

# オニバイド<sup>®</sup>点滴静注 43mg に係る医薬品リスク管理計画書

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

日本セルヴィエ株式会社

## オニバイド®点滴静注 43mg に係る医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	オニバイド®点滴静注 43mg	有効成分	イリノテカン塩酸塩水和物
製造販売業者	日本セルヴィエ株式会社	薬効分類	424
提出年月	令和2年4月		

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
<a href="#">骨髄抑制</a>	3	<a href="#">腸管穿孔</a>	13	<a href="#">不足情報</a>	15
<a href="#">重度の下痢</a>	4	<a href="#">胚・胎児毒性</a>	13		
<a href="#">感染症</a>	5	<a href="#">肝機能障害患者での使用</a>	14		
<a href="#">肝機能障害</a>	6				
<a href="#">infusion reaction</a>	6				
<a href="#">血栓塞栓症</a>	7				
<a href="#">腸閉塞・腸炎・消化管出血</a>	8				
<a href="#">播種性血管内凝固</a>	9				
<a href="#">間質性肺疾患</a>	10				
<a href="#">急性腎障害</a>	10				
<a href="#">心筋梗塞・狭心症</a>	11				
<a href="#">心室性期外収縮</a>	12				
1.2. 有効性に関する検討事項					
<a href="#">該当なし</a>					16頁

## ↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	頁
<a href="#">通常の医薬品安全性監視活動</a>	17
追加の医薬品安全性監視活動	
<a href="#">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膀胱癌）</a>	17
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
<a href="#">該当なし</a>	19

## ↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要	頁
<a href="#">通常のリスク最小化活動</a>	20
追加のリスク最小化活動	
<a href="#">医療従事者向け資材の作成と提供</a>	20

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

# 医薬品リスク管理計画書

令和2年4月30日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所： 東京都文京区本郷一丁目28番34号

氏名： 日本セルヴィエ株式会社

代表取締役 エリック・デラージュ

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2020年3月25日	薬効分類	424
再審査期間	4年	承認番号	30200AMX00427000
国際誕生日	2015年10月22日		
販売名	オニバイド®点滴静注 43mg		
有効成分	イリノテカン塩酸塩水和物		
含量及び剤形	1バイアル（10 mL）中にイリノテカン 43mg を含有する白色～微黄色の不透明で等張なりポソーム懸濁液		
用法及び用量	フルオロウラシル及びレボホリナートとの併用において、通常、成人にはイリノテカンとして1回 70mg/m <sup>2</sup> （体表面積）を90分かけて2週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。		
効能又は効果	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			

