

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤／

ポリアデノシン5′ニリン酸リボースポリメラーゼ（PARP）阻害剤

ニラパリブトシル酸塩水和物カプセル

ゼジューラ[®]カプセル100mgZejula[®] capsules 100mg

剤形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1カプセル中ニラパリブトシル酸塩水和物として159.4mg（ニラパリブとして100mg）
一般名	和名：ニラパリブトシル酸塩水和物（JAN） 洋名：Niraparib Tosilate Hydrate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2020年9月25日 薬価基準収載年月日：2020年11月18日 販売開始年月日：2020年11月20日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元 武田薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	武田薬品工業株式会社 くすり相談室 フリーダイヤル 0120-566-587 受付時間 9：00～17：30（土日祝日・弊社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.takedamed.com/

本IFは2020年11月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

本剤は一部、国内承認外の用法及び用量を含む臨床試験に基づいて評価され、承認されたため、一部、国内承認外の用法及び用量を含む試験成績を掲載している。しかし、それらは、適応外使用を推奨するものではない。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 –日本病院薬剤師会–

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯.....	1
2. 製品の治療学的特性.....	1
3. 製品の製剤学的特性.....	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	3
(1) 承認条件.....	3
(2) 流通・使用上の制限事項.....	3
6. RMP の概要.....	3

II. 名称に関する項目

1. 販売名.....	4
(1) 和名.....	4
(2) 洋名.....	4
(3) 名称の由来.....	4
2. 一般名.....	4
(1) 和名（命名法）.....	4
(2) 洋名（命名法）.....	4
(3) ステム（stem）.....	4
3. 構造式又は示性式.....	4
4. 分子式及び分子量.....	4
5. 化学名（命名法）又は本質.....	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	4

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質.....	5
(1) 外観・性状.....	5
(2) 溶解性.....	5
(3) 吸湿性.....	5
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点.....	5
(5) 酸塩基解離定数.....	5
(6) 分配係数.....	5
(7) その他の主な示性値.....	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	5
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形.....	6
(1) 剤形の区別.....	6
(2) 製剤の外観及び性状.....	6
(3) 識別コード.....	6
(4) 製剤の物性.....	6
(5) その他.....	6
2. 製剤の組成.....	6
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤.....	6
(2) 電解質等の濃度.....	6
(3) 熱量.....	6

3. 添付溶解液の組成及び容量	6
4. 力価	7
5. 混入する可能性のある夾雑物	7
6. 製剤の各種条件下における安定性	7
7. 調製法及び溶解後の安定性	7
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	7
9. 溶出性	7
10. 容器・包装	7
(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	7
(2) 包装	7
(3) 予備容量	7
(4) 容器の材質	8
11. 別途提供される資材類	8
12. その他	8
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	9
2. 効能又は効果に関連する注意	10
3. 用法及び用量	12
(1) 用法及び用量の解説	12
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	12
4. 用法及び用量に関連する注意	14
5. 臨床成績	16
(1) 臨床データパッケージ	16
(2) 臨床薬理試験	18
(3) 用量反応探索試験	20
(4) 検証的試験	20
(5) 患者・病態別試験	43
(6) 治療的使用	43
(7) その他	44
VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	58
2. 薬理作用	58
(1) 作用部位・作用機序	58
(2) 薬効を裏付ける試験成績	59
(3) 作用発現時間・持続時間	62
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移	63
(1) 治療上有効な血中濃度	63
(2) 臨床試験で確認された血中濃度	63
(3) 中毒域	64
(4) 食事・併用薬の影響	64
2. 薬物速度論的パラメータ	65
(1) 解析方法	65
(2) 吸収速度定数	65
(3) 消失速度定数	65
(4) クリアランス	65

(5) 分布容積.....	65
(6) その他.....	65
3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	65
(1) 解析方法.....	65
(2) パラメータ変動要因.....	65
4. 吸収.....	66
5. 分布.....	66
(1) 血液－脳関門通過性.....	66
(2) 血液－胎盤関門通過性.....	66
(3) 乳汁への移行性.....	66
(4) 髄液への移行性.....	66
(5) その他の組織への移行性.....	66
(6) 血漿蛋白結合率.....	66
6. 代謝.....	67
(1) 代謝部位及び代謝経路.....	67
(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率.....	68
(3) 初回通過効果の有無及びその割合.....	68
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率.....	68
7. 排泄.....	68
8. トランスポーターに関する情報.....	68
9. 透析等による除去率.....	68
10. 特定の背景を有する患者.....	68
11. その他.....	68

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由.....	69
2. 禁忌内容とその理由.....	69
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	69
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	69
5. 重要な基本的注意とその理由.....	69
6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	70
(1) 合併症・既往歴等のある患者.....	70
(2) 腎機能障害患者.....	70
(3) 肝機能障害患者.....	70
(4) 生殖能を有する者.....	70
(5) 妊婦.....	71
(6) 授乳婦.....	71
(7) 小児等.....	71
(8) 高齢者.....	71
7. 相互作用.....	71
(1) 併用禁忌とその理由.....	71
(2) 併用注意とその理由.....	71
8. 副作用.....	72
(1) 重大な副作用と初期症状.....	72
(2) その他の副作用.....	74
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	78
10. 過量投与.....	78
11. 適用上の注意.....	79

12. その他の注意.....	79
(1) 臨床使用に基づく情報.....	79
(2) 非臨床試験に基づく情報.....	80
IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験.....	81
(1) 薬効薬理試験.....	81
(2) 安全性薬理試験.....	81
(3) その他の薬理試験.....	81
2. 毒性試験.....	82
(1) 単回投与毒性試験.....	82
(2) 反復投与毒性試験.....	82
(3) 遺伝毒性試験.....	82
(4) がん原性試験.....	83
(5) 生殖発生毒性試験.....	83
(6) 局所刺激性試験.....	83
(7) その他の特殊毒性.....	83
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分.....	84
2. 有効期間.....	84
3. 包装状態での貯法.....	84
4. 取扱い上の注意.....	84
5. 患者向け資材.....	84
6. 同一成分・同効薬.....	84
7. 国際誕生年月日.....	84
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日.....	84
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容.....	85
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	85
11. 再審査期間.....	85
12. 投薬期間制限に関する情報.....	85
13. 各種コード.....	85
14. 保険給付上の注意.....	85
X I . 文献	
1. 引用文献.....	86
2. その他の参考文献.....	86
X II . 参考資料	
1. 主な外国での発売状況.....	87
2. 海外における臨床支援情報.....	88
X III . 備考	
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報.....	90
(1) 粉碎.....	90
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性.....	90
2. その他の関連資料.....	90

略語集

略語	略語内容
ADP	adenosine diphosphate アデノシン二リン酸
AML	acute myeloid leukemia 急性骨髄性白血病
BCRP	breast cancer resistance protein 乳癌耐性タンパク
BICR	blinded independent central review 盲検下独立中央判定
<i>BRCA</i>	breast cancer (gene)
BSEP	bile salt export pump
CA-125	cancer antigen-125 腫瘍抗原-125
CC ₅₀	50% cytotoxic concentration 細胞増殖の50%抑制に必要な濃度
CFI	chemotherapy-free interval 化学療法終了から後治療開始までの期間
CR	complete response 完全奏効
CYP	cytochrome P450 チトクローム P450
DCR	disease control rate 病勢コントロール率
DLT	dose-limiting toxicity 用量制限毒性
DOR	duration of response 奏効期間
EDTA	ethylenediaminetetraacetic acid エチレンジアミン四酢酸
EORTC-QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30
EORTC-QLQ-OV28	EORTC-QLQ ovarian module
EQ-5D-5L	European Quality of Life Scale, 5-Dimensions
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics 国際産科婦人科連合
FOSI	Functional Assessment of Cancer Therapy–Ovarian Symptom Index
HRD	homologous recombination deficiency/deficient 相同組換え修復欠損
IC ₅₀	half maximal inhibitory concentration 50%阻害濃度
IC ₉₀	90% Inhibitory concentration 90%阻害濃度
IDS	interval debulking surgery
ITT	intent-to-treat
MATE	multidrug and toxin extrusion 多剤・毒性化合物排出タンパク
MDS	myelodysplastic syndrome 骨髄異形成症候群
MTD	maximum tolerated dose 最大耐量
NACT	neoadjuvant chemotherapy ネオアジュバント化学療法
OAT	organic anion transporter
OATP	organic anion transporter polypeptide
OCT	organic cation transporter 有機カチオントランスポーター
ORR	overall response rate 全奏効率
PARP	poly (adenosine diphosphate -ribose) polymerase ポリ (アデノシン二リン酸-リボース) ポリメラーゼ
PDS	primary debulking surgery
PFI	platinum free interval
PFS	progression-free survival 無増悪生存期間
PFS2	後治療での無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein P-糖タンパク
PP	per-protocol
PR	partial response 部分奏効
PRO	patient-reported outcome 患者報告アウトカム
QD	once daily 1日1回
QTc	QT interval corrected for heart rate 心拍数で補正したQT間隔
RP2D	phase 2 dose 第II相推奨用量
SDF	survival distribution function 生存分布関数
TFST	Time to first subsequent treatment
TSST	2番目の後治療開始までの期間
VAS	visual analog scale 視覚的アナログ尺度

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

卵巣癌は主に閉経後の女性に多く発症する癌であり、患者の約 75%が 50 歳以上の女性である。卵巣癌の初期段階では症状に乏しく、早期の検出が困難であるため、進行してから初めて検出されることがしばしばであり、予後は不良とされている。進行性の卵巣癌患者の多くは一次治療後に再発し、治療を受けるごとに治療の反応性が低下し無増悪生存期間 (PFS) は短くなり、5 年生存率は全ステージを通じると 47%と報告されている。

卵巣癌は女性生殖器悪性腫瘍の中で最も死亡者数の多い疾患であり、罹患数及び死亡者数は増加傾向にある。過去 5 年間の全国死亡者数は 5,000 人程度、全国罹患数は 1 万人程度、年齢調整全国罹患率は人口 10 万人当たり 10.5~11.9 人と推計されている。

ゼジューラは、メルク [現 Merck Sharp and Dohme (MSD)] 社により創製され、TESARO [現 Glaxo Smith Kline (GSK)] 社により開発が進められた経口投与可能で選択的な PARP1 及び PARP2 阻害剤であり、非臨床試験では breast cancer gene (BRCA 遺伝子) 変異を含む相同組換え修復欠損陽性腫瘍に対する腫瘍縮小効果が示された PARP 阻害剤である。

海外において、ゼジューラの有効性及び安全性は、一連の第 I 相試験、進行又は再発の高悪性度漿液性卵巣癌患者を対象とした第 II 相試験の QUADRA 試験及び再発卵巣癌患者を対象とした維持療法の第 III 相検証試験の NOVA 試験により評価された。NOVA 試験の結果をもとに、白金系抗悪性腫瘍剤を含む治療で完全奏効 (CR) 又は部分奏効 (PR) が得られた再発性上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌を有する成人患者の維持療法として、米国では 2017 年 3 月に、欧州では 2017 年 11 月に承認されている。

また、米国では、QUADRA 試験の結果を受けて効能追加申請し、2019 年 10 月に承認された。さらに、米国では、一次治療の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法が奏効した進行卵巣癌患者を対象とした第 III 相検証試験である PRIMA 試験の結果をもとに、白金系抗悪性腫瘍剤を含む一次化学療法後に CR 又は PR であった進行期の上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌を有する成人患者の維持療法の追加効能を 2020 年 4 月に承認された。

国内では、武田薬品工業株式会社が TESARO [現 Glaxo Smith Kline (GSK)] 社とライセンス契約を締結し、日本人の固形癌患者におけるゼジューラの安全性及び忍容性を評価する国内第 I 相試験 (1001 試験) を実施した。2018 年 12 月から、直近の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法で CR 又は PR が得られた白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発性上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の日本人患者を対象としてゼジューラの安全性及び有効性を評価する国内第 II 相試験 (2001 試験) 及び相同組換え修復欠損陽性で 3 又は 4 つの化学療法歴のある進行・再発性の高悪性度漿液性上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の日本人患者を対象にゼジューラの有効性及び安全性を評価する国内第 II 相試験 (2002 試験) を実施した。これらの結果から、日本人の卵巣癌患者における有効性及び安全性が確認された結果、承認された。

ゼジューラは、卵巣癌における初回化学療法後の維持療法、白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法、白金系抗悪性腫瘍剤感受性の相同組換え修復欠損を有する再発卵巣癌に対する新たな治療の選択肢として、2020 年 9 月に本邦において製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 効能又は効果は「卵巣癌における初回化学療法後の維持療法」、「白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法」及び「白金系抗悪性腫瘍剤感受性の相同組換え修復欠損を有する再発卵巣癌」である。

(「V. 1. 効能又は効果」の項参照)

(2) 遺伝子変異によらず初回化学療法後の卵巣癌患者の無増悪生存期間 (PFS) を有意に延長させた。白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法が奏効したⅢ期又はⅣ期の卵巣癌患者 733 例を対象とした PRIMA 試験において、PFS 中央値は以下のとおりであった〔海外第Ⅲ相検証試験 (PRIMA 試験)〕。

- ・全体集団：ゼジューラ群で 13.8 ヶ月、プラセボ群で 8.2 ヶ月 (ハザード比 [HR] : 0.62、 $p < 0.0001^*$)
- ・相同組換え修復欠損陽性被験者：ゼジューラ群で 21.9 ヶ月、プラセボ群で 10.4 ヶ月 (HR : 0.43、 $p < 0.0001^*$)
- ・相同組換え修復欠損陰性被験者：ゼジューラ群で 8.1 ヶ月、プラセボ群で 5.4 ヶ月 (HR : 0.68、 $p = 0.0203^*$)

* : 層別ログランク検定

(「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験 海外第Ⅲ相検証試験 (PRIMA 試験)」の項参照)

(3) 遺伝子変異によらず、白金系抗悪性腫瘍剤感受性再発卵巣癌患者の PFS を有意に延長させた。白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴が 2 つ以上ある白金系抗悪性腫瘍剤感受性卵巣癌患者 553 例を対象とした NOVA 試験において、主要評価項目である PFS 中央値は以下のとおりであった〔海外第Ⅲ相検証試験 (NOVA 試験)〕。

- ・gBRCA 変異陽性コホート：ゼジューラ群で 21.0 ヶ月、プラセボ群で 5.5 ヶ月 (ハザード比 [HR] : 0.27、 $p < 0.0001^*$)
- ・gBRCA 変異陰性コホートの相同組換え修復欠損陽性コホート：ゼジューラ群で 12.9 ヶ月、プラセボ群で 3.8 ヶ月 (HR : 0.38、 $p < 0.0001^*$)
- ・gBRCA 変異陰性コホート全体：ゼジューラ群で 9.3 ヶ月、プラセボ群で 3.9 ヶ月 (HR : 0.45、 $p < 0.0001^*$)

* : 層別ログランク検定

(「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験 海外第Ⅲ相検証試験 (NOVA 試験)」の項参照)

(4) 白金系抗悪性腫瘍剤感受性かつ相同組換え修復欠損を有する再発卵巣癌において腫瘍縮小効果が認められた。

相同組換え修復欠損陽性で 3 又は 4 つの化学療法歴があり、白金系抗悪性腫瘍剤感受性、かつ PARP 阻害剤の治療歴がない進行・再発性の高悪性度漿液性上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の日本人患者 (20 例) を対象とした 2002 試験において、主要評価項目である奏効率は 35.0% (90%CI : 17.731~55.803) であった〔国内第Ⅱ相試験 (2002 試験)〕。

(「V. 5. (7) その他 国内第Ⅱ相試験 (2002 試験)」の項参照)

相同組換え修復欠損陽性で 3 又は 4 つの化学療法歴があり、白金系抗悪性腫瘍剤感受性、かつ PARP 阻害剤の治療歴がない卵巣癌患者 47 例において、主要評価項目である奏効率は 27.7% (95%CI : 15.6~42.6) であった〔海外第Ⅱ相試験 (QUADRA 試験)〕。

(「V. 5. (7) その他 海外第Ⅱ相試験 (QUADRA 試験)」の項参照)

(5) PARP1/2 を阻害し、相同組換えが欠損した癌細胞の腫瘍体積を縮小させた (*in vivo*、マウス)。

(「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)

(6) 重大な副作用として、骨髄抑制 (78.8%)、高血圧 (9.8%)、可逆性後白質脳症症候群 (頻度不明)、間質性肺炎疾患 (0.6%) があらわれることがある。発現頻度 10%以上の主な副作用として、頭痛、不眠症、悪心、便秘、嘔吐、食欲減退、下痢、疲労、無力症が報告されている。

(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	有
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知 使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について（令和2年11月17日付、保医発1117第3号）（「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照）	有

(2021年3月時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。（「I. 6. RMP の概要」の項参照）

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

■ 医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<ul style="list-style-type: none"> 骨髄抑制 高血圧 可逆性後白質脳症症候群（PRES） 間質性肺疾患 	<ul style="list-style-type: none"> 二次性悪性腫瘍 胚・胎児毒性 血栓塞栓症 	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 特定使用成績調査 再発卵巣癌の維持療法に対する国内第2相試験より継続する製造販売後臨床試験（2001試験） 進行・再発卵巣癌に対する国内第2相試験より継続する製造販売後臨床試験（2002試験）
有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認すること。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ゼジューラ[®]カプセル 100mg

(2) 洋名

Zejula[®] capsules 100mg

(3) 名称の由来

“jewel”と語感が似ているとして“Zejula”と命名された。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ニラパリプトシル酸塩水和物（JAN）

(2) 洋名（命名法）

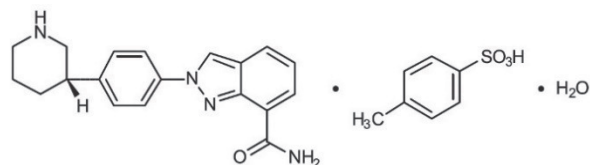
Niraparib Tosilate Hydrate（JAN）

niraparib（INN）

(3) ステム（stem）

ポリアデノシン 5'-二リン酸-リボースポリメラーゼ阻害剤：-parib

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₉H₂₀N₄O · C₇H₈O₃S · H₂O

分子量：510.61

5. 化学名（命名法）又は本質

2-{4-[(3*S*)-Piperidin-3-yl]phenyl}-2*H*-indazole-7-carboxamide mono(4-methylbenzenesulfonate) monohydrate（IUPAC）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード：MK-4827

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

ニラパリプトシル酸塩水和物は吸湿性のない白色～オフホワイトの粉末である。

(2) 溶解性

水における溶解度は、ニラパリプトシル酸塩水和物として 0.718mg/mL である。また、水溶液中の溶解度は、生理学的 pH 範囲において、ニラパリブとして 0.7～1.1 mg/mL である。pKa 以下の pH において、溶解度の pH 依存性は認められなかった。

(3) 吸湿性

吸湿性は認められなかった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

pKa=9.95

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	25℃	60%RH	—	ポリエチレン袋 (密閉) / ポリ	48 ヶ月 (継続中)	規格内 (48 ヶ月まで)
加速試験	40℃	75%RH	—	エチレンドラム	6 ヶ月	規格内
苛酷試験 (光)	—	—	白色蛍光ランプ 及び 近紫外蛍光ランプ	シャーレ (包装なし)	120 万 lx・h 以上 200W・h/m ² 以上	規格内

測定項目：性状、確認試験*1、純度試験、水分、粒子径*1、結晶形、定量法（含量）

*1 長期保存試験及び加速試験のみ

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

- (1) 赤外吸収スペクトル
- (2) 液体クロマトグラフィー

定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

硬カプセル剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ゼジューラカプセル 100mg
色調	キャップ：紫色 ボディ：白色
製剤表示	キャップ：Niraparib ボディ：100mg
形状・号数	 0号
長径 (mm)	約 22
短径 (mm)	約 8
質量 (mg)	約 512

(3) 識別コード

Niraparib 100mg

表示部位：カプセル、PTP シート

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ゼジューラカプセル 100mg
有効成分	1 カプセル中ニラバリブトシル酸塩水和物として 159.4mg（ニラバリブとして 100mg）
添加剤	乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム （カプセル本体）ゼラチン、酸化チタン、赤色 3 号、青色 1 号、黄色 4 号、ラウリル硫酸ナトリウム

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤由来の分解生成物の顕著な増加を認めなかった。

6. 製剤の各種条件下における安定性

本剤は室温保管品として検討していたが、溶出遅延が認められたため、安定性向上のために冷蔵保管とした。

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	5℃	—	—	PTP 包装品	24 ヶ月 (継続中)	規格内 (24 ヶ月まで)
加速試験	25℃	60%RH	—	PTP 包装品	6 ヶ月	規格内
光安定性試験	—	—	白色蛍光ランプ 及び 近紫外蛍光ランプ	無包装	120 万 lx・h 以上 200W・h/m ² 以上	溶出性を除き、規格 内
				PTP 包装品		規格内
				二次包装品 ^{*1}		
苛酷試験	25℃	80%RH	—	無包装	1 ヶ月	規格内 (溶出性の規格内の 遅延が見られた)

測定項目：性状、確認試験（長期保存試験及び加速試験のみ）、純度試験、水分、溶出性、定量法（含量）

^{*1} PTP 包装品を紙箱に入れたもの

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

9. 溶出性

装置：パドル法

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

PTP 包装：14 カプセル（14 カプセル×1）

(3) 予備容量

該当しない

(4) **容器の材質**

PTP シート、紙箱

11. 別途提供される資材類

本剤 PTP シートを入れることができるインナーバッグ付きの保冷遮光ポーチを用意している。

問い合わせ先：くすり相談室

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

- 卵巣癌における初回化学療法後の維持療法
- 白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法
- 白金系抗悪性腫瘍剤感受性の相同組換え修復欠損を有する再発卵巣癌

<解説>

<卵巣癌における初回化学療法後の維持療法>

本剤の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法に対する臨床的有用性は、白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法^{注1)}による奏効（完全奏効又は部分奏効）が維持されている高悪性度の漿液性又は類内膜性が優位を占める卵巣癌（原発性腹膜癌及び卵管癌を含む）患者（FIGO 進行期分類Ⅲ期又はⅣ期）733例（相同組換え修復欠損を有する集団373例を含む）を対象とした二重盲検、無作為化（2：1）、プラセボ対照試験である海外第Ⅲ相試験〔PR-30-5017-C試験（PRIMA試験）〕において示された。PRIMA試験には、日本人の進行卵巣癌患者は含まれておらず、日本人進行卵巣癌患者に対して初回化学療法後の維持療法として本剤を投与したデータはないものの、PRIMA試験ではプラセボ対照試験である海外第Ⅲ相試験〔PR-30-5011-C試験（NOVA試験）〕と類似した対象患者において同様の有効性及び安全性が確認されたこと、国内第Ⅱ相試験（Niraparib-2001試験及びNiraparib-2002試験）の結果から、日本人の卵巣癌患者における本剤の有効性及び安全性はNOVA試験や海外第Ⅱ相試験〔PR-30-5020-C試験（QUADRA試験）〕と同様であり、民族差を示唆する結果ではなかったこと、及び既存の試験データによる母集団薬物動態解析の結果から日本人と非日本人の間で本剤の薬物動態及び濃度－反応関係に大きな違いがないことから、PRIMA試験における本剤の有効性及び安全性の結果は日本人進行卵巣癌患者に外挿可能であり、本剤による日本人進行卵巣癌患者の初回化学療法後の維持療法は有用であると考えられる。

注1) 以下のいずれかに該当する患者が対象とされた。

- ① 初回化学療法後の維持療法としてベバシズマブ（遺伝子組換え）の投与を受けていない患者
- ② 初回化学療法としてベバシズマブ（遺伝子組換え）を含む化学療法を受けた患者のうち、有害事象等の理由で維持療法としてのベバシズマブ（遺伝子組換え）投与が受けられなかった患者で、ベバシズマブ（遺伝子組換え）の最終投与後28日以上経過している患者

<白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法>

本剤の白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法としての臨床的有用性は、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法による2つ以上の治療歴（PARP阻害剤による前治療歴のない患者）があり、白金系抗悪性腫瘍剤感受性〔PFI（platinum free interval）が6ヵ月以上〕かつ直近の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法による奏効（完全奏効又は部分奏効）が維持されている、生殖細胞系列*BRC1*（*gBRC1*）遺伝子変異陽性（*gBRC1* 遺伝子に病的変異を有する、又は病的変異が疑われる場合）、又は高悪性度の漿液性若しくは高悪性度の漿液性組織型が優位を占める再発卵巣癌（原発性腹膜癌及び卵管癌を含む）患者553例〔*gBRC1* 変異陽性コホート203例及び*gBRC1* 変異陰性コホート350例（*gBRC1* 変異陰性コホートのうち、相同組換え修復欠損を有する集団は162例）〕を対象とした二重盲検、無作為化（2：1）、プラセボ対照試験である海外第Ⅲ相試験（NOVA試験）において示された。日本人の白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌患者における本剤の維持療法の安全性及び有効性は、NOVA試験と同様の日本人患者を対象とした多施設共同、非盲検単群試験である国内第Ⅱ相試験（Niraparib-2001試験）で示された。

〈白金系抗悪性腫瘍剤感受性の相同組換え修復欠損を有する再発卵巣癌〉

白金系抗悪性腫瘍剤感受性の相同組換え修復欠損を有する再発卵巣癌に対する本剤の臨床的有用性は、3つ以上の化学療法歴がある高悪性度漿液性の再発卵巣癌（原発性腹膜癌及び卵管癌を含む）患者463例を対象とした多施設共同、非盲検単群試験である、海外第Ⅱ相試験〔PR-30-5020-C試験（QUADRA試験）〕において、主要解析対象とされた3又は4つの化学療法歴があり、相同組換え修復欠損を有する、直近の白金系抗悪性腫瘍剤に感受性（PFIが6ヵ月以上）を示す患者（PARP阻害剤の治療歴のある患者は除く）47例において示された。日本人における本剤の有効性及び安全性はQUADRA試験の主要解析対象集団と同様の日本人患者を対象とした多施設共同、非盲検単群試験である国内第Ⅱ相試験（Niraparib-2002試験）で示された。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈卵巣癌における初回化学療法後の維持療法〉

- 5.1 国際産婦人科連合（FIGO）進行期分類Ⅲ期又はⅣ期の卵巣癌と診断され、白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法で奏効が維持されている患者を対象とすること。
- 5.2 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「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理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

〈白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法〉

- 5.3 再発時の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法で、奏効が維持されている患者を対象とすること。
- 5.4 臨床試験に組み入れられた患者における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法終了後から疾患進行までの期間（PFI）、前治療歴等について、「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理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

〈白金系抗悪性腫瘍剤感受性の相同組換え修復欠損を有する再発卵巣癌〉

- 5.5 3つ以上の化学療法歴のある患者を対象とすること。
- 5.6 承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いた検査により、相同組換え修復欠損を有することが確認された患者に投与すること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>
- 5.7 臨床試験に組み入れられた患者における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法終了後から疾患進行までの期間（PFI）、前治療歴等について、「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理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

〈解説〉

本剤投与の適応となる患者の選択に当たっては、添付文書の「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行うこと。

〈卵巣癌における初回化学療法後の維持療法〉

プラセボ対照試験である海外第Ⅲ相試験（PRIMA試験）の対象は、白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法^{注1）}による奏効（完全奏効又は部分奏効）が維持されている高悪性度の漿液性又は類内膜性が優位を占める卵巣癌（原発性腹膜癌及び卵管癌を含む）患者（FIGO進行期分類Ⅲ期又はⅣ期）（相同組換え修復欠損を有する集団を含む）である。

本試験では、全ての被験者が1ラインの白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法を受けており、大半の被験者が一次治療として白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法を6サイクル以上受けていた。

ITT populationのうち、前治療の一部としてタキサン系抗がん剤の投与を受けた被験者は97.3%、カルボプラチンを投与された被験者は96.0%、シスプラチンを投与された被験者は7.6%であった。また、489例(66.7%)がネオアジュバント化学療法を受け、224例(30.6%)は一次治療の効果が部分奏効(PR)であった。

注1) 以下のいずれかに該当する患者が対象とされた。

- ①初回化学療法後の維持療法としてベバシズマブ(遺伝子組換え)の投与を受けていない患者
- ②初回化学療法としてベバシズマブ(遺伝子組換え)を含む化学療法を受けた患者のうち、有害事象等の理由で維持療法としてのベバシズマブ(遺伝子組換え)投与が受けられなかった患者で、ベバシズマブ(遺伝子組換え)の最終投与後28日以上経過している患者

〈白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法〉

プラセボ対照試験である海外第Ⅲ相試験(NOVA試験)の対象は、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法による2つ以上の治療歴(PARP阻害剤による前治療歴のない患者)があり、白金系抗悪性腫瘍剤感受性(PFIが6ヵ月以上)かつ直近の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法による奏効(完全奏効又は部分奏効)が維持されている、生殖細胞系列BRCA(gBRCA)遺伝子変異陽性(gBRCA遺伝子に病的変異を有する、又は病的変異が疑われる場合)、又は高悪性度の漿液性若しくは高悪性度の漿液性組織型が優位を占める再発卵巣癌(原発性腹膜癌及び卵管癌を含む)患者である。本試験は、gBRCA変異を有するgBRCA変異陽性コホート、並びにgBRCA変異陰性で高悪性度漿液性腫瘍を有するgBRCA変異陰性コホートの2つのコホートで構成された。両コホートの被験者の多くは3つ以上の化学療法歴があり、このうちgBRCA変異陽性コホート及びgBRCA変異陰性コホートの本剤投与群の被験者の割合は、それぞれ49%及び34%であった。

