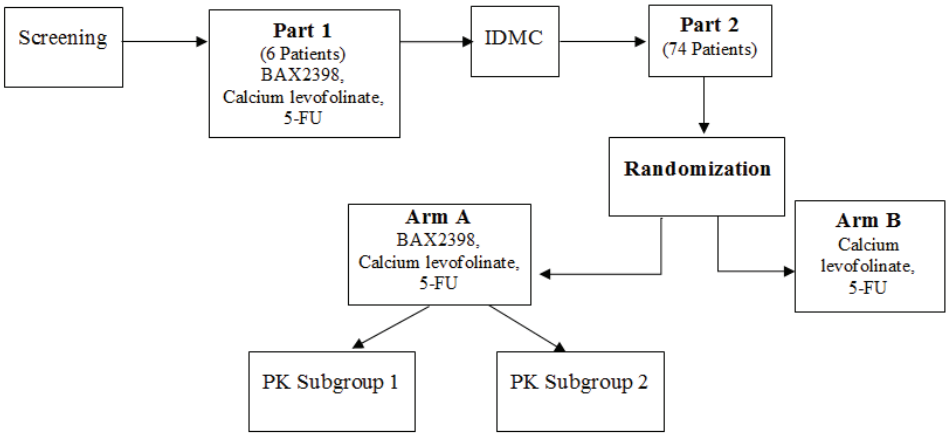
4.2.2　331501 試験

4.2.2.1　全体的な試験デザイン

331501 試験は、前向き、非盲検、無作為化、群間比較、多施設共同国内第 II 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又は再発した日本人転移性膵癌患者を対象として、本剤+5-FU/*l*-LV 併用投与と 5-FU/*l*-LV 併用投与を比較した。331501 試験は、国内 16 施設で実施された。331501 試験は、2 部構成（パート 1 及びパート 2）で実施された。パート 1 では、

NAPOLI-1 試験と同じ投与レジメンでの忍容性を確認するために、少なくとも 6 例の日本人患者で本剤+5-FU/*l*-LV 併用投与の安全性を評価し、また、5-FU/*l*-LV 併用時の本剤の PK を検討した。なお、独立データモニタリング委員会（IDMC）がパート 1 の安全性データをすべて検討した後、パート 2 を開始した（5.3.5.1.3 項 CSR Section 9.1）。パート 2 では 74 例の患者を組み入れ、本剤+5-FU/*l*-LV 群又は 5-FU/*l*-LV 群に 1：1 の割合で無作為に割り付け、有効性及び安全性を評価し、PK のさらなる検討を行った。患者は KPS（70 及び 80 vs. 90 及び 100）及びベースライン時の血清アルブミン値（4.0 g/dL 以上 vs. 4.0 g/dL 未満）で患者を層別した後、無作為化した。

図 2.5.4-1 331501 試験：試験デザイン



Abbreviations: IDMC: Independent Data Monitoring Committee, 5-FU: 5-fluorouracil, PK: Pharmacokinetics
Note: IDMC review of available Part 2 data occurred at scheduled time points as well as on an ad-hoc basis per charter.
Note: Patients on BAX2398 monotherapy treatment were divided into 2 approximately equal treatment subgroups for the purpose of PK sampling. Patients in Subgroup 1 and Subgroup 2 had PK blood samples drawn during the first cycle at different times as specified in the study protocol.
Source: m5.3.5.1.3 CSR Figure 1

ハザード比 0.5 で PFS が 1.5 ヵ月改善する場合、合計 53 件の PFS イベント（疾患の増悪又は死亡）が発現すれば有意水準 α= 0.2 で両側ログランク検定を行った場合の検出力は約 88%となる。

4.2.2.2　　用法・用量

パート 1 に組入れられた患者には本剤+5-FU/*l*-LV を投与した。

- 最初に、本剤 80 mg/m^2（90（± 10）分）、次に *l*-LV 200 mg/m^2（2 時間）、続いて 5-FU 2400 mg/m^2（46（± 3）時間）をいずれも点滴静注した。これを q2w に行った。

331501 試験のパート 2 に組み入れた患者には本剤+5-FU/*l*-LV 又は 5-FU/*l*-LV を投与した。適格患者は以下のいずれかの投与群に無作為に割り付けられ、治験薬が投与された。

- 本剤+5-FU/*l*-LV 群（被験薬群）
  パート 1 と同じレジメンにより治験薬を投与した。

- 5-FU/*l*-LV 群（対照群）
  最初に、*l*-LV 200 mg/m^2（2 時間）、続いて 5-FU 2400 mg/m^2（46（± 3）時間）をいずれも点滴静注した。これを q2w に行った。

331501 試験のパート 1 又はパート 2 に組み入れた患者のうち、*UGT1A1*28* 又は *UGT1A1*6* 対立遺伝子がホモ接合体である患者若しくは *UGT1A1*28* 及び *UGT1A1*6* 対立遺伝子の両方がヘテロ接合体である患者では、本剤の開始用量を 60 mg/m^2 とした。治験薬への忍容性が認められた場合には、次のサイクルでは通常の 80 mg/m^2 とすることを可能とした。

4.2.2.3　解析集団

331501 試験では安全性及び有効性を様々な集団を対象に解析した（表 2.5.4-2）。パート 2 の ITT 解析集団は 79 例、PP 解析集団は 78 例であった。

表 2.5.4-2 331501 試験：解析集団

	Part 1	Part 2		Total (Part1 + Part2)		
	BAX2398+5-FU/LV (N=6)	BAX2398+5-FU/LV (N=40)	5-FU/LV (N=39)	BAX2398+5-FU/LV (N=46)	5-FU/LV (N=39)	Total (N=101)
Enrolled subjects						101
Screen Failure Subjects						16
Randomised Subject		40	39			
Safety Analysis Set Population, n (%)	6 (100.0)	40 (100.0)	38 (97.4)	46 (100.0)	38 (97.4)	84 (83.2)
Intent-to-Treat Analysis Set Population, n (%)		40 (100.0)	39 (100.0)	40 (87.0)	39 (100.0)	79 (78.2)
Full Analysis Set Population, n (%)		40 (100.0)	38 (97.4)	40 (87.0)	38 (97.4)	78 (77.2)
Per-Protocol Analysis Set Population, n (%)		40 (100.0)	38 (97.4)	40 (87.0)	38 (97.4)	78 (77.2)
Pharmacokinetic Analysis Set Population, n (%)	6 (100.0)	40 (100.0)	0 (0.0)	46 (100.0)	0 (0.0)	46 (45.5)
Evaluable Patient Analysis Set, n (%)		40 (100.0)	38 (97.4)	40 (87.0)	38 (97.4)	78 (77.2)
Tumor Marker Response Evaluable Population, n (%)	6 (100.0)	28 (70.0)	28 (71.8)	34 (73.9)	28 (71.8)	62 (61.4)
Clinical Benefit Response Evaluable Population, n (%)	3 (50.0)	34 (85.0)	33 (84.6)	37 (80.4)	33 (84.6)	70 (69.3)
Patient Reported Outcomes Evaluable Population, n (%)		37 (92.5)	36 (92.3)	37 (80.4)	36 (92.3)	73 (72.3)

Note: Percentages are based on the number of subjects in the Enrolled Subjects Population.
Note: Percentages for reasons of treatment discontinuation are based on the number of subjects who discontinued treatment.
Note: Enrolled subjects are defined as all subjects who signed the informed consent form.
Note: Safety Analysis Set population includes all subjects who received at least 1 dose of study treatment for subjects in Part 1 and subjects in Part 2.
Note: Intent-to-Treat population includes all Part 2 subjects even if they did not received any study treatment.
Note: Full Analysis Set population includes all Part 2 subjects who received at least 1 dose of study treatment.
Note: Per-Protocol Analysis Set population includes all Part 2 subjects who received at least 1 dose of the study treatment and had no major protocol deviations.
Note: Pharmacokinetic Analysis Set Population included all BAX2398+5-FU/LV patients with at least one PK assessment on treatment.

Note) LV in this table means *l*-LV (Calcium Levofolinate)
Source: m5.3.5.1.3 CSR Table 14.1.1

4.2.2.4　有効性評価項目

パート 1 では、PFS 及び OS を有効性評価項目とした。パート 2 では、PFS を有効性の主要評価項目として ITT 解析を実施し、本剤の有効性を評価した。PFS は RECIST ガイドライン 1.1 版を用いて評価し、PFS の期間は、無作為割付けから独立中央判定委員会による評価に基づき疾患の増悪が最初に記録された日又は死亡日（死因は問わない）までのいずれか早い方と定義した。また、治験担当医師による評価に基づく PFS も評価した。OS と同様、PFS は抗悪性腫瘍剤の臨床試験では一般的に使用される評価項目であり、この評価項目は PMDA に了承されたものである。

パート 2 における有効性の副次評価項目として OS、ORR、TTF、DCR、CA 19-9 値を指標とした TMR、PRO（CBR 及び QOL）を評価した。TTF、ORR 及び DCR は RECIST ガイドライン 1.1 版に基づき評価した。また、QOL は European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30（EORTC-QLQ-C30）により評価した。

4.2.2.5　試験デザインの設定根拠

<u>本剤と併用する 5-FU/LV 療法の選択根拠</u>

NAPOLI-1 試験では、本剤との併用で 5-FU 及び LV の注射用製剤を点滴静注した。本邦で、LV の注射剤は「ロイコボリン注 3 mg」として市販されているが、5-FU との併用で膵癌などの悪性新生物への適応は承認されていない。LV はラセミ体であるが、*l* 体のみを含有し *d* 体を含まない *l*-LV が「アイソボリン点滴静注用 25 mg 及び同 100 mg」として承認されており、5-FU との併用で膵癌などの悪性新生物の適応が承認されている。このため、331501 試験では 5-FU と *l*-LV を本剤と併用投与することとした。*l*-LV は *l* 体のみを含有し *d* 体を含まないため、*l*-LV の用量は NAPOLI-1 試験で用いた LV 400 mg/m^2 と同力価である 200 mg/m^2 とした。

<u>5-FU/l-LV 群を対照群とした根拠</u>

331501 試験のパート 2 は、NAPOLI-1 試験の外国人患者でみられた臨床的ベネフィットが日本人患者でも認められるかを裏付けるため、可能な限り NAPOLI-1 試験に基づいてデザインした。NAPOLI-1 試験では実薬対照群として 5-FU/LV 併用投与を用いたが、先述のとおり、国内では LV を 331501 試験での用途に用いるのは適切ではない。このため、331501 試験では実薬対照群として 5-FU/*l*-LV 併用投与を用いた。

<u>本剤、5-FU 及び *l*-LV の用量の設定根拠</u>

q2w に投与する、本剤［80 mg/m^2（90 分）点滴静注］、5-FU［2400 mg/m^2（46 時間）点滴静注］及び *l*-LV［200 mg/m^2（2 時間）点滴静注］の用量は NAPOLI-1 試験に基づき選択した。

*UGT1A1*28* 又は *UGT1A1*6* 遺伝子型に対する本剤の投与量

*UGT1A1*28* 又は *UGT1A1*6* 対立遺伝子がホモ接合体である患者、あるいは *UGT1A1*28* 及び *UGT1A1*6* 対立遺伝子がヘテロ接合体である患者に対しては、従来のイリノテカン製剤の使用経験に基づき、本剤の開始用量は低く設定された（本項 4.2.2.2、用法・用量参照）。

4.3　試験結果

NAPOLI-1 試験では、本剤+5-FU/LV 群と 5-FU/LV 群の比較、並びに本剤単独群と 5-FU/LV 群を比較した。本臨床に関する概括評価では、本剤+5-FU/LV 群と 5-FU/LV 群の比較に関する記載のみを記載した。これは、本剤+5-FU/LV 併用投与のみを今般の製造販売承認申請の対象としたためである。本剤単独群と 5-FU/LV 群の有効性の比較結果は 2.7.3.2.1 項、2.7.6.2.3.3 項及び 5.3.5.1.1 項 CSR Section 7.4 に示した。

331501 試験では、パート 1 及びパート 2 の両方で有効性のデータを収集した。しかし、パート 1 では少数の患者（6 例）での安全性、忍容性及び PK の検討が主要な目的であったため統計学的な解析は実施しなかった。したがって、各有効性評価項目はパート 2 のデータを用いて解析した。パート 1 の有効性の結果は 5.3.5.1.1 項 CSR Section 11.3.1.2.1 に示した。

4.3.1　患者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性並びに投与中止理由

4.3.1.1　NAPOLI-1 試験

NAPOLI-1 試験に患者を組み入れるため、計 577 例をスクリーニングした（5.3.5.1.1 項 CSR Section 6.1）。このうち 417 例を無作為化し、ITT 解析集団とした。すべての実施医療機関で予定されていたデータ入力が完了した時点（2014 年 2 月 14 日時点）で、ITT 解析集団で発現した OS イベントは計 313 件であり、組み入れた患者の 75%（313/417）が死亡していた。

ITT 解析集団の 417 例のうち半数以上が男性であった（237 例、57%）。最も多い人種は白人（253 例、61%）であった。年齢の中央値（範囲）は 63（31～87）歳で、46%の患者が 65 歳以上であった。ベースライン時の血清アルブミンの平均値は 3.96 g/dL であり、KPS は 55%の患者で 90 又は 100 であった。肝臓への遠隔転移は 68%、肺への遠隔転移は 31%の患者で認められた。人口統計学的特性及び疾患特性は投与群間で同様であった。患者の組入れ基準は、前治療としてゲムシタビン又はゲムシタビンを含むレジメンによる治療歴であった。NAPOLI-1 試験の治療は、ほとんどの患者では転移性疾患に対する二次治療（234 例、56%）又はそれ以降の治療（132 例、32%）として実施された。残りの 51 例（12.2%）では、術前又は術後補助療法として前治療が実施され、そのため試験で実施した治療は転移性疾患に対する一次治療であった。

NAPOLI-1 試験の人口統計学特性及び疾患特性は、目的とした進行性膵癌患者集団を特徴付けるものと考えられた（5.3.5.1.1 項 CSR Table 7-4 及び Table 7-5）。

無作為化された投与群の違いに関わらず、最も多かった投与中止理由は、RECIST ガイドライン 1.1 版の基準に基づく PD（217 例、52.0%）であり、次に病状悪化（51 例、12.2%）であった。5 例（1.2%）は追跡不能であった（5.3.5.1.1 項 CSR Table 6-2）。

4.3.1.2　331501 試験

331501 試験では計 101 例の患者から書面による同意が得られ、このうち 16 例（15.8%）はスクリーニングで脱落した。85 例の適格患者のうち 6 例はパート 1 に、残る 79 例はパート 2 に組

み入れられて治験薬が少なくとも 1 回投与された（パート 2 の 1 例は除外基準への抵触により治験薬が投与されなかった）。したがって、計 84 例を安全性解析対象集団に含めた。パート 2 には 79 例が組み入れられ、2 つの投与群に 1：1 の割合で無作為化された。無作為化された患者数は本剤+5-FU/*l*-LV 群で 40 例、5-FU/*l*-LV 群では 39 例であった（5.3.5.1.3 項 CSR Figure 2）。

パート 1 及びパート 2 に組み入れられた患者はすべて日本人であった。ITT 解析集団（パート 2）では半数以上が男性であり（44 例、55.7%）、年齢の中央値（範囲）は 68.0（36～83）歳であった（5.3.5.1.3 項 CSR Table 10）。ベースライン時の疾患特性は本剤+5-FU/*l*-LV 群と 5-FU/*l*-LV 群の間で同様であり、KPS が 90 及び 100 の患者は 85.0% vs. 87.2%、血清アルブミンの中央値は 37.0 vs. 38.0 g/L、CA 19-9 の中央値は 1419.4 vs. 1283.3 IU/mL であった。

また、本剤+5-FU/*l*-LV 群の方が、診断時に原発巣のステージ IV［American Joint Committee on Cancer（AJCC）の基準に基づく分類］の患者の割合が高く（77.5% vs. 51.3%）、細胞学的又は組織病理学的な診断時の罹病期間が短く（7.15 ヵ月 vs. 10.84 ヵ月）、転移の初回診断から治験薬投与までの期間が短かった（5.60 ヵ月 vs. 7.10 ヵ月）。すべての患者に化学療法歴があり、その大部分（約 95%）は進行性又は転移性疾患に対して行われたもので、投与群間で頻度は同様であった（5.3.5.1.3 項 CSR Table 11）。

4.3.2　OS

NAPOLI-1 試験では OS を主要評価項目とし、331501 試験では OS を副次評価項目とした。

4.3.2.1　NAPOLI-1 試験（OS）

OS の中央値は、本剤+5-FU/LV 群で 6.1 ヵ月、5-FU/LV 群（対照群）で 4.2 ヵ月であった。主解析として事前に規定した Bonferroni-Holm 法による補正に基づいて非層別のログランク検定を実施したところ、OS に統計学的有意差（P= 0.012）が認められ、ハザード比は 0.67 であった（表 2.5.4-3 及び図 2.5.4-2）。有効性の主解析の一部として実施した解析では、データカットオフ日に死亡が確認されていない患者については OS を打切りとした。この場合、データカットオフ前に患者と連絡をとった直近日を打切り日とした。打切り患者の大部分は主解析のデータカットオフ時点で生存していた（5.3.5.1.1 項 CSR Section 7.4.1.1）。

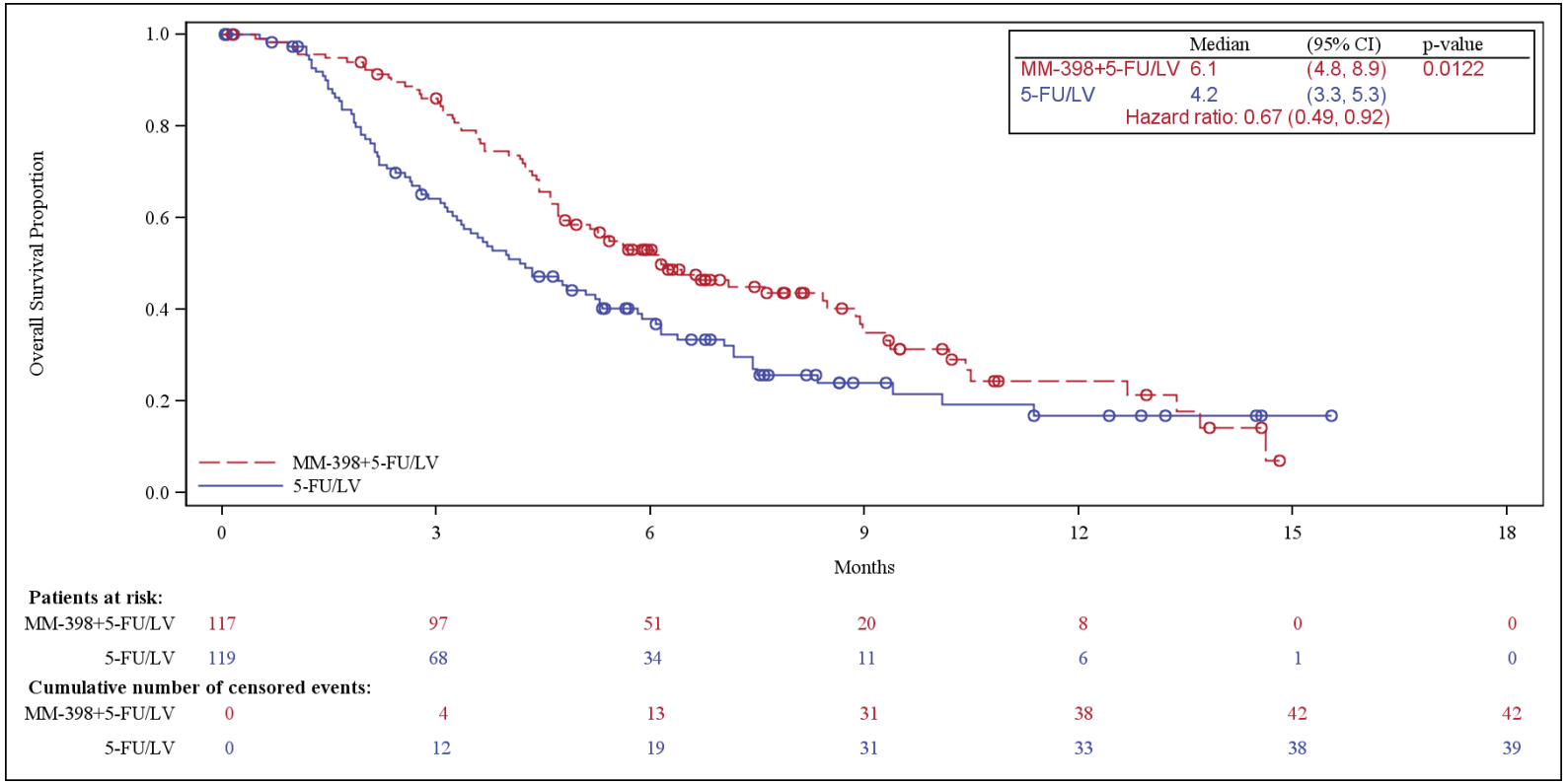
感度分析（安全性解析対象集団、PP 解析集団、ITT 解析集団を対象とする層別解析及び治療変更時の ITT 解析集団の打切り例）から、有効性の主解析の結果の頑健性が裏付けられた（5.3.5.1.1 項 CSR Table 7-8）。

表 2.5.4-3 NAPOLI-1 試験：OS（ITT 解析集団）

Primary Efficacy Analysis: Overall Survival	Monotherapy Comparison				Combination Therapy Comparison			
	BAX2398	5-FU/LV	p-value[a]	Hazard Ratio[b]	BAX2398 + 5-FU/LV	5-FU/LV	p-value[a]	Hazard Ratio[b]
ITT Population								
N	151	149			117	119		
Median OS, months (95% CI)[c]	4.9 (4.23, 5.62)	4.2 (3.58, 4.86)	0.9416	0.99	6.1 (4.76, 8.87)	4.2 (3.29, 5.32)	0.0122	0.67
Died, n (%)	129 (85)	109 (73)			75 (64)	80 (67)		
Reason for Censoring								
Alive, n (%)	18 (12)	28 (19)			37 (32)	27 (23)		
Lost to Follow-Up, n (%)	3 (2.0)	1 (0.7)			1 (0.9)	1 (0.8)		
Subject Withdrew Consent from Follow-Up, n (%)	1 (0.7)	11 (7.4)			4 (3.4)	11 (9.2)		

[a] p-value is derived from the two-sided un-stratified log-rank test
[b] Hazard Ratio is derived from the un-stratified Cox's proportional hazards model with treatment as the independent variable
[c] Median OS time is the Kaplan-Meier estimate of the median survival time
Abbreviations:
5-FU/LV=5-fluorouracil/leucovorin
CI=confidence interval
ITT=Intent-to-Treat
OS=overall survival
Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 7-7

図 2.5.4-2 NAPOLI-1 試験：OS の Kaplan-Meier 曲線（月数）
本剤+5-FU/LV 群 vs. 5-FU/LV 群（ITT 解析集団）



Note: p-value is derived from the two-sided un-stratified log-rank test. The Hazard Ratio is derived from the un-stratified Cox regression analysis
Abbreviations: 5-FU/LV=5-fluorouracil/leucovorin; CI=confidence interval; ITT=Intent-to-Treat
Source: m5.3.5.1.1 CSR Figure 7-1