変更の履歴
前回提出日： 該当なし
変更内容の概要： 該当なし
変更理由： 該当なし

## 1. 医薬品リスク管理計画の概要

### 1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
骨髄抑制	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>&lt;白血球減少&gt; ゲムシタピンをベースとした前治療後に増悪又は再発した日本人転移性膵癌患者を対象とした国内第II相試験（331501試験）では、治験薬との因果関係が否定できない白血球減少（全グレード）が、本剤+5-フルオロウラシル/レボホリナート（5-FU/I-LV）群：63.0%（29/46例）、5-FU/I-LV群：7.9%（3/38例）に認められた。グレード3以上の白血球減少は、本剤+5-FU/I-LV群：19.6%（9/46例）、5-FU/I-LV群：0.0%（0/38例）に認められた。</p> <p>また、国内第II相試験同様の患者を対象とした海外第III相試験（NAPOLI-1試験）では、治験薬との因果関係が否定できない白血球減少（全グレード）が、本剤+5-フルオロウラシル/ロイコボリン（5-FU/LV）群：23.9%（28/117例）、5-FU/LV群：2.2%（3/134例）に認められた。グレード3以上の白血球減少は、本剤+5-FU/LV群：8.5%（10/117例）、5-FU/LV群：0.0%（0/134例）に認められた。</p> <p>&lt;好中球減少&gt; 331501試験では、治験薬との因果関係が否定できない好中球減少（全グレード）が、本剤+5-FU/I-LV群：71.7%（33/46例）、5-FU/I-LV群：7.9%（3/38例）に認められた。グレード3以上の好中球減少は、本剤+5-FU/I-LV群：43.5%（20/46例）、5-FU/I-LV群：2.6%（1/38例）に認められた。</p> <p>また、NAPOLI-1試験では、治験薬との因果関係が否定できない好中球減少（全グレード）が、本剤+5-FU/LV群：34.2%（40/117例）、5-FU/LV群：3.0%（4/134例）に認められた。グレード3以上の好中球減少は、本剤+5-FU/LV群：21.4%（25/117例）、5-FU/LV群：0.0%（0/134例）に認められた。</p> <p>&lt;血小板減少&gt; 331501試験では、治験薬との因果関係が否定できない血小板減少（全グレード）は本剤+5-FU/I-LV群：8.7%（4/46例）、5-FU/I-LV群：10.5%（4/38例）に認められた。グレード3以上の血小板減少は、本剤+5-FU/I-LV群及び5-FU/I-LV群ともに認められなかった。</p> <p>また、NAPOLI-1試験では、治験薬との因果関係が否定できない血小板減少が、本剤+5-FU/LV群では9.4%（11/117例）、5-FU/LV群では4.5%（6/134例）に認められた。グレード3以上の血小板減少は、本剤+5-FU/LV群及びFU/LV群ともに認められなかった。</p> <p>&lt;貧血&gt; 331501試験では、治験薬との因果関係が否定できない貧血（全グレード）が、本剤+5-FU/I-LV群：19.6%（9/46例）、5-FU/I-LV群：2.6%（1/38例）に認められた。グレード3以上の貧血は、本剤+5-FU/I-LV群：4.3%（2/46例）、5-FU/I-LV群：2.6%（1/38例）に認められた。</p> <p>また、NAPOLI-1試験では、治験薬との因果関係が否定できない貧血（全グレード）が、本剤+5-FU/LV群：17.1%（20/117例）、5-FU/LV群：9.0%（12/134例）に認めら</p>

	<p>れた。グレード3以上の貧血は、本剤+5-FU/LV群：9.4%（11/117例）、5-FU/LV群：6.7%（9/134例）に認められた。</p> <p>全体的な傾向として、対照群に比べ本剤投与群で発現割合が高かったことから、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>• 追加の医薬品安全性監視活動 一般使用成績調査</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b> 製造販売後における骨髄抑制の発現割合及び発現状況に関する情報を収集するため選択した。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p>
	<p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動 添付文書の「警告」、「禁忌」、「用法・用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に記載し、注意を喚起する。 患者向医薬品ガイドによる情報提供を行う。</li> <li>• 追加のリスク最小化活動 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b> 臨床試験で得られた骨髄抑制の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、本剤の適正使用に対する理解と注意喚起を促すため選択した。</p> <p><b>重度の下痢</b></p> <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>331501試験では、治験薬との因果関係が否定できない下痢（全グレード）が、本剤+5-FU/I-LV群：56.5%（26/46例）、5-FU/I-LV群：5.3%（2/38例）に認められた。グレード3以上の下痢は、本剤+5-FU/I-LV群：17.4%（8/46例）、5-FU/I-LV群：2.6%（1/38例）に認められた。</p> <p>また、NAPOLI-1試験では、治験薬との因果関係が否定できない下痢（全グレード）が、本剤+5-FU/LV群：47.0%（55/117例）、5-FU/LV群：15.7%（21/134例）に認められた。グレード3以上の下痢は、本剤+5-FU/LV群：12.8%（15/117例）、5-FU/LV群：4.5%（6/134例）に認められた。</p> <p>対照群に比べ本剤投与群で発現割合が高かったことから、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>• 追加の医薬品安全性監視活動 一般使用成績調査</li> </ul>