国内第Ⅱ相試験(Niraparib-2001試験)の対象は、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法による2つ以上の治療歴(PARP阻害剤による前治療歴のない患者)があり、白金系抗悪性腫瘍剤感受性(PFIが6ヵ月以上)かつ直近の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法による奏効(完全奏効又は部分奏効)が維持されている、gBRCA遺伝子変異陽性、又は高悪性度の漿液性若しくは高悪性度の漿液性組織型が優位を占める再発卵巣癌(原発性腹膜癌及び卵管癌を含む)の日本人患者である。被験者の前治療歴の概要として、最後から2番目のプラチナレジメンから進行までの期間は、12ヵ月超が14例(73.7%)、6~12ヵ月が5例(26.3%)であった。登録された全19例で、最後のプラチナレジメンの間にCR(9例、47.4%)又はPR(10例、52.6%)が認められた。

〈白金系抗悪性腫瘍剤感受性の相同組換え修復欠損を有する再発卵巣癌〉

海外多施設共同、非盲検単群試験である海外第Ⅱ相試験(QUADRA試験)の対象は、3つ以上の化学療法歴がある高悪性度漿液性の再発卵巣癌(原発性腹膜癌及び卵管癌を含む)患者であり、主要解析対象は3又は4つの化学療法歴があり、相同組換え修復欠損を有する、直近の白金系抗悪性腫瘍剤に感受性(PFIが6ヵ月以上)を示す患者(PARP阻害剤の治療歴のある患者は除く)である。

全ての被験者が1ライン以上の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法を受けており、80%を超える被験者は2又は3ラインの白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法を受けていた。全被験者のうち、前治療の一部としてタキサン系抗がん剤を投与された被験者は99.6%、ドキシソルビシン塩酸塩リポソーム製剤を投与された被験者は70.2%、ベバシズマブを投与された被験者は62.2%、ゲムシタビンを投与された被験者は58.5%であった。

国内第Ⅱ相試験(Niraparib-2002試験)の対象は、3又は4つの化学療法歴があり、相同組換え修復欠損を有する、直近の白金系抗悪性腫瘍剤に感受性(PFIが6ヵ月以上)を示す高悪性度漿液性の再発卵巣癌(原発性腹膜癌及び卵管癌を含む)の日本人患者である。被験者の前治療歴の概

要として、最後から2番目のプラチナレジメンから進行までの期間は、6～12ヵ月が12例(60.0%)、12ヵ月超が8例(40.0%)であった。最後のプラチナレジメンの間にCRが9例(45.0%)、PRが8例(40.0%)に認められた。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

通常、成人にはニラパリブとして1日1回200mgを経口投与する。ただし、本剤初回投与前の体重が77kg以上かつ血小板数が150,000/ μ L以上の成人にはニラパリブとして1日1回300mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の用法及び用量においては、本剤初回投与前の体重及び血小板数による個別化開始用量を設定することにした。以下にその根拠を示す。

NOVA試験では、初回投与前の体重及び血小板数に関わらず全例で300mgの初回投与量(固定開始用量)を投与し、特定の血液毒性及び非血液毒性が発現した場合は、治験実施計画書に従って投与中断や減量を可能としていた。データカットオフ日(2016年5月30日)時点で、本剤投与群の80%で何らかの理由により投与を中断しており、73%の被験者で減量していた。減量は早期に行われた傾向があり、ほとんどの被験者は投与4ヵ月目までに各被験者で調整された用量レベルに達していた。また、QUADRA試験においても、NOVA試験と同じ傾向がみられた。

NOVA試験での有害事象を発現時の用量別に見ると、Grade3又は4の骨髄抑制関連事象の発現頻度は300mg投与で最も高く、200mg及び100mg投与で低いことが示され、また、探索的な解析では初回投与前の体重77kg未満又は血小板数150,000/ μ L未満の患者ではそれ以外の患者と比べてGrade3又は4の血小板減少関連事象の発現頻度が高いことが示されたことから、ベースラインの体重が77kg未満又はベースラインの血小板数が150,000/ μ L未満の被験者では、本剤の開始用量を200mgとすることにより、これらの有害事象を引き起こす可能性が低くなると考えられた。また、NOVA試験では、大半の被験者が投与4ヵ月目までに各被験者で調整された用量レベルに達していたことから、本剤の有効性に及ぼす減量の影響を評価するため、投与4ヵ月目以降の無増悪生存期間(PFS)を算出した。本解析では、4ヵ月目の投与開始時の本剤の用法・用量に基づき、被験者を生殖細胞系列BRCA(gBRCA)変異陽性コホート及びgBRCA変異陰性コホートに分けてPFSを評価したところ、どちらのコホートにおいても減量により本剤の有効性が減弱することはなかった。本解析結果に基づくと、投与量を減量し最大耐量に達した被験者においては、300mg投与が200mg投与よりも有益である根拠はなかった。

PRIMA試験では、治験実施計画書初版では本剤300mg(固定開始用量)を、1サイクル28日として1日目から1日1回二重盲検下で連日投与したが、NOVA試験の毒性に関する解析に基づき、本剤初回投与前(ベースライン)の体重及び血小板数に基づいて調整する開始用量(個別化開始用量)が治験実施計画書改訂第2版(2017年11月16日作成)で規定された。治験実施計画書改訂第2版では、ベースラインの体重が77kg以上かつベースラインの血小板数が150,000/ μ L以上であった場合は300mgを開始用量として投与し、ベースラインの体重が77kg未満又はベースラインの血小板数が150,000/ μ L未満の場合は200mgを開始用量として投与した。本試験における投与中断又は減量においては、治験実施計画書改訂第2版に追記された個別化開始用量別に

規定された中断又は減量の基準に従い、適切に実施され、個別化開始用量にて投与開始された被験者においては、投与中断又は減量の割合が減少した。

また、PFS の解析では、相同組換え修復欠損陽性集団及び全体集団のいずれにおいても、投与量の変更が PFS に影響を与えることは示されなかった〔投与開始用量における交互作用（固定開始用量 対 個別化開始用量）で有意差は認められなかった（ $p=0.7486$ 及び $p=0.2957$ ）〕。また、全体集団にはベースラインの疾患特性が悪い被験者が多く存在し、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法一次治療に対する CR 例は少なかったものの、全体集団の個別化開始用量グループにおける本剤の治療のベネフィットは維持されていた。

NOVA 試験及び QUADRA 試験で用いられたものとは厳密には異なる用法及び用量になるものの、以下の理由から、本剤初回投与前の体重又は血小板数に基づいて用量を設定することは必要であると考えられた。

- ① NOVA 試験において投与量の減量が有効性に影響しないことが示された。
- ② PRIMA 試験における本剤の投与開始量に基づく PFS の解析では、固定開始用量（300mg）又は個別化開始用量（200/300mg）の間で有効性に違いは認められなかった。
- ③ 個別化開始用量は本剤の投与中断や減量に至る頻度を減少させ、血小板減少症及び血小板数減少といった臨床的に意味のある Grade 3 以上の骨髄抑制関連事象の発現頻度を減少させた。

国内では以下の理由から、本剤初回投与前の体重及び血小板数に基づいて患者ごとに 200mg 又は 300mg の初回投与量を選択する個別化開始用量を設定した。

- ① 国内第 II 相試験である Niraparib-2001 試験及び Niraparib-2002 試験の被験者の平均体重は、それぞれ 57.47kg 及び 53.7kg であり、NOVA 試験における平均体重 69.69kg よりも低いことが示された。
- ② Niraparib-2001 試験及び Niraparib-2002 試験においても開始用量は全例で 300mg としたが、Niraparib-2001 試験では用量強度の平均値が 191.59mg/日であり、サイクル 2 の開始時点で被験者の 73.7% が 200mg 以下の投与量に減量していた。Niraparib-2002 試験においても用量強度の平均値が 220.14mg/日であり、サイクル 2 及び 3 の開始時点で被験者の 42.1% 及び 58.8% が 200mg 投与に減量していた。
- ③ 日本人女性における平均体重は 50 歳以上で 50～55kg であると報告されている*。

[*参考文献：厚生労働省 厚生統計要覧（平成 28 年度）第 2 編 保健衛生 第 1 章 保健 第 2-6 表 身長・体重の平均値，性・年次×年齢別]

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはニラパリブとして 1 日 1 回 200mg を経口投与する。ただし、本剤初回投与前の体重が 77kg 以上かつ血小板数が 150,000/ μ L 以上の成人にはニラパリブとして 1 日 1 回 300mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

<効能共通>

7.1 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量、中止すること。[8.1、11.1.1 参照]

減量・中止する場合の投与量

初回投与量	200mg	300mg
1段階減量	100mg	200mg
2段階減量	投与中止	100mg
3段階減量		投与中止

副作用発現時の休薬・減量・中止基準

副作用	程度 ^{注1)}	処置	再開時の投与量
血小板減少	血小板数 100,000/ μ L 未満	初回発現時 ・血小板数 100,000/ μ L 以上に回復するまで最大 28 日間休薬する。 ・28 日間休薬しても回復しない場合は投与を中止する。	・同量又は 1 段階減量 ・血小板数 75,000/ μ L 未満に低下した場合には 1 段階減量
		2 回目の発現時 ・血小板数 100,000/ μ L 以上に回復するまで最大 28 日間休薬する。 ・28 日間休薬しても回復しない場合は投与を中止する。	1 段階減量
好中球減少	好中球数 1,000/ μ L 未満	・好中球数 1,500/ μ L 以上に回復するまで最大 28 日間休薬する。 ・28 日間休薬しても回復しない場合は投与を中止する。	1 段階減量
貧血	ヘモグロビン値 8g/dL 未満	・ヘモグロビン値 9g/dL 以上に回復するまで最大 28 日間休薬する。 ・28 日間休薬しても回復しない場合は投与を中止する。	1 段階減量
上記以外の副作用 ^{注2)}	Grade3 以上	・ベースライン又は Grade1 以下に回復するまで最大 28 日間休薬する。 ・28 日間休薬しても回復しない場合は投与を中止する。	1 段階減量

注 1) Grade は NCI-CTCAE ver.4.03 に準じる。

注 2) 副作用の予防又は治療を行っても副作用が継続する場合。

7.2 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

<卵巣癌における初回化学療法後の維持療法>

7.3 本剤を 3 年を超えて投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

<解説>

7.1 国内外の臨床試験の結果から推奨される本剤の休薬、減量、中止基準である。本剤の投与により副作用が発現した場合には、本基準を参考に、本剤を休薬、減量、中止すること。

血小板減少

血小板減少は国内外臨床試験において高頻度に認められている。100,000/ μ L未満の血小板数減少が認められた場合は、基準に従い、休薬、減量、中止を行うこと。また、血小板数が10,000/ μ L以下の場合には、血小板輸血を考慮すること。抗凝固薬又は抗血小板薬の投与を受けている場合等、出血のリスク因子がある場合には、血小板数が10,000/ μ Lまで下がる前に、これらの薬剤の中断及び/又は血小板輸血を考慮すること。

血小板減少の発現状況については「**VIII. 8. 重大な副作用と初期症状 11.1.1**」の項参照。

好中球減少

好中球減少は国内外臨床試験において高頻度に認められている。1,000/ μ L未満の好中球数減少が認められた場合は、基準に従い、休薬、減量、中止を行うこと。

好中球減少の発現状況については「**VIII. 8. 重大な副作用と初期症状 11.1.1**」の項参照。

貧血

貧血は国内外臨床試験において高頻度に認められている。ヘモグロビン量が8g/dL未満の貧血が認められた場合は、基準に従い、休薬、減量、中止を行うこと。

貧血の発現状況については「**VIII. 8. 重大な副作用と初期症状 11.1.1**」の項参照。

上記以外の副作用

血小板減少、好中球減少、貧血以外のGrade 3以上の副作用が認められた場合は、副作用がベースライン又はGrade 1以下に回復するまで、又は最大28日間休薬すること。副作用の予防が難しい場合又は、副作用の治療を行っても副作用が継続する場合には、回復後、1段階減量して投与を再開すること。

28日間休薬しても回復しない場合は投与を中止すること。

7.2 本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用した際の有効性及び安全性は確立していないため、適正使用の観点から設定した。

7.3 PRIMA試験の結果に基づき、当該効能又は効果において本剤の投与期間が3年を超えた場合の有効性及び安全性データは得られていないことに基づき設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

地域	相 試験番号	対象 (例数)	試験 デザイン	主目的	用法及び用量	評価/ 参考
海外	第 I 相 PN001	18 歳以上の男女 進行性／難治性固形 癌 (104 例)	非盲検、非 無作為化、 反復投与用 量漸増試験	安全性、忍容 性、薬物動態、 薬力学的作用 及び RP2D	本剤 30～400mg PO QD	評価
国内	第 I 相 Niraparib-1001	20 歳以上の日本人の 男女 標準治療が無効又は 標準治療がない局所 進行性及び／又は転 移性固形癌患者 (9 例)	非盲検、非 無作為化、 用量漸増試 験	安全性及び忍 容性	本剤 200 又は 300mg PO QD	評価
海外	第 II 相 PR-30-5020-C (QUADRA)	18 歳以上の女性 3 又は 4 ライン以上の 化学療法歴のある進 行・再発性の高悪性度 漿液性上皮性卵巣癌、 卵管癌又は原発性腹 膜癌 注：治験実施計画書改訂 1 版の前は 3 ライン以上 の化学療法歴がある患者 の登録を可能としていた (463 例)	非盲検、 単群試験	有効性（全奏 効率）	本剤 300mg PO QD	評価
国内	第 II 相 Niraparib-2001	20 歳以上の日本人 女性 白金系抗悪性腫瘍剤 を含む化学療法で CR 又は PR が得られた白 金系抗悪性腫瘍剤感 受性※の再発性上皮性 卵巣癌、卵管癌又は原 発性腹膜癌 (19 例)	非盲検、 単群試験	安全性（治験 薬投与開始後 30 日以内に発 現する Grade 3 又は 4 の血 小板減少症の 例数及び割 合）	本剤 300mg PO QD	評価
	第 II 相 Niraparib-2002	20 歳以上の日本人 女性 相同組換え修復欠損 陽性で 3 又は 4 ライン の化学療法歴のある 白金系抗悪性腫瘍剤 感受性※の進行・再発 性の高悪性度漿液性 上皮性卵巣癌、卵管癌 又は原発性腹膜癌 (20 例)	非盲検、 単群試験	有効性（全奏 効率）	本剤 300mg PO QD	評価

注意：本剤の承認された効能又は効果は「卵巣癌における初回化学療法後の維持療法」、「白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法」、「白金系抗悪性腫瘍剤感受性の相同組換え修復欠損を有する再発卵巣癌」である。また、承認された用法及び用量は「通常、成人にはニラパリブとして 1 日 1 回 200mg を経口投与する。ただし、本剤初回投与前の体重が 77kg 以上かつ血小板数が 150,000/μL 以上の成人にはニラパリブとして 1 日 1 回 300mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

地域	相 試験番号	対象 (例数)	試験 デザイン	主目的	用法及び用量	評価/ 参考
海外	第Ⅲ相 PR-30-5011-C (NOVA)	18歳以上の女性 白金系抗悪性腫瘍剤 を含む化学療法歴が2 レジメン以上ある白 金系抗悪性腫瘍剤感 受性 [*] の卵巣癌 (553例)	二重盲検、 無作為化 (2:1)、プ ラセボ対照 試験	有効性（無増 悪生存期間）	本剤 300mg 又はプラセボ PO QD	評価
	第Ⅲ相 PR-30-5017-C (PRIMA)	18歳以上の女性 白金系抗悪性腫瘍剤 を含む一次治療が奏 効した高悪性度漿液 性上皮性卵巣癌、卵管 癌又は原発性腹膜癌 (733例)	二重盲検、 無作為化 (2:1)、プ ラセボ対照 試験	有効性（無増 悪生存期間）	固定開始用量 (治験実施計画書 初版～治験実施計 画書改訂第1版)： 本剤 300mg 又は プラセボ 個別化開始用量 (治験実施計画書 改訂第2版～)： ベースラインの 体重が 77kg 以上 かつベースライ ンの血小板数が 150,000/ μ L 以上 の場合は本剤 300mg 又はプラ セボ、ベースライ ンの体重が 77kg 未満又はベース ラインの血小板 数が 150,000/ μ L 未満の場合は本 剤 200mg 又はプ ラセボ PO QD	評価
	第Ⅰ相 PR-30-5015-C	18歳以上の男女 転移性又は局所進行 固形癌 (パート1:6例 パート2:6例)	2パートの 非盲検試験 +パート1又 は2終了後 の継続投与 試験	バイオアベイ ラビリティ	パート1： 本剤 300mg PO 及び [¹⁴ C]- 本剤 100 μ g IV パート2： [¹⁴ C]- 本 剤 300mg PO 継続投与： 本剤 300mg PO	参考
	第Ⅰb相 PN008	18歳以上の男女 進行性固形癌 (12例)	非盲検、反 復投与	安全性、忍容 性、DLT、MTD 及び RP2D	本剤 40、60、80 又は 110mg、PO、 QD 各サイクルの 4 日間投与 (3日 目に投与される カルボプラチン の 2日前から開始)	参考

注意：本剤の承認された効能又は効果は「卵巣癌における初回化学療法後の維持療法」、「白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法」、「白金系抗悪性腫瘍剤感受性の相同組換え修復欠損を有する再発卵巣癌」である。また、承認された用法及び用量は「通常、成人にはニラパリブとして1日1回200mgを経口投与する。ただし、本剤初回投与前の体重が77kg以上かつ血小板数が150,000/ μ L以上の成人にはニラパリブとして1日1回300mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

地域	相試験番号	対象(例数)	試験デザイン	主目的	用法及び用量	評価/参考
海外	第 I b相 PN011	18 歳以上の男女 パート A : 進行性固形癌 パート B : 白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性高悪性度漿液性卵巣癌 (6 例)	非盲検、反復投与	パート A : 安全性及び忍容性 パート B : 抗腫瘍活性	本剤 30 又は 40mg、PO、QD、各 28 日サイクルの 1~16 日目に投与 ドキシソルピシン塩酸塩 PEG 化リポソーム製剤 40mg/m ² 、IV、各 28 日サイクルの 3 日目に投与	参考
	第 I 相 PN014	18 歳以上の男女 標準治療が無効、標準治療を受けたにもかかわらず進行、又は標準治療がない進行性固形癌 (19 例)	非盲検、反復投与	DLT 及び MTD	本剤 30、40 又は 70mg、PO、QD、各 28 日サイクルの 1~8 日目に投与 テモゾロミド 150mg/m ² 、PO、各 28 日サイクルの 4~8 日目に投与	参考
	第 III 相 PR-30-5011-C2 (NOVA 試験の食事の影響サブスタディ)	18 歳以上の女性 卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌 (プラチナ感受性は問わない) (17 例)	非盲検試験	高脂肪食がニラパリブ単回投与の薬物動態に及ぼす影響	本剤 300mg PO 単回 継続投与 : 本剤 300mg PO QD	参考
	第 III 相 PR-30-5011-C1 (NOVA 試験の QTc サブスタディ)	18 歳以上の女性 卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌 (プラチナ感受性は問わない) (26 例)	非盲検試験	補正 QT 間隔、抗腫瘍効果、DNA 修復不全に関連するバイオマーカーの探索	本剤 300mg PO QD	参考

CR : 完全奏効、DLT : 用量制限毒性、IV : 静脈注射、MTD : 最大耐量、PO : 経口投与、PR : 部分奏効、RP2D : 第 II 相試験推奨用量、QD : 1 日 1 回、QTc : 心拍数で補正した QT 間隔

* PFI (platinum free interval) が 6 ヶ月以上であること。

注意 : 本剤の承認された効能又は効果は「卵巣癌における初回化学療法後の維持療法」、「白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法」、「白金系抗悪性腫瘍剤感受性の相同組換え修復欠損を有する再発卵巣癌」である。また、承認された用法及び用量は「通常、成人にはニラパリブとして 1 日 1 回 200mg を経口投与する。ただし、本剤初回投与前の体重が 77kg 以上かつ血小板数が 150,000/μL 以上の成人にはニラパリブとして 1 日 1 回 300mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

(2) 臨床薬理試験

■海外第 I 相試験 : PN001 試験 (外国人データ)

外国人の進行性及び難治性固形癌患者 104 例に、本剤 30~400mg を 1 日 1 回、連日経口投与したときの安全性、忍容性、薬物動態を評価し、薬力学的作用に基づいて第 II 相推奨用量を特定した。用量制限毒性 (DLT) が 30mg 投与群で 1 件 (Grade 3 の疲労)、60mg 投与群で 1 件 (Grade 3 の肺臓炎) 認められた。400mg 投与群では、6 例中 2 例に DLT である Grade 4 の血小板減少症が認められた。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 94 例 (90.4%) に認められた。主な治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (20%以上) は、貧血 (48 例、46.2%)、悪心 (45 例、43.3%)、疲労 (45 例、43.3%)、血小板減少症 (35 例、33.7%)、食欲減退 (28 例、26.9%)、好中球減少症 (25 例、24.0%)、便秘 (23 例、22.1%) 及び嘔吐 (22 例、21.2%) であった。主な Grade 3 又は

4の治験薬との因果関係が否定できない有害事象(3%以上)は、血小板減少症(15例、14.4%)、貧血(10例、9.6%)、好中球減少症(4例、3.8%)及び疲労(4例、3.8%)であった。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は10例(9.6%)に認められ、2例以上の被験者に認められた治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、血小板減少症及び貧血(各4例、3.8%)、嘔吐(3例、2.9%)及び好中球減少症(2例、1.9%)であった。

本剤300mg1日1回投与の忍容性は概ね良好で、安全性プロファイルも忍容可能かつ予測可能であることが安全性データから示された。

(承認時資料：2020年9月)

注意：本剤の承認された効能又は効果は「卵巣癌における初回化学療法後の維持療法」、「白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法」、「白金系抗悪性腫瘍剤感受性の相同組換え修復欠損を有する再発卵巣癌」である。また、承認された用法及び用量は「通常、成人にはニラパリブとして1日1回200mgを経口投与する。ただし、本剤初回投与前の体重が77kg以上かつ血小板数が150,000/ μ L以上の成人にはニラパリブとして1日1回300mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

■国内第I相試験：1001試験

日本人の進行性固形癌患者9例に本剤200mg又は300mgを1日1回、21日間継続して経口投与したときの安全性及び忍容性を評価した。

300mg投与群の1例において、用量制限毒性(DLT)としてGrade4の血小板数減少1件が認められた。200mg投与群ではDLTは認められなかった。

因果関係が否定できないGrade3以上の有害事象は、200mg投与群の1例(33.3%)、300mg投与群の3例(50.0%)に認められた。

200mg投与群で2例以上に認められた主な有害事象のうち、食欲減退の2例は本剤との因果関係が否定できないと判断された。また、300mg投与群で2例以上に認められた主な有害事象のうち、血小板数減少の5例、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の4例及び悪心の3例は、本剤との因果関係が否定できないと判断された。

200mg投与群の1例で認められたGrade3の有害事象は、血中アルカリホスファターゼ増加及び白血球数減少であり、これらの事象は本剤との因果関係が否定できないと判断された。

300mg投与群で認められたGrade3の有害事象のうち、Grade3の貧血、発熱性好中球減少症、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の各1例、Grade4の血小板減少症及び血小板数減少の各1例は本剤との因果関係が否定できないと判断された。本試験で認められた本剤の安全性プロファイルは忍容可能であり、これまでに報告された本剤の安全性プロファイル及び海外試験でこれまでに報告されている事象と一致していた。

(承認時資料：2020年9月)

注意：本剤の承認された効能又は効果は「卵巣癌における初回化学療法後の維持療法」、「白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法」、「白金系抗悪性腫瘍剤感受性の相同組換え修復欠損を有する再発卵巣癌」である。また、承認された用法及び用量は「通常、成人にはニラパリブとして1日1回200mgを経口投与する。ただし、本剤初回投与前の体重が77kg以上かつ血小板数が150,000/ μ L以上の成人にはニラパリブとして1日1回300mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

■海外第III相試験：PR-30-5011-C1試験(QT/QTc評価試験：外国人データ)

海外第III相試験(NOVA試験)のQTcサブスタディとして、卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌と組織学的に診断された患者26例を対象に、本剤のQTc測定値に及ぼす影響を評価した。

本剤の血漿中濃度とFridericia法による補正QT間隔(QTcF)のベースラインからの変化の関連性を線形混合モデルを用いて評価した。治験薬投与からの経過時間に対する平均QTcF又はベースラインからの平均変化(Δ QTcF)において、曝露と関連性の増加は認められず、 Δ QTcFと本剤の血漿中濃度の間に統計学的に有意な関連性は認められなかった。QTc間隔の延長を含め、本剤に起因する臨床的に重大な心電図異常は報告されなかった。

(承認時資料：2020年9月)

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはニラパリブとして1日1回200mgを経口投与する。ただし、本剤初回投与前の体重が77kg以上かつ血小板数が150,000/ μ L以上の成人にはニラパリブとして1日1回300mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

■ 卵巣癌における初回化学療法後の維持療法

海外第Ⅲ相検証試験（PRIMA試験）（国際共同試験、外国人データ）^{1, 2)}

目的	白金系抗悪性腫瘍剤を含む一次治療*が奏効したステージⅢ又はⅣの卵巣癌患者（卵管癌及び腹膜癌を含む）を対象に、プラセボに対するゼジューラの維持療法としての有効性（優越性）を無増悪生存期間（PFS）の比較により検証する。 *：以下のいずれかに該当する患者が対象とされた。 ①初回化学療法後の維持療法としてペバシズマブ（遺伝子組換え）の投与を受けていない患者 ②初回化学療法としてペバシズマブ（遺伝子組換え）を含む化学療法を受けた患者のうち、有害事象等の理由で維持療法としてのペバシズマブ（遺伝子組換え）投与が受けられなかった患者で、ペバシズマブ（遺伝子組換え）の最終投与後28日以上経過している患者
評価対象・例数	白金系抗悪性腫瘍剤を含む一次治療が奏効〔完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）〕したステージⅢ又はⅣの卵巣癌患者（卵管癌及び腹膜癌を含む）733例（相同組換え修復欠損陽性被験者373例を含む）
試験の種類	第Ⅲ相、二重盲検、ランダム化（2：1）、プラセボ対照試験、検証試験
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・18歳以上の女性患者であり、文書による同意が得られた患者 ・組織学的及び病期基準 組織学的に高悪性度の漿液性若しくは類内膜性が優位を占める卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌であり、国際産婦人科連合（FIGO）の進行期分類ステージⅢ又はⅣと診断された患者 注：術前化学療法（NACT）を受けた患者は、治療後のステージが未分類であっても本試験に組入れ可能とする ・手術基準 手術不可能なステージⅢ又はⅣと診断された患者 手術可能なステージⅣの全ての患者 NACT及びinterval debulking surgery（IDS）を実施したステージⅢ又はⅣの患者 primary debulking surgery（PDS）後に残存病変が認められているステージⅢの患者 ・化学療法基準 腹腔内化学療法を受けた患者 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法を6～9サイクル受けた患者 IDS後に白金系抗悪性腫瘍剤を含む2サイクル以上の術後化学療法を受けた患者 3サイクル以上の化学療法後にCR又はPRを達成した患者 CA-125値が正常範囲内又は一次治療中に90%を超える低下を示し、7日間以上その状態が安定している患者（すなわち、15%を超える上昇がみられない）等
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・粘液性又は明細胞型の上皮性卵巣癌、癌肉腫、未分化卵巣癌の患者 ・ステージⅢの患者で、PDS後、腫瘍細胞が完全に切除された患者（目に見える残存病変がない者） ・2回を超えるdebulking surgeryを受けた患者等
投与方法・投与量及び投与期間	<p>治験実施計画書初版ではゼジューラ300mg又はプラセボを開始用量とし、28日間を1サイクルとして1日1回連日経口投与した（固定開始用量）。治験実施計画書改訂第2版以降はベースラインの体重及び/μL又は血小板数に基づき、ゼジューラ300mg又はプラセボ（ベースラインの体重が77kg以上かつベースラインの血小板数が150,000/μL以上）もしくはゼジューラ200mg又はプラセボ（ベースラインの体重が77kg未満又はベースラインの血小板数が150,000/μL未満）を開始用量とし、1日1回連日経口投与した（個別化開始用量）。</p> <p>【主な休薬基準】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・血小板数100,000/μL未満 ・ヘモグロビン値8g/dL未満 ・好中球数1,000/μL未満

- ・国際産婦人科連合（FIGO）進行期分類III期又はIV期の卵巣癌と診断され、白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法で奏効が維持されている患者を対象とすること。
- ・臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、添付文書「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理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはニラパリブとして1日1回200mgを経口投与する。ただし、本剤初回投与前の体重が77kg以上かつ血小板数が150,000/ μ L以上の成人にはニラパリブとして1日1回300mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