4.3.2.2　331501 試験（OS）

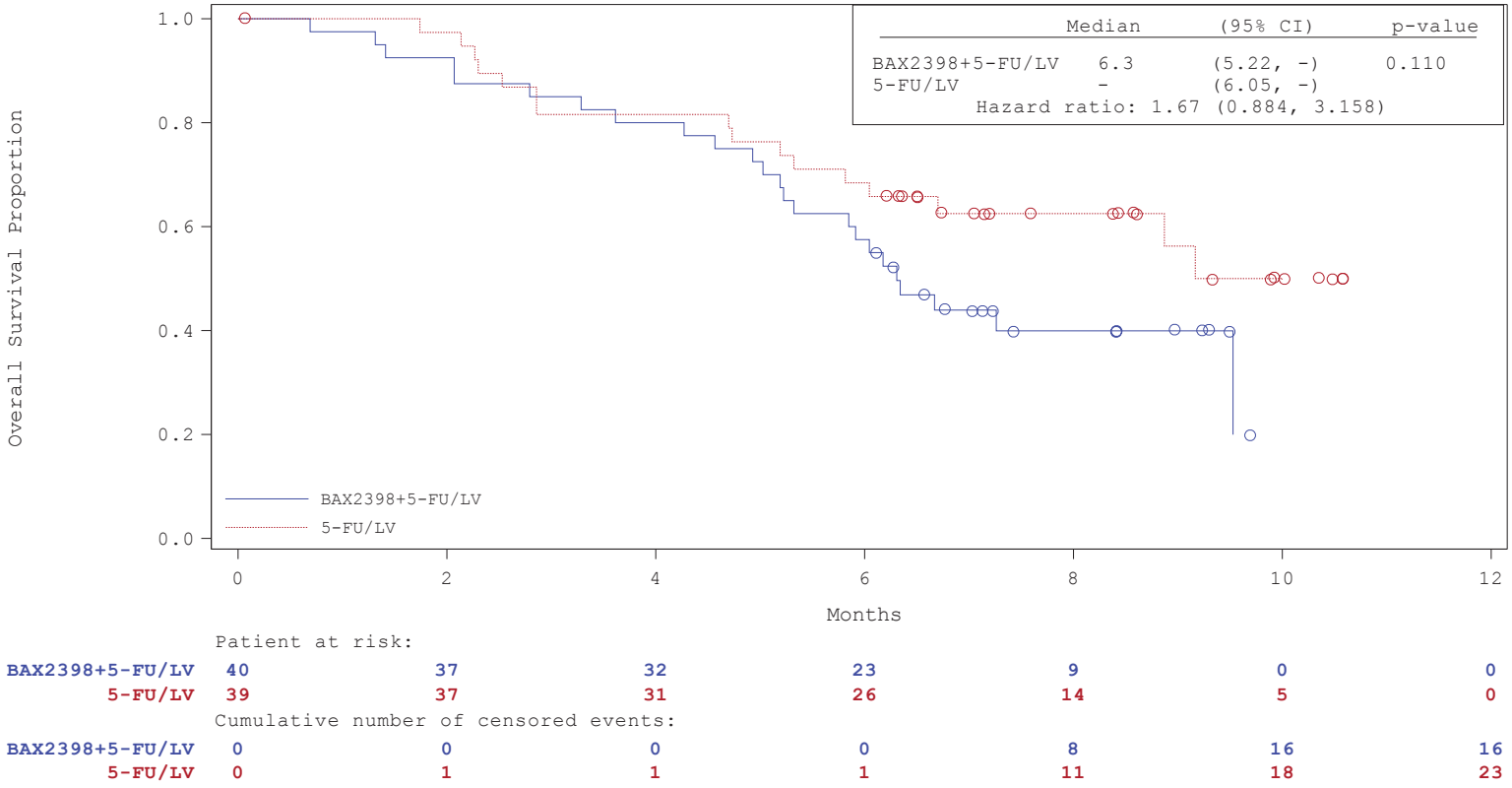
331501 試験のパート 2 では、主解析のデータカットオフ時点で、OS の中央値は、本剤+5-FU/*l*-LV 群で 6.3 ヵ月であり、5-FU/*l*-LV 群では未達で、ハザード比は 1.67（95% CI：0.884～3.158）であった。死亡例数は、本剤+5-FU/*l*-LV 群では 40 例中 24 例（60.0%）であり、5-FU/*l*-LV 群では 39 例中 16 例（41.0%）であった（図 2.5.4-3）。

事後解析を行ったところ、治験薬投与終了後にゲムシタビンベースの併用療法又は FOLFIRINOX 療法などの前治療を受けた患者の割合は、5-FU/*l*-LV 群で 39 例中 23 例（59%）であったが、本剤+5-FU/*l*-LV 群ではわずか 40 例中 10 例（25%）であった（2.7.3.2.2.4.2.2.3 項 表 2.7.3-11）。治験薬投与終了後にこれらの Front-line 治療を受けた患者は、治療を受けていない患者に比べて生存期間が延長する可能性があるため、ITT 解析集団の OS の結果をそのまま本剤の OS 延長効果と解釈することはできない。

事後的に行った感度分析では、患者がその後に死亡した場合でも、生存期間は治験薬投与終了後に行ったゲムシタビンベースの併用療法又は FOLFIRINOX 療法の開始時点で打切りとした。この打切りアルゴリズムを用いて Kaplan-Meier 法による生存解析を行ったところ、OS は主解析と同様に Cox 回帰ハザードモデルに適合していた。この解析では、OS の中央値は本剤+5-FU/*l*-LV 群で 6.2 ヵ月、5-FU/*l*-LV 群で 6.7 ヵ月であり、ハザード比は 1.11（95% CI：0.494, 2.488）であった（2.7.3.2.2.4.2.2.3 項 図 2.7.3-12、2.7.3.2.2.4.2.2.3 項 表 2.7.3-11 及び 5.3.5.1.4 項）。

図 2.5.4-3 331501 試験：パート 2 における OS の Kaplan-Meier 曲線

本剤+5-FU/l-LV 群 vs. 5-FU/l-LV 群（ITT 解析集団）



Patient at risk:

BAX2398+5-FU/LV	40	37	32	23	9	0	0
5-FU/LV	39	37	31	26	14	5	0

Cumulative number of censored events:

BAX2398+5-FU/LV	0	0	0	0	8	16	16
5-FU/LV	0	1	1	1	11	18	23

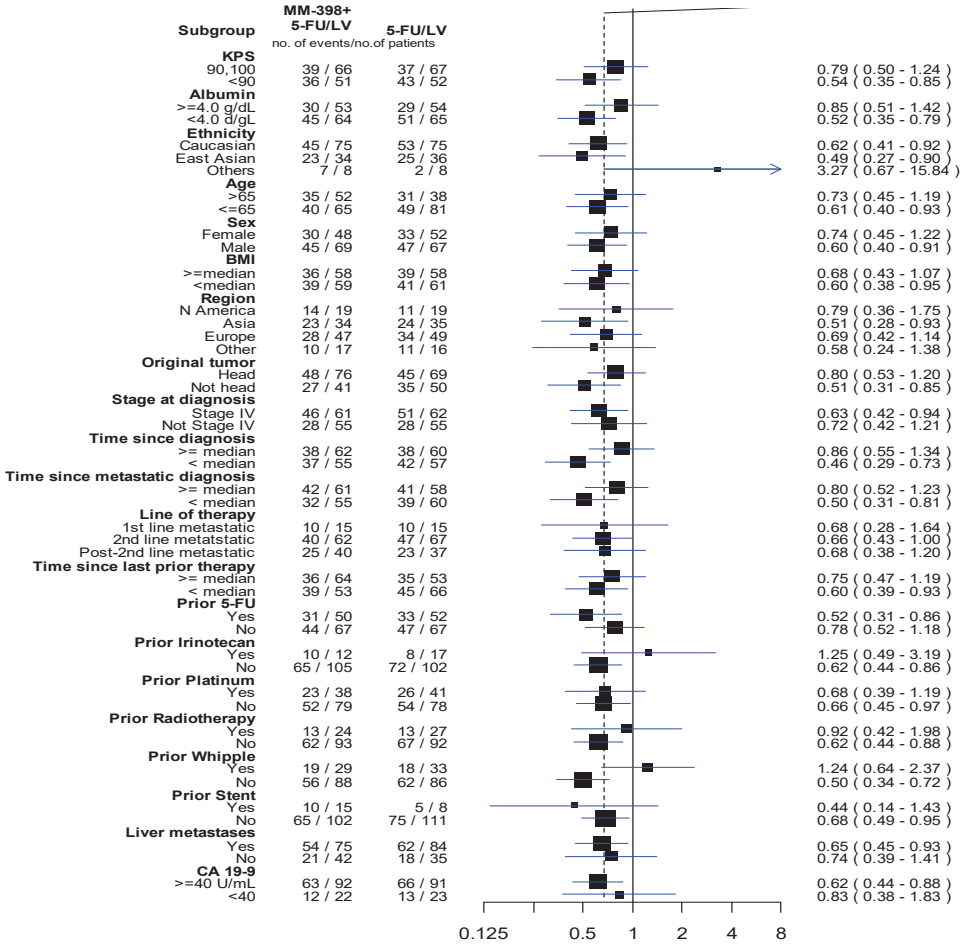
Note) LV in this figure means *l*-LV (Calcium Levofolinate)
Source: m5.3.5.1.3 CSR Figure 14.2.4.1

4.3.2.3　　OS のサブグループ解析

NAPOLI-1 試験で事前に規定した OS のサブグループ解析の結果を図 2.5.4-4 に示す。患者が少なかった 3 つのサブグループ（民族=その他、イリノテカンによる前治療歴=あり、Whipple 法による治療歴=あり）を除き、5-FU/LV 併用投与に対する本剤+5-FU/LV 併用投与の治療効果の優越性は頑健かつ一貫していた（5.3.5.1.1 項 CSR Table 14.2.1.8.2）。

331501 試験では OS のサブグループ解析は行わなかった。

図 2.5.4-4 NAPOLI-1 試験：事前に規定した OS のサブグループ解析（ITT 解析集団）



Source: m5.3.5.1.1 CSR Figure 7-8

4.3.2.4　　OS の予後因子

NAPOLI-1 試験では、投与群ごとに予後因子が OS に及ぼす影響の探索的解析を実施した。

探索的解析は、あらかじめ規定したベースライン特性グループから OS 及び PFS の予後因子を特定するため、Cox 回帰モデルを用いて実施した。解析法の詳細は 5.3.5.1.1 項 CSR Appendix 12.1.9 及び 2.7.3 項 付録 7.2 に示した。

331501 試験では OS の予後因子の探索的解析は行わなかった。

NAPOLI-1 試験：治験薬の投与を受けなかった対照患者の OS への影響解析

治験薬が投与されなかった患者数は 5-FU/LV 群では 14 例であったのに対して、本剤+5-FU/LV 群では 2 例であった。このため、治験薬が投与されなかった患者数の不均衡により ITT 解析集団を対象とした OS の評価にバイアスが生じた可能性について評価した。

OS への影響を解析したところ、ハザード比は 0.68（2.7.3.2.1.4.1.2.2 項 表 2.7.3-4）であり、本来の ITT 解析集団の推定ハザード比の 0.67 と同程度であった。OS への影響解析で推定されたハザード比の 75%は 0.70 未満であった。また、OS の中央値は 4.3 ヵ月であり、本来の ITT 解析集団で推定された 4.2 ヵ月と同程度であった。OS データ補完の影響解析では、本来の ITT 解析集団における解析の OS の結果に対する無投与患者が不均衡となった影響はほとんどみられなかった（2.7.3.2.1.4.1.2.2 項）。

OS の部分集団解析

事前に規定した OS の部分集団解析では、解析対象例数が少なかった 3 つの部分集団（民族：その他、イリノテカンによる治療歴：あり、Whipple 法による治療歴：あり）を除き、治療効果について 5-FU/LV 併用投与に対する本剤+5-FU/LV 併用投与の優越性は頑健かつ一貫していた。本項では、主要な人口統計学的特性である年齢、性別及び民族に関する OS の部分集団解析の結果を示した。NAPOLI-1 試験の OS の部分集団解析結果の詳細は 2.7.3.3.3.1 項に示した。

年齢

NAPOLI-1 試験では、65 歳以下の患者の OS の中央値は、本剤+5-FU/LV 群で 8.4 ヵ月、5-FU/LV 群（対照群）では 4.0 ヵ月であった（5.3.5.1.1 項 CSR Table 14.2.1.11.18.1）。ログランク検定により統計学的な有意差（P= 0.0204）が認められ、対応するハザード比は 0.61 であった（5.3.5.1.1 項 CSR Table 14.2.1.11.18.1）。65 歳超の患者では、OS の中央値は本剤+5-FU/LV 群で 5.4 ヵ月、5-FU/LV 群（対照群）では 4.8 ヵ月であり、数値的には延長していたが、統計学的な有意差（P= 0.2134）は認められなかった（5.3.5.1.1 項 CSR Table 14.2.1.11.18.2）。

性別

NAPOLI-1 試験の解析では、男性患者の OS の中央値は、本剤+5-FU/LV 群で 6.4 ヵ月、5-FU/LV 群（対照群）では 3.6 ヵ月であった（5.3.5.1.1 項 CSR Table 14.2.1.11.17.2）。ログランク検定により、統計学的な有意差（P= 0.0152）が認められ、対応するハザード比は 0.60 であり、本剤+5-FU/LV 群でより良好な結果が得られた（5.3.5.1.1 項 CSR Table 14.2.1.11.17.2）。女性患者の OS の中央値は、本剤+5-FU/LV 群で 6.0 ヵ月、5-FU/LV 群（対照群）では 5.9 ヵ月であり、数値的には延長していたが、ログランク検定により統計学的な有意差（P= 0.23）は認められず、ハザード比は 0.74 であった（5.3.5.1.1 項 CSR Table 14.2.1.11.17.1）。

民族

NAPOLI-1 試験の解析では、白人患者の OS の中央値は、本剤+5-FU/LV 群で 5.6 ヵ月、5-FU/LV 群（対照群）では 4.2 ヵ月であった。ログランク検定によるハザード比は 0.62（P= 0.0158）であり、本剤+5-FU/LV 群でより良好な結果が得られた（5.3.5.1.1 項 CSR Table 14.2.1.10.3.1）。

東アジアの患者では、OS の中央値は、本剤+5-FU/LV 群で 8.9 ヵ月、5-FU/LV 群（対照群）では 3.6 ヵ月であった。ログランク検定により統計学的に有意差（P= 0.0184）が認められ、対応するハザード比は 0.49 であった（5.3.5.1.1 項 CSR Table 14.2.1.10.3.2）。その他の民族では患者は少なかった。その他の民族では、患者の OS の中央値は、本剤+5-FU/LV 群で 5.4 ヵ月であったが、5-FU/LV 群（対照群）では発現イベント数が不十分であるため中央値は未達であった（5.3.5.1.1 項 CSR Table 14.2.1.10.3.3）。

4.3.3　PFS

NAPOLI-1 試験では PFS を副次評価項目とし、331501 試験のパート 2 では PFS を主要評価項目とした。PFS は、331501 試験では独立中央判定委員会及び治験担当医師の双方が評価し、NAPOLI-1 試験では治験担当医師のみが評価した。

4.3.3.1　NAPOLI-1 試験（PFS）

本剤+5-FU/LV 群の PFS の中央値は 3.1 ヵ月であり、5-FU/LV 群（対照群）の 1.5 ヵ月に比べて約 2 倍長かった。非層別のログランク検定によると、PFS のハザード比は 0.56 であり、統計学的に有意であった（P= 0.0001）。一方、本剤単独群の PFS の中央値は 2.7 ヵ月、5-FU/LV 群（対照群）では 1.6 ヵ月であり、ハザード比は 0.81 であった（P= 0.1）（表 2.5.4-4 及び図 2.5.4-5）。

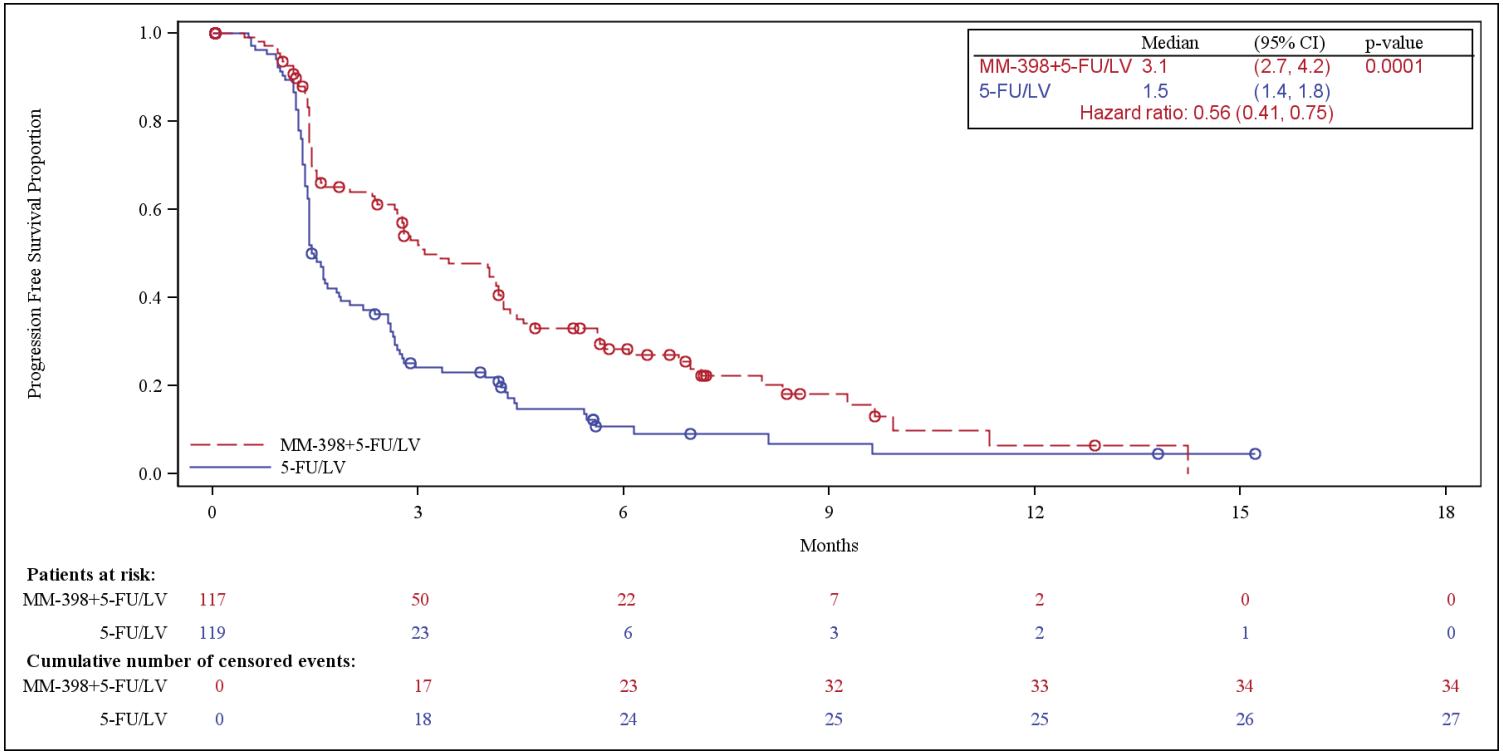
感度分析（PP 解析集団及び評価可能解析集団、並びに ITT 解析集団を対象とする早期中止例、データ欠測例、治験実施計画書の第二版以降組入れ例及び層別解析）の結果は、PFS の主解析結果を支持していた。いずれの感度分析でも、PFS の中央値は、本剤+5-FU/LV 群の方が 5-FU/LV 群よりも統計学的に有意に延長していた（5.3.5.1.1 項 CSR Table 7-10）。

表 2.5.4-4 NAPOLI-1 試験：PFS（ITT 解析集団）

Secondary Efficacy Analysis: Progression Free Survival	Monotherapy Comparison				Combination Therapy Comparison			
	BAX2398	5-FU/LV	p-value[a]	Hazard Ratio[b]	BAX2398 + 5-FU/LV	5-FU/LV	p-value[a]	Hazard Ratio[b]
ITT Population								
N	151	149			117	119		
Median PFS Time, months (95% CI)[c]	2.7 (2.13, 2.89)	1.6 (1.41, 1.84)	0.1001	0.81	3.1 (2.69, 4.17)	1.5 (1.41, 1.84)	0.0001	0.56
Progressed, n (%)	89 (59)	89 (60)			65 (56)	69 (58)		
Died before progression, n (%)	38 (25)	31 (21)			18 (15)	23 (19)		
Reason for Censoring								
Clinical Deterioration, n (%)	4 (2.7)	3 (2.0)			3 (2.6)	2 (1.7)		
Last non-PD Assessment within 12 Weeks of Cutoff Date, n (%)	4 (2.7)	7 (4.7)			15 (12.8)	7 (5.9)		
Not Treated and No Post-Baseline Tumor Assessment, n (%)	1 (0.7)	10 (6.7)			1 (0.9)	10 (8.4)		
Other, n (%)	15 (9.9)	9 (6.0)			15 (12.8)	8 (6.7)		

[a] p-value is derived from the two-sided un-stratified log rank test
[b] Hazard ratios are derived using un-stratified Cox's proportional hazards model with treatment as the independent variable
[c] Median PFS time is the Kaplan-Meier estimate of the median survival time
Abbreviations:
5-FU/LV=5-fluorouracil/leucovorin
CI=confidence interval
ITT=Intent-to-Treat
PFS=progression free survival
Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 7-9

図 2.5.4-5 NAPOLI-1 試験：PFS の Kaplan-Meier 曲線
本剤+5-FU/LV 群 vs. 5-FU/LV 群（ITT 解析集団）



Note: p-value is derived from the un-stratified log-rank test. The Hazard Ratio is derived from the un-stratified Cox regression analysis
Abbreviations:
5-FU/LV=5-fluorouracil/leucovorin
CI=confidence interval
ITT=Intent-to-Treat
PFS=progression-free survival
Source: m5.3.5.1.1 CSR Figure 7-3

4.3.3.2　331501 試験（PFS）

独立中央判定委員会の評価によると、PFS の中央値は、本剤+5-FU/*l*-LV 群では 1.7 ヵ月、5-FU/*l*-LV 群（対照群）では 1.6 ヵ月であった。主解析である層別なしのログランク検定の結果、統計学的な有意差は認められず（P= 0.376）、ハザード比は 0.79（95% CI: 0.468～1.324）であった（表 2.5.4-5 及び図 2.5.4-6）。独立中央判定委員会が評価した PFS では、本剤+5-FU/*l*-LV 群の統計学的な優越性は認められなかったが、Kaplan-Meier 曲線では、5-FU/*l*-LV 群に比べて、本剤+5-FU/*l*-LV 群が全体的に優れている傾向が認められた（図 2.5.4-6）。

治験担当医師の評価によると、PFS の中央値は、本剤+5-FU/*l*-LV 群では 2.7 ヵ月、5-FU/*l*-LV 群では 1.5 ヵ月であった。主解析である層別なしのログランク検定を行ったところ、ハザード比は 0.60（95% CI: 0.366～0.975）を示した（P= 0.039）（表 2.5.4-5 及び図 2.5.4-7）。

PFS の解析結果は、独立中央判定委員会と治験担当医師との間で評価に違いがみられた。しかし、この差はおおむね想定の範囲内であった。RECIST ガイドライン 1.1 版では、独立中央判定委員会と治験担当医師との間で判定の違いが生じる要因として、評価手順の差、独立中央判定者に提供される診療情報の制限、腫瘍の種類などを挙げている［39,50］。FDA により承認された様々な薬剤でも、効果判定は、独立中央判定委員会と治験担当医師との間で約 30%の不整合があると報告されている。独立中央判定者が利用できる診療情報にはやや制限があり、疾患の特性上急速な増悪がみられる転移性膵臓癌を対象とした 331501 試験では、このことは特に当てはまった。また、331501 試験では、PFS 観察の間隔が、より正確な PFS 変化の把握を困難にした可能性が考えられた。331501 試験では NAPOLI-1 試験の PFS の結果（本剤+5-FU/LV 群 3.1 ヵ月 vs 5-FU/LV 群 1.5 ヵ月）に基づき、本剤+5-FU/*l*-LV 群と 5-FU/*l*-LV 群の差を 1.5 ヵ月と想定し、その検出を試験の目的としていた。しかし、腫瘍の評価は 6 週ごと（1.5 ヵ月ごと）に実施され、この間隔は想定された群間差である 1.5 ヵ月と同程度であった。

