令和 8 年 10 月 27 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

審査報告書の修正表

［販　売　名］オニバイド点滴静注 43 mg
［一　般　名］イリノテカン塩酸塩水和物
［申　請　者］日本セルヴィエ株式会社
［申請年月日］令和 7 年 12 月 16 日

令和 8 年 10 月 1 日付の上記品目の審査報告書の別紙について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
21	25	MM-398-07-02-03 試験	MM-398-07-03 試験
23	16	MM-398-07-02-03 試験	MM-398-07-03 試験

（下線部変更）

以上

（修正反映版）

審査報告書

令和 8 年 10 月 1 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

［販　　売　　名］　オニバイド点滴静注 43 mg
［一　　般　　名］　イリノテカン塩酸塩水和物
［申　　請　　者］　日本セルヴィエ株式会社
［申 請 年 月 日］　令和 7 年 12 月 16 日
［剤 形 ・ 含 量］　1 バイアル（10 mL）中にイリノテカン塩酸塩水和物 50 mg（イリノテカンとして 43 mg）を含有するリポソーム注射剤
［申 請 区 分］　医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
［特 記 事 項］　なし
［審 査 担 当 部］　新薬審査第五部

［審 査 結 果］
別紙のとおり、提出された資料から、本品目の治癒切除不能な膵癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。
以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

［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

（取消線部削除）

［用法及び用量］
オキサリプラチン、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 50 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。がん化学療法後に増悪した患者に対しては、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こともできる。なお、患者の状態により適宜減量する。

（下線部追記）

（修正反映版）

別　紙

審査報告（1）

令和 8 年 8 月 24 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

［販　売　名］　オニバイド点滴静注 43 mg
［一　般　名］　イリノテカン塩酸塩水和物
［申　請　者］　日本セルヴィエ株式会社
［申請年月日］　令和 7 年 12 月 16 日
［剤形・含量］　1 バイアル（10 mL）中にイリノテカン塩酸塩水和物 50 mg（イリノテカンとして 43 mg）を含有するリポソーム注射剤

［申請時の効能・効果］

~~がん化学療法後に増悪した~~治癒切除不能な膵癌

（取消線部削除）

［申請時の用法・用量］

〈未治療の治癒切除不能な膵癌〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはイリノテカンとして 1 回 50 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。

〈がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な膵癌〉

~~フルオロウラシル及びレボホリナート~~他の抗悪性腫瘍剤との併用において、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。

（下線部追加、取消線部削除）

［目　　次］

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 .4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 7
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 34
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 35

［略語等一覧］

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

イリノテカンはⅠ型トポイソメラーゼを阻害し、DNA 合成を阻害することにより細胞増殖抑制作用を発現すると考えられている。本剤は、イリノテカンの血中滞留性を改善すること等を目的として、リポソーム中にイリノテカンを封入した製剤である。

本邦において、本剤は 2020 年 3 月に「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な膵癌」を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

化学療法歴のない治癒切除不能な膵癌に対する本剤の臨床開発として、米国 Ipsen Bioscience 社により、2020 年 2 月から化学療法歴のない遠隔転移を有する膵癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（NAPOLI-3 試験）が実施された。

米国及び EU では、NAPOLI-3 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2023 年 4 月及び 2023 年 6 月に承認申請が行われ、米国では 2024 年 2 月に「ONIVYDE is indicated, in combination with oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin for the first-line treatment of adult patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma.」、EU では 2024 年 4 月に「ONIVYDE pegylated liposomal is indicated: in combination with oxaliplatin, 5-fluorouracil (5-FU) and leucovorin (LV) for the first-line treatment of adult patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas.」を効能・効果として承認された。

なお、2026 年 7 月時点において、本剤は化学療法歴のない治癒切除不能な膵癌に係る効能・効果にて、52 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、仏国 Institut de Recherches Internationales Servier 社により、2024 年 4 月から化学療法歴のない遠隔転移を有する膵癌患者対象とした国内第Ⅱ相試験（169 試験）が実施された。

今般、NAPOLI-3 試験及び 169 試験を主要な試験成績として、本剤の一変申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本項では、本剤の投与量はイリノテカン（遊離塩基）としての量、イリノテカン濃度はリポソーム封入型及び非封入型イリノテカンの総量で記載する。

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

ヒト血漿中における①イリノテカン及び②SN-38（加水分解体）の定量は LC-MS/MS 法により行われた（定量下限：それぞれ①3 又は 140 ng/mL[1)] 、並びに②0.01 又は 0.6 ng/mL[2)] ）。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 PPK 解析

海外臨床試験（PEP0201 試験[3)] 、PEP0203 試験 [3)] 、PEP0206 試験[4)] 、PIST-CRC-01 試験[5)] 、MM-398-01-01-02 試験[6)] 、NAPOLI-1 試験[7)] 、MM-398-07-02-03 試験、RESILIENT 試験[8)] 及び NAPOLI-3 試験）で得られたイリノテカン及び SN-38 の PK データ（1,058 例、イリノテカン：5,906 測定時点、SN-38：5,857 測定時点）に基づき、非線形混合効果モデルを用いて PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.4.3）。なお、イリノテカンの PK は線形の消失過程を伴う 2-コンパートメントモデル、SN-38 の PK は 2 つの生成過程（イリノテカンから SN-38 への直接変換及びトランジットコンパートメントによる遅延を伴うイリノテカンから SN-38 への変換）を伴う 1-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、①イリノテカンの CL、②イリノテカンの V_c、③SN-38 の CL、④イリノテカンから SN-38 への直接変換が消失速度全体に占める割合（FR1）、⑤イリノテカンから SN-38 への遅延変換が消失速度全体に占める割合（FR2）に対する有意な共変量として、それぞれ①人種（アジア人、アジア人以外）、製造施設（[redacted]、[redacted]以外）[9)] 、L-OHP 併用、患者の状態（RESILIENT 試験、NAPOLI-3 試験、その他の試験）及び性別、②BSA、患者の状態、製造施設及び性別、③ビリルビン及び性別、並びに④人種及び患者の状態が選択された。なお、⑤に対する有意な共変量は選択されなかった。

上記 PPK モデルについて、RESILIENT 試験を除外し、国内臨床試験（169 試験及び 331501 試験[10)] ）を追加し、イリノテカン及び SN-38 の PK データ（イリノテカン：887 例、3,410 測定時点、SN-38：871

---

1) NAPOLI-3 試験及び 169 試験は定量下限 3 ng/mL、MM-398-07-02-03 試験は定量下限 140 ng/mL の測定法で定量された。
2) NAPOLI-3 試験及び 169 試験は定量下限 0.01 ng/mL、MM-398-07-02-03 試験は定量下限 0.6 ng/mL の測定法で定量された。
3) 進行固形癌患者を対象とした海外第Ⅰ相試験
4) 胃癌患者を対象とした海外第Ⅱ相試験
5) 結腸・直腸癌患者を対象とした海外第Ⅰ相試験
6) 進行固形癌患者を対象とした海外第Ⅰ相試験
7) 膵癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験
8) 小細胞肺癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験
9) 本一変申請における評価資料とされた臨床試験では、いずれも[redacted]で製造された製剤が使用された。また、[redacted]で製造された製剤が製造販売されている。
10) 膵癌患者を対象とした国内Ⅱ相試験

例、3,555 測定時点）[11] に基づき更新した PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.5.1）。

本解析では、上記 PPK モデルと同じ構造モデル及び共変量が使用され、新たに①イリノテカンの CL、②イリノテカンの Vc、③SN-38 の CL、④イリノテカンから SN-38 への直接変換が消失速度全体に占める割合（FR1）及び⑤イリノテカンから SN-38 への遅延変換が消失速度全体に占める割合（FR2）に対する共変量として、①、②、④及び⑤では日本人及び BSA、③では日本人、BSA 及び *UGT1A1*6* 遺伝子多型が検討された。その結果、④及び⑤に対する有意な共変量として、日本人が選択され、①、②及び③に対して追加で有意な共変量は選択されなかった。

共変量解析の結果について、申請者は以下のように説明している。

- ビリルビン、BSA 及び患者の状態[12]（NAPOLI-3 試験及び国内臨床試験、その他の試験）がイリノテカン及び SN-38 の曝露量（$C_{max,ss}$ 及び AUC_{ss}）に及ぼす影響はいずれも限定的[13]であったことから、当該共変量がイリノテカン及び SN-38 の PK に臨床上問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える。
- 非アジア人に対する日本人における①イリノテカン及び②SN-38 の $C_{max,ss}$ 及び AUC_{ss} の中央値の比［90%CI］は、それぞれ①0.99［0.99, 0.99］及び 0.67［0.62, 0.74］、②2.37［2.12, 2.62］及び 1.59［1.47, 1.73］と推定された。なお、イリノテカン及び SN-38 の PK の国内外差については「6.2.3　PK の国内外差」の項に記載する。
- 男性に対する女性における①イリノテカン及び②SN-38 の $C_{max,ss}$ 及び AUC_{ss} の中央値の比［90%CI］は、それぞれ①1.17［1.13, 1.21］及び 1.35［1.26, 1.45］、②1.30［1.24, 1.37］及び 1.40［1.32, 1.49］と推定されたものの、イリノテカン及び SN-38 の曝露量と有効性との間に明確な関連は認められなかったこと（6.2.2.1 参照）、並びに男性患者と女性患者との間で有害事象の発現割合に明確な差異は認められなかったこと[14] を考慮すると、性別がイリノテカン及び SN-38 の PK に臨床上問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える。

6.2.2　曝露量と有効性及び安全性との関連

海外第Ⅲ相試験（NAPOLI-3 試験）で得られたデータに基づき、更新前の PPK 解析（6.2.1 参照）により推定されたイリノテカン及び SN-38 の曝露量と有効性及び安全性との関連が検討された。また、国内

---

[11] 解析対象とされた被験者の各背景項目（中央値（最小値, 最大値））又は各カテゴリの例数は以下のとおりであった。年齢：63.0（20.0, 87.0）歳、BSA：1.73（1.15, 2.88）m^2、性別：男性 466 例、女性 421 例、人種：白人 554 例、非日本人のアジア人 175 例、不明/その他/黒人/アフリカ系アメリカ人 71 例、日本人 87 例、L-OHP 併用：併用なし 430 例、併用あり 457 例、製造施設：[redacted]以外 82 例、[redacted]805 例、ビリルビン：0.500（0.120, 2.80）mg/dL、*UGT1A1*6* 遺伝子多型：ホモ接合型 4 例、ヘテロ接合型 33 例、多型なし/不明 113 例、評価なし 737 例

[12] 海外臨床試験データを用いた PPK 解析では、3 カテゴリの共変量である患者の状態（RESILIENT 試験 251 例、NAPOLI-3 試験 367 例、その他の試験 440 例）が使用されたが、国内臨床試験データを含む PPK 解析では、データセットから RESILIENT 試験を除外し、2 カテゴリの共変量である患者の状態（NAPOLI-3 試験及び国内臨床試験 447 例、その他の試験 440 例）として使用された。

[13] ビリルビン及び BSA がイリノテカン及び SN-38 の曝露量（$C_{max,ss}$ 及び AUC_{ss}）に及ぼす影響について、平均的な患者（本剤 50 mg/m^2 を投与されたビリルビン 0.5 mg/dL、BSA 1.74 m^2 の患者）に対する曝露量の比はいずれも 0.8 から 1.25 の範囲内と推定された。患者の状態がイリノテカン及び SN-38 の曝露量（$C_{max,ss}$ 及び AUC_{ss}）に及ぼす影響について、NAPOLI-3 試験及び国内臨床試験の患者に対するその他の試験の患者における曝露量の比は 0.8 から 1.25 の範囲内と推定された。

[14] NAPOLI-3 試験の NALIRIFOX 群における男性及び女性の①Grade 3 以上の有害事象、②Grade 3 以上の好中球減少症及び③Grade 3 以上の下痢の発現割合は、それぞれ①84.2%及び 93.1%、②11.7%及び 17.2%、並びに③21.4%及び 20.7%であった。

