

オニバイド®を適正に ご使用いただくために



抗悪性腫瘍剤

オニバイド®点滴静注
43mg

薬価基準収載

【劇薬】【処方箋医薬品】^{※1} 注）医師等の処方箋により使用すること
イリノテカン塩酸塩水和物 リポソーム製剤
一般名／イリノテカン塩酸塩水和物onivyde®
I.V. Infusion

1. 警告

- 1.1 従来のイリノテカン塩酸塩水和物製剤の代替として本剤を投与しないこと。[8.1 参照]
- 1.2 本剤の投与にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 1.3 投与に際しては、骨髄抑制、重度の下痢等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[8.2、11.1.1、11.1.2 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 骨髄機能抑制のある患者
骨髄機能抑制が増悪して重症感染症等を併発し、致命的となることがある。
- 2.3 感染症を合併している患者
感染症が増悪し、致命的となることがある。
- 2.4 重度の下痢のある患者
下痢が増悪して脱水、電解質異常、循環不全を起こし、致命的となることがある。
- 2.5 腸管麻痺、腸閉塞のある患者
腸管からの排泄が遅れ、重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。
- 2.6 間質性肺疾患又は肺線維症の患者
症状が増悪し、致命的となることがある。
- 2.7 多量の腹水、胸水のある患者
重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。
- 2.8 黄疸のある患者
重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。
- 2.9 アタザナビル硫酸塩を投与中の患者[10.1 参照]

適正使用に関するお願い

オニバイド(一般的名称：イリノテカン塩酸塩水和物)(以下本剤あるいはオニバイドと記載する)は、有効成分イリノテカン塩酸塩水和物のリポソーム製剤です。

本剤は、海外ではフルオロウラシル(5-FU)/ホリナート(LV)^{注)}との併用投与により、ゲムシタビンベースの前治療後に増悪した遠隔転移を有する膵癌を対象とした治療薬として、2015年10月に台湾及び米国で初めて承認されました。2020年3月時点で、EU、英国、オーストラリア、カナダ、スイス、シンガポール、韓国、ニュージーランド及び日本など22ヵ国で承認を得ています。

本邦では、海外第Ⅲ相試験(NAPOLI-1試験)及び国内第Ⅱ相試験(331501試験)の結果に基づき、本剤は2020年3月に「がん化学療法後に増悪した治療切除不能な膵癌」を効能・効果として製造販売が承認され、同年6月に販売開始しました。

本冊子では、本剤による治療を安全かつ適正に行っていただくためのポイントについてまとめており、日常のご診療や患者指導にお役立ていただければ幸いです。本剤の使用に際しましては、最新版の電子化された添付文書並びに本冊子を熟読の上、適正使用をお願い致します。

注)本邦では、5-FU/LV(ラセミ体の注射製剤)は膵癌に対しては適応外である。本邦では、*l*体のみを含有し*d*体を含まない*l*-LVが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。

目次

適正使用に関するお願い	1
治療の流れ	3
オニバイドについて	4
投与に際しての注意事項	5
投与方法	9
投与スケジュールならびに投与量の調整	11
注意を要する副作用とその対策	15
■ 骨髄機能抑制	15
■ 下痢	16
■ 感染症	17
■ 肝機能障害	17
■ Infusion reaction	18
■ 血栓塞栓症	19
■ 腸炎・腸閉塞・消化管出血	19
■ 播種性血管内凝固	20
■ 間質性肺疾患	20
■ 急性腎障害	21
■ 心筋梗塞・狭心症	21
■ 心室性期外収縮	21
参考	23
■ 臨床試験の概要と安全性	23
■ 避妊期間に関する情報	31
■ 有害事象共通用語規準 v4.0日本語訳JCOG版(CTCAE v4.0-JCOG)	31
■ Q&A	32
引用文献	33

治療の流れ

治療の流れ

オニバイドについて

投与に際しての
注意事項

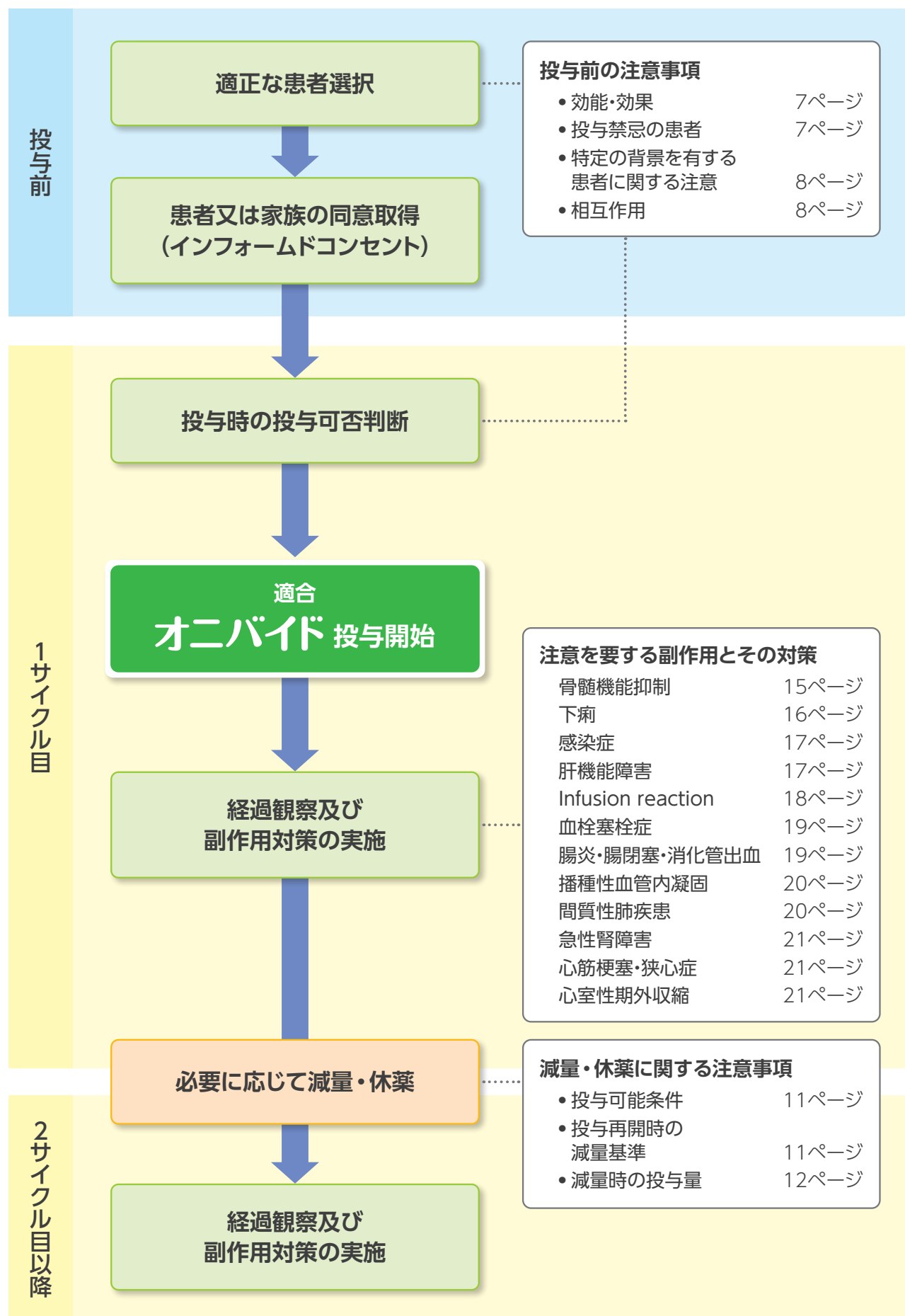
投与方法

投与スケジュール
ならびに投与量の調整

注意を要する
副作用とその対策

参考

引用文献

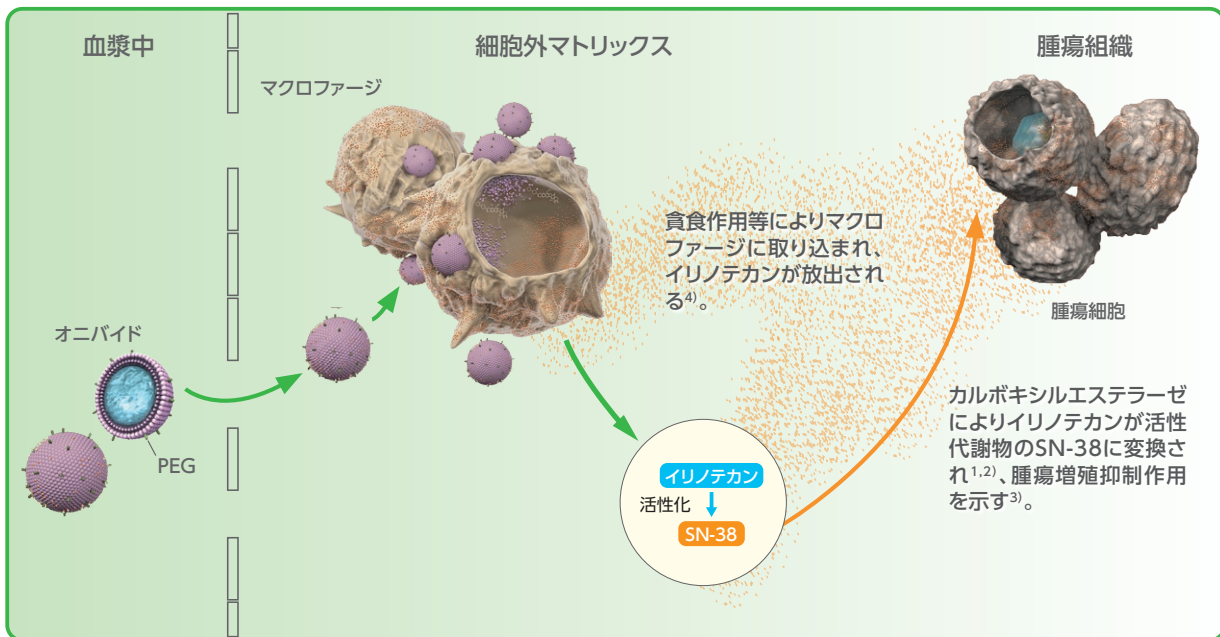


オニバイドについて

リポソーム製剤によるドラッグデリバリーシステム¹⁻⁴⁾

オニバイドは、有効成分であるイリノテカン塩酸塩水和物(イリノテカン)をナノ粒子に封入しPEG化したリポソーム型イリノテカン製剤です¹⁾。

PEG：ポリエチレングリコール



1) Drummond DC, et al. Cancer Res. 2006; 66(6): 3271-3277

(著者にHermes BioSciences Inc. [現Merrimack Pharmaceuticals]の社員が含まれる。)

2) Kalra AV, et al. Cancer Res. 2014; 74(23): 7003-7013

(COI: 本試験はMerrimack Pharmaceuticalsにより実施された。)

(著者にMerrimack Pharmaceuticalsの株式(特許など)を有する者が含まれる。)

3) Kawato Y, et al. Cancer Res. 1991; 51(16): 4187-4191

4) 社内資料: 各種*in vitro*培養細胞でのBAX2398取り込み後のマクロファージ様細胞からのイリノテカン放出 (MM-398-NC-N-Ph-025試験)