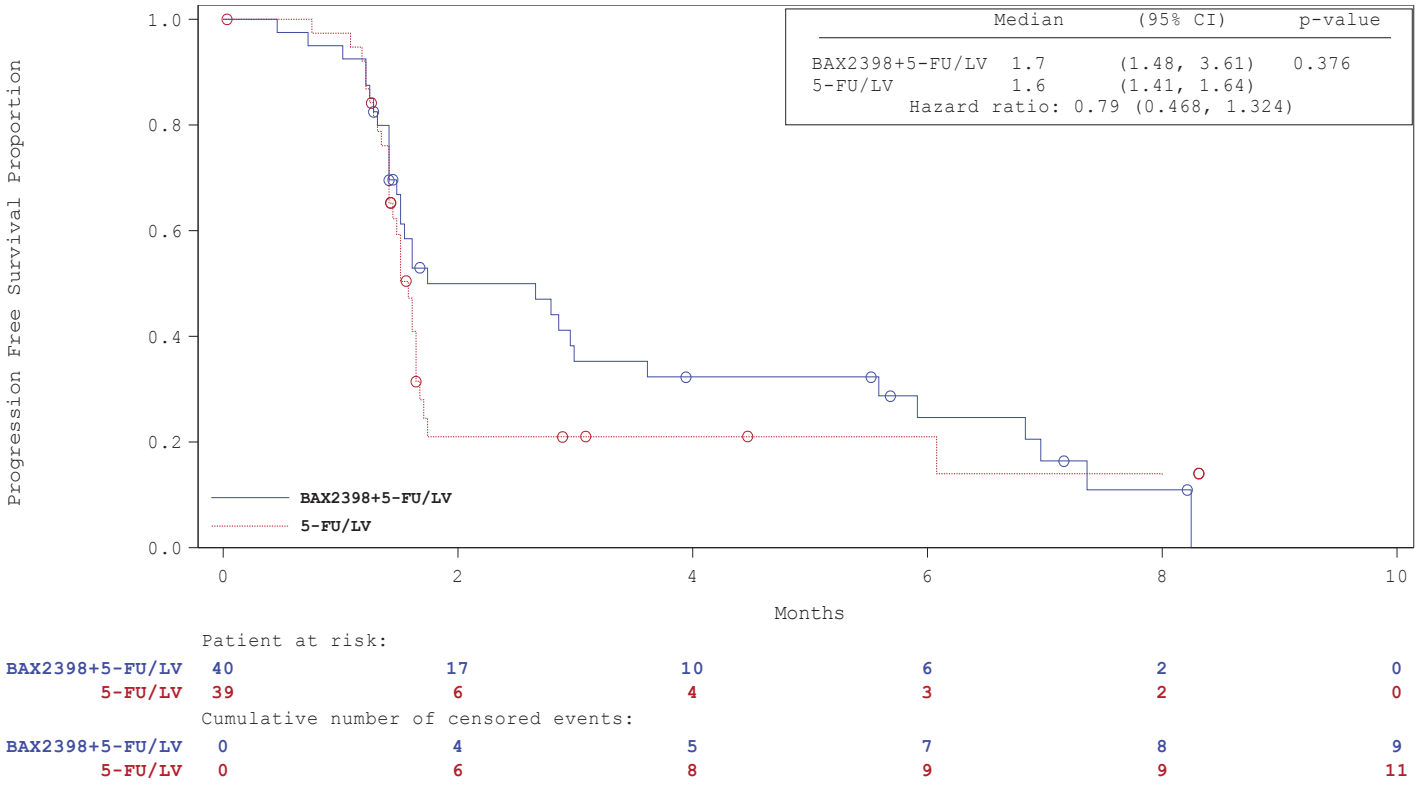
有効性主要評価項目の感度分析の結果はすべて、主解析の結果と整合していた（5.3.5.1.3 項 CSR Section 11.3.1.1.1）。

表 2.5.4-5 331501 試験：有効性の主要評価項目（PFS、ITT 解析集団）

	BAX2398+5-FU/l-LV (N=40)	5-FU/l-LV (N=39)
Progression-free survival (PFS)[1] – Independent Assessment		
Median PFS (95% CI) [months]	1.7 (1.48, 3.61)	1.6 (1.41, 1.64)
Hazard ratio (95% CI)	0.79 (0.468, 1.324)	
p-value	p=0.376	
Progression-free survival (PFS)[1] - Investigator Assessment		
Median PFS (95% CI) [months]	2.7 (1.51, 5.03)	1.5 (1.41, 1.64)
Hazard ratio (95% CI)	0.60 (0.366, 0.975)	
p-value	p=0.039	

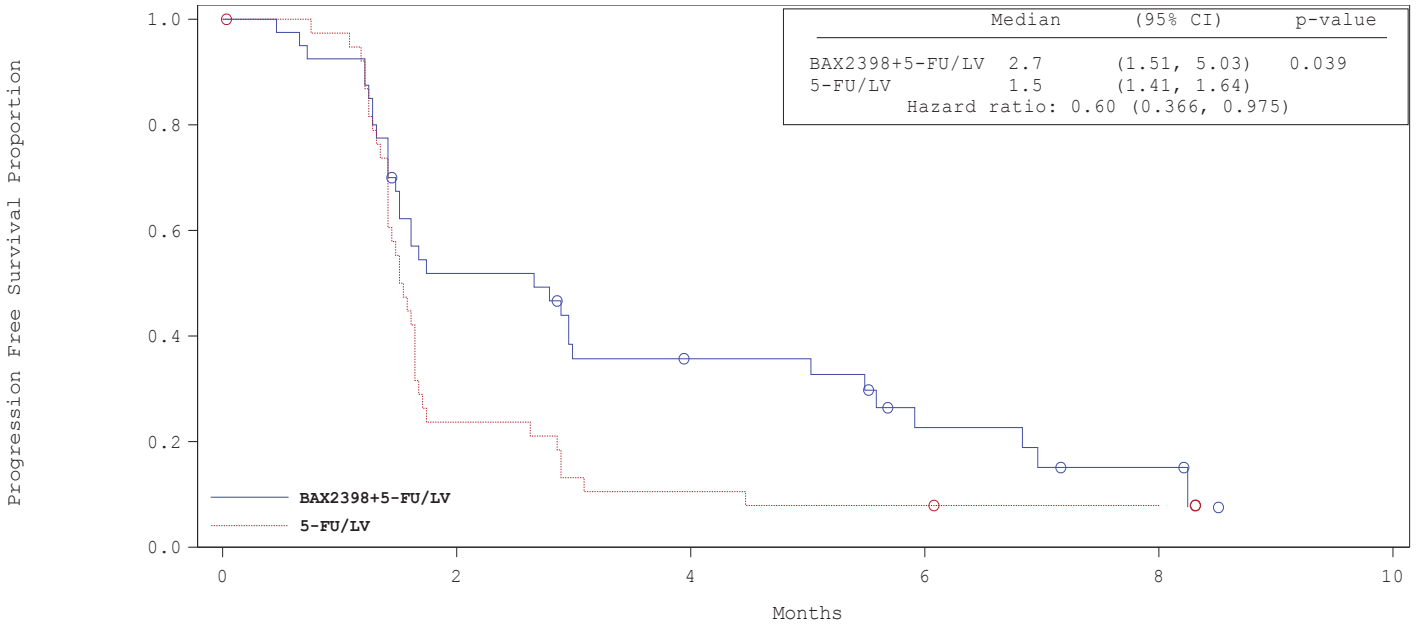
1: PFS: Median is Kaplan-Meier estimate of median progression-free survival time. Hazard ratio is computed from un-stratified Cox proportional hazards modeling. Two-sided p-value from log-rank test.
Source: m5.3.5.1.3 CSR Table 12

図 2.5.4-6 331501 試験：独立中央判定委員会による評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線（パート 2、ITT 解析集団）



Note: Median is Kaplan-Meier estimate of median progression-free survival time. Corresponding 95% CI and p value are computed using log-rank test.
Note: Hazard ratio, corresponding 95% CI is computed from Cox proportional hazards modeling.
Note: LV in this table means *l*-LV (Calcium Levofolinate)
Source: m5.3.5.1.3 CSR Figure 3

図 2.5.4-7 331501 試験：治験担当医師による評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線（パート 2、ITT 解析集団）



Patient at risk:						
BAX2398+5-FU/LV	40	20	12	6	3	0
5-FU/LV	39	9	4	3	2	0
Cumulative number of censored events:						
BAX2398+5-FU/LV	0	1	3	5	6	8
5-FU/LV	0	1	1	1	2	4

Note: Median is Kaplan-Meier estimate of median progression-free survival time. Corresponding 95% CI and p value are computed using log-rank test.
Note: Hazard ratio, corresponding 95% CI is computed from Cox proportional hazards modeling.
Note: LV in this table means *l*-LV (Calcium Levofolinate)
Source: m5.3.5.1.3 CSR Figure 4 (extracted)

4.3.3.3　PFS の予後因子

予後因子を考慮した場合でも、PFS を踏まえた本剤+5-FU/LV 群の治療効果は高いまま維持された（5.3.5.1.1 項 CSR Table 14.2.2.7.2）。Cox モデルによるステップワイズ法を用いたところ、次の因子が PFS の延長に影響することが示された：（1）ベースライン時の CA 19-9 値 ≥40 U/mL（ハザード比 2.2）、（2）肝転移あり（ハザード比 2.2）、（3）放射線による前治療あり（ハザード比 1.9）、（4）診断時の病期がステージ IV（ハザード比 1.9）、（5）北米で投与を受けた患者（ハザード比 1.9）（5.3.5.1.1 項 CSR Table 14.2.2.7.2）。本剤単独群の予後因子解析結果は、5.3.5.1.1 項 CSR Table 14.2.2.7.1 に示した。なお、これらの解析は探索的であるため、解釈に際しては注意が必要である。

331501 試験では ITT 解析集団を対象に、ベースライン時疾患特性ごとに PFS のサブグループで解析を行った。解析には Cox モデルによるステップワイズ法を用いた。本剤+5-FU/*l*-LV 併用投与を受けた患者で、ベースライン時に次の特性を有していた患者では病勢進行のリスクは明らかに低下することが示された：（1）KPS が 70 及び 80 の患者、（2）肝転移があった患者、（3）細胞学的・病理組織学的診断又は転移の診断からの期間が短かった患者、（4）直近の癌治療後の進行からの期間が短かった患者。これらの解析は探索的なものであり、少数の患者を対象とした場合もあった。

4.3.4　その他の有効性評価項目

4.3.4.1　TTF

TTF は、無作為割付け時から治験薬の投与中止時（病勢進行、毒性、死亡など理由を問わない）までと定義した。

NAPOLI-1 試験では、TTF の中央値は本剤+5-FU/LV 群で 2.3 ヵ月、5-FU/LV 群（対照群）では 1.4 ヵ月であった。層別なしのログランク検定による TTF のハザード比は 0.60（P= 0.0002）であり、5-FU/LV 群に比べ、本剤+5-FU/LV 群で良好な結果が認められた（5.3.5.1.1 項 CSR Table 7-11）。

331501 試験では、ITT 解析集団の TTF の中央値はいずれも、本剤+5-FU/*l*-LV 群（1.7 ヵ月）の方が、5-FU/*l*-LV 群（1.5 ヵ月）よりも数値的に延長していた。層別なしのログランク検定の結果には統計学的な有意差は認められなかったが（P= 0.134）、ハザード比は 0.70 であり、本剤+5-FU/*l*-LV 群で良好な結果が認められた（5.3.5.1.3 項 CSR Table 12）。

4.3.4.2　ORR

ORR は最良総合効果が完全奏効（CR）又は部分奏功（PR）であった患者の割合と定義した。

NAPOLI-1 試験では、確定 ORR は、本剤+5-FU/LV 群が 7.7%（9/117 例）、5-FU/LV 群（対照群）が 0.8%（1/119 例）（フィッシャーの直接確率検定 P= 0.0097）。これは、本剤+5-FU/LV 群の

9 例の確定 PR と 5-FU/LV 群の 1 例の確定 PR に基づいていた（5.3.5.1.1 項 CSR Table 7-13）。未確定 ORR は、本剤+5-FU/LV 群で 16.2%（19/117 例）、5-FU/LV 群（対照群）では 0.8%（1/119 例）であった（フィッシャーの直接確率検定 P< 0.0001）。これは、本剤単独群の 19 例の未確定 PR と 5-FU/LV 群の 1 例の未確定 PR に基づいていた（5.3.5.1.1 項 CSR Table 7-13）。

331501 試験では、独立中央判定委員会による評価の結果、ITT 解析集団の ORR（未確定）は、本剤+5-FU/*l*-LV 群では 17.5%（7/40 例）であり、5-FU/*l*-LV 群では 0%（0/39 例）であった（P= 0.012）。これに対し、治験担当医師が評価した ORR（未確定）は、本剤+5-FU/*l*-LV 群で 20.0%（8/40 例）、5-FU/*l*-LV 群では 2.6%（1/39 例）であった（P= 0.029）。

331501 試験の本剤+5-FU/*l*-LV 群では、独立中央判定委員会による評価で 5.0%（2/40 例）が CR を、12.5%（5/40 例）が PR を達成し、治験担当医師による評価では、5.0%（2/40 例）が CR を、12.5%（5/40 例）が PR を達成した。これに対し、5-FU/*l*-LV 群では、独立中央判定委員会による評価で CR 又は PR を達成した患者はおらず、治験担当医師による評価で 2.6%（1/39 例）が PR を達成したのみであった。

4.3.4.3　CA 19-9 値の反応

NAPOLI-1 試験では、CA 19-9 値がベースラインに高値から 50%以上低下した患者の割合は、ベースライン時の CA 19-9 が高値の患者では本剤+5-FU/LV 群で 29%（28/97 例）であり、5-FU/LV 群 9%（7/81 例）よりも統計学的に有意に高かった（フィッシャーの直接確率検定 P= 0.0006）（5.3.5.1.1 項 CSR Table 7-14）。

331501 試験では、CA 19-9 値がベースライン値から 50%以上低下した患者は、本剤+5-FU/*l*-LV 群で 17.9%（5/28 例）であり、5-FU/*l*-LV 群の 3.6%（1/28 例）より数値上高かった（フィッシャーの直接確率検定 P= 0.193）（5.3.5.1.3 項 CSR Table 12 及び Figure 5）。

4.3.4.4　患者報告アウトカム（QOL）及び CBR

患者報告アウトカムは EORTC-QLQ-C30 により評価した。

NAPOLI-1 試験では、ベースライン時の全般的健康スコアの中央値は、本剤+5-FU/LV 群及び 5-FU/LV 群で大きな差はなく、いずれもスコアの分布する範囲の中央付近であった。Week 6 及び Week 12 のスコアの中央値にベースラインから明らかな変化はみられず、この結果から、全般的健康に対する治験薬の投与効果は極めて小さいことが示唆された（5.3.5.1.1 項 CSR Table 7-15）。CBR が有効と判定された患者の割合（CBR 率）は全体的に 20%を下回り、投与群間の有意差はなかった（CBR の定義は 5.3.5.1.1 項 Protocol of Study NAPOLI-1 Section 12.4.3 を参照）。

331501 試験では、EORTC-QLQ-C30 の全般的健康のすべての尺度で、ベースラインからの変化量に投与群間で顕著な差はみられなかった［ベースライン時から第 4 サイクル Day 1 の変化量の中央値（範囲）：本剤+5-FU/*l*-LV 群 0.0（−50～50）、5-FU/*l*-LV 群 0.0（−25～33）］。症状緩和効果評価可能（CBRE）解析集団で CBR 率を算出したところ、本剤+5-FU/*l*-LV 群では 17.6%

（6/34）、5-FU/*l*-LV 群では 12.1%（4/33）であった（P= 0.492）（CBR の定義は 5.3.5.1.3 項 Protocol of Study 331501 Section 13.4.2.7 を参照）。

4.3.5　有効性の類似性

PFS

治験担当医師の評価による PFS の中央値は、NAPOLI-1 試験では、本剤+5-FU/LV 群の方が 5-FU/LV 群に比べ統計学的に有意に優れていた（3.1 ヵ月 vs. 1.5 ヵ月、ハザード比 0.56）。同様に、331501 試験でも、本剤+5-FU/*l*-LV 群の方が 5-FU/*l*-LV 群に比べ優れていた（2.7 ヵ月 vs. 1.5 ヵ月、ハザード比 0.60）（2.7.3.3.2 項 表 2.7.3-12）。本剤+5-FU/LV（又は *l*-LV）群の PFS の中央値は、NAPOLI-1 試験と 331501 試験との間で同程度であった（3.1 ヵ月 vs. 2.7 ヵ月）。

ORR

治験担当医師の評価による未確定 ORR に対する臨床的ベネフィットは 2 試験で同様であり、ORR は、NAPOLI-1 試験では、本剤+5-FU/LV 群の方が 5-FU/LV 群に比べ優れており、331501 試験でも、本剤+5-FU/*l*-LV 群の方が 5-FU/*l*-LV 群に比べ優れていた。

治験担当医師の評価による未確定 ORR は、NAPOLI-1 試験では、本剤+5-FU/LV 群（16.24%）と 5-FU/LV 群（0.84%）との間に統計学的な有意差が認められた（群間差= 15.40%、P<0.0001）。同様に、未確定 ORR は、331501 試験でも、本剤+5-FU/*l*-LV 群（20.0%）と 5-FU/*l*-LV 群（2.6%）との間に統計学的な有意差が認められ（群間差= 17.4%、P= 0.029）（2.7.3.3.2 項 表 2.7.3-12）、NAPOLI-1 試験と 331501 試験との間で同程度であった。

TTF

治験担当医師の評価による TTF は、NAPOLI-1 試験では、本剤+5-FU/LV 群の方が 5-FU/LV 群に比べて延長しており（2.3 ヵ月 vs. 1.4 ヵ月、P= 0.0002）、ハザード比は 0.60 であった。一方、331501 試験では、本剤+5-FU/*l*-LV 群と 5-FU/*l*-LV 群との間には統計学的に有意な延長は認められなかったが（1.7 ヵ月 vs. 1.5 ヵ月、P= 0.134）、ハザード比は 0.70（95% CI：0.437～1.116）と本剤+5-FU/*l*-LV 群で良好な結果であった（2.7.3 項 表 2.7.3-12）。このため、NAPOLI-1 試験と 331501 試験との間で、本剤群の TTF は同様であったと考えられる。

腫瘍マーカー反応（CA 19-9）

331501 試験では、本剤+5-FU/*l*-LV 群の方が 5-FU/*l*-LV 群に比べて CA 19-9 値を指標とした腫瘍マーカー反応はやや高かった（17.9% vs. 3.6%、P= 0.193）。NAPOLI-1 試験でも同様の傾向が認められた（28.9% vs. 8.6%、P= 0.0006）（2.7.3 項 表 2.7.3-12）。

OS

OS は NAPOLI-1 試験では主要評価項目（本剤+5-FU/LV 群 6.1 ヵ月 vs. 5-FU/LV 群 4.2 ヵ月、ハザード比 0.67、P= 0.012）であった。331501 試験は OS に対する効果を評価する検出力を備えておらず、このため OS は副次評価項目とした。

4.4　有効性の考察

本製造販売承認申請は、ゲムシタビン前治療歴がある転移性膵癌患者を対象として、本剤+5-FU/LV 併用投与、本剤単剤投与及び 5-FU/LV 投与を実施した海外第 III 相臨床試験（試験番号 MM 398-07-03-01、NAPOLI-1 試験）、並びに本剤+5-FU/*l*-LV 併用投与及び 5-FU/*l*-LV 投与を実施した国内の第 II 相臨床試験（331501 試験）の成績に基づいている。

NAPOLI-1 試験は、多施設国際共同、非盲検、無作為化、3 群比較の海外第 III 相臨床試験である。この試験では、新規療法となりうる「本剤単独投与」と「本剤+5-FU/LV 併用投与」の 2 種類の療法の臨床的有効性及び安全性が検討され、各療法の実薬対照療法として「5-FU/LV 投与」が用いられた。NAPOLI-1 試験のデザインは本項 4.2.1 に示した。

331501 試験は、多施設共同、前向き、非盲検、無作為化、群間比較の国内第 II 相臨床試験である。この試験のパート 2 では、本剤+5-FU/*l*-LV 併用投与の有効性及び安全性を、5-FU/*l*-LV 投与と比較した。331501 試験のパート 2 の目的は、NAPOLI-1 試験の患者集団と同じ適格条件にある日本人患者を対象に、同様の本剤の併用投与レジメンを用いて、NAPOLI-1 試験の結果を裏付けることであった。このため、331501 試験のデザインは NAPOLI-1 試験とおおむね一致していた（本項 4.2.2）。

NAPOLI-1 試験では、本剤+5-FU/LV 群の 117 例及び 5-FU/LV 群の 119 例が ITT 解析集団を構成した。331501 試験のパート 2 では、本剤+5-FU/*l*-LV 群の 40 例及び 5-FU/*l*-LV 群の 39 例が ITT 解析集団を構成した。

患者の人口統計学的特性は両試験（NAPOLI-1 試験 vs. 331501 試験パート 2）で同様であり、性別は男性が 56.8% vs. 55.7%、年齢の中央値は 63.0（範囲：31～87）歳 vs. 68.0（範囲：36～83）歳、平均身長は 166.7 cm vs. 161.8 cm、平均体格指数（BMI）は 23.33 kg/m^2 vs. 21.24kg/m^2 であった。ただし、NAPOLI-1 試験は海外で実施された試験であったことから、患者の 61%は白人であり、33%がアジア人であった。これに対し、331501 試験では患者全例が日本人であった。このため、平均体重に違いがみられた（65.3 kg vs. 55.97 kg）（5.3.5.1.1 項 CSR Table 7-4 及び 5.3.5.1.3 項 CSR Table 14.1.4.3）。

患者のベースライン時の疾患特性も両試験（NAPOLI-1 試験 vs. 331501 試験パート 2）で同様であった：（1）血清アルブミンの平均値（3.96 g/dL vs. 3.71 g/dL）、（2）CA 19-9 の中央値（1542.0 IU/mL vs. 1283.3 IU/mL）、（3）測定可能病変あり（96.2% vs. 100%）、（4）肝病変あり（68.1% vs. 57.0%）、（5）肺病変あり（30.9% vs. 21.5%）、（6）膵病変あり（65.0% vs. 60.8%）、（7）初回診断からの期間の中央値（10.1 ヵ月 vs. 8.54 ヵ月）、（8）初回転移診断からの期間の中央値（6.2 ヵ月 vs. 6.41 ヵ月）。ただし、KPS には NAPOLI-1 試験と 331501 試験との間に違いがみられた（KPS 80：35.7% vs. 12.7%、KPS 90：40.5% vs. 65.8%）。NAPOLI-1 試験及び 331501 試験の本剤+5-FU/(*l*-)LV 群では、診断時にステージ IV であった患者の割合は 52.1% vs. 77.5%であった（5.3.5.1.1 項 CSR Table 14.1.4.1 及び Table 14.1.3.1 並びに 5.3.5.1.3 項 CSR Table 14.1.4.3）。

NAPOLI-1 試験では 313 件の OS イベントが発生した時点（組入れ患者の 75%が死亡した時点）で、本剤+5-FU/LV 併用投与は対照である 5-FU/LV 併用投与に比べて、癌治療の真のエンドポイントである OS に対して臨床的に意味がありかつ統計学的に有意な延長を示した。また、い

ずれの感度分析でも、OS に対する本剤+5-FU/LV 併用投与の効果を裏付けた。さらに、事前に規定した OS のすべてのサブグループ解析で、OS に対する本剤+5-FU/LV 併用投与のベネフィットが示された（又は、ベネフィットがあることが否定されなかった）。

NAPOLI-1 試験では、治験担当医師の評価による PFS は、本剤+5-FU/LV 併用投与が 5-FU/LV 併用投与に比べて統計学的に有意に優れており、331501 試験でも同様に本剤+5-FU/*l*-LV 併用投与が 5-FU/*l*-LV 併用投与に比べて PFS が延長する傾向が認められた。

また、NAPOLI-1 試験では、副次評価項目である ORR、TTF 及び CA 19-9 値の反応率は、いずれも本剤+5-FU/LV 併用投与が 5-FU/LV 併用投与に比べて統計学的に有意な改善を示した。OS に関する複数のサブグループ解析の結果を考慮すれば、本剤+5-FU/LV 併用投与は 5-FU/LV 併用投与に比べて OS の延長に密接に関連していた。NAPOLI-1 試験と同様に、331501 試験でも ORR は本剤+5-FU/*l*-LV 併用投与が 5-FU/*l*-LV 併用投与に比べて統計学的に有意な改善を示した。TTF 及び CA 19-9 値の反応率は、本剤+5-FU/LV 併用投与と 5-FU/LV 併用投与の間に統計学的に有意差はみられなかったが、TTF のハザード比は 0.70 と本剤+5-FU/*l*-LV 併用投与で良好な結果であり、CA 19-9 値の反応率は本剤+5-FU/*l*-LV 併用投与が数値的に上回っていた。

以上のことから、本剤（80 mg/m^2）を 5-FU（2400 mg/m^2）及び *l*-LV（200 mg/m^2）と q2w で点滴静注することによって、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日本人転移性膵癌患者に対して臨床的ベネフィットを示すと考える。

