

再審査報告書

令和7年3月25日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販売名	オニバイド点滴静注 43 mg
有効成分名	イリノテカン塩酸塩水和物
申請者名	日本セルヴィエ株式会社
承認の 効能・効果	がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な膵癌
承認の 用法・用量	フルオロウラシル及びレボホリナートとの併用において、通常、成人にはイリノテカンとして1回 70 mg/m ² (体表面積) を90分かけて2週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。
承認年月日	令和2年3月25日
再審査期間	4年
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
備考	

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

オニバイド点滴静注 43 mg (以下、「本剤」) の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・ <u>骨髄抑制</u> ・ <u>重度の下痢</u> ・ <u>感染症</u> ・ <u>肝機能障害</u> ・ <u>Infusion reaction</u> ・ <u>血栓塞栓症</u> ・ <u>腸閉塞・腸炎・消化管出血</u> ・ <u>播種性血管内凝固</u> ・ <u>間質性肺疾患</u> ・ <u>急性腎障害</u> ・ <u>心筋梗塞・狭心症</u> ・ <u>心室性期外収縮</u> 	<ul style="list-style-type: none"> ・ <u>腸管穿孔</u> ・ <u>胚・胎児毒性</u> ・ <u>肝機能障害患者での使用</u> 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 該当なし 		

下線部：今回の再審査対象

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・ <u>一般使用成績調査（がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な膵癌）</u> 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 該当なし 	<ul style="list-style-type: none"> ・ <u>医療従事者向け資材の作成と提供</u>

下線部：今回の再審査対象

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す一般使用成績調査が実施された。

表 3 一般使用成績調査の概要

一般使用成績調査（がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な膵癌）	
目的	使用実態下における本剤のがん化学療法後に増悪した治癒切除不能な膵癌患者に対する安全性及び有効性を評価し、問題点等を迅速に把握することを目的として実施した。
安全性検討事項	骨髄抑制、重度の下痢、感染症、肝機能障害、Infusion reaction、血栓塞栓症、腸閉塞・腸炎・消化管出血、播種性血管内凝固、間質性肺疾患、急性腎障害、心筋梗塞・狭心症、心室性期外収縮
有効性に関する検討事項	なし
調査方法	中央登録方式
対象患者	がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な膵癌患者のうち、本剤が初めて投与された患者。 本調査への参加に同意した患者。
実施期間	令和 2 年 6 月～令和 5 年 12 月
目標症例数	300 例（安全性解析対象症例として）

観察期間	本剤の投与開始日より最長1年間（52週間）を観察期間とした。
実施施設数	58施設
収集症例数	327例
安全性解析対象症例数	322例
有効性解析対象症例数	322例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表4に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表4 「医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供」の概要

医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供（がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な膵癌）	
目的	UGT1A1*6又はUGT1A1*28のホモ接合体、あるいはUGT1A1*6又はUGT1A1*28のヘテロ接合体を有する患者への初回投与量、減量時の用法・用量調整に関する情報、既承認の非リポソーム製剤との製剤又は用量の混同に起因する投薬過誤防止に係る情報、更には、本剤の包括的な安全性情報及び下記の安全性検討事項に関する情報を提供し、本剤の適切な使用に関する理解を促し、それを裏付ける情報を提供する。
安全性検討事項	骨髄抑制、重度の下痢、感染症、肝機能障害、Infusion reaction、血栓塞栓症、腸閉塞・腸炎・消化管出血、播種性血管内凝固、間質性肺疾患、急性腎障害、心筋梗塞・狭心症、心室性期外収縮
具体的な方法	<ul style="list-style-type: none"> 本剤の納入時及び適正使用ガイドの提供時に、医薬情報担当者が説明し、資材の活用を依頼する。 独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）のホームページに医療従事者向け資材を掲載する。 企業ホームページに医療従事者向け資材を掲載する。
実施期間	令和2年3月25日（本剤の承認日）～継続中
備考	UGT1A1：イリノテカンの活性代謝物の主な代謝酵素