第Ⅱ相試験（169 試験）で得られたデータに基づき、更新後の PPK 解析（6.2.1 参照）により推定されたイリノテカン及び SN-38 の曝露量と有効性及び安全性との関連が検討された。

6.2.2.1　曝露量と有効性との関連

イリノテカン及び SN-38 の曝露量（C_{avg}）と奏効割合及び OS との関連が検討された。その結果、日本人患者及び外国人患者のいずれにおいても、イリノテカン及び SN-38 の曝露量と奏効割合及び OS との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.2.2　曝露量と安全性との関連

イリノテカン及び SN-38 の曝露量（C_{avg} 及び C_{max}）と Grade 3 以上の好中球減少症及び下痢[15)]との関連が検討された。その結果、日本人患者及び外国人患者のいずれにおいても、イリノテカン及び SN-38 の曝露量の増加に伴い、Grade 3 以上の好中球減少症の発現割合が上昇することが示唆された。また、外国人患者において、イリノテカン及び SN-38 の曝露量の増加に伴い、Grade 3 以上の下痢の発現割合が上昇することが示唆された。一方、日本人患者においては、169 試験における Grade 3 以上の下痢の発現割合は 5%（2/41 例）であったことから、意義のある解析を実施できなかった。

6.2.3　PK の国内外差

申請者は、本剤投与時におけるイリノテカン及び SN-38 の PK の国内外差について、以下のように説明している。

更新後の PPK 解析（6.2.1 参照）により推定された、国内試験（169 試験）及び海外試験（MM-398-07-02-03 試験及び NAPOLI-3 試験）において本剤 50 mg/m^2 を投与された患者における定常状態での PK パラメータは、表 1 のとおりであった。

表 1　イリノテカン及び SN-38 の PK パラメータ

測定対象	人種	試験名	例数	$C_{max,\ ss}$*1	$AUC_{tau,\ ss}$*2
イリノテカン	日本人	169 試験	41	18.1（24.2）	389（60.7）
	外国人	MM-398-07-02-03 試験	42	19.6（23.5）	710（78.3）
		NAPOLI-3 試験	360	20.4（26.3）	755（76.0）
SN-38	日本人	169 試験	41	3.64（40.3）	382（34.8）
	外国人	MM-398-07-02-03 試験	42	2.68（36.4）	315（36.5）
		NAPOLI-3 試験	360	1.70（45.3）	238（46.5）

幾何平均値（幾何変動係数%）、*1：イリノテカンでは μg/mL、SN-38 では ng/mL、*2：イリノテカンでは μg･h/mL、SN-38 では ng･h/mL

本剤投与時におけるイリノテカン及び SN-38 の曝露量について、外国人患者と比較して日本人患者ではイリノテカンの曝露量は低く、SN-38 の曝露量は高い傾向が認められた。当該結果が得られた要因として、PPK 解析において日本人はイリノテカンから SN-38 への変換が消失速度全体に占める割合（FR1 及び FR2）の共変量であったこと（6.2.1 参照）を踏まえると、外国人患者と比較して日本人患者ではイリノテカンから SN-38 への代謝が増加したことが考えられる。しかしながら、イリノテカン及び SN-38 の曝露量と有効性との間に明確な関連は認められなかったこと（6.2.2.1 参照）、並びに日本人集団と外

15) イリノテカンの用量制限毒性として知られている事象であり、臨床試験における NALIRIFOX 投与時に高い頻度で認められた有害事象であったこと等を踏まえ、安全性評価項目として選択された。

国人集団との間で有害事象の発現割合に明確な差異は認められなかったこと（7.R.3 参照）を考慮すると、臨床上問題となる PK の国内外差は認められていないと考える。

6.R　機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本剤の臨床薬理等に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

7.　臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 2 に示す試験が提出された。なお、本項では、本剤の投与量はイリノテカン（遊離塩基）としての量で記載する。

表 2　有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名（jRCT 番号等）	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	169（jRCT2031230733）	Ⅱ	化学療法歴のない遠隔転移を有する膵癌患者	41	4 週間を 1 サイクルとして、本剤 50 mg/m^2、L-OHP 60 mg/m^2、5-FU 2,400 mg/m^2 及び *l*-LV 200 mg/m^2 を第 1 及び 15 日目に静脈内投与	有効性 安全性
	海外	MM-398-07-02-03（NCT02551991）	Ⅱ	化学療法歴のない治癒切除不能な局所進行又は遠隔転移を有する膵癌患者	56 ＜用量探索期＞ ①7 ②7 ③10 ④7 ＜用量拡大期＞ 25	用量探索期： 4 週間を 1 サイクルとして、以下の①～④のいずれか、5-FU 2,400 mg/m^2 及び LV 400 mg/m^2 を第 1 及び 15 日目に静脈内投与 ①本剤 70 mg/m^2、L-OHP 60 mg/m^2 ②本剤 50 mg/m^2、L-OHP 60 mg/m^2 ③本剤 50 mg/m^2、L-OHP 85 mg/m^2 ④本剤 55 mg/m^2、L-OHP 70 mg/m^2 用量拡大期： 4 週間を 1 サイクルとして、本剤 50 mg/m^2、L-OHP 60 mg/m^2、5-FU 2,400 mg/m^2 及び LV 400 mg/m^2 を第 1 及び 15 日目に静脈内投与	忍容性 安全性 PK
		NAPOLI-3（NCT04083235）	Ⅲ	化学療法歴のない遠隔転移を有する膵癌患者	770 ①383 ②387	①NALIRIFOX 群： 4 週間を 1 サイクルとして、本剤 50 mg/m^2、L-OHP 60 mg/m^2、5-FU 2,400 mg/m^2 及び LV 400 mg/m^2 を第 1 及び 15 日目に静脈内投与 ②GnP 群： 4 週間を 1 サイクルとして、nab-PTX 125 mg/m^2 及び GEM 1,000 mg/m^2 を第 1、8 及び 15 日目に静脈内投与	有効性 安全性

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.2　臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国内試験

7.1.1.1 国内第Ⅱ相試験（CTD5.3.5.2.1：169 試験＜2024 年 4 月～実施中［データカットオフ日：2025 年 3 月 3 日］＞）

化学療法歴のない遠隔転移を有する膵癌患者[16]（目標症例数：41 例[17]）を対象に、NALIRIFOX 投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が国内 14 施設で実施された。

用法・用量は、4 週間を 1 サイクルとして、本剤 50 mg/m^2、L-OHP 60 mg/m^2、5-FU 2,400 mg/m^2 及び *l*-LV 200 mg/m^2 を第 1 及び 15 日目に静脈内投与することとされ、疾患進行又は治験薬の投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された 41 例全例に治験薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく ICR による奏効[18] の主要解析は、最後の患者の登録後約 6 カ月が経過した時点で実施することとされた。当該結果（2025 年 3 月 3 日データカットオフ）は表 3 のとおりであった。

表 3　最良総合効果及び奏効割合
（RECIST ver.1.1、ICR、安全性の解析対象、2025 年 3 月 3 日データカットオフ）

最良総合効果	例数（%）
	41 例
CR	1（2.4）
PR	16（39.0）
SD	8（19.5）
PD	13（31.7）
NE	3（7.3）
奏効（CR＋PR）	17
（奏効割合［95%CI*］（%））	（41.5［26.3, 57.9］）

*：Clopper-Pearson 法

安全性について、治験薬投与中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 1/41 例（敗血症 1 例）に認められ、治験薬との因果関係は否定された。

7.1.2 海外臨床試験

7.1.2.1 海外第Ⅱ相試験（CTD5.3.5.2.2：MM-398-07-02-03 試験＜2015 年 10 月～2021 年 2 月＞）

化学療法歴のない治癒切除不能な局所進行又は遠隔転移を有する膵癌患者[19]（目標症例数：54 例）を対象に、NALIRIFOX 投与の忍容性、安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が海外 15 施設で実施された。

用法・用量は、表 4 のとおりとされ、疾患進行又は治験薬の投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

16) 病理組織学的又は細胞学的に膵腺癌であることが確認され、転移性疾患に対する治療歴がない遠隔転移を有する患者が対象とされた。

17) 169 試験における真の奏効割合が NAPOLI-3 試験の NALIRIFOX 群で観察された奏効割合（41.8%）と同じであると仮定した場合、41 例に治験薬を投与した場合に、奏効割合の点推定値が NAPOLI-3 試験の GnP 群で観察された奏効割合（36.2%）を上回る確率が約 80%であることから設定された。

18) RECIST ver.1.1 に基づき ICR により CR 又は PR が確認されることと定義された。腫瘍評価は投与開始から 8 週ごとに実施された。

19) 病理組織学的又は細胞学的に膵腺癌であることが確認され、転移性疾患に対する治療歴がない患者が対象とされた。

表 4　MM-398-07-02-03 試験における用法・用量

コホート	用法・用量
用量探索期 コホート 1	4 週間を 1 サイクルとして、本剤 70 mg/m^2、L-OHP 60 mg/m^2、5-FU 2,400 mg/m^2 及び LV 400 mg/m^2 を第 1 及び 15 日目に静脈内投与
用量探索期 コホートー1	4 週間を 1 サイクルとして、本剤 50 mg/m^2、L-OHP 60 mg/m^2、5-FU 2,400 mg/m^2 及び LV 400 mg/m^2 を第 1 及び 15 日目に静脈内投与
用量探索期 コホートー2B	4 週間を 1 サイクルとして、本剤 50 mg/m^2、L-OHP 85 mg/m^2、5-FU 2,400 mg/m^2 及び LV 400 mg/m^2 を第 1 及び 15 日目に静脈内投与
用量探索期 コホートー3	4 週間を 1 サイクルとして、本剤 55 mg/m^2、L-OHP 70 mg/m^2、5-FU 2,400 mg/m^2 及び LV 400 mg/m^2 を第 1 及び 15 日目に静脈内投与
用量拡大期	4 週間を 1 サイクルとして、本剤 50 mg/m^2、L-OHP 60 mg/m^2、5-FU 2,400 mg/m^2 及び LV 400 mg/m^2 を第 1 及び 15 日目に静脈内投与

本試験に登録された 56 例（用量探索期 31 例、用量拡大期 25 例）全例に治験薬が投与され、安全性の解析対象とされた。また、用量探索期の 31 例全例が DLT の評価対象とされた。

本試験では、治験薬投与開始後 28 日目まで（投与延期があった場合は 2 回目の治験薬投与後 14 日目まで）が DLT 評価期間とされた。その結果、コホート 1、コホートー1 及びコホートー2B において、それぞれ 2/7 例（好中球減少性感染及び好中球減少性敗血症各 1 例）、1/7 例（発熱性好中球減少症 1 例）及び 2/10 例（下痢/嘔吐及び下痢/裂肛/肛門の炎症/肛門周囲痛各 1 例）に DLT が認められたこと等から、用量拡大期の用量・用法はコホートー1 と同一の用法・用量に決定された。

安全性について、治験薬の投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、コホートー1 で 1/7 例（疾患進行/上部消化管出血 1 例）、コホートー2B で 2/10 例（疾患進行及び心肺停止/硬膜下血腫各 1 例）、用量拡大期で 2/25 例（疾患進行及び疾患進行/悪性消化管閉塞各 1 例）に認められた。死亡に至った有害事象は、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.1.2.2　海外第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1.1：NAPOLI-3 試験＜2020 年 2 月～2025 年 2 月＞）

化学療法歴のない遠隔転移を有する膵癌患者[16]（目標症例数：750 例[20]）を対象に、NALIRIFOX 投与と GnP 投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験が海外 187 施設で実施された。

用法・用量は表 5 のとおりとされ、疾患進行又は治験薬の投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

表 5　NAPOLI-3 試験における用法・用量

治療	用法・用量
NALIRIFOX	4 週間を 1 サイクルとして、本剤 50 mg/m^2、L-OHP 60 mg/m^2、5-FU 2,400 mg/m^2 及び LV 400 mg/m^2 を第 1 及び 15 日目に静脈内投与
GnP	4 週間を 1 サイクルとして、nab-PTX 125 mg/m^2 及び GEM 1,000 mg/m^2 を第 1、8 及び 15 日目に静脈内投与