5　安全性の概括評価

5.1　総括的安全性評価計画

予定効能・効果に対して、本剤 80 mg/m^2 を q2w に（1）5-FU 2400 mg/m^2 及び（2）*l*-LV 200 mg/m^2 と併用投与（以下「本剤+5-FU/*l*-LV」）したときの安全性評価は、主として国内第 II 相試験（331501 試験）の安全性解析結果を用いて行った。また、331501 試験に加え、海外第 III 相試験（NAPOLI-1 試験）の安全性解析結果も用いた。NAPOLI-1 試験では、本剤と 5-FU 及び LV との併用投与（以下「本剤+5-FU/LV」）に焦点を絞った。本剤で特定されたか潜在的なリスクを検討するため、異なる患者集団が対象ではあるものの、以下の 2 試験（PEP0201 試験及び PEP0203 試験）を要約し、本安全性の概括評価に含めた。

1. PEP0201 試験：進行性固形癌を対象とした海外第 I 相臨床試験
   本試験では本剤単剤を q3w に 1 回投与し、本剤の投与量を 60、120 及び 180 mg/m^2 と設定した。

2. PEP0203 試験：進行性固形癌を対象とした海外第 I 相臨床試験
   本試験では本剤を q3w で投与し、本剤を 60、80、100 及び 120 mg/m^2 と設定した。5-FU 2000 mg/m^2 及び LV 200 mg/m^2 の混合を 21 日（3 週間）サイクルの Day 1 及び Day 8 に 24 時間点滴静注した。

本安全性の概括評価で提示する本剤を用いた臨床試験の要約を表 2.5.5-1 に示す。以下に示す臨床試験で本剤を投与された患者は合計 337 例であった。

表 2.5.5-1 本臨床的安全性の概要で提示する本剤を用いた臨床試験（安全性解析対象集団）

Type of Study	Study Identifier	Location of Study Report	Objective(s) of the Study	Study Design and Type of Control	Test Product(s); Dosage Regimen; Route of Administration	Number of Patients+ M/F Median age (range)	Diagnosis of Patients	BAX2398 Treated Patients
Safety, PK and Efficacy	331501	5.3.5.1.3	Part 1: safety, tolerability, PK, PFS, OS Part 2: PFS, PK, OS, TTF, tumor-marker response, ORR, DCR, safety, tolerability and QoL	Phase II, Open-label, randomized, Phase II Study of BAX2398, with 5-FU/*l*-LV, vs. 5-FU/*l*-LV alone; active control (5-FU/*l*-LV)	Part 1: BAX2398 80 mg/m^2 + 5-FU 2400 mg/m^2 + *l*-LV 200 mg/m^2 q2w IV Part 2: BAX2398+5-FU/*l*-LV arm (experimental): BAX2398 80 mg/m^2 + 5-FU 2400 mg/m^2 + *l*-LV 200 mg/m^2 q2w IV (control): 5-FU 2400 mg/m^2 + *l*-LV 200 mg/m^2 q2w IV	84 48/36 67.5 (36, 83)	Metastatic pancreatic cancer	46
Efficacy and Safety	MM-398-07-03-01 (NAPOLI-1)	5.3.5.1.1 (CSR) 5.3.5.1.2 (CSR Addendum)	OS, PFS, TTF, ORR, tumor marker response, QoL, safety and PK	Open label, randomized, phase III study of BAX2398, with or without 5-FU/LV, vs. 5-FU/LV alone; active control (5-FU/LV)	BAX2398 monotherapy arm: BAX2398 120 mg/m^2 q3w IV BAX2398+5-FU/LV arm: BAX2398 80 mg/m^2 + 5-FU 2400 mg/m^2 + LV 400 mg/m^2 q2w IV	398 224/174 64.0 (31, 87)	Metastatic pancreatic cancer	264
Safety and PK	PEP0201	5.3.3.2.1	Safety, MTD, PK and preliminary efficacy	Phase I, open label, multi center, dose escalation study; non- comparative	BAX2398: 60, 120, 180 mg/m^2 q3w IV	11 1/10 47.0 (41, 67)	Advanced solid tumors	11

表 2.5.5-1 本臨床的安全性の概要で提示する本剤を用いた臨床試験（安全性解析対象集団）

Type of Study	Study Identifier	Location of Study Report	Objective(s) of the Study	Study Design and Type of Control	Test Product(s); Dosage Regimen; Route of Administration	Number of Patients+ M/F Median age (range)	Diagnosis of Patients	BAX2398 Treated Patients
Safety and PK	PEP0203	5.3.3.2.2	To determine the recommended phase II dose of BAX2398 in combination with 5-FU/LV, safety, PK, preliminary efficacy and pharmacogenetics	Phase I, open label, multi center, dose escalation study of BAX2398 in combination with 5-FU/LV; non-comparative	BAX2398: 60, 80, 100, 120 mg/m^2 q3w IV 5-FU: 2000 mg/m^2 on Day 1 and 8 q3w IV LV: 200 mg/m^2 on Day 1 and 8 q3w IV	16 7/9 49.5 (30, 67)	Advanced solid tumors	16

BAX2398 = PEP02 = MM-398

本承認申請で実施した安全性解析及び本剤の安全性プロファイルの詳細を臨床的安全性の概要に示した（2.7.4 項）。

5.2　安全性に関する非臨床データ

動物でみられた本剤の毒性は、体重減少、下痢、嘔吐、好中球減少症、白血球減少症及び貧血に関連し、イリノテカン製剤の毒性と類似していた。また、同投与量では、毒性の臨床所見の重症度は、本剤投与がイリノテカン塩酸塩水和物投与よりも概して高かった（2.4 項）。これは、本剤投与後のイリノテカンの曝露量増加が理由である可能性がある。本剤の毒性データは、イリノテカン製剤で確認された毒性以外の所見を示さなかった。ラット及びイヌでは本剤の主な毒性は消化管及び造血器にみられた。本剤の医薬品有効成分であるイリノテカンの遺伝毒性、がん原性及び生殖発生毒性はイリノテカン製剤の各毒性と同様であると考えられる。よって、イリノテカン製剤の SmPC 及び新薬承認申請（Application No.: 20-571）のデータに基づき、本剤による遺伝毒性、がん原性及び生殖発生毒性がみられる可能性がある。

5.3　患者集団の特徴と曝露状況

本承認申請では、評価資料 4 試験（331501 試験、NAPOLI-1 試験、PEP0201 試験及び PEP0203 試験）から本剤を投与された 337 例の安全性を解析した。この 337 例の大半は転移性膵癌患者で（331501 試験：46 例、NAPOLI-1 試験：264 例）、その他に転移性膵癌と同様に高いアンメットメディカルニーズのある異なる癌腫の進行性固形癌患者も含まれている。

5.3.1　NAPOLI-1 試験

NAPOLI-1 試験では 417 例の患者が無作為に割り付けられ、各群の内訳は本剤+5-FU/LV 群が 117 例、本剤単独群が 151 例、5-FU/LV 群が 149 例であった。安全性解析対象集団は治験薬を 1 回以上投与された患者とし、実際に投与された治験薬に基づいて安全性を解析した。結果、安全性解析対象集団は 398 例であり、各群の内訳は本剤+5-FU/LV 群が 117 例、本剤単独群が 147 例、5-FU/LV 群が 134 例であった（5.3.5.1.1 項 CSR Figure 6-1）。全体で本剤を投与された患者は 264 例であった。

治験実施計画書規定の投与レジメンに従い、全量をスケジュールとおり 6 週間投与したときの本剤の予想用量強度は、本剤単独群及び本剤+5-FU/LV 群ともに 240 mg/m^2 である。また、全量をスケジュールとおり 6 週間投与したときの 5-FU の予想用量強度は、5-FU/LV 群では 8000 mg/m^2 であり、本剤+5-FU/LV 群では 7200 mg/m^2 である。投与群ごとに 1 回の投与サイクルの期間が異なるため、1 回の投与サイクルを 6 週間として用量強度を算出することにより投与群間で用量強度を比較した。この 6 週間で補正した用量強度は、総累積投与量（mg/m^2）を 6 週間サイクルの曝露日数である 42 で除して算出した。

本剤単独群の平均総投与量は 410.7 mg/m^2 であり、これは平均 11.9 週間の曝露期間での平均総投与量 699.4 mg に相当した。6 週間で補正した用量強度の平均は 188.0 mg/m^2/6 週間であり、相対用量強度は 90.2%であった。

本剤+5-FU/LV 群では、本剤単独群と比べて試験期間中の本剤の平均投与量が多く、本剤+5-FU/LV 群の平均総投与量は 478.8 mg/m^2 であり、これは平均 15.0 週間の曝露期間での平均総投与量 828.8 mg に相当した。本剤+5-FU/LV 群では、6 週間で補正した用量強度の平均は 167.5 mg/m^2/6 週間（相対用量強度 83.2%）で、本剤単独群（平均用量強度 188.0 mg/m^2/6 週間、相対用量強度 90.2%）に比べてわずかに低かった。

人口統計学的特性及びベースライン特性は、全体的に投与群間で同様であった。65 歳超の患者の割合は、本剤+5-FU/LV 群が 44%、本剤単独群が 46%、5-FU/LV 群が 39%であった。ESMO-ESDO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up では診断された大半の患者は 65 歳超であると記載されていることから［51］、NAPOLI-1 試験の 65 歳超の患者の割合は、欧州と比べて低かった。人種別の患者の割合は、白人が 61%、アジア人が 32%、黒人又はアフリカ系が 3%、アメリカインディアン、アラスカ原住民又はその他が 4%であった。

ベースライン疾患特性は、患者集団には偏りはなく、転移性膵癌を有する一般的な患者集団を反映していた。

5.3.2　331501 試験

治験薬が 1 回以上投与された 84 例（パート 1：6 例、パート 2：78 例）を安全性解析対象集団とした。パート 1 では 6 例が本剤+5-FU/*l*-LV 併用投与を受けた。パート 2 では 40 例が本剤+5-FU/*l*-LV 併用投与を受け、38 例が 5-FU/*l*-LV 併用投与を受けた。本剤の曝露期間（標準偏差：S.D.）の平均は 15.06 週（12.633）、5-FU 及び *l*-LV の曝露期間の平均（S.D.）は、本剤+5-FU/*l*-LV 群では 14.98 週（12.706）、5-FU/*l*-LV 群では 10.18 週（8.476）であった。本剤+5-FU/*l*-LV 群では、本剤の相対用量強度は 91.5%であった。また、5-FU 及び *l*-LV の相対用量強度は投与群間で同程度であった（本剤+5-FU/*l*-LV 群：90.7%及び 99.9%、5-FU/*l*-LV 群：99.0%及び 100.2%）。

パート 1 及びパート 2 に組み入れられた患者はすべて日本人であった。人口統計学的特性及びベースライン疾患特性は、全体的に投与群間で同様であった（2.7.4.1.3.1 項）。

5.3.3　第 I 相試験

PEP0201 試験では本剤単剤投与、PEP0203 試験では本剤＋5-FU/LV 併用投与を受けた患者は全体で 27 例であった。2 試験とも治験実施計画書に基づき、治療を最大 6 サイクルとした。PEP0201 試験では、11 例に本剤は合計 40 サイクル投与され、患者あたりの投与サイクルの範囲は 1～6 サイクルであった。中止基準に抵触せず、計画とおりに本剤を全 6 サイクル投与された患者は 11 例中 3 例（27.3%）であった。PEP0203 試験では、治験薬が投与された 16 例での完了サイクル数の平均（S.D.）は 4.13（2.00）サイクルであった。

患者の平均年齢は、PEP0201 試験では 51.5 歳、PEP0203 試験では 50.31 歳であった。2 試験ともすべての患者は台湾で組み入れられた。

5.3.4　患者集団の曝露状況の限界

NAPOLI-1 試験（5.3.5.1.1 項 CSR Section 5.3）及び 331501 試験（5.3.5.1.3 項 CSR Section 9.3）の選択基準及び除外基準並びに各試験の安全性データベースの患者数により、予定効能・効果での患者集団の曝露状況には限界がある。血清総ビリルビン値が 2.0 mg/dL 超の患者や、中等度～重度の腎機能障害を有する患者を対象とした臨床試験は実施されていない。

5.4　トポイソメラーゼ I 阻害剤の安全性プロファイル

トポイソメラーゼ I 阻害剤（イリノテカン、ノギテカン塩酸塩及び Rubitecan）のグレード 3 及び 4 の主な有害事象は骨髄機能抑制（「好中球減少症」、「貧血」、「血小板減少症」、「発熱性好中球減少症」及び「白血球減少症」）及び消化器への毒性（「下痢」、「悪心」及び「嘔吐」）である［52,53,54］。

イリノテカン点滴静注の主な用量制限毒性は、遅発型の重度の「下痢」である［54］。投与スケジュールを問わずみられるノギテカン塩酸塩の用量制限毒性は「好中球減少症」で、「血小板減少症」がみられることもある［54］。また、Rubitecan の用量制限毒性は骨髄機能抑制である［54］。

イリノテカンのアセチルコリンエステラーゼ阻害作用により、イリノテカン投与 24 時間以内に急性コリン作動性症状として「早発型下痢」、「発汗」、「流涎過多」、「腹部仙痛」、「調節障害」、「流涙」、「鼻漏」がみられことがある。また、発現割合は低いが「無症候性徐脈」もみられることがある［54］。イリノテカンの SmPC では「症候性又は無症候性膵酵素増加」が報告されている［26］。イリノテカンによる「呼吸困難」及び「間質性肺炎」が日本人肺癌患者でみられた症例報告もある。

5.5　有害事象の概要

5.5.1　比較的よくみられる有害事象の要約

5.5.1.1　NAPOLI-1 試験

NAPOLI-1 試験でみられた有害事象の概要を表 2.5.5-2 及び 2.7.4.2.1.1.2 項に示す。

有害事象はほぼすべての患者にみられた。グレード 3 以上の有害事象は、本剤+5-FU/LV 群の 76.9%（90/117 例）、本剤単独群の 76.2%（112/147 例）、5-FU/LV 群の 56.0%（75/134 例）の患者にみられ、被験薬群の患者でより多くみられる傾向があった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤+5-FU/LV 群の 91.5%（107/117 例）、本剤単独群の 87.1%（128/147 例）、5-FU/LV 群の 69.4%（93/134 例）の患者にみられ、本剤+5-FU/LV 群の患者でより多くみられた。

治験薬との因果関係が否定できないグレード 3 以上の有害事象がみられた患者の割合は、本剤+5-FU/LV 群では 53.8%（63/117 例）、本剤単独群では 51.7%（76/147 例）と同程度であったが、5-FU/LV 群では 17.9%（24/134 例）と低かった。重篤な有害事象は、本剤+5-FU/LV 群の 47.9%（56/117 例）、本剤単独群の 61.2%（90/147 例）、5-FU/LV 群の 44.8%（60/134 例）の患者にみられた。重篤な有害事象は本剤単独群でより多くみられ、本剤+5-FU/LV 群と 5-FU/LV 群との間で発現割合は同程度であった。

治験薬の休薬に至った有害事象は、本剤+5-FU/LV 群の 61.5%（72/117 例）、本剤単独群の 33.3%（49/147 例）、5-FU/LV 群の 32.1%（43/134 例）の患者にみられ、本剤+5-FU/LV 群の患者でより多くみられた。治験薬の減量に至った有害事象は、本剤+5-FU/LV 群の 33.3%（39/117 例）、本剤単独群の 31.3%（46/147 例）、5-FU/LV 群の 3.7%（5/134 例）の患者にみられ、被験薬群の方がより多くみられた。治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤+5-FU/LV 群の 11.1%（13/117 例）、本剤単独群の 11.6%（17/147 例）、5-FU/LV 群の 7.5%（10/134 例）の患者にみられ、同様に、被験薬群の患者でより多くみられた

表 2.5.5-2 NAPOLI-1 試験：有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	BAX2398 120 mg/m^2 (N=147) n (%)	**BAX2398 80 mg/m^2+5-FU/LV (N=117) n (%)**	**5-FU/LV (N=134) n (%)**
Subjects with at least one TEAE	145 (98.6)	116 (99.1)	132 (98.5)
Subjects with CTCAE grade 3 or higher TEAE	112 (76.2)	90 (76.9)	75 (56.0)
Subjects with TEAE related to study drug	128 (87.1)	107 (91.5)	93 (69.4)
Subjects with drug related AE of CTCAE grade 3 or higher	76 (51.7)	63 (53.8)	24 (17.9)
Subjects with Grade 3 as most severe toxicity [a]	54 (36.7)	53 (45.3)	21 (15.7)
Subjects with Grade 4 as most severe toxicity [b]	18 (12.2)	9 (7.7)	3 (2.2)
Subjects with Grade 5 as most severe toxicity [c]	4 (2.7)	1 (0.9)	0
Subjects with serious TEAE	90 (61.2)	56 (47.9)	60 (44.8)
Subjects with TEAE leading to any dose modification	81 (55.1)	83 (70.9)	48 (35.8)
Subjects with TEAEs resulting in dose delay	49 (33.3)	72 (61.5)	43 (32.1)
Subjects with TEAE leading to dose reduction	46 (31.3)	39 (33.3)	5 (3.7)
Subjects with TEAE leading to dose discontinuation	17 (11.6)	13 (11.1)	10 (7.5)

AE=adverse event
TEAE=treatment emergent adverse event
CTCAE=Common terminology criteria for adverse events
5-FU= 5-fluorouracil; LV=leucovorin
[a]CTCAE Grade 3 refers to severe adverse event
[b]CTCAE Grade 4 refers to life-threatening or disabling adverse events
[c]CTCAE Grade 5 refers to death related to adverse events
Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 8-5

表 2.5.5-3 では、いずれかの投与群で 10%以上の患者にみられた有害事象を投与群ごとに基本語（PT）で示した。なお、有害事象の並び順は本剤単独群を基準にしており、発現割合の高いものから順に示している。

本剤+5-FU/LV 群での発現割合が 10%以上かつ 5-FU/LV 群よりも発現割合が 5%以上高い有害事象（PT）は、「下痢」［59.0%（69/117 例） vs. 26.1%（35/134 例）］、「嘔吐」［52.1%（61/117 例） vs. 26.1%（35/134 例）］、「悪心」［51.3%（60/117 例） vs. 34.3%（46/134 例）］、「食欲減退」［44.4%（52/117 例） vs. 32.1%（43/134 例）］、「疲労」［40.2%（47/117 例） vs. 27.6%（37/134 例）］、「貧血」［37.6%（44/117 例） vs. 23.1%（31/134 例）］、「発熱」［23.1%（27/117 例） vs. 11.2%（15/134 例）］、「好中球減少症」［23.1%（27/117 例） vs. 3.0%（4/134 例）］、「体重減少」［17.1%（20/117 例） vs. 6.7%（9/134 例）］、「好中球数減少」［14.5%（17/117 例） vs. 1.5%（2/134 例）］、「白血球数減少」［14.5%（17/117 例） vs. 1.5%（2/134 例）］、「脱毛症」［13.7%（16/117 例） vs. 4.5%（6/134 例）］、「口内炎」［13.7%（16/117 例） vs. 6.0%（8/134 例）］、「粘膜

の炎症」［10.3%（12/117 例） vs. 3.7%（5/134 例)］及び「血小板数減少」［10.3%（12/117 例） vs. 2.2%（3/134 例)］であった（いずれも本剤+5-FU/LV 群 vs. 5-FU/LV 群)。

表 2.5.5-3 NAPOLI-1 試験：いずれかの投与群で 10%以上の患者にみられた
有害事象の PT 別の要約（安全性解析対象集団）

Preferred Term - MedDRA version 14.1		BAX2398 (N=147) n (%)	BAX2398+5-FU/LV (N=117) n (%)	5-FU/LV (N=134) n (%)
Number of Subjects With Any TEAE(s)		145 (98.6)	116 (99.1)	132 (98.5)
Diarrhoea	下痢	103 (70.1)	69 (59.0)	35 (26.1)
Nausea	悪心	89 (60.5)	60 (51.3)	46 (34.3)
Vomiting	嘔吐	80 (54.4)	61 (52.1)	35 (26.1)
Decreased appetite	食欲減退	72 (49.0)	52 (44.4)	43 (32.1)
Fatigue	疲労	54 (36.7)	47 (40.2)	37 (27.6)
Abdominal pain	腹痛	50 (34.0)	27 (23.1)	42 (31.3)
Anaemia	貧血	48 (32.7)	44 (37.6)	31 (23.1)
Asthenia	無力症	35 (23.8)	24 (20.5)	22 (16.4)
Alopecia	脱毛症	32 (21.8)	16 (13.7)	6 (4.5)
Hypokalaemia	低カリウム血症	32 (21.8)	14 (12.0)	12 (9.0)
Pyrexia	発熱	29 (19.7)	27 (23.1)	15 (11.2)
Weight decreased	体重減少	29 (19.7)	20 (17.1)	9 (6.7)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	28 (19.0)	13 (11.1)	20 (14.9)
Constipation	便秘	26 (17.7)	26 (22.2)	32 (23.9)
Neutropenia	好中球減少症	22 (15.0)	27 (23.1)	4 (3.0)
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	20 (13.6)	7 (6.0)	5 (3.7)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	19 (12.9)	7 (6.0)	8 (6.0)
Abdominal pain upper	上腹部痛	17 (11.6)	11 (9.4)	10 (7.5)
Dizziness	浮動性めまい	17 (11.6)	15 (12.8)	13 (9.7)
Dehydration	脱水	15 (10.2)	9 (7.7)	9 (6.7)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	15 (10.2)	17 (14.5)	2 (1.5)
Back pain	背部痛	12 (8.2)	15 (12.8)	16 (11.9)
White blood cell count decreased	白血球数減少	10 (6.8)	17 (14.5)	2 (1.5)
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	8 (5.4)	12 (10.3)	5 (3.7)
Leukopenia	白血球減少症	6 (4.1)	12 (10.3)	1 (0.7)
Stomatitis	口内炎	5 (3.4)	16 (13.7)	8 (6.0)
Platelet count decreased	血小板数減少	3 (2.0)	12 (10.3)	3 (2.2)

5-FU= 5-fluorouracil; LV=leucovorin
Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 14.3.1.3

本剤+5-FU/LV 群での発現割合が 5-FU/LV 群よりも 2%以上多くみられたグレード 3 以上の有害事象（PT）は、「好中球減少症」［14.5%（17/117 例） vs. 0.7%（1/134 例）］、「疲労」［13.7%（16/117 例） vs. 3.7%（5/134 例）］、「下痢」［12.8%（15/117 例） vs. 4.5%（6/134 例）］、「嘔吐」［11.1%（13/117 例） vs. 3.0%（4/134 例）］、「好中球数減少」［10.3%（12/117 例） vs. 0.7%（1/134 例）］、「貧血」［9.4%（11/117 例） vs. 6.7%（9/134 例）］、「悪心」［7.7%（9/117 例） vs. 3.0%（4/134 例）］、「食欲減退」［4.3%（5/117 例） vs. 2.2%（3/134 例）］、「脱水」［4.3%（5/117 例） vs. 1.5%（2/134 例）］、「敗血症」［3.4%（4/117 例） vs. 0.7%（1/134 例）］、「白血球数減少」［7.7%（9/117 例） vs 0. 0%（0/134 例）］及び「胃腸炎」［2.6%（3/117 例） vs. 0.0%（0/134 例）］であった（いずれも本剤+5-FU/LV 群 vs. 5-FU/LV 群）（2.7.4 項 表 2.7.4-18）。

本剤単独群と比べ、本剤+5-FU/LV 群で最も多くみられた有害事象は概ね一致していたが、一部の有害事象では発現割合に差があった。本剤単独群では、「下痢」、「悪心」、「腹痛」、「脱毛症」、「低アルブミン血症」、「低マグネシウム血症」、「低カリウム血症」及び「抹消性浮腫」の発現割合は本剤+5-FU/LV 群と比べて 5%以上高く、一方、本剤+5-FU/LV 群では、「好中球減少症」、「白血球減少症」、「白血球数減少」、「血小板数減少」のような骨髄機能抑制及び「口内炎」の発現割合は本剤単独群と比べて 5%以上高かった。