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 安全性検討事項

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスクに関連する副作用等について、一般使用成績調査における発現状況は表5のとおりであった。承認時までの臨床試験の副作用発現状況と比べ、発現割合及び重篤度について臨床上の懸念となる事項はなかった。

なお、重要な潜在的リスクについては再審査期間中に収集された情報を基に評価したが、安全性上の新たな懸念は認められなかった。

表5 一般使用成績調査における副作用・感染症発現状況（注）

安全性解析対象症例数	322	
	重篤	非重篤
安全性検討事項	発現症例数（発現割合）	発現症例数（発現割合）
重要な特定されたリスク	—	—
骨髄抑制†1	18（5.6%）	69（21.4%）
重度の下痢†2	4（1.2%）	4（1.2%）
感染症†3	6（1.9%）	1（0.3%）
肝機能障害†4	1（0.3%）	2（0.6%）
Infusion reaction†5	1（0.3%）	2（0.6%）
血栓塞栓症†6	0	0

腸閉塞・腸炎・消化管出血†7	1 (0.3%)	1 (0.3%)
播種性血管内凝固†8	0	0
間質性肺疾患†9	2 (0.6%)	2 (0.6%)
急性腎障害†10	0	0
心筋梗塞・狭心症†11	0	0
心室性期外収縮†12	0	0

MedDRA/J version (26.1)

(注)：一般使用成績調査の実施計画書に未設定の安全性検討事項は本表には記載していない。

<リスクの定義>

- †1： 造血障害による血球減少症/Haematopoietic cytopenias (SMQ)狭域
 - †2： 非感染性下痢/Noninfectious diarrhoea (SMQ)広域かつ、Grade 3以上または重篤
 - †3： 感染症および寄生虫症/Infections and infestations (SOC)かつ、先天性疾患に関連する PT を除く
 - †4： 薬剤に関連する肝障害－包括的検索/Drug related hepatic disorders - comprehensive search (SMQ)広域
 - †5： 調査票で infusion reaction に該当
 - †6： 血管タイプ不明あるいは混合型の塞栓および血栓/Embolic and thrombotic events, vessel type unspecified and mixed arterial and venous (SMQ)狭域
但し、播種性血管内凝固/Disseminated intravascular coagulation (PT)を除く
 - †7： 消化管の閉塞/Gastrointestinal obstruction (SMQ)狭域または、
消化管の非特異的炎症/Gastrointestinal nonspecific inflammation (SMQ)広域または、
消化管の出血/Gastrointestinal haemorrhage (SMQ)狭域
 - †8： 播種性血管内凝固/Disseminated intravascular coagulation (PT)
 - †9： 間質性肺疾患/Interstitial lung disease (SMQ) 広域
 - †10： 急性腎不全/Acute renal failure (SMQ)広域
 - †11： 心筋梗塞/Myocardial infarction (SMQ) 広域または、その他の虚血性心疾患/Other ischaemic heart disease (SMQ)広域
 - †12： 心室性頻脈性不整脈/Ventricular tachyarrhythmias (SMQ)狭域
- SMQ：標準検索式、SOC：器官別大分類、PT：基本語

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 230 例 299 件、予測できない重篤な副作用は 58 例 73 件、予測できない非重篤な副作用は 137 例 159 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 5 件以上収集された主な副作用は表 6 のとおりであった。「使用上の注意」から予測できない副作用については、原疾患の影響が考えられること、あるいは、情報が不十分であり、本剤との因果関係が不明であること等から、現時点で「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の副作用の情報収集に努めることとした。

表 6 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	188	232	58	73	137	159
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	43	48	17	20	26	28
悪性新生物進行	36	36	11	11	25	25
神経系障害	15	16	2	3	13	13
コリン作動性症候群	5	5	0	0	5	5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15	16	6	6	9	10
鼻漏	5	5	0	0	5	5
肝胆道系障害	16	20	12	13	4	7
胆管炎	9	9	7	7	2	2
筋骨格系および結合組織障害	15	21	0	0	15	21