	<p><b>【選択理由】</b> 製造販売後における重度の下痢の発現割合及び発現状況に関する情報を収集するため選択した。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動 添付文書の「警告」、「禁忌」、「用法・用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に記載し、注意を喚起する。 患者向医薬品ガイドによる情報提供を行う。</li> <li>• 追加のリスク最小化活動として以下を実施する。 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b> 臨床試験で得られた下痢の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に伝達することにより、本剤の適正使用に対する理解と注意喚起を促すため選択した。</p>
<p>感染症</p>	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>331501試験では、治験薬との因果関係が否定できない感染症（全グレード）が、本剤+5-FU//LV群：10.9%（5/46例）、5-FU//LV群：2.6%（1/38例）に認められた。グレード3以上の感染症は、本剤+5-FU//LV群：4.3%（2/46例）に認められ、5-FU//LV群では認められなかった。</p> <p>また、NAPOLI-1試験では、治験薬との因果関係が否定できない感染症（全グレード）が、本剤+5-FU/LV群：10.3%（12/117例）、5-FU/LV群：4.5%（6/134例）に認められた。グレード3以上の感染症は、本剤+5-FU/LV群：5.1%（6/117例）、5-FU/LV群では認められなかった。</p> <p>対照群に比べ本剤投与群で発現割合が高かったことから、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常 of 医薬品安全性監視活動</li> <li>• 追加 of 医薬品安全性監視活動 一般使用成績調査</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b> 製造販売後における感染症の発現割合及び発現状況に関する情報を収集するため選択した。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動 添付文書の「禁忌」、「用法・用量に関連する注意」及び「重大な副作用」の項に記載し、注意を喚起する。 患者向医薬品ガイドによる情報提供を行う。</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>追加のリスク最小化活動 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b> 臨床試験で得られた感染症の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、本剤の適正使用に対する理解と注意喚起を促すため選択した。</p>
<b>肝機能障害</b>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>331501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（全グレード）が、本剤+5-FU/l-LV群：4.3%（2/46例）に認められ、5-FU/l-LV群では認められなかった。グレード3以上の肝機能障害は、本剤+5-FU/l-LV群：4.3%（2/46例）に認められ、5-FU/l-LV群では認められなかった。</p> <p>また、NAPOLI-1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（全グレード）が、本剤+5-FU/LV群：11.1%（13/117例）、5-FU/LV群では認められなかった。グレード3以上の肝機能障害は、本剤+5-FU/LV群：2.6%（3/117例）、5-FU/LV群では認められなかった。</p> <p>臨床試験においては対照群に比べ本剤投与群で発現割合が高かったこと、海外の製造販売後（国際誕生日から直近のデータロックポイントである2019年10月22日までの期間、以下同様）に報告された肝機能障害は16例で15例が重篤であったことから、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>追加の医薬品安全性監視活動 一般使用成績調査</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b> 製造販売後における肝機能障害の発現割合及び発現状況に関する情報を収集するため選択した。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>通常のリスク最小化活動 添付文書の「禁忌」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重大な副作用」の項に記載し、注意を喚起する。 患者向医薬品ガイドによる情報提供を行う。</li> <li>追加のリスク最小化活動 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b> 臨床試験で得られた肝機能障害の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、本剤の適正使用に対する理解と注意喚起を促すため選択した。</p>
<b>infusion reaction</b>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p>