<p>評価項目</p>	<p>主要評価項目： 盲検下独立中央判定（BICR）評価による無増悪生存期間（PFS）</p> <p>副次評価項目： 最初の後治療開始までの期間（TFST）、後治療での無増悪生存期間（PFS2）、患者報告アウトカム（PRO）〔Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian Symptom Index（FOSI）、European Quality of Life Scale, 5-Dimensions（EQ-5D-5L）、European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30（EORTC-QLQ-C30）、EORTC-QLQ ovarian module（EORTC-QLQ-OV28）〕、安全性及び忍容性、CA-125の経時的変化、治験薬投与後の次治療の結果、全生存期間（OS）</p> <p>探索的評価項目： ゼジューラ及び主要代謝物の population PK 及び estimate PK パラメータ、PARP 阻害剤感受性バイオマーカー（DNA 修復等）、相同組換え修復欠損ステータス及び白金系抗悪性腫瘍剤感受性</p>
<p>解析計画</p>	<p>Time-to-event 型の有効性の主要評価項目と副次評価項目については、層別割付因子を層とした層別ログランク検定を用いて比較した。</p> <p>PFS：試験全体の第一種の過誤確率を片側有意水準 0.025 に制御するために、次のような階層的な検定手順を計画した。主要評価項目の PFS は、相同組換え修復欠損陽性被験者において、統計学的に有意差が認められるかどうかを評価し、統計学的に有意な結果が得られた場合、ITT 集団を評価した。PFS 解析は、層別ログランク検定（両側 p 値<0.05）を用いて実施した。層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて、ハザード比（HR）及び95%信頼区間（CI）を算出し、Kaplan-Meier プロットを作成した。</p> <p>OS（中間解析）：PFS の解析時点で統計学的な有意差が示された場合にのみ実施することとし、O'Brien-Fleming 法を用いた。OS の検定は ITT 集団、相同組換え修復欠損陽性被験者の順に実施することとした。OS、TFST 及び PFS2 の解析は、PFS 解析と同様の方法を用いて実施した。</p> <p>PRO（FOSI、EQ-5D-5L、EORTC-QLQ-C30、EORTC-QLQ-OV28）：同一被験者内で繰り返し測定されるデータの時点間の相関を考慮し、ベースラインからの差の群間比較を、混合効果モデルを用いて実施した。</p> <p>主要評価項目のサブグループ解析：PFS について、年齢、人種、地域及び ECOG PS 等を含む人口統計学的特性及びベースライン特性ごと、さらに、相同組換え修復欠損ステータス及び BRCA 変異の有無に基づいて実施した。</p> <p>（データカットオフ日：2019年5月17日）</p>

a) 被験者の内訳

■全体集団

	ゼジューラ群	プラセボ群	合計
症例数			
スクリーニング	—	—	989
ランダム化	487	246	733
ランダム化後、治験薬未投与	3	2	5
ITT 集団	487	246	733
安全性解析対象集団	484 (100.0%)	244 (100.0%)	728 (100.0%)
Per-protocol (PP) 集団	480 (99.2%)	241 (98.8%)	721 (99.0%)
データカットオフ時点で投与中	177 (36.6%)	69 (28.3%)	246 (33.8%)
投与中止	307 (63.4%)	175 (71.7%)	482 (66.2%)
有害事象	58 (12.0%)	5 (2.0%)	63 (8.7%)
病勢進行	218 (45.0%)	162 (66.4%)	380 (52.2%)
患者リスク (医師/支援者判断)	0	0	0
重大なコンプライアンス違反 (医師/支援者判断)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
妊娠	0	0	0
フォローアップ脱落	0	0	0
死亡	0	0	0
休薬後 28 日以内に血小板数未回復	0	0	0
患者の同意撤回	12 (2.5%)	1 (0.4%)	13 (1.8%)
その他	18 (3.7%)	7 (2.9%)	25 (3.4%)
試験中止	90 (18.6%)	55 (22.5%)	145 (19.9%)
同意撤回	36 (7.4%)	18 (7.4%)	54 (7.4%)
フォローアップ脱落	1 (0.2%)	1 (0.4%)	2 (0.3%)
死亡	48 (9.9%)	30 (12.3%)	78 (10.7%)
支援者判断	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
その他	4 (0.8%)	6 (2.5%)	10 (1.4%)
死亡数	48 (9.9%)	31 (12.7%)	79 (10.9%)
治療中	0	0	0
フォローアップ中	48 (9.9%)	31 (12.7%) *	79 (10.9%) *

* 試験中止後 1 例の生存データを収集。

■ 相同組換え修復欠損陽性被験者及び全体集団

	相同組換え修復欠損陽性被験者		全体集団	
	ゼジューラ群	プラセボ群	ゼジューラ群	プラセボ群
ランダム化	247	126	487	246
ランダム化後、治験薬未投与	2	1	3	2
安全性解析対象集団※1	245 (100%)	125 (100%)	484 (100%)	244 (100%)
データカットオフ時点で投与中	121 (49.4%)	42 (33.6%)	177 (36.6%)	69 (28.3%)
投与中止	124 (50.6%)	83 (66.4%)	307 (63.4%)	175 (71.7%)
有害事象	27 (11.0%)	2 (1.6%)	58 (12.0%)	5 (2.0%)
病勢進行	80 (32.7%)	76 (60.8%)	218 (45.0%)	162 (66.4%)
重大なコンプライアンス違反	0	0	1 (0.2%)	0
死亡	0	0	0	0
休薬後28日以内に血小板数未回復	0	0	0	0
患者の同意撤回	8 (3.3%)	0	12 (2.5%)	1 (0.4%)
その他	9 (3.7%)	5 (4.0%)	18 (3.7%)	7 (2.9%)
試験中止	36 (14.7%)	20 (16.0%)	90 (18.6%)	55 (22.5%)
同意撤回	17 (6.9%)	7 (5.6%)	36 (7.4%)	18 (7.4%)
フォローアップ脱落	1 (0.4%)	1 (0.8%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)
死亡	16 (6.5%)	9 (7.2%)	48 (9.9%)	30 (12.3%)
支援者判断	0	0	1 (0.2%)	0
その他	2 (0.8%)	3 (2.4%)	4 (0.8%)	6 (2.5%)
死亡数	16 (6.5%)	10 (8.0%) ※2	48 (9.9%)	31 (12.7%) ※2
治療中	0	0	0	0
フォローアップ中	16 (6.5%)	10 (8.0%) ※2	48 (9.9%)	31 (12.7%) ※2

※1 安全性解析対象集団を母数とした百分率。

※2 試験中止後1例の生存データを収集。

b) 曝露状況

ゼジューラの投与を一度でも受けた全ての被験者集団と定義された安全性解析対象集団において、投与開始から最終投与までの曝露期間中央値は、ゼジューラ群 11.1 ヶ月、プラセボ群 8.3 ヶ月であり、試験期間中央値は、ゼジューラ群 14.8 ヶ月、プラセボ群 14.7 ヶ月であった。投与サイクル数中央値は、ゼジューラ群 12.5 サイクル、プラセボ群 9.0 サイクルであり、ゼジューラ群の 50.0%、プラセボ群の 39.8%は 12 サイクルを超えていた。用量強度（1日平均投与量）中央値はゼジューラ群 181.3mg/日、プラセボ群 290.6mg/日であり、相対用量強度中央値はゼジューラ群 62.6%、プラセボ群 98.9%であった。

本試験の治験実施計画書では、ゼジューラ投与により血液毒性及び非血液毒性を発現した被験者に対し、投与中断及び減量を許容していた。ゼジューラ群で 79.5%、プラセボ群で 23.8%の被験者が何らかの理由で投与中断に至り、ゼジューラ群で 74.8%、プラセボ群で 12.3%の被験者が投与量を減量した。投与中断はサイクル 1 で頻繁に行われた。

用量強度（1日平均投与量）中央値は、個別化開始用量グループのゼジューラ群で 178.6mg/日、固定開始用量グループでは 181.8mg/日であった。相対用量強度中央値は、個別化開始用量グループのゼジューラ群で 66.4%、プラセボ群で 99.1%であるのに対し、固定開始用量グループのゼジューラ群で 60.6%、プラセボ群で 98.8%であった。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはニラパリブとして1日1回200mgを経口投与する。ただし、本剤初回投与前の体重が77kg以上かつ血小板数が150,000/μL以上の成人にはニラパリブとして1日1回300mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

c) 患者背景

全体の年齢の中央値は 62.0 歳（範囲：32～88 歳）であり、10.4%は 75 歳以上であった。試験参加時、ゼジューラ群の 69.2%、プラセボ群の 70.7%は ECOG PS が 0 であり、ゼジューラ群の 30.8%、プラセボ群の 29.3%は ECOG PS が 1 であった。

全体として、本試験でランダム化された 733 例中 333 例（45.4%）は北米、400 例（54.6%）は欧州からの被験者であった。

		相同組換え修復欠損陽性被験者		全体集団	
		ゼジューラ群 (n=247)	プラセボ群 (n=126)	ゼジューラ群 (n=487)	プラセボ群 (n=246)
年齢 (歳)	中央値	58.0	58.0	62.0	62.0
	最小値、最大値	32、83	33、82	32、85	33、88
	18～<65	173 (70.0%)	88 (69.8%)	297 (61.0%)	147 (59.8%)
	65～<75	49 (19.8%)	32 (25.4%)	136 (27.9%)	77 (31.3%)
	≥65	74 (30.0%)	38 (30.2%)	190 (39.0%)	99 (40.2%)
	≥75	25 (10.1%)	6 (4.8%)	54 (11.1%)	22 (8.9%)
妊娠の可能性	あり	1 (0.4%)	0	2 (0.4%)	0
	なし	246 (99.6%)	126 (100%)	485 (99.6%)	246 (100%)
人種	白人	218 (88.3%)	108 (85.7%)	436 (89.5%)	219 (89.0%)
	黒人	5 (2.0%)	1 (0.8%)	10 (2.1%)	2 (0.8%)
	アジア人	10 (4.0%)	8 (6.3%)	14 (2.9%)	11 (4.5%)
	アメリカ/ アラスカ先住民	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
	ハワイ/ 太平洋諸島先住民	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
	不明	5 (2.0%)	0	6 (1.2%)	1 (0.4%)
	報告なし	7 (2.8%)	9 (7.1%)	19 (3.9%)	13 (5.3%)
民族	ヒスパニック/ ラテン系	18 (7.3%)	5 (4.0%)	28 (5.7%)	10 (4.1%)
	非ヒスパニック/ ラテン系	220 (89.1%)	114 (90.5%)	432 (88.7%)	223 (90.7%)
	不明	6 (2.4%)	5 (4.0%)	17 (3.5%)	9 (3.7%)
	報告なし	3 (1.2%)	2 (1.6%)	10 (2.1%)	4 (1.6%)
体重 (kg)	中央値	65.30	65.10	66.00	65.55
	最小値、最大値	38.0、137.0	38.5、136.5	38.0、137.0	37.8、146.5
ECOG PS	0	182 (73.7%)	97 (77.0%)	337 (69.2%)	174 (70.7%)
	1	65 (26.3%)	29 (23.0%)	150 (30.8%)	72 (29.3%)
地域	米国及びカナダ	ND	ND	218 (44.8%)	115 (46.7%)
	東ヨーロッパ	ND	ND	61 (12.5%)	27 (11.0%)
	西ヨーロッパ	ND	ND	208 (42.7%)	104 (42.3%)

ND：未判定

d) ベースライン時の疾患特性

全体集団では、卵巣を原発巣とする被験者の割合は、ゼジューラ群 79.7%、プラセボ群 81.7%であり、93.4%超の被験者が組織学的に漿液性の腫瘍を有していた。初回診断時から治験薬投与開始までの期間中央値は、両群とも 7.7 カ月であった。ゼジューラ群及びプラセボ群の全ての被験者が、診断時点で FIGO の進行期分類でステージⅢ (64.2%) 又はⅣ (35.8%) であり、大部分の被験者 (92.0%超) はベースライン CA-125 値が基準値上限 (ULN) 以下であった。被験者の 67.0% は術前化学療法 (NACT) を受けており、33.0%の被験者は PDS を実施していた。治験責任医師評価では、32.9%の被験者が白金系抗悪性腫瘍剤による一次化学療法で PR、67.1%の被験者で CR が認められた。

白金系抗悪性腫瘍剤による一次化学療法で CR であった被験者は、ゼジューラ群の固定開始用量グループで 73.5%、個別化開始用量グループで 61.2%であった。相同組換え修復欠損陽性被験者においては、固定開始用量グループで 78.8%、個別化開始用量グループで 67.8%であった。

		相同組換え修復欠損陽性被験者		全体集団	
		ゼジューラ群 (n=247)	プラセボ群 (n=126)	ゼジューラ群 (n=487)	プラセボ群 (n=246)
診断から治験薬開始までの期間 (月)	中央値	7.680	7.440	7.680	7.740
原発巣	卵巣	201 (81.4%)	105 (83.3%)	388 (79.7%)	201 (81.7%)
	原発性腹膜	14 (5.7%)	8 (6.3%)	34 (7.0%)	13 (5.3%)
	卵管	32 (13.0%)	13 (10.3%)	65 (13.3%)	32 (13.0%)
診断時の病期 (FIGO)	Ⅲ、特定不能	7 (2.8%)	1 (0.8%)	10 (2.1%)	4 (1.6%)
	ⅢA	4 (1.6%)	1 (0.8%)	7 (1.4%)	4 (1.6%)
	ⅢB	10 (4.0%)	9 (7.1%)	16 (3.3%)	12 (4.9%)
	ⅢC	140 (56.7%)	67 (53.2%)	285 (58.5%)	138 (56.1%)
	Ⅳ	86 (34.8%)	48 (38.1%)	169 (34.7%)	88 (35.8%)
ベースラインの CA-125 値	≤ULN	236 (95.5%)	120 (95.2%)	450 (92.4%)	226 (91.9%)
	>ULN	9 (3.6%)	5 (4.0%)	34 (7.0%)	18 (7.3%)
	欠損	2 (0.8%)	1 (0.8%)	3 (0.6%)	2 (0.8%)
組織型	漿液性	234 (94.7%)	116 (92.1%)	465 (95.5%)	230 (93.5%) *
	類内膜	5 (2.0%)	6 (4.8%)	11 (2.3%)	9 (3.7%)
	その他	8 (3.2%)	4 (3.2%)	11 (2.3%)	6 (2.4%)

* 組織診情報が失われた 1 例が細胞診により漿液性として報告。

ULN：基準値上限

e) 卵巣癌に対する前治療

治験実施計画書の適格基準のとおり、全ての被験者は一次治療の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法を受けており、大部分の被験者は白金系抗悪性腫瘍剤による一次治療を 6 サイクル受けていた (治験実施計画書初版では少なくとも 4 サイクルと規定していたが、治験実施計画書改訂第 1 版では 6 サイクル以上 9 サイクル以下とした)。全体集団において、97.3%の被験者はタキサン系抗がん剤、96.0%の被験者はカルボプラチン、7.6%の被験者はシスプラチンによる前治療を受けていた。

卵巣癌に対し手術又は処置を受けた被験者は 99.0%であった。白金系抗悪性腫瘍剤を含む一次治療の終了時から本試験のランダム化までの期間中央値は、ゼジューラ群 8.00 週間、プラセボ群 8.14 週間であった。

相同組換え修復欠損陽性被験者は、全ての被験者が一次治療の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法を受けており、66.8%の被験者は白金系抗悪性腫瘍剤による一次治療を6サイクル受けていた。97.1%の被験者はタキサン系抗がん剤、94.6%の被験者はカルボプラチン、10.5%の被験者はシスプラチンによる前治療を受けていた。また、全ての被験者は卵巣癌に対する手術又は処置を受けていた。白金系抗悪性腫瘍剤を含む一次治療の終了時から本試験のランダム化までの期間中央値は、ゼジューラ群 8.43 週間、プラセボ群 7.93 週間であった。

		相同組換え修復欠損陽性被験者		全体集団	
		ゼジューラ群 (n=247)	プラセボ群 (n=126)	ゼジューラ群 (n=487)	プラセボ群 (n=246)
白金系抗悪性腫瘍剤治療歴	一次治療	247 (100%)	126 (100%)	487 (100%)	246 (100%)
手術/処置歴	あり	247 (100%)	126 (100%)	481 (98.8%)	245 (99.6%)
	なし	0	0	6 (1.2%)	1 (0.4%)
手術数	1	179 (72.5%)	86 (68.3%)	339 (69.6%)	167 (67.9%)
	2	62 (25.1%)	33 (26.2%)	129 (26.5%)	68 (27.6%)
	≥3 ^{※1}	6 (2.4%)	7 (5.6%)	13 (2.7%)	10 (4.1%)
放射線治療歴 ^{※2}	あり	8 (3.2%)	3 (2.4%)	12 (2.5%)	7 (2.8%)
	なし	239 (96.8%)	123 (97.6%)	475 (97.5%)	239 (97.2%)
白金系抗悪性腫瘍剤一次治療期間 (月)	平均値 [SD]	5.22 [1.461]	5.11 [1.365]	5.25 [1.400]	5.32 [1.475]
	中央値	5.09	5.04	5.09	5.22
	Q1、Q3	4.14、6.01	3.94、5.78	4.17、6.01	4.17、5.98
	最小値、最大値	1.2、10.7	3.1、10.8	1.2、10.7	3.1、10.8
白金系抗悪性腫瘍剤一次治療サイクル数	6	165 (66.8%)	84 (66.7%)	333 (68.4%)	170 (69.1%)
	7	24 (9.7%)	15 (11.9%)	57 (11.7%)	31 (12.6%)
	8	17 (6.9%)	8 (6.3%)	46 (9.4%)	24 (9.8%)
	9	11 (4.5%)	5 (4.0%)	21 (4.3%)	7 (2.8%)
	欠損 ^{※3}	30 (12.1%)	14 (11.1%)	30 (6.2%)	14 (5.7%)
白金系抗悪性腫瘍剤一次治療終了からランダム化までの期間 (週)	平均値 [SD]	8.70 [3.648]	8.29 [3.763]	8.41 [3.209]	8.22 [3.340]
	中央値	8.43	7.93	8.00	8.14
	Q1、Q3	6.14、11.00	5.57、10.86	6.14、10.57	5.86、10.86
	最小値、最大値	0.3、28.0	1.1、26.1	0.3、28.0	1.1、26.1
前治療の薬剤	タキサン	240 (97.2%)	122 (96.8%)	476 (97.7%)	237 (96.3%)
	カルボプラチン	234 (94.7%)	119 (94.4%)	469 (96.3%)	235 (95.5%)
	シスプラチン	23 (9.3%)	16 (12.7%)	34 (7.0%)	22 (8.9%)
	ドキシソルピシン	5 (2.0%)	1 (0.8%)	7 (1.4%)	2 (0.8%)
	ゲムシタビン	2 (0.8%)	2 (1.6%)	6 (1.2%)	3 (1.2%)
	ベバシズマブ	5 (2.0%)	0	6 (1.2%)	1 (0.4%)
	シクロホスファミド	4 (1.6%)	1 (0.8%)	5 (1.0%)	3 (1.2%)
	その他	6 (2.4%)	1 (0.8%)	11 (2.3%)	3 (1.2%)

※1 治験実施計画書では3回以上の腫瘍減量術は禁止。腫瘍減量術ではなく全ての手術/処置を記録したため矛盾が生じている。

※2 放射線治療歴には卵巣癌及び/又はその他の疾患に対する治療歴を含む。

※3 当初の治験実施計画書では、相同組換え修復欠損ステータスのみ記録され、サイクル数は記録されなかったが、化学療法の開始日と終了日から推算した。

SD：標準偏差、Q：四分位値

f) 有効性の結果

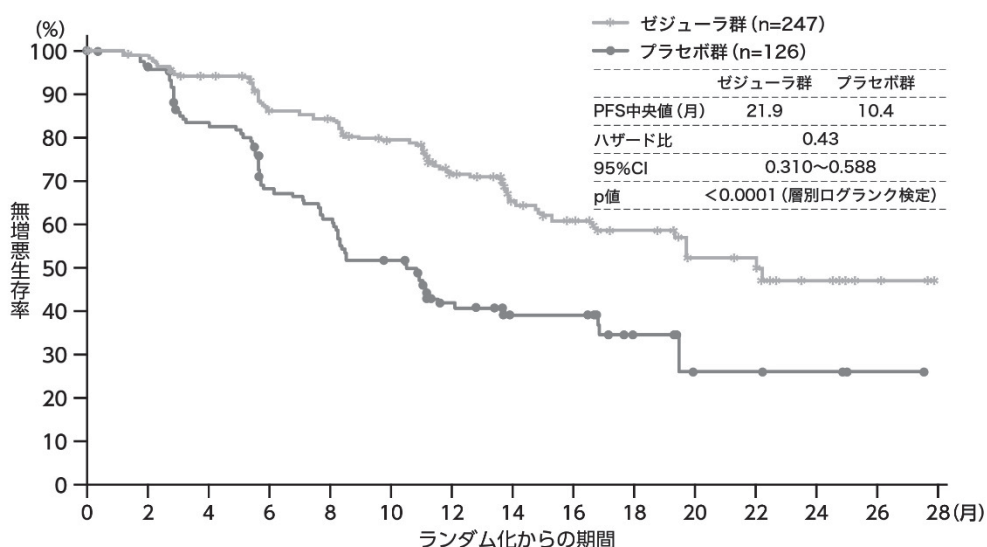
i) 無増悪生存期間 (PFS) (主要評価項目)

相同組換え修復欠損陽性被験者及び全体集団 (ITT 集団) において、ゼジューラ群の PFS はプラセボ群と比べて有意に延長し、優越性が検証された ($p < 0.0001$ 、層別ログランク検定)。

相同組換え修復欠損陽性被験者における PFS 中央値 (盲検下独立中央判定 [BICR] 評価) は、ゼジューラ群 21.9 カ月、プラセボ群 10.4 カ月であった (ハザード比 0.43、片側 $p < 0.0001$ 、層別ログランク検定)。ゼジューラ群のランダム化後 18 カ月時点の無増悪生存率は 59%と推定された。

全体集団における PFS 中央値 (BICR 評価) は、ゼジューラ群 13.8 カ月、プラセボ群 8.2 カ月であった (ハザード比 0.62、片側 $p < 0.0001$ 、層別ログランク検定)。

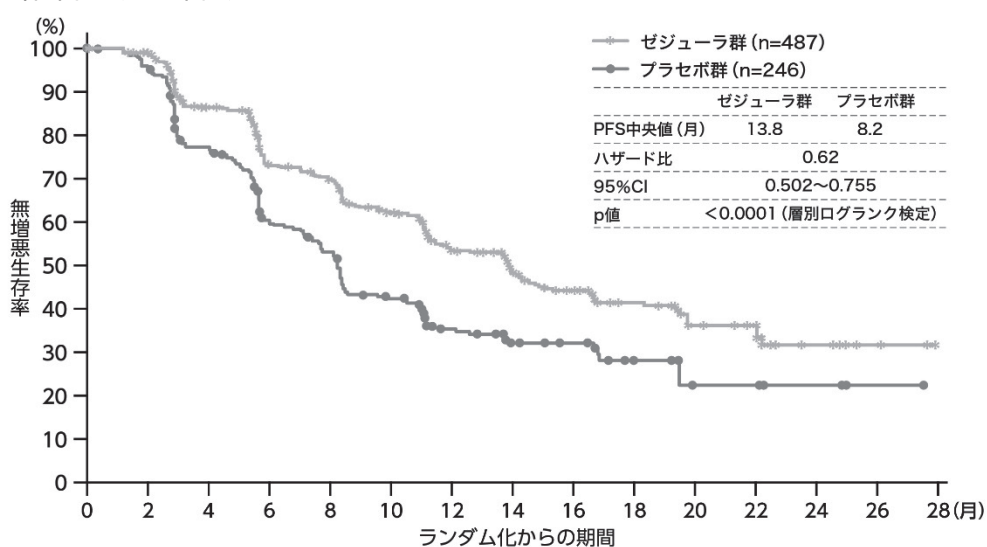
■ 相同組換え修復欠損陽性被験者における PFS



at risk数

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
ゼジューラ群	247	231	215	189	184	168	111	76	66	42	22	19	13	4	0
プラセボ群	126	117	99	79	70	57	34	21	21	11	5	5	4	1	0

■ 全体集団 (ITT 集団) における PFS



at risk数

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
ゼジューラ群	487	454	385	312	295	253	167	111	94	58	29	21	13	4	0
プラセボ群	246	226	177	133	117	90	60	32	29	17	6	6	4	1	0

・ 相同組換え修復欠損ステータス及び *BRCA* 変異の有無別の PFS (主要評価項目のサブグループ解析)
 相同組換え修復欠損陽性/*BRCA* 変異陽性腫瘍を有するサブグループの PFS 中央値は、ゼジューラ群 22.1 カ月、プラセボ群 10.9 カ月であった(ハザード比 0.40、95%CI:0.265~0.618、 $p<0.0001$)。
 相同組換え修復欠損陽性/*BRCA* 変異陰性腫瘍を有するサブグループの PFS 中央値は、ゼジューラ群 19.6 カ月、プラセボ群 8.2 カ月であった(ハザード比 0.50、95%CI:0.305~0.831、 $p=0.0064$)。
 相同組換え修復欠損陰性腫瘍を有するサブグループの PFS 中央値は、ゼジューラ群 8.1 カ月、プラセボ群 5.4 カ月であった (ハザード比 0.68、95%CI : 0.492~0.944、 $p=0.0203$)。

■ 相同組換え修復欠損ステータス及び *BRCA* 変異の有無別の PFS

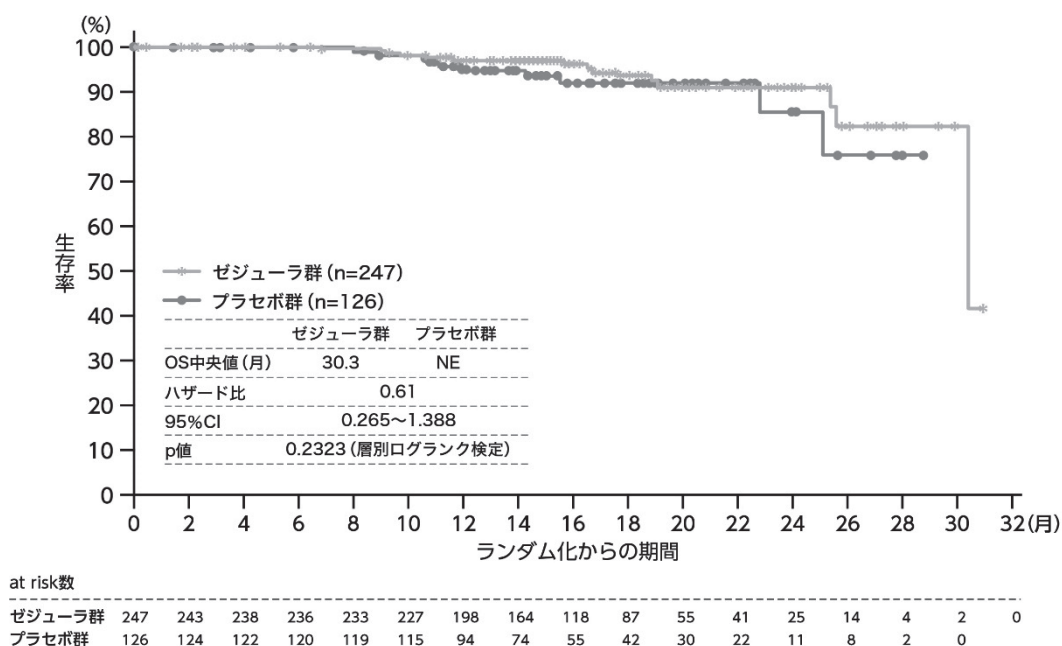
PFS		中央値 (95%CI)	ハザード比 (95%CI) 層別ログランク検定
相同組換え 修復欠損 陽性	<i>BRCA</i> 変異陽性	ゼジューラ群 (n=152) プラセボ群 (n=71)	22.1 カ月 (19.3~NE) 10.9 カ月 (8.0~19.4) $p<0.0001$
	<i>BRCA</i> 変異陰性	ゼジューラ群 (n=95) プラセボ群 (n=55)	19.6 カ月 (13.6~NE) 8.2 カ月 (6.7~16.8) $p=0.0064$
相同組換え修復欠損 陰性		ゼジューラ群 (n=169) プラセボ群 (n=80)	8.1 カ月 (5.7~9.4) 5.4 カ月 (4.0~7.3) $p=0.0203$

NE : 推定不能

ii) 全生存期間 (OS) (副次評価項目)

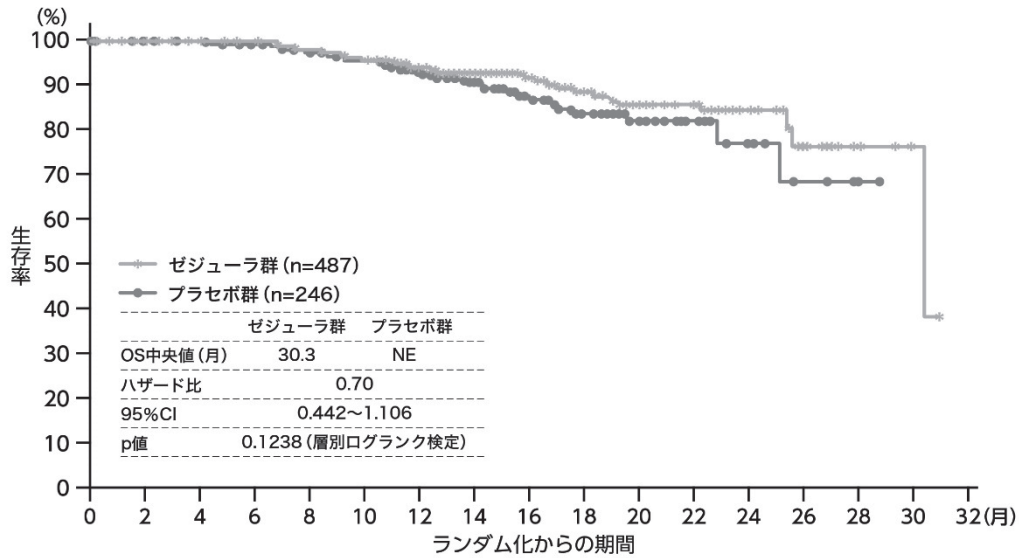
PFS 解析のデータカットオフ時点 (2019 年 5 月 17 日) において、相同組換え修復欠損陽性被験者の OS 中央値はゼジューラ群 30.3 カ月、プラセボ群推定不能であり、全体集団の OS 中央値はゼジューラ群 30.3 カ月、プラセボ群推定不能であった。中間解析では、相同組換え修復欠損陽性被験者及び全体集団のハザード比は、それぞれ 0.61 (95%CI : 0.265~1.388) 及び 0.70 (95%CI : 0.442~1.106) であった。

■ 相同組換え修復欠損陽性被験者における OS



NE : 推定不能

■全体集団（ITT 集団）における OS



at risk数

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
ゼジューラ群	487	476	468	461	448	434	371	299	197	137	94	59	29	14	4	2	0
プラセボ群	246	241	235	230	221	214	179	136	96	66	41	27	12	6	2	0	0