[20] 主要評価項目とされた OS について、化学療法歴のない遠隔転移を有する膵癌患者を対象に、GnP 投与と GEM 単独投与の有効性及び安全性を比較した海外第Ⅲ相試験（N Engl J Med 2013; 369: 1691-703）を参考に、GnP 群における中央値を 9 カ月、GnP 群に対する NALIRIFOX 群のハザード比を 0.75（NALIRIFOX 群における中央値は 12 カ月）と仮定し、NALIRIFOX 群及び GnP 群への割付比を 1：1、有意水準（片側）0.025 とした場合、検出力 90%を確保するために必要なイベント数は 543 件と算出されたことから、脱落等を考慮して設定された。

本試験に登録され、無作為化[21]された770例（NALIRIFOX群383例、GnP群387例）全例がITT集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、ITT集団のうち、治験薬が投与されなかった21例（NALIRIFOX群13例、GnP群8例）を除く749例（NALIRIFOX群370例、GnP群379例）が安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目はOSとされた。試験開始時点では、180件のOSイベントが観察された時点で1回目の中間解析（無益性の解析）、400件のOSイベントが観察された時点で2回目の中間解析、564件のOSイベントが観察された時点で最終解析を実施することとされていたが、治験実施計画書第5版（2021年8月19日付け）において1回目の中間解析が削除され、少なくとも272件のOSイベントが観察された時点で中間解析、少なくとも543件のOSイベントが観察された時点で最終解析を実施することとされた[22]。中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、Hwang-Shih-Decani型のα消費関数（γ＝－4）が用いられた。

有効性について、主要評価項目とされたOSの最終解析（2022年7月23日データカットオフ）の結果は、表6及び図1のとおりであった[23]。

表6　OSの最終解析結果（ITT集団、2022年7月23日データカットオフ）

	NALIRIFOX群	GnP群
例数	383	387
イベント数（%）	259（67.6）	285（73.6）
中央値［95%CI］（カ月）	11.1［10.0, 12.1］	9.2［8.3, 10.6］
ハザード比［95%CI］*1	0.84［0.71, 0.99］*2	
p値（両側）*3	0.0403	

*1：ECOG PS（0、1）、地域（北米、東アジア、その他の地域）及び肝転移（あり、なし）を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル、*2：有意水準に対応した95.2%CIは［0.71, 0.99］、*3：層別log-rank検定（層別Cox比例ハザードモデルと同一の層別因子）、有意水準（両側）0.048

21) ECOG PS（0、1）、地域（北米、東アジア、その他の地域）及び肝転移（あり、なし）を層別因子として、NALIRIFOX群及びGnP群に1：1の割付比で無作為化された。

22) [redacted]について[redacted]と協議した結果、[redacted]と助言を受けたことを踏まえ、[redacted]を考慮して変更された。

23) 申請者は、東アジアの参加者数が少なかったことを理由に、東アジアを「その他の地域」に併合した層別解析を主解析として実施したものの、当該解析は統計解析計画書で事前規定されていなかったことから、本報告書では、統計解析計画書で事前規定された層別解析の結果を記載した。

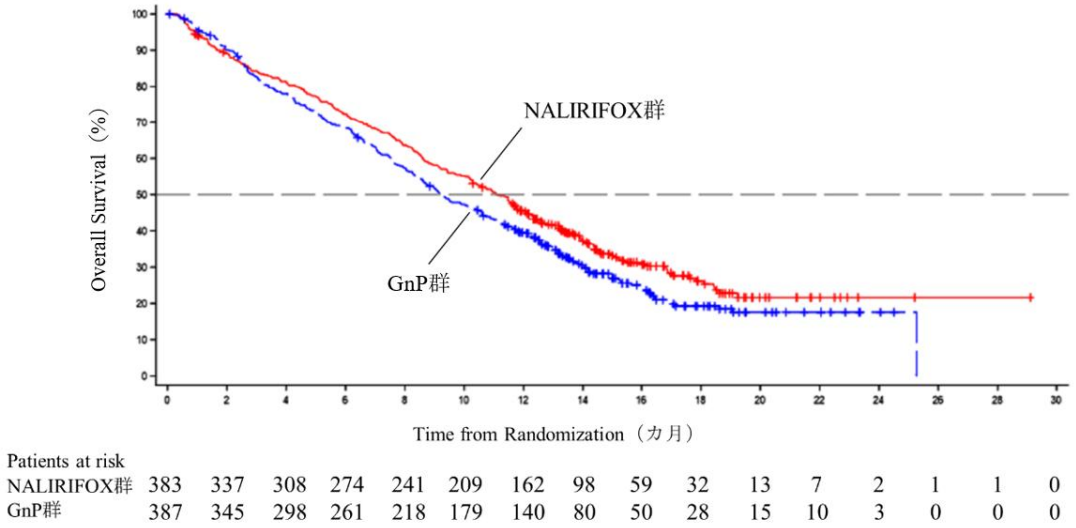


図 1　OS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団、2022 年 7 月 23 日データカットオフ）

安全性について、治験薬の投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、NALIRIFOX 群で 49/370 例（疾患進行 26 例、その他（有害事象以外の死因）[24] 4 例、肺炎及び虚血性脳卒中各 2 例、腎不全、汎血球減少症、腫瘍周囲浮腫、心突然死、疾患進行/腫瘍出血、脳卒中、誤嚥、腹水、発熱性好中球減少症、心停止、胃腸出血、頭部損傷、敗血症、突然死及び肺塞栓症各 1 例）、GnP 群で 55/379 例（疾患進行 31 例、敗血症 7 例、その他（有害事象以外の死因）[25] 5 例、肺炎 3 例、疾患進行/心停止、出血、塞栓症、誤嚥性肺炎、全身健康状態悪化、播種性血管内凝固、発熱性好中球減少症、肺臓炎及び疾患進行/状態悪化各 1 例）に認められた。死亡に至った有害事象のうち、NALIRIFOX 群の汎血球減少症、腫瘍周囲浮腫、虚血性脳卒中、発熱性好中球減少症及び敗血症各 1 例、GnP 群の敗血症 4 例、全身健康状態悪化、発熱性好中球減少症及び肺臓炎各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.R　機構における審査の概略

7.R.1　審査の方針について

機構は、提出された評価資料のうち、化学療法歴のない遠隔転移を有する膵癌患者に対する NALIRIFOX 投与の有効性及び安全性については、海外第Ⅲ相試験（NAPOLI-3 試験）を中心に評価する方針とした。また、日本人患者における NALIRIFOX 投与の有効性及び安全性については、NAPOLI-3 試験と同様の患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（169 試験）に基づき評価する方針とした。

---

[24] 不明 2 例、臨床的進行及び安楽死各 1 例。死因が不明とされた患者の詳細は、以下のとおりであった。
- 5[redacted]歳男性。第 56 日目に肺塞栓症を発現した。第 150 日目に治験薬を最終投与。第 169 日目に重篤な血中ビリルビン増加を発現し、同日、PD のため治験薬の投与が中止された。第 176 日目に死亡し、死因は不明とされた。肺塞栓症の転帰は軽快、血中ビリルビン増加の転帰は未回復であった。
- 6[redacted]歳男性。第 16 日目に治験薬を最終投与され、第 20 日目に死亡した。治験責任医師により疾患進行による死亡と判断されたものの、死亡までに腫瘍評価は実施されず、疾患進行を客観的に確認できなかったため、死因はその他（有害事象以外の死因）とされた。

[25] 不明 3 例、全身状態悪化 2 例。死因が不明とされた患者の詳細は、以下のとおりであった。
- 6[redacted]歳男性。第 54 日目に治験薬を最終投与。第 57 日目に肺塞栓症、第 60 日目に重篤な虚血性脳卒中を発現した。第 68 日目に PD のため治験薬の投与が中止された。第 78 日目に死亡した。肺塞栓症及び虚血性脳卒中の転帰は軽快であった。
- 5[redacted]歳女性。第 7 日目に重篤な低ナトリウム血症を発現した。第 15 日目に治験薬を最終投与。第 26 日目に重篤な嚥下障害及び嚥下痛を発現した。第 44 日目に死亡した。
- 6[redacted]歳男性。第 106 日目に治験薬を最終投与、第 130 日目に死亡した。

7.R.2　有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法歴のない遠隔転移を有する膵癌患者に対する NALIRIFOX 投与の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1　対照群の設定について

申請者は、NAPOLI-3 試験における対照群の設定について、以下のように説明している。

下記の点等を踏まえ、NAPOLI-3 試験の対照群として GnP 投与を設定した。

- NAPOLI-3 試験の計画時点における NCCN ガイドライン（v.2.2019）等において、NAPOLI-3 試験の対象患者に対して FOLFIRINOX 及び GnP 投与が強く推奨されていたこと
- NCCN ガイドライン（v.2.2019）等において、FOLFIRINOX は良好な臓器機能を有する全身状態の良い患者にのみ推奨されていたこと

機構は申請者の説明を了承した。

7.R.2.2　有効性の評価結果について

申請者は、化学療法歴のない遠隔転移を有する膵癌患者に対する NALIRIFOX 投与の有効性について、以下のように説明している。

NAPOLI-3 試験において主要評価項目とされた OS について、GnP 群と NALIRIFOX 群を比較した結果は統計学的に有意であった（7.1.2.2 参照）。

なお、NAPOLI-3 試験の治験実施計画書第 5 版（2021 年 8 月 19 日付け）において、1 回目の中間解析が削除され、2 回目の中間解析及び最終解析の解析時点が変更された（7.1.2.2 参照）。治験実施計画書第 4 版の時点で規定されていた 1 回目の中間解析時点（181 件の OS イベントが観察された時点）に到達したのは 20■年■月■日であり、治験実施計画書第 5 版が最終化される前であった。しかしながら、181 件の OS イベントが観察される前の 20■年■月■日に当該中間解析を実施しない旨を決定し、20■年■月■日までに試験実施施設へ通知していたため、治験実施計画書第 5 版の最終化までに OS の解析は実施されておらず、申請者に対する投与群別データの盲検性も維持されていた。また、治験実施計画書第 4 版の統計解析計画に基づく OS の最終解析におけるハザード比［95%CI］は 0.82［0.70, 0.97］であったことから、当該変更は NAPOLI-3 試験の有効性評価に影響を及ぼさなかったと考える。

また、申請者は、日本人の化学療法歴のない遠隔転移を有する膵癌患者に対する NALIRIFOX 投与の有効性について、以下のように説明している。

NAPOLI-3 試験と同様の患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（169 試験）において、ICR による奏効割合［95%CI］（%）は 41.5［26.3, 57.9］（2025 年 3 月 3 日データカットオフ）であり、NAPOLI-3 試験における NALIRIFOX 群の奏効割合［95%CI］（%）である 41.8［36.8, 46.9］と同程度であったこと（7.1.1.1 参照）から、日本人の化学療法歴のない遠隔転移を有する膵癌患者に対しても NALIRIFOX 投与の有効性は期待できると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の理由等から、化学療法歴のない遠隔転移を有する膵癌患者に対する NALIRIFOX 投与の有効性は示されたと判断した。

- NAPOLI-3 試験における主要評価項目とされた OS について、GnP 群と NALIRIFOX 群を比較した結果は統計学的に有意であり、NALIRIFOX 群で延長していたことには臨床的に意義があること
- NALIRIFOX 投与の有効性が検討された日本人患者数は限られており、日本人患者に対する NALIRIFOX 投与の有効性を評価することには限界があるものの、169 試験における奏効割合の結果は NAPOLI-3 試験における NALIRIFOX 群の奏効割合と同程度であったこと等を考慮すると、日本人の化学療法歴のない遠隔転移を有する膵癌患者においても、NALIRIFOX 投与の有効性は期待できると考えること

7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法歴のない遠隔転移を有する膵癌患者に対する NALIRIFOX 投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時に注意が必要とされた事象[26)]であると判断した。

また、機構は、本剤の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、本剤又は併用する抗悪性腫瘍剤の休薬等の適切な対応がなされる場合には、化学療法歴のない遠隔転移を有する膵癌患者において NALIRIFOX 投与は忍容可能と判断した。