5.5.1.2　331501 試験

331501 試験でみられた有害事象の概要を表 2.5.5-4 及び 2.7.4.2.1.1.1 項に示す。

有害事象は本剤+5-FU/*l*-LV 群の全例（46/46 例）及び 5-FU/*l*-LV 群の 86.8%（33/38 例）にみられた。グレード 3 以上の有害事象は本剤+5-FU/*l*-LV 群の 80.4%（37/46 例）及び 5-FU/*l*-LV 群の 39.5%（15/38 例）の患者にみられ、本剤+5-FU/*l*-LV 群の患者でより多くみられた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤+5-FU/*l*-LV 群の全例（46/46 例）及び 5-FU/*l*-LV 群の 68.4%（26/38 例）にみられた。治験薬との因果関係が否定できないグレード 3 以上の有害事象は、本剤+5-FU/*l*-LV 群の 60.9%（28/46 例）及び 5-FU/*l*-LV 群の 21.1%（8/38 例）の患者にみられ、本剤+5-FU/*l*-LV 群の患者でより多くみられた（331501 試験では治験薬との因果関係が否定できないグレード 5 の有害事象がみられた患者はいなかった。このため、治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち、グレード 3 以上の有害事象がみられた患者数と、グレード 5 を除外したグレード 3 又は 4 の有害事象がみられた患者数は数値的に同じである）。重篤な有害事象は、本剤+5-FU/*l*-LV 群の 47.8%（22/46 例）及び 5-FU/*l*-LV 群の 23.7%（9/38 例）の患者にみられ、本剤+5-FU/*l*-LV 群の患者でより多くみられた。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、本剤+5-FU/*l*-LV 群の 13.0%（6/46 例）及び 5-FU/*l*-LV 群の 2.6%（1/38 例）の患者にみられ、本剤+5-FU/*l*-LV 群の患者でより多くみられた。

治験薬の休薬に至った有害事象は、本剤+5-FU/*l*-LV 群の 69.6%（32/46 例）及び 5-FU/*l*-LV 群の 28.9%（11/38 例）の患者にみられ、本剤+5-FU/*l*-LV 群の患者でより多くみられた。治験薬の減量に至った有害事象は、本剤+5-FU/*l*-LV 群の 50.0%（23/46 例）及び 5-FU/*l*-LV 群の 7.9%（3/38 例）の患者にみられ、本剤+5-FU/*l*-LV 群の患者でより多くみられた。治験薬投与の中止に至った有害事象は、本剤+5-FU/*l*-LV 群の 21.7%（10/46 例）の患者にみられ、このうち半数にあたる

10.9%（5/46 例）の患者にみられた有害事象では本剤との因果関係が否定されなかった。一方、5-FU/*l*-LV 群では治験薬投与の中止に至った有害事象はみられなかった。

表 2.5.5-4 331501 試験：有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	ALL AEs		Treatment Related AEs	
System Organ Class	BAX2398+5-FU/*l*-LV (N=46) n (%)	5-FU/*l*-LV (N=38) n (%)	BAX2398+5-FU/*l*-LV (N=46) n (%)	5-FU/*l*-LV (N=38) n (%)
Patients with at least one TEAE	46 (100.0)	33 (86.8)	46 (100.0)	26 (68.4)
Patients with serious AE	22 (47.8)	9 (23.7)	6 (13.0)	1 (2.6)
Patients with CTCAE grade 3 or grade 4	36 (78.3)	14 (36.8)	28 (60.9)	8 (21.1)
Patients with Grade 3 as most severe toxicity	26 (56.5)	13 (34.2)	21 (45.7)	8 (21.1)
Patients with Grade 4 as most severe toxicity	7 (15.2)	0 (0.0)	7 (15.2)	0 (0.0)
Patients with TEAE leading to any dose modification	35 (76.1)	12 (31.6)	33 (71.7)	6 (15.8)
Patients with TEAEs leading to dose delay	32 (69.6)	11 (28.9)	28 (60.9)	5 (13.2)
Patients with TEAE leading to dose reduction	23 (50.0)	3 (7.9)	23 (50.0)	3 (7.9)
Patients with TEAE leading to withdrawal of study drug	10 (21.7)	0 (0.0)	5 (10.9)	0 (0.0)
Patients with serious AE leading to a fatal outcome	4 (8.7)	2 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Patients with TEAE leading to a fatal outcome	4 (8.7)	2 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

Note: Percentages are based on the number of patients in the analysis population.
Note: TEAE is defined as AE with an onset date or a pre-existing AE worsening following the first dose of study drug through to 30 days after the last dose of study drug.
Note: Serious AE included any serious events occurred before first dose of study drug.
Note: Related TEAE is defined as possibly related or probably related to study drug. Study drug related AE is defined when at least one of the two or three study drugs has a study drug related AE.
Note: AEs are coded based on MedDRA version 18.1.
Note: Grade 4 diarrhea is defined as >10 stools/day per protocol.
Note: Dose modification is defined as dose reduction, dose interruption or dose withdrawn.
Note: Dose delay is any action taken as infusion interrupted.
Note: Dose reduction is any action taken as dose decreased or slowing infusion rate.
TEAE = Treatment Emergent Adverse Events
CTCAE = National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03
Source: m5.3.5.1.3 CSR Table 14.3.1.1

表 2.5.5-5 では、本剤+5-FU/*l*-LV 群の 10%以上の患者にみられた有害事象を PT で示した。

本剤+5-FU/*l*-LV 群での発現割合が 10%以上かつ 5-FU/*l*-LV 群よりも発現割合が 5%以上高い有害事象（PT）は、「悪心」［78.3%（36/46 例） vs. 31.6%（12/38 例）］、「好中球数減少」［63.0%（29/46 例） vs. 7.9%（3/38 例）］、「食欲減退」［60.9%（28/46 例） vs. 39.5%（15/38 例）］、「白血球数減少」［60.9%（28/46 例） vs. 10.5%（4/38 例）］、「下痢」［58.7%（27/46 例） vs. 7.9%（3/38

例)]、「倦怠感」[28.3%（13/46 例） vs. 21.1%（8/38 例)]、「便秘」[26.1%（12/46 例） vs. 21.1%（8/38 例)]、「発熱」[26.1%（12/46 例） vs. 5.3%（2/38 例)]、「疲労」[23.9%（11/46 例） vs. 18.4%（7/38 例)]、「貧血」[21.7%（10/46 例） vs. 2.6%(1/38 例)]、「味覚異常」[21.7%（10/46 例） vs. 0.0%(0/38 例)]、「口内炎」[19.6%（9/46 例） vs. 5.3%（2/38 例)]、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」[13.0%（6/46 例） vs. 0.0%(0/38 例)]、「低アルブミン血症」[10.9%（5/46 例） vs. 2.6%（1/38 例)]、「低カリウム血症」[10.9%(5/46 例） vs. 2.6%（1/38 例)] 及び「好中球減少症」[10.9%（5/46 例） vs. 0.0%(0/38 例)] であった（いずれも本剤+5-FU/*l*-LV 群 vs. 5-FU/*l*-LV 群)。

表 2.5.5-5 331501 試験：本剤+5-FU//-LV 群で 10%以上の患者にみられた有害事象の PT 別の要約（安全性解析対象集団）

Preferred Term - MedDRA v. 18.1		BAX2398+5-FU//-LV (N=46) n (%)	5-FU//-LV (N=38) n (%)
Number of Subjects with At Least One TEAE		46 (100.0)	33 (86.8)
Nausea	悪心	36 (78.3)	12 (31.6)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	29 (63.0)	3 (7.9)
Decreased appetite	食欲減退	28 (60.9)	15 (39.5)
White blood cell count decreased	白血球数減少	28 (60.9)	4 (10.5)
Diarrhoea	下痢	27 (58.7)	3 (7.9)
Malaise	倦怠感	13 (28.3)	8 (21.1)
Constipation	便秘	12 (26.1)	8 (21.1)
Pyrexia	発熱	12 (26.1)	2 (5.3)
Vomiting	嘔吐	12 (26.1)	9 (23.7)
Fatigue	疲労	11 (23.9)	7 (18.4)
Anaemia	貧血	10 (21.7)	1 (2.6)
Dysgeusia	味覚異常	10 (21.7)	0 (0.0)
Stomatitis	口内炎	9 (19.6)	2 (5.3)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (13.0)	0 (0.0)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	5 (10.9)	1 (2.6)
Hypokalaemia	低カリウム血症	5 (10.9)	1 (2.6)
Neutropenia	好中球減少症	5 (10.9)	0 (0.0)
Pancreatic carcinoma	膵癌	5 (10.9)	3 (7.9)

Note: Percentages are based on the number of subjects in the analysis population.
Note: TEAE is defined as AE with an onset date or a pre-existing AE worsening following the first dose of study drug through to 30 days after the last dose of study drug.
Note: AEs are coded based on MedDRA version 18.1.
TEAE = Treatment Emergent Adverse Events
Source: m5.3.5.1.3 CSR Table 14.3.1.4

本剤+5-FU/*l*-LV 群での発現割合が 5-FU/*l*-LV 群よりも 5%以上多くみられたグレード 3 以上の有害事象（PT）は、「好中球数減少」［37.0%（17/46 例） vs. 2.6%（1/38 例）］、「白血球数減少」［19.6%（9/46 例） vs. 0.0%（0/38 例）］、「下痢」［17.4%（8/46 例） vs. 2.6%（1/38 例）］、「低ナトリウム血症」及び「好中球減少症」［各 8.7%（4/46 例） vs. 0.0%（0/38 例）］並びに「胆管炎」、「γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加」及び「低カリウム血症」［各 6.5%（3/46 例） vs.

0.0%（0/38 例）］であった（いずれも本剤+5-FU/*l*-LV 群 vs. 5-FU/*l*-LV 群）（2.7.4 項 表 2.7.4-14）。

5.5.2　注目すべき有害事象：331501 試験

331501 試験での注目すべき有害事象（AESI）の発現割合を表 2.5.5-6 に示す。

本剤のリスク評価の一環として AESI を定義した。まず、個々の有害事象について、臨床的に意味のあるグループを確立された体系に適切に分類するため、331501 試験で標準検索式による検索を行った。これは、MedDRA 標準検索式（SMQ）又はイリノテカン製剤の国内添付文書及び米国添付文書に使用された単一の PT のグループを用いた検索である。この検索式は、類似又は同一の病状を表す単一の MedDRA 用語をグループ化し、これにより、本剤の潜在的リスクを評価することができる。また、この検索式は、異なる単一の PT として報告されている病状が過小報告される可能性を排除する際に有用である。また、これらの解析は本剤の添付文書（案）に副作用を示す際にも有用である。各分類の定義及び解析の詳細を 2.7.4.2.1.4.2 項に示した。

グレードを問わない AESI は、本剤+5-FU/*l*-LV 群の 100%（46/46 例）の患者にみられたのに対して、5-FU/*l*-LV 群では 65.8%（25/38 例）の患者にみられた。本剤+5-FU/*l*-LV 群での発現割合が 5-FU/*l*-LV 群よりも 5%以上多くみられたグレードを問わない AESI は、「好中球数減少」、「白血球数減少」、「好中球減少症」、「下痢」、「悪心」、「貧血」、「口内炎」「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」、「肝機能異常」及び「低アルブミン血症」であった。その他の AESI の発現割合は各群間で同様であり、発現割合の差は 5%未満であった。

表 2.5.5-6 331501 試験：AESI のグレード別の発現割合（安全性解析対象集団）

Preferred Term AESI		BAX2398+5-FU/*l*-LV (N=46)		5-FU/*l*-LV (N=38)	
		Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)
Any AESI		46 (100.0)	33 (71.7)	25 (65.8)	7 (18.4)
Acute kidney injury	急性腎不全	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (13.0)	2 (4.3)	0	0
Anaemia	貧血	10 (21.7)	3 (6.5)	1 (2.6)	1 (2.6)
Anal erosion	肛門びらん	1 (2.2)	0	0	0
Anal fistula	痔瘻	1 (2.2)	0	0	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (8.7)	2 (4.3)	0	0
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	2 (4.3)	0	2 (5.3)	0

表 2.5.5-6 331501 試験：AESI のグレード別の発現割合（安全性解析対象集団）

Preferred Term AESI		BAX2398+5-FU/*l*-LV (N=46)		5-FU/*l*-LV (N=38)	
		Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	1 (2.2)	0	0	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1 (2.2)	0	0	0
Blood urea increased	血中尿素増加	1 (2.2)	0	0	0
Cerebral infarction	脳梗塞	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0
Chronic gastritis	慢性胃炎	0	0	1 (2.6)	0
Dermatitis	皮膚炎	0	0	1 (2.6)	0
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	1 (2.2)	0	1 (2.6)	0
Dermatitis bullous	水疱性皮膚炎	0	0	1 (2.6)	0
Diarrhoea	下痢	27 (58.7)	8 (17.4)	3 (7.9)	1 (2.6)
Duodenal obstruction	十二指腸閉塞	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	1 (2.2)	0	0	0
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (6.5)	3 (6.5)	2 (5.3)	0
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0
Hepatic function abnormal	肝機能異常	4 (8.7)	2 (4.3)	0	0
Hyperhidrosis	多汗症	1 (2.2)	0	0	0
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	5 (10.9)	1 (2.2)	1 (2.6)	0
International normalised ratio increased	国際標準比増加	1 (2.2)	0	0	0
Jaundice cholestatic	胆汁うっ滞性黄疸	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)
Leukopenia	白血球減少症	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	1 (2.2)	1 (2.2)	3 (7.9)	3 (7.9)
Monocytopenia	単球減少症	1 (2.2)	0	0	0
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	1 (2.2)	0	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	1 (2.2)	0	0	0
Nausea	悪心	36 (78.3)	1 (2.2)	12 (31.6)	1 (2.6)
Neutropenia	好中球減少症	5 (10.9)	4 (8.7)	0	0
Neutrophil count decreased	好中球数減少	29 (63.0)	17 (37.0)	3 (7.9)	1 (2.6)

表 2.5.5-6 331501 試験：AESI のグレード別の発現割合（安全性解析対象集団）

Preferred Term AESI		BAX2398+5-FU/*l*-LV (N=46)		5-FU/*l*-LV (N=38)	
		Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (4.3)	0	2 (5.3)	0
Pancreatitis	膵炎	1 (2.2)	0	0	0
Platelet count decreased	血小板数減少	3 (6.5)	0	3 (7.9)	0
Portal hypertension	門脈圧亢進症	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0
Rash	発疹	3 (6.5)	0	2 (5.3)	0
Renal impairment	腎機能障害	1 (2.2)	0	0	0
Stomatitis	口内炎	9 (19.6)	0	2 (5.3)	0
Thrombocytopenia	血小板減少症	1 (2.2)	0	1 (2.6)	0
Thrombosis in device	医療機器関連の血栓症	1 (2.2)	0	0	0
Urticaria	蕁麻疹	0	0	1 (2.6)	0
Vomiting	嘔吐	12 (26.1)	0	9 (23.7)	0
White blood cell count decreased	白血球数減少	28 (60.9)	9 (19.6)	4 (10.5)	0

Note: Percentages are based on the number of subjects from the analysis population within each treatment arm.
Note: Only the most severe CTCAE grade is counted for multiple occurrences of the same adverse event in one subject within a given SOC/PT.
Note: AESI is defined as TEAE of special interest.
AESIs are coded based on MedDRA version 18.1.
Note: TEAE is defined as AE with an onset date or a pre-existing AE worsening following the first dose of study drug through to 30 days after the last dose of study drug up to the cutoff date May 4th, 2017.
CTCAE = National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03;
5-FU = 5-fluorouracil; *l*-LV = levofolinate carcium
Program: r2964_t21_pt_grd.sas, Output: r2964_t21a_pt_grd.rtf, Generated on: 13APR2018 13:15
Source: m5.3.5.1.5 331501-post-hoc-safety-analyses-2018may17 Table 21a

AESI の解析に加えて、331501 試験で得られた「好中球減少症」及び「下痢」に関する有害事象を解析した。解析の詳細を 2.7.4.2.1.4.2 項に示す。

本解析では「発熱性好中球減少症」、「好中球減少症」及び「好中球数減少」（いずれもグレードを問わない）並びに臨床検査の「好中球数」の異常低値（グレード 3 以上）を 1 つにまとめた発現割合も記載する（以下、「好中球減少症（併合）」）。「好中球減少症（併合）」は本剤+5-FU/*l*-LV 群では 71.7%（33/46 例）の患者にみられた。このうちグレード 3 又は 4 の「好中球減少症（併合）」は 45.7%（21/46 例）の患者にみられた。

安全性解析対象集団では、本剤+5-FU/*l*-LV 群の 10.9%（5/46 例）の患者に対して試験期間中にコロニー刺激因子（G-CSF）が使用された。一方、5-FU/*l*-LV 群では G-CSF は使用されなかった。本剤+5-FU/*l*-LV 群では G-CSF を使用した 80.0%（4/5 例）の患者にグレード 3 又は 4 の「好中球減少症（併合）」がみられ、このうち 1 例は「白血球減少症」の治療のため G-CSF が投与さ

れた。G-CSF が使用された 5 例の患者では、治験薬（本剤+5-FU/*l*-LV 併用投与）の平均曝露期間は 22.8 週間であった。一方、G-CSF が使用されなかった 41 例の患者では、治験薬（本剤+5-FU/*l*-LV 併用投与）の平均曝露期間は 16.6 週間であった。このうち 17 例（41.5%）にグレード 3 又は 4 の「好中球減少症（併合）」がみられた。

治験薬の投与開始日から「好中球減少症（併合）」が発現するまでの期間の中央値の差は投与群間で 1 日以下であった（2.7.4.2.1.4.2 項 表 2.7.4-26）。また、治験薬が投与された期間に対してグレードを問わない「好中球減少症（併合）」が発現していた期間の割合（中央値）の差は投与群間で 5%以下であり、いずれも投与群間で同程度であった（2.7.4.2.1.4.2 項 表 2.7.4-26）。

本剤+5-FU/*l*-LV 群では、治験薬の投与開始日からグレードを問わない「下痢」が発現するまでの期間の中央値は 9.0 日間で、グレード 3 又は 4 の「下痢」が発現するまでの期間の中央値は 13.5 日間であった。一方、5-FU/*l*-LV 群では、治験薬の投与開始日から「下痢」が発現するまでの期間の中央値は全グレード及びグレード 3 又は 4 のいずれも 19.0 日間であった。

治験薬投与後 24 時間以内に、本剤+5-FU/*l*-LV 群ではグレード 1 の早発型の「下痢」が 4.3%（2/46 例）にみられたが、「鼻炎」、「唾液分泌亢進」、「潮紅」、「発汗」、「徐脈」、「縮瞳」、「蠕動亢進」などその他のコリン作動性症候群に関連する有害事象はみられなかった。

5.5.3　死亡及び死亡以外の重篤な有害事象

5.5.3.1　NAPOLI-1 試験

有害事象による死亡（死亡日を問わない）が最も多かったのは、本剤単独群の 10.2%（15/147 例）であり、次いで、5-FU/LV 群の 7.5%（10/134 例）、本剤+5-FU/LV 群の 1.7%（2/117 例）の順に多かった（5.3.5.1.1 項 CSR Table 14.3.2.6.1）。このうち、本剤+5-FU/LV 群の 1 例及び本剤単独群の 4 例でみられた有害事象では治験薬との因果関係が否定されなかった（本剤+5-FU/LV 群では「敗血症性ショック」1 例、本剤単独群では「胃腸毒性」1 例、「播種性血管内凝固」及び「肺塞栓症」1 例（同一患者）、「敗血症性ショック」1 例並びに「感染性小腸結腸炎」1 例）。5-FU/LV 群では、死亡に至ったいずれの有害事象も治験薬との因果関係が否定された（5.3.5.1.1 項 CSR Table 14.3.2.6.2）。

2015 年 11 月 16 日をカットオフ日とした最終版のデータによると、本剤+5-FU/LV 群の 1.7%（2/117 例）、本剤単独群の 10.9%（16/147 例）及び 5-FU/LV 群の 7.5%（10/134 例）の患者が有害事象により死亡した（5.3.5.1.2 項 CSR Addendum Table 14.3.2.6.1）。

重篤な有害事象は、全体の 51.8%（206/398 例）にみられた（2.7.4.2.1.3.2 項）。投与群別では、本剤+5-FU/LV 群では 47.9%（56/117 例）、本剤単独群では 61.2%（90/147 例）、5-FU/LV 群では 44.8%（60/134 例）の患者に重篤な有害事象がみられた。本剤+5-FU/LV 群では、「嘔吐」の 9.4%（11/117 例）が最も多く、次いで「下痢」の 6.0%（7/117 例）、「腹痛」の 4.3%（5/117 例）であった。本剤単独群では、「下痢」が 12.9%（19/147 例）で最も多く、次いで「嘔吐」の 9.5%（14/147 例）、「腹痛」、「食欲減退」及び「発熱性好中球減少症」の各 4.1%（6/147 例）であった。一方、5-FU/LV 群では「腹痛」の 4.5%（6/134 例）が最も多く、他の重篤な有害事象はいず

れも 3 例以下でみられたものであった。被験薬群の患者でより多くの重篤な有害事象がみられた。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象で最も多く見られた有害事象の器官別大分類（SOC）はいずれの投与群でも「胃腸障害」であり、次いで「血液およびリンパ系障害」、「感染症および寄生虫症」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「代謝および栄養障害」の順に多く見られた。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、本剤+5-FU/LV 群の 23.1%（27/117 例）、本剤単独群の 28.6%（42/147 例）、5-FU/LV 群の 9.0%（12/134 例）にみられた。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象のうち、各群の 2%以上の患者でみられた重篤な有害事象は、本剤+5-FU/LV 群では「嘔吐」の 7.7%（9/117 例）、「下痢」の 5.1%（6/117 例）、「悪心」の 3.4%（4/117 例）であった。また、本剤単独群では「下痢」の 12.2%（18/147 例）、「嘔吐」の 8.2%（12/147 例）、「発熱性好中球減少症」の 4.1%（6/147 例）、「悪心」の 2.7%（4/147 例）、「食欲減退」の 2.0%（3/147 例）であった。一方、5-FU/LV 群では 2%以上の患者で治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象はみられなかった。

2015 年 11 月 16 日をカットオフ日とした最終データによると、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、本剤+5-FU/LV 群の 50.4%（59/117 例）、本剤単独群の 61.9%（91/147 例）、5-FU/LV 群の 46.3%（62/134 例）の患者にみられ、本剤単独群でより多くみられた（5.3.5.1.2 項 CSR Addendum Table 14.3.1.1）

5.5.3.2　331501 試験

本剤+5-FU/*l*-LV 群では 8.7%（4/46 例）の患者が有害事象により死亡した。死亡した 4 例の内訳は 3 例が「膵癌」であり、1 例が「感染」であった（2.7.4.2.1.2.1 項）。一方、5-FU/*l*-LV 群では 5.3%（2/38 例）の患者が有害事象により死亡した。死亡した 2 例の内訳はいずれも「膵癌」であった。死亡に至った有害事象と治験薬との因果関係はすべて否定された。

合計で 42 例の死亡が主解析時（試験期間中及び追跡期間中）に報告された。投与群別では、本剤+5-FU/*l*-LV 群では 56.5%（26/46 例）、5-FU/*l*-LV 群では 42.1%（16/38 例）の患者が死亡した。このうち、本剤+5-FU/*l*-LV 群の 6.5%（3/46 例）及び 5-FU/*l*-LV 群の 2.6%（1/38 例）の患者は、治験薬投与期間中又は治験薬の最終投与から 30 日以内に死亡した。一方、本剤+5-FU/*l*-LV 群の 50.0%（23/46 例）及び 5-FU/*l*-LV 群の 39.5%（15/38 例）の患者は、治験薬最終投与から 30 日以降に死亡した。治験薬投与期間中の主な死亡及び追跡期間中の死亡の理由はいずれも病勢進行であった。

一方、重篤な有害事象については、本剤+5-FU/*l*-LV 群では 47.8%（22/46 例）にみられ、そのうち治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 13.0%（6/46 例）にみられた（2.7.4.2.1.3.1 項）。5-FU/*l*-LV 群では 23.7%（9/38 例）に重篤な有害事象がみられ、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 2.6%（1/38 例）にみられた。

最も多くみられた重篤な有害事象は、本剤+5-FU/*l*-LV 群では「膵癌」、「胆管閉塞」及び「発熱」の各 6.5%（3/46 例）であった。一方、5-FU/*l*-LV 群では「膵癌」の 5.3%（2/38 例）であった。他の重篤な有害事象はいずれの投与群でも 1〜2 例の患者にみられた。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、本剤+5-FU/*l*-LV 群では「医療機器関連感染」が 4.3%（2/46 例）で最も多く、次いで多かったのは「発熱性好中球減少症」、「好中球減少症」、「下痢」、「発熱」及び「食欲減退」の各 2.2%（1/46 例）であった。一方、5-FU/*l*-LV 群では「食欲減退」及び「悪心」が 2.6%（1/38 例、同一患者）にみられた。