	<p>NAPOLI-1 試験では、治験薬との因果関係が否定できない infusion reaction（全グレード）が、本剤+5-FU/LV 群：3.4%（4/117 例）、5-FU/LV 群：1.5%（2/134 例）に認められた。グレード3以上の infusion reaction は認められなかった。</p> <p>対照群に比べ本剤投与群で発現割合が高かったこと、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%が重篤であったこと、非リポソーム製剤において既知のリスクであることから、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>なお、331501 試験では、治験薬との因果関係が否定できない infusion reaction の発現は認められなかった。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>• 追加の医薬品安全性監視活動 一般使用成績調査</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後における infusion reaction の発現割合及び発現状況に関する情報を収集するため選択した。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動 添付文書の「重大な副作用」の項に記載し、注意を喚起する。 患者向医薬品ガイドによる情報提供を行う。</li> <li>• 追加のリスク最小化活動 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>臨床試験で得られた infusion reaction の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、本剤の適正使用に対する理解と注意喚起を促すため選択した。</p>
<p><b>血栓塞栓症</b></p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>NAPOLI-1 試験では治験薬との因果関係が否定できない血栓塞栓症（全グレード）は、本剤+5-FU/LV 群で1.7%（2/117 例）で認められ、5-FU/LV 群では認められなかった。グレード3以上の血栓塞栓症は、本剤単独群において0.7%（1/147 例）認められ、本剤+5-FU/LV 群及び5-FU/LV 群では認められなかった。</p> <p>NAPOLI-1 試験の本剤+5-FU/LV 群において発現が認められたこと、海外の製造販売後に報告された血栓塞栓症は18例で全例が重篤であったこと、非リポソーム製剤において既知のリスクであることから、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>なお、331501 試験では、治験薬との因果関係を問わず血栓塞栓症の発現は認められなかった。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>追加の医薬品安全性監視活動 一般使用成績調査</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b> 製造販売後における血栓塞栓症の発現割合及び発現状況に関する情報を収集するため選択した。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>通常のリスク最小化活動 添付文書の「重大な副作用」の項に記載し、注意を喚起する。 患者向医薬品ガイドによる情報提供を行う。</li> <li>追加のリスク最小化活動 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b> 臨床試験で得られた血栓塞栓症の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、本剤の適正使用に対する理解と注意喚起を促すため選択した。</p>
	<p>腸閉塞・腸炎・消化管出血</p> <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>&lt;腸閉塞&gt; NAPOLI-1 試験では、治験薬との因果関係が否定できない腸閉塞（全グレード）が、本剤+5-FU/LV 群：0.9%（1/117例）、5-FU/LV 群では認められなかった。グレード3以上の腸閉塞は認められなかった。</p> <p>&lt;腸炎&gt; NAPOLI-1 試験では、治験薬との因果関係が否定できない腸炎（全グレード）が、本剤+5-FU/LV 群：0.9%（1/117例）、5-FU/LV 群では認められなかった。グレード3以上の腸炎は認められなかった。</p> <p>&lt;消化管出血&gt; 海外の製造販売後において、本剤との因果関係が否定できない消化管出血が認められている。 本剤はグルクロン酸抱合を受け胆汁排泄され腸肝循環を起こすことが知られており、腸閉塞に伴う腸管からの排泄遅延と再吸収による血中濃度上昇に伴う重篤な副作用発現の可能性がある。また、腸炎及び腸閉塞については NAPOLI-1 試験の本剤+5-FU/LV 群において発現が認められており、非リポソーム製剤において既知のリスクであること、消化管出血については、海外の製造販売後に6例が報告され全例が重篤であったこと、非リポソーム製剤において既知のリスクであることから、重要な特定されたリスクとした。 なお、331501 試験では、治験薬との因果関係が否定できない腸閉塞、腸炎及び消化管出血の発現は認められなかった。また、NAPOLI-1 試験では、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なかった。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>• 追加の医薬品安全性監視活動 一般使用成績調査</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b> 製造販売後における腸閉塞・腸炎・消化管出血の発現割合及び発現状況に関する情報を収集するため選択した。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p>
	<p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動 腸閉塞については添付文書の「禁忌」及び「重大な副作用」の項に、また腸炎及び消化管出血については「重大な副作用」の項に記載し、注意を喚起する。 患者向医薬品ガイドによる情報提供を行う。</li> <li>• 追加のリスク最小化活動 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> </ul>