投与に際しての注意事項

治療の流れ

オニバイドについて

投与に際しての
注意事項

投与方法

投与スケジュール
ならびに投与量の調整

注意を要する
副作用とその対策

参考

引用文献



オニバイドと「イリノテカン塩酸塩水和物製剤」との
取り違えに十分ご注意ください。

- オニバイドは、イリノテカン塩酸塩水和物のリポソーム製剤であり、従来のイリノテカン塩酸塩水和物製剤とは異なります。
- オニバイドと従来のイリノテカン塩酸塩水和物製剤とは、**一般名が同一のため、取り違えに十分ご注意ください。**
- オニバイドと**従来のイリノテカン塩酸塩水和物製剤とは、用量が異なります。**取り違えによる**オニバイドの過量投与によって、副作用の発現頻度や重症度が増大するおそれがあります。**オニバイドの投与に際しては、取り違えにご注意いただき、用法・用量等については、電子化された添付文書をご参照ください。



オニバイドを従来のイリノテカン塩酸塩水和物製剤の代替として
投与しないでください。

- オニバイドの有効性、安全性、薬物動態等は従来のイリノテカン塩酸塩水和物製剤と異なります。

	イリノテカン塩酸塩水和物 リポソーム製剤	イリノテカン塩酸塩水和物注射液 (非リポソーム製剤)
販売名	オニバイド® 点滴静注43mg	カンプト®点滴静注40mg/100mg、トポテシン®点滴静注40mg/100mg、イリノテカン塩酸塩水和物点滴静注液40mg/100mg(「サワイ」、「タイヨー」、「日医工」、「ハンルイ」、「ホスピーラ」、「NK」、「NP」、「SUN」、「トーフ」)
効能・効果	がん化学療法後に増悪した治療切除不能な 腓癌	(腓癌のみ抜粋) 治療切除不能な腓癌
用法・用量	フルオロウラシル及びレボホリナートとの併用において、通常、成人にはイリノテカンとして1回70mg/m 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。	(治療切除不能な腓癌に対する用法・用量であるE法のみ抜粋) E法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、180mg/m ² を点滴静注し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。 なお、患者の状態により適宜減量する。
貯法	2～8℃で保存(凍結を避けること)	室温保存、遮光保存、密封容器
製剤の性状	白色～微黄色の不透明な懸濁液	微黄色澄明の液
バイアル	10mL	2mL又は5mL
バイアルの色	透明	褐色
製剤写真		

オニバイドには、4.3mg/mLのイリノテカンが含まれています。従来のイリノテカン塩酸塩水和物製剤と含量が異なりますので、ご注意ください。

効能・効果

がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な膀胱癌

臨床試験に組み入れられた患者の病期、前治療歴、*UGT1A1*^{注)}遺伝子多型等について、臨床成績の内容を熟知し、オニバイドの有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行ってください。

オニバイドの一次治療における有効性及び安全性は確立していません。

また、オニバイドの術後補助療法における有効性及び安全性は確立していません。

注) イリノテカンの活性代謝物 (SN-38) の主な代謝酵素。

投与禁忌の患者(次の患者には、オニバイドを投与しないでください。)

禁忌(次の患者には、本剤を投与しないでください。)

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 骨髄機能抑制のある患者
骨髄機能抑制が増悪して重症感染症等を併発し、致命的となることがあります。
- 感染症を合併している患者
感染症が増悪し、致命的となることがあります。
- 重度の下痢のある患者
下痢が増悪して脱水、電解質異常、循環不全を起こし、致命的となることがあります。
- 腸管麻痺、腸閉塞のある患者
腸管からの排泄が遅れ、重篤な副作用が発現し、致命的となることがあります。
- 間質性肺疾患又は肺線維症の患者
症状が増悪し、致命的となることがあります。
- 多量の腹水、胸水のある患者
重篤な副作用が発現し、致命的となることがあります。
- 黄疸のある患者
重篤な副作用が発現し、致命的となることがあります。
- アタザナビル硫酸塩を投与中の患者
併用禁忌をご参照ください(8ページ参照)。

特定の背景を有する患者に関する注意

①合併症・既往歴等のある患者

【グルクロン酸抱合異常の患者 (Gilbert症候群等)】

本剤の代謝が遅延することにより骨髓機能抑制等の重篤な副作用が発現する可能性が高いため、十分注意してください。

【UGT1A1*6若しくはUGT1A1*28のホモ接合体を有する患者、又はUGT1A1*6及びUGT1A1*28のヘテロ接合体を有する患者 (UDP-グルクロン酸転移酵素の遺伝子多型)】

イリノテカンの活性代謝物であるSN-38の代謝が減少することにより、重篤な副作用 (特に好中球減少) 発現の可能性が高くなることが従来のイリノテカン塩酸塩水和物で報告されているため、十分注意してください。

②腎機能障害患者

腎障害が悪化及び副作用が強発現するおそれがあります。

臨床試験では除外された患者

- ・クレアチニンクリアランスが30mL/min未満の重度の腎機能障害患者

③肝機能障害患者

肝障害が悪化及び副作用が強発現するおそれがあります。

臨床試験では除外された患者

- ・血清総ビリルビン値が基準範囲上限値を超える患者
- ・AST値及びALT値が基準範囲上限値の2.5倍を超える (肝転移がある場合は基準範囲上限値の5倍を超える) 患者

④生殖能を有する者

性腺に対する影響を考慮してください。

- 妊娠可能な女性
- パートナーが妊娠する可能性のある男性患者

本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導してください (避妊の期間については、31ページをご参照ください)。

⑤妊婦、授乳婦

- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与してください。

従来のイリノテカン塩酸塩水和物の動物実験 (ラット・ウサギ) で催奇形性作用が報告されています。

- 授乳婦

授乳しないことが望ましいとされています。

従来のイリノテカン塩酸塩水和物の動物実験 (ラット) で乳汁移行が報告されています。

⑥小児等

小児を対象とした臨床試験は実施していません。

相互作用

併用禁忌の薬剤は、アタザナビル硫酸塩 (レイアタツ) です。オニバイドによる骨髓機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがあります。

イリノテカンは、主にカルボキシルエステラーゼにより活性代謝物 (SN-38) に変換されますが、CYP3A4により一部無毒化されます。イリノテカンの活性代謝物 (SN-38) は、主に肝のUDP-グルクロン酸転移酵素1A1 (UGT1A1) によりグルクロン酸抱合体 (SN-38G) となります。CYP3Aの誘導剤/阻害剤、UGT1A1阻害作用のある薬剤と併用する場合は、注意してください。

相互作用に関する最新情報につきましては、添付文書をご確認ください。

投与方法

治療の流れ

オニバイドについて

投与に際しての
注意事項

投与方法

投与スケジュール
ならびに投与量の調整

注意を要する
副作用とその対策

参考

引用文献

用法・用量

【用法・用量】

フルオロウラシル及びレボホリナートとの併用において、通常、成人にはイリノテカンとして1回70mg/m²(体表面積)を90分かけて2週間間隔で点滴静注します。

なお、患者の状態により適宜減量します。

オニバイド投与終了後にレボホリナート200mg/m²を2時間かけて点滴静注し、その後フルオロウラシル2,400mg/m²を46時間かけて点滴静注します。

【用法・用量に関連する注意】

- オニバイドはフルオロウラシル及びレボホリナートとの併用下で使用してください。オニバイドを単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していませんので、単剤で使用しないでください。
- オニバイド投与により副作用が発現した場合には、11ページの投与可能条件、投与再開時の減量基準、12ページの減量時の投与量を参考に、オニバイド及びフルオロウラシルの減量などを考慮してください。

UGT1A1*6若しくはUGT1A1*28のホモ接合体を有する患者、又はUGT1A1*6及びUGT1A1*28のヘテロ接合体を有する患者へ投与する場合

- イリノテカンの活性代謝物であるSN-38の代謝が減少することにより、重篤な副作用(特に好中球減少)発現の可能性が高くなることが従来のイリノテカン塩酸塩水和物で報告されているため、十分注意してください。UGT1A1遺伝子多型と有害事象発現状況については、26及び30ページをご参照ください。
- オニバイドの開始用量を50mg/m²としてください。忍容性が良好な場合は、2サイクル目以降の投与を70mg/m²とすることを考慮してください。

オニバイドには、4.3mg/mLのイリノテカンが含まれています。従来のイリノテカン塩酸塩水和物製剤と含量が異なりますので、ご注意ください。

UGT(UDP-glucuronosyltransferase)とは?

イリノテカンの活性代謝物(SN-38)の主な代謝酵素の一分子種である。

参考：治験時の投与方法^{注)}

投与日	薬剤	投与方法	注入時間
1日目	①前投与 ・副腎皮質ホルモン製剤 デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム 注射液 9.9mg(デキサメタゾンとして) ・制吐剤 5-HT ₃ 受容体拮抗型制吐剤	点滴静注 経口	15分
	②オニバイド 70mg/m ²	500mLの生理食塩水または 5%ブドウ糖注射液で調製し、点滴静注	90分
	③レボホリナート 200mg/m ²	生理食塩水または 5%ブドウ糖注射液で調製し、点滴静注	2時間
2～3日目	④フルオロウラシル 2,400mg/m ²	輸液量が全量230mLになるように 5%ブドウ糖注射液で調製し、 インフューザーポンプで投与 末梢静脈からの持続静注の場合は、 「1,200mg/m ² を5%ブドウ糖注射液 500mLに溶解し、23時間かけて投与」を 2回繰り返し	46時間

注) 各薬剤の希釈方法、投与時間等については、各薬剤の添付文書をご参照ください。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意(抜粋)

14.1.2 無菌的にバイアルから本剤の必要量を採取し、500mLの生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で希釈し、穏やかに反転させて混和する。

投与スケジュールならびに投与量の調整

投与可能条件、投与再開時の減量基準、減量時の投与量

本剤投与により副作用が発現した場合には、下記の基準を参考に、本剤及びフルオロウラシルの減量等を考慮してください。

● 投与可能条件

投与予定日に確認し、当該条件を満たす状態へ回復するまで投与を延期します。

種類	程度 ^{注1)}
好中球数	1,500/mm ³ 以上
発熱性好中球減少症	好中球数1,500/mm ³ 以上かつ感染症から回復していること
血小板数	100,000/mm ³ 以上
下痢	Grade1又はベースライン
その他の副作用 ^{注2)}	Grade1又はベースライン

注1) GradeはCTCAE version 4.0に準じる。

注2) 無力症及びGrade3の食欲減退を除く。

● 投与再開時の減量基準

前回の投与後に以下のいずれかの程度に該当する副作用が発現した場合は、該当するごとに、以下の減量方法に従って減量してください(「減量時の投与量」を参考にしてください)。

副作用	程度 ^{注1)}	減量方法 ^{注2)}
好中球減少	Grade3以上又は発熱性好中球減少症	オニバイド及びフルオロウラシルを1段階減量する
白血球減少	Grade3以上	
血小板減少		
下痢		
悪心／嘔吐	Grade3以上 ^{注3)}	オニバイドを1段階減量する
その他 ^{注4)}	Grade3以上	オニバイド及びフルオロウラシルを1段階減量する