NE：推定不能

iii) 最初の後治療開始までの期間（TFST）（副次評価項目）

TFST（ランダム化日から最初の後治療開始まで又は死亡までの期間）は以下のとおりであった。

TFST		中央値（95%CI）	ハザード比（95%CI） 層別ログランク検定
相同組換え修復欠損陽性被験者	ゼジューラ群	NE (24.7~NE)	0.46 (0.330~0.640) p<0.0001
	プラセボ群	13.7 ヲ月 (11.6~19.3)	
全体集団	ゼジューラ群	18.6 ヲ月 (15.8~24.7)	0.65 (0.521~0.802) p=0.0001
	プラセボ群	12.0 ヲ月 (10.3~13.9)	

NE：推定不能

iv) 後治療での無増悪生存期間（PFS2）（副次評価項目）

PFS2（ランダム化日から治験薬投与終了後の後治療で進行又は死亡〔死因は問わない〕が確認されるまでのいずれか早い時点までの期間）は以下のとおりであった。

PFS2		中央値（95%CI）	ハザード比（95%CI） 層別ログランク検定
相同組換え修復欠損陽性被験者	ゼジューラ群	NE (25.3~NE)	0.84 (0.485~1.453) p=0.5311
	プラセボ群	NE (NE~NE)	
全体集団	ゼジューラ群	27.2 ヲ月 (25.3~NE)	0.81 (0.577~1.139) p=0.2242
	プラセボ群	NE (NE~NE)	

NE：推定不能

e) 安全性の結果（副次評価項目）

副作用発現頻度は、ゼジューラ群 96.3% (466/484 例)、プラセボ群 68.9% (168/244 例) であった。発現頻度 10%以上の主な副作用、重篤な副作用及び発現頻度 1%以上の投与中止に至った有害事象は下表のとおりであった。

■いずれかの投与群で発現頻度 10%以上の副作用

	ゼジューラ群			プラセボ群
	合計 (n=484)	固定開始用量 (n=315)	個別化開始用量 (n=169)	合計 (n=244)
全副作用	466 (96.3%)	306 (97.1%)	160 (94.7%)	168 (68.9%)
胃腸障害	324 (66.9%)	222 (70.5%)	102 (60.4%)	104 (42.6%)
悪心	245 (50.6%)	168 (53.3%)	77 (45.6%)	49 (20.1%)
便秘	125 (25.8%)	86 (27.3%)	39 (23.1%)	14 (5.7%)
嘔吐	70 (14.5%)	51 (16.2%)	19 (11.2%)	8 (3.3%)
下痢	44 (9.1%)	33 (10.5%)	11 (6.5%)	33 (13.5%)
血液およびリンパ系障害	362 (74.8%)	258 (81.9%)	104 (61.5%)	47 (19.3%)
貧血	293 (60.5%)	213 (67.6%)	80 (47.3%)	31 (12.7%)
血小板減少症	219 (45.2%)	163 (51.7%)	56 (33.1%)	8 (3.3%)
好中球減少症	126 (26.0%)	85 (27.0%)	41 (24.3%)	14 (5.7%)
一般・全身障害および投与部位の状態	233 (48.1%)	156 (49.5%)	77 (45.6%)	86 (35.2%)
疲労	144 (29.8%)	93 (29.5%)	51 (30.2%)	56 (23.0%)
無力症	72 (14.9%)	50 (15.9%)	22 (13.0%)	27 (11.1%)
臨床検査	236 (48.8%)	165 (52.4%)	71 (42.0%)	33 (13.5%)
血小板数減少	130 (26.9%)	93 (29.5%)	37 (21.9%)	3 (1.2%)
好中球数減少	80 (16.5%)	60 (19.0%)	20 (11.8%)	5 (2.0%)
白血球数減少	71 (14.7%)	50 (15.9%)	21 (12.4%)	8 (3.3%)
神経系障害	154 (31.8%)	111 (35.2%)	43 (25.4%)	38 (15.6%)
頭痛	81 (16.7%)	56 (17.8%)	25 (14.8%)	15 (6.1%)
精神障害	75 (15.5%)	54 (17.1%)	21 (12.4%)	14 (5.7%)
不眠	65 (13.4%)	48 (15.2%)	17 (10.1%)	12 (4.9%)
代謝および栄養障害	95 (19.6%)	65 (20.6%)	30 (17.8%)	17 (7.0%)
食欲不振	71 (14.7%)	48 (15.2%)	23 (13.6%)	14 (5.7%)

■重篤な副作用

	ゼジューラ群		プラセボ群	
	固定開始用量 (n=315)	個別化開始用量 (n=169)	固定開始用量 (n=158)	個別化開始用量 (n=86)
重篤な副作用	83 (26.3%)	35 (20.7%)	3 (1.9%)	3 (3.5%)
血液およびリンパ系障害	65 (20.6%)	21 (12.4%)	0	0
血小板減少症	52 (16.5%)	7 (4.1%)	0	0
貧血	13 (4.1%)	13 (7.7%)	0	0
好中球減少症	4 (1.3%)	2 (1.2%)	0	0
発熱性好中球減少症	2 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
汎血球減少症	1 (0.3%)	0	0	0

	ゼジューラ群		プラセボ群	
	固定開始用量 (n=315)	個別化開始用量 (n=169)	固定開始用量 (n=158)	個別化開始用量 (n=86)
臨床検査	17 (5.4%)	5 (3.0%)	0	0
血小板数減少	15 (4.8%)	5 (3.0%)	0	0
国際標準比増加	1 (0.3%)	0	0	0
好中球数減少	1 (0.3%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (1.3%)	1 (0.6%)	0	0
肺臓炎	3 (1.0%)	1 (0.6%)	0	0
肺塞栓症	1 (0.3%)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	4 (2.4%)	1 (0.6%)	2 (2.3%)
過剰投与	0	4 (2.4%)	1 (0.6%)	2 (2.3%)
胃腸障害	1 (0.3%)	3 (1.8%)	1 (0.6%)	0
小腸閉塞	1 (0.3%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0
下痢	0	1 (0.6%)	0	0
腸炎	0	1 (0.6%)	0	0
感染症および寄生虫症	2 (0.6%)	2 (1.2%)	0	1 (1.2%)
肺感染	1 (0.3%)	0	0	0
好中球減少性敗血症	0	1 (0.6%)	0	0
肺炎	0	1 (0.6%)	0	0
真菌性肺炎	1 (0.3%)	0	0	0
感染	0	0	0	1 (1.2%)
心臓障害	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0
洞性頻脈	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0
心室性頻脈	0	0	1 (0.6%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.3%)	0	0	1 (1.2%)
疲労	1 (0.3%)	0	0	0
発熱	0	0	0	1 (1.2%)
代謝および栄養障害	0	1 (0.6%)	0	0
食欲減退	0	1 (0.6%)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1 (0.3%)	0	0	0
骨髄異形成症候群	1 (0.3%)	0	0	0
精神障害	1 (0.3%)	0	0	0
躁病	1 (0.3%)	0	0	0

■いずれかの投与群で発現頻度1%以上の投与中止に至った有害事象

	ゼジューラ群			プラセボ群
	合計 (n=484)	固定開始用量 (n=315)	個別化開始用量 (n=169)	合計 (n=244)
投与中止に至った有害事象	58 (12.0%)	35 (11.1%)	23 (13.6%)	6 (2.5%)
血液およびリンパ系障害	27 (5.6%)	18 (5.7%)	9 (5.3%)	0
血小板減少症	18 (3.7%)	14 (4.4%)	4 (2.4%)	0
貧血	9 (1.9%)	4 (1.3%)	5 (3.0%)	0
好中球減少症	6 (1.2%)	4 (1.3%)	2 (1.2%)	0
胃腸障害	9 (1.9%)	5 (1.6%)	4 (2.4%)	1 (0.4%)
悪心	6 (1.2%)	2 (0.6%)	4 (2.4%)	0

■白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法

海外第Ⅲ相検証試験（NOVA 試験）（国際共同試験、外国人データ）^{3, 4)}

目的	<p>白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法が奏効した白金系抗悪性腫瘍剤感受性*再発卵巣癌患者を対象に、プラセボに対するゼジューラの維持療法としての有効性（優越性）を検証し、安全性及び忍容性を評価する。</p> <p>*：PFI（platinum free interval）が6ヵ月以上であること。</p>
評価対象・例数	<p>白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法による2つ以上の治療歴*1があり、かつ直近の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法による奏効（完全奏効又は部分奏効）が維持されている、gBRCA 遺伝子変異陽性*2、又は高悪性度の漿液性若しくは高悪性度の漿液性組織型が優位を占める白金系抗悪性腫瘍剤感受性再発卵巣癌患者 553 例〔gBRCA 変異陽性コホート 203 例及び gBRCA 変異陰性コホート 350 例（gBRCA 変異陰性コホートのうち、相同組換え修復欠損を有する集団は 162 例）〕</p> <p>*1：PARP 阻害剤による前治療歴のない患者が対象とされた。</p> <p>*2：gBRCA 遺伝子に病的変異を有する、又は病的変異が疑われる場合。</p>
試験の種類	第Ⅲ相、二重盲検、ランダム化（2：1）、プラセボ対照試験、検証試験
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・18歳以上の女性患者 ・gBRCA 検査に同意する患者 ・組織学的に卵巣癌、卵管癌、又は原発性腹膜癌と診断された患者 等
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・直近の化学療法の最終2サイクル開始時以降に腹水ドレナージを受けた患者 ・治験薬投与開始前1週間以内に、骨髄の20%を超える範囲に緩和的放射線療法を受けた患者 ・以前の化学療法による Grade 3 以上の毒性が持続している患者 等
投与方法・投与量及び投与期間	<p>ゼジューラ 300mg（3×100mg カプセル）又はプラセボ（ゼジューラと外観が合致するカプセル3個）を28日間を1サイクルとして、1日1回経口投与した。</p> <p>患者への投与は、RECIST 第1.1版及び臨床基準に基づいて判断する進行（PD）、忍容不能な毒性、同意撤回、追跡不能又は死亡のいずれか早い時点まで継続した。</p> <p>【主な休薬基準】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・血小板数 100,000/μL 未満 ・ヘモグロビン値 8g/dL 未満 ・好中球数 1,000/μL 未満
評価項目	<p>主要評価項目： 無増悪生存期間（PFS）</p> <p>副次評価項目： 最初の後治療開始までの期間（TFST）、化学療法終了から後治療開始までの期間（CFI）、後治療での無増悪生存期間（PFS2）、2番目の後治療開始までの期間（TSST）、患者報告アウトカム（PRO）の経時的変化〔Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian Symptom Index（FOSI）、European Quality of Life Scale, 5-Dimensions（EQ-5D-5L）及びニューロパチーに関する質問票を含む〕及び全生存期間（OS）、安全性及び忍容性</p> <p>探索的評価項目： 内因性及び外因性要因に基づく PFS、myChoice® 相同組換え修復欠損検査及び腫瘍の BRCA 変異の有無に基づく gBRCA 変異陰性コホートのサブグループの PFS</p>

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはニラパリブとして1日1回200mgを経口投与する。ただし、本剤初回投与前の体重が77kg以上かつ血小板数が150,000/μL以上の成人にはニラパリブとして1日1回300mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

解析計画	<p>Time-to-event 型の有効性の主要評価項目と副次評価項目については、層別割付因子を層とした層別ログランク検定を用いて比較した。カイ二乗ログランク統計量を用いて両側有意水準で p 値を算出し、p 値が 0.05 未満の場合に統計学的に有意であるとした。層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて、ハザード比 (HR) 及び両側 95%信頼区間 (CI) を算出した。</p> <p>Kaplan-Meier プロットを作成し、Kaplan-Meier 法を用いて中央値とその両側 95%CI、6、12、18、24 及び 30 ヶ月での生存関数とその両側 95%CI を算出するとともに、イベント数及び打ち切り数を算出した。なお、中央値の両側 95%CI は Brookmeyer-Crowley 法を用いて算出した。</p> <p>PFS について、各コホート (gBRCA 変異陽性コホート及び gBRCA 変異陰性コホート) 内で、第一種の過誤確率を片側有意水準 0.025 に制御した。gBRCA 変異陰性コホート内で、階層的な検定手順を適用し、相同組換え修復欠損陽性腫瘍を有すると判定された患者群において、片側有意水準 0.025 の層別ログランク検定を用いて統計学的に有意な差が認められるかどうかを評価し、統計学的に有意な結果が得られた場合、gBRCA 変異陰性コホート全体を同じ方法で評価した。</p> <p>FOSI スコアの解析は、固定共変量及びランダム共変量に対して調整した混合効果成長曲線モデル (個々の変化、ベースラインの被験者背景及び 3 つの層別因子) を用いた。EQ-5D-5L 及び視覚的アナログ尺度 (VAS) のスコアの解析には、FOSI と同様の方法を用いた。治験薬投与と順序応答との関連性については、Pearson のカイ二乗検定を用いて、ニューロパチーに関する質問票の個々の項目ごとに解析した。</p> <p>有害事象は、MedDRA 第 18.0 版の器官別大分類 (SOC)、基本語 (PT)、NCI CTCAE 第 4.02 版の毒性グレード及び治験薬との因果関係別に集計した。また、血液学的検査及び血液生化学検査の結果を、ベースラインからの変化量及び変動値に基づき解析した。なお、特に注目すべき有害事象として、本剤又は他の PARP 阻害剤における既知の安全性プロファイルに基づき、骨髄抑制事象 (血小板減少症、貧血、好中球減少症) 等が選択された。</p> <p>主要評価項目のサブグループ解析: 年齢、人種、地域、前治療歴別、また、myChoice® 相同組換え修復欠損検査及び腫瘍の BRCA 変異の有無別に PFS を評価した。 (データカットオフ日: 2016 年 5 月 30 日、安全性は 2017 年 9 月 15 日)</p>
------	--

注意: 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはニラパリブとして 1 日 1 回 200mg を経口投与する。ただし、本剤初回投与前の体重が 77kg 以上かつ血小板数が 150,000/ μ L 以上の成人にはニラパリブとして 1 日 1 回 300mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

a) 患者背景

		gBRCA 変異陽性コホート (n=203)		gBRCA 変異陰性コホート (n=350)	
		ゼジューラ群 (n=138)	プラセボ群 (n=65)	ゼジューラ群 (n=234)	プラセボ群 (n=116)
年齢 (歳)	n	138	65	234	116
	平均値 [SD]	56.9 [9.25]	57.2 [9.24]	62.3 [9.25]	61.3 [9.52]
	中央値	57.0	58.0	63.0	60.5
	最小値、最大値	36、83	38、73	33、84	34、82
	18~64	110 (79.7%)	49 (75.4%)	130 (55.6%)	69 (59.5%)
	65~74	24 (17.4%)	16 (24.6%)	85 (36.3%)	39 (33.6%)
	≥65	28 (20.3%)	16 (24.6%)	104 (44.4%)	47 (40.5%)
	≥75	4 (2.9%)	0	19 (8.1%)	8 (6.9%)
人種	白人	123 (89.1%)	55 (84.6%)	201 (85.9%)	101 (87.1%)
	黒人	1 (0.7%)	1 (1.5%)	4 (1.7%)	1 (0.9%)
	アジア人	2 (1.4%)	3 (4.6%)	10 (4.3%)	4 (3.4%)
	アメリカ/アラスカ先住民	1 (0.7%)	0	0	0
	ハワイ/太平洋諸島先住民	0	0	0	0
	不明	11 (8.0%)	6 (9.2%)	19 (8.1%)	10 (8.6%)

		gBRCA 変異陽性コホート (n=203)		gBRCA 変異陰性コホート (n=350)	
		ゼジューラ群 (n=138)	プラセボ群 (n=65)	ゼジューラ群 (n=234)	プラセボ群 (n=116)
BMI (kg/m ²)	n	138	64	229	114
	平均値 [SD]	26.06 [5.749]	26.78 [6.003]	26.29 [5.606]	26.31 [4.859]
	中央値	24.70	25.50	25.48	25.71
	最小値、最大値	14.0、44.6	19.0、50.4	16.8、45.6	18.1、45.7
ECOG PS	0	91 (65.9%)	48 (73.8%)	160 (68.4%)	78 (67.2%)
	1	47 (34.1%)	17 (26.2%)	74 (31.6%)	38 (32.8%)
	2	0	0	0	0
地域	米国及びカナダ	53 (38.4%)	28 (43.1%)	96 (41.0%)	44 (37.9%)
	欧州及びイスラエル	85 (61.6%)	37 (56.9%)	138 (59.0%)	72 (62.1%)
原発巣	卵巣	122 (88.4%)	53 (81.5%)	192 (82.1%)	96 (82.8%)
	原発性腹膜	7 (5.1%)	6 (9.2%)	24 (10.3%)	8 (6.9%)
	卵管	9 (6.5%)	6 (9.2%)	18 (7.7%)	11 (9.5%)
組織型 ^{※1}	漿液性	117 (88.6%)	59 (90.8%)	215 (96.4%)	110 (99.1%)
	類内膜	8 (6.1%)	3 (4.6%)	1 (0.4%)	1 (0.9%)
	粘液性	0	0	0	0
	その他	13 (9.8%)	3 (4.6%)	11 (4.9%)	3 (2.7%)
BRCA 変異 ^{※2}	BRCA 1	85 (61.6%)	43 (66.2%)	—	—
	BRCA 2	51 (37.0%)	18 (27.7%)	—	—
	BRCA 1/2 再編成	9 (6.5%)	4 (6.2%)	—	—
診断からの期間 (年)	n	135	61	225	109
	平均値 [SD]	4.37 [2.564]	4.07 [2.999]	3.33 [2.210]	3.59 [1.991]
	中央値	3.66	3.02	2.69	2.99
	最小値、最大値	0.3、13.6	1.8、19.5	0.1、19.2	0.1、9.3
転移部位数	<3	89 (64.5%)	40 (61.5%)	157 (67.1%)	79 (68.1%)
	≥3	49 (35.5%)	25 (38.5%)	77 (32.9%)	36 (31.0%)
化学療法の治療数	1	1 (0.7%)	0	0	0
	2	70 (50.7%)	30 (46.2%)	155 (66.2%)	77 (66.4%)
	3	40 (29.0%)	20 (30.8%)	55 (23.5%)	17 (14.7%)
	4	13 (9.4%)	10 (15.4%)	11 (4.7%)	12 (10.3%)
	≥5	14 (10.1%)	5 (7.7%)	13 (5.6%)	9 (7.8%)
	欠損	0	0	0	1 (0.9%)
白金系抗悪性腫瘍剤の治療数	1	1 (0.7%)	0	0	0
	2	79 (57.2%)	37 (56.9%)	174 (74.4%)	87 (75.0%)
	>2	58 (42.0%)	28 (43.1%)	60 (25.6%)	28 (24.1%)
	欠損	0	0	0	1 (0.9%)

※1 一部の患者は細胞診のみで組織型を確認。1 カテゴリー以上に分類した患者も含む。利用可能な患者データを母数として百分率を計算。

※2 中央検査 (Myriad 社) に基づき、患者の BRCA 1、BRCA 2 及び BRCA 1/2 再編成を報告。

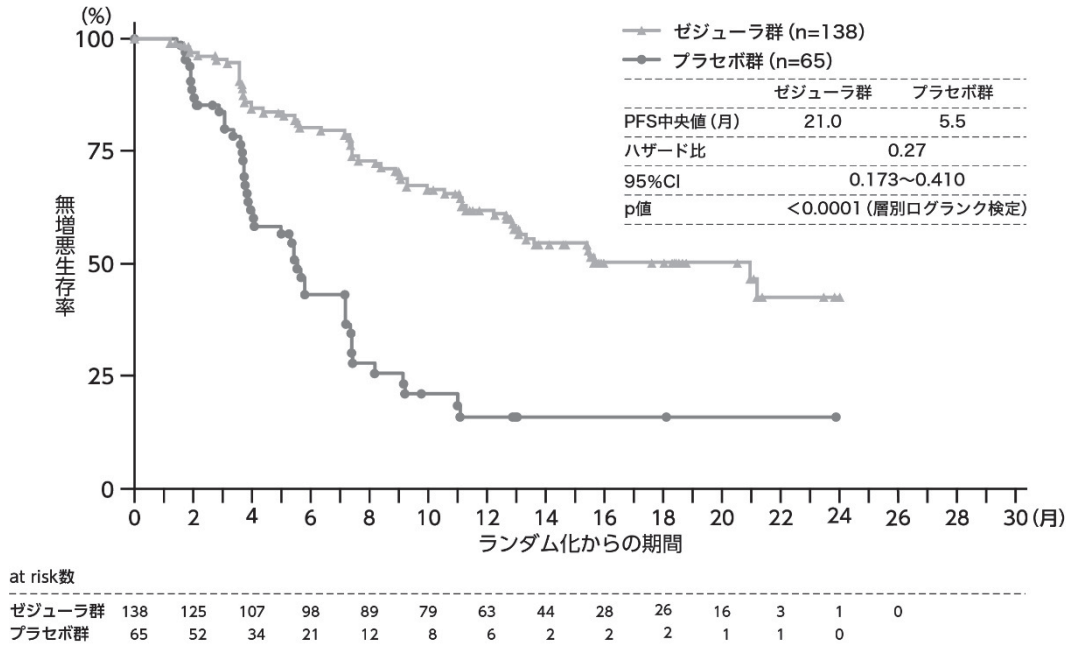
SD：標準偏差

b) 有効性の結果

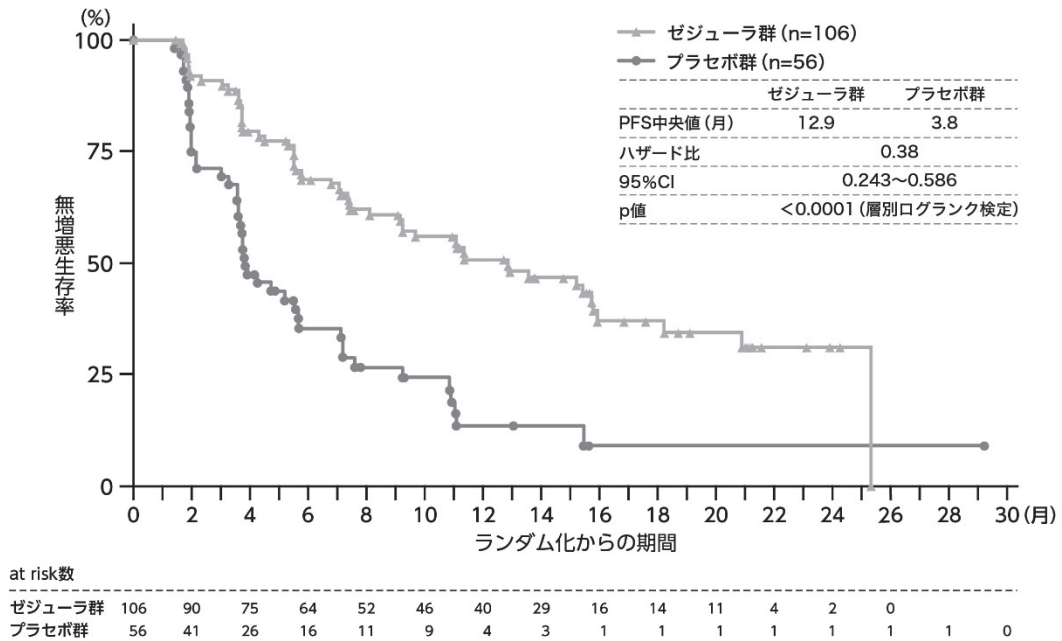
i) 無増悪生存期間 (PFS) (主要評価項目)

盲検下独立中央判定による PFS は事前に規定した 3 つの主要解析対象集団 (gBRCA 変異陽性コホート、gBRCA 変異陰性コホートの相同組換え修復欠損陽性コホート及び gBRCA 変異陰性コホート全体) 全てでプラセボ群と比べて有意に延長し、優越性が検証された (p<0.0001、層別ログランク検定)。

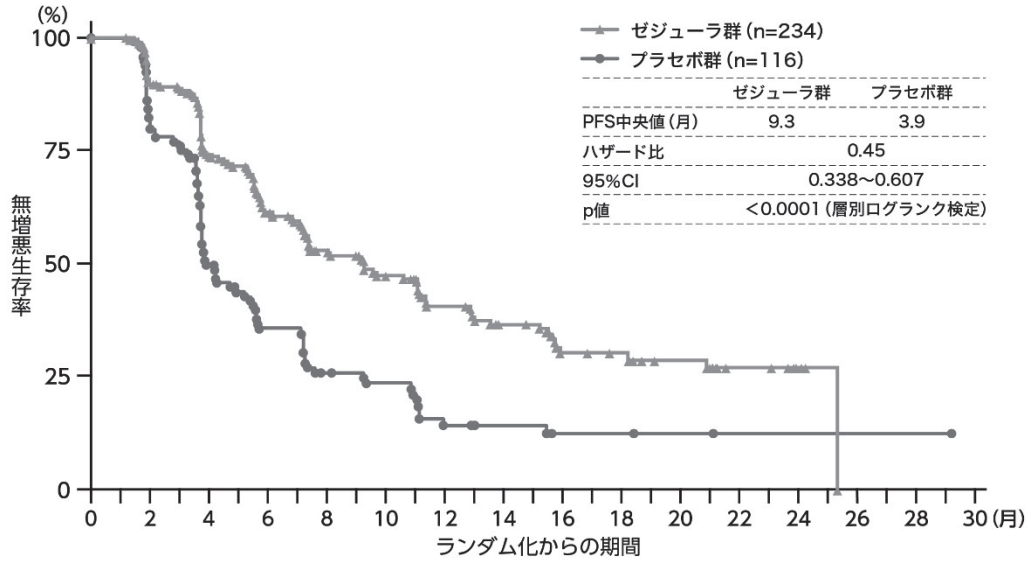
■ gBRCA 変異陽性コホートにおける PFS (独立画像評価委員会判定、ITT 集団)



■ gBRCA 変異陰性コホートの相同組換え修復欠損陽性コホートにおける PFS (独立画像評価委員会判定、ITT 集団)



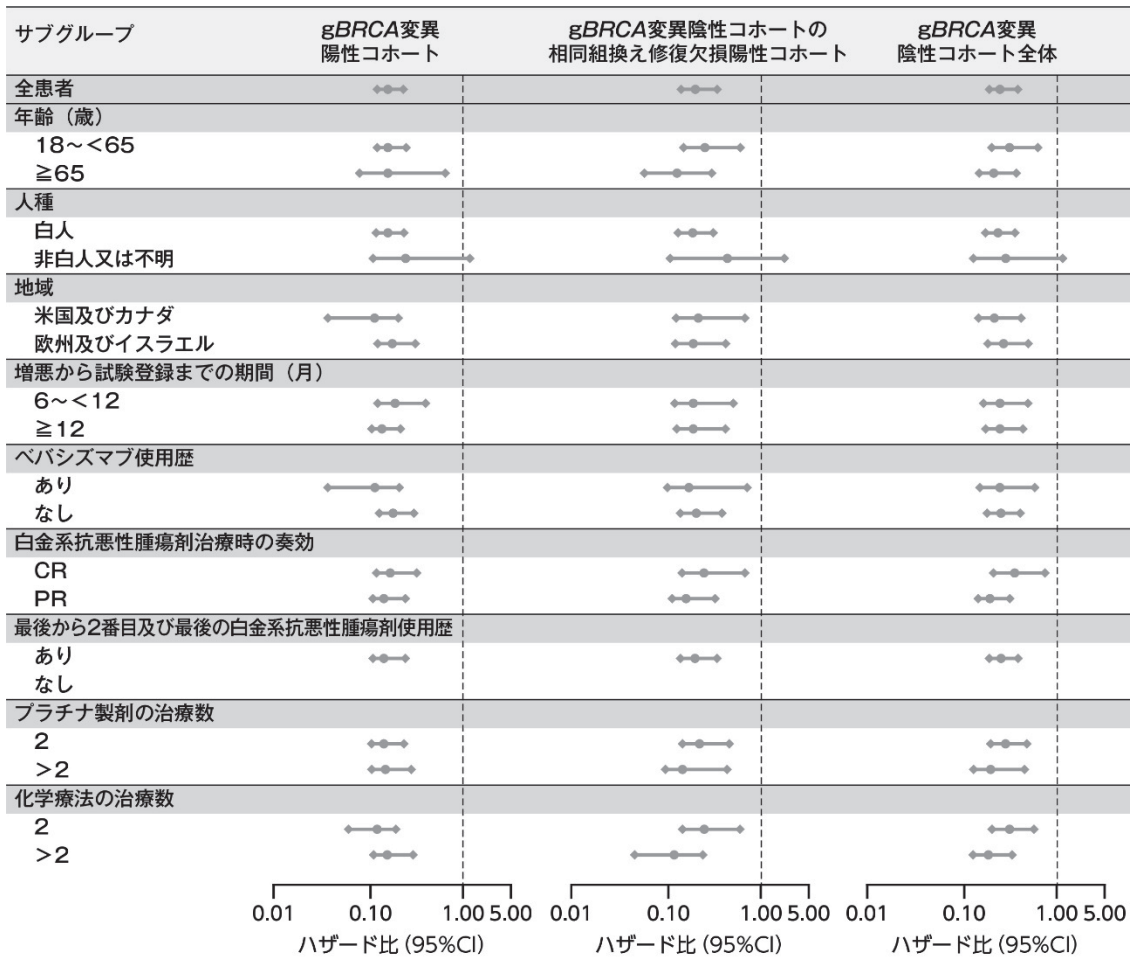
■ gBRCA 変異陰性コホート全体における PFS (独立画像評価委員会判定、ITT 集団)



at risk数

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30
ゼジュラ群	234	188	145	113	88	75	57	41	23	21	16	7	3	0		
プラセボ群	116	88	52	33	23	19	10	8	4	4	3	1	1	1	1	0

■ サブグループにおける PFS (主要評価項目のサブグループ解析)



ii) 最初の後治療開始までの期間 (TFST) (副次評価項目)