	<p><b>【選択理由】</b> 臨床試験で得られた腸閉塞・腸炎・消化管出血の発現状況を医療従事者及び患者に提供し、本剤の適正使用に対する理解と注意喚起を促すため選択した。</p>
<p>播種性血管内凝固</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>NAPOLI-1 試験では、本剤単独群において本剤との因果関係が否定できない死亡が 1 例認められた。 臨床試験において死亡例が 1 例認められていること、ま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 例で重篤であったこと、非リポソーム製剤において既知のリスクであることから、重要な特定されたリスクとした。 なお、331501 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なかった。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p>
	<p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>• 追加の医薬品安全性監視活動 一般使用成績調査</li> </ul>
	<p><b>【選択理由】</b> 製造販売後における播種性血管内凝固の発現割合及び発現状況に関する情報を収集するため選択した。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p>
	<p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動 添付文書の「重大な副作用」の項に記載し、注意を喚起する。 患者向医薬品ガイドによる情報提供を行う。</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>追加のリスク最小化活動 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b> 播種性血管内凝固に関する情報を医療従事者及び患者に伝達することにより、本剤の適正使用に対する理解と注意喚起を促すため選択した。</p>
間質性肺疾患	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>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例で全例が重篤であったこと、非リポソーム製剤において既知のリスクであることから、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>なお、331501 試験及び NAPOLI-1 試験では、治験薬との因果関係を問わず間質性肺疾患の発現は認められなかった。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>追加の医薬品安全性監視活動 一般使用成績調査</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b> 製造販売後における間質性肺疾患の発現割合及び発現状況に関する情報を収集するため選択した。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>通常のリスク最小化活動 添付文書の「禁忌」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に記載し、注意を喚起する。 患者向医薬品ガイドによる情報提供を行う。</li> <li>追加のリスク最小化活動 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b> 間質性肺疾患に関する情報を医療従事者及び患者に伝達することにより、本剤の適正使用に対する理解と注意喚起を促すため選択した。</p>
急性腎障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>海外の製造販売後に報告された急性腎障害は9例で全例が重篤であったこと、非リポソーム製剤において既知のリスクであることから、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>なお、331501 試験及び NAPOLI-1 試験では、治験薬との因果関係を否定できない急性腎障害の発現は認められなかった。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>• 追加の医薬品安全性監視活動 一般使用成績調査</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b> 製造販売後における急性腎障害の発現割合及び発現状況に関する情報を収集するため選択した。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動 添付文書の「重大な副作用」の項に記載し、注意を喚起する。 患者向医薬品ガイドによる情報提供を行う。</li> <li>• 追加のリスク最小化活動 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b> 急性腎障害に関する情報を医療従事者及び患者に伝達することにより、本剤の適正使用に対する理解と注意喚起を促すため選択した。</p>
	<p>心筋梗塞・狭心症</p>
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>海外の製造販売後に報告された心筋梗塞は1例で重篤であったこと、非リポソーム製剤において既知のリスクであることから、重要な特定されたリスクとした。 なお、331501 試験及び NAPOLI-1 試験では、治験薬との因果関係を否定できない心筋梗塞・狭心症の発現は認められなかった。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>• 追加の医薬品安全性監視活動 一般使用成績調査</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b> 製造販売後における心筋梗塞・狭心症の発現割合及び発現状況に関する情報を収集するため選択した。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動 添付文書の「重大な副作用」の項に記載し、注意を喚起する。 患者向医薬品ガイドによる情報提供を行う。</li> <li>• 追加のリスク最小化活動 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b> 心筋梗塞・狭心症に関する情報を医療従事者及び患者に伝達することにより、本剤</p>