注1) GradeはCTCAE version 4.0に準じる。

注2) レボホリナートは減量しないことが望ましい。

注3) 適切な制吐療法にもかかわらず発現した場合。

注4) 無力症及び食欲減退を除く。

● 減量時の投与量

UGT1A1*6若しくはUGT1A1*28のホモ接合体を有さない患者、並びにUGT1A1*6及びUGT1A1*28のヘテロ接合体を有さない患者

	オニバイド (イリノテカンとして)	フルオロウラシル
開始用量	70mg/m ²	2,400mg/m ²
1段階減量	50mg/m ²	1,800mg/m ²
2段階減量	43mg/m ²	1,350mg/m ²
3段階減量	中止	中止

UGT1A1*6若しくはUGT1A1*28のホモ接合体を有する患者、又はUGT1A1*6及びUGT1A1*28のヘテロ接合体を有する患者^{注)}

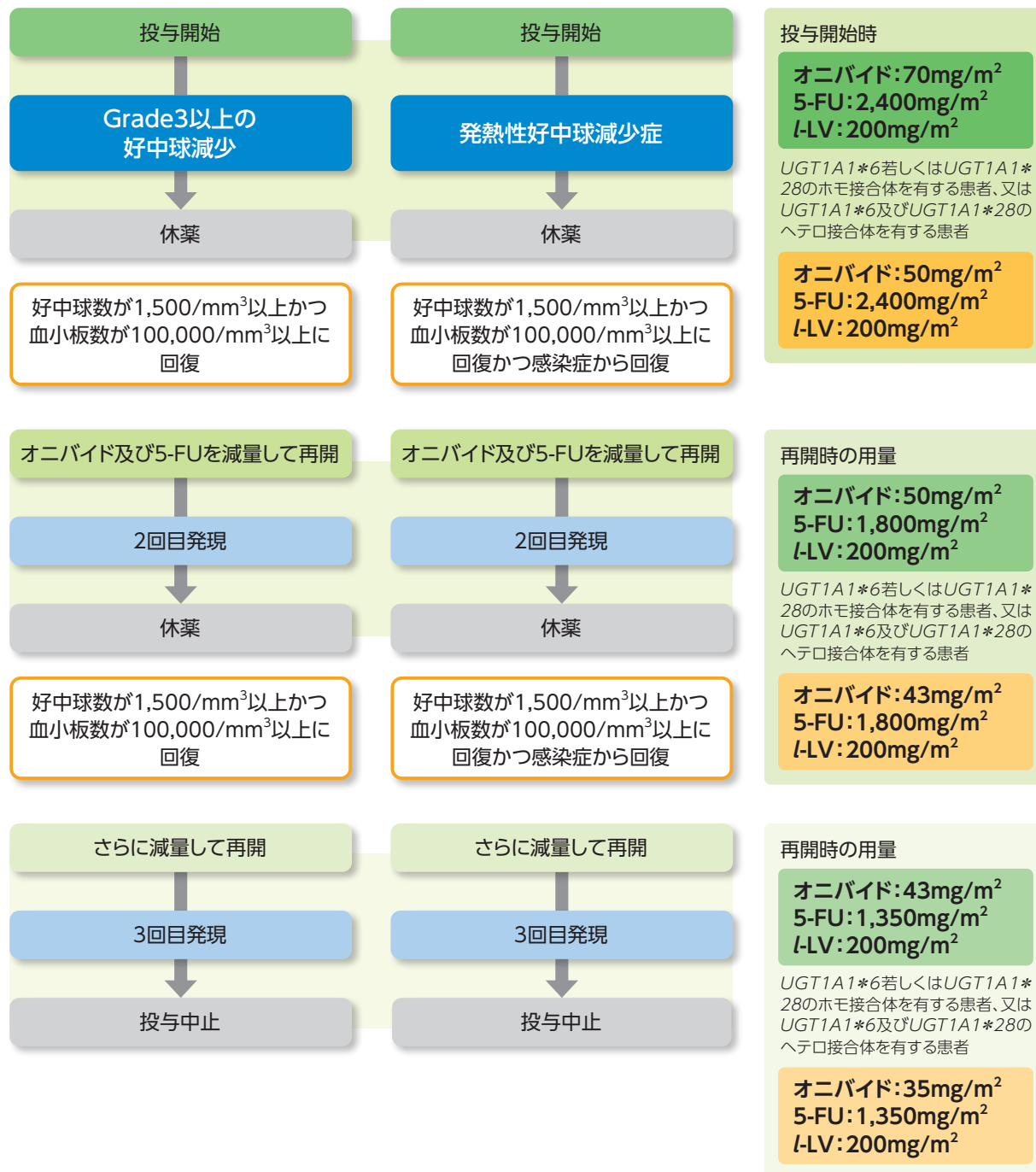
	オニバイド (イリノテカンとして)	フルオロウラシル
開始用量	50mg/m ²	2,400mg/m ²
1段階減量	43mg/m ²	1,800mg/m ²
2段階減量	35mg/m ²	1,350mg/m ²
3段階減量	中止	中止

注) 忍容性が良好で70mg/m²に増量された場合の用量調節は、「UGT1A1*6若しくはUGT1A1*28のホモ接合体を有さない患者、並びにUGT1A1*6及びUGT1A1*28のヘテロ接合体を有さない患者」の表に従うこと。

オニバイドには、4.3mg/mLのイリノテカンが含まれています。従来のイリノテカン塩酸塩水和物製剤と含量が異なりますので、ご注意ください。

投与スケジュールならびに投与量の調整

参考：好中球減少並びに発熱性好中球減少症に対する減量・休薬のフロー



【治療切除不能な膵癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法】
用法・用量につきましては、各薬剤の添付文書をご参照ください。

調製方法



オニバイドと「イリノテカン塩酸塩水和物製剤」との取り違えに十分ご注意ください。オニバイドには、4.3mg/mLのイリノテカンが含まれています。従来のイリノテカン塩酸塩水和物製剤と含量が異なりますので、ご注意ください。

オニバイドの必要量を計算し、無菌的に必要量をバイアルから採取し、500mLの生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で希釈して用いてください。輸液は穏やかに反転させて混和してください。

1 オニバイド必要量の算出と準備

オニバイドの投与量(mg)及び抜き取り量(mL)を算出し、オニバイドのバイアルを準備します。

オニバイドは、通常、成人にはイリノテカンとして1回70mg/m²(体表面積)を点滴静注します。

$$\text{DuBois式体表面積(m}^2\text{)} = \text{体重(kg)}^{0.425} \times \text{身長(cm)}^{0.725} \times 0.007184$$

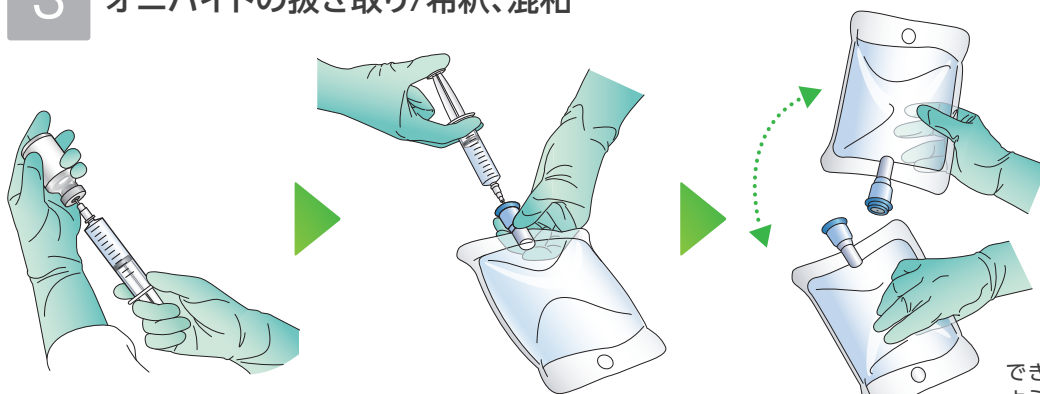
$$\text{抜き取り量(mL)} = \text{体表面積(m}^2\text{)} \times \frac{70 \text{ (mg/m}^2\text{)}}{4.3 \text{ (mg/mL)}}$$



UGT1A1*6若しくはUGT1A1*28のホモ接合体を有する患者、又はUGT1A1*6及びUGT1A1*28のヘテロ接合体を有する患者へ投与する場合、オニバイドの開始用量をイリノテカンとして1回50mg/m²としてください。

2 500mLの生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液の準備

3 オニバイドの抜き取り/希釈、混和



輸液(500mLの生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液)に混和します。

できるだけ泡立たないように、穏やかに、輸液バッグ又はボトルを反転させて混和します。

手袋、ゴーグル及び防護服を着用して取り扱いください。皮膚に薬液が付着した場合は、直ちに石鹸及び流水でよく洗い流してください。粘膜に付着した場合は、流水でよく洗い流してください。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意(抜粋)

14.1.2 無菌的にバイアルから本剤の必要量を採取し、500mLの生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で希釈し、穏やかに反転させて混和する。

14.1.3 本剤は、混和後速やかに投与すること。やむをえず保存する場合は、遮光した上で、室温で保存する場合には6時間以内、2～8℃(凍結させないこと)で保存する場合には24時間以内に投与すること。また、未使用残液は廃棄すること。

注意を要する副作用とその対策

骨髄機能抑制

【注意事項】

- 骨髄機能抑制が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、頻回に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察してください。
- 投与後2週間は特に頻回に血液検査を行うなど、極めて注意深く観察してください。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延することがあるので、投与は慎重に行ってください。

【発現時期】

- 骨髄抑制関連事象は、投与開始日から中央値で、国内第Ⅱ相試験では16.0日、海外第Ⅲ相試験では23.0日に発現しました。

【対処法】

- 好中球減少症、発熱性好中球減少症又は好中球減少性敗血症の治療は、日本臨床腫瘍学会の「発熱性好中球減少症(FN)診療ガイドライン 改訂第2版」⁵⁾などに準じて、個々の患者の状態に応じてG-CSFの使用を考慮してください。

参考：G-CSFが使用された患者

国内第Ⅱ相試験：

オニバイド+5-FU/l-LV群 10.9%(5/46例)、5-FU/l-LV群 0例

海外第Ⅲ相試験：

オニバイド+5-FU/LV群 17.1%(20/117例)、5-FU/LV群 0.7%(1/134例)

【発現状況】

副作用		国内第Ⅱ相試験		海外第Ⅲ相試験 ^{注)}	
		オニバイド+5-FU/l-LV群	5-FU/l-LV群	オニバイド+5-FU/LV群	5-FU/LV群
白血球減少	全Grade	63.0% (29/46例)	7.9% (3/38例)	23.9% (28/117例)	2.2% (3/134例)
	Grade3以上	19.6% (9/46例)	0.0% (0/38例)	8.5% (10/117例)	0.0% (0/134例)
好中球減少	全Grade	71.7% (33/46例)	7.9% (3/38例)	34.2% (40/117例)	3.0% (4/134例)
	Grade3以上	43.5% (20/46例)	2.6% (1/38例)	21.4% (25/117例)	0.0% (0/134例)
血小板減少	全Grade	8.7% (4/46例)	10.5% (4/38例)	9.4% (11/117例)	4.5% (6/134例)
	Grade3以上	0.0% (0/46例)	0.0% (0/38例)	0.0% (0/117例)	0.0% (0/134例)
貧血	全Grade	19.6% (9/46例)	2.6% (1/38例)	17.1% (20/117例)	9.0% (12/134例)
	Grade3以上	4.3% (2/46例)	2.6% (1/38例)	9.4% (11/117例)	6.7% (9/134例)