7.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、NAPOLI-3 試験及び 169 試験において認められた安全性情報を基に、NALIRIFOX 投与の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

NAPOLI-3 試験[27)]及び 169 試験における安全性の概要は、表 7 のとおりであった。

26) 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、ILD、急性腎障害、心筋梗塞・狭心症、心室性期外収縮及び腸管穿孔（「令和 2 年 2 月 10 日付け審査報告書 オニバイド点滴静注 43 mg」参照）

27) 試験が終了していることから、最終データベースロック日（20■年■月■日）時点のデータに基づき説明された。

表 7　安全性の概要
（NAPOLI-3 試験：20■ 年 ■月 ■日データベースロック、169 試験：2025 年 3 月 3 日データカットオフ）

	例数（%）		
	NAPOLI-3 試験		169 試験
	NALIRIFOX 群 370 例	GnP 群 379 例	 41 例
全有害事象	369（99.7）	376（99.2）	40（97.6）
Grade 3 以上の有害事象	327（88.4）	326（86.0）	32（78.0）
死亡に至った有害事象	23（6.2）	23（6.1）	1（2.4）
重篤な有害事象	207（55.9）	198（52.2）	23（56.1）
投与中止に至った有害事象			
本剤	63（17.0）	－	2（4.9）
本剤以外のいずれかの薬剤	122（33.0）	114（30.1）	2（4.9）
いずれかの治験薬	123（33.2）	114（30.1）	2（4.9）
休薬に至った有害事象			
本剤	280（75.7）	－	34（82.9）
本剤以外のいずれかの薬剤	279（75.4）	270（71.2）	34（82.9）
いずれかの治験薬	281（75.9）	270（71.2）	34（82.9）
減量に至った有害事象			
本剤	197（53.2）	－	22（53.7）
本剤以外のいずれかの薬剤	205（55.4）	190（50.1）	23（56.1）
いずれかの治験薬	209（56.5）	190（50.1）	23（56.1）

－：該当なし

NAPOLI-3 試験の NALIRIFOX 群において、一定以上[28)]の発現割合で認められた有害事象は表 8 のとおりであった。なお、NALIRIFOX 群において発現割合が 1%以上の死亡に至った有害事象は認められなかった。

28)　全有害事象は 20%以上、それ以外は 5%以上

表 8　NALIRIFOX 群において一定以上[*1]の発現割合で認められた有害事象
（NAPOLI-3 試験、安全性の解析対象集団、20■年■月■日データベースロック）

PT （MedDRA ver.27.0）	例数（%）	
	NALIRIFOX 群 370 例	GnP 群 379 例
全有害事象		
下痢	262（70.8）	139（36.7）
悪心	220（59.5）	162（42.7）
嘔吐	148（40.0）	100（26.4）
食欲減退	137（37.0）	106（28.0）
疲労	121（32.7）	143（37.7）
低カリウム血症	118（31.9）	50（13.2）
無力症	115（31.1）	105（27.7）
好中球減少症	108（29.2）	121（31.9）
貧血	100（27.0）	155（40.9）
腹痛	98（26.5）	77（20.3）
便秘	96（25.9）	112（29.6）
体重減少	82（22.2）	33（8.7）
好中球数減少	77（20.8）	71（18.7）
Grade 3 以上の有害事象		
下痢	78（21.1）	17（4.5）
低カリウム血症	56（15.1）	15（4.0）
好中球減少症	53（14.3）	93（24.5）
悪心	44（11.9）	10（2.6）
貧血	42（11.4）	66（17.4）
好中球数減少	37（10.0）	51（13.5）
無力症	33（8.9）	19（5.0）
食欲減退	32（8.6）	10（2.6）
嘔吐	26（7.0）	8（2.1）
疲労	23（6.2）	20（5.3）
γ-GTP 増加	23（6.2）	21（5.5）
重篤な有害事象		
下痢	23（6.2）	9（2.4）
嘔吐	22（5.9）	6（1.6）
投与中止に至った有害事象[*2]		
末梢性ニューロパチー	19（5.1）	18（4.7）
休薬に至った有害事象[*2]		
好中球減少症	84（22.7）	58（15.3）
下痢	77（20.8）	13（3.4）
好中球数減少	69（18.6）	32（8.4）
悪心	33（8.9）	13（3.4）
血小板減少症	29（7.8）	30（7.9）
血小板数減少	27（7.3）	25（6.6）
COVID-19	24（6.5）	17（4.5）
嘔吐	22（5.9）	13（3.4）
疲労	21（5.7）	17（4.5）
低カリウム血症	20（5.4）	3（0.8）
減量に至った有害事象[*2]		
下痢	74（20.0）	5（1.3）
悪心	35（9.5）	3（0.8）
好中球数減少	34（9.2）	34（9.0）
好中球減少症	33（8.9）	65（17.2）

*1：全有害事象は 20%以上、それ以外は 5%以上、*2：いずれかの治験薬の投与中止、休薬又は減量に至った有害事象

また、169 試験において一定以上[28)]の発現割合で認められた有害事象は表 9 のとおりであった。なお、発現割合が 5%以上の死亡に至った有害事象及びいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 9　169 試験において一定以上[*1]の発現割合で認められた有害事象
（169 試験、安全性の解析対象集団、2025 年 3 月 3 日データカットオフ）

PT （MedDRA ver.27.1）	例数（%） 169 試験 41 例
全有害事象	
食欲減退	25（61.0）
下痢	23（56.1）
好中球数減少	19（46.3）
悪心	18（43.9）
倦怠感	14（34.1）
脱毛症	11（26.8）
発熱	10（24.4）
末梢性感覚ニューロパチー	10（24.4）
血小板数減少	9（22.0）
貧血	9（22.0）
Grade 3 以上の有害事象	
食欲減退	9（22.0）
好中球数減少	7（17.1）
貧血	4（9.8）
好中球減少症	3（7.3）
白血球数減少	3（7.3）
低アルブミン血症	3（7.3）
重篤な有害事象	
食欲減退	8（19.5）
休薬に至った有害事象[*2]	
好中球数減少	18（43.9）
血小板数減少	5（12.2）
COVID-19	4（9.8）
食欲減退	4（9.8）
下痢	4（9.8）
好中球減少症	4（9.8）
減量に至った有害事象[*2]	
好中球数減少	7（17.1）
食欲減退	4（9.8）
下痢	3（7.3）
倦怠感	3（7.3）

*1：全有害事象は 20%以上、その他は 5%以上、*2：いずれかの治験薬の休薬又は減量に至った有害事象

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

NAPOLI-3 試験において、NALIRIFOX 群で発現割合の高かった有害事象については NALIRIFOX 投与時に注意する必要がある。しかしながら、NALIRIFOX 投与時に一定以上の発現割合で認められた重篤な有害事象はいずれも本剤又は併用された抗悪性腫瘍剤の既知の有害事象であること等を考慮すると、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、本剤又は併用する抗悪性腫瘍剤の休薬等の適切な対応がなされる場合には、化学療法歴のない遠隔転移を有する膵癌患者において NALIRIFOX 投与は忍容可能と判断した。

7.R.3.2　安全性の国内外差について

申請者は、169 試験及び NAPOLI-3 試験において認められた安全性情報等を基に、NALIRIFOX 投与の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

169 試験及び NAPOLI-3 試験の NALIRIFOX 群の安全性の概要は表 10 のとおりであった。

表 10　安全性の国内外差の概要
（169 試験：2025 年 3 月 3 日データカットオフ、NAPOLI-3 試験：20■年■月■日データベースロック）

	例数（%）	
	169 試験 41 例	NAPOLI-3 試験 NALIRIFOX 群 370 例
全有害事象	40（97.6）	369（99.7）
Grade 3 以上の有害事象	32（78.0）	327（88.4）
死亡に至った有害事象	1（2.4）	23（6.2）
重篤な有害事象	23（56.1）	207（55.9）
投与中止に至った有害事象		
本剤	2（4.9）	63（17.0）
本剤以外のいずれかの治験薬	2（4.9）	122（33.0）
いずれかの治験薬	2（4.9）	123（33.2）
休薬に至った有害事象		
本剤	34（82.9）	280（75.7）
本剤以外のいずれかの治験薬	34（82.9）	279（75.4）
いずれかの治験薬	34（82.9）	281（75.9）
減量に至った有害事象		
本剤	22（53.7）	197（53.2）
本剤以外のいずれかの治験薬	23（56.1）	205（55.4）
いずれかの治験薬	23（56.1）	209（56.5）

また、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が一定以上[29)]高かった有害事象は表 11 のとおりであった。外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が 5%以上高かった死亡に至った有害事象及びいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

29)　全有害事象は 10%以上、その他は 5%以上

表 11　外国人と比較して日本人患者で発現割合が一定以上[*1]高かった有害事象
（169 試験：2025 年 3 月 3 日データカットオフ、NAPOLI-3 試験：20■ 年■月■日データベースロック）

PT （MedDRA ver.28.0）	例数（%） 169 試験 41 例	 NAPOLI-3 試験 NALIRIFOX 群 370 例
全有害事象		
食欲減退	25（61.0）	137（37.0）
好中球数減少	19（46.3）	77（20.8）
倦怠感	14（34.1）	6（1.6）
脱毛症	11（26.8）	53（14.3）
発熱	10（24.4）	43（11.6）
血小板数減少	9（22.0）	42（11.4）
しゃっくり	8（19.5）	18（4.9）
白血球数減少	6（14.6）	17（4.6）
味覚障害	5（12.2）	4（1.1）
Grade 3 以上の有害事象		
食欲減退	9（22.0）	32（8.6）
好中球数減少	7（17.1）	37（10.0）
低アルブミン血症	3（7.3）	1（0.3）
肺炎	3（7.3）	7（1.9）
白血球数減少	3（7.3）	6（1.6）
重篤な有害事象		
食欲減退	8（19.5）	5（1.4）
休薬に至った有害事象[*2]		
好中球数減少	18（43.9）	69（18.6）
食欲減退	4（9.8）	10（2.7）
減量に至った有害事象[*2]		
好中球数減少	7（17.1）	34（9.2）
食欲減退	4（9.8）	11（3.0）
倦怠感	3（7.3）	0

*1：全有害事象は 10%以上、その他は 5%以上、*2：いずれかの治験薬の休薬又は減量に至った有害事象

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

169 試験において NALIRIFOX が投与された日本人患者数は限られており、国内外の安全性プロファイルの比較には限界があるものの、NAPOLI-3 試験及び 169 試験において外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった事象については NALIRIFOX 投与時に注意する必要がある。しかしながら、外国人患者と比較して日本人患者において死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現割合が高い傾向は認められなかったこと等を考慮すると、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、本剤又は併用する抗悪性腫瘍剤の休薬等の適切な対応がなされる場合には、日本人患者においても NALIRIFOX 投与は忍容可能と判断した。

7.R.3.3　*UGT1A1* 遺伝子多型別の安全性について

機構は、イリノテカンの活性代謝物である SN-38 は UGT1A1 により代謝されること（「令和 2 年 2 月 10 日付け審査報告書　オニバイド点滴静注 43 mg」参照）を踏まえ、*UGT1A1*6* 又は *UGT1A1*28* 遺伝子多型別の NALIRIFOX 投与の安全性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

UGT1A1 遺伝子多型について、NAPOLI-3 試験においては *UGT1A1*28* ホモ接合体の有無のみが検査され、169 試験においては *UGT1A1*28/*6*[30)] の有無が検査された。

30)　*UGT1A1*6* 又は *UGT1A1*28* のホモ接合体、並びに *UGT1A1*6* 及び *UGT1A1*28* のヘテロ接合体

NAPOLI-3 試験の NALIRIFOX 群における *UGT1A1*28* ホモ接合体の有無別の安全性の概要及び *UGT1A1*28* ホモ接合体を有しない患者と比較して *UGT1A1*28* ホモ接合体を有する患者で発現割合が一定以上[31] 高かった有害事象は、表 12 及び表 13 のとおりであった。なお、*UGT1A1*28* ホモ接合体を有しない患者と比較して *UGT1A1*28* ホモ接合体を有する患者で発現割合が 5%以上高かった死亡に至った有害事象及び本剤の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