TFST (ランダム化日から最初の後治療開始まで又は死亡までの期間) は以下のとおりであった。

TFST		中央値 (95%CI)	ハザード比 (95%CI) 層別ログランク検定	TFST 延長
gBRCA 変異陽性コホート		ゼジューラ群 21.0 ヶ月 (17.5~NE) プラセボ群 8.4 ヶ月 (6.6~10.6)	0.31 (0.205~0.481) p<0.0001	12.6 ヶ月
gBRCA 変異 陰性コホート	全体	ゼジューラ群 11.8 ヶ月 (9.7~13.1) プラセボ群 7.2 ヶ月 (5.7~8.5)	0.55 (0.412~0.721) p<0.0001	4.6 ヶ月
	相同組換え修復欠 損陽性コホート	ゼジューラ群 15.9 ヶ月 (12.4~NE) プラセボ群 6.0 ヶ月 (4.7~9.8)	0.36 (0.233~0.568) p<0.0001	

NE: 推定不能

iii) 化学療法終了から後治療開始までの期間 (CFI) (副次評価項目)

直近の白金系抗悪性腫瘍剤による治療終了から後治療 (維持療法を除く) 開始までの期間は以下のとおりであった。

CFI		中央値 (95%CI)	ハザード比 (95%CI) 層別ログランク検定	CFI 延長
gBRCA 変異陽性コホート		ゼジューラ群 22.8 ヶ月 (17.9~NE) プラセボ群 9.4 ヶ月 (7.9~10.6)	0.26 (0.166~0.409) p<0.0001	13.4 ヶ月
gBRCA 変異 陰性コホート	全体	ゼジューラ群 12.7 ヶ月 (11.0~14.7) プラセボ群 8.6 ヶ月 (6.9~10.0)	0.50 (0.370~0.666) p<0.0001	4.1 ヶ月
	相同組換え修復欠 損陽性コホート	ゼジューラ群 18.2 ヶ月 (14.2~24.3) プラセボ群 7.7 ヶ月 (6.3~10.6)	0.31 (0.190~0.493) p<0.0001	

NE: 推定不能

iv) 後治療での無増悪生存期間 (PFS2) (副次評価項目)

PFS2 (ランダム化日から治験薬投与終了後の後治療で進行又は死亡 [死因は問わない] が確認されるまでのいずれか早い時点までの期間) は以下のとおりであった。

PFS2		中央値 (95%CI)	ハザード比 (95%CI) 層別ログランク検定
gBRCA 変異陽性コホート		ゼジューラ群 25.8 ヶ月 (20.3~NE) プラセボ群 19.5 ヶ月 (13.3~NE)	0.48 (0.280~0.821) p=0.0062
gBRCA 変異 陰性コホート	全体	ゼジューラ群 18.6 ヶ月 (16.2~21.7) プラセボ群 15.6 ヶ月 (13.2~20.9)	0.69 (0.494~0.964) p=0.0293
	相同組換え修復欠 損陽性コホート	ゼジューラ群 22.3 ヶ月 (18.6~NE) プラセボ群 17.6 ヶ月 (12.9~NE)	0.65 (0.372~1.224) p=0.1200

NE: 推定不能

v) 2 番目の後治療開始までの期間 (TSST) (副次評価項目)

TSST は、ランダム化日から 2 番目の後治療開始まで又は死亡までの期間とした。いずれの群においても打ち切りの割合が高く、データカットオフ時に両投与群で報告されたイベント数は限られていた。

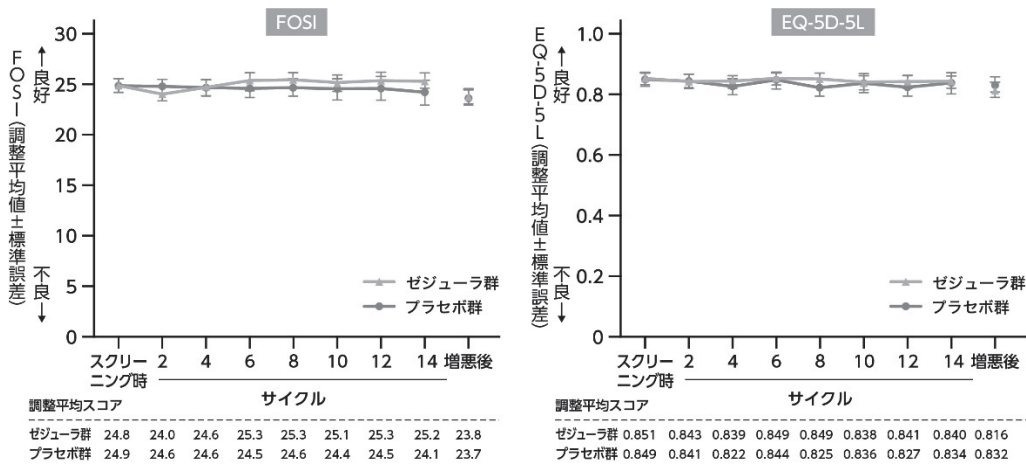
TSST		中央値 (95%CI)	ハザード比 (95%CI) 層別ログランク検定
gBRCA 変異陽性コホート	ゼジューラ群	25.8 カ月 (22.4~NE)	0.48 (0.272~0.851) p=0.0103
	プラセボ群	20.5 カ月 (16.0~NE)	
gBRCA 変異 陰性コホート	全体	ゼジューラ群	0.74 (0.519~1.006) p=0.1063
		プラセボ群	
	相同組換え修復欠 損陽性コホート	ゼジューラ群	0.66 (0.359~1.226) p=0.1873
		プラセボ群	

NE : 推定不能

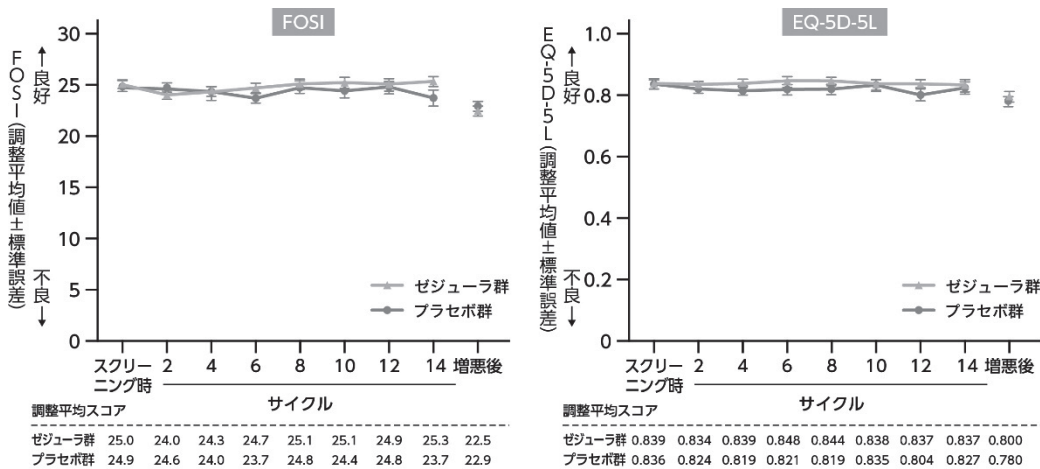
vi) 患者報告アウトカム (PRO) の経時的変化 (副次評価項目)

FOSI 及び EQ-5D-5L の質問票から得られたデータについて、gBRCA 変異陽性コホート及び gBRCA 変異陰性コホート全体の一般的転帰及び疾患特異的転帰は以下のとおりであった。

■ gBRCA 変異陽性コホート



■ gBRCA 変異陰性コホート全体



FOSI : 卵巣癌の臨床症状を「著しい症状あり (0)」から「無症状 (32)」の範囲で評価する。

EQ-5D-5L : 健康効用尺度 (HUI) として被験者の QOL を「考えられる限り最悪の健康状態 (0)」から「考えられる限り最良の健康状態 (1)」の範囲で評価する。

vii) 全生存期間 (OS) (副次評価項目)

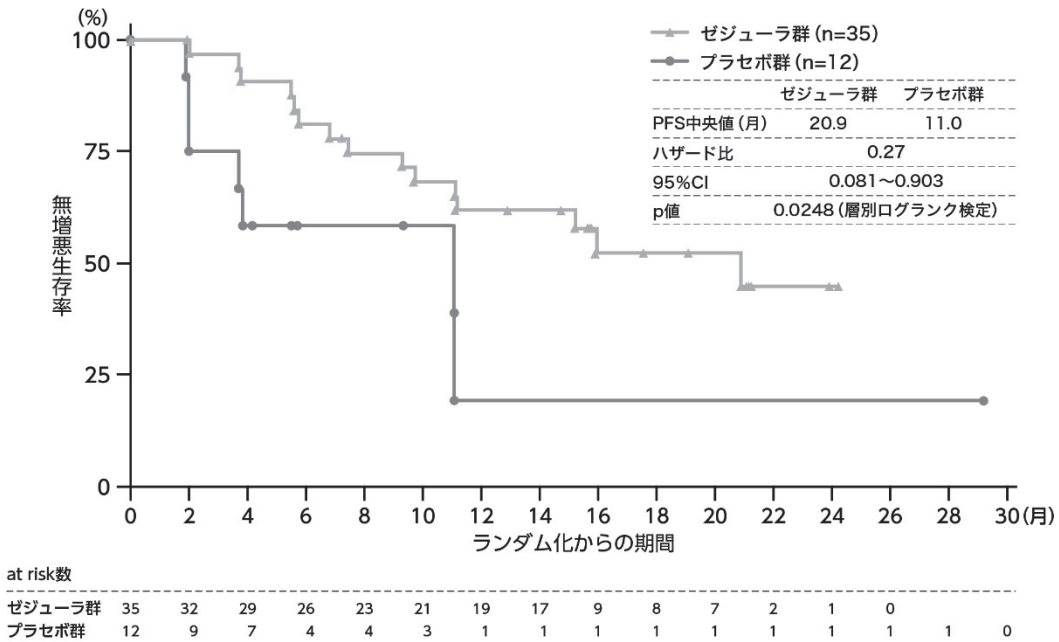
データカットオフ時点 (2016年5月30日) で、両投与群の死亡例の割合は20%未満であり、十分な OS イベントが発生していなかった。gBRCA 変異陽性コホート及び gBRCA 変異陰性コホートのいずれの投与群でも、ITT 集団の OS の中央値は推定不能であった。

OS		中央値	ハザード比 (95%CI)
gBRCA 変異陽性コホート	ゼジューラ群	NE	0.91 (0.360~2.282)
	プラセボ群	NE	
gBRCA 変異陰性コホート	ゼジューラ群	NE	0.74 (0.452~1.200)
	プラセボ群	NE	

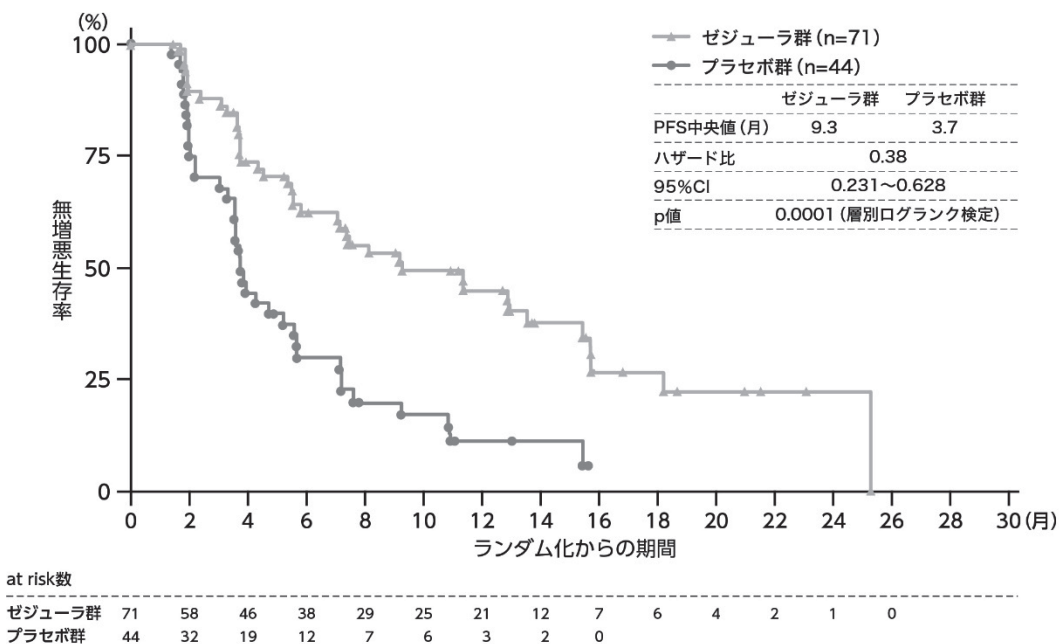
NE: 推定不能

viii) myChoice® 相同組換え修復欠損検査及び腫瘍の BRCA 変異の有無に基づく gBRCA 変異陰性コホートのサブグループの PFS (探索的評価項目・主要評価項目のサブグループ解析)
gBRCA 変異陰性コホートを myChoice® 相同組換え修復欠損検査及び腫瘍の BRCA 変異の有無に基づき設定したサブグループ別の PFS は以下のとおりであった。

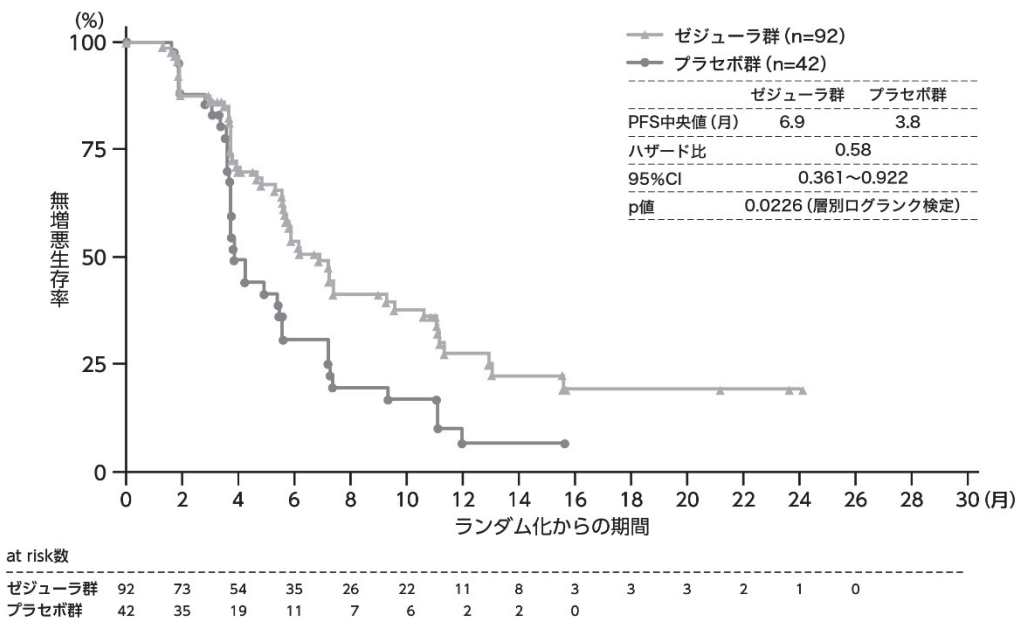
■ gBRCA 変異陰性コホートにおける相同組換え修復欠損陽性かつ sBRCA 変異陽性被験者の PFS



■gBRCA 変異陰性コホートにおける相同組換え修復欠損陽性かつ sBRCA 変異陰性被験者の PFS



■gBRCA 変異陰性コホートにおける相同組換え修復欠損陰性被験者の PFS



c) 安全性の結果 (副次評価項目)

副作用発現頻度は、ゼジュラ群 97.8% (359/367 例) *1 [gBRCA 変異陽性コホートで 97.8% (133/136 例)、gBRCA 変異陰性コホートで 97.4% (225/231 例)]*2、プラセボ群 70.4% (126/179 例) *1 であった。

発現頻度 10%以上の主な副作用、重篤な副作用及び発現頻度 1%以上の投与中止に至った有害事象は下表のとおりであった。

なお、死亡に至った副作用として、ゼジュラ群で急性骨髄性白血病が 1 例にみられた*1。

データカットオフ日 *1: 2017 年 9 月 15 日

*2: 2016 年 5 月 30 日

■いずれかの投与群で発現頻度 10%以上の副作用*2

	ゼジューラ群 (n=367)	プラセボ群 (n=179)
全副作用	358 (97.5%)	127 (70.9%)
悪心	253 (68.9%)	45 (25.1%)
貧血	170 (46.3%)	8 (4.5%)
血小板減少症	164 (44.7%)	4 (2.2%)
疲労	137 (37.3%)	37 (20.7%)
嘔吐	90 (24.5%)	11 (6.1%)
便秘	82 (22.3%)	16 (8.9%)
食欲減退	74 (20.2%)	17 (9.5%)
血小板数減少	73 (19.9%)	4 (2.2%)
好中球減少症	65 (17.7%)	5 (2.8%)
無力症	51 (13.9%)	9 (5.0%)
好中球数減少	47 (12.8%)	3 (1.7%)
頭痛	43 (11.7%)	7 (3.9%)
下痢	40 (10.9%)	18 (10.1%)
不眠症	38 (10.4%)	2 (1.1%)

データカットオフ日 *2: 2016年5月30日

■重篤な副作用*2

	ゼジューラ群 (n=367)	プラセボ群 (n=179)
重篤な副作用	62 (16.9%)	2 (1.1%)
血液およびリンパ系障害	53 (14.4%)	0
血小板減少症	40 (10.9%)	0
貧血	14 (3.8%)	0
好中球減少症	2 (0.5%)	0
汎血球減少症	2 (0.5%)	0
胃腸障害	2 (0.5%)	2 (1.1%)
胃排出不全	1 (0.3%)	0
嘔吐	1 (0.3%)	0
便秘	0	1 (0.6%)
下痢	0	1 (0.6%)
悪心	0	1 (0.6%)
臨床検査	2 (0.5%)	0
好中球数減少	1 (0.3%)	0
血小板数減少	1 (0.3%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	2 (0.5%)	0
骨髄異形成症候群	2 (0.5%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.3%)	0
粘膜の炎症	1 (0.3%)	0
感染症および寄生虫症	1 (0.3%)	0
肺炎	1 (0.3%)	0
神経系障害	1 (0.3%)	0
一過性脳虚血発作	1 (0.3%)	0
精神障害	1 (0.3%)	0
幻覚	1 (0.3%)	0

	ゼジューラ群 (n=367)	プラセボ群 (n=179)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.3%)	0
呼吸困難	1 (0.3%)	0
血管障害	1 (0.3%)	0
高血圧クリーゼ	1 (0.3%)	0
代謝および栄養障害	0	1 (0.6%)
食欲減退	0	1 (0.6%)

データカットオフ日 *2: 2016年5月30日

■いずれかの投与群で発現頻度1%以上の投与中止に至った有害事象*1

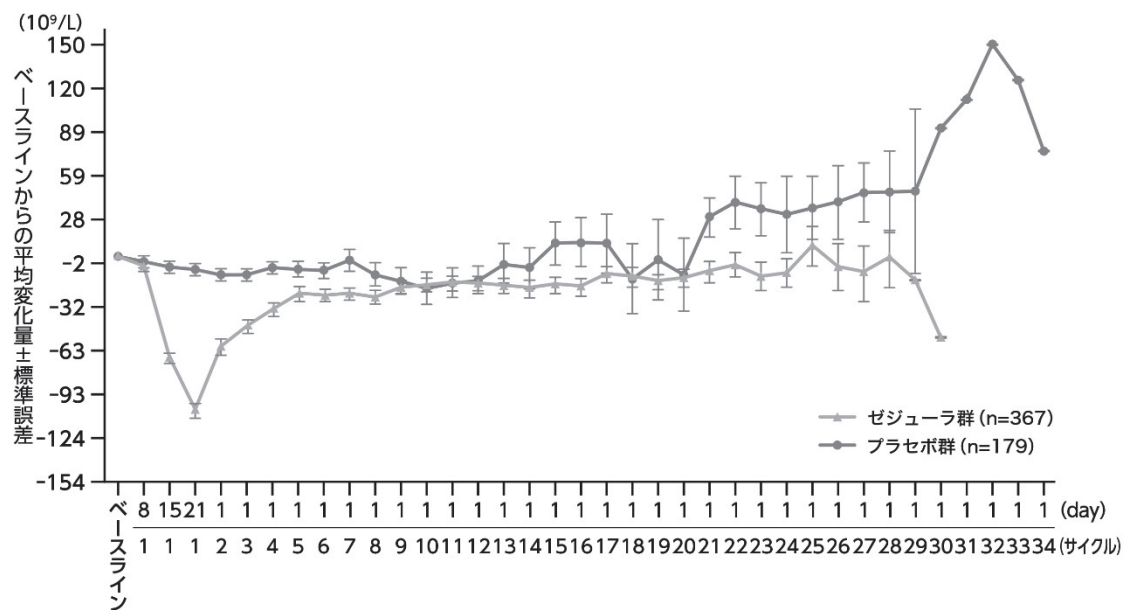
	ゼジューラ群 (n=367)	プラセボ群 (n=179)
投与中止に至った有害事象	60 (16.3%)	4 (2.2%)
疲労	10 (2.7%)	0
血小板減少症	7 (1.9%)	1 (0.6%)
悪心	6 (1.6%)	0
血小板数減少	6 (1.6%)	0
貧血	5 (1.4%)	0
好中球数減少	4 (1.1%)	0

データカットオフ日 *1: 2017年9月15日

■ゼジューラ投与期間別の血液毒性*の発現頻度

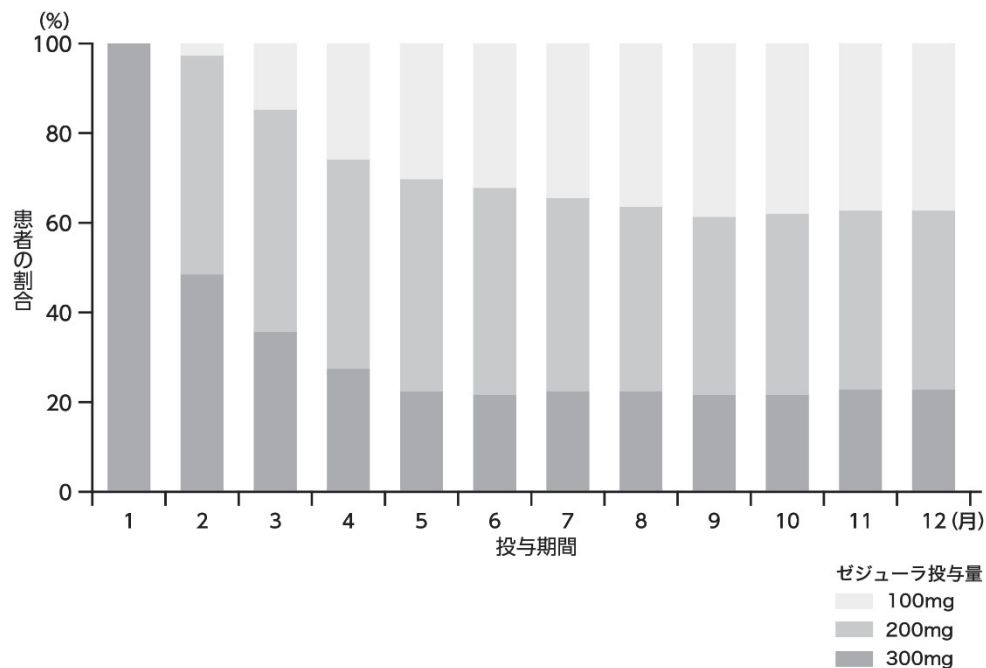
	投与期間					
	1ヵ月目 (n=367)	2ヵ月目 (n=341)	3ヵ月目 (n=328)	4ヵ月目 (n=306)	5ヵ月目 (n=281)	6ヵ月目以降 (n=256)
血小板減少 関連事象	178 (48.5%)	29 (8.5%)	9 (2.7%)	3 (1.0%)	0	6 (2.3%)
好中球減少 関連事象	63 (17.2%)	27 (7.9%)	5 (1.5%)	3 (1.0%)	3 (1.1%)	10 (3.9%)
貧血関連事象	63 (17.2%)	46 (13.5%)	34 (10.4%)	18 (5.9%)	9 (3.2%)	14 (5.5%)

■血小板数*のベースラインからの経時的変化



*休薬・減量・中止基準となる指標（「V. 4. 用法及び用量に関する注意」の項参照）

■ 投与期間中のゼジューラ投与量



注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはニラパリブとして1日1回200mgを経口投与する。ただし、本剤初回投与前の体重が77kg以上かつ血小板数が150,000/ μ L以上の成人にはニラパリブとして1日1回300mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

再審査期間中である。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

■白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法

国内第Ⅱ相試験（2001 試験）⁵⁾

目的	直近の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法で完全奏効又は部分奏効が得られた白金系抗悪性腫瘍剤感受性*の再発性上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の日本人患者を対象としてゼジューラの安全性を評価する。 *：PFI（platinum free interval）が6ヵ月以上であること。
評価対象・例数	白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法による2つ以上の治療歴*があり、直近の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法で完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）が得られた白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発性上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の日本人患者19例 *：PARP阻害剤による前治療歴のない患者が対象とされた。
試験の種類	第Ⅱ相、多施設共同、非盲検、単群試験
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・同意取得時に20歳以上の日本人女性患者 ・組織学的に卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌と診断された患者 ・高悪性度（又はGrade 3）の漿液性若しくは高悪性度の漿液性組織型が優位を占める、又は、gBRCA変異を有することが判明している患者 ・白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法を2つ以上完了した患者 等
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・直近の化学療法最終2サイクル開始時以降に腹水ドレナージを受けた患者 ・治験薬投与開始前1週間以内に、骨髄の20%を超える範囲に緩和的放射線療法を受けた患者 ・以前の化学療法によるGrade 3以上の毒性が持続している患者 等
投与方法・投与量及び投与期間	ゼジューラ300mgを、1サイクル28日として1日目から1日1回連日経口投与し、進行（PD）、忍容不能な毒性、同意の撤回、その他治験実施計画書に規定する投与中止理由に該当するまで投与を継続した。 【主な休薬基準】 ・血小板数100,000/μL未満 ・ヘモグロビン値8g/dL未満 ・好中球数1,000/μL未満
評価項目	<p>主要評価項目： 治験薬投与開始後30日以内に発現するGrade 3又は4の血小板減少症が認められた被験者の例数及び割合</p> <p>副次評価項目： 無増悪生存期間（PFS）、全生存期間（OS）、全奏効率（ORR）、安全性等</p>
解析計画	Full analysis set（FAS）を対象として、PFS及びOSについてKaplan-Meier法を適用して、四分位点及び特定の時点での割合とその両側95%信頼区間を算出し、Kaplan-Meierプロットを作成した。 奏効評価対象集団を対象として、ORRとその両側95%CIを算出する。両側95%CIは、二項分布に基づく正確な方法により算出した。 （データカットオフ日：2019年3月17日）

- ・再発時の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法で、奏効が維持されている患者を対象とすること。
- ・臨床試験に組み入れられた患者における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法終了後から疾患進行までの期間（PFI）、前治療歴等について、添付文書「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理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはニラパリブとして1日1回200mgを経口投与する。ただし、本剤初回投与前の体重が77kg以上かつ血小板数が150,000/μL以上の成人にはニラパリブとして1日1回300mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

a) 患者背景

		ゼジューラ 300mg 群 (n=19)
年齢 (歳)	18 ≤ ~ ≤ 64	11 (57.9%)
	65 ≤ ~ ≤ 74	6 (31.6%)
	75 ≤ ~ ≤ 最大値	2 (10.5%)
	平均値 [SD]	60.9 [9.64]
	中央値	62.0
	最小値、最大値	44、79
性別	女性	19 (100.0%)
身長 (cm)	平均値 [SD]	156.7 [4.82]
	中央値	157.0
	最小値、最大値	147、165
体重 (kg)	最小値 ≤ ~ < 58	11 (57.9%)
	58 ≤ ~ < 77	7 (36.8%)
	77 ≤ ~ ≤ 最大値	1 (5.3%)
	平均値 [SD]	57.47 [10.445]
	中央値	53.90
	最小値、最大値	40.8、79.1
BMI (kg/m ²)	平均値 [SD]	23.46 [4.471]
	中央値	22.73
	最小値、最大値	17.4、32.9
BRCA1 変異	陽性	0
	陰性	1 (5.3%)
	不明	18 (94.7%)
BRCA2 変異	陽性	0
	陰性	1 (5.3%)
	不明	18 (94.7%)
最後から 2 番目の白金系抗悪性腫瘍剤治療から増悪までの期間	6~12 ヶ月	5 (26.3%)
	12 ヶ月超	14 (73.7%)
最後の白金系抗悪性腫瘍剤治療時の奏効	CR	9 (47.4%)
	PR	10 (52.6%)
最後の白金系抗悪性腫瘍剤治療から治験薬開始までの期間 (日)	平均値 [SD]	38.2 [13.77]
	中央値	42.0
	最小値、最大値	14、65
ECOG PS	0	17 (89.5%)
	1	2 (10.5%)
原発巣	卵巣	10 (52.6%)
	原発性腹膜	5 (26.3%)
	卵管	4 (21.1%)
原発癌の初回診断からの期間 (年)	平均値 [SD]	4.18 [3.875]
	中央値	3.35
	最小値、最大値	1.2、19.6
初回診断時の病期	I C	1 (5.3%)
	II C	1 (5.3%)
	III B	2 (10.5%)
	III C	10 (52.6%)
	IV	4 (21.1%)
	不明	1 (5.3%)