注) 承認の範囲内の投与群のみに限定し、一部改変した。

5) 日本臨床腫瘍学会 編、「発熱性好中球減少症(FN)診療ガイドライン 改訂第2版」南江堂、2017

本邦では、LVは膀胱癌に対しては適応外である。

下痢

【注意事項】

- 重度の下痢の持続により、脱水、電解質異常及びショック(循環不全)等をきたすことがあり、特に重篤な白血球・好中球減少を伴った場合には、致命的な経過をたどることがあるので、観察を十分に行ってください。

【発現機序】

- オニバイドによる重度の下痢の機序として、下記の2つが考えられています。「早発型」と「遅発型」の下痢は、同一患者において両方とも発現するおそれがあります。オニバイドの投与後は、排泄パターンや便の性状(発症日時、排便回数、量、腹痛の有無など)に十分な注意が必要です。

【発現時期】

- 国内第Ⅱ相試験では、オニバイド+5-FU/I-LV群では、投与開始日からGradeを問わない下痢が発現するまでの期間の中央値(範囲)は9.0日間(1～61日)でした。一方、5-FU/I-LV群では、投与開始日から下痢が発現するまでの期間の中央値(範囲)は19.0日間(3～180日)でした。また、投与後24時間以内に、オニバイド+5-FU/I-LV群では「早発型」の下痢が4.3%(2/46例)にみられましたが、いずれもGrade1であり、その他のコリン作動性症候群に関連する有害事象(鼻炎、唾液分泌亢進、潮紅、発汗、徐脈、縮腫、蠕動亢進など)はみられませんでした。

【対処法】

- 下痢が認められた場合には、下記のような処置を行ってください。
軽度の下痢(軟便程度)：経過観察あるいはロペラミドや副交感神経遮断剤などの止瀉剤が用いられます。軽度であってもオニバイドの継続投与により「水様便」に重度化する場合があり、注意が必要です。
重度の下痢：直ちにオニバイドの投与を中止し、必要に応じて適切な補液により、循環動態の安定と電解質異常の補正を行ってください。重度の下痢に引き続き麻痺性イレウスを起こす例もあるので、ロペラミドの漫然とした投与は行わないでください。

	早発型	遅発型
発現時間	オニバイド投与中あるいは投与直後に発現	オニバイド投与後24時間以降に発現
特徴	コリン作動性と考えられ、重度である場合もあるが多くは一過性であり、副交感神経遮断剤の投与により緩和することがある	主にイリノテカンの活性代謝物(SN-38)による腸管粘膜傷害に基づくものと考えられ、持続することがある
対処法	オニバイド投与中にコリン作動性症状が発現した場合は禁忌を除き、抗コリン剤の投与を検討する(予防的投与を含む)	重症度を問わず、ロペラミドの投与を開始する

【発現状況】

副作用		国内第Ⅱ相試験		海外第Ⅲ相試験 ^{注)}	
		オニバイド+5-FU/I-LV群	5-FU/I-LV群	オニバイド+5-FU/LV群	5-FU/LV群
下痢	全Grade	56.5% (26/46例)	5.3% (2/38例)	47.0% (55/117例)	15.7% (21/134例)
	Grade3以上	17.4% (8/46例)	2.6% (1/38例)	12.8% (15/117例)	4.5% (6/134例)

注)承認の範囲内の投与群のみに限定し、一部改変した。

感染症

【発現機序】

- 易感染状態にある膀胱癌患者では、オニバイド投与により重篤な白血球や好中球減少が起こり、さらに感染症が発現しやすくなり、肺炎、敗血症、敗血症性ショック等の感染症があらわれることがあります。このような感染症は急激に進展し、難治性となりやすい特徴があります。

【対処法】

- オニバイド投与後は観察を十分に行い、感染を疑う発熱、CRPの異常高値等が認められた場合には、可能な限り速やかに、原因菌を特定し適切な抗生剤の投与を行ってください。

【発現状況】

- 感染症の発現率は10.4%であり、敗血症(1.8%)、肺炎(0.6%)等の感染症があらわれることがあります。
国内第Ⅱ相試験では、治験薬との因果関係が否定できない感染症(全Grade)が、オニバイド+5-FU/I-LV群：10.9%(5/46例)、5-FU/I-LV群：2.6%(1/38例)に認められました。Grade3以上の感染症は、オニバイド+5-FU/I-LV群：4.3%(2/46例)に認められ、5-FU/I-LV群では認められませんでした。また、海外第Ⅲ相試験では、治験薬との因果関係が否定できない感染症(全Grade)が、オニバイド+5-FU/LV群：10.3%(12/117例)、5-FU/LV群：4.5%(6/134例)に認められました。Grade3以上の感染症は、オニバイド+5-FU/LV群：5.1%(6/117例)、5-FU/LV群では認められませんでした。

肝機能障害

【注意事項】

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

【発現機序】

- オニバイドの有効成分であるイリノテカン胆汁排泄型の薬剤であるため、胆管系に障害があると排泄が遅くなり、肝機能障害が発現するおそれがあります。

【対処法】

- オニバイド投与後は定期的に肝機能検査を行う等、観察を十分に行い、異常が認められた場合にはオニバイドの減量や休薬等を行い、適切な処置を行ってください。

【発現状況】

- 肝機能障害の発現率は11.0%、黄疸は頻度不明とされています。
国内第Ⅱ相試験では、治験薬との因果関係が否定できない肝機能障害(全Grade)が、オニバイド+5-FU/I-LV群：4.3%(2/46例)に認められ、5-FU/I-LV群では認められませんでした。Grade3以上の肝機能障害は、オニバイド+5-FU/I-LV群：4.3%(2/46例)に認められ、5-FU/I-LV群では認められませんでした。また、海外第Ⅲ相試験では、治験薬との因果関係が否定できない肝機能障害(全Grade)が、オニバイド+5-FU/LV群：11.1%(13/117例)、5-FU/LV群では認められませんでした。Grade3以上の肝機能障害は、オニバイド+5-FU/LV群：2.6%(3/117例)、5-FU/LV群では認められませんでした。
海外の製造販売後(国際誕生日2015年10月22日から直近のデータロックポイント2019年10月20日、以下同様)に報告された肝機能障害は16例で15例が重篤でした。

本邦では、LVは膀胱癌に対しては適応外である。

Infusion reaction

【発現機序】

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

【対処法】

- オニバイド投与中及び投与後は観察を十分に行い、infusion reactionが疑われた場合には速やかに病態に応じた適切な処置を行ってください。次回以降の投与については国内第Ⅱ相試験時の対処法をご確認ください。

● 国内第Ⅱ相試験時のInfusion reaction発現時の対処法

各Gradeの所見については31ページのCTCAE v4.0-JCOGをご確認ください。

Grade (CTCAE V4.0-JCOG)	対処方法	フォローアップ	2回目に発現した場合
Grade 1	・ 投与速度を50%減速する。	・ 症状が安定するまで15分おきにモニタリングする。 ・ 次回以降の投与は減速し、120分以上で行う。	・ デキサメタゾン10mgを静脈内投与する。 ・ 次回以降は前処置薬として、ジフェンヒドラミン塩酸塩50mg静脈内投与、デキサメタゾン10mg静脈内投与、アセトアミノフェン650mgを経口投与する。
Grade 2	・ 投与を中断する。 ・ ジフェンヒドラミン塩酸塩50mg静脈内投与、アセトアミノフェン650mgを経口投与及び酸素吸入する。	・ 症状が回復したら中断前の50%の投与速度で投与を再開する。 ・ 症状が安定するまで15分おきにモニタリングする。 ・ 次回以降は前処置薬として、ジフェンヒドラミン塩酸塩25-50mgを静脈内投与する。 ・ 次回以降の投与は減速し、120分以上で行う。	・ デキサメタゾン10mgを静脈内投与する。 ・ 次回以降は前処置薬として、ジフェンヒドラミン塩酸塩50mg静脈内投与、デキサメタゾン10mg静脈内投与、アセトアミノフェン650mgを経口投与する。
Grade 3	・ 投与中止し、点滴ラインを外す。 ・ 気管支痙攣を抑えるため、気管支拡張剤、必要に応じて他の薬剤又は酸素吸入などで処置する。 ・ ジフェンヒドラミン塩酸塩50mg静脈内投与、デキサメタゾン10mgを静脈内投与する。	・ オニバイドの再投与は禁止。	
Grade 4	・ 投与を中止し、点滴ラインを外す。 ・ 気管支痙攣を抑えるため、エピネフリン、気管支拡張剤又は酸素吸入で処置する。 ・ ジフェンヒドラミン塩酸塩50mg静脈内投与、デキサメタゾン10mgを静脈内投与する。	・ 経過観察のため入院治療を考慮する。 ・ オニバイドの再投与は禁止。	

【発現状況】

- 国内第Ⅱ相試験では、治験薬との因果関係が否定できないinfusion reactionの発現は認められませんでした。海外第Ⅲ相試験では、治験薬との因果関係が否定できないinfusion reaction(全Grade)が、オニバイド+5-FU/LV群：3.4%(4/117例)、5-FU/LV群：1.5%(2/134例)に認められました。Grade3以上のinfusion reactionは認められませんでした。
海外の製造販売後に報告されたinfusion reactionはアナフィラキシー反応、アナフィラキシー様反応、過敏症、蕁麻疹及び発疹等を含めて76例で、発現件数の46%が重篤でした。

血栓塞栓症

【発現機序】

- オニバイドによる血管傷害が血液凝固能の亢進因子となる可能性があります。

【対処法】

- オニバイド投与後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、オニバイドの投与を中止し、病態に応じて血栓溶解療法の実施を考慮してください。

【発現状況】

- 血栓塞栓症の発現率は、1.2%とされています。
国内第Ⅱ相試験において血栓塞栓症の発現は認められませんでした。
海外第Ⅲ相試験では、因果関係が否定できない血栓塞栓症(全Grade)がオニバイド+5-FU/LV群で1.7%(2/117例)に認められ、5-FU/LV群では認められませんでした。Grade3以上の血栓塞栓症はオニバイド単独群の0.7%(1/147例)に認められ、オニバイド+5-FU/LV群及び5-FU/LV群では認められませんでした。
海外の製造販売後に報告された血栓塞栓症は18例で全例が重篤でした。

腸炎・腸閉塞・消化管出血

【発現機序】

- 腸炎：SN-38により腸管粘膜が傷害されて発現する下痢(遅発型下痢)と、同時期に重篤な白血球・好中球減少等が併発することで易感染状態となり、感染性腸炎に移行することにより発現する可能性があります。
- 腸閉塞：重篤な下痢や腸炎に引き続き発現することがあります。
- 消化管出血：オニバイド投与により起こる重度な下痢の関与により発現すると推測できます。また、オニバイド投与による血小板減少に基づく出血傾向も影響していると考えられます。