5.5.4　治験薬の投与中止及び用量調節に至った有害事象

消化器系の有害事象である悪心、嘔吐及び下痢の予防及び治療のための薬理学的な管理に加えて、本剤の副作用を管理するために NAPOLI-1 試験及び 331501 試験の治験実施計画書に従い、治験薬を休薬及び減量した。本剤を安全に使用するため、臨床現場での本剤の適切な休薬及び減量は重要である。本剤の休薬及び減量の際には、NAPOLI-1 試験及び 331501 試験で用いた基準に従う必要があるため、本剤の添付文書（案）の用法・用量に関する注意の項に本基準を記載した（1.8 項）。

5.5.4.1　NAPOLI-1 試験

投与中止に至った有害事象の発現割合は、全体的に低く、被験薬群間では同程度で［本剤+5-FU/LV 群：11.1%（13/117 例）、本剤単独群：11.6%（17/147 例）］、対照群［5-FU/LV 群：7.5%（10/134 例）］に比べてわずかに高かった。いずれの有害事象（PT）も 3 例以下の患者にしかみられなかった。被験薬群で投与中止に至った発現割合の高い有害事象は、胃腸障害及び感染症であった。「胃腸障害（SOC）」は、本剤+5-FU/LV 群の 4.3%（5/117 例）、本剤単独群の 4.8%（7/147 例）及び 5-FU/LV 群の 1.5%（2/134 例）の患者にみられ、「感染症および寄生虫症（SOC）」は、本剤+5-FU/LV 群の 5.1%（6//117 例）、本剤単独群の 2.7%（4/147 例）及び 5-FU/LV 群の 0.7%（1//134 例）の患者にみられた。

休薬に至った有害事象の発現割合は、本剤+5-FU/LV 群で 61.5%（72/117 例）、本剤単独群で 33.3%（49/147 例）及び 5-FU/LV 群で 32.1%（43/134 例）の患者にみられた。本剤+5-FU/LV 群で休薬に至った有害事象のうち、発現割合が高かった主な有害事象は、「好中球減少症」が 14.5%（17/117 例）、「好中球数減少」が 9.4%（11/117 例）であった。一方、「好中球減少症」は本剤単独群の 4.1%（6/147 例）、5-FU/LV 群の 2.2%（3/134 例）、「好中球数減少」は本剤単独群の 4.1%（6/147 例）、5-FU/LV 群の 1.5%（2/134 例）の患者にそれぞれみられた。

減量に至った有害事象の発現割合は、被験薬群間では同程度で、5-FU/LV 群よりも高かった［本剤+5-FU/LV 群：33.3%（39/117 例）、本剤単独群：31.3%（46/147 例）、5-FU/LV 群：3.7%（5/134 例）］。被験薬群間でよくみられた減量理由は骨髄機能抑制（主に「好中球減少症」及び「好中球数減少」）と胃腸障害（主に「悪心」、「嘔吐」及び「下痢」）であった。

5.5.4.2　331501 試験

投与中止に至った有害事象は、本剤+5-FU/*l*-LV 群では 21.7%（10/46 例）の患者にみられ、その内訳は「膵癌」が 4.3%（2/46 例）であり、その他の投与中止に至った有害事象はそれぞれ 2.2%（1/46 例）にみられた。このうち 10.9%にあたる 5 例では、有害事象と治験薬との間の因果関係が否定されなかった。一方、5-FU/*l*-LV 群では投与中止に至った有害事象はみられなかった。

休薬に至った有害事象は、本剤+5-FU/*l*-LV 群では 69.6%（32/46 例）の患者にみられ、その内訳は「白血球数減少」が 45.7%（21/46 例）、「好中球数減少」が 43.5%（20/46 例）、「下痢」が 10.9%（5/46 例）、「好中球減少症」が 8.7%（4/46 例）であった。その他の休薬に至った有害事象はいずれも 5%未満だった。このうち 60.9%（28/46）では、有害事象と治験薬との間の因果関係は否定されなかった。一方、5-FU/*l*-LV 群では 28.9%（11/38 例）にみられ、その内訳は、「便秘」、「白血球数減少」、「血小板数減少」がそれぞれ 5.3%（2/38 例）であった。その他の休薬に至った有害事象はいずれも 5%未満だった。このうち 13.2%（5/38 例）では、有害事象と治験薬との間の因果関係は否定されなかった。

減量に至った有害事象は、本剤+5-FU/*l*-LV 群では 50.0%（23/46 例）にみられ、その内訳は、「好中球数減少」が 23.9%（11/46 例）、「下痢」が 17.4%（8/46 例）、「白血球数減少」が 15.2%（7/46 例）、「好中球減少症」が 6.5%（3/46 例）であった。その他の減量に至った有害事象はいずれも 5%未満だった。5-FU/*l*-LV 群では 7.9%（3/38 例）にみられ、その内訳は、「下痢」、「悪心」、「食欲減退」、「手掌・足底発赤知覚不全症候群（手足症候群）」でそれぞれ 2.6%（1/38 例）であった。各群で減量に至った有害事象はいずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

5.5.5　曝露量と有害事象の関連性

詳細を本項 3.3.2 に示した。

5.5.6　部分集団別の有害事象

NAPOLI-1 試験及び 331501 試験を対象に部分集団解析を実施し、臨床的に意味のある結果を要約した（詳細は 2.7.4.2.1.5 項参照）。なお、部分集団での安全性の差を説明するため、予定効能・効果の用法・用量とした本剤+5-FU/*l*-LV 群（本剤+5-FU/LV 群）を中心に要約した。

本部分集団解析では、患者の内訳、人口統計学的特性及び疾患特性、曝露状況、有害事象（重症度、重篤性、因果関係を含む）、死亡並びに臨床検査値異常に基づき安全性を評価した。また、解析する部分集団を以下のとおりとした。

- 年齢：65 歳未満 vs. 65 歳以上
- 性別：男性 vs. 女性
- 人種：白人 vs. アジア人
- *UGT1A1*28* 及び *UGT1A1*6* 対立遺伝子の状況

- イリノテカン製剤、S-1、5-FU の前治療歴：あり vs. なし
- BMI（kg/m²）（331501 試験のみ）
  - 低体重：18.5 未満
  - 標準体重：18.5 以上 25 未満
  - 過体重：25 以上 30 未満
  - 肥満：30 以上
- Performance status：ベースライン時の KPS 70 及び 80 vs. 90 及び 100
- アルブミン値：ベースライン時のアルブミン値 4.0 g/dL 未満 vs. 4.0 g/dL 以上

5.5.6.1　年齢及び性別

5.5.6.1.1　NAPOLI-1 試験

年齢 65 歳未満と 65 歳以上で有害事象の発現割合の差異を評価した（65 歳未満 vs. 65 歳以上）。

重篤な有害事象及びグレード 3 以上の有害事象は、本剤+5-FU/LV 群では 65 歳未満の患者に比べて、65 歳以上の患者でより少なかった［重篤な有害事象：50.8%（32/63 例）vs. 44.4%（24/54 例）、グレード 3 以上の有害事象：58.7%（37/63 例）vs. 48.1%（26/54 例）］。グレードを問わない「嘔吐」は 65 歳未満の患者に比べて、65 歳以上の患者で少なかった［65.1%（41/63 例）vs. 37.0%（20/54 例）］。一方、「口内炎」（主にグレード 1）は、65 歳未満の患者に比べて、65 歳以上の患者でより多くみられた［7.9%（5/63 例）vs. 20.4%（11/54 例）］。「貧血」（主にグレード 1 又は 2）は、65 歳未満の患者に比べて、65 歳以上の患者でより多くみられた［30.2%（19/63 例）vs. 46.3%（25/54 例）］。「好中球減少症」及び「好中球数減少」は、65 歳未満の患者と 65 歳以上の患者との間で同程度にみられた［「好中球減少症」：23.8%（15/63 例）vs. 22.2%（12/54 例）、「好中球数減少」：15.9%（10/63 例）vs. 13.0%（7/54 例）］。治験薬の投与中止に至った有害事象は、両群ともに 65 歳以上の患者でより多くみられた［本剤+5-FU/LV 群：7.9%（5/63 例）vs. 14.8%（8/54 例）、5-FU/LV 群：5.1%（4/78 例）vs. 10.7%（6/56 例）］。

また、男性と女性で有害事象の発現割合の差異を評価した。

本剤+5-FU/LV 群では、グレードを問わない「下痢」は、男性患者の 53.7%（36/67 例）、女性患者の 66.0%（33/50 例）にみられた。また、グレードを問わない「脱毛症」は、男性患者の 9.0%（6/67 例）、女性患者の 20.0%（10/50 例）にみられ、いずれも女性患者でより多くみられた。男性患者と女性患者との間で、これらの他に臨床的に意味のある差はみられなかった。

5.5.6.1.2　331501 試験

NAPOLI-1 試験同様、年齢 65 歳未満と 65 歳以上で有害事象の発現割合の差異を評価した（65 歳未満 vs. 65 歳以上）。

重篤な有害事象及びグレード 4 の有害事象は、本剤+5-FU/*l*-LV 群では 65 歳未満の患者に比べて、65 歳以上の患者でより少なかった［重篤な有害事象：45.0%（9/20 例）vs. 42.3%（11/26 例）、グレード 4 の有害事象：20.0%（4/20 例）vs. 11.5%（3/26 例）］。グレードを問わない「下痢」は、65 歳未満の患者に比べて、65 歳以上の患者で少なかった［75.0%（15/20 例）、46.2%（12/26 例）］。グレードを問わない「食欲減退」も、65 歳未満の患者に比べ、65 歳以上の患者では少なかった［75.0%（15/20 例）vs. 50.0%（13/26 例）］。

また、NAPOLI-1 試験同様、男性と女性で有害事象の発現割合の差異を評価した。

本剤+5-FU/*l*-LV 群では、有害事象のカテゴリー全体（2.7.4.2.1.5.2.1 項 表 2.7.4-29）で女性患者により多くの有害事象がみられた（発現割合が 100%のカテゴリーを除く）。本剤+5-FU/*l*-LV 群では、グレードを問わない「倦怠感」が男性患者の 20.7%（6/29 例）、女性患者の 41.2%（7/17 例）にみられ、女性患者でより多くみられた（発現割合の男女差は 20%以上）。同様に、グレードを問わない「味覚異常」が男性患者の 13.8%（4/29 例）、女性患者の 35.3%（6/17 例）にみられ、女性患者でより多くみられた（発現割合の男女差は 20%以上）。

5.5.6.2　人種（白人、アジア系）：NAPOLI-1 試験

「下痢」及び「好中球減少症」の発現割合にみられる差は、イリノテカン及び SN-38 の曝露でみられた人種差で説明できると考えられる（2.7.4.2.1.6.1 項）。SN-38 Converted の C_{max} の増加は「好中球減少症」（全グレード又はグレード 3 以上）の発現の増加と関連していた。また、イリノテカンの C_{max} は「下痢」（全グレード又はグレード 3 以上）の発現の増加と関連していた。被験薬群では、「悪心」、「嘔吐」、「食欲減退」及び「脱毛症」が白人の患者よりもアジア人の患者でより多くみられた。「疲労」に関しては、アジア人よりも白人の患者でより多くみられた。

5.5.6.3　*UGT1A1*28* 及び *UGT1A1*6* 対立遺伝子の状況

5.5.6.3.1　NAPOLI-1 試験

被験薬群では、*UGT1A1*28 7/7* の遺伝子多型を有する患者は各群 7 例であり患者数が限られていることから、部分集団の比較は困難である。しかし、被験薬群間では消化器系や骨髄機能への有害事象の発現割合やその重症度は *UGT1A1*28 7/7* の有無で同様であった（2.7.4.2.1.5.4.2 項）。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に発現した好中球に関する有害事象のうち、重度の「好中球減少症」については、グレード 3 又は 4 の「好中球減少症」が本剤+5-FU/LV 群の 28.6%（2/7 例）の患者にみられたが、本剤単独群ではみられなかった。一方、*UGT1A1*28* 対立遺伝子のホモ接合体を有していない患者では、グレード 3 又は 4 の「好中球減少症」は、本剤+5-FU/LV 群の 13.6%（15/110 例）、本剤単独群の 5.7%（8/140 例）の患者にみられた。*UGT1A1*28* 対立遺伝子のホモ接合体を有する患者は、本剤の開始用量を減量することが可能であり、被験薬群全体では有害事象による治験薬の投与中止は 14 例中 1 例のみであった。本剤+5-FU/LV 群では 7 例中 4 例が増量し、本剤単独群よりも割合は高かったが、本剤

の用量を減量することなく増量が可能であった患者の割合は限られており、被験薬群全体の35.7%（5/14 例）であった。

5.5.6.3.2　331501 試験

331501 試験で *UGT1A1*28* 若しくは *UGT1A1*6* 対立遺伝子のホモ接合体、又は *UGT1A1*28* 及び *UGT1A1*6* 対立遺伝子のヘテロ接合体を有する患者は、本剤+5-FU/*l*-LV 群では 7.5%（3/40 例）、5-FU/*l*-LV 群では 7.7%（3/39 例）であった（2.7.4.2.1.5.4.1 項）。本剤+5-FU/*l*-LV 群の患者のうち、*UGT1A1*6* 対立遺伝子のホモ接合体を有する 2 例中 1 例では、続く 2 サイクルで本剤を 80 mg/m^2 に増量し、その後は 60 mg/m^2 に減量して試験を継続し、試験終了までに 17 サイクルを完了した。*UGT1A1*6* 対立遺伝子のホモ接合体を有する別の 1 例に対してはさらに減量を行い、3 サイクルを完了した。*UGT1A1*28* 及び *UGT1A1*6* 対立遺伝子のヘテロ接合体を有する 1 例では、60 mg/m^2 を 2 サイクル投与後、50 mg/m^2 へ減量し、5 サイクルを完了した。これらの対立遺伝子を有する患者のうち、本剤+5-FU/*l*-LV 群では全例（3/3 例）、5-FU/*l*-LV 群では 2 例に有害事象がみられた。一般的にみられたのは「好中球数減少」、「白血球数減少」及び「悪心」であり、いずれも本剤+5-FU/*l*-LV 群の 3 例、5-FU/*l*-LV 群の 1 例にみられた。次いで多かった有害事象は「下痢」、「嘔吐」、「発熱」であった。投与群別では、本剤+5-FU/*l*-LV 群では「下痢」が 3 例、「嘔吐」が 2 例、「発熱」が 2 例であり、5-FU/*l*-LV 群では「嘔吐」が 1 例であった。また、これらの対立遺伝子を有する患者では、グレード 3 又は 4 の有害事象は本剤+5-FU/*l*-LV 群でのみみられた（好中球数減少：3 例、白血球数減少：2 例、好中球減少症：1 例、全身健康状態低下：1 例、肝機能異常：1 例）。これらの対立遺伝子を有する患者にみられた有害事象の大半は治験薬との因果関係が否定されなかった。

5.5.6.4　その他の部分集団

患者数が限られていたため、幾つかの部分集団では十分に均等な患者数での比較が困難であったものの、前治療歴、BMI、Performance status、アルブミン値別では本剤の安全性プロファイルに臨床的に意味のある差はみられなかった（2.7.4.2.1.5 項）。

5.5.7　第 I 相試験の有害事象の要約

第 I 相試験で本剤が投与された患者の安全性プロファイルを 2.7.4 項に示した。第 I 相試験では、NAPOLI-1 試験や 331501 試験とは異なる来院日及び投与量を規定し、複数の異なる癌腫の進行性固形癌患者を組み入れた。しかしながら、第 I 相試験での本剤の安全性プロファイルは、NAPOLI-1 試験及び 331501 試験と同様であり、未知の毒性はみられなかった。

5.6　副作用

5.6.1　NAPOLI-1 試験

いずれかの投与群で 10%以上の患者にみられた治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち、本剤+5-FU/LV 群での発現割合が 5-FU/LV 群よりも 5%以上高かった有害事象は「下痢」：47.0%（55/117 例） vs. 14.9%（20/134 例）、「悪心」：45.3%（53/117 例） vs. 26.1%（35/134 例）、「嘔吐」：42.7%（50/117 例） vs. 16.4%（22/134 例）、「疲労」：30.8%（36/117 例） vs. 16.4%（22/134 例）、「食欲減退」：27.4%（32/117 例） vs. 11.9%（16/134 例）、「好中球減少症」：21.4%（25/117 例） vs. 2.2%（3/134 例）、「貧血」：17.1%（20/117 例） vs. 9.0%（12/134 例）、「無力症」：15.4%（18/117 例） vs. 3.7%（5/134 例）、「白血球数減少」：14.5%（17/117 例） vs. 1.5%（2/134 例）、「好中球数減少」：13.7%（16/117 例） vs. 0.7%（1/134 例）、「脱毛症」：12.0%（14/117 例） vs. 4.5%（6/134 例）、「体重減少」：12.0%（14/117 例） vs. 2.2%（3/134 例）及び「口内炎」：12.0%（14/117 例） vs. 4.5%（6/134 例）であった（表 2.5.5-7）。

表 2.5.5-7 NAPOLI-1 試験：いずれかの投与群で 10%以上の患者にみられた治験薬との因果関係が否定できない有害事象の PT 別の要約（安全性解析対象集団）

MedDRA Preferred Term		BAX2398 (N=147) n (%)	BAX2398+5-FU/LV (N=117) n (%)	5-FU/LV (N=134) n (%)
Number of Subjects With Any Related TEAE(s)		128 (87.1)	107 (91.5)	93 (69.4)
Diarrhoea	下痢	91 (61.9)	55 (47.0)	20 (14.9)
Nausea	悪心	69 (46.9)	53 (45.3)	35 (26.1)
Vomiting	嘔吐	63 (42.9)	50 (42.7)	22 (16.4)
Fatigue	疲労	40 (27.2)	36 (30.8)	22 (16.4)
Decreased appetite	食欲減退	44 (29.9)	32 (27.4)	16 (11.9)
Neutropenia	好中球減少症	22 (15.0)	25 (21.4)	3 (2.2)
Anaemia	貧血	27 (18.4)	20 (17.1)	12 (9.0)
Asthenia	無力症	20 (13.6)	18 (15.4)	5 (3.7)
White blood cell count decreased	白血球数減少	10 (6.8)	17 (14.5)	2 (1.5)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	15 (10.2)	16 (13.7)	1 (0.7)
Alopecia	脱毛症	30 (20.4)	14 (12.0)	6 (4.5)
Weight decreased	体重減少	12 (8.2)	14 (12.0)	3 (2.2)
Stomatitis	口内炎	4 (2.7)	14 (12.0)	6 (4.5)
Abdominal pain	腹痛	17 (11.6)	7 (6.0)	5 (3.7)

5-FU= 5-fluorouracil; LV=leucovorin
Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 14.3.1.6

5.6.2　331501 試験

本剤+5-FU/LV 群で 10%以上の患者にみられた治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち、本剤+5-FU/*l*-LV 群での発現割合が 5-FU/*l*-LV 群よりも 5%以上高かった有害事象は「悪心」: 78.3%（36/46 例） vs. 28.9%（11/38 例）、「好中球数減少」: 63.0%（29/46 例） vs. 7.9%（3/38 例）、「食欲減退」: 60.9%（28/46 例） vs. 31.6%（12/38 例）、「白血球数減少」: 60.9%（28/46 例） vs. 7.9%（3/38 例）、「下痢」: 56.5%（26/46 例） vs. 5.3%（2/38 例）、「倦怠感」: 26.1%（12/46 例） vs. 18.4%（7/38 例）、「嘔吐」: 23.9%（11/46 例）vs. 15.8%（6/38 例）、「疲労」: 23.9%（11/46 例） vs. 15.8%（6/38 例）、「味覚異常」: 21.7%（10/46 例） vs. 0.0%（0//38 例）、「発熱」: 19.6%（9/46 例） vs. 2.6%（1/38 例）、「貧血」: 19.6%（9/46 例） vs. 2.6%（1/38 例）、「便秘」: 17.4%（8/46 例） vs. 10.5%(4/38 例)、「口内炎」: 17.4%（8/46 例） vs. 5.3%（2/38 例）及び「好中球減少症」: 10.9%（5/46 例） vs. 0.0%（0//38 例）であった（表 2.5.5-8）。

表 2.5.5-8 331501 試験：本剤+5-FU//-LV 群で 10%以上の患者にみられた
治験薬との因果関係が否定できない有害事象の PT 別の要約（安全性解析対象集団）

		Treatment Related AEs	
MedDRA Preferred Term		BAX2398+5-FU/*l*-LV (N=46) n (%)	5-FU/*l*-LV (N=38) n (%)
Number of Patients with At Least One TEAE		46 (100.0)	26 (68.4)
Nausea	悪心	36 (78.3)	11 (28.9)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	29 (63.0)	3 (7.9)
Decreased appetite	食欲減退	28 (60.9)	12 (31.6)
White blood cell count decreased	白血球数減少	28 (60.9)	3 (7.9)
Diarrhoea	下痢	26 (56.5)	2 (5.3)
Malaise	倦怠感	12 (26.1)	7 (18.4)
Constipation	便秘	8 (17.4)	4 (10.5)
Pyrexia	発熱	9 (19.6)	1 (2.6)
Vomiting	嘔吐	11 (23.9)	6 (15.8)
Fatigue	疲労	11 (23.9)	6 (15.8)
Anaemia	貧血	9 (19.6)	1 (2.6)
Dysgeusia	味覚異常	10 (21.7)	0 (0.0)
Stomatitis	口内炎	8 (17.4)	2 (5.3)
Neutropenia	好中球減少症	5 (10.9)	0 (0.0)

Note: Percentages are based on the number of patients in the analysis population.
Note: TEAE is defined as AE with an onset date or a pre-existing AE worsening following the first dose of study drug through to 30 days after the last dose of study drug.
Note: AEs are coded based on MedDRA version 18.1.
TEAE = Treatment Emergent Adverse Events
Source: m5.3.5.1.3 CSR Table 14.3.1.4

5.7　臨床検査値の評価

本承認申請で実施した臨床検査値の評価の詳細を臨床的安全性の概要に示した（2.7.4.3 項）。

5.7.1　血液学的検査

5.7.1.1　NAPOLI-1 試験

各群ともに最も多くみられた血液学的検査項目の異常は、「ヘモグロビン減少」であった。グレードを問わない「ヘモグロビン減少」は、本剤+5-FU/LV 群の 96.5%（111/115 例）、5-FU/LV 群の 85.7%（114/133 例）の患者にみられた。グレードを問わない「好中球数減少」は、本剤+5-

FU/LV 群の 51.8%（59/114 例）、5-FU/LV 群の 6.0%（8/133 例）の患者にみられた。グレード 3 の「好中球数減少」は、本剤+5-FU/LV 群の 15.8%（18/114 例）、5-FU/LV 群の 2.3%（3/133 例）の患者にみられ、グレード 4 の「好中球数減少」は、本剤+5-FU/LV 群の 4.4%（5/114 例）の患者にみられ、5-FU/LV 群ではみられなかった。グレードを問わない「血小板数減少」は、本剤+5-FU/LV 群の 40.9%（47/115 例）、5-FU/LV 群の 33.1%（44/133 例）の患者にみられた（2.7.4 項 表 2.7.4-39）。

5.7.1.2　331501 試験

「ヘモグロビン減少」と「血小板数減少」は各群ともに 30%を超える患者でみられた最も一般的な血液学的検査項目の異常であった。発現割合の群間差はいずれも 10%未満であった。グレードを問わない「ヘモグロビン減少」は、本剤+5-FU/*l*-LV 群では 91.3%（42/46 例）、5-FU/*l*-LV 群では 92.1%（35/38 例）の患者にみられた。グレード 3 又は 4 の「ヘモグロビン減少」は、本剤+5-FU/*l*-LV 群の方が 5-FU/*l*-LV 群に比べてより多くみられた［10.9%（5/46 例） vs. 2.6%（1/38 例）］。