*UGT1A1*28* ホモ接合体を有する患者数は限られており、結果の解釈には限界があるものの、*UGT1A1*28* ホモ接合体の有無により安全性プロファイルに明確な差異は認められなかった。

表 12　*UGT1A1*28* ホモ接合体の有無別の安全性の概要
（NAPOLI-3 試験の NALIRIFOX 群、20■ 年■月■日データベースロック）

	例数（%）	
	*UGT1A1*28* ホモ接合体あり 39 例	*UGT1A1*28* ホモ接合体なし 328 例
全有害事象	39（100）	327（99.7）
Grade 3 以上の有害事象	32（82.1）	292（89.0）
死亡に至った有害事象	2（5.1）	21（6.4）
重篤な有害事象	24（61.5）	182（55.5）
本剤の投与中止に至った有害事象	7（17.9）	56（17.1）
本剤の休薬に至った有害事象	25（64.1）	252（76.8）
本剤の減量に至った有害事象	23（59.0）	171（52.1）

表 13　*UGT1A1*28* ホモ接合体を有しない患者と比較して *UGT1A1*28* ホモ接合体を有する患者で発現割合が一定以上*高かった有害事象（NAPOLI-3 試験の NALIRIFOX 群、20■ 年■月■日データベースロック）

PT （MedDRA ver.27.0）	例数（%）	
	*UGT1A1*28* ホモ接合体あり 39 例	*UGT1A1*28* ホモ接合体なし 328 例
全有害事象		
貧血	17（43.6）	82（25.0）
体重減少	13（33.3）	68（20.7）
Grade 3 以上の有害事象		
低カリウム血症	8（20.5）	48（14.6）
好中球減少症	8（20.5）	45（13.7）
嘔吐	5（12.8）	21（6.4）
重篤な有害事象		
嘔吐	6（15.4）	16（4.9）
悪心	4（10.3）	14（4.3）
大腸炎	3（7.7）	4（1.2）
本剤の休薬に至った有害事象		
好中球減少症	11（28.2）	73（22.3）
嘔吐	4（10.3）	17（5.2）
本剤の減量に至った有害事象		
悪心	7（17.9）	28（8.5）
嘔吐	4（10.3）	11（3.4）
食欲減退	3（7.7）	8（2.4）

*：全有害事象は 10%以上、その他は 5%以上

また、169 試験における *UGT1A1*28/*6* の有無別の安全性の概要は表 14 のとおりであった。*UGT1A1*28/*6* を有する患者の数は極めて限られているため、*UGT1A1*28/*6* の有無別の有害事象の発現割合に関する臨床的に意味のある比較を行うことは困難と考える。

31)　全有害事象は 10%以上、その他は 5%以上

表 14　*UGT1A1*28/*6* の有無別の安全性の概要（169 試験、2025 年 3 月 3 日データデータカットオフ）

	例数（%）	
	*UGT1A1*28/*6* あり 2 例	*UGT1A1*28/*6* なし 39 例
全有害事象	2（100）	38（97.4）
Grade 3 以上の有害事象	2（100）	30（76.9）
死亡に至った有害事象	0	1（2.6）
重篤な有害事象	2（100）	21（53.8）
本剤の投与中止に至った有害事象	0	2（5.1）
本剤の休薬に至った有害事象	2（100）	32（82.1）
本剤の減量に至った有害事象	2（100）	20（51.3）

以上より、副作用発現時の休薬、減量等の適切な対応により、*UGT1A1* 遺伝子多型の種類にかかわらず、NALIRIFOX 投与は忍容可能と考える。なお、臨床試験において認められた *UGT1A1* 遺伝子多型別の有害事象の発現状況については、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する。

機構は申請者の説明を了承した。

7.R.4　臨床的位置付け及び効能・効果について

本一変申請に係る本剤の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項は下表のように設定されていた（既承認の内容から取消線部削除）。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
~~がん化学療法後に増悪した~~治癒切除不能な膵癌	• 臨床試験に組み入れられた患者の病期、前治療歴、*UGT1A1* 遺伝子多型等について、「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。 ~~• 本剤の一次治療における安全性及び有効性は確立していない。~~ • 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。

機構は、「7.R.2　有効性について」及び「7.R.3　安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本一変申請に係る本剤の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を、下表のとおり設定することが適切と判断した（既承認の内容から取消線部削除）。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
~~がん化学療法後に増悪した~~治癒切除不能な膵癌	• 臨床試験に組み入れられた患者の病期、~~前治療歴、~~*UGT1A1* 遺伝子多型等について、「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。 ~~• 本剤の一次治療における安全性及び有効性は確立していない。~~ • 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。

7.R.4.1　本剤の臨床的位置付け及び投与対象について

国内外の診療ガイドライン[32)]における、治癒切除不能な膵癌患者に対する NALIRIFOX 投与に関する記載内容は以下のとおりであった。

- 国内診療ガイドライン（2025 年版）
  - 遠隔転移を有する膵癌に対する一次治療として、NALIRIFOX 投与（本邦では適応外）を提案する。

32) 国内診療ガイドライン（2025 年版）、NCCN ガイドライン（v.2.2026）、NCI-PDQ（2025 年 2 月 12 日版）及び ESMO ガイドライン（ESMO Open 2025; 10: 104528）

- NCCN ガイドライン（v.2.2026）
  - 遠隔転移を有する膵癌に対する一次治療として、NALIRIFOX 投与は PS が良好な場合に強く推奨される（Category 1[33)]）。
- NCI-PDQ（2025 年 2 月 12 日版）
  - NALIRIFOX 投与は遠隔転移を有する膵癌に対する一次治療における標準的治療の選択肢の一つとされ、NAPOLI-3 試験の成績が記載されている。
- ESMO ガイドライン（ESMO Open 2025; 10: 104528）
  - 遠隔転移を有する膵癌に対する一次治療として、NALIRIFOX 投与は PS が良好な場合に強く推奨される（エビデンスレベルⅠ、推奨度 A[34)]）。

申請者は、NALIRIFOX の臨床的位置付け及び投与対象について、以下のように説明している。

化学療法歴のない遠隔転移を有する膵癌患者を対象とした NAPOLI-3 試験の結果、当該患者に対する NALIRIFOX 投与の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）から、NALIRIFOX 投与は当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

また、NAPOLI-3 試験及び 169 試験の対象とされなかった①治癒切除不能な局所進行の膵癌患者、②膵腺癌以外の膵癌患者に対する NALIRIFOX 投与については、それぞれ下記の①及び②のように考える。

① 治癒切除不能な局所進行の膵癌患者に対する NALIRIFOX 投与

以下の点等を踏まえると、治癒切除不能な局所進行の膵癌に対しても NALIRIFOX 投与は推奨されると考える。

- 国内外の診療ガイドラインにおいて、治癒切除不能な局所進行膵癌と遠隔転移を有する膵癌との間で治療体系に明確な差異はなく、局所進行膵癌に対しては遠隔転移を有する膵癌に準じた治療が行われていること
- 化学療法歴のない遠隔転移を有する膵癌患者及び治癒切除不能な局所進行の膵癌患者を対象とした MM-398-07-02-03 試験において、NAPOLI-3 試験と同一の用法・用量で NALIRIFOX が投与された治癒切除不能な局所進行の膵癌患者 3 例のうち 2 例で奏効（CR 及び PR 各 1 例）が認められたこと

② 膵腺癌以外の膵癌患者に対する NALIRIFOX 投与

下記の理由から、膵腺癌以外の膵癌患者に対する NALIRIFOX 投与は推奨されないと考える。したがって、NAPOLI-3 試験及び 169 試験では組織学的又は細胞学的に膵腺癌と確認された患者を対象とした旨を添付文書の「臨床成績」の項にて情報提供する。

- 現時点では、膵腺癌以外の組織型の膵癌患者を対象に NALIRIFOX 投与の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないこと
- 膵臓に発生する腫瘍の約 85～90%が膵腺癌である旨が報告されており（JAMA 2021; 326: 851-862 等）、国内外の診療ガイドラインにおいて、生物学的特性、予後等に基づき、膵腺癌は膵神経内分泌腫瘍、嚢胞性腫瘍等の他の膵腫瘍と治療体系が明確に区別されていること

33) 高レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。
34) 少なくとも一つの大規模無作為化対照試験で高い有効性のエビデンスがあり、強く推奨される。

以上より、添付文書の臨床成績の項において NAPOLI-3 試験及び 169 試験の対象患者の詳細（病期、組織型等）を記載した上で、効能・効果に関連する注意の項は下記のとおり既承認の内容から変更せず、本剤の効能・効果を「治癒切除不能な膵癌」と設定した。

- 臨床試験に組み入れられた患者の病期、前治療歴、*UGT1A1* 遺伝子多型等について、「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。
- 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。

さらに、申請者は、治癒切除不能な膵癌における既承認の抗悪性腫瘍剤（FOLFIRINOX 投与等）との使い分けについて、以下のように説明している。

NCCN ガイドライン（v.2.2026）及び ESMO ガイドライン（ESMO Open 2025; 10: 104528）において、NALIRIFOX 投与及び FOLFIRINOX 投与は、PS が良好な治癒切除不能な膵癌に対する一次治療として強く推奨されており（NCCN ガイドライン：Category 1、ESMO ガイドライン：エビデンスレベル Ⅰ、推奨度 A）、国内診療ガイドライン（2025 年版）においても、治癒切除不能な膵癌に対する一次治療として、FOLFIRINOX 投与が強く推奨され、NALIRIFOX 投与は本邦では適応外であるにもかかわらず治療選択肢の一つと記載されている。また、国内診療ガイドライン（2025 年版）では、高齢者では副作用が増強する可能性があることから FOLFIRINOX 投与は推奨されていない一方で、GnP 投与、GEM 単独投与及び S-1 単独投与が弱く推奨されている。NALIRIFOX 投与に関しては記載がないものの、NAPOLI-3 試験において、65 歳未満の患者と比較して 65 歳以上の患者で明らかな忍容性の低下は認められなかったこと[35)] から、NALIRIFOX 投与は年齢に関わらず治癒切除不能な膵癌の治療選択肢になり得ると考える。上記を踏まえ、治癒切除不能な膵癌においては、各薬剤の有効性及び安全性を考慮した上で、個々の患者の状態に応じて選択されると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、NAPOLI-3 試験及び 169 試験において化学療法歴のない遠隔転移を有する膵癌に対する NALIRIFOX 投与の臨床的有用性が示されたことから、効能・効果に関する注意の項において、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴について熟知した上で適応患者の選択を行う旨の注意喚起を行う必要性は低いと考える。

以上より、効能・効果を申請どおり「治癒切除不能な膵癌」と設定した上で、効能・効果に関連する注意の項を以下のように整備して設定することが適切と判断した。

- 臨床試験に組み入れられた患者の病期、*UGT1A1* 遺伝子多型等について、「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。
- 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。

35) NAPOLI-3 試験の NALIRIFOX 群における年齢区分別（①65 歳未満、②65 歳以上 76 歳未満、③76 歳以上）の有害事象の発現状況は以下のとおりであり、安全性プロファイルは概ね一貫していた。
- 全有害事象は①189/189 例（100%）、②155/156 例（99.4%）及び③25/25 例（100%）で認められた。
- Grade 3 以上の有害事象は①166/189 例（87.8%）、②139/156 例（89.1%）及び③22/25 例（88.0%）で認められた。
- 死亡に至った有害事象は①12/189 例（6.3%）、②9/156 例（5.8%）及び③2/25 例（8.0%）で認められた。
- 重篤な有害事象は①105/189 例（55.6%）、②86/156 例（55.1%）及び③16/25 例（64.0%）で認められた。

7.R.5　用法・用量について

本一変申請に係る本剤の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項は下表のように設定されていた（既承認の内容から下線部追加、取消線部削除）。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
〈未治療の治癒切除不能な膵癌〉 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはイリノテカンとして1回50 mg/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。 〈がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な膵癌〉 ~~フルオロウラシル及びレボホリナート~~他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはイリノテカンとして1回70 mg/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。	〈効能共通〉 • 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。 • 本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤について、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。 〈未治療の治癒切除不能な膵癌〉 • オキサリプラチン、フルオロウラシル及びレボホリナートとの併用療法における休薬・減量・中止の目安（7.R.5.2参照） 〈がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な膵癌〉 • *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50 mg/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70 mg/m²に増量することができる。 • フルオロウラシル及びレボホリナートとの併用療法における休薬・減量・中止の目安（7.R.5.2参照）