【対処法・注意事項】

- 腸炎：オニバイド投与後は観察を十分に行い、重度な下痢に重篤な白血球・好中球減少を伴った場合には、腸管粘膜傷害による感染症、感染性腸炎を防ぐため、速やかにオニバイドの投与を中止し、G-CSF等の投与や感染症対策等の適切な処置を行ってください。また、偽膜性大腸炎の発現に十分注意してください。
- 腸閉塞：腸管麻痺や腸閉塞により、オニバイドの有効成分であるイリノテカンの活性代謝物(SN-38)の排泄が二次的に阻害され、骨髓機能抑制や高度な腸管粘膜傷害が発現しやすくなると考えられます。オニバイド投与後は観察を十分に行い、腸閉塞を疑う異常(高度な便秘、腹痛、腹部膨満、嘔吐等の持続)等が認められた場合には、腹部X線検査等を行い、腸閉塞の確認を行ってください。腸閉塞を認めた場合には、オニバイドの投与を中止し、病態に応じて適切な処置を行ってください。
- 消化管出血：オニバイド投与後は観察を十分に行い、重篤な消化管出血(下血、血便を含む)を認めた場合には、速やかにオニバイドの投与を中止し、内視鏡検査等を実施し、出血の原因に応じた適切な処置を行ってください。

【発現状況】

- 腸炎の発現率は1.2%、腸閉塞の発現率は0.6%、消化管出血は頻度不明とされています。
国内第Ⅱ相試験では、治験薬との因果関係が否定できない腸炎、腸閉塞及び消化管出血の発現は認められませんでした。
海外第Ⅲ相試験では、治験薬との因果関係が否定できない腸炎(全Grade)及び腸閉塞(全Grade)は、それぞれオニバイド+5-FU/LV群:0.9%(1/117例)であり、Grade3以上のものは認められませんでした。5-FU/LV群では腸炎、腸閉塞のいずれも認められませんでした。治験薬との因果関係が否定できない消化管出血の発現は認められませんでした。
海外の製造販売後において、オニバイドとの因果関係が否定できない消化管出血が6例で、全例が重篤でした。

本邦では、LVは膀胱癌に対しては適応外である。オニバイド単独群は本邦未承認の用法・用量である。

播種性血管内凝固

【対処法】

- オニバイド投与後は観察を十分に行い、播種性血管内凝固を疑う血液凝固異常等が認められた場合には、オニバイドの投与を中止し、抗凝固療法や基礎疾患の治療等の適切な処置を行ってください。

【発現状況】

- 播種性血管内凝固は、頻度不明とされています。
国内第Ⅱ相試験では、治験薬との因果関係が否定できない播種性血管内凝固の発現は認められませんでした。
海外第Ⅲ相試験では、オニバイド単独群においてオニバイドとの因果関係が否定できない症例が1例認められ、当該症例の転帰は死亡でした。
海外の製造販売後に報告された播種性血管内凝固は1例で重篤でした。

間質性肺疾患

【対処法】

- 間質性肺疾患があらわれることがあるので、オニバイドの投与にあたっては、初期症状(呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認、及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行ってください。
- 間質性肺疾患が疑われる患者又は間質性肺疾患と確定診断された患者では、オニバイドの使用を中止してください。
- 日本呼吸器学会の「薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版 2018」に準じて治療を行い、重症例にはステロイドパルス療法を考慮してください。
- 薬剤性肺障害重症度分類案^{6,7)}

重症度	PaO ₂	治療 ^{注)}
軽 症	≥ 80Torr	被疑薬中止
中等症	60Torr≤PaO ₂ <80Torr	ステロイド治療：PSL換算で0.5～1.0mg/kgで開始
重 症	<60Torr (PaO ₂ /FiO ₂ < 300)	ステロイドパルス療法+ステロイド維持療法 治療抵抗例には免疫抑制薬やPMX
胸部HRCT画像で びまん性肺胞傷害を疑う場合	—	ステロイドパルス療法+ステロイド維持療法 治療抵抗例には免疫抑制薬やPMX

注) 治療の対応は概略を示したもので、被疑薬中止やステロイドで速やかに反応する際には速やかに治療も軽減する。

PSL：Prednisolone、プレドニゾロン

HRCT：high-resolution computed tomography、高分解能CT

PMX(Polymyxin B-immobilized fiber column、ポリミキシンB固定化繊維カラム)療法

6) 金澤寛、日内会誌、2007; 96(6): 1156-1162より引用・改変

7) 日本呼吸器学会薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第2版作成委員会 編、「薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版 2018」メディカルレビュー社、p.48、2018

【発現状況】

- 間質性肺疾患は、頻度不明とされています。
国内第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験において間質性肺疾患の発現は認められていません。海外の製造販売後に報告された間質性肺疾患、肺線維症及び肺浸潤は4例で全例が重篤でした。

急性腎障害

【注意事項】

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

【対処法】

- オニバイド投与後は、定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬等を行うとともに、病態に応じて利尿剤、輸液等の投与、透析の実施等の適切な処置を行ってください。

【発現状況】

- 急性腎障害の発現率は1.8%とされています。
国内第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験において治験薬との因果関係が否定できない急性腎障害の発現は認められていませんが、海外の製造販売後に報告された急性腎障害は9例で全例が重篤でした。

心筋梗塞・狭心症

【発現機序】

- 心筋梗塞・狭心症は、血栓塞栓症と同様、オニバイドによる血管傷害が血液凝固能亢進の因子となる可能性が考えられ、血液凝固能が亢進した結果、冠動脈等の血行動態へ影響を及ぼすことにより発現すると考えられます。また、激しい嘔吐や下痢等により体力が消耗した影響等により発現するとも考えられます。

【対処法】

- オニバイド投与後は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合にはオニバイドの投与を中止し、病態に応じて狭心症発作の緩解等の適切な処置を行ってください。

【発現状況】

- 心筋梗塞・狭心症は、頻度不明とされています。
国内第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験において治験薬との因果関係が否定できない心筋梗塞・狭心症の発現は認められていません。
海外の製造販売後に報告された心筋梗塞は1例で重篤でした。

心室性期外収縮

【対処法】

- オニバイド投与後は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合にはオニバイドの投与を中止し、病態に応じて抗不整脈剤の投与等の適切な処置を行ってください。

【発現状況】

- 心室性期外収縮は、頻度不明とされています。
国内第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験では治験薬との因果関係が否定できない心室性期外収縮の発現は認められず、また海外の製造販売後においても心室性期外収縮の発現は認められていません。海外の製造販売後では心室性期外収縮の発現は認められていないものの、重篤な心室細動が1例報告されました。

治療の流れ

オニバイドについて

投与に際しての
注意事項

投与方法

投与スケジュール
ならびに投与量の調整

注意を要する
副作用とその対策

参考

引用文献

「警告・禁忌を含む使用上の注意」等は最終頁のDIをご参照ください。

臨床試験の概要と安全性

一部承認外の成績が含まれるデータですが、承認時評価資料であるためご紹介します。

1. 国内第Ⅱ相試験(331501試験)⁸⁾

8) 社内資料：国内第Ⅱ相臨床試験(331501試験)(承認時評価資料)

試験概要

● 目的

ゲムシタビンを含む化学療法後に増悪した遠隔転移を有する日本人膵癌患者に対するオニバイド+5-FU/l-LV併用投与の有効性、安全性及び薬物動態を検討する。

● 試験デザイン

パート1とパート2で構成される非盲検、無作為化、群間比較、多施設共同、国内第Ⅱ相試験。パート1では6例を対象としてオニバイド+5-FU/l-LV単群で治療を行った。パート1での安全性データをすべて評価後にパート2を開始し、パート2では79例^{注1)}をKarnofsky Performance Status(70/80 vs. ≥ 90)及びベースライン時の血清アルブミン値($< 4.0\text{g/dL}$ vs $\geq 4.0\text{g/dL}$)で層別した後にオニバイド+5-FU/l-LV群と5-FU/l-LV群に1:1に無作為に割り付けて、下記のスケジュールで治療を行った。

注1) 安全性解析対象集団は78例

パート1

日本人膵癌患者(n=6)

オニバイド+5-FU/l-LV群(n=6)

・2週間を1サイクルとして、各サイクルの1日目に最初にイリノテカンとして 70mg/m^2 (90分)、次にl-LV 200mg/m^2 (2時間)、続いて5-FU $2,400\text{mg/m}^2$ (46時間)をいずれも点滴静注
投与は病勢進行又は許容できない毒性発現まで継続

パート2

日本人膵癌患者(n=79)

無作為化

オニバイド+5-FU/l-LV群(n=40)

・2週間を1サイクルとして、各サイクルの1日目に最初にイリノテカンとして 70mg/m^2 (90分)、次にl-LV 200mg/m^2 (2時間)、続いて5-FU $2,400\text{mg/m}^2$ (46時間)をいずれも点滴静注
投与は病勢進行又は許容できない毒性発現まで継続

5-FU/l-LV群(n=39)^{注2)}

・2週間を1サイクルとして、各サイクルの1日目に最初にl-LV 200mg/m^2 (2時間)、続いて5-FU $2,400\text{mg/m}^2$ (46時間)をいずれも点滴静注
投与は病勢進行又は許容できない毒性発現まで継続

注2) 安全性解析対象集団は38例

有効性解析対象集団：オニバイド+5-FU/l-LV群40例、5-FU/l-LV群39例

安全性解析対象集団：オニバイド+5-FU/l-LV群46例(パート1+パート2)、5-FU/l-LV群38例

【治療切除不能な膵癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法】

用法・用量につきましては、各薬剤の添付文書をご参照ください。

● 投与方法

パート1	オニバイド+5-FU/l-LV群:2週間を1サイクルとして、各サイクルの1日目に最初にイリノテカンとして70mg/m ² 注3) (90分)、次にl-LV 200mg/m ² (2時間)、続いて5-FU 2,400mg/m ² (46時間)をいずれも点滴静注した。 注3) UGT1A1*28若しくはUGT1A1*6がホモ接合体である患者、又はUGT1A1*28及びUGT1A1*6がヘテロ接合体である患者では、イリノテカンの開始用量を50mg/m ² とした。オニバイド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70mg/m ² とすることを可能とした。
パート2	オニバイド+5-FU/l-LV群:パート1と同様のレジメンで投与した。 5-FU/l-LV群:2週間を1サイクルとして、各サイクルの1日目に最初にl-LV 200mg/m ² (2時間)、続いて5-FU 2,400mg/m ² (46時間)をいずれも点滴静注した。

パート1及びパート2ともに病勢進行又は許容できない毒性発現まで投与を継続した。

● 対象

20歳以上の日本人膵癌患者(パート1:6例、パート2:79例^{注1)})

注1) 安全性解析対象集団は78例

選択基準

- ・ 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
- ・ 遠隔転移あり(AJCC^{注4)} TNMステージ分類)
- ・ 測定可能病変を少なくとも1つ認める遠隔転移あり(RECIST ver.1.1)
- ・ 局所進行又は遠隔転移を有する膵癌に対し、ゲムシタビン又はゲムシタビンベースのレジメン(イリノテカンを除く)による前治療後に病勢進行(前治療は少なくとも治験薬初回投与21日前に中止)
前治療は以下を含むがこれらに限定されない
 - ゲムシタビン単剤療法
 - ゲムシタビン維持療法の有無に関わらないゲムシタビンをベースとしたレジメン
 - ゲムシタビン単剤療法後に、プラチナ製剤、フルオロピリミジン又はエルロチニブを追加した場合
 - ゲムシタビンを用いた補助化学療法完了後6ヵ月以内に疾患が再発した場合
- ・ Karnofsky Performance Status $\geq$ 70の患者
- ・ 以下の要件を全て満たす適切な骨髓機能を有する患者
 - 造血成長因子の投与なしに好中球絶対数(ANC) $>1,500/\mu\text{L}$
 - 血小板数 $>100,000/\mu\text{L}$
 - ヘモグロビン $>9\text{g/dL}$
- ・ 以下の要件を全て満たす適切な肝機能を有する患者
 - 血清総ビリルビン値が施設基準の正常範囲内(胆道閉塞例は胆道ドレナージが許容される)
 - 血清アルブミン値 $\geq 3.0\text{g/dL}$
 - アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)およびアラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT) $\leq 2.5\times$ 正常範囲の上限(ULN)であり肝転移なし(肝臓転移を有する場合は、 $\leq 5\times$ ULN)
- ・ 血清クレアチニン $\leq 1.5\times$ ULNの十分な腎機能を有する患者
- ・ 治験薬の初回投与前7日以内の検査でQTcF $<440\text{ms}$ を含む正常なECGを示す患者
- ・ 前手術、放射線療法、又は他の抗悪性腫瘍剤の影響から回復し、Grade2以上の有害事象の残存がない患者
- ・ インフォームドコンセントを理解し、同意取得が可能な患者(または法定代理人がいる)
- ・ プロトコルの要件に合意及び順守することができる患者