グレードを問わない「血小板数減少」は、本剤+5-FU/*l*-LV 群の 34.8%（16/46 例）及び 5-FU/*l*-LV 群の 39.5%（15/38 例）の患者にみられた。グレード 4 の「血小板数減少」は本剤+5-FU/*l*-LV 群の 2.2%（1/46 例）のみでみられた。「血小板数減少」の大半はグレード 1 であった。「白血球数減少」、「リンパ球数減少」及び「好中球数減少」はいずれも、本剤+5-FU/*l*-LV 群の方が 5-FU/*l*-LV 群に比べてより多くみられた［「白血球数減少」: 76.1%（35/46 例） vs. 18.4%（7/38 例）、「リンパ球数減少」: 73.9%（34/46 例） vs. 42.1%（16/38 例）、「好中球数減少」: 82.6%（38/46 例） vs. 18.4%（7/38 例）］。グレード 4 の「白血球数減少」は本剤+5-FU/*l*-LV 群の 2.2%（1/46 例）でみられた。また、グレード 4 の「好中球数減少」は本剤+5-FU/*l*-LV 群の 8.7%（4/46 例）にみられた。一方、5-FU/*l*-LV 群ではこれらの検査項目にグレード 4 の異常値はみられなかった（2.7.4 項 表 2.7.4-38）。

5.7.1.3　第 I 相試験

本剤は骨髄機能を抑制し、白血球（主に好中球）、ヘモグロビン及び血小板が一時的に減少する。PEP0201 試験では、白血球数及び好中球数については本剤投与後 Day 7 から Day 11 に、血小板数については Day 13 から Day 19 に最低値となった（2.7.4.3.1.3 項）。

5.7.2　血液生化学的検査

5.7.2.1　NAPOLI-1 試験

最も多くみられた電解質異常は、「カリウム低下」、「マグネシウム低下」、「ナトリウム低下」であった。グレードを問わない「カリウム低下」は、本剤+5-FU/LV 群の 32.1%（35/109 例）、5-

FU/LV 群の 18.5%（23/124 例）の患者にみられた。グレードを問わない「マグネシウム低下」は、本剤+5-FU/LV 群の 34.8%（39/112 例）、5-FU/LV 群の 20.6%（26/126 例）の患者にみられた。グレードを問わない「ナトリウム低下」は、本剤+5-FU/LV 群の 26.8%（30/112 例）、5-FU/LV 群の 12.0%（15/125 例）の患者にみられた。以上の電解質異常は主にグレード 1 又は 2 であった（2.7.4 項 表 2.7.4-41）。

最も多くみられた肝機能異常は、「アルカリホスファターゼ増加」、「ALT 増加」、「AST 増加」、「アルブミン減少」であった。グレードを問わない「アルカリホスファターゼ増加」は、本剤+5-FU/LV 群の 69.6%（78/112 例）、5-FU/LV 群の 66.4%（83/125 例）の患者にみられた。グレードを問わない「アルカリホスファターゼ増加」のほとんどはすべての投与群でグレード 1 又は 2 であった。グレードを問わない「ALT 増加」は、本剤+5-FU/LV 群の 50.5%（55/109 例）、5-FU/LV 群の 36.9%（45/122 例）の患者にみられた。「ALT 増加」のほとんどはすべての投与群でグレード 1 であった。グレードを問わない「AST 増加」は、本剤+5-FU/LV 群の 38.9%（42/108 例）、5-FU/LV 群の 37.7%（46/122 例）の患者にみられた。「AST 増加」のほとんどはすべての投与群でグレード 1 であった。グレードを問わない「アルブミン減少」は、本剤+5-FU/LV 群の 42.9%（48/112 例）、5-FU/LV 群の 30.4%（38/125 例）の患者にみられた。「アルブミン減少」のほとんどはすべての投与群でグレード 1 又は 2 であった。（2.7.4 項 表 2.7.4-41）。

5.7.2.2　331501 試験

「アルブミン異常」、「ALT 上昇」、「AST 上昇」及び「クレアチニン異常」は各群ともに 30%を超える患者でみられた最も一般的な血液生化学的検査異常であった（発現割合の群間差は 10%未満であった）。これらの事象でグレード 4 の事象はみられなかった。グレードを問わない「アルブミン異常」は、本剤+5-FU/*l*-LV 群の 93.5%（43/46 例）及び 5-FU/*l*-LV 群の 92.1%（35/38 例）の患者にみられた。グレード 3 の「アルブミン異常」は、本剤+5-FU/*l*-LV 群の 2.2%（1/46 例）の患者にみられた。グレードを問わない「ALT 上昇」は、本剤+5-FU/*l*-LV 群の 56.5%（26/46 例）及び 5-FU/*l*-LV 群の 47.4%（18/38 例）の患者にみられた。グレード 3 の「ALT 上昇」は、本剤+5-FU/*l*-LV 群の 15.2%（7/46 例）及び 5-FU/*l*-LV 群の 2.6%（1/38 例）の患者にみられた。グレードを問わない「AST 上昇」は、本剤+5-FU/*l*-LV 群の 63.0%（29/46 例）及び 5-FU/*l*-LV 群の 68.4%（26/38 例）の患者でみられた。グレード 3 の「AST 上昇」は、本剤+5-FU/*l*-LV 群の 13.0%（6/46 例）及び 5-FU/*l*-LV 群の 5.3%（2/38 例）の患者にみられた。グレードを問わない「クレアチニン異常」は、本剤+5-FU/*l*-LV 群の 32.6%（15/46 例）及び 5-FU/*l*-LV 群の 28.9%（11/38 例）の患者にみられた。グレード 3 の「クレアチニン異常」は、本剤+5-FU/*l*-LV 群の 6.5%（3/46 例）及び 5-FU/*l*-LV 群の 2.6%（1/38 例）の患者にみられた。グレードを問わない「アルカリホスファターゼ異常」は、本剤+5-FU/*l*-LV 群の 76.1%（35/46 例）及び 5-FU/*l*-LV 群の 57.9%（22/38 例）の患者にみられた。グレード 3 の「アルカリホスファターゼ異常」は、本剤+5-FU/*l*-LV 群の 6.5%（3/46 例）及び 5-FU/*l*-LV 群の 5.3%（2/38 例）の患者にみられた。（2.7.4 項 表 2.7.4-40）。

「ナトリウム低下」及び「カリウム低下」は最も一般的な電解質異常であり、本剤+5-FU/*l*-LV 群の患者でより多くみられた。グレードを問わない「ナトリウム低下」は、本剤+5-FU/*l*-LV 群の 69.6%（32/46 例）及び 5-FU/*l*-LV 群の 39.5%（15/38 例）の患者にみられた。グレードを問わない「カリウム低下」は、本剤+5-FU/*l*-LV 群の 52.2%（24/46 例）及び 5-FU/*l*-LV 群の 39.5%（15/38 例）の患者にみられた。

グレードを問わない「血中ブドウ糖異常」は、本剤+5-FU/*l*-LV 群の 84.8%（39/46 例）及び 5-FU/*l*-LV 群の 71.1%（27/38 例）の患者にみられた。グレード 3 の「血中ブドウ糖異常」は、本剤+5-FU/*l*-LV 群では 10.9%（5/46 例）及び 5-FU/*l*-LV 群の 13.2%（5/38 例）の患者にみられた。グレード 4 の「血中ブドウ糖異常」は、本剤+5-FU/*l*-LV 群の 2.2%（1/46 例）の患者でのみみられた（2.7.4 項 表 2.7.4-40）。

5.7.2.3　第 I 相試験

第 I 相試験でみられた血液生化学的検査異常は、NAPOLI-1 試験及び 331501 試験の本剤+5-FU/(*l*-)LV 群でみられた結果と概ね一致した（2.7.4.3.2.3 項及び 2.7.4.3.2.4 項）。

5.8　安全性の類似性

NAPOLI-1 試験の本剤+5-FU/LV 群では、有害事象は 99.1%（116/117 例）にみられた。そのうち最も高い重症度がグレード 3 の有害事象は 45.3%（53/117 例）、重篤な有害事象は 47.9%（56/117 例）、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 23.1%（27/117 例）にみられた。また、本剤+5-FU/LV 群では、1.7%（2/117 例）の患者が有害事象（グレード 5）により死亡した。このうち本剤+5-FU/LV 群の 1 例でみられた「敗血症性ショック」では治験薬との因果関係が否定されなかった（表 2.5.5- 9、本項 5.5.1.1、2.7.4 項 表 2.7.4-23、2.7.4.2.1.2.2 項、5.3.5.1.1 項 CSR Table 14.3.2.6.2）。331501 試験の本剤+5-FU/*l*-LV 群では、有害事象はパート 1 及びパート 2 の全例（46/46 例）にみられた。そのうち最も高い重症度がグレード 3 の有害事象は 56.5%（26/46 例）、重篤な有害事象は 47.8%（22/46 例）、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 13.0%（6/46 例）にみられた。また、本剤+5-FU/LV 群では、8.7%（4/46 例）の患者が有害事象（グレード 5）により死亡した。しかし、死亡に至った有害事象と治験薬との因果関係はすべて否定された（表 2.5.5- 9、表 2.5.5-4、本項 5.5.3.2）。

両試験の本剤+5-FU/(*l*-)LV 群でみられた有害事象の概要は概して同様であった。

表 2.5.5- 9 331501 試験の本剤+5-FU//-LV 群及び
NAPOLI-1 試験の本剤+5-FU/LV 群でみられた有害事象の概要

MedDRA Preferred Term	BAX2398+5-FU//-LV (331501) n (%)	BAX2398+5-FU/LV (NAPOLI-1) n (%)
N	46	117
Patients with at least one TEAE	46 (100.0)	116 (99.1)
Patients with at least one treatment related TEAE	46 (100.0)	107 (91.5)
Patients with serious TEAE	22 (47.8)	56 (47.9)
Patients with at least one related and serious TEAE	6 (13.0)	27 (23.1)
Patients with worst Grade 3 TEAE	26 (56.5)	53 (45.3)
Patients with worst Grade 4 TEAE	7 (15.2)	9 (7.7)
Patients with TEAE leading to any dose modification	35 (76.1)	83 (70.9)
Patients with TEAE leading to a fatal outcome	4 (8.7)	2 (1.7)

Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 8-5, Table 14.3.2.2, Table 14.3.2.6.1, m5.3.5.1.3 CSR Table 14.3.1.1

NAPOLI-1 試験の本剤+5-FU/LV 群及び 331501 試験の本剤+5-FU/*l*-LV 群で最も多くみられた有害事象を表 2.5.5- 10 に要約する。

両試験の本剤+5-FU/(*l*-)LV 群では有害事象の発現割合に差があったものの、331501 試験では新たに安全性上問題となる兆候はみられなかった。

表 2.5.5- 10 331501 試験の本剤+5-FU/*l*-LV 群及び
NAPOLI-1 試験の本剤+5-FU/LV 群で最も多くみられた有害事象
（いずれかの試験の本剤+5-FU/(*l*-)LV 群で発現割合が 20%以上）

MedDRA Preferred Term		BAX2398+5-FU/*l*-LV (331501) n (%)	BAX2398+5-FU/LV (NAPOLI-1) n (%)
N		46	117
Nausea	悪心	36 (78.3)	60 (51.3)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	29 (63.0)	17 (14.5)
Decreased appetite	食欲減退	28 (60.9)	52 (44.4)
White blood cell count decreased	白血球数減少	28 (60.9)	17 (14.5)
Diarrhoea	下痢	27 (58.7)	69 (59.0)
Malaise	倦怠感	13 (28.3)	4 (3.4)
Constipation	便秘	12 (26.1)	26 (22.2)
Pyrexia	発熱	12 (26.1)	27 (23.1)
Vomiting	嘔吐	12 (26.1)	61 (52.1)
Fatigue	疲労	11 (23.9)	47 (40.2)
Anaemia	貧血	10 (21.7)	44 (37.6)
Dysgeusia	味覚異常	10 (21.7)	4 (3.4)
Neutropenia	好中球減少症	5 (10.9)	27 (23.1)
Abdominal pain	腹痛	1 (2.2)	27 (23.1)
Asthenia	無力症	0 (0.0)	24 (20.5)

Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 14.3.1.2, m5.3.5.1.3 CSR Table 14.3.1.4

5.9　トポイソメラーゼ I 阻害剤の副作用との比較

本剤の臨床開発プログラムから、イリノテカン製剤と比べて、本剤ではリポソーム製剤の注入に伴う急性反応が認められた。注入に伴う急性反応は、治験薬投与日に発現した注射に関連する反応のグループと定義し、「過敏症（SMQ）（狭域）」に分類した（5.3.5.1.5 項 331501-post-hoc-safety-analyses-2018may17 Preferred term definitions for Adverse Events of Special Importance）。NAPOLI-1 試験でみられた注入に伴う急性反応は非重篤であり、そのうち本剤投与との因果関係が否定できない注入に伴う急性反応が 5 件で、2 件は治験薬の用量調節が不要で、2 件は治験薬の減量に至り、1 件は治験薬の休薬に至った。注入に伴う急性反応には、「そう痒症」及び「蕁麻疹」のような反応から「眼窩周囲浮腫」及び「斑状丘疹状皮疹」まで幅広い症状が含まれると考えられる（5.3.6.1 項 PBRER Table 13）。なお、331501 試験では注入に伴う急性反応はみられなかった。

イリノテカン製剤は臨床現場で様々な固形癌の治療に使用されている。癌の専門医は、イリノテカン製剤を安全に使用した十分な経験がある。上述の有害事象のプロファイルの差を含め、全体的に本剤によるリスクは、イリノテカン製剤と概ね同様であったことから、癌の専門医は本剤の副作用を管理可能と考えられる。

5.10 添付文書（案）に関連する安全性情報

5.10.1　内因性要因

年齢

65 歳未満の患者と 65 歳以上の患者の部分集団間で、幾つかの有害事象の発現割合に差がみられたものの（本項 5.5.6.1）、NAPOLI-1 試験及び 331501 試験の部分集団間において有害事象のカテゴリーに一貫した明らかな傾向はみられなかった（2.7.4.2.1.5.1 項 表 2.7.4-27 及び表 2.7.4-28）。高齢患者を対象とした本剤の臨床試験は実施されていないことからも、年齢に基づいた本剤の用量調整は推奨されていない。また、小児患者を対象とした本剤の臨床試験も実施されておらず、小児患者では本剤の安全性及び有効性は確立されていない。

性別

男性患者と女性患者の部分集団間で、幾つかの有害事象の発現割合に差がみられたものの（本項 5.5.6.1）、NAPOLI-1 試験及び 331501 試験の部分集団間において有害事象のカテゴリーに一貫した明らかな傾向はみられなかった（2.7.4.2.1.5.2 項 表 2.7.4-29 及び表 2.7.4-30）。よって、性別に基づいた本剤の用量調整は推奨されていない。

腎機能障害

腎機能障害患者に対する本剤の用量調整は推奨されない。

グルクロン酸抱合異常

Gilbert 症候群のようなグルクロン酸抱合異常の患者では、本剤投与時の骨髄機能抑制のリスクが増大する可能性がある［25］。

肝機能障害

肝機能が正常な患者と比べると、肝機能障害患者ではイリノテカン製剤投与後にイリノテカンのクリアランスは低下し、SN-38 の曝露量は増大する［25］。この影響は肝障害の程度に比例しており、総ビリルビン値及びトランスアミラーゼ値の増加によって評価される。本剤の PPK 解析により、ベースライン時のビリルビン高値は本剤投与後の血漿中 SN-38 濃度の高値と関連することが示唆されており、これは、イリノテカン製剤の報告と同様である。しかし、SN-38 とトランスアミラーゼ又はアルブミン濃度との間には関連はみられなかった（5.3.3.5.1 項 PPK Report [2015]）。したがって、ビリルビン値が増加している患者に対しては、本剤を慎重に使用する必要があると考える。なお、次の肝機能項目に異常がある患者に対しては、本剤の忍容性は評価されておらず、本剤の用量調整は推奨されない：(1) 血清総ビリルビン値が基準範囲上限値を超える

患者、（2）AST 値及び ALT 値が基準範囲上限値の 2.5 倍を超えている又は肝転移がある場合は基準範囲上限値の 5 倍を超えている患者。

*UGT1A1*28* 及び *UGT1A1*6* 対立遺伝子の状況

331501 試験では、*UGT1A1*28* 若しくは *UGT1A1*6* 対立遺伝子のホモ接合体を有する患者、又は *UGT1A1*28* 及び *UGT1A1*6* 対立遺伝子のヘテロ接合体を有する患者は、本剤+5-FU/*l*-LV 群と 5-FU/*l*-LV 群でそれぞれ 3 例であった。これらの対立遺伝子を有する患者のうち、本剤+5-FU/*l*-LV 併用投与を受けたすべての患者（3 例）で好中球数減少、白血球数減少、悪心及び下痢がみられた。これに対して、5-FU/*l*-LV 併用投与を受けた患者では好中球数減少、白血球数減少及び悪心は 1 例でみられたが、下痢はみられなかった。NAPOLI-1 試験では、本剤を *UGT1A1*28* のホモ接合体を有する患者に投与することによって、好中球減少症の発現リスクが増加するが、臨床的に重要なリスクとはならないと考えられた。

ただし、臨床試験の安全性の結果が本剤の開始用量が 60 mg/m^2 であった少数の患者に基づいたことを考慮すると、これらの対立遺伝子を有する患者に対しては、本剤の開始用量は 60 mg/m^2 とし、忍容性が良好である場合に 80 mg/m^2 に増量することが推奨される。

5.10.2　外因性要因

イリノテカン製剤、S-1 又は 5-FU を含む前治療歴に基づく本剤の用量調整は推奨されない。

5.10.3　薬物相互作用

本剤の有効成分は既承認成分であるイリノテカンであることから、申請者はこれまでに得られたイリノテカン製剤の薬物相互作用に関する知見を参照している［26］。本剤+5-FU/LV 併用投与によるイリノテカン及び SN-38 の PK パラメータへの影響はみられなかった。

5.10.4　妊娠及び授乳時の使用

本剤の臨床試験では妊娠の報告はなかった。毒性試験で使用した動物種では、本剤の主な有効成分であるイリノテカンは催奇形性及び児動物への毒性を有することと、イリノテカンの作用機序に基づき、明確な必要性がない限り、本剤を妊婦へ投与しないことが望ましい。

また、本剤又はその代謝物がヒトの乳汁中に移行するか不明である。授乳する乳児に重篤な副作用が発現する可能性があるため、授乳婦は本剤を投与中及び投与終了後 1 ヵ月間は授乳を避けることが推奨される［26］。

5.10.5　生殖能

本剤によるヒトの受精能に及ぼす影響に関するデータはない。本剤又はイリノテカン製剤をビーグル犬にそれぞれ 21 mg/kg（420 mg/m^2）以上を q3w で 6 サイクルにわたって反復投与した結果、雌雄生殖器の様々な細胞及び組織に投与群間で類似した軽度から中等度の所見が認められた（軽微から軽度の精上皮変性／壊死、軽微から軽度の精巣上体単細胞性壊死、軽微から中等度の前立腺腺房萎縮、軽微の卵胞数減少及び軽微の子宮萎縮）（2.6.6.3.2 項）。よって、本剤を妊婦に投与した場合に胎児に有害な影響を及ぼす可能性が考えられる。そのため、妊娠可能な女性に対しては本剤投与中及び投与終了後 1 ヵ月間、パートナーが妊娠する可能性のある男性に対しては本剤投与中及び投与終了後 4 ヵ月間は適切な避妊を行うことが推奨される。

5.10.6　過量投与

本剤の臨床試験では過量投与の報告はなかった。

5.11 世界での市販後使用経験

5.11.1　国内の市販後使用経験

国内で本剤は市販されていない。

5.11.2　海外の市販後使用経験

本剤+5-FU/LV 併用投与は、ゲムシタビンをベースとする前治療後に増悪した転移性膵癌を有する成人患者の治療を適応としている。本剤の国際誕生年月は 2015 年 10 月 22 日であり、これは、本剤が最初に米国及び台湾で承認された日に基づいている。2016 年 10 月 14 日には欧州連合・英国で承認されている。以降、2019 年 2 月現在、本剤は、ゲムシタビンをベースとする前治療後に増悪した転移性膵癌の治療を適応として次の国や地域で承認されている：スイス、カナダ、オーストラリア、ニュージーランド、大韓民国、シンガポール。2015 年の最初の承認日から 2018 年 10 月 22 日までの間に、本剤を市販医薬品として使用している患者数は 18,368 例と推定されている。本剤の市販後データのレビューでもこれまでに認識されていなかった安全性の懸念事項が新たに特定されることはなかった。したがって、本剤の安全性プロファイルは、イリノテカンの安全性プロファイルと同様であると考えられる（2.7.4.6.2 項）。

5.12 安全性のまとめ

本剤の予定効能・効果に対して、本剤（80 mg/m^2）を 5-FU（2400 mg/m^2）及び *l*-LV（200 mg/m^2）と q2w で併用投与するときの安全性は、NAPOLI-1 試験（海外第 III 相無作為化比

較試験）での本剤+5-FU/LV 併用投与及び 331501 試験（第 II 相無作為化比較試験）での本剤+5-FU/*l*-LV 併用投与の安全性解析結果に基づいている。

NAPOLI-1 試験では、本剤+5-FU/LV 群で最もよくみられた副作用は、胃腸障害（下痢、悪心及び嘔吐）であり、イリノテカン製剤の既知の安全性プロファイルと類似していた。NAPOLI-1 試験の治験実施計画書の規定とおり、本剤投与時には適切な輸液療法や対症療法等の予防処置、治験薬の休薬及び用量調節及び休薬を行うことが可能であった。

また、発現割合が 10%以上かつ対照群に比べ 5%以上高かった有害事象として骨髄機能抑制があった。このうち特に好中球減少症については、対照群に比べて、本剤+5-FU/LV 群の患者でより多くみられ、重症度も高かった。このため、治験薬の休薬及び減量並びにコロニー刺激因子の使用により骨髄機能抑制が管理された。その結果、治験薬の投与中止に至った骨髄機能抑制の発現割合は低かった。NAPOLI-1 試験の結果から、本剤+5-FU/LV 併用投与の安全性プロファイルは、これまでに得られている本剤の使用経験並びにイリノテカン製剤及び 5-FU/LV の安全性プロファイルと一貫していることが示された。

331501 試験では、NAPOLI-1 試験で用いた本剤+5-FU/LV 群に合わせて本剤+5-FU/*l*-LV 群を評価した。報告された有害事象及び重篤な有害事象のうち、特に胃腸障害及び骨髄機能抑制が、対照群に比べて、本剤+5-FU/*l*-LV 群でより多くみられた。本剤の既知の安全性プロファイルに基づき定義した AESI を評価した結果、試験期間中に新たな安全性のシグナルは日本人患者集団で特定されなかった。

部分集団解析の結果、NAPOLI-1 試験と 331501 試験との間で臨床的に意味のある差はみられなかった。両試験で本剤を投与された *UGT1A1*28* 若しくは *UGT1A1*6* 対立遺伝子のホモ接合体、又は *UGT1A1*28* 及び *UGT1A1*6* 対立遺伝子のヘテロ接合体を有する患者は NAPOLI-1 試験では 7 例、331501 試験では 3 例で、胃腸障害及び骨髄機能抑制に関する特定の有害事象の発現割合が高かった。これらの対立遺伝子を有する部分集団の患者数などは十分ではないが、本剤の開始用量を減量し、規定用量まで増量可能な条件下では、本剤を投与された患者で発現割合が高かった特定の有害事象は、いずれも臨床的に重要なリスクではないと考える。

6　ベネフィットとリスクに関する結論

6.1　治療の背景

6.1.1　疾患又は症状

膵癌の疫学及び疾患特性は本項 1.2 示した。

6.1.2　現行の治療

膵癌に対する標準治療は本項 1.3 に示した。

2017 年に発行された NCCN ガイドライン（Version 3）では、本剤+5-FU/LV 併用療法は、ゲムシタビンベースのレジメンの前治療歴がある患者に対する治療選択肢の 1 つとされており、この併用療法は、二次治療の転移性膵癌に対するカテゴリー1 の治療である。日本膵臓学会と NCCN との間で二次治療に関するガイドラインの概念は一致しているが、日本膵臓学会のガイドラインには本剤+5-FU/LV 併用療法は含まれていない。二次治療に対する治療選択肢について、日本膵臓学会と NCCN のガイドラインとの間で隔たりがあることから、日本国内にはいまだ高いアンメットメディカルニーズが存在している。このドラッグ・ラグの問題を解決するよう、特定非営利活動法人「パンキャンジャパン」から要望が出されている［55］。