		ゼジューラ 300mg 群 (n=19)
転移部位	腹水又は胸水	1 (5.3%)
	腹膜	4 (21.1%)
	リンパ節	1 (5.3%)
	その他	1 (5.3%)
転移部位数	最小値 \leq 〜<3	7 (100.0%)
	3 \leq 〜 \leq 最大値	0
	平均値 [SD] ※	1.0 [0.00]
	中央値※	1.0
	最小値、最大値※	1、1
放射線療法歴	あり	1 (5.3%)
	なし	18 (94.7%)
手術/処置歴	あり	19 (100.0%)
	なし	0
化学療法歴	あり	19 (100.0%)
	なし	0
試験開始前の手術数	1	6 (31.6%)
	2	6 (31.6%)
	3 \leq 〜 \leq 最大値	7 (36.8%)
	平均値 [SD]	2.3 [1.38]
	中央値	2.0
	最小値、最大値	1、6
骨髄抑制の経験	あり	19 (100.0%)
	なし	0
以前の骨髄抑制 (血小板減少症)	Grade1	12 (66.7%)
	Grade2	2 (11.1%)
	Grade3	3 (16.7%)
	Grade4	1 (5.6%)
以前の白血球減少症	Grade2	6 (37.5%)
	Grade3	9 (56.3%)
	Grade4	1 (6.3%)
以前の貧血	Grade1	1 (5.9%)
	Grade2	5 (29.4%)
	Grade3	11 (64.7%)
以前の好中球減少症	Grade2	1 (5.3%)
	Grade3	6 (31.6%)
	Grade4	12 (63.2%)
ベースラインの血小板数 (10 ⁹ /L)	平均値 [SD]	214.1 [58.06]
	中央値	212.0
	最小値、最大値	129、343
組織型	漿液性	19 (100.0%)
腫瘍 Grade	Grade3	5 (26.3%)
	高 Grade	14 (73.7%)

※ n=7

SD : 標準偏差

b) 有効性の結果

i) 無増悪生存期間 (PFS) (副次評価項目)

データカットオフ時点 (2019 年 3 月 17 日) で、治験期間中に PFS イベントは発生しなかった。

ii) 投与開始後 30 日以内に発現する Grade 3 又は 4 の血小板減少症 (主要評価項目)

19 例中 6 例 (31.6%) に、投与開始後 30 日以内に Grade 3 又は 4 の血小板減少症*が認められた。

このうち、4 例 (21.1%) が Grade 3、2 例 (10.5%) が Grade 4 であった。

※ Grade 3 又は 4 の血小板減少症は、基本語の「血小板減少症」及び「血小板数減少」を含めた。

c) 安全性の結果 (副次評価項目)

副作用発現頻度は、100% (19/19 例) であった。

主な副作用は、悪心 68.4% (13/19 例)、血小板数減少 63.2% (12/19 例)、好中球数減少 42.1% (8/19 例)、嘔吐及び食欲減退各 36.8% (7/19 例)、白血球数減少 31.6% (6/19 例) 及び頭痛 21.1% (4/19 例) であった。

重篤な副作用として、血小板減少症が 1 例にみられた。

データカットオフ時点で投与中止に至った副作用及び死亡例はみられなかった。

■白金系抗悪性腫瘍剤感受性の相同組換え修復欠損を有する再発卵巣癌

国内第Ⅱ相試験（2002試験）⁶⁾

目的	3又は4つの化学療法歴を有する進行・再発性の高悪性度漿液性上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の日本人患者を対象としてゼジューラの有効性及び安全性を評価する。
評価対象・例数	相同組換え修復欠損陽性で3又は4つの化学療法歴があり、直近に受けた白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法で白金系抗悪性腫瘍剤感受性*1を示した進行・再発性の高悪性度漿液性上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の日本人患者*20例 *1：PFI（platinum free interval）が6ヵ月以上であること。 *2：PARP阻害剤の治療歴のある患者は除く。
試験の種類	第Ⅱ相、多施設共同、非盲検、単群試験
主な選択基準	・同意取得時に20歳以上の日本人女性患者 ・将来の治療に不利益を被ることなく、いつでも同意を撤回できることを理解したうえで、治験に関連した手順（標準的な医療行為は除く）を実施する前に、自由意思で書面による同意を示すことができる患者 ・腫瘍相同組換え修復欠損検査の実施に同意しかつ治験依頼者が選定した測定機関で実施した腫瘍相同組換え修復欠損検査で陽性を示す患者 等
主な除外基準	・治験薬投与開始前1週間以内に、骨髄の20%を超える範囲に緩和的放射線療法を受けた患者 ・直近の化学療法中に4週間を超えて持続するGrade 3以上の血液毒性又は疲労が認められた患者 ・治験薬投与開始前1年以内に、原発又は再発病変に対する治療の目的で、骨盤放射線療法を受けた患者 等
投与方法・投与量及び投与期間	ゼジューラ 300mg を1サイクル28日として1日目から1日1回連日経口投与し、進行（PD）、忍容不能な毒性、同意の撤回、その他治験実施計画書に規定する投与中止理由に該当するまで投与を継続した。 【主な休薬基準】 ・血小板数 100,000/μL 未満 ・ヘモグロビン値 8g/dL 未満 ・好中球数 1,000/μL 未満
評価項目	主要評価項目： 治験責任医師判定に基づく全奏効率（ORR）* 副次評価項目： 奏効期間（DOR）、病勢コントロール率（DCR）*、無増悪生存期間（PFS）、全生存期間（OS）、安全性等 追加の検討項目： 標的部位のベースラインからの最良腫瘍縮小率*、最初の後治療開始までの期間（TFST）
解析計画	主要評価項目：Full analysis set（FAS）を対象として、ORR とその両側 90%CI を算出した。両側 90%CI は、二項分布に基づく正確な方法により算出した。 副次評価項目：FAS を対象として、DCR とその両側 95%CI を算出した。両側 95%CI は、二項分布に基づく正確な方法により算出した。 FAS を対象として、PFS 及び OS について Kaplan-Meier 法を適用して、四分位点及び特定の時点での割合とその両側 95%CI を算出し、Kaplan-Meier プロットを作成した。また、FAS のうち奏効した被験者を対象として、DOR について同様の解析を行った。 追加の検討項目：FAS を対象として、標的部位のベースラインからの最良腫瘍縮小率を算出し、TFST について DOR と同様の解析を行った。 主要評価項目のサブグループ解析：年齢、原発巣、腫瘍 BRCA1/BRCA2 変異の有無別に ORR を評価した。 (データカットオフ日：2019年7月1日)

※ 腫瘍評価は RECIST 第 1.1 版に基づき実施

- ・3つ以上の化学療法歴のある患者を対象とすること。
- ・承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いた検査により、相同組換え修復欠損を有することが確認された患者に投与すること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>
- ・臨床試験に組み入れられた患者における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法終了後から疾患進行までの期間（PFI）、前治療歴等について、添付文書「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理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

注意：本剤の承認された効能又は効果は「卵巣癌における初回化学療法後の維持療法」、「白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法」、「白金系抗悪性腫瘍剤感受性の相同組換え修復欠損を有する再発卵巣癌」である。また、承認された用法及び用量は「通常、成人にはニラパリブとして1日1回200mgを経口投与する。ただし、本剤初回投与前の体重が77kg以上かつ血小板数が150,000/μL以上の成人にはニラパリブとして1日1回300mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

a) 患者背景

		ゼジューラ 300mg 群 (n=20)
年齢 (歳)	18 ≤ ~ < 65	11 (55.0%)
	65 ≤ ~ < 75	6 (30.0%)
	75 ≤ ~ ≤ 最大値	3 (15.0%)
	平均値 [SD]	62.4 [10.69]
	中央値	62.0
	最小値、最大値	47、85
性別	女性	20 (100.0%)
身長 (cm)	平均値 [SD]	155.5 [6.57]
	中央値	155.0
	最小値、最大値	141、169
体重 (kg)	最小値 ≤ ~ < 58	14 (70.0%)
	58 ≤ ~ < 77	5 (25.0%)
	77 ≤ ~ ≤ 最大値	1 (5.0%)
	平均値 [SD]	53.70 [9.701]
	中央値	54.50
	最小値、最大値	36.4、80.2
BMI (kg/m ²)	平均値 [SD]	22.23 [3.936]
	中央値	22.61
	最小値、最大値	17.3、34.3
生殖細胞系列 <i>BRCA</i> 1 変異	陽性	0
	陰性	3 (15.0%)
	不明	17 (85.0%)
生殖細胞系列 <i>BRCA</i> 2 変異	陽性	0
	陰性	3 (15.0%)
	不明	17 (85.0%)
最後の白金系抗悪性腫瘍剤治療から増悪までの期間	6~12 ヶ月	12 (60.0%)
	12 ヶ月超	8 (40.0%)
最後の白金系抗悪性腫瘍剤治療時の奏効	CR	9 (45.0%)
	PR	8 (40.0%)
	SD	2 (10.0%)
	不明	1 (5.0%)
最後の化学療法終了日から治験薬開始までの期間 (月)	平均値 [SD]	5.0 [6.63]
	中央値	2.1
	最小値、最大値	1、27
ECOG PS	0	15 (75.0%)
	1	5 (25.0%)
原発巣	卵巣	13 (65.0%)
	原発性腹膜	5 (25.0%)
	卵管	2 (10.0%)
初回診断から治験薬開始までの期間 (年)	平均値 [SD]	5.91 [3.350]
	中央値	4.71
	最小値、最大値	2.5、16.2

		ゼジューラ 300mg 群 (n=20)
初回診断時の病期	I A	1 (5.0%)
	I C	1 (5.0%)
	II B	1 (5.0%)
	II C	1 (5.0%)
	III A	1 (5.0%)
	III C	12 (60.0%)
	IV	3 (15.0%)
化学療法の治療数	3	12 (60.0%)
	4	8 (40.0%)
	5 ≤ ~ ≤ 最大値	0
最後の化学療法終了日から治験薬開始までの期間 (月)	平均値 [SD]	5.0 [6.63]
	中央値	2.1
	最小値、最大値	1、27
最後の白金系抗悪性腫瘍剤治療終了日から治験薬開始までの期間 (月)	平均値 [SD]	17.9 [8.82]
	中央値	16.3
	最小値、最大値	1、36
放射線療法歴	あり	2 (10.0%)
	なし	18 (90.0%)
手術/処置歴	あり	20 (100.0%)
	なし	0
試験開始前の手術数	1	7 (35.0%)
	2	5 (25.0%)
	3 ≤ ~ ≤ 最大値	8 (40.0%)
	平均値 [SD]	2.3 [1.34]
	中央値	2.0
	最小値、最大値	1、6
組織型	漿液性	20 (100.0%)
腫瘍 Grade	Grade 2	1 (5.0%)
	Grade 3	6 (30.0%)
	高 Grade	13 (65.0%)

SD : 標準偏差

b) 有効性の結果

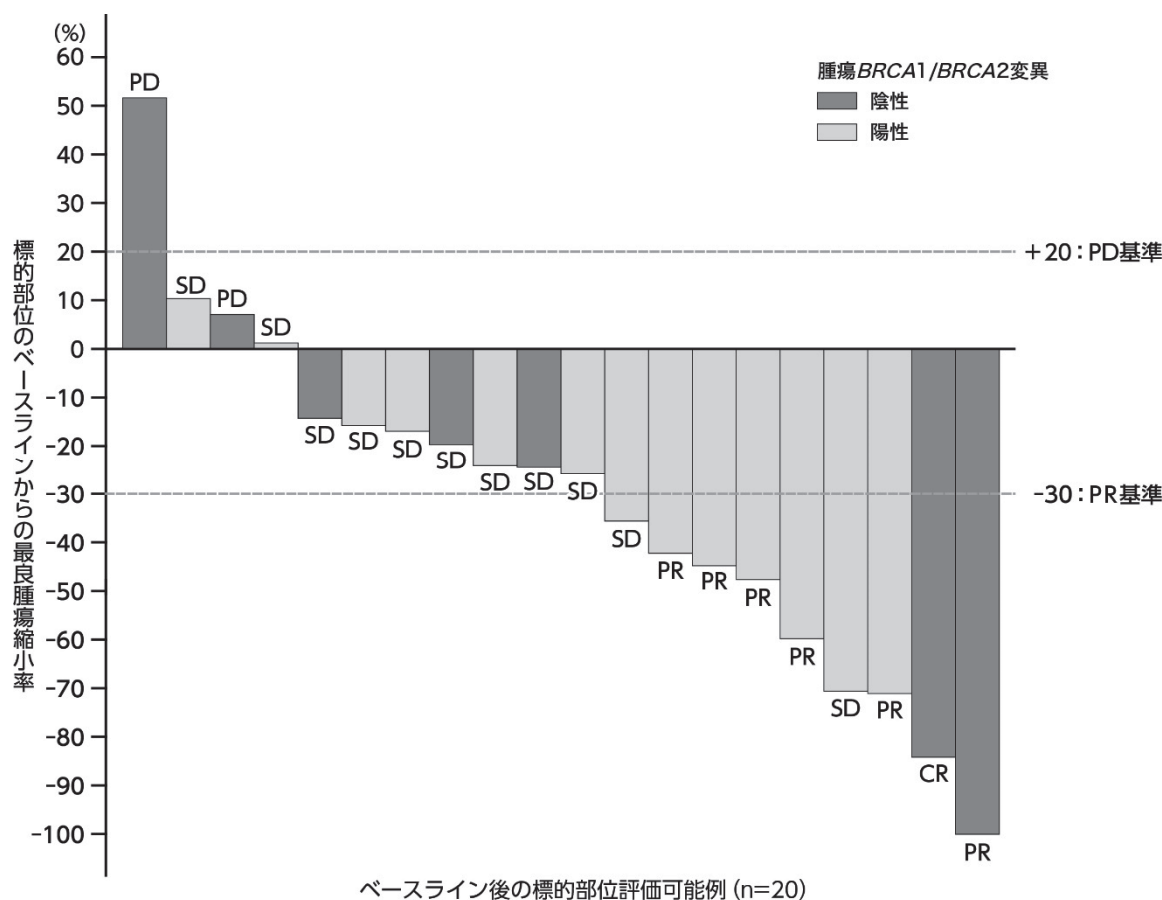
i) 全奏効率 (ORR) (主要評価項目)、標的部位のベースラインからの最良腫瘍縮小率 (FAS) (追加の検討項目)

データカットオフ時点 (2019年7月1日) で、治験責任医師判定に基づく確定された ORR は 35.0% (90%CI : 17.731~55.803) であった。FAS の全例がベースライン後の腫瘍評価を受け、完全奏効 (CR) が 1 例、部分奏効 (PR) が 6 例、安定 (SD) が 11 例、進行 (PD) が 2 例であった。

■ ORR の概要 (FAS) (主要評価項目)

	n	奏効	90%CI		95%CI		非奏効
			下限	上限	下限	上限	
ゼジューラ 300mg 群	20	7 (35.0%)	17.731	55.803	15.391	59.219	13 (65.0%)

■ 標的部位のベースラインからの最良腫瘍縮小率 (FAS) (追加の検討項目)



・ ORR のサブグループ解析 (主要評価項目のサブグループ解析)

65 歳未満における奏効例は 27.3% (3/11 例)、65 歳以上では 4/9 例であった。原発巣で解析した場合は、卵巣癌の被験者における ORR は 23.1% (3/13 例)、原発性腹膜癌の被験者における ORR は 3/5 例、卵管癌の被験者における ORR は 1/2 例であった。BRCA 変異ステータスで検討した場合、BRCA 変異陽性の被験者における ORR は 38.5% (5/13 例)、BRCA 変異陰性の被験者における ORR は 2/7 例であった。

■サブグループの ORR (FAS)

		n	奏効	90%CI		非奏効
				下限	上限	
年齢 (歳)	18 ≤ ~ < 65	11	3 (27.3%)	7.882	56.437	8 (72.7%)
	65 ≤ ~ ≤ 最大値	9	4	16.875	74.863	5
原発巣	卵巣	13	3 (23.1%)	6.605	49.465	10 (76.9%)
	原発性腹膜	5	3	18.926	92.356	2
	卵管	2	1	2.532	97.468	1
腫瘍 BRCA 1/ BRCA 2 変異	陰性	7	2	5.338	65.874	5
	陽性	13	5 (38.5%)	16.566	64.520	8 (61.5%)

ii) 奏効期間 (DOR) (副次評価項目)

データカットオフ時点で、FAS のうち奏効が確定 CR 又は確定 PR であった 7 例全例が最終の腫瘍評価時点までに PD が認められず、DOR は中央値に未達であった。

iii) 病勢コントロール率 (DCR) (副次評価項目)

DCR は 90.0% (95%CI : 68.302~98.765) であった。

iv) 無増悪生存期間 (PFS) (副次評価項目)

PFS 中央値は 4.3 ヶ月 (95%CI : NE~NE) であり、20 例中 3 例 (15.0%) に PFS イベントである PD が認められた。

NE : 推定不能

v) 全生存期間 (OS) (副次評価項目)

データカットオフ時点で、死亡は認められず、全例が最終生存確認日に打ち切りとなった。

vi) 最初の後治療開始までの期間 (TFST) (追加の検討項目)

TFST の中央値は、未達であった。

c) 安全性の結果 (副次評価項目)

副作用発現頻度は、100% (20/20 例) であった。

主な副作用は、貧血 70.0% (14/20 例)、悪心 60.0% (12/20 例)、血小板数減少 55.0% (11/20 例)、嘔吐及び好中球数減少が各 30.0% (6/20 例)、便秘、倦怠感及び頭痛が各 25.0% (5/20 例)、動悸、血中クレアチニン増加、白血球数減少及び食欲減退が各 20.0% (4/20 例) であった。

重篤な副作用として、血小板減少及び貧血が各 2 例 (10.0%) にみられた。

投与中止に至った副作用は 20 例中 1 例 (好中球数減少、血小板数減少、白血球数減少) にみられた。

■白金系抗悪性腫瘍剤感受性の相同組換え修復欠損を有する再発卵巣癌

海外第Ⅱ相試験（QUADRA 試験）（国際共同試験、外国人データ）^{7, 8)}

目的	相同組換え修復欠損陽性で3つ以上の化学療法歴があり、直近に受けた白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法で白金系抗悪性腫瘍剤感受性*を示した進行・再発性の高悪性度漿液性上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌患者を対象としてゼジューラの有効性及び安全性を評価する *：PFI（platinum free interval）が6ヵ月以上であること。
評価対象・例数	相同組換え修復欠損陽性で3つ以上の化学療法歴があり、直近に受けた白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法で白金系抗悪性腫瘍剤感受性を示した進行・再発性の高悪性度漿液性上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌患者 463 例
試験の種類	第Ⅱ相、多施設共同、非盲検、単群試験
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・18歳以上の女性患者 ・腫瘍相同組換え修復欠損検査及びgBRCA検査の実施に同意した患者 ・高悪性度（Grade 2又は3）の漿液性上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌と組織学的に診断された化学療法歴を有する再発例で、白金系抗悪性腫瘍剤を含む一次治療で少なくとも6ヵ月以上持続する奏効が認められた患者 ・3又は4つの化学療法歴がある患者 等
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・治験薬投与開始前1週間以内に、骨髄の20%を超える範囲に緩和的放射線療法を受けた患者 ・直近の化学療法中に4週間を超えて持続するGrade 3以上の血液毒性又は疲労が認められた患者 ・治験薬投与開始前1年以内に、原発又は再発病変に対する治療の目的で、骨盤放射線療法を受けた患者 等
投与方法・投与量及び投与期間	28日間を1サイクルとして、ゼジューラ 300mg を1日1回連日経口投与し、治験実施計画書に規定した投与中止基準に該当するまで継続した。 【主な休薬基準】 ・血小板数 100,000/μL 未満 ・ヘモグロビン値 8g/dL 未満 ・好中球数 1,000/μL 未満
評価項目	<p>主要評価項目： 全奏効率（ORR）※</p> <p>副次評価項目： ORR（サブグループ解析）※、奏効期間（DOR）、病勢コントロール率（DCR）※、無増悪生存期間（PFS）、最初の後治療開始までの期間（TFST）、全生存期間（OS）、安全性</p>
解析計画	<p>全体：Time-to-event データは、Kaplan-Meier 法を用いて、打ち切りの割合とともに、25、50（中央値）及び75パーセンタイル並びに両側95%信頼区間（95%CI）を用いて要約した。</p> <p>主要評価項目：ORR が10%以下であるとする帰無仮説に対して ORR が30%以上であるという対立仮説を設定した。ORR とその両側95%CI 及び片側 p 値を二項分布に基づいて算出した。なお、第一種の過誤確率を片側0.025に制御するために、主要評価項目、重要な副次評価項目の順に、階層的に検定する。</p> <p>副次評価項目：白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性又は相同組換え修復欠損陰性/不明の被験者を含めたより広いサブグループで検定するため、ORR が10%以下であるとする帰無仮説に対して ORR が25%以上であるという対立仮説を設定した。ORR とその両側95%CI 及び片側 p 値を二項分布に基づいて算出した。両側95%CI は、正確法（Clopper-Pearson 法）を用いて算出した。</p> <p>DOR、DCR、PFS、TFST、OS については以下の解析も実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・3又は4つの前治療歴があり直近の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法で白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性を示した患者（PARP 阻害剤の治療歴のある患者は除く）を対象とした、相同組換え修復欠損の状態別のサブグループ解析 ・前治療歴の治療数にかかわらず、PARP 阻害剤の治療歴のある患者を除いた全ての患者を対象とした解析〔相同組換え修復欠損の状態別、白金系抗悪性腫瘍剤感受性別（感受性、抵抗性）のサブグループ解析も含む〕 <p>（データカットオフ日：2018年4月11日）</p>

※ 腫瘍評価は RECIST 第 1.1 版に基づき実施

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはニラパリブとして1日1回200mgを経口投与する。ただし、本剤初回投与前の体重が77kg以上かつ血小板数が150,000/μL以上の成人にはニラパリブとして1日1回300mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

a) 患者背景

		安全性解析対象集団 (n=463) *
年齢 (歳)	平均値 [SD]	64.3 [9.28]
	中央値	65.0
	最小値、最大値	29、91
	18～<65	231 (49.9%)
	65～<75	170 (36.7%)
	≥65	232 (50.1%)
	≥75	62 (13.4%)
人種	白人	394 (85.1%)
	黒人	20 (4.3%)
	アジア人	16 (3.5%)
	アメリカ/アラスカ先住民	1 (0.2%)
	その他	14 (3.0%)
	不明	18 (3.9%)
体重 (kg)	平均値 [SD]	72.2 [18.13]
	中央値	70.1
	最小値、最大値	36、147
ベースラインの ECOG PS	0	267 (57.7%)
	1	196 (42.3%)
	≥2	0
地域	米国	421 (90.9%)
	カナダ	42 (9.1%)

* 安全性解析対象集団には、前化学療法（二次治療以下の5例を含む）のすべての治療の患者、及びベースライン時に測定可能病変を有さない患者を含む

SD：標準偏差

b) 有効性の結果

i) 全奏効率 (ORR) (主要評価項目)

主要解析対象集団である相同組換え修復欠損陽性で3又は4つの化学療法歴があり、白金系抗悪性腫瘍剤感受性の被験者 (PARP 阻害剤の治療歴のある患者は除く) 47例において、RECIST (第1.1版) により定義される ORR は 27.7% (95%CI: 15.6~42.6, p=0.0005 二項分布) であった。

■ ORR (ITT)

	n	評価	奏効	95%CI	片側 p 値
主要解析対象集団					
相同組換え修復欠損陽性で3又は4つの化学療法歴があり、白金系抗悪性腫瘍剤感受性の被験者 (PARP 阻害剤の治療歴のある患者は除く)	47	CR	0		
		PR	13 (27.7%)		
		SD	19 (40.4%)		
		PD	10 (21.3%)		
		NE	5 (10.6%)		
		ORR	13 (27.7%)	15.6~42.6	0.0005

二項分布

ii) 奏効期間 (DOR) (副次評価項目)

主要解析対象集団における DOR の中央値は 9.2 カ月であった。

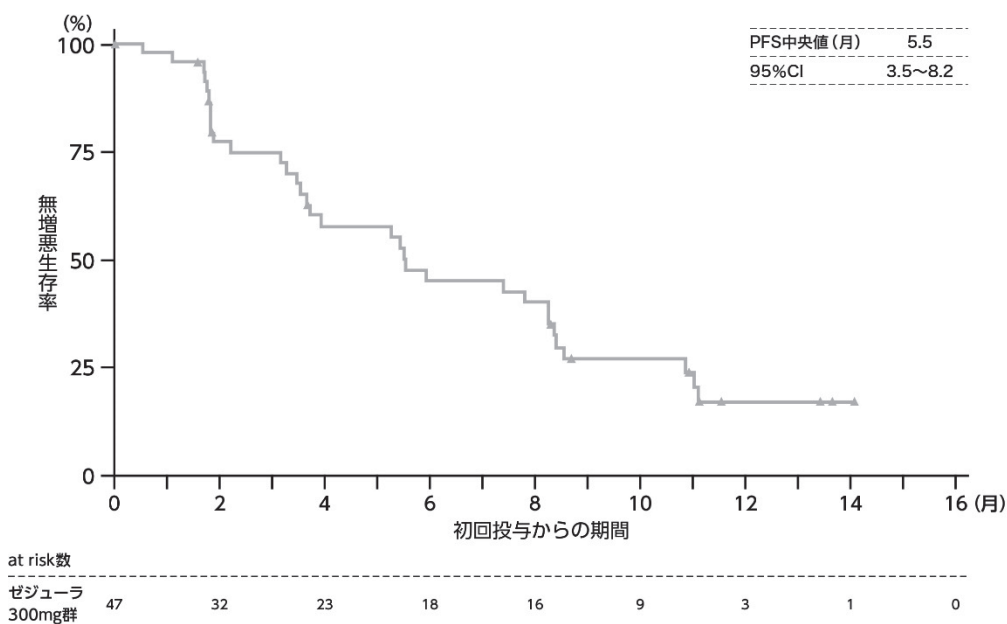
iii) 病勢コントロール率 (DCR) (副次評価項目)

主要解析対象集団の DCR は 68.1% (95%CI : 0.529~0.809) であった。

iv) 無増悪生存期間 (PFS) (副次評価項目)

主要解析対象集団の PFS の中央値は 5.5 カ月 (95%CI : 3.5~8.2) であった。

■主要解析対象集団における PFS (ITT)



v) 最初の後治療開始までの期間 (TFST) (副次評価項目)

主要解析対象集団の TFST の中央値は 8.6 カ月 (95%CI : 6.8~11.4) であった。

vi) 全生存期間 (OS) (副次評価項目)

主要解析対象集団の OS の中央値は未達 (95%CI : 18.5 カ月~推定不能) であった。

c) 安全性の結果（副次評価項目）

副作用発現頻度は、95.7% (443/463 例) であった。発現頻度 20%以上の主な副作用は、悪心 57.9% (268/463 例)、貧血 44.5% (206/463 例)、疲労 41.0% (190/463 例)、血小板減少症 33.0% (153/463 例)、嘔吐 32.4% (150/463 例) 及び血小板数減少 21.2% (98/463 例) であった。

発現頻度 1%以上の重篤な副作用は、血小板減少症 34 例 (7.3%)、貧血 15 例 (3.2%)、嘔吐 13 例 (2.8%)、好中球減少症 11 例 (2.4%)、悪心 10 例 (2.2%) 及び血小板数減少 7 例 (1.5%) であった。本試験において、ゼジューラの副作用による死亡はみられなかった。

発現頻度 1%以上の投与中止に至った有害事象は、嘔吐 18 例 (3.9%)、血小板減少症 16 例 (3.5%)、悪心 14 例 (3.0%)、小腸閉塞 12 例 (2.6%) 及び貧血 7 例 (1.5%) であった。

主要解析対象 47 例のうち、46 例 (97.9%) に副作用が認められた。主な副作用は、悪心 68.1% (32 例)、疲労 53.2% (25 例)、貧血 51.1% (24 例)、血小板減少症 31.9% (15 例) 及び嘔吐 27.7% (13 例) であった。

■主要解析対象集団における副作用

	主要解析対象集団 (n=47)
全副作用	46 (97.9%)
血液およびリンパ系障害	28 (59.6%)
貧血	24 (51.1%)
血小板減少症	15 (31.9%)
好中球減少症	5 (10.6%)
白血球減少症	4 (8.5%)
心臓障害	2 (4.3%)
動悸	1 (2.1%)
洞性頻脈	1 (2.1%)
胃腸障害	38 (80.9%)
悪心	32 (68.1%)
嘔吐	13 (27.7%)
便秘	9 (19.1%)
下痢	6 (12.8%)
上腹部痛	3 (6.4%)
腹痛	2 (4.3%)
口内炎	2 (4.3%)
口内乾燥	1 (2.1%)
消化不良	1 (2.1%)
軟便	1 (2.1%)
直腸出血	1 (2.1%)
レッチング	1 (2.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	26 (55.3%)
疲労	25 (53.2%)
無力症	4 (8.5%)
早期満腹感	1 (2.1%)
粘膜の炎症	1 (2.1%)
パフォーマンスステータス低下	1 (2.1%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.1%)
挫傷	1 (2.1%)

	主要解析対象集団 (n=47)
臨床検査	17 (36.2%)
血小板数減少	6 (12.8%)
好中球数減少	3 (6.4%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (4.3%)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (4.3%)
血中クレアチニン増加	2 (4.3%)
白血球数減少	2 (4.3%)
アミラーゼ増加	1 (2.1%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.1%)
血中ビリルビン増加	1 (2.1%)
血圧上昇	1 (2.1%)
心電図 QT 延長	1 (2.1%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2.1%)
尿中白血球エステラーゼ陽性	1 (2.1%)
体重減少	1 (2.1%)
代謝および栄養障害	10 (21.3%)
食欲減退	7 (14.9%)
高血糖	2 (4.3%)
低ナトリウム血症	2 (4.3%)
筋骨格系および結合組織障害	3 (6.4%)
筋痙攣	1 (2.1%)
筋力低下	1 (2.1%)
四肢痛	1 (2.1%)
神経系障害	6 (12.8%)
頭痛	4 (8.5%)
浮動性めまい	2 (4.3%)
精神障害	9 (19.1%)
不眠症	8 (17.0%)
不安	1 (2.1%)
腎および尿路障害	1 (2.1%)
蛋白尿	1 (2.1%)
生殖系および乳房障害	1 (2.1%)
子宮付属器痛	1 (2.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (8.5%)
呼吸困難	2 (4.3%)
労作時呼吸困難	1 (2.1%)
低酸素症	1 (2.1%)
皮膚および皮下組織障害	5 (10.6%)
脱毛症	3 (6.4%)
紫斑	1 (2.1%)
発疹	1 (2.1%)
斑状丘疹状皮疹	1 (2.1%)
血管障害	4 (8.5%)
高血圧	3 (6.4%)
ほてり	1 (2.1%)