注4) AJCC: American Joint Committee on Cancer

国内第Ⅱ相試験の安全性

副作用は、オニバイド+5-FU/l-LV群で46例中46例(100%)、5-FU/l-LV群で38例中26例(68.4%)に認められた。主な副作用は、オニバイド+5-FU/l-LV群では悪心36例(78.3%)、好中球数減少29例(63.0%)、食欲減退及び白血球数減少が各28例(60.9%)であり、5-FU/l-LV群では食欲減退12例(31.6%)、悪心11例(28.9%)、倦怠感7例(18.4%)であった。

重篤な副作用は、オニバイド+5-FU/l-LV群で6例(13.0%)、5-FU/l-LV群で1例(2.6%)に認められ、主な事象は、オニバイド+5-FU/l-LV群では医療機器関連感染が2件、発熱性好中球減少症、好中球減少症、下痢、発熱、食欲減退が各1件であり、5-FU/l-LV群では食欲減退、悪心が各1件であった。

副作用による死亡はいずれの群においても認められなかった。

治験薬の投与中止に至った副作用は、オニバイド+5-FU/l-LV群で5例(10.9%)に認められた。その内訳は、貧血、好中球減少症、下痢、好中球数減少、白血球数減少、筋肉痛が各1件であった。一方、5-FU/l-LV群では治験薬の投与中止に至った副作用は認められなかった。

● 副作用一覧(オニバイド+5-FU/l-LV群での発現割合が10%以上)(安全性解析対象集団)

	オニバイド+5-FU/l-LV群 (n=46) n(%)	5-FU/l-LV群 (n=38) n(%)
副作用が発現した患者例数	46(100.0)	26(68.4)
悪心	36(78.3)	11(28.9)
好中球数減少	29(63.0)	3(7.9)
食欲減退	28(60.9)	12(31.6)
白血球数減少	28(60.9)	3(7.9)
下痢	26(56.5)	2(5.3)
倦怠感	12(26.1)	7(18.4)
便秘	8(17.4)	4(10.5)
発熱	9(19.6)	1(2.6)
嘔吐	11(23.9)	6(15.8)
疲労	11(23.9)	6(15.8)
貧血	9(19.6)	1(2.6)
味覚異常	10(21.7)	0(0.0)
口内炎	8(17.4)	2(5.3)
好中球減少症	5(10.9)	0(0.0)

MedDRA version 18.1にて基本語(preferred term: PT)に基づき記載
GradelはCTCAE ver. 4.03で評価

参考：国内第Ⅱ相試験におけるUGT1A1遺伝子多型と有害事象発現率

国内第Ⅱ相試験では、UGT1A1*28若しくはUGT1A1*6のホモ接合体又はUGT1A1*28及びUGT1A1*6のヘテロ接合体を有する患者は、オニバイド+5-FU/I-LV群では40例中3例(7.5%)、5-FU/I-LV群では39例中3例(7.7%)であった。

これらの遺伝子多型を有する患者のうち、オニバイド+5-FU/I-LV群では3例中3例、5-FU/I-LV群では3例中2例に関連性が否定できない有害事象が認められた。主な事象は、好中球数減少(オニバイド+5-FU/I-LV群3例、5-FU/I-LV群1例)、白血球数減少(3例、1例)、悪心(3例、1例)、嘔吐(2例、1例)、下痢(2例、なし)、発熱(2例、なし)であった。

Grade3又は4の関連性が否定できない有害事象は、オニバイド+5-FU/I-LV群では、好中球数減少3例、白血球数減少2例、好中球減少症、全身健康状態低下、肝機能異常が各1例で認められたが、5-FU/I-LV群では認められなかった。

UGT1A1遺伝子多型とGrade3以上の好中球減少及び下痢の発現率(オニバイド+5-FU/I-LV群)

	UGT1A1*6又は *28遺伝子多型の種類	Grade3以上の 好中球減少	Grade3以上の 下痢
国内第Ⅱ相試験 (関連性を否定 できない有害 事象)	UGT1A1*6又はUGT1A1*28の遺伝子多型を有しない患者	3/43例 (7.0%)	8/43例 (18.6%)
	UGT1A1*6若しくはUGT1A1*28のホモ接合体又はUGT1A1*6及びUGT1A1*28のヘテロ接合体を有する患者	1/3例 (33.3%)	0/3例 (0%)

UGT1A1*28若しくはUGT1A1*6がホモ接合体である患者、又はUGT1A1*28及びUGT1A1*6がヘテロ接合体である患者では、オニバイドの開始用量を50mg/m²とした。イリノテカン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70mg/m²とすることを可能とした。

一部承認外の成績が含まれるデータですが、承認時評価資料であるためご紹介します。

2. 海外第Ⅲ相試験(NAPOLI-1試験)(海外データ)^{9,10)}

9) 社内資料: 海外第Ⅲ相臨床試験(NAPOLI-1試験)(承認時評価資料)

10) Wang-Gillam A, et al. Lancet. 2016; 387(10018): 545-557(承認時評価資料)

(本研究は、Merrimack Pharmaceuticalsの資金提供を受けて行われ、著者にMerrimack Pharmaceuticalsの社員4名を含む)

本邦においてオニバイドはL-LV、5-FUとの併用投与のみ認められているため、本試験に含まれていたオニバイド単独投与群(オニバイド単独群)のデータを一部省略して紹介します。

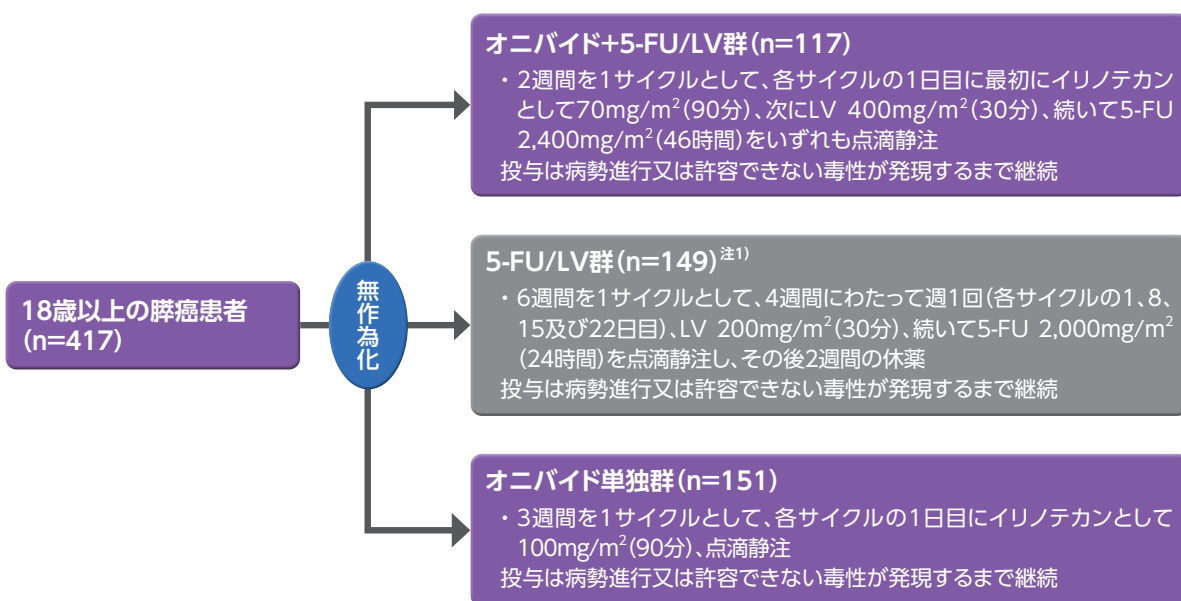
試験概要

● 目的

ゲムシタピンを含む化学療法後に増悪した遠隔転移を有する肺癌患者に対するオニバイド+5-FU/LV(ホリナート)併用投与の有効性と安全性を検討する。

● 試験デザイン

非盲検、無作為化、3群間比較、多施設共同、海外第Ⅲ相試験。417例をオニバイド+5-FU/LV群、5-FU/LV群、オニバイド単独群に無作為に割り付けて、下記のスケジュールで治療を行った。



有効性解析対象集団: オニバイド+5-FU/LV群117例、5-FU/LV群119例
安全性解析対象集団^{注2)}: オニバイド+5-FU/LV群117例、5-FU/LV群134例

注1) オニバイド+5-FU/LV群の対照群である5-FU/LV群(n=119)とオニバイド単独群の対照群である5-FU/LV群(n=149、プロトコル改訂前に割り付けられた30例含む)とでは対象患者数が異なる。

注2) 安全性に関しては試験薬を1回以上投与された患者を対象としてプロトコル改訂前に割り付けられた患者も含めたオニバイド+5-FU/LV群117例、5-FU/LV群134例で解析した。

用法・用量

フルオロウラシル及びレボホリナートとの併用において、通常、成人にはイリノテカンとして1回70mg/m²(体表面積)を90分かけて2週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法・用量に関連する注意(抜粋)

7.1 本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

● 投与方法

オニバイド+5-FU/LV群：2週間を1サイクルとして、各サイクルの1日目に最初にイリノテカンとして70mg/m² 注3) (90分)、次にLV 400mg/m² (30分)、続いて5-FU 2,400mg/m² (46時間)をいずれも点滴静注した。

注3) UGT1A1*28がホモ接合体である患者では、第1サイクルでのオニバイドの開始用量をイリノテカンとして50mg/m²に減量して点滴静注した。初回投与後にオニバイドに関連する毒性が認められなかった場合には、第2サイクル以降、70mg/m²まで増量可能とした。

5-FU/LV群：6週間を1サイクルとして、4週間にわたって週1回(各サイクルの1、8、15及び22日目)、LV 200mg/m² (30分)、続いて5-FU 2,000mg/m² (24時間)を点滴静注し、その後2週間の休薬期間を設けた。