機構は、「7.R.2　有効性について」及び「7.R.3　安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本一変申請に係る本剤の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、下表のように設定することが適切と判断した（既承認の内容から下線部追加）。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
オキサリプラチン、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50 mg/m²（体表面積）を90分かけて2週間間隔で点滴静注する。がん化学療法後に増悪した患者に対しては、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/m²（体表面積）を90分かけて2週間間隔で点滴静注することもできる。なお、患者の状態により適宜減量する。	• 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。 • オキサリプラチン、フルオロウラシル及びレボホリナートとの併用投与における休薬・減量・中止の目安（7.R.5.2参照） • がん化学療法後に増悪した患者に対するフルオロウラシル及びレボホリナートとの併用投与において、*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50 mg/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70 mg/m²に増量することができる。 • フルオロウラシル及びレボホリナートとの併用投与における休薬・減量・中止の目安（7.R.5.2参照）

7.R.5.1　本剤の用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量について、以下のように説明している。

下記の試験成績等を基に設定した用法・用量でNAPOLI-3試験及び169試験が実施され、化学療法歴のない遠隔転移を有する膵癌患者に対するNALIRIFOX投与の臨床的有用性が示された（7.R.2及び7.R.3参照）ことから、当該試験の設定に基づき、本一変申請に係る本剤の用法・用量を設定した。

- MM-398-07-02-03試験において、DLTの発現状況等を踏まえ、NALIRIFOXの推奨用量・用法は、4週間を1サイクルとして、本剤50 mg/m²、L-OHP 60 mg/m²、5-FU 2,400 mg/m²及びLV 400 mg/m²を第1及び15日目に静脈内投与と決定された（7.1.2.1参照）。

また、現時点ではL-OHP、5-FU及び*l*-LV以外の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していないことから、当該薬剤以外の抗悪性腫瘍剤と本剤との併用投与は推奨されないと考える。しかしながら、下記の点等を考慮すると、本剤の用法・用量において、上記の薬剤と併用する旨を明記せず、他の抗悪性腫瘍剤との併用において投与する旨を設定することが適切と考える。

- 本剤はがん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師のもとで使用されることから、添付文書の臨床成績の項において臨床試験で本剤と併用された抗悪性腫瘍剤について情報提供した上で、用法及び用量に関連する注意の項において以下の内容を注意喚起することにより、適切に併用薬が選択されると考えること
  - 本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤について、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること

また、既承認の効能・効果である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して、現時点で 5-FU 及び *l*-LV 以外の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。しかしながら、化学療法歴のない遠隔転移を有する治癒切除不能な膵癌に係る用法・用量を上記のとおり設定することを踏まえ、本剤の適応症間で用法・用量の併用薬に関する記載方針が統一されていないことによる医療現場の混乱を避けるため、既承認の効能・効果に係る用法・用量についても他の抗悪性腫瘍剤との併用において投与する旨の記載に変更することが適切と考える。

さらに、化学療法歴のない治癒切除不能な膵癌患者に対して本剤を単独投与した臨床試験成績は得られていないことから､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旨を注意喚起する。

なお、NAPOLI-3 試験及び 169 試験において、*UGT1A1* 遺伝子多型の種類によらず同一の用量で忍容性が確認されたこと（7.R.3.3 参照）から、本一変申請に係る化学療法歴のない治癒切除不能な膵癌患者に対する本剤投与においては、当該遺伝子多型に基づく開始用量の調節は不要と考える。

以上より、本剤の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を以下のように設定した。

＜用法・用量＞

〈未治療の治癒切除不能な膵癌〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはイリノテカンとして 1 回 50 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。

〈がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な膵癌〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、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。

＜用法・用量に関連する注意＞

〈効能共通〉

- 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。
- 本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤について､「臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。

〈がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な膵癌〉

- *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 50 mg/m^2 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 70 mg/m^2 に増量することができる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本一変申請に係る用法・用量について、NAPOLI-3 試験及び 169 試験における設定に基づき設定した旨及び *UGT1A1* 遺伝子多型に基づく開始用量の調節は不要である旨の申請者の説明を了承した。ただし、

本剤の効能・効果を「治癒切除不能な膵癌」に変更すること（7.R.4.1 参照）等を踏まえ、本剤の用法・用量として、がん化学療法後に増悪した患者に対しては 5-FU 及び *l*-LV との併用において本剤 70 mg/m^2 を Q2W 投与することも可能である旨を設定することが適切と判断した。また、下記の点を踏まえると、本剤と併用する薬剤は用法・用量において明記する必要があると判断した。

- 現時点において、化学療法歴のない治癒切除不能な膵癌に対する本剤と L-OHP、5-FU 及び *l*-LV 以外の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していないこと
- 現時点において、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な膵癌に対する本剤と 5-FU 及び *l*-LV 以外の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していないこと

以上より、本剤の用法・用量及び用法・用量に関連する注意を以下のように整備して設定することが適切と判断した。

＜用法・用量＞

オキサリプラチン、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 50 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。がん化学療法後に増悪した患者に対しては、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こともできる。なお、患者の状態により適宜減量する。

＜用法・用量に関連する注意＞

- 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。
- がん化学療法後に増悪した患者に対する 5-FU 及び *l*-LV との併用投与において、*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 50 mg/m^2 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 70 mg/m^2 に増量することができる。

7.R.5.2　休薬・減量・中止の目安について

申請者は、NALIRIFOX 投与における休薬・減量・中止の目安について、以下のように説明している。

NAPOLI-3 試験及び 169 試験では、用量調節基準が具体的に設定され、当該基準に従うことにより NALIRIFOX 投与の臨床的有用性が示されたことから、用法・用量に関連する注意の項において、NAPOLI-3 試験及び 169 試験の設定に下記の変更を加えた休薬・減量・中止の目安を設定した。

- 本剤の投与可能条件について、NAPOLI-3 試験及び 169 試験では、併用薬である L-OHP の欧州添付文書において好中球数 2,000 /mm^3 未満の患者に対する投与は禁忌とされていることを踏まえ、好中球数 2,000 /mm^3 以上と設定されていた。しかしながら、以下の点等から、本剤の添付文書では、投与可能条件を好中球数 1,500 /mm^3 以上と設定した。
  - NAPOLI-3 試験において、NALIRIFOX 群の Grade 3 又は 4 の好中球減少症及び好中球数減少の発現割合は GnP 群と比較して低く、169 試験において良好な安全性プロファイルが示されたこと[36)]
  - MM-398-07-02-03 試験では好中球数 1,500 /m^2 以上が本剤の投与可能条件とされ、安全性解析対

36) NAPOLI-3 試験の NALIRIFOX 群及び GnP 群並びに 169 試験における Grade 3 又は 4 の①好中球減少症及び②好中球数減少の発現割合は、それぞれ①14.3%、24.5%及び 7.3%、並びに②10.0%、13.5%及び 17.1%であった。

象集団のうち、少なくとも 1 回、本剤投与前の好中球数が 1,500～1,999 /mm^3 であった患者集団と、本剤投与前の好中球数がいずれも 2,000 /mm^3 以上であった患者集団との比較において、安全性プロファイルに明確な差異は認められなかったこと

- NAPOLI-3 試験及び 169 試験では、併用薬である 5-FU の海外添付文書を踏まえ、Grade 2 の手足症候群の発現時に 5-FU を減量する旨、及び Grade 3 又は 4 の手足症候群の発現時に NALIRIFOX 投与を中止する旨が設定されていたものの、Grade 2 の手足症候群の発現状況、5-FU の本邦の添付文書等も参考に、添付文書では、Grade 2 の手足症候群が発現した場合の 5-FU の減量は設定せず、Grade 3 以上の手足症候群が発現した場合に NALIRIFOX 投与を中止する旨を設定した。
- NAPOLI-3 試験及び 169 試験では、ILD の既往を有する患者は除外されており、ILD 発現時の投与中止基準は設定されていなかったものの、Grade 3 又は 4 の呼吸器毒性の発現時にすべての治験薬を減量する旨が設定されていた。一方、ILD は本剤の既知の有害事象であり、国内外の製造販売後において重篤な ILD の発現が認められていること等を考慮して、添付文書では、ILD の発現時には Grade にかかわらず NALIRIFOX 投与を中止する旨を設定した。

また、現行の添付文書では、既承認のがん化学療法後に増悪した治癒切除不能な膵癌に対する 5-FU 及び *l*-LV との併用投与における副作用発現時の投与中止基準は設定されていないものの、NALIRIFOX 投与に関して、NAPOLI-3 試験及び 169 試験の結果に基づき中止基準を設定したこと等から、本剤及び併用される薬剤の特性を踏まえ、5-FU 及び *l*-LV との併用投与においてもアナフィラキシー反応及び ILD 発現時の中止基準を設定することとした。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を了承し、用法・用量に関連する注意の項の休薬・減量・中止の目安に関する記載内容について、下記のように整備して設定することが適切と判断した。

- L-OHP、5-FU及び*l*-LVとの併用により副作用が発現した場合には、下記の基準を参考に、休薬、減量又は中止を考慮すること。

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*
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	Grade 1 又はベースライン

*：Grade は CTCAE version 5.0 に準じる。

副作用に対する減量又は中止基準

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する（「減量・中止する場合の投与量」を参考にすること）。なお、忍容性が認められない場合は、L-OHPの投与を中止し、本剤と5-FU及び*l*-LVの投与を継続することができる。

副作用	程度*1	減量方法*2
好中球減少	Grade 3 以上又は発熱性好中球減少症	本剤、L-OHP 及び 5-FU を 1 段階減量する
白血球減少	Grade 3 以上	
血小板減少		
下痢		
悪心/嘔吐	Grade 3 以上*3	
感覚ニューロパチー	Grade 2 で持続性の場合	L-OHP を 1 段階減量する
	Grade 3 で次のサイクル開始前までに回復した場合	L-OHP を 2 段階減量する
	Grade 3 で再発した場合	L-OHP をさらに 1 段階減量する
	Grade 3 で持続性又は Grade 4 の場合	L-OHP の投与を中止する
手足症候群	Grade 3 以上	すべての薬剤の投与を中止する
心毒性	Grade 2 以上	
神経小脳毒性	全 Grade	
アナフィラキシー反応		
ILD		
その他の副作用*4	Grade 3 以上	本剤、L-OHP 及び 5-FU を 1 段階減量する

*1：Grade は CTCAE version 5.0 に準じる、*2：*l*-LV は減量しないことが望ましい、*3：適切な制吐療法にもかかわらず発現した場合、*4：無力症及び Grade 3 の食欲減退を除く。

減量・中止する場合の投与量

	本剤（イリノテカンとして）	L-OHP	5-FU
開始用量	50 mg/m^2	60 mg/m^2	2,400 mg/m^2
1 段階減量	40 mg/m^2	48 mg/m^2	1,920 mg/m^2
2 段階減量	32.5 mg/m^2	39 mg/m^2	1,560 mg/m^2
3 段階減量	25 mg/m^2	30 mg/m^2	1,200 mg/m^2
4 段階減量	中止	中止	中止

- 5-FU及び*l*-LVとの併用により副作用が発現した場合には、下記の基準を参考に、休薬、減量又は中止を考慮すること。

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	Grade 1 又はベースライン
その他の副作用*2	Grade 1 又はベースライン

*1：Grade は CTCAE version 4.0 に準じる、*2：無力症及び Grade 3 以下の食欲減退を除く。

副作用に対する減量又は中止基準

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する（「減量・中止する場合の投与量」を参考にすること）。

副作用	程度*1	減量方法*2
好中球減少	Grade 3 以上又は発熱性好中球減少症	本剤及び 5-FU を 1 段階減量する
白血球減少	Grade 3 以上	
血小板減少		
下痢		
悪心/嘔吐	Grade 3 以上*3	本剤を 1 段階減量する
アナフィラキシー反応	全 Grade	すべての薬剤の投与を中止する
ILD		
その他の副作用*4	Grade 3 以上	本剤及び 5-FU を 1 段階減量する