6.2　ベネフィット

NAPOLI-1 試験は、非盲検、無作為化、第 III 相比較試験として海外で実施された主要試験であり、予定効能・効果に対する治療を裏付けるために 417 例が組入れられた。NAPOLI-1 試験は、OS を主要評価項目として設定した試験である。NAPOLI-1 試験に加えて、日本人患者に対する臨床的ベネフィットは 331501 試験（非盲検、無作為化、多施設共同、第 II 相比較試験）で示されている。

NAPOLI-1 試験及び 331501 試験で示された、本剤を 5-FU/(*l*-)LV に上乗せする併用投与による臨床的ベネフィットを以下に示す。

- 本剤+5-FU/LV 併用投与は死亡リスクを減少させる（NAPOLI-1 試験）：
  本剤+5-FU/LV は 5-FU/LV に比べて OS を有意に延長することが示された（ハザード比 0.67：OS の中央値 6.1 ヵ月 vs. 4.2 ヵ月、P= 0.012）。これは 33%（1-0.67）の死亡リスクの減少、すなわち、49%（1/0.67-1）の OS の改善に相当する。

- 本剤+5-FU/(*l*-)LV 併用投与は PFS を延長させる（NAPOLI-1 試験及び 331501 試験）：
  NAPOLI-1 試験で、本剤+5-FU/LV は 5-FU/LV に比べて PFS を有意に延長することが示された（ハザード比 0.56、PFS の中央値 3.1 ヵ月 vs. 1.5 ヵ月、P= 0.0001）。これは 44%（1-0.56）の疾患増悪又は死亡リスクの減少に相当する。同様に、日本人患者を対象と

した 331501 試験でも、本剤+5-FU/*l*-LV は 5-FU/*l*-LV に比べて PFS を有意に延長することが示された（ハザード比 0.60、PFS の中央値 2.7 ヵ月 vs. 1.5 ヵ月、P= 0.039）。これは 40%（1-0.60）の疾患増悪又は死亡リスクの減少に相当する。

- 本剤+5-FU/(*l*-)LV により高い ORR がもたらされる（NAPOLI-1 試験及び 331501 試験）：
  NAPOLI-1 試験では、確定 ORR は、本剤+5-FU/LV 群の 7.7%、5-FU/LV 群の 0.8%でみられた（P= 0.0097）。これらの割合は、本剤+5-FU/LV 群の確定 PR の 9 例と 5-FU/LV 群の確定 PR の 1 例に基づくものである。一方、未確定 ORR は、本剤+5-FU/LV 群の 16.2%、5-FU/LV 群の 0.8%にみられた（p< 0.0001）。これらの割合は、本剤+5-FU/LV 群の未確定 PR の 19 例と 5-FU/LV 群の未確定 PR の 1 例に基づくものである。同様に、331501 試験では、本剤+5-FU/*l*-LV 群の 20.0%、5-FU/*l*-LV 群の 2.6%に ORR がみられた（P= 0.029）。

- 本剤+5-FU/(*l*-)LV 併用投与は TTF を延長させる（NAPOLI-1 試験及び 331501 試験）：
  NAPOLI-1 試験では、本剤+5-FU/LV は 5-FU/LV に比べて TTF を有意に延長することが示された（ハザード比 0.60、TTF の中央値 2.3 ヵ月 vs. 1.4 ヵ月、P= 0.0002）。331501 試験では、TTF の中央値は本剤+5-FU/*l*-LV 群の方が 5-FU/*l*-LV 群よりも数値的には延長していた（1.7 ヵ月 vs. 1.5 ヵ月、P= 0.134、ハザード比 0.70）。この結果は、5-FU/(*l*-)LV 併用投与を受けた患者でより長く治療が継続されたことを示している。

- 本剤+5-FU/(*l*-)LV 併用投与は CA 19-9 腫瘍マーカーを減少させる（NAPOLI-1 試験及び 331501 試験）：
  NAPOLI-1 試験では、CA 19-9 値がベースラインから 50%以上低下した患者の割合を投与群間で比較したところ、本剤+5-FU/LV 群の患者の方が、5-FU/LV 群の患者に比べて高かった（28.9% vs. 8.6%、P= 0.0006）。同様に、331501 試験では、CA 19-9 値がベースライン値から 50%以上低下した患者の割合は、本剤+5-FU/*l*-LV 群の患者の方が 5-FU/*l*-LV 群の患者に比べて数値的に高かった（17.9% vs. 3.6%、P= 0.193）。

- 本剤+5-FU/(*l*-)LV 併用投与は健康関連 QOL を低下させない（NAPOLI-1 試験及び 331501 試験）：
  NAPOLI-1 試験及び 331501 試験で、健康関連 QOL は原疾患による負担や化学療法剤である本剤と 5-FU/(*l*-)LV の併用投与にも関わらず、治験期間を通して維持されていた。

以上のように、本剤+5-FU/LV 併用投与（NAPOLI-1 試験）と本剤+5-FU/*l*-LV 併用投与（331501 試験）は、複数の評価項目に対して一貫して良好な臨床的有効性を示した。本剤+5-FU/LV 併用投与と本剤+5-FU/*l*-LV 併用投与は本質的に同じレジメンである。したがって、ゲムシタビンをベースとした前治療後に疾患の増悪又は再発がみられた日本人の転移性膵癌患者に対しても、本剤（80 mg/m^2）を 5-FU（2400 mg/m^2）及び *l*-LV（200 mg/m^2）と 2 週ごとに点滴静注に

より併用投与することで、OS の延長による臨床的ベネフィット及び副次評価項目として示された他の有効性のベネフィットが期待できると考えられる。

6.2.1　ベネフィットに関する情報の限界

OS 及び PFS の延長は、事前に規定したほとんどのサブグループで一貫してみられた。NAPOLI-1 試験及び 331501 試験では、KPS が 70 以上、かつ血清アルブミン値が 3.0 g/dL 以上であることが、試験への参加条件であった。これらの基準を設定した理由は、膵癌患者で一般的にみられる早期死亡を避けることで、より健康状態の良い患者を選択するためであった。これらの要因は、試験の結果に影響を及ぼす交絡因子となり得るため、KPS が低い患者及び血清アルブミン値が低値の患者に対して、両試験の結果を一般化することはできない。

同様に、イリノテカンには肝毒性があることが知られており、また、膵癌を原因とした肝機能への物理的影響（ステント留置、ウィップル法による切除、肝転移）によって生じた肝病変を考慮して、NAPOLI-1 試験及び 331501 試験では、患者のビリルビン値は施設基準値の正常範囲にあることが求められた。また、腎障害を有する患者集団でのデータはなく、肝機能又は腎機能に障害がある患者では、本剤+5-FU/(*l*-)LV 併用投与の有効性は明らかではない。

6.3　リスク

本剤の有効成分であるイリノテカン塩酸塩水和物及びその活性代謝物である SN-38 は、長年にわたって幅広い癌患者に使用され、その特徴が明らかとなってきている［36］。331501 試験の安全性の結果から、日本人患者では、造血障害による白血球減少症及び赤血球減少症、並びに非感染性下痢が重要なリスクであると考えられる（本項 5.5.2）。

- 造血障害による白血球減少症及び赤血球減少症

  造血障害による白血球減少症のうち、本剤+5-FU/*l*-LV 群での発現割合が 5-FU/*l*-LV 群よりも 5%以上多くみられたグレードを問わない有害事象は、「好中球数減少」、「白血球数減少」、「好中球減少症」であった。このうち本剤+5-FU/*l*-LV 群と 5-FU/*l*-LV 群との間で治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は次のとおりであった［「好中球数減少」：63.0%（29/46 例） vs. 7.9%（3/38 例）、「白血球数減少」：60.9%（28/46 例） vs. 7.9%（3/38 例）、「好中球減少症」：10.9%（5/46 例） vs. 0%（0/38 例）］。このうち本剤+5-FU/*l*-LV 群の 1 例（2.2%、被験者番号：04003）にみられた「好中球減少症」と別の 1 例（2.2%、被験者番号：02002）にみられた「発熱性好中球減少症」はそれぞれ重篤な有害事象であった。いずれの事象も回復した（治験薬との因果関係が否定されなかった）。

  造血障害による赤血球減少症のうち、本剤+5-FU/*l*-LV 群での発現割合が 5-FU/l-LV 群よりも 5%以上多くみられたグレードを問わない有害事象は「貧血」であった。治験薬との因果関係が否定できない「貧血」がみられた患者の割合は、本剤+5-FU/*l*-LV 群では

19.6%（9/46 例）であったのに対して、5-FU/*l*-LV 群では 2.6%（1/38 例）であった。本剤+5-FU/*l*-LV 群で治験薬との因果関係が否定できない重篤な「貧血」はみられなかった。

- 非感染性下痢

  非感染性下痢のうち、本剤+5-FU/*l*-LV 群での発現割合が 5-FU/*l*-LV 群よりも 5%以上多くみられたグレードを問わない有害事象は「下痢」であった。治験薬との因果関係が否定できない「下痢」がみられた患者の割合は、本剤+5-FU/*l*-LV 群では 56.5%（26/46 例）であったのに対して、5-FU/*l*-LV 群では 5.3%（2/38 例）であった。このうち本剤+5-FU/*l*-LV 群の 1 例（2.2%、被験者番号：04005）でみられた「下痢」は重篤な有害事象であったが、回復した（治験薬との因果関係は否定されなかった）。

331501 試験に対して実施した部分集団解析の結果、本剤+5-FU/*l*-LV 群及び 5-FU/*l*-LV 群間で年齢及び性別による安全性の差がみられたものの、これらの部分集団の患者数が限られており、臨床的に意味のある差を特定することは困難であった。よって、日本人患者に対しては、非日本人患者と同様に年齢及び性別に基づく用量調整は推奨されない。一方、331501 試験では、本剤+5-FU/*l*-LV 群の *UGT1A1*28* 又は *UGT1A1*6* 対立遺伝子がホモ接合体、若しくは *UGT1A1*28* 及び *UGT1A1*6* 対立遺伝子がヘテロ接合体を有する患者では、5-FU/*l*-LV 群と比べて、重要なリスクと考えられる特定の有害事象の発現割合が高かった。よって、本項 5.12 に記載したとおり、これらの対立遺伝子を有する患者では本剤の開始用量を 60 mg/m^2 とし、忍容性が良好な場合は 80 mg/m^2 に増量することが推奨される。これらの毒性は予測可能な範囲内であり、適切な予防並びに用量調整及び休薬により管理可能と考えられる。

331501 試験では、重要なリスクと考えられる特定の有害事象のうち、死亡に至った有害事象の発現割合は NAPOLI-1 試験と同様に極めて低かった。本剤の添付文書（案）には医療従事者に対して臨床的に重要なリスクを説明し、適切な予防法、用量調整、休薬の必要性を明記した。

6.3.1　リスクに関する情報の限界

本剤+5-FU/LV 群では、5-FU/LV 群に比べて、より多くの有害事象がみられた。これは、本剤+5-FU/(*l*-)LV 群の方が 5-FU/(*l*-)LV 群に比べて、治験薬の減量に至った有害事象がより多くみられたことが理由である（NAPOLI-1 試験：33% vs. 4%、331501 試験：50% vs. 8%）。また、投与中止に至った有害事象については、いずれの試験でも、本剤+5-FU/(*l*-)LV 群の方が 5-FU/(*l*-)LV 群に比べてより多くみられた（NAPOLI-1 試験：11% vs. 8%、331501 試験：22% vs. 0%）。331501 試験では本剤+5-FU/*l*-LV 群の患者の 10.9%に認められた投与中止に至った有害事象は、治験薬との因果関係は否定されず、5-FU/*l*-LV 群では投与中止に至った有害事象は認められなかった。

NAPOLI-1 試験での平均曝露期間は、本剤+5-FU/LV 群の方が 5-FU/LV 群に比べて長かった（15.0 週間 vs. 10.4 週間）。このような差は 331501 試験でもみられた。この平均曝露期間の偏りが、各群で報告された有害事象全体の発現件数に影響を及ぼした可能性が考えられる。

本剤を臨床で使用するときに、イリノテカン製剤使用時に稀にみられる「アナフィラキシー」又は「アナフィラキシー症状」、「間質性肺疾患」など副作用が発現するかどうかは不明である。なお、本剤使用時に、これらの副作用が報告されたことはない。

6.4　ベネフィット・リスク評価

膵癌は、過去 20 年間に治療法が進歩したにもかかわらず、一次治療後に疾患が進行することが避けられず、予後不良である。このことが、膵癌患者にアンメットメディカルニーズがある理由である。ゲムシタビンをベースとした前治療後に再発又は疾患の増悪がみられた転移性膵癌患者の治療には一般的に受け入れられている標準治療は無い。このため、アンメットメディカルニーズが高い患者集団に対して OS を延長する治療が必要であることは明らかである。NAPOLI-1 試験の結果に基づき、本剤+5-FU/LV 併用療法は最新の NCCN ガイドライン及び ESMO ガイドラインで推奨されている。

本剤+5-FU/LV 併用投与の有効性は、NAPOLI-1 試験（第 III 相主要試験）で示されている。この試験では、ゲムシタビンをベースとした前治療後に疾患の増悪がみられた転移性膵癌患者に対して本剤+5-FU/LV 併用投与を実施したところ、OS が 45%（1.9 ヵ月）延長した。このベネフィットは、臨床的及び統計学的妥当性に説得力を与えるものである。本剤+5-FU/*l*-LV 併用投与の日本人患者に対する有効性は国内で実施した 331501 試験により裏付けられている。この試験では、PFS が主要評価項目であり、事前に規定された帰無仮説は PFS を対象として設定された。治験担当医師による評価によると、331501 試験では、本剤+5-FU/*l*-LV 併用投与の方が 5-FU/*l*-LV 併用投与に比べて PFS は統計学的に有意に延長（2.7 ヵ月 vs. 1.5 ヵ月、P= 0.039）しており、ハザード比は 0.60、95% CI は 0.366～0.975 であった。この結果は、主要試験の NAPOLI-1 試験と同様であった。ORR 及び CA 19-9 反応率は、NAPOLI-1 試験及び 331501 試験のいずれでも本剤+5-FU/(*l*-)LV 併用投与が 5-FU/(*l*-)LV 併用投与（対照群）に比べて高かった。また、いずれの試験でも、原疾患による負担や化学療法剤である本剤を 5-FU/(*l*-)LV と併用したにも関わらず、健康関連 QOL は試験全体を通して維持されていた。

認められたベネフィットは毒性とあわせて慎重に検討する必要がある。予想されたとおり、5-FU/(*l*-)LV 併用投与に比べて、本剤+5-FU/(*l*-)LV 併用投与では有効性のベネフィットにより高い毒性を伴うことが全体的な安全性データにより示された。しかし、毒性による負担は臨床的に管理可能な範囲にあった。331501 試験で評価したとおり、日本人患者に対する本剤+5-FU/*l*-LV 併用投与は安全であり、その安全性は IDMC によっても評価されている。日本人患者では新たな安全性上のシグナルは認められず、331501 試験の安全性プロファイルは NAPOLI-1 試験と矛盾していなかった。イリノテカン（本剤の有効成分）は臨床現場で広範に使用されており、本剤を処方する医師はイリノテカンに精通していることから、本剤の副作用は臨床的に問題なく管理できると考える。

結論として、本剤+5-FU/*l*-LV 併用投与には臨床的有効性が認められ、その毒性プロファイルは管理可能であることから、ゲムシタビンをベースとした前治療後に再発又は疾患の増悪がみられた日本人転移性膵癌患者に対しても、本剤+5-FU/*l*-LV 併用投与は有用であると考える。

7　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. Pommier, Y. Topoisomerase I inhibitors: camptothecins and beyond. Nat Rev Cancer. 2006;6(10):789-802.（m5.4.47）

7. Kalra AV, Kim J, Klinz SG, Paz N, Cain J, Drummond DC, et al. Preclinical Activity of Nanoliposomal Irinotecan Is Governed by Tumor Deposition and Intratumor Prodrug Conversion. Cancer Res. 2014;74(23): 7003–13.（m5.4.27）

8. Neesse A, Krug S, Gress TM, Tuveson DA, Michl P. Emerging concepts in pancreatic cancer medicine: targeting the tumor stroma. Onco Targets Ther. 2014;7:33-43.（m5.4.40）

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. Ilic M, Illic I. Epidemiology of pancreatic cancer. World J Gastroenterol. 2016 November;22(44): 9694-9705.（m5.4.24）

11. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. Cancer Res. 2014 Jun 1;74(11):2913-21.（m5.4.48）

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

13. 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）

14. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) clinical practice guidelines in oncology. Pancreatic adenocarcinoma. Version 2.2016.（m5.4.37）

15. 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）

16. Malvezzi M, Carioli G, Bertuccio P, Rosso T, Boffetta P, Levi F, et al. European cancer mortality predictions for the year 2016 with focus on leukaemias. Ann. Oncol. 2016; 27(4):725-31.（m5.4.34）

17. 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）

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

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

20. 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）

21. 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）

22. 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）

23. 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）

24. 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）

25. Pfizer. (2014). Camptosar US Prescribing Information. Available from: URL:http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/020571s048lbl.pdf（m5.4.45）

26. Pfizer. (2018). CAMPTO UK Summary of Product Characteristics. Available from: URL:http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/27592（m5.4.46）

27. Drummond DC, Noble CO, Guo Z, Hong K, Park JW, Kirpotin DB. Development of a highly active nanoliposomal irinotecan using a novel intraliposomal stabilization strategy. Cancer Res. 2006;66(6):3271–7.（m5.4.10）

28. Rivory LP, Riou JF, Haaz MC, Sable S, Vuilhorgne M, Commerçon A, et al. Identification and properties of a major plasma metabolite of irinotecan (CPT-11) isolated from the plasma of patients. Cancer Res. 1996 Aug; 56(16):3689–94.（m5.4.49）

29. Santos A, Zanetta S, Cresteil T, Deroussent A, Pein F, Raymond E, et al. Metabolism of irinotecan (CPT-11) by CYP3A4 and CYP3A5 in humans. Clin Cancer Res. 2000 May;6(5):2012–20.（m5.4.55）

30. Rouits E, Charasson V, Pétain A, Boisdron-Celle M, Delord JP, Fonck M, et al. Pharmacokinetic and pharmacogenetic determinants of the activity and toxicity of irinotecan in metastatic colorectal cancer patients.Br J Cancer. 2008; 99(8):1239–45.（m5.4.50）

31. Lévesque E, Bélanger AS, Harvey M, Couture F, Jonker D, Innocenti F, et al. Refining the UGT1A Haplotype Associated with Irinotecan-Induced Hematological Toxicity in Metastatic Colorectal Cancer Patients Treated with 5-Fluorouracil/Irinotecan-Based Regimens. J Pharmacol Exp Ther. 2013; 345(1):95–101.（m5.4.32）

32. Beutler E, Gelbart T, Demina A. Racial variability in the UDP-glucuronosyltransferase 1 (UGT1A1) promoter: a balanced polymorphism for regulation of bilirubin metabolism? Proc Natl Acad Sci USA. 1998;95(14):8170–4.（m5.4.3）

33. Wang Y, Shen L, Xu N, Wang JW, Jiao SC, Liu ZY, et al. UGT1A1 predicts outcome in colorectal cancer treated with irinotecan and fluorouracil. World J Gastroenterol. 2012; 18(45):6635-44.（m5.4.63）

34. Inoue K, Sonbe M, Kawamura Y, Etoh T, Takagi M, Matsumura T, et al. Polymorphisms of the UDP-Glucuronosyl Transferase 1A genes are associated with adverse events in cancer patients receiving irinotecan-based chemotherapy. Tohoku J Exp Med. 2013;229(2):107-14.（m5.4.26）

35. Gagné JF, Montminy V, Belanger P, Journault K, Gaucher G, Guillemette C. Common Human UGT1A Polymorphisms and the Altered Metabolism of Irinotecan Active Metabolite 7-Ethyl-10- hydroxycamptothecin (SN-38). Mol Pharmacol. 2002; 62:608–617.（m5.4.17）

36. Yakult Honsha Co., Ltd. CAMPTO® Package insert. Available from: URL:http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/800015_4240404A1040_1_10.pdf（m5.4.67）

37. Ko AH, Tempero MA, Shan YS, Su WC, Lin YL, Dito E, et al. A multinational phase 2 study of nanoliposomal irinotecan sucrosofate (PEP02, MM-398) for patients with gemcitabine-refractory metastaic pancreatic cancer. Br J Cancer. 2013 Aug 20;109(4):920-5.（m5.4.29）

38. Chibaudel B, Maindrault-Gobel F, Bachet JB, Louvet C, Khalil A, Dupuis O et al. 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. Cancer Medicine 2016; 5(4):676–83.（m5.4.8）

39. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009 Jan;45(2):228-47.（m5.4.12）

40. EMA. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (EMA/CHMP/205/95/Rev.4). December 2012.（m5.4.13）

41. Thirion P, Michiels S, Pignon JP, Buyse M, Braud AC, Carlson RW, et al. Modulation of Fluorouracil by Leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: an updated meta-analysis. J Clin Oncol. 2004;22(18):3766-75.（m5.4.61）

42. Gill S, Ko YJ, Cripps C, Beaudoin A, Dhesy-Thind S, Zulfiqar, et al. 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. J Clin Oncol. 2016 Nov;34(32):3914-20.（m5.4.21）

43. Oettle H, Riess H, Stieler JM, Heil G, Schwaner I, Sepaphin J, et al. Second-line Oxaliplatin, Folinic Acid, and Fluorouracil versus Folinic Acid and Fluorouracil alone for Gemcitabine-refractory pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-003 trial. J Clin Oncol. 2014;32(23):2423-9.（m5.4.42）

44. Neuzillet C, Hentic O, Rousseau B, Rebours V, Bengrine-L L, Bonnetain F, et al. FOLFIRI regimen in metastatic pancreatic adenocarcinoma resistant to gemcitabine and platinum-salts. World J Gastroenterol. 2012;18(33):4533-41.（m5.4.41）

45. Gebbia V, Maiello E, Giuliani F, Borsellino N, Arcara C, Colucci G. Irinotecan Plus Bolus/Infusional 5-Fluorouracil and Leucovorin in Patients With Pretreated Advanced Pancreatic Carcinoma. Am J Clin Oncol. 2010;33(5):461-4.（m5.4.20）

46. Taïeb J, Lecomte T, Aparicio T, Asnacios A, Mansourbakht T, Artru P, et al. 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. Ann Oncol. 2007;18(3):498-503.（m5.4.60）

47. Yoo C, Hwang JY, Kim J-E, Kim TW, Lee JS, Park DH, et al. A randomised phase II study of modified FOLFIRI.3 vs modified FOLFOX as second-line therapy in patients with gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer. Br J Cancer. 2009;101(10):1658-63.（m5.4.69）

48. Saif M W, Choma A, Salamone S J, Chu, E. Pharmacokinetically guided dose adjustment of 5-fluorouracil: a rational approach to improving therapeutic outcomes. Journal of the National Cancer Institute. 2009;101(22):1543-52.（m5.4.53）

49. Gamelin E, Delva R, Jacob J, Merrouche Y, Raoul JL, Pezet D, et al. 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. J Clin Oncol. 2008;26:2099–105.（m5.4.18）

50. Ford R, Schwartz L, Dancey J, Dodd LE, Eisenhauer EA, Gwyther S, et al. Lessons learned from independent central review. Eur J Cancer. 2009 Jan;45(2):268-74.（m5.4.16）

51. Seufferlein T, Bachet JB, Van Cutsem E, Rougier P. Pancreatic adenocarcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2012; 23 (Suppl 7):vii33-40.（m5.4.56）

52. Rubitecan: 9-NC, 9-Nitro-20(S)-camptothecin, 9-nitro-camptothecin, 9-nitrocamptothecin, RFS 2000, RFS2000 [editorial]. Drugs R D. 2004; 5(5):305-11.（m5.4.52）

53. Kümler I, Brünner N, Stenvang J, Balslev E, Nielsen DL. A systematic review on topoisomerase 1 inhibition in the treatment of metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2013;138(2):347–58.（m5.4.31）

54. Garcia-Carbonero R and Supko JG. Current Perspectives on the Clinical Experience, Pharmacology, and Continued Development of the Camptothecins. Clin Cancer Res. 2002;8(3):641-61.（m5.4.19）

55.　Pancreatic Cancer Action Network. Available from: URL:http://www.pancan.jp
（m5.4.44）