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ポリアデノシン 5'-二リン酸 (ADP) リボースポリメラーゼ (PARP) 阻害剤：オラパリブ

注意：関連のある化合物の効能・効果等は最新の添付文書を参照すること。

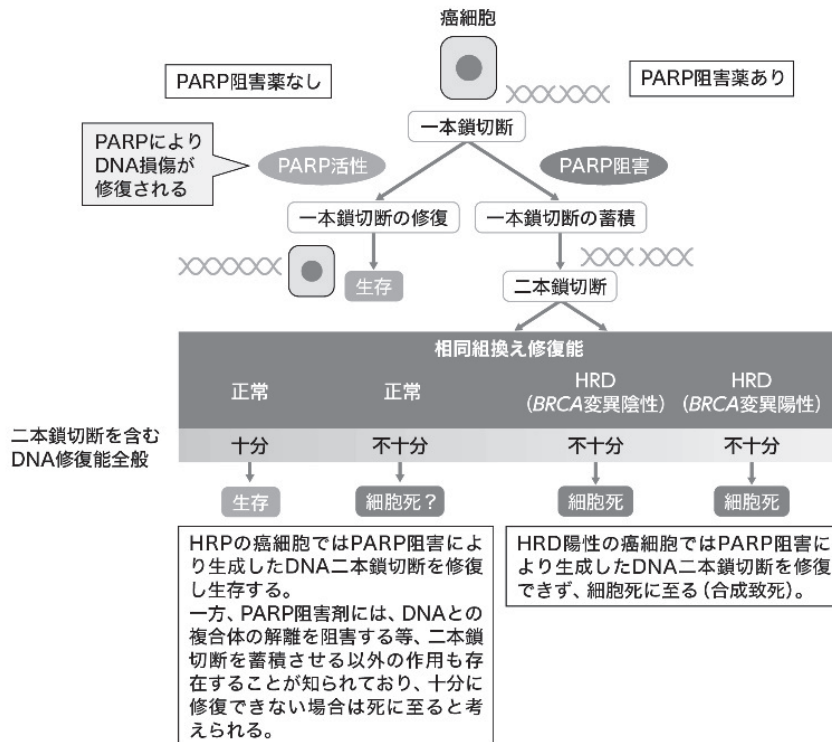
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ニラパリブは、ヒト PARP-1 及び PARP-2 の酵素活性を阻害した⁹⁾。

PARP を阻害すると、DNA 複製時に複製フォークの障害が起こり二本鎖切断を生じる。通常は相同組換え (HR) によって修復されるが、相同組換え修復欠損 (HRD) を有する卵巣癌では、二本鎖切断を修復することができず細胞死に至る⁹⁾。

■ 相同組換え修復欠損と PARP 阻害剤の作用機序



PARP : poly (ADP-ribose) polymerase

HRD : homologous recombination deficiency (相同組換え修復欠損)

HRP : homologous recombination proficient

監修：東京大学大学院医学系研究科 医用生体工学講座 統合ゲノム学 教授 織田 克利 先生

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ニラパリブの阻害能及び選択性 (*in vitro*)⁹⁾

ニラパリブの PARP-1/-2 に対する選択性及び IC₅₀ は以下のとおりであった。

■ PARP ファミリー酵素に対するニラパリブの活性

PARP アイソフォーム ^{※1}	IC ₅₀ (nmol/L) ^{※2}
hPARP-1	3.76 ± 1.6 (n=9)
hPARP-2	2.15 ± 0.70 (n=5)
hPARP-3	1250 ± 34.0 (n=7)
h-vPARP	334 ± 101 (n=5)
hTANK-1	567 ± 381 (n=6)

※1 h=ヒト；vPARP=vault PARP（又は PARP4）；TANK-1=tankyrase-1（又は PARP-5a）

※2 各値は表示された数の試験から算出した平均値±標準偏差を表す

【試験方法】

伸長するポリ ADP-リボース (PAR) ポリマーへの [³H] NAD の取込みを検出する *in vitro* 試験において、ニラパリブの PARP-1/-2/-3、vPARP (PARP-4) 及び tankyrase-1 (PARP-5a) に対する阻害能を評価した。

2) ニラパリブの細胞における PARP 阻害作用 (*in vitro*)⁹⁾

細胞試験におけるニラパリブの PARP-1/-2 の阻害能は以下のとおりであった。

■ 細胞を用いたポリ ADP-リボシル化試験におけるニラパリブの阻害能

細胞	ポリ ADP-リボシル化に対する IC ₅₀ (nmol/L) ^{※1}	ポリ ADP-リボシル化に対する IC ₉₀ (nmol/L) ^{※1}
HeLa 子宮頸癌 (n=18) ^{※2}	4 ± 2.6	37 ± 24

※1 値は平均値±標準偏差

※2 n=試験数

【試験方法】

過酸化水素誘発性の一本鎖切断 (SSB) の結果として細胞内で形成されるポリ ADP-リボース鎖の量を、ポリ ADP-リボースに結合する一次モノクローナル抗体及び二次抗体 AlexaFluor488 結合抗体を用いた画像検出試験により測定し、ニラパリブによる細胞内 PARP-1/-2 活性の阻害を検討した。

3) 正常細胞に対するニラパリブの増殖抑制作用 (*in vitro*)⁹⁾

ヒト腎、前立腺及び乳腺上皮細胞を含む正常ヒト細胞に対するニラパリブの増殖抑制作用は以下のとおりであった。

■ 正常上皮細胞に対するニラパリブの増殖抑制作用

細胞	CC ₅₀ (nmol/L) [*]
HRE (ヒト腎上皮)	2900 ± 16 (n=2)
PREC (ヒト前立腺上皮)	>4000 (n=1)
HMEC (ヒト乳腺上皮)	>5000 (n=1)

* 増殖は、CellTiter-Blue™ アッセイ (Promega) を用いて、使用説明書に従って測定した。

表示された数の試験から算出した CC₅₀ の平均値±標準偏差を示す

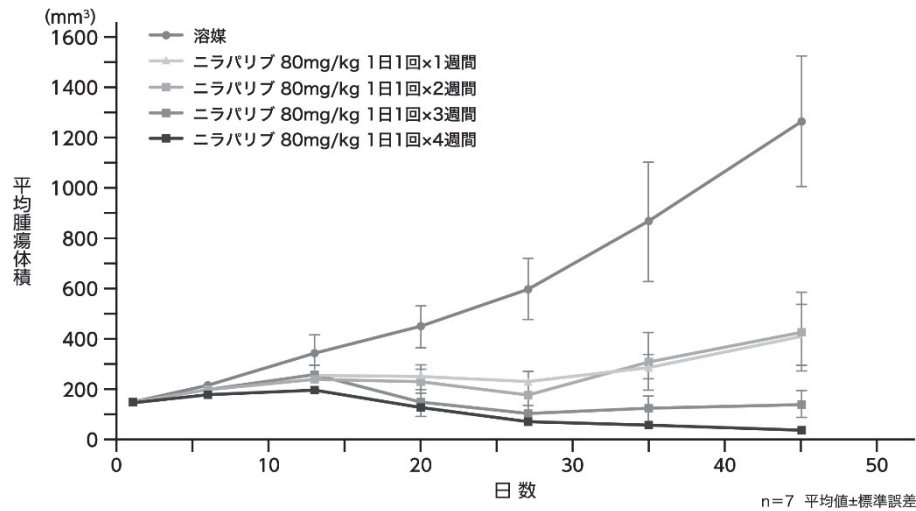
【試験方法】

非がん細胞に対するニラパリブの作用を検討するために、ヒトの腎、前立腺及び乳腺組織に由来する正常上皮細胞を用いて増殖試験を行った。

4) *BRCA1* 変異ヒト細胞株異種移植モデルにおけるニラパリブの抗腫瘍作用 (*in vivo*、マウス)⁹⁾

BRCA1 変異腫瘍モデルにニラパリブを単剤療法として継続投与したときの、抗腫瘍作用は以下のとおりであった。

■ヒト MDA-MB-436 (*BRCA 1* 変異) 細胞株移植 CD1 マウスにおける腫瘍体積の変化



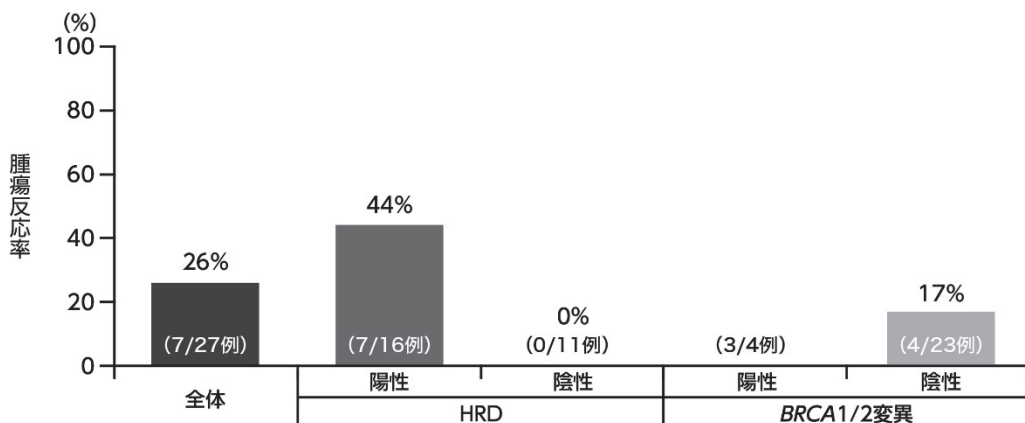
【試験方法】

BRCA1 変異 MDA-MB-436 を皮下移植した担がん雌 CD1 マウスにニラパリブ 80mg/kg を 1 日 1 回、1、2、3 又は 4 週間投与し、標準的手法を用いて経時的に腫瘍体積と体重を測定した。

5) 卵巣癌患者由来腫瘍の同所性異種移植片モデルにおけるニラパリブの抗腫瘍作用 (*in vivo*、マウス)⁹⁾

未治療卵巣癌患者の腫瘍を異種移植したモデルにニラパリブを単剤療法として継続投与したときの、相同組換え修復欠損^{*1} 及び *BRCA1/2*^{*1} 変異の有無別に検討した抗腫瘍効果は以下のとおりであった。

■卵巣癌患者由来腫瘍の異種移植片モデルにおけるニラパリブの腫瘍反応率^{*2}



^{*1} Myriad myChoice[®] 相同組換え修復欠損検査において、陽性腫瘍は *BRCA 1/2* 変異を有する又は相同組換え修復欠損スコア ≥ 42 を有すること

^{*2} 部分奏効を認めたモデルの割合。ベースラインからの変化率を、投与開始時の腫瘍面積/投与終了時の腫瘍面積で求め、進行：変化率 >1.20 、安定：変化率 $=1.20\sim0.70$ 、部分奏効：変化率 <0.70 とみなした

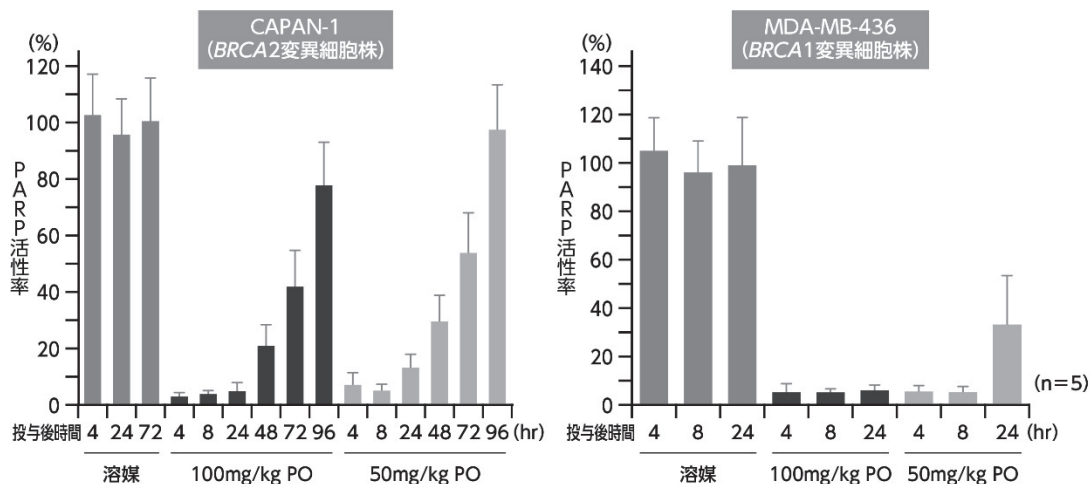
【試験方法】

高悪性度漿液性卵巣癌の未治療患者の腫瘍を腹腔内に移植した SCID マウスに、腫瘍増殖が目に見えた時点からニラパリブ 60mg/kg を 1 日 1 回 28 日間投与し、最大腫瘍径及び断面積を経時的に測定した。

6) 異種移植腫瘍における PARP 活性の阻害 (*in vivo*、マウス)⁹⁾

2 種類の *BRCA* 変異腫瘍異種移植モデルにおけるニラパリブの有効用量に相当する PARP 阻害の程度は以下のとおりであった。

■ニラパリブ投与後の腫瘍における残存 PARP 活性



腫瘍ホモジネート中の PARP 活性率 (%) を示す。平均値 + 標準誤差

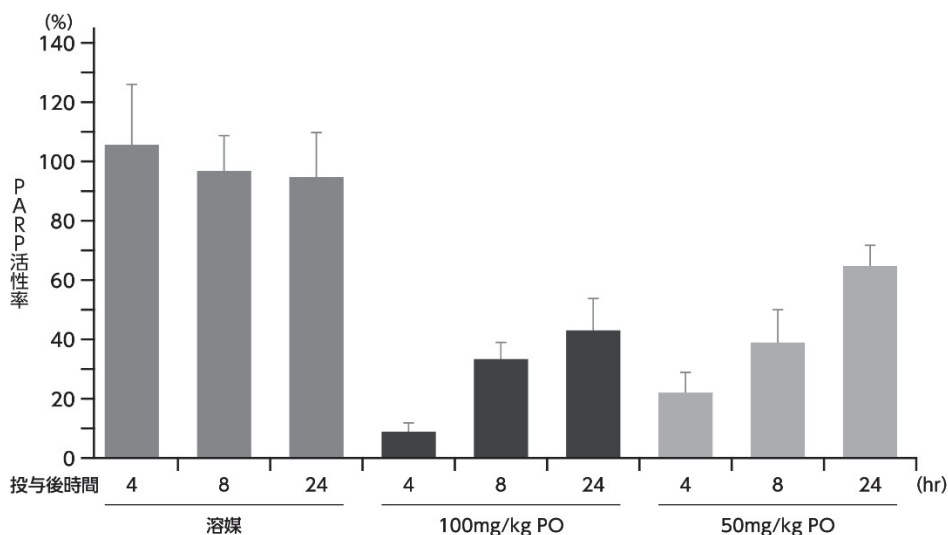
[試験方法]

CAPAN-1 (*BRCA2* 変異腫瘍) 又は MDA-MB-436 (*BRCA1* 変異腫瘍) を異種移植したマウスに、ニラパリブ 50 又は 100mg/kg を単回経口投与した。投与 4~96 時間後に腫瘍を摘出し、各時点の腫瘍ホモジネート中の PARP-1 活性を測定した。

7) 末梢血単核細胞中の PARP 活性の阻害作用 (*in vivo*、マウス)⁹⁾

腫瘍異種移植モデルにおいて、ニラパリブ 100mg/kg 投与により、24 時間にわたって循環末梢血単核細胞中 PARP 活性が 50% 以上阻害されることが示された。

■ニラパリブ 100 及び 50mg/kg 経口投与後のマウス循環末梢血単核細胞中の残存 PARP 活性



循環末梢血単核細胞中の活性率 (%) を示す。n=5。平均値 + 標準誤差

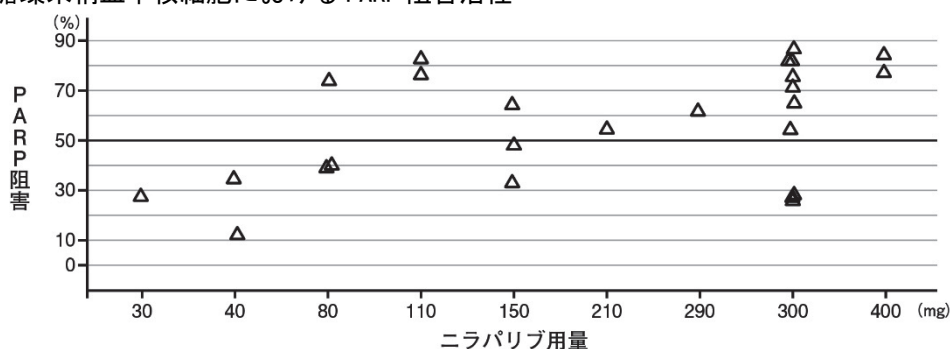
[試験方法]

マウスにニラパリブ 50 又は 100mg/kg 単回経口投与を行い、投与 4、8 及び 24 時間後に血液をエチレンジアミン四酢酸 (EDTA) 採血管に採取し、各時点の細胞溶解物中の PARP-1 活性を測定した。

8) ヒト循環末梢血単核細胞における PARP 阻害活性 (外国人データ) ¹⁰⁾

外国人固形癌患者 60 例の循環末梢血単核細胞における PARP 阻害活性は以下のとおりであった。50%を超える阻害は 80mg 以上の用量レベルで観察された。

■ ヒト循環末梢血単核細胞における PARP 阻害活性



【試験方法】

ニラパリブ 30~400mg を 20~21 日間 1 日 1 回連続経口投与し、翌日の投与前 (トラフ) に血液を採取し、循環末梢血単核細胞における PARP 阻害活性を測定した。

注意：本剤の承認された効能又は効果は「卵巣癌における初回化学療法後の維持療法」、「白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法」、「白金系抗悪性腫瘍剤感受性の相同組換え修復欠損を有する再発卵巣癌」である。また、承認された用法及び用量は「通常、成人にはニラパリブとして 1 日 1 回 200mg を経口投与する。ただし、本剤初回投与前の体重が 77kg 以上かつ血小板数が 150,000/ μ L 以上の成人にはニラパリブとして 1 日 1 回 300mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 国内第 I 相試験 (Niraparib-1001 試験) : 単回投与及び反復投与

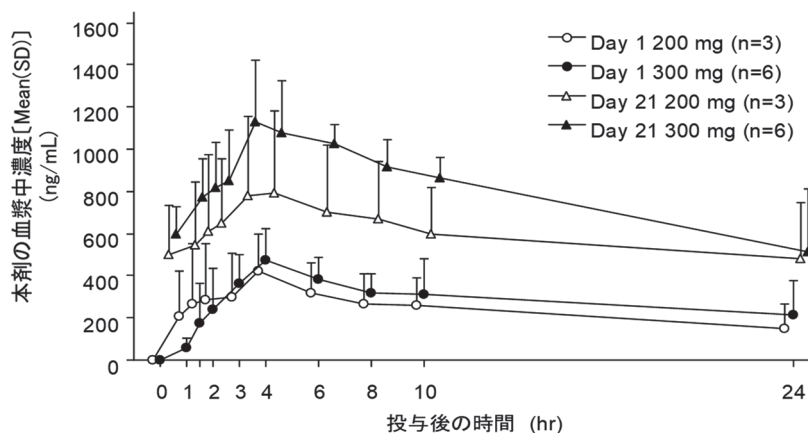
日本人固形癌患者に本剤 200mg 及び 300mg を 1 日 1 回反復経口投与したときのニラパリーブの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移は以下のとおりであった。また、本剤 200mg 及び 300mg を 1 日 1 回反復経口投与した際の投与 21 日目におけるニラパリーブの蓄積率は、それぞれ 2.64 及び 3.65 であった¹⁾。

■本剤 200mg 及び 300mg 1 日 1 回反復経口投与時の薬物動態パラメータ

用量 (mg)	Day	N	T _{max} (時間)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₂₄ (h・ng/mL)
200	1	3	4.000 (1.52, 4.07)	476.0 (195.09)	5500 (2905.0)
	21	3	3.950 (3.83, 4.03)	791.7 (387.50)	14080 (6493.3)
300	1	6	4.035 (2.05, 10.2)	550.2 (149.22)	6660 (2631.2)
	21	4	2.890 (2.88, 6.00)	1180.0 (194.94)	19750 (3117.2)

平均 (標準偏差) [T_{max} は中央値 (最小値, 最大値)]

■血漿中濃度－時間プロファイル



注意：本剤の承認された効能又は効果は「卵巣癌における初回化学療法後の維持療法」、「白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法」、「白金系抗悪性腫瘍剤感受性の相同組換え修復欠損を有する再発卵巣癌」である。また、承認された用法及び用量は「通常、成人にはニラパリーブとして 1 日 1 回 200mg を経口投与する。ただし、本剤初回投与前の体重が 77kg 以上かつ血小板数が 150,000/ μ L 以上の成人にはニラパリーブとして 1 日 1 回 300mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

2) 海外第 I 相試験 (PN001 試験)

進行性固形癌患者 10 例に本剤 300mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき、21 日目の終末相 t_{1/2} の幾何平均値は 36.2 時間であった (外国人データ)。

(承認時資料：2020 年 9 月)

注意：本剤の承認された効能又は効果は「卵巣癌における初回化学療法後の維持療法」、「白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法」、「白金系抗悪性腫瘍剤感受性の相同組換え修復欠損を有する再発卵巣癌」である。また、承認された用法及び用量は「通常、成人にはニラパリーブとして 1 日 1 回 200mg を経口投与する。ただし、本

劑初回投与前の体重が 77kg 以上かつ血小板数が 150,000/ μ L 以上の成人にはニラパリブとして 1 日 1 回 300mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

(3) 中毒域

海外臨床試験 3 試験 (NOVA 試験、QUADRA 試験及び PRIMA 試験) において、本剤の曝露量と安全性の相関を検討した (外国人データ)。

その結果、NOVA 試験では、全 Grade 及び Grade 3 以上の血小板減少、貧血、好中球減少及び悪心、全 Grade の不眠が、QUADRA 試験では、全 Grade 及び Grade 3 以上の貧血及び血小板減少、全 Grade の悪心及び疲労が、並びに PRIMA 試験では、全 Grade 及び Grade 3 以上の血小板減少、貧血、好中球減少及び疲労、Grade 3 未満の高血圧が本剤の曝露量と統計学的に強い相関がみられた。

また、Grade 3 以上の血小板減少に対して、血漿中未変化体の C_{max} 、ベースライン時の体重及び血小板数が統計学的に有意な共変量として選択された。シミュレーションの結果、Grade 3 以上の血小板減少の可能性は、体重 77kg 以上及び血小板数 $150 \times 10^9/L$ 以上のグループと比較して体重 77kg 未満又は血小板数 $150 \times 10^9/L$ 未満のグループで高値を示した。いずれのグループも本剤の減量により Grade 3 以上の血小板減少の可能性は低下した。

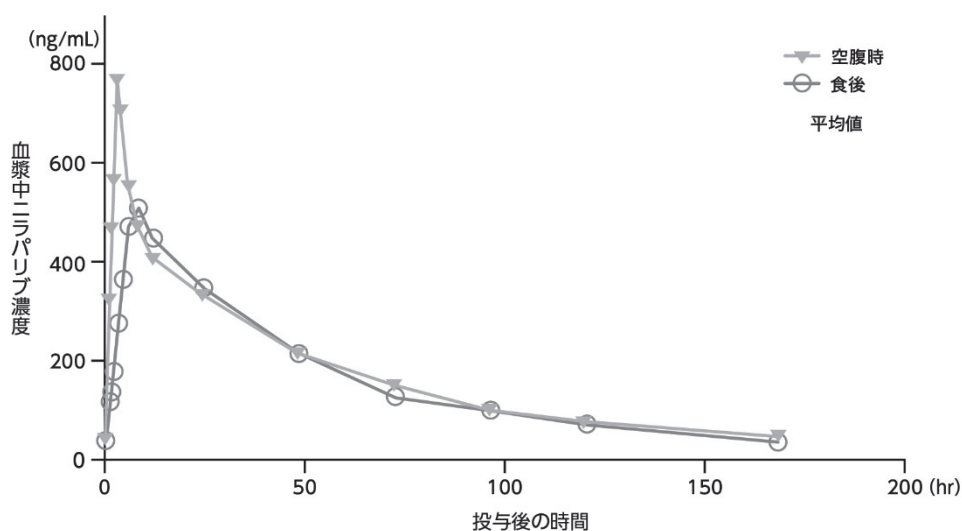
(承認時資料：2020 年 9 月)

(4) 食事・併用薬の影響

食事の影響

卵巣癌患者 16 例に本剤 300mg を単回経口投与したとき、空腹時投与に対する高脂肪食後投与におけるニラパリブの C_{max} 及び AUC_{inf} の最小二乗平均値の比は、それぞれ 0.785 及び 1.10 であった (外国人データ)¹²⁾。

■空腹時及び食後に単回投与したときの血漿中濃度-時間プロファイル



■空腹時及び食後に単回投与したときの薬物動態パラメータ

	n	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (時間)	AUC_{inf} (h · ng/mL)	$t_{1/2}$ (時間)
空腹時	16	803.7 (50.2)	3.1 (1.7, 6.1)	29016.1 (63.4) ^{※1}	50.5 (35.4)
食後	15	582.1 (39.3)	6.1 (1.2, 23)	31194.0 (54.2) ^{※2}	47.9 (36.7) ^{※2}

平均値 (変動係数%) [T_{max} は中央値 (最小値, 最大値)]

※1 n=15、※2 n=14

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはニラパリブとして 1 日 1 回 200mg を経口投与する。ただし、本剤初回投与前の体重が 77kg 以上かつ血小板数が 150,000/ μ L 以上の成人にはニラパリブとして 1 日 1 回 300mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ノンコンパートメントモデル解析により算出した。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

外国人進行性がん患者 6 例に本剤 300mg を単回経口投与したとき、見かけの全身クリアランス (CL/F) は 17.2L/h であった (外国人データ)。

(承認時資料：2020 年 9 月)

注意：本剤の承認された効能又は効果は「卵巣癌における初回化学療法後の維持療法」、「白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法」、「白金系抗悪性腫瘍剤感受性の相同組換え修復欠損を有する再発卵巣癌」である。また、承認された用法及び用量は「通常、成人にはニラパリブとして 1 日 1 回 200mg を経口投与する。ただし、本剤初回投与前の体重が 77kg 以上かつ血小板数が 150,000/ μ L 以上の成人にはニラパリブとして 1 日 1 回 300mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

(5) 分布容積

外国人進行性がん患者 6 例に本剤 300mg を単回経口投与したとき、見かけの分布容積 (Vd/F) は 2170L であった (外国人データ)。

(承認時資料：2020 年 9 月)

注意：本剤の承認された効能又は効果は「卵巣癌における初回化学療法後の維持療法」、「白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法」、「白金系抗悪性腫瘍剤感受性の相同組換え修復欠損を有する再発卵巣癌」である。また、承認された用法及び用量は「通常、成人にはニラパリブとして 1 日 1 回 200mg を経口投与する。ただし、本剤初回投与前の体重が 77kg 以上かつ血小板数が 150,000/ μ L 以上の成人にはニラパリブとして 1 日 1 回 300mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

母集団薬物動態解析は、線形 (1 次) の消失過程及びラグタイムのある 0 次の薬物の吸収コンパートメントへの放出後、1 次過程で中央コンパートメントに吸収される 3-コンパートメントモデルを用いた。解析には、海外第 I 相試験 (PN001 試験)、NOVA 試験、QUADRA 試験及び PRIMA 試験で得られた血漿中未変化体濃度データを用いた。

(2) パラメータ変動要因

母集団薬物動態解析の結果、有意な共変量として、見かけの経口クリアランス (CL/F) に対してアルブミン、年齢、体表面積で補正したクレアチニンクリアランス及び体重が、中心コンパートメントの見かけの分布容積及び相対的バイオアベイラビリティに対して体重が、0 次の薬物の放出時間に対して食事の有無が、それぞれ選択された。

しかしながら、各共変量が本剤の曝露量（定常状態における AUC）に及ぼす影響はいずれも限定的であったこと等から、各共変量が本剤の薬物動態に臨床上問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

（承認時資料：2020 年 9 月）

4. 吸収

バイオアベイラビリティ

外国人進行性がん患者 6 例に本剤 300mg を経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは約 72%であった（外国人データ）。

（承認時資料：2020 年 9 月）

注意：本剤の承認された効能又は効果は「卵巣癌における初回化学療法後の維持療法」、「白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法」、「白金系抗悪性腫瘍剤感受性の相同組換え修復欠損を有する再発卵巣癌」である。また、承認された用法及び用量は「通常、成人にはニラパリブとして 1 日 1 回 200mg を経口投与する。ただし、本剤初回投与前の体重が 77kg 以上かつ血小板数が 150,000/ μ L 以上の成人にはニラパリブとして 1 日 1 回 300mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

<参考> [ラット]

ラットにおいて、10 及び 30mg/kg 単回経口投与後の、脳及び循環血中におけるニラパリブの総曝露量（AUC）は同等であった。さらに、脳／血漿比が経時的に上昇し、脳分布の維持が示唆された。

（承認時資料：2020 年 9 月）

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

<参考> [サル]