*1：Grade は CTCAE version 4.0 に準じる、*2：*l*-LV は減量しないことが望ましい、*3：適切な制吐療法にもかかわらず発現した場合、*4：無力症及び食欲減退を除く。

減量・中止する場合の投与量

	本剤（イリノテカンとして）		5-FU
開始用量	70 mg/m^2	50 mg/m^2	2,400 mg/m^2
1 段階減量	50 mg/m^2	43 mg/m^2	1,800 mg/m^2
2 段階減量	43 mg/m^2	35 mg/m^2	1,350 mg/m^2
3 段階減量	中止	中止	中止

7.R.6　製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由から、現時点では、化学療法歴のない治癒切除不能な膵癌患者に対して、NALIRIFOX 投与の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を、本一変申請の承認後直ちに実施する必要はないと考え、通常の安全性監視活動において安全性情報を収集する旨を説明している。

- NAPOLI-3 試験及び 169 試験の結果から、化学療法歴のない治癒切除不能な膵癌患者における NALIRIFOX 投与による新たな安全性の懸念は示唆されていないと考えること
- 既承認の効能・効果であるがん化学療法後に増悪した治癒切除不能な膵癌患者を対象として製造販売後調査を実施した結果、新たな安全性上の懸念は認められなかったこと
- 既承認の効能・効果に係る再審査期間は終了しており、製造販売後において、本剤の一定の使用実績があること

機構は、申請者の説明を了承した。

7.2　臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1　評価資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.2.1　国内第Ⅱ相試験（169 試験）

有害事象は、40/41 例（97.6%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 39/41 例（95.1%）に認められた。発現割合が 10%以上の有害事象は表 15 のとおりであった。

表 15　発現割合が 10%以上の有害事象

SOC PT （MedDRA ver.27.1）	例数（%） 41 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	40（97.6）	32（78.0）
胃腸障害		
下痢	23（56.1）	2（4.9）
悪心	18（43.9）	2（4.9）
便秘	8（19.5）	0
口内炎	6（14.6）	0
臨床検査		
好中球数減少	19（46.3）	7（17.1）
血小板数減少	9（22.0）	1（2.4）
白血球数減少	6（14.6）	3（7.3）
体重減少	5（12.2）	2（4.9）
代謝および栄養障害		
食欲減退	25（61.0）	9（22.0）
低アルブミン血症	5（12.2）	3（7.3）
低カリウム血症	5（12.2）	2（4.9）
一般・全身障害および投与部位の状態		
倦怠感	14（34.1）	2（4.9）
発熱	10（24.4）	1（2.4）
疲労	5（12.2）	0
神経系障害		
末梢性感覚ニューロパチー	10（24.4）	0
味覚不全	7（17.1）	0
味覚障害	5（12.2）	0
皮膚および皮下組織障害		
脱毛症	11（26.8）	0
血液およびリンパ系障害		
貧血	9（22.0）	4（9.8）
好中球減少症	7（17.1）	3（7.3）
感染症および寄生虫症		
COVID-19	5（12.2）	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
しゃっくり	8（19.5）	0

重篤な有害事象は、23/41 例（56.1%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は表 16 のとおりであった。

表 16　2 例以上に認められた重篤な有害事象

PT （MedDRA ver.27.1）	例数（%） 41 例	
	全有害事象	治験薬との因果関係が否定できない有害事象
全有害事象	23（56.1）	10（24.4）
食欲減退	8（19.5）	8（19.5）
癌疼痛	2（4.9）	0
発熱性好中球減少症	2（4.9）	2（4.9）
胆汁うっ滞性黄疸	2（4.9）	0
下部消化管出血	2（4.9）	1（2.4）
肺炎	2（4.9）	1（2.4）

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は、2/41 例（4.9%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、倦怠感及び敗血症各 1 例（2.4%）であり、うち、倦怠感 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.2 海外第Ⅱ相試験（MM-398-07-02-03 試験）

7.2.2.1 用量探索期

有害事象は、56/56 例（100%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は①コホート 1 で 6/7 例（85.7%）、②コホート－1 で 7/7 例（100%）、③コホート－2B で 9/10 例（90.0%）、④コホート－3 で 7/7 例（100%）に認められた。いずれかのコホートで 3 例以上に認められた有害事象は表 17 のとおりであった。

表 17　いずれかのコホートで 3 例以上に認められた有害事象

SOC PT （MedDRA ver.23.0）	例数（%）							
	コホート 1 7 例		コホート－1 7 例		コホート－2B 10 例		コホート－3 7 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	7 （100）	7 （100）	7 （100）	6 （85.7）	10 （100）	10 （100）	7 （100）	6 （85.7）
胃腸障害								
下痢	6（85.7）	3（42.9）	5（71.4）	1（14.3）	6（60.0）	4（40.0）	6（85.7）	1（14.3）
悪心	5（71.4）	0	6（85.7）	0	9（90.0）	3（30.0）	5（71.4）	0
嘔吐	5（71.4）	1（14.3）	4（57.1）	0	5（50.0）	3（30.0）	3（42.9）	0
便秘	3（42.9）	0	4（57.1）	0	4（40.0）	0	1（14.3）	0
腹部膨満	3（42.9）	0	2（28.6）	0	2（20.0）	0	0	0
腹痛	2（28.6）	0	3（42.9）	0	3（30.0）	0	4（57.1）	1（14.3）
口内乾燥	2（28.6）	0	1（14.3）	0	1（10.0）	0	3（42.9）	0
鼓腸	0	0	4（57.1）	0	2（20.0）	0	1（14.3）	0
膵不全	0	0	3（42.9）	0	0	0	1（14.3）	0
一般・全身障害および投与部位の状態								
疲労	5（71.4）	1（14.3）	5（71.4）	0	7（70.0）	1（10.0）	5（71.4）	1（14.3）
発熱	3（42.9）	0	1（14.3）	0	2（20.0）	0	1（14.3）	0
末梢性浮腫	3（42.9）	0	2（28.6）	0	1（10.0）	0	1（14.3）	0
代謝および栄養障害								
食欲減退	5（71.4）	2（28.6）	6（85.7）	0	4（40.0）	1（10.0）	3（42.9）	1（14.3）
低カリウム血症	4（57.1）	3（42.9）	2（28.6）	2（28.6）	5（50.0）	2（20.0）	3（42.9）	3（42.9）
脱水	4（57.1）	2（28.6）	3（42.9）	1（14.3）	3（30.0）	1（10.0）	2（28.6）	0
低マグネシウム血症	3（42.9）	0	0	0	2（20.0）	0	2（28.6）	0
神経系障害								
浮動性めまい	2（28.6）	0	2（28.6）	0	3（30.0）	0	2（28.6）	0
末梢性感覚ニューロパチー	2（28.6）	0	1（14.3）	0	3（30.0）	1（10.0）	0	0
末梢性ニューロパチー	1（14.3）	0	3（42.9）	0	2（20.0）	0	2（28.6）	0
血液およびリンパ系障害								
好中球減少症	2（28.6）	1（14.3）	3（42.9）	2（28.6）	5（50.0）	3（30.0）	1（14.3）	1（14.3）
貧血	1（14.3）	0	1（14.3）	1（14.3）	3（30.0）	0	2（28.6）	0
血小板減少症	0	0	2（28.6）	0	4（40.0）	0	0	0
臨床検査								
体重減少	1（14.3）	0	2（28.6）	0	4（40.0）	0	2（28.6）	0
精神障害								
うつ病	1（14.3）	0	5（71.4）	0	1（10.0）	0	1（14.3）	0
皮膚および皮下組織障害								
脱毛症	1（14.3）	0	3（42.9）	0	0	0	1（14.3）	0
血管障害								
高血圧	2（28.6）	1（14.3）	4（57.1）	0	0	0	0	0

重篤な有害事象は、①コホート 1 で 6/7 例（85.7%）、②コホート－1 で 2/7 例（28.6%）、③コホート－2B で 7/10 例（70.0%）、④コホート－3 で 4/7 例（57.1%）に認められた。いずれかのコホートで 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、表 18 のとおりであった。

表 18　いずれかのコホートで 2 例以上に認められた重篤な有害事象

SOC PT （MedDRA ver.23.0）	例数（%）							
	コホート 1 7 例		コホート－1 7 例		コホート－2B 10 例		コホート－3 7 例	
	全有害事象	治験薬との因果関係が否定できない有害事象	全有害事象	治験薬との因果関係が否定できない有害事象	全有害事象	治験薬との因果関係が否定できない有害事象	全有害事象	治験薬との因果関係が否定できない有害事象
全有害事象	6（85.7）	4（57.1）	2（28.6）	1（14.3）	7（70.0）	5（50.0）	4（57.1）	4（57.1）
下痢	2（28.6）	2（28.6）	1（14.3）	1（14.3）	1（10.0）	1（10.0）	1（14.3）	1（14.3）
嘔吐	1（14.3）	1（14.3）	0	0	2（20.0）	2（20.0）	0	0
腹痛	0	0	0	0	0	0	3（42.9）	2（28.6）
大腸炎	0	0	0	0	0	0	2（28.6）	2（28.6）

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は、①コホート 1 で 5/7 例（71.4%）、②コホート－1 で 1/7 例（14.3%）、③コホート－2B で 3/10 例（30.0%）、④コホート－3 で 3/7 例（42.9%）に認められた。いずれかのコホートで 2 例以上に認められた、治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

7.2.2.2　用量拡大期

有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象は全例に認められた。発現割合が 20%以上の有害事象は表 19 のとおりであった。

表 19　発現割合が 20%以上の有害事象

SOC PT （MedDRA ver.23.0）	例数（%） 25 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	25（100）	23（92.0）
胃腸障害		
悪心	23（92.0）	3（12.0）
下痢	22（88.0）	3（12.0）
嘔吐	14（56.0）	3（12.0）
便秘	13（52.0）	0
腹痛	8（32.0）	3（12.0）
口内炎	7（28.0）	1（4.0）
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	16（64.0）	0
無力症	8（32.0）	0
発熱	5（20.0）	0
代謝および栄養障害		
食欲減退	12（48.0）	1（4.0）
低カリウム血症	12（48.0）	4（16.0）
脱水	5（20.0）	0
神経系障害		
浮動性めまい	8（32.0）	0
末梢性ニューロパチー	7（28.0）	0
血液およびリンパ系障害		
好中球減少症	10（40.0）	8（32.0）
血小板減少症	9（36.0）	0
貧血	7（28.0）	2（8.0）
臨床検査		
ALT 増加	9（36.0）	4（16.0）
AST 増加	9（36.0）	1（4.0）
体重減少	5（20.0）	0
血小板数減少	5（20.0）	0
精神障害		
不眠症	5（20.0）	0

重篤な有害事象は、15/25（60.0%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は表 20 のとおりであった。

表 20　2 例以上に認められた重篤な有害事象

PT （MedDRA ver.23.0）	例数（%） 25 例	
	全有害事象	治験薬との因果関係が否定できない有害事象
全有害事象	15（60.0）	9（36.0）
嘔吐	3（12.0）	2（8.0）
悪心	3（12.0）	3（12.0）
発熱性好中球減少症	2（8.0）	2（8.0）

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は、7/25（28.0%）に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は末梢性ニューロパチー2 例（8.0%）であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.3 海外第Ⅲ相試験（NAPOLI-3 試験）

有害事象は、NALIRIFOX 群の 369/370 例（99.7%）、GnP 群の 376/379 例（99.2%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は NALIRIFOX 群の 352/370 例（95.1%）、GnP 群の 352/379 例（92.9%）に認められた。いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象は表 21 のとおりであった。