	の適正使用に対する理解と注意喚起を促すため選択した。
心室性期外収縮	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>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例報告されたこと、非リポソーム製剤において既知のリスクであることから、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>なお、331501試験及びNAPOLI-1試験では、治験薬との因果関係を否定できない心室性期外収縮の発現は認められなかった。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>• 追加の医薬品安全性監視活動 一般使用成績調査</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後における心室性期外収縮の発現割合及び発現状況に関する情報を収集するため選択した。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動 添付文書の「重大な副作用」の項に記載し、注意を喚起する。 患者向医薬品ガイドによる情報提供を行う。</li> <li>• 追加のリスク最小化活動 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>心室性期外収縮に関する情報を医療従事者及び患者に伝達することにより、本剤の適正使用に対する理解と注意喚起を促すため選択した。</p>

<b>重要な潜在的リスク</b>	
<b>腸管穿孔</b>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>非リポソーム製剤において、腸管麻痺・腸閉塞に引き続き腸管穿孔を併発後に死亡した症例が報告されており、既知のリスクとされていることから重要な潜在的リスクとした。</p> <p>なお、331501 試験、NAPOLI-1 試験及び海外の製造販売後では、治験薬との因果関係を否定できない腸管穿孔の発現は認められなかった。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>本事象の発現頻度は低いと考えられることから、製造販売後における腸管穿孔の発現状況に関する情報を通常の医薬品安全性監視活動により収集するため選択した。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常のリスク最小化活動は実施しない。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>本剤投与による腸管穿孔発現リスクについては明確でないことから、製造販売後の当該事象の集積状況に応じ、適切な安全確保措置をとることができるようにするため。</p>
<b>胚・胎児毒性</b>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>妊婦での本剤の使用に係る十分なデータはないものの、イリノテカン塩酸塩水和物の毒性試験では胚・胎児毒性が示されていることから、本剤を妊婦に投与した場合、胎児への危険性を生じるおそれがある。</p> <p>ラットを用いた代謝試験では<sup>14</sup>C-イリノテカンが容易に通過することが示されており、またウサギを用いた生殖発生毒性試験では、ヒトの推奨用量の約 1/2 の用量において胎児毒性が認められている。</p> <p>イリノテカン塩酸塩水和物の毒性試験成績に基づき、重要な潜在的リスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後における胚・胎児毒性に関する情報を収集するため選択した。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動 添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項に記載し、注意を喚起する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b> 胚・胎児毒性に関する情報を医療従事者及び患者に伝達することにより、本剤の適正使用に対する理解と注意喚起を促すため選択した。</p>
肝機能障害患者での使用	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤の臨床試験では、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）患者は除外されていた。</p> <p>本剤は主に肝臓で代謝され、肝機能障害を有する症例では、肝機能障害の程度に応じて本剤のクリアランスが低下し、活性代謝物（SN-38）の曝露量が増加することが推測される。</p> <p>本剤の薬物動態解析では、ベースライン時のビリルビン値が高いほど SN-38 濃度が高いことが示唆された。</p> <p>本剤の臨床試験において、ベースライン時の血清総ビリルビン値の中程度の上昇（1.0～2.0 mg/dL）がみられた患者では、ビリルビン値が 1.0 mg/dL 未満の患者と比べて、グレード 3 以上の好中球減少症の発現割合が高かった。</p> <p>非リポソーム製剤についても、肝機能障害を有する患者に対する投与は、肝機能障害の悪化及び副作用が強く発現するおそれがあり、慎重に投与することが求められることから、重要な潜在的リスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常 of 医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b> 製造販売後における肝機能障害患者での使用について、本剤を投与した際の好中球減少症及びその他の有害事象の発現状況に関する情報を収集するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動 添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項に記載し、注意を喚起する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b> 肝機能障害患者での使用に際しては、肝機能検査を実施して十分な観察を行うこと、異常が認められた場合は減量、休薬等の適切な処置を要することを医療従事者及び患者に伝達することにより、本剤の適正使用に対する理解と注意喚起を促すため選択した。</p>

重要な不足情報
---------

該当なし
------

**1.2 有効性に関する検討事項**  
該当なし

## 2. 医薬品安全性監視計画の概要

<b>通常の医薬品安全性監視活動</b>	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用・感染症の自発報告、文献・学会報告、外国措置報告及び製造販売後調査により報告される有害事象症例等の収集、分析並びに評価に基づく安全対策の検討及び実行	
<b>追加の医薬品安全性監視活動</b>	
<b>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）</b>	
<p><b>【安全性検討事項】</b> 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</p> <p><b>【目的】</b> 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、併せて問題点等を迅速に把握することを目的として実施する。</p> <p><b>【実施計画】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 症例登録予定期間：2020年6月1日～2022年12月31日（2年6カ月）</li> <li>● 実施予定期間：2020年6月1日～2023年12月31日（3年6カ月）</li> <li>● 目標症例数：300例（安全性解析対象症例として）</li> <li>● 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を対象とする。また、本調査への参加に同意した患者とする。</li> <li>● 実施方法：中央登録方式。</li> <li>● 観察期間：本剤の投与開始から最長1年間（52週間）を観察期間とする。</li> </ul> <p><b>【実施計画の根拠】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 目標症例数設定根拠： 331501試験において報告された「重要な特定されたリスク」に該当する副作用（治験薬との因果関係が否定できない事象）の発現割合は、発現が認められなかった血栓塞栓症、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・狭心症及び心室性期外収縮を除きいずれも1%以上であった。また、NAPOLI-1試験において報告された「重要な特定されたリスク」に該当する副作用（治験薬との因果関係が否定できない事象）の発現割合においても同様に、発現が認められなかった播種性血管内凝固、間質性肺疾患、急性腎障害、心筋梗塞・狭心症及び心室性期外収縮を除き、いずれも1%以上であった。各安全性検討事項に該当する副作用の発現頻度が二項分布に従うと仮定した場合、本調査の調査予定症例数を300例とすることより、真の発現割合が1.0%以上である事象を検出力95%で少なくとも1例検出可能となる。したがって、300例を収集することにより、各安全性検討事項の発現割合が推定され、製造販売後の使用実態下における安全性検討事項の発現状況等が評価できる。</li> <li>● 観察期間設定根拠： 本調査の安全性検討事項として設定した12事項の331501試験及びNAPOLI-1試験での初回発現時期は、発現が認められなかった事象を除き、全て本剤の投与開</li> </ul>	