オニバイド単独群：3週間を1サイクルとして、各サイクルの1日目にイリノテカンとして100mg/m² 注4) (90分)を点滴静注した。

注4) UGT1A1*28がホモ接合体である患者については、第1サイクルでのオニバイドの開始用量を減量するようプロトコールにて別途規定されていた。

3群とも病勢進行、許容できない毒性発現又はその他の試験中止理由が生じるまで投与を継続した。

● 対象

18歳以上の膵癌患者417例

選択基準

- ・ 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
- ・ 測定可能又は測定不能な遠隔転移あり(RECIST ver.1.1)
- ・ 局所進行又は遠隔転移を有する膵癌に対し、ゲムシタビン又はゲムシタビンを含む前治療後に病勢進行前治療は以下を含むがこれらに限定されない
 - ゲムシタビン単剤療法
 - ゲムシタビン維持療法の有無に関わらないゲムシタビンをベースとしたレジメン
 - ゲムシタビン単剤療法後に、プラチナ製剤、フルオロピリミジン又はエルロチニブを追加した場合
 - ゲムシタビンを用いた補助化学療法完了後6ヵ月以内に疾患が再発した場合
- ・ Karnofsky Performance Status≥70
- ・ 以下のすべての要件を満たし、骨髄予備能が十分であることが確認されている患者
 - 好中球絶対数>1,500/mm³ (造血成長因子の使用なし)
 - 血小板数>100,000/mm³
 - ヘモグロビン>9g/dL (ヘモグロビン値が9g/dL以下の患者は輸血により>9g/dLを満たす場合)
- ・ 以下の要件を全て満たす適切な肝機能を有する患者
 - 血清総ビリルビン値が施設基準の正常範囲内(胆道閉塞例は胆道ドレナージが許容される)
 - 血清アルブミン値≥3.0g/dL
 - アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST) およびアラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT) ≤2.5×正常範囲の上限(ULN) (肝臓転移を有する場合は、≤5×ULN)
- ・ 血清クレアチニン≤1.5×ULNの十分な腎機能を有する患者
- ・ ECGが正常または臨床的に重要な所見が認められないECGを有する患者
- ・ 前手術、放射線療法、または他の抗悪性腫瘍剤の影響から回復した患者
- ・ 18歳以上の患者
- ・ インフォームドコンセントを理解し、同意取得が可能な患者(または法定代理人がいる)

本邦では、LVは膵癌に対しては適応外である。オニバイド単独群は本邦未承認の用法・用量である。

海外第Ⅲ相試験の安全性

副作用は、オニバイド+5-FU/LV群で117例中107例(91.5%)、5-FU/LV群で134例中93例(69.4%)に認められた。主な副作用は、オニバイド+5-FU/LV群では下痢55例(47.0%)、悪心53例(45.3%)、嘔吐50例(42.7%)、5-FU/LV群では悪心35例(26.1%)、嘔吐、疲労が各22例(16.4%)であった。

重篤な副作用は、オニバイド+5-FU/LV群では27例(23.1%)、5-FU/LV群では12例(9.0%)に認められ、主な内訳は、オニバイド+5-FU/LV群で嘔吐9件、下痢6件、悪心4件であった。5-FU/LV群では、貧血、腹痛、下痢、悪心、急性膵炎、口内炎、倦怠感、非心臓性胸痛、菌血症、大腸菌性菌血症、下気道感染、クレブシエラ性敗血症、シュードモナス性敗血症、過量投与、脱水、低ナトリウム血症、脳血管発作、深部静脈血栓症が各1件認められた。

副作用による死亡は、オニバイド+5-FU/LV群で1例(0.85%)に認められ、敗血症性ショック1件であった。なお、5-FU/LV群では副作用による死亡は認められなかった。

試験薬の投与中止に至った副作用は、オニバイド+5-FU/LV群で4例(3.4%)、5-FU/LV群で2例(1.5%)に認められた。内訳は、オニバイド+5-FU/LV群では、下痢、嘔吐が各2件、腹痛、食欲減退、脱水、顆粒球減少症、白血球減少症、好中球減少症、敗血症性ショックが各1件、5-FU/LV群では、重感、構語障害、非心臓性胸痛が各1件であった。

● 副作用一覧(いずれかの投与群で発現割合が10%以上)(安全性解析対象集団)

	オニバイド+5-FU/LV群 (n=117) n(%)	5-FU/LV群 (n=134) n(%)	オニバイド単独群 (n=147) n(%)
副作用が発現した患者例数	107(91.5)	93(69.4)	128(87.1)
下痢	55(47.0)	20(14.9)	91(61.9)
悪心	53(45.3)	35(26.1)	69(46.9)
嘔吐	50(42.7)	22(16.4)	63(42.9)
疲労	36(30.8)	22(16.4)	40(27.2)
食欲減退	32(27.4)	16(11.9)	44(29.9)
好中球減少症	25(21.4)	3(2.2)	22(15.0)
貧血	20(17.1)	12(9.0)	27(18.4)
無力症	18(15.4)	5(3.7)	20(13.6)
白血球数減少	17(14.5)	2(1.5)	10(6.8)
好中球数減少	16(13.7)	1(0.7)	15(10.2)
脱毛症	14(12.0)	6(4.5)	30(20.4)
体重減少	14(12.0)	3(2.2)	12(8.2)
口内炎	14(12.0)	6(4.5)	4(2.7)
腹痛	7(6.0)	5(3.7)	17(11.6)

MedDRA version 14.1にて基本語(PT)に基づき記載
GradelはCTCAE ver. 4.0で評価

参考：海外第Ⅲ相試験(NAPOLI-1試験)におけるUGT1A1遺伝子多型と有害事象発現率

海外第Ⅲ相試験(NAPOLI-1試験)では、UGT1A1*28 7/7の遺伝子多型を有する患者は、オニバイド+5-FU/LV群及びオニバイド単独群とも各群7例であった。

UGT1A1*28のホモ接合体を有する患者において、Grade3又は4の好中球減少は、オニバイド+5-FU/LV群の28.6%(2/7例)の患者に認められたが、オニバイド単独群では認められなかった。UGT1A1*28のホモ接合体を有しない患者では、Grade3又は4の好中球減少は、オニバイド+5-FU/LV群では13.6%(15/110例)、オニバイド単独群では5.7%(8/140例)認められた。

Grade3又は4の下痢は、UGT1A1*28のホモ接合体を有する患者において、オニバイド+5-FU/LV群の14.3%(1/7例)、UGT1A1*28のホモ接合体を有しない患者のうちオニバイド+5-FU/LV群では12.7%(14/110例)に認められた。

UGT1A1遺伝子多型とGrade3以上の好中球減少及び下痢の発現率(オニバイド+5-FU/LV群^{注)})

	UGT1A1*28遺伝子多型の種類	Grade3以上の 好中球減少	Grade3以上の 下痢
海外第Ⅲ相 試験	UGT1A1*28のホモ接合体を有しない患者	15/110例 (13.6%)	14/110例 (12.7%)
	UGT1A1*28のホモ接合体を有する患者	2/7例 (28.6%)	1/7例 (14.3%)

注)承認の範囲内の投与群のみに限定し、一部改変した。

UGT1A1*28がホモ接合体である患者では、第1サイクルでのオニバイドの開始用量をイリノテカンとして50mg/m²に減量して点滴静注した。初回投与後にオニバイドに関連する毒性が認められなかった場合には、第2サイクル以降、70mg/m²まで増量可能とした。

用法・用量

フルオロウラシル及びレボホリナートとの併用において、通常、成人にはイリノテカンとして1回70mg/m²(体表面積)を90分かけて2週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法・用量に関連する注意(抜粋)

7.1 本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

本邦では、LVは膀胱癌に対しては適応外である。オニバイド単独群は本邦未承認の用法・用量である。

避妊期間に関する情報

- ・妊娠する可能性のある女性患者
オニバイド投与中及び投与終了後7ヵ月間¹¹⁾は適切な方法で避妊をするよう指導をお願いします。
- ・パートナーが妊娠する可能性のある男性患者
オニバイド投与中及び投与終了後4ヵ月間¹¹⁾は適切な方法で避妊をするよう指導をお願いします。

11)オニバイド欧州製品概要(2024年11月改訂版)

有害事象共通用語規準 v4.0日本語訳JCOG版
(CTCAE v4.0-JCOG)

	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
好中球数減少	<LLN-1,500/mm ³ ; <LLN-1.5×10e9/L	<1,500-1,000/mm ³ ; <1.5-1.0×10e9/L	<1,000-500/mm ³ ; <1.0-0.5×10e9/L	<500/mm ³ ; <0.5×10e9/L	—
発熱性好中球減少症	—	—	ANC<1,000/mm ³ で、かつ、1回でも38.3℃を超える、または1時間を超えて持続する38℃以上の発熱	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡
血小板数減少	<LLN-75,000/mm ³ ; <LLN-75.0×10e9/L	<75,000-50,000/mm ³ ; <75.0-50.0×10e9/L	<50,000-25,000/mm ³ ; <50.0-25.0×10e9/L	<25,000/mm ³ ; <25.0×10e9/L	—
白血球減少	<LLN-3,000/mm ³ ; <LLN-3.0×10e9/L	<3,000-2,000/mm ³ ; <3.0-2.0×10e9/L	<2,000-1,000/mm ³ ; <2.0-1.0×10e9/L	<1,000/mm ³ ; <1.0×10e9/L	—
下痢	ベースラインと比べて<4回/日の排便回数増加; ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が軽度増加	ベースラインと比べて4-6回/日の排便回数増加; ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が中等度増加	ベースラインと比べて7回以上/日の排便回数増加; 便失禁;入院を要する; ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が高度増加; 身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡
悪心	摂食習慣に影響のない食欲低下	顕著な体重減少、脱水または栄養失調を伴わない経口摂取量の減少	カロリーや水分の経口摂取が不十分; 経管栄養/TPN/入院を要する	—	—
嘔吐	24時間に1-2エピソードの嘔吐(5分以上間隔が開いたものをそれぞれ1エピソードとする)	24時間に3-5エピソードの嘔吐(5分以上間隔が開いたものをそれぞれ1エピソードとする)	24時間に6エピソード以上の嘔吐(5分以上間隔が開いたものをそれぞれ1エピソードとする); TPNまたは入院を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡
注入に伴う反応	軽度で一過性の反応; 点滴の中断を要さない; 治療を要さない	治療または点滴の中断が必要。 ただし症状に対する治療(例:抗ヒスタミン薬、NSAIDs、麻薬性薬剤、静脈内輸液)には速やかに反応する; ≤24時間の予防的投薬を要する	遷延(例:症状に対する治療および/または短時間の点滴中止に対して速やかに反応しない); 一度改善しても再発する; 続発症により入院を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡

Q&A

Q1 オニバイドは、ゲムシタビン以外の前治療を行った患者さんに投与できますか？

A1 本剤の効能・効果は「がん化学療法後に増悪した治療切除不能な膀胱癌」であり、前治療の種類に関する規定はありませんが、有効性及び安全性を検討した国内第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験では、ゲムシタビンを含む前治療が行われた患者さんが組み入れられました。
電子化された添付文書の「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行ってください。

Q2 オニバイドの投与にあたり、UGT1A1の遺伝子多型について、検査は必ず必要ですか？

A2 イリノテカンの代謝に影響を及ぼすUGT1A1遺伝子多型を有する患者さんに対しては本剤の減量規定が設けられております。適正に本剤による治療を受けていただくためにも、事前の検査をお願いいたします。既に確認されている場合は、新たに検査する必要はありません。

Q3 オニバイドと併用薬剤は同時投与できますか？

A3 本剤の臨床試験では、イリノテカンとして1回70mg/m²を90分かけて静脈内投与し、その直後にレボホリナートカルシウム200mg/m²を2時間かけて静脈内投与、その後フルオロウラシル2,400mg/m²を46時間かけて静脈内投与していました。このため、本剤とレボホリナート、フルオロウラシルを同時投与した場合の有効性及び安全性は確認できておりません。