表 21　いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象

SOC PT （MedDRA ver.27.0）	例数（%）			
	NALIRIFOX 群 370 例		GnP 群 379 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	369（99.7）	327（88.4）	376（99.2）	326（86.0）
胃腸障害				
下痢	262（70.8）	78（21.1）	139（36.7）	17（4.5）
悪心	220（59.5）	44（11.9）	162（42.7）	10（2.6）
嘔吐	148（40.0）	26（7.0）	100（26.4）	8（2.1）
腹痛	98（26.5）	18（4.9）	77（20.3）	14（3.7）
便秘	96（25.9）	3（0.8）	112（29.6）	8（2.1）
口内炎	54（14.6）	6（1.6）	45（11.9）	2（0.5）
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	121（32.7）	23（6.2）	143（37.7）	20（5.3）
無力症	115（31.1）	33（8.9）	105（27.7）	19（5.0）
粘膜の炎症	54（14.6）	8（2.2）	16（4.2）	1（0.3）
末梢性浮腫	53（14.3）	0	109（28.8）	5（1.3）
発熱	43（11.6）	4（1.1）	87（23.0）	6（1.6）
代謝および栄養障害				
食欲減退	137（37.0）	32（8.6）	106（28.0）	10（2.6）
低カリウム血症	118（31.9）	56（15.1）	50（13.2）	15（4.0）
脱水	43（11.6）	13（3.5）	32（8.4）	4（1.1）
神経系障害				
末梢性ニューロパチー	70（18.9）	14（3.8）	68（17.9）	22（5.8）
味覚不全	63（17.0）	0	58（15.3）	0
末梢性感覚ニューロパチー	56（15.1）	13（3.5）	51（13.5）	11（2.9）
錯感覚	44（11.9）	1（0.3）	33（8.7）	2（0.5）
浮動性めまい	26（7.0）	0	40（10.6）	0
臨床検査				
体重減少	82（22.2）	11（3.0）	33（8.7）	1（0.3）
好中球数減少	77（20.8）	37（10.0）	71（18.7）	51（13.5）
ALT 増加	46（12.4）	12（3.2）	48（12.7）	12（3.2）
γ-GTP 増加	45（12.2）	23（6.2）	34（9.0）	21（5.5）
AST 増加	42（11.4）	12（3.2）	40（10.6）	8（2.1）
血小板数減少	42（11.4）	4（1.1）	69（18.2）	9（2.4）
血中アルカリホスファターゼ増加	38（10.3）	12（3.2）	31（8.2）	10（2.6）
血液およびリンパ系障害				
好中球減少症	108（29.2）	53（14.3）	121（31.9）	93（24.5）
貧血	100（27.0）	42（11.4）	155（40.9）	66（17.4）
血小板減少症	51（13.8）	3（0.8）	86（22.7）	14（3.7）
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
呼吸困難	27（7.3）	2（0.5）	47（12.4）	8（2.1）
鼻出血	16（4.3）	0	43（11.3）	0
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	53（14.3）	0	119（31.4）	2（0.5）

重篤な有害事象は、NALIRIFOX 群で 207/370 例（55.9%）、GnP 群で 198/379 例（52.2%）に認められた。いずれかの群で発現割合が 2%以上の重篤な有害事象は表 22 のとおりであった。

表 22　いずれかの群で発現割合が 2%以上の重篤な有害事象

PT（MedDRAver.27.0）	例数（%）			
	NALIRIFOX 群 370 例		GnP 群 379 例	
	全有害事象	治験薬との因果関係が否定できない有害事象	全有害事象	治験薬との因果関係が否定できない有害事象
全有害事象	207（55.9）	99（26.8）	198（52.2）	72（19.0）
下痢	23（6.2）	22（5.9）	9（2.4）	6（1.6）
嘔吐	22（5.9）	15（4.1）	6（1.6）	4（1.1）
COVID-19	18（4.9）	0	17（4.5）	0
悪心	18（4.9）	15（4.1）	3（0.8）	3（0.8）
脱水	11（3.0）	8（2.2）	4（1.1）	3（0.8）
肺塞栓症	10（2.7）	3（0.8）	7（1.8）	1（0.3）
腹痛	9（2.4）	2（0.5）	8（2.1）	0
発熱	9（2.4）	1（0.3）	12（3.2）	4（1.1）
発熱性好中球減少症	8（2.2）	7（1.9）	6（1.6）	6（1.6）
肺炎	7（1.9）	0	13（3.4）	3（0.8）
貧血	6（1.6）	5（1.4）	8（2.1）	7（1.8）
敗血症	6（1.6）	4（1.1）	16（4.2）	9（2.4）
深部静脈血栓症	4（1.1）	1（0.3）	8（2.1）	2（0.5）
急性腎障害	3（0.8）	2（0.5）	9（2.4）	5（1.3）

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は、NALIRIFOX 群で 123/370 例（33.2%）、GnP 群で 114/379 例（30.1%）に認められた。いずれかの群で発現割合が 1%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象は表 23 のとおりであった。

表 23　いずれかの群で発現割合が 1%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象

PT（MedDRAver.27.0）	例数（%）			
	NALIRIFOX 群 370 例		GnP 群 379 例	
	全有害事象	治験薬との因果関係が否定できない有害事象	全有害事象	治験薬との因果関係が否定できない有害事象
全有害事象	123（33.2）	100（27.0）	114（30.1）	90（23.7）
末梢性ニューロパチー	19（5.1）	19（5.1）	18（4.7）	18（4.7）
末梢性感覚ニューロパチー	18（4.9）	18（4.9）	10（2.6）	10（2.6）
神経毒性	9（2.4）	9（2.4）	3（0.8）	3（0.8）
好中球減少症	9（2.4）	9（2.4）	12（3.2）	11（2.9）
血小板数減少	8（2.2）	7（1.9）	5（1.3）	5（1.3）
悪心	5（1.4）	4（1.1）	0	0
多発ニューロパチー	5（1.4）	5（1.4）	3（0.8）	3（0.8）
無力症	4（1.1）	4（1.1）	3（0.8）	3（0.8）
下痢	4（1.1）	3（0.8）	1（0.3）	1（0.3）
好中球数減少	3（0.8）	3（0.8）	6（1.6）	6（1.6）
血小板減少症	2（0.5）	2（0.5）	6（1.6）	6（1.6）
急性腎障害	0	0	4（1.1）	2（0.5）
敗血症	0	0	5（1.3）	3（0.8）

8.　機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1　適合性書面調査結果に対する機構の判断

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の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2　GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9.　審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の治癒切除不能な膵癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は、治癒切除不能な膵癌における治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

（修正反映版）

審査報告（2）

令和 8 年 9 月 30 日

申請品目

［販　売　名］　　オニバイド点滴静注 43 mg
［一　般　名］　　イリノテカン塩酸塩水和物
［申　請　者］　　日本セルヴィエ株式会社
［申請年月日］　　令和 7 年 12 月 16 日

［略語等一覧］
別記のとおり。

1.　審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1　有効性、臨床的位置付け及び効能・効果、並びに用法・用量について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.2　有効性について」、「7.R.4　臨床的位置付け及び効能・効果について」及び「7.R.5　用法・用量について」の項に関する機構の判断は、専門委員により支持された。

なお、用法・用量に関連する注意の項における休薬・減量・中止の目安について、申請者より、「減量・中止する場合の投与量」との記載を「減量時の投与量」と記載整備する旨が説明され、機構は、申請者の説明を了承した。

1.2　安全性及び製造販売後の検討事項について

専門協議では、審査報告（1）の「7.R.3　安全性について」及び「7.R.6　製造販売後の検討事項について」の項に関する機構の判断は専門委員により支持されるとともに、以下の意見が出された。

- NAPOLI-3 試験において、GnP 群と比較して NALIRIFOX 群における Grade 3 以上又は重篤な下痢の発現割合が高い傾向が認められたこと等を踏まえ、NALIRIFOX 投与の安全性情報について、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

機構は、専門協議における上記の議論を踏まえ、下痢を含めた NALIRIFOX 投与の安全性情報について、医療現場に適切に情報提供するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

2.　審査報告（1）の修正事項

審査報告（2）作成時に、審査報告（1）を以下のとおり修正したが、本修正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	修正前	修正後
8	11～12	有効性について、主要評価項目とされたRECIST ver.1.1に基づくICRによる奏効割合[18)]の主要解析は、最後の患者の登録後約6カ月が経過した時点で実施することとされた。	有効性について、主要評価項目とされたRECIST ver.1.1に基づくICRによる奏効[18)]の主要解析は、最後の患者の登録後約6カ月が経過した時点で実施することとされた。
8	脚注18	RECIST ver.1.1に基づきICRによりCR又はPRが確認された患者の割合と定義された。	RECIST ver.1.1に基づきICRによりCR又はPRが確認されることと定義された。
12	33～35	NAPOLI-3試験と同様の患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（169試験）において、主要評価項目とされたICRによる奏効割合［95%CI］（%）は41.5［26.3, 57.9］（2025年3月3日データカットオフ）であり、	NAPOLI-3試験と同様の患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（169試験）において、ICRによる奏効割合［95%CI］（%）は41.5［26.3, 57.9］（2025年3月3日データカットオフ）であり、

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、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適正使用が遵守されるのであれば、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。

［効能・効果］（取消線部削除）

~~がん化学療法後に増悪した~~治癒切除不能な膵癌

［用法及び用量］（下線部追記）

オキサリプラチン、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50 mg/m²（体表面積）を90分かけて2週間間隔で点滴静注する。がん化学療法後に増悪した患者に対しては、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/m²（体表面積）を90分かけて2週間間隔で点滴静注することもできる。なお、患者の状態により適宜減量する。

［警　　告］（変更なし）

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。
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。
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。

［禁　　忌］（変更なし）

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
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。

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。
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。
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。
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。
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。
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。
9. アタザナビル硫酸塩を投与中の患者

以上

（修正反映版）

別　記

［略語等一覧］

略語	英語	日本語
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC_{ss}	AUC at steady state	定常状態における AUC
$AUC_{tau, ss}$	AUC during a dosing interval at steady state	定常状態における投与間隔での AUC
BSA	body surface area	体表面積
C_{ave}	average plasma concentration	平均血漿中濃度
CI	confidence interval	信頼区間
CL	clearance	クリアランス
C_{max}	maximum (plasma) concentration	最高（血漿中）濃度
$C_{max. ss}$	maximum concentration at steady state	定常状態における C_{max}
CR	complete response	完全奏効
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	
ESMO	European Society for Medical Oncology	
ESMO ガイドライン	ESMO Clinical Practice Guideline Express Update on the management of metastatic pancreatic cancer	
FOLFIRINOX		5-FU、（*l*-）LV、イリノテカン及び L-OHP の併用
5-FU	5-fluorouracil	フルオロウラシル
GEM	gemcitabine hydrochloride	ゲムシタビン塩酸塩
GnP		GEM 及び nab-PTX の併用
γ-GTP	γ-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
ICR	independent central review	独立中央判定
ILD	interstitial lung desease	間質性肺疾患
ITT	intent-to-treat	
LC-MS/MS	liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析法
L-OHP	oxaliplatin	オキサリプラチン
LV	folinate calcium	ホリナートカルシウム
l-LV	levofolinate calcium	レボホリナートカルシウム
（*l*-）LV		ホリナートカルシウム又はレボホリナートカルシウム
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
nab-PTX		パクリタキセル（アルブミン懸濁型）
NALIRIFOX		本剤、5-FU、（*l*-）LV 及び L-OHP の併用
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	

略語	英語	日本語
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Pancreatic Adenocarcinoma	
NCI-PDQ	National Cancer Institute PDQ Cancer Information for Health Professionals	
NE	not evaluable	評価不能
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	進行
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PT	preferred term	基本語
Q2W	Quaque 2 weeks	2 週間間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
SD	stable disease	安定
S-1		テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤
SN-38	7-ethyl-10-hydroxy-camptothecin, active metabolite of irinotecan	イリノテカンの活性代謝物
UGT	uridine diphosphate glucuronosyl transferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
Vc	volume of distribution of the central compartment	中央コンパートメント分布容積
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		膵癌診療ガイドライン　日本膵臓学会編
NAPOLI-1 試験		MM-398-07-03-01 試験
NAPOLI-3 試験		D-US-60010-001 試験
RESILIENT 試験		MM-398-01-03-04 試験
169 試験		S095013-169 試験
本剤		イリノテカンを含有するリポソーム封入型の製剤