背部痛	12	18	0	0	12	18
臨床検査	27	27	3	3	24	24
ECOG*パフォーマンスステータス悪化	14	14	2	2	12	12

MedDRA/J version (26.1)

*Eastern Cooperative Oncology Group (米国東海岸臨床試験グループ)

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

有効性に関する検討として、腫瘍縮小効果（最良総合効果）、Kaplan -Meier 法を用いた全生存期間（Overall Survival : OS）及び治療中止までの期間（Time to Treatment Failure : TtTF）を評価した。

腫瘍縮小効果（最良総合効果）：有効性解析対象症例 322 例における臨床症状等を踏まえた最良総合効果（RECIST¹⁾ Ver.1.1 に従った評価を含む）及び有効性解析対象症例 322 例のうち RECIST Ver. 1.1 に従って評価した 303 例における最良総合効果を表 7 に示す。なお、最良総合効果については、主治医により「完全奏効（CR）」、「部分奏効（PR）」、「安定（SD）」、「進行（PD）」、「評価不能（NE）」の 5 区分で判定され、CR 及び PR の症例割合を全奏効率（Overall Response Rate : ORR）²⁾、CR、PR 及び SD の症例割合を病態コントロール率（Disease Control Rate : DCR）³⁾ として算出した。

国内第Ⅱ相試験（331501 試験）の独立中央判定委員会評価による本剤+5-FU/l-LV⁴⁾ 群における ORR は 17.5%（95%信頼区間：5.7, 29.3、以下同様）、DCR は 20.0%（7.6, 32.4）で、海外第Ⅲ相試験（NAPOLI-1 試験）の本剤+5-FU/l-LV 群における ORR は 16.2%（9.6, 22.9）であり、本調査の DCR は承認時までの臨床試験と比較して低くはなかったが、ORR は承認時までの臨床試験と比較して低値を示した。本調査では前治療に使用した薬剤に制限を設けていないなどの患者背景の違いや評価方法の違いがその要因として考えられた。

表 7 最良総合効果の結果

最良総合評価	有効性解析対象症例（全評価 322 例）		有効性解析対象症例（RECIST 評価 303 例）	
	症例数（症例割合%）	95%信頼区間	症例数（症例割合%）	95%信頼区間
CR	2 (0.6)	0.1, 2.2	2 (0.7)	0.1, 2.4
PR	17 (5.3)	3.1, 8.3	17 (5.6)	3.3, 8.8
SD	116 (36.0)	30.8, 41.5	115 (38.0)	32.5, 43.7
PD	160 (49.7)	44.1, 55.3	152 (50.2)	44.4, 55.9
NE	27 (8.4)	5.6, 12.0	17 (5.6)	3.3, 8.8
ORR	19 (5.9)	3.6, 9.1	19 (6.3)	3.8, 9.6
DCR	135 (41.9)	36.5, 47.5	134 (44.2)	38.6, 50.0

OS 及び TtTF：有効性解析対象症例 322 例における OS の中央値は 41.3 週（10.3 カ月）であった。また、TtTF の中央値は 15.1 週（3.8 カ月）であった。

承認時までの臨床試験とは患者背景等が異なるため厳密な比較には限界があるが、331501 試験

1) Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（固形がんの治療効果判定）

2) 全奏効率（ORR）% = (CR+PR) / (CR+PR+SD+PD+NE) × 100

3) 病態コントロール率（DCR）% = (CR+PR+SD) / (CR+PR+SD+PD+NE) × 100

4) 5-FU：フルオロウラシル、l-LV：レボホリナート

及び NAPOLI-1 試験の本剤+5-FU/I-LV 群における OS の中央値は、それぞれ 6.3 カ月及び 6.1 カ月、TtTF の中央値は、それぞれ 1.7 カ月及び 2.3 カ月であった。

以上、本調査における本剤の有効性に特段の問題はないと考える。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

また、再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告及び研究報告はなかった。

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上