Q4 オニバイド投与時にインラインフィルターは使用できますか？

A4 国内で流通している主なインラインフィルターと本剤との適合性について、9製品について調査を実施したところ、3製品のインラインフィルターで目詰まりが認められました。この調査結果を受け、本邦ではインラインフィルターの使用をお控えいただくことを推奨しています。
詳細につきましては、本剤の製品サイト(<https://onivyde.jp/>)にて「調製方法」をクリックしていただき、案内文書「オニバイド®点滴静注43mgの点滴投与時におけるインラインフィルターとの適合性について」ならびに「社内資料『フィルター適合性試験(試験番号：SV1489-P06)』」をご参照ください。

Q5 オニバイドの投与中に遮光は必要ですか？

A5 本剤の点滴時間中に遮光の必要はありません。

Q6 オニバイドの投与後に血液毒性や下痢以外のGrade2の副作用が発現しましたが、投与の延期や減量をする必要はありますか？

A6 各施設でのご判断をお願いいたします。

参考：海外第Ⅲ相試験ならびに国内第Ⅱ相試験では、血液毒性や下痢以外のGrade1、2の副作用が発生した際の投与スケジュールならびに用量の調整を必要としていませんでした。

引用文献

治療の流れ

オニバイドについて

投与に際しての
注意事項

投与方法

投与スケジュール
ならびに投与量の調整

注意を要する
副作用とその対策

参考

引用文献

- 1) Drummond DC, et al. Cancer Res. 2006; 66(6): 3271-3277
- 2) Kalra AV, et al. Cancer Res. 2014; 74(23): 7003-7013
- 3) Kawato Y, et al. Cancer Res. 1991; 51(16): 4187-4191
- 4) 社内資料：各種 *in vitro* 培養細胞でのBAX2398取り込み後のマクロファージ様細胞からのイリノテカン放出 (MM-398-NC-N-Ph-025試験)
- 5) 日本臨床腫瘍学会 編、「発熱性好中球減少症(FN)診療ガイドライン 改訂第2版」南江堂、2017
- 6) 金澤寛. 日内会誌. 2007; 96(6): 1156-1162
- 7) 日本呼吸器学会薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第2版作成委員会 編、「薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版 2018」メディカルレビュー社、p.48、2018
- 8) 社内資料：国内第Ⅱ相臨床試験(331501試験)(承認時評価資料)
- 9) 社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験(NAPOLI-1試験)(承認時評価資料)
- 10) Wang-Gillam A, et al. Lancet. 2016; 387(10018): 545-557(承認時評価資料)
- 11) オニバイド欧州製品概要(2024年11月改訂版)

監修 オニバイド®適正使用委員会

MEMO

Handwriting practice lines consisting of 24 horizontal green lines.

MEMO

[illegible]



A series of horizontal green lines spanning the width of the page, providing a template for writing or drawing.

抗悪性腫瘍剤

オニバイド®

【劇薬】 【処方箋医薬品^①】 注）注意 - 医師等の処方箋により使用すること
イリノテカン塩酸塩水和物 リポソーム製剤
一般名/イリノテカン塩酸塩水和物

薬価基準収載
点滴静注
43mg
onivyde®
I.V. Infusion

日本標準商品分類番号	87424
承認番号	30200AMX00427000
薬価基準収載年月	2020年5月
販売開始年月	2020年6月

貯法：2～8℃で保存（凍結を避けること）
有効期間：36ヵ月

7. 用法・用量に関連する注意

- 7.1 本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。
7.2 UGT1A1*6若しくはUGT1A1*28のホモ接合体を有する患者、又はUGT1A1*6及びUGT1A1*28のヘテロ接合体を有する患者では、イリノテカンとして1回50mg/m²を開始用量とする。なお、忍容性が認められる場合には、イリノテカンとして1回70mg/m²に増量することができる。[9.1.2 参照]
7.3 本剤投与により副作用が発現した場合には、下記の基準を参考に、本剤及びフルオロウラシルの減量等を考慮すること。[8.2、11.1.1、11.1.2 参照]

投与可能条件

投与予定日に確認し、当該条件を満たす状態へ回復するまで投与を延期する。

種類	程度 ^{①)}
好中球数	1,500/mm ³ 以上
発熱性好中球減少症	好中球数1,500/mm ³ 以上かつ感染症から回復していること
血小板数	100,000/mm ³ 以上
下痢	Grade1又はベースライン
その他の副作用 ^{②)}	Grade1又はベースライン

注1) GradeはCTCAE version 4.0に準じる。

注2) 無力症及びGrade3の食欲減退を除く。

投与再開時の減量基準

前回の投与後に以下のいずれかの程度に該当する副作用が発現した場合は、該当することに、以下の減量方法に従って減量する（「減量時の投与量」を参考にすること）。

副作用	程度 ^{注1)}	減量方法 ^{注2)}
好中球減少	Grade3以上又は発熱性好中球減少症	本剤及びフルオロウラシルを1段階減量する
白血球減少	Grade3以上	
血小板減少		
下痢	Grade3以上 ^{注3)}	本剤を1段階減量する
悪心／嘔吐		
その他 ^{注4)}		

注1) GradeはCTCAE version 4.0に準じる。

注2) レボホリナートは減量しないことが望ましい。

注3) 適切な制吐療法にもかかわらず発現した場合。

注4) 無力症及び食欲減退を除く。

減量時の投与量

	本剤 (イリノテカンとして)		フルオロウラシル
	70mg/m ²	50mg/m ²	
開始用量	70mg/m ²	50mg/m ²	2,400mg/m ²
1段階減量	50mg/m ²	43mg/m ²	1,800mg/m ²
2段階減量	43mg/m ²	35mg/m ²	1,350mg/m ²
3段階減量	中止	中止	中止

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤はイリノテカン塩酸塩水和物をリポソームに封入した製剤であることから、本剤の有効性、安全性、薬物動態等は従来のイリノテカン塩酸塩水和物製剤と異なる。本剤を従来のイリノテカン塩酸塩水和物製剤の代替として使用しないこと。また、本剤を従来のイリノテカン塩酸塩水和物製剤と同様の用法・用量で投与しないこと。[1.1 参照]
8.2 骨髄機能抑制、重度の下痢等の重篤な副作用があらわれることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。投与後2週間は特に頻回に末梢血液検査を行うなど、極めて注意深く観察すること。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遅延することがあるので、投与は慎重に行うこと。[1.3、7.3、11.1.1、11.1.2 参照]
8.3 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認、及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。[11.1.9 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 グルクロン酸抱合異常のある患者

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

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

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

9.2 腎機能障害患者

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

9.3 肝機能障害患者

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

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 性腺に対する影響を考慮すること。[15.2.1 参照]

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

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

9.5 妊婦

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

3. 組成・性状

3.1 組成

成分		含量
有効成分 (1バイアル/ 10mL中)	イリノテカン塩酸塩水和物	50mg (イリノテカンとして43mg)
添加剤 (1バイアル/ 10mL中)	1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン	68.1mg
	コレステロール	22.2mg
	N-(カルボニル-メトキシポリエチレングリコール-2000)-1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミンナトリウム塩	1.2mg
	4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸	40.5mg
	Sucrose octasulfate	9mg
	等張化剤 pH調節剤	

3.2 製剤の性状

本剤は白色～微黄色の不透明で等張なPEG修飾のリポソーム懸濁液である。pH及び浸透圧比は次のとおりである。

pH	6.8～7.6
浸透圧比	約1（生理食塩水に対する比）

4. 効能・効果

がん化学療法後に増悪した治療切除不能な肺癌

5. 効能・効果に関連する注意

- 5.1 臨床試験に組み入れられた患者の病期、前治療歴、UGT1A1^{③)}遺伝子多型等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
注）イリノテカンの活性代謝物（SN-38）の主な代謝酵素。
5.2 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
5.3 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法・用量

フルオロウラシル及びレボホリナートとの併用において、通常、成人にはイリノテカンとして1回70mg/m²（体表面積）を90分かけて2週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

- 9.6 授乳婦
授乳しないことが望ましい。イリノテカン塩酸塩水和物の動物実験(ラット)で乳汁移行が報告されている。
- 9.7 小児等
小児を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

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

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

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

10.2 併用注意(併用に注意すること)

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄機能抑制

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

11.1.2 下痢(49.7%)

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

- ・早発型：本剤投与中あるいは投与直後に発現する。コリン作動性と考えられ、高度である場合もあるが多くは一過性であり、副交感神経遮断剤の投与により緩和することがある。
- ・遅発型：本剤投与後24時間以降に発現する。主に本剤の活性代謝物(SN-38)による腸管粘膜傷害に基づくものと考えられ、持続することがある。

11.1.3 感染症(10.4%)

敗血症(1.8%)、肺炎(0.6%)等の感染症があらわれることがある。

11.1.4 肝機能障害(11.0%)、黄疸(頻度不明)

11.1.5 Infusion reaction(4.9%)

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

11.1.6 血栓塞栓症(1.2%)

11.1.7 腸炎(1.2%)、腸閉塞(0.6%)、消化管出血(頻度不明)

11.1.8 播種性血管内凝固(頻度不明)

11.1.9 間質性肺疾患(頻度不明)

[8.3 参照]

11.1.10 急性腎障害(1.8%)

11.1.11 心筋梗塞・狭心症(頻度不明)

11.1.12 心室性期外収縮(頻度不明)

11.2 その他の副作用

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は細胞毒性を有するため、取り扱い際には手袋、ゴーグル及び防護服を着用することが望ましい。薬液が皮膚に付着した場合は直ちに石鹸及び流水でよく洗い流すこと。薬液が粘膜に付着した場合は、流水でよく洗い流すこと。

14.1.2 無菌的にバイアルから本剤の必要量を採取し、500mLの生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で希釈し、穏やかに反転させて混和する。

14.1.3 本剤は、混和後速やかに投与すること。やむをえず保存する場合は、遮光した上で、室温で保存する場合には6時間以内、2～8℃(凍結させないこと)で保存する場合には24時間以内に投与すること。また、未使用残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

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

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 イヌを用いた反復投与毒性試験において、雌雄生殖器官の萎縮が認められている。[9.4.1 参照]

15.2.2 イリノテカン塩酸塩水和物は、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウス骨髄細胞を用いた小核試験において、遺伝毒性が報告されている。[9.4.3 参照]

20. 取扱い上の注意

凍結しないこと。外箱開封後は遮光して保存すること。

22. 包装

10mL 1バイアル

●詳細につきましては製品の電子化された添付文書をご参照ください。

●電子化された添付文書の改訂にご留意ください。

製造販売元(文獻請求先及び問い合わせ先)

日本セルヴィエ株式会社

〒113-0033 東京都文京区本郷1-28-34 本郷MKビル

TEL 0120-841-002

月～金 9：00-17：00(祝祭日、弊社休業日を除く)

https://nihonservier.co.jp



製造販売元(文献請求先及び問い合わせ先)

日本セルヴィエ株式会社

〒113-0033 東京都文京区本郷1-28-34 本郷MKビル
TEL 0120-841-002

月～金 9:00-17:00(祝祭日、弊社休業日を除く)
<https://nihonservier.co.jp>

オニバイド製品サイト

<https://onivyde.jp/>