始日より 52 週間以内であった。また、サイクル数の増加による重症度 (Grade) の増悪や発現頻度の増加は認められなかった。さらに、331501 試験での本剤投与期間は最長 48 週間であった。以上より、観察期間を最長 1 年間 (52 週間) と設定する。

**【節目となる予定の時期及びその根拠】**

- 安全性定期報告時及び中間解析実施時：報告時点までの調査単位期間中に収集した情報に基づき、包括的な評価を実施するため
- 再審査申請時 (最終報告書提出時)：実施予定期間の終了日 (2023 年 12 月 31 日) までに収集した全ての情報に基づき、安全性及び有効性の包括的な評価を実施するため

**【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加措置及びその開始の決定基準】**

節目となる時期に、以下の事項について評価し、医薬品リスク管理計画の見直しを実施する。

- 重要な特定されたリスク又は重要な潜在的なリスクに該当する事象について、新たな情報が得られた場合、本調査計画の改訂要否を検討するとともに、追加の医薬品安全性監視及び／又はリスク最小化活動の必要性を検討する。
- 使用成績調査結果等により収集された安全性情報について新たな安全性の問題又はリスクが確認された場合、収集された安全性情報について臨床試験結果と比較したうえで、新たな安全性検討事項の追加要否も含めて本調査計画の改訂要否について検討を行う。

**3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要**  
該当なし

#### 4. リスク最小化計画の概要

<b>通常のリスク最小化活動</b>	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	
<b>追加のリスク最小化活動</b>	
<b>医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な膵癌）</b>	
	<p><b>【安全性検討事項】</b> 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</p> <p><b>【目的】</b> UGT1A1*6又はUGT1A1*28のホモ接合体、あるいはUGT1A1*6及び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上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。</p> <p><b>【具体的な方法】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 本剤の納入時及び適性使用ガイドの提供時に、医薬情報担当者（MR）が説明し、資材の活用を依頼する。</li> <li>● 独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページに医療従事者向け資材を掲載する。</li> <li>● 企業ホームページに医療従事者向けの資材を掲載する。</li> </ul> <p><b>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</b> 安全性定期報告時に有害事象の発現件数と販売量の推移を確認する。その結果からリスク最小化計画の改訂が必要と判断される場合、新たな安全性検討事項が特定された場合、並びに添付文書が改訂された場合には、資材の改訂、提供方法の改善、追加資材の作成等を検討する。</p>

## 5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

### 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常 of 医薬品安全性監視活動				
副作用・感染症の自発報告、文献・学会報告、外国措置報告及び製造販売後調査により報告される有害事象症例等の収集、分析並びに評価に基づく安全対策の検討及び実行				
追加 of 医薬品安全性監視活動				
追加 of 医薬品安全性監視活動 of 名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
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）	300 例	安全性定期報告時 最終報告書作成時	計画中	調査単位期間 of 終了時から 3 カ月以内 2024 年 6 月

### 5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験 of 計画
該当なし

### 5.3 リスク最小化計画の一覧

通常 of リスク最小化活動		
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加 of リスク最小化活動		
追加 of リスク最小化活動 of 名称	節目となる予定 of 時期	実施状況
医療従事者向け資材（適正使用ガイド） of 作成と提供（がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な膵癌）	安全性定期報告書提出時 使用成績調査 of 結果報告時	計画中