雄のサルにニラパリブ 10mg/kg を経口投与後、脳脊髄液/血漿の AUC 比は 19%、 C_{max} 比は 31%であった。

（承認時資料：2020 年 9 月）

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

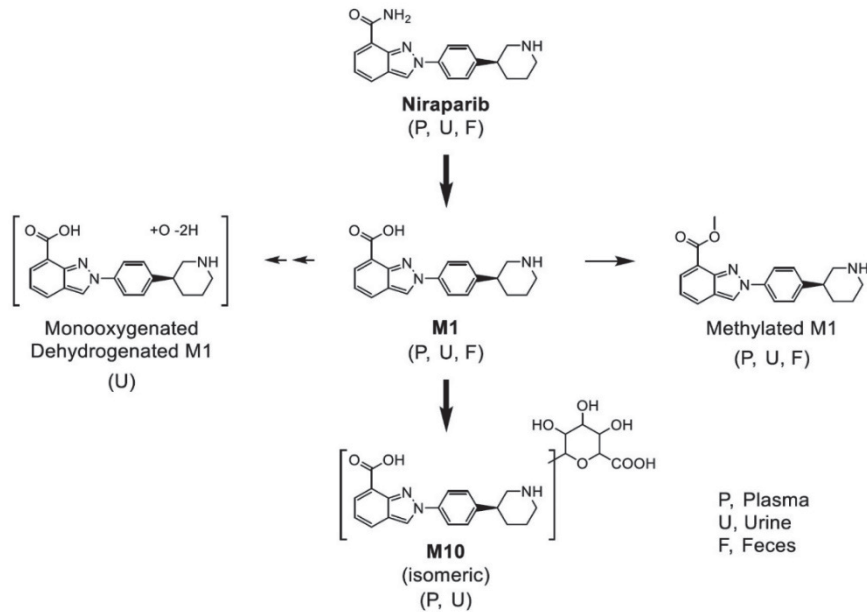
ニラパリブのヒト血漿中蛋白結合率は約 83%であった（*in vitro*）¹³⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ニラパリブは、主に薬物代謝酵素カルボキシエステラーゼで代謝される (*in vitro*)¹⁴⁾。

■がん患者に本剤を経口投与したときの推定代謝経路



固形癌患者 6 例に ¹⁴C 標識した本剤 300mg を単回経口投与したとき、投与 7 日後までの血漿中において、主に M1 (カルボン酸体)、M10 (M1 のグルクロン酸抱合体)、M1 のメチル化体及び未変化体が認められた (主要代謝物及び未変化体由来の総放射能の AUC_{168h} に対する割合は、それぞれ 9.3、55.7、2.5 及び 2.4%) (外国人データ)。

(承認時資料：2020 年 9 月)

注意：本剤の承認された効能又は効果は「卵巣癌における初回化学療法後の維持療法」、「白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法」、「白金系抗悪性腫瘍剤感受性の相同組換え修復欠損を有する再発卵巣癌」である。また、承認された用法及び用量は「通常、成人にはニラパリブとして 1 日 1 回 200mg を経口投与する。ただし、本剤初回投与前の体重が 77kg 以上かつ血小板数が 150,000/ μ L 以上の成人にはニラパリブとして 1 日 1 回 300mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

ニラパリブは各 CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 又は CYP3A4/5）に対して阻害作用を示さなかった。CYP3A4 に対する誘導作用は示さなかったが、CYP1A2 は濃度依存的に誘導された¹⁴⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

ニラパリブは、細胞内で酵素 PARP-1 及び PARP-2 を阻害し、HeLa 細胞での 50%阻害濃度 (IC₅₀) 及び 90%阻害濃度 (IC₉₀) はそれぞれ 4 及び 40nmol/L である。ヒトにおけるニラパリブの血中主要代謝物である M1 は、*in vitro* で PARP-1 又は PARP-2 に対する阻害作用を示さなかった。

(承認時資料：2020 年 9 月)

7. 排泄

排泄率（外国人データ）

固形癌患者 6 例に ¹⁴C 標識した本剤 300mg 単回経口投与したとき、21 日間の採取期間において、総投与放射能の約 86.2%が尿糞中に回収された（尿中 47.5%、糞中 38.8%）。投与 6 日後までの尿中未変化体排泄率は 10.5%であった（外国人データ）¹⁵⁾。

注意：本剤の承認された効能又は効果は「卵巣癌における初回化学療法後の維持療法」、「白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法」、「白金系抗悪性腫瘍剤感受性の相同組換え修復欠損を有する再発卵巣癌」である。また、承認された用法及び用量は「通常、成人にはニラパリブとして 1 日 1 回 200mg を経口投与する。ただし、本剤初回投与前の体重が 77kg 以上かつ血小板数が 150,000/μL 以上の成人にはニラパリブとして 1 日 1 回 300mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

8. トランスポーターに関する情報

ニラパリブは、P-gp 及び BCRP の基質であった。一方で、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OAT1、OAT3、OCT2、BSEP、MATE1 又は MATE2-K の基質ではなく、検討した濃度範囲において、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2 又は BSEP に対して阻害作用を示さなかった。*in vitro* 試験において、ニラパリブは P-gp、BCRP、OCT1、MATE1 及び MATE2-K に対する阻害作用を示した (IC₅₀ は、それぞれ 161、5.80、34.1、0.179 及び 0.140 μmol/L 未満)¹⁶⁾。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

肝機能障害患者

本剤 300mg を単回経口投与したとき、肝機能正常患者（9 例）に対する中等度（総ビリルビン値が基準値上限の 1.5 倍超 3 倍以下）の肝機能障害患者（8 例）のニラパリブの C_{max} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ 0.931 及び 1.56 であった（外国人データ）¹⁷⁾。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはニラパリブとして 1 日 1 回 200mg を経口投与する。ただし、本剤初回投与前の体重が 77kg 以上かつ血小板数が 150,000/μL 以上の成人にはニラパリブとして 1 日 1 回 300mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療機関において、がん化学療法に十分な知識及び経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又は患者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。

<解説>

本剤は、がん化学療法に十分な知識及び経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守される必要があるため、他の抗悪性腫瘍剤の添付文書の記載を参考に設定した。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により重篤なアレルギー反応が発現する可能性があることから、禁忌とした。

投与前には十分な問診を行い、本剤の成分を含む製剤に対し過敏症の既往歴がないか確認すること。

本剤の組成は「Ⅳ. 1. 剤形」及び「Ⅳ. 2. 製剤の組成」の項参照。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液学的検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[7.1、11.1.1 参照]

8.2 高血圧があらわれることがあるので、本剤投与開始前に血圧が適切に管理されていることを確認すること。本剤投与中は定期的に血圧を測定すること。[9.1.1、11.1.2 参照]

<解説>

8.1 本剤の有効性及び安全性を検討した臨床試験において、血小板減少、貧血、好中球減少等の骨髄抑制が高頻度に見られたことから設定した。

血小板減少、貧血、好中球減少等の骨髄抑制が発現した場合には、「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意 7.1」の項を参考に、本剤を休薬、減量、中止すること。

骨髄抑制の発現状況については「Ⅷ. 8. 重大な副作用と初期症状 11.1.1」の項参照。

8.2 海外の臨床試験において、重篤な高血圧が報告されていることから設定した。
高血圧の発現状況については「VIII. 8. 重大な副作用と初期症状 11.1.2」の項参照。

6. 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

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 高血圧の患者

高血圧が悪化するおそれがある。[8.2、11.1.2 参照]

<解説>

高血圧の患者では高血圧が悪化するおそれがあることから設定した。高血圧については「VIII. 5. 重要な基本的注意 8.2」及び「VIII. 8. 重大な副作用と初期症状 11.1.2」の項参照。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度以上の肝機能障害のある患者（総ビリルビン値が基準値上限の1.5倍超）

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。重度の肝機能障害のある患者（総ビリルビン値が基準値上限の3倍超）を対象とした臨床試験は実施していない。

[16.6.1 参照]

<解説>

肝機能障害患者に対して本剤を投与する際には、血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがあるため設定した。

本剤 300mg を単回経口投与したとき、肝機能正常患者（9例）に対する中等度（総ビリルビン値が基準値上限の1.5倍超3倍以下）の肝機能障害患者（8例）のニラパリブの C_{max} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ 0.931 及び 1.56 であった（外国人データ）。

なお、重度の肝機能障害のある患者（総ビリルビン値が基準値上限の3倍超）を対象とした臨床試験は実施していない。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、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]

<解説>

妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する使用経験はなく、作用機序及び非臨床試験で得られた結果に基づき設定した。

非臨床試験で得られた結果については「VIII. 12. その他の注意 15.2」の項参照。

(5) 妊婦

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。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。PARP-1/2の両方を欠損するマウスにおいて、胚死亡が起こることが報告されており¹⁸⁾、本剤の作用機序から、本剤が投与された場合、胚・胎児死亡及び催奇形性が誘発される可能性がある。

[9.4、9.6 参照]

<解説>

妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する使用経験はなく、非臨床試験で得られた結果に基づき設定した。

非臨床試験で得られた結果については「Ⅷ. 12. その他の注意 15.2」の項参照。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。[9.5、15.2 参照]

<解説>

授乳婦に対する本剤の使用経験はなく、ヒト乳汁中への本剤の移行は不明であるものの、本剤は物理化学的に乳汁に移行する可能性があると考えられること、また、細胞傷害性をもった抗悪性腫瘍剤であり、児に移行した場合には児におけるリスクが懸念されることから、「授乳しないことが望ましい」と記載して注意喚起することが適切と考え、記載した。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

<解説>

小児等を対象とした臨床試験は実施していないことから設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制 (78.8%)

血小板減少 (62.0%)、貧血 (55.1%)、白血球減少 (8.5%)、好中球減少 (21.2%)、発熱性好中球減少症 (0.4%)、好中球減少性敗血症 (0.1%)、好中球減少性感染 (頻度不明)、汎血球減少症 (0.3%) 等があらわれることがある。[7.1、8.1 参照]

11.1.2 高血圧 (9.8%)

高血圧クライゼ (0.2%) があらわれることがある。[8.2、9.1.1 参照]

11.1.3 可逆性後白質脳症症候群 (頻度不明)

可逆性後白質脳症症候群 (症状：痙攣発作、頭痛、精神状態変化、視覚障害、皮質盲等) があらわれることがあり、高血圧を伴う症例も報告されている。観察を十分に行い、可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合は、頭部 MRI 検査等の画像診断を行うとともに、本剤の投与を中止し、血圧のコントロール等の適切な処置を行うこと。

11.1.4 間質性肺疾患 (0.6%)

肺臓炎 (0.5%)、間質性肺疾患 (0.1%) 等があらわれることがある。

<解説>

副作用の発現頻度は、国内外の臨床試験成績 (Niraparib-2001 試験、Niraparib-2002 試験、NOVA 試験、QUADRA 試験、PRIMA 試験) において、本剤を投与された 937 例において発現した副作用 (治験責任医師により本剤との因果関係が否定できないと判定された有害事象) の発現頻度を示した。

11.1.1 骨髄抑制

本剤の投与により血小板減少、貧血、白血球減少等の骨髄抑制があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量、中止等の適切な処置を行うこと。(「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.1」の項参照)

各試験における骨髄抑制関連事象の有害事象発現状況は以下のとおりである。

表 国内外臨床試験における骨髄抑制に関連した有害事象の発現頻度 [例数 (%)]

	卵巣癌における初回化学療法後の維持療法		白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法		白金系抗悪性腫瘍剤感受性の相同組換え修復欠損を有する再発卵巣癌		
	PRIMA 試験		NOVA 試験		Niraparib-2001 試験	QUADRA 試験	Niraparib-2002 試験
	本剤群 484 例	プラセボ群 244 例	本剤群 367 例	プラセボ群 179 例	本剤群 19 例	本剤群 463 例	本剤群 20 例
血小板減少	321 (66.3)	12 (4.9)	227 (61.9)	9 (5.0)	13 (68.4)	239 (51.6)	11 (55.0)
Grade3 以上	188 (38.8)	1 (0.4)	126 (34.3)	1 (0.6)	6 (31.6)	131 (28.3)	6 (30.0)
貧血	310 (64.0)	43 (17.6)	187 (51.0)	12 (6.7)	3 (15.8)	233 (50.3)	14 (70.0)
Grade3 以上	150 (31.0)	4 (1.6)	94 (25.6)	0 (0)	1 (5.3)	126 (27.2)	11 (55.0)
好中球減少	235 (48.6)	29 (11.9)	126 (34.3)	20 (11.2)	13 (68.4)	112 (24.2)	6 (30.0)
Grade3 以上	103 (21.3)	3 (1.2)	75 (20.4)	3 (1.7)	5 (26.3)	64 (13.8)	4 (20.0)
好中球減少性感 染及び好中球減 少性敗血症	7 (1.4)	0 (0)	3 (0.8)	1 (0.6)	0 (0)	14 (3.0)	0 (0)
Grade3 以上	7 (1.4)	0 (0)	3 (0.8)	0 (0)	0 (0)	13 (2.8)	0 (0)

MedDRA/J version (21.0)

データカットオフ日：PRIMA 試験 2019 年 5 月 17 日、NOVA 試験 2017 年 9 月 15 日、
Niraparib-2001 試験 2019 年 3 月 17 日、QUADRA 試験 2018 年 4 月 11 日、
Niraparib-2002 試験 2019 年 7 月 1 日

血小板減少：基本語（以下、PT）血小板減少症、血小板減少

貧血：PT 貧血、赤血球数減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少

好中球減少：PT 好中球減少症、好中球数減少、白血球減少症、白血球数減少

好中球減少性感染及び好中球減少性敗血症：SMQ 無顆粒球症（狭域）及び高位語（HLT）敗血症、
菌血症、ウイルス血症および真菌血症 NEC に含まれる PT

11.1.2 高血圧

本剤投与中に高血圧クリーゼを含む高血圧があらわれることがある。

本剤投与前に血圧が適切に管理されていることを確認すること。本剤投与中は定期的に血圧及び心拍数を測定すること。（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.2」の項参照）

各試験における高血圧関連事象の有害事象発現頻度は、以下のとおりであった。

NOVA 試験において、本剤投与群の 2 例に Grade 3 以上の高血圧クリーゼが認められ、このうち 1 例には高血圧も認められた。高血圧クリーゼの 2 例は、いずれも 65 歳未満で、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴は 2 ラインであった。

他の試験においては、高血圧クリーゼは報告されなかった。

表 国内外臨床試験における高血圧に関連した有害事象の発現頻度 [例数 (%)]

	卵巣癌における初回化学療法後の維持療法		白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法			白金系抗悪性腫瘍剤感受性の相同組換え修復欠損を有する再発卵巣癌	
	PRIMA 試験		NOVA 試験		Niraparib-2001 試験	QUADRA 試験	Niraparib-2002 試験
	本剤群 484 例	プラセボ群 244 例	本剤群 367 例	プラセボ群 179 例	本剤群 19 例	本剤群 463 例	本剤群 20 例
高血圧	86 (17.8)	17 (7.0)	79 (21.5)	10 (5.6)	0 (0)	63 (13.6)	3 (15.0)
高血圧	82 (16.9)	17 (7.0)	77 (21.0)	9 (5.0)	0 (0)	61 (13.2)	3 (15.0)
血圧上昇	5 (1.0)	0 (0)	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0)	2 (0.4)	0 (0)
高血圧クリーゼ	0 (0)	0 (0)	2 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

MedDRA/J version (21.0)

高血圧：SMQ 高血圧（狭域）に含まれる PT

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	10%以上	5~10%未満	5%未満	頻度不明
感染			尿路感染、気管支炎、結膜炎、上咽頭炎	
免疫障害			過敏症	アナフィラキシー
精神神経系	頭痛、不眠症	浮動性めまい	不安、うつ病、幻覚、認知障害、集中力障害、記憶障害、錯乱状態	失見当識
循環器		動悸	頻脈	塞栓症
呼吸器		呼吸困難	鼻出血、咳嗽	
消化器	悪心 (59.1%)、便秘 (24.2%)、嘔吐 (20.0%)、食欲減退、下痢	口内乾燥、味覚異常、消化不良、腹痛	口内炎	
皮膚		光線過敏性反応	発疹	
筋・骨格系			関節痛、筋肉痛、背部痛	
全身	疲労 (33.2%)、無力症		粘膜の炎症、末梢性浮腫	
その他		血中クレアチニン増加	AST 増加、ALT 増加、血中 ALP 増加、 γ -GTP 増加、体重減少、低カリウム血症	

■副作用の発現状況（国内）

Niraparib-2001 試験及び Niraparib-2002 試験における副作用発現状況

	Niraparib-2001 試験	Niraparib-2002 試験
解析対象例数	19	20
副作用発現例数	19	20
副作用発現頻度（%）	100	100

副作用の種類別発現頻度（国内）

Niraparib-2001 試験及び Niraparib-2002 試験において認められた副作用

副作用	すべての副作用 例数（%）		Grade 3 以上 例数（%）	
	Niraparib- 2001 試験	Niraparib- 2002 試験	Niraparib- 2001 試験	Niraparib- 2002 試験
血液およびリンパ系障害	5 (26.3)	14 (70.0)	1 (5.3)	11 (55.0)
貧血	3 (15.8)	14 (70.0)	1 (5.3)	11 (55.0)
好中球減少症	3 (15.8)	0	1 (5.3)	0
白血球減少症	2 (10.5)	0	0	0
血小板減少症	1 (5.3)	0	1 (5.3)	0
心臓障害	2 (10.5)	4 (20.0)	0	0
動悸	2 (10.5)	4 (20.0)	0	0
胃腸障害	17 (89.5)	16 (80.0)	0	0
悪心	13 (68.4)	12 (60.0)	0	0
嘔吐	7 (36.8)	6 (30.0)	0	0
上腹部痛	2 (10.5)	0	0	0
便秘	2 (10.5)	5 (25.0)	0	0
腹部膨満	1 (5.3)	0	0	0
腹痛	1 (5.3)	0	0	0
下痢	1 (5.3)	1 (5.0)	0	0
消化不良	1 (5.3)	0	0	0
口内炎	1 (5.3)	3 (15.0)	0	0
レッチング	0	1 (5.0)	0	0
舌変色	0	1 (5.0)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (21.1)	6 (30.0)	0	0
倦怠感	2 (10.5)	5 (25.0)	0	0
疲労	2 (10.5)	1 (5.0)	0	0
感染症および寄生虫症	1 (5.3)	0	0	0
口腔ヘルペス	1 (5.3)	0	0	0
臨床検査	14 (73.7)	14 (70.0)	8 (42.1)	7 (35.0)
血小板数減少	12 (63.2)	11 (55.0)	5 (26.3)	6 (30.0)
好中球数減少	8 (42.1)	6 (30.0)	4 (21.1)	4 (20.0)
白血球数減少	6 (31.6)	4 (20.0)	2 (10.5)	2 (10.0)
血中クレアチニン増加	1 (5.3)	4 (20.0)	0	0
体重減少	1 (5.3)	1 (5.0)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (5.0)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (5.0)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (5.0)	0	0
ECOG パフォーマンスステータス悪化	0	1 (5.0)	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (5.0)	0	0
リンパ球数減少	0	1 (5.0)	0	1 (5.0)

副作用	すべての副作用 例数 (%)		Grade 3 以上 例数 (%)	
	Niraparib- 2001 試験	Niraparib- 2002 試験	Niraparib- 2001 試験	Niraparib- 2002 試験
代謝および栄養障害	7 (36.8)	4 (20.0)	0	0
食欲減退	7 (36.8)	4 (20.0)	0	0
低アルブミン血症	0	1 (5.0)	0	0
脱水	1 (5.3)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (10.0)	0	0
関節痛	0	1 (5.0)	0	0
筋肉痛	0	1 (5.0)	0	0
神経系障害	4 (21.1)	9 (45.0)	0	0
頭痛	4 (21.1)	5 (25.0)	0	0
味覚異常	0	3 (15.0)	0	0
体位性めまい	1 (5.3)	0	0	0
浮動性めまい	0	1 (5.0)	0	0
末梢性ニューロパチー	0	1 (5.0)	0	0
精神障害	2 (10.5)	0	0	0
不眠症	2 (10.5)	0	0	0
腎および尿路障害	1 (5.3)	0	0	0
腎機能障害	1 (5.3)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (15.8)	4 (20.0)	0	0
鼻出血	1 (5.3)	2 (10.0)	0	0
口腔咽頭不快感	1 (5.3)	0	0	0
アレルギー性鼻炎	1 (5.3)	0	0	0
呼吸困難	0	1 (5.0)	0	0
口腔咽頭痛	0	1 (5.0)	0	0
皮膚および皮下組織障害	3 (15.8)	4 (20.0)	0	0
脱毛症	0	2 (10.0)	0	0
全身性剥脱性皮膚炎	1 (5.3)	0	0	0
皮下出血	1 (5.3)	0	0	0
そう痒症	1 (5.3)	1 (5.0)	0	0
発疹	1 (5.3)	0	0	0
爪の障害	0	1 (5.0)	0	0
爪甲脱落症	0	1 (5.0)	0	0
光線過敏性反応	0	1 (5.0)	0	0
血管障害	0	3 (15.0)	0	1 (5.0)
高血圧	0	3 (15.0)	0	1 (5.0)

MedDRA/J version (21.0)

データカットオフ日：Niraparib-2001 試験 2019 年 3 月 17 日、Niraparib-2002 試験 2019 年 7 月 1 日

■副作用の発現状況（海外）

PRIMA 試験、NOVA 試験及び QUADRA 試験における副作用発現状況

	PRIMA 試験	
	ニラパリブ群	プラセボ群
解析対象例数	484	244
副作用発現例数	466	168
副作用発現頻度 (%)	96.3	68.9

	NOVA 試験	
	ニラパリブ群	プラセボ群
解析対象例数	367	179
副作用発現例数	358	127
副作用発現頻度 (%)	97.5	70.9

	QUADRA 試験	
	安全性解析対象集団	主要解析対象集団
解析対象例数	463	47
副作用発現例数	443	46
副作用発現頻度 (%)	95.7	97.9

副作用の種類別発現頻度（海外）

PRIMA 試験、NOVA 試験及び QUADRA 試験において、いずれかの群で発現頻度が 10%以上認められた副作用

副作用	PRIMA 試験			
	すべての副作用 例数 (%)		Grade3 以上 例数 (%)	
	ニラパリブ群	プラセボ群	ニラパリブ群	プラセボ群
貧血	293 (60.5)	31 (12.7)	146 (30.2)	1 (0.4)
悪心	245 (50.6)	49 (20.1)	4 (0.8)	0
血小板減少症	219 (45.2)	8 (3.3)	139 (28.7)	0
疲労	144 (29.8)	56 (23.0)	8 (1.7)	1 (0.4)
血小板数減少	130 (26.9)	3 (1.2)	63 (13.0)	0
好中球減少症	126 (26.0)	14 (5.7)	60 (12.4)	2 (0.8)
便秘	125 (25.8)	14 (5.7)	0	0
頭痛	81 (16.7)	15 (6.1)	2 (0.4)	0
好中球数減少	80 (16.5)	5 (2.0)	37 (7.6)	0
白血球数減少	71 (14.7)	8 (3.3)	12 (2.5)	0
無力症	72 (14.9)	27 (11.1)	3 (0.6)	2 (0.8)
食欲減退	71 (14.7)	14 (5.7)	3 (0.6)	0
嘔吐	70 (14.5)	8 (3.3)	0	0
不眠症	65 (13.4)	12 (4.9)	4 (0.8)	0
下痢	44 (9.1)	33 (13.5)	2 (0.4)	1 (0.4)

MedDRA/J version (20.0)

データカットオフ日：2019年5月17日

副作用	NOVA 試験			
	すべての副作用 例数 (%)		Grade3 以上 例数 (%)	
	ニラパリブ群	プラセボ群	ニラパリブ群	プラセボ群
悪心	253 (68.9)	45 (25.1)	9 (2.5)	0
貧血	170 (46.3)	8 (4.5)	90 (24.5)	0
血小板減少症	164 (44.7)	4 (2.2)	103 (28.1)	1 (0.6)
疲労	137 (37.3)	37 (20.7)	16 (4.4)	0
嘔吐	90 (24.5)	11 (6.1)	4 (1.1)	0
便秘	82 (22.3)	16 (8.9)	0	0
食欲減退	74 (20.2)	17 (9.5)	1 (0.3)	1 (0.6)
血小板数減少	73 (19.9)	4 (2.2)	27 (7.4)	0
好中球減少症	65 (17.7)	5 (2.8)	40 (10.9)	1 (0.6)
無力症	51 (13.9)	9 (5.0)	9 (2.5)	0
好中球数減少	47 (12.8)	3 (1.7)	32 (8.7)	1 (0.6)
頭痛	43 (11.7)	7 (3.9)	1 (0.3)	0
下痢	40 (10.9)	18 (10.1)	1 (0.3)	1 (0.6)
不眠症	38 (10.4)	2 (1.1)	1 (0.3)	0

MedDRA/J version (18.0)

データカットオフ日：2016年5月30日

副作用	QUADRA 試験			
	すべての副作用 例数 (%)		Grade3 以上 例数 (%)	
	安全性解析 対象集団	主要解析 対象集団	安全性解析 対象集団	主要解析 対象集団
悪心	268 (57.9)	32 (68.1)	20 (4.3)	3 (6.4)
貧血	206 (44.5)	24 (51.1)	113 (24.4)	12 (25.5)
疲労	190 (41.0)	25 (53.2)	21 (4.5)	2 (4.3)
血小板減少症	153 (33.0)	15 (31.9)	95 (20.5)	10 (21.3)
嘔吐	150 (32.4)	13 (27.7)	19 (4.1)	0
血小板数減少	98 (21.2)	6 (12.8)	42 (9.1)	1 (2.1)
食欲減退	86 (18.6)	7 (14.9)	4 (0.9)	0
便秘	79 (17.1)	9 (19.1)	5 (1.1)	1 (2.1)
不眠症	57 (12.3)	8 (17.0)	3 (0.6)	0
好中球減少症	55 (11.9)	5 (10.6)	38 (8.2)	2 (4.3)
頭痛	52 (11.2)	4 (8.5)	1 (0.2)	0
白血球数減少	52 (11.2)	2 (4.3)	17 (3.7)	0
下痢	40 (8.6)	6 (12.8)	1 (0.2)	0
好中球数減少	39 (8.4)	3 (6.4)	22 (4.8)	3 (6.4)

MedDRA/J version (20.0)

データカットオフ日：2018年4月11日

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

<解説>

14.1 PTP 包装を用いる薬剤の共通の注意事項として設定した。

PTP シートを患者が誤って内服する事故が報告されている。PTP シートの誤飲は、消化管裂傷や穿孔など重大な結果を招くことから、厚生労働省や国民生活センター、日本医療機能評価機構などからも注意喚起されている。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

海外の臨床試験等において、骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病等の二次性悪性腫瘍が発生したとの報告がある。

<解説>

15.1 本剤及び類薬との関連が示唆されている二次性悪性腫瘍のリスクについて設定した。

PRIMA 試験においては、骨髄異形成症候群 (MDS) /急性骨髄性白血病 (AML) が本剤投与群において 484 例中 1 例 (0.2%) に認められた (プラセボ投与群は報告なし)。相同組換え修復欠損陽性腫瘍を有した被験者で、試験期間中に Grade 4 の MDS を発現した。本事象は、治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。その後、当該被験者は Grade 5 の腸管穿孔により死亡した。また、MDS/AML を除く二次性悪性腫瘍の発現頻度は、本剤群で 0.8% (4/484 例) であり、プラセボ群では 1.2% (3/244 例) であった。

NOVA 試験において、MDS/AML の発現頻度は、本剤投与群で 367 例中 5 例 (1.4%)、プラセボ投与群で 179 例中 2 例 (1.1%) であった。本剤投与群の 5 例は 7~20 サイクル、プラセボ投与群の 2 例は 4~5 サイクルの治験薬投与を受けた。追跡期間中に 3 例が MDS/AML により死亡し (本剤投与群 1 例、プラセボ投与群 2 例)、うち 2 例は、治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判定された (各群 1 例)。7 例はいずれも高悪性度の漿液性卵巣癌の患者で、4 例は gBRCA 変異陽性、3 例は gBRCA 変異陰性であった。6 例は骨髄抑制の既往が報告されており、うち 5 例は 3 ライン以上の化学療法歴があった。本剤投与群の 4 例では本剤を減量投与しており、プラセボ投与群では減量していなかった。試験期間中の本剤投与群の 2 例、プラセボ投与群の 1 例が輸血を受けた。MDS/AML は、治験薬投与終了後 1 週間未満から 8 ヶ月の間に発現した。4 例は MDS 発現前に次治療を開始していた。

QUADRA 試験においては、MDS/AML が 1 例報告された。当該事象は本剤の投与開始 65 日後に発現し、治験薬との因果関係が否定されなかった。当該被験者は疾患進行及び AML で死亡した。本症例は前治療として 3 ラインの化学療法 [TC 療法 (パクリタキセル+ カルボプラチン) 6 サイクル、GC 療法 (ゲムシタピン+ カルボプラチン) 6 サイクル、PLD-C 療法 (リポソーム化ドキシソルビシン+ カルボプラチン)] を受けており、この化学療法歴が本被験者にとって MDS 及び AML になりやすい素因となったと考えられる¹⁹⁾。また、3 例 (0.6%) [再発乳癌 (1 例)、乳房

転移（1例）及び乳癌（1例）]でMDS/AMLを除く癌の発現が報告された。しかし、3例中2例（再発乳癌及び乳房転移）は新たな二次性悪性腫瘍ではないと判定された。新たな二次性悪性腫瘍であると判断された乳癌の被験者は、左乳房の乳癌の既往を有しており、試験期間中に右乳房の乳癌と診断された。乳癌の既往を有する患者では、一般の集団と比較して対側乳癌のリスクが高いことが知られている。

国内第Ⅱ相試験である Niraparib-2001 及び Niraparib-2002 試験において、MDS/AML 及び二次性悪性腫瘍の報告は、いずれもなかった。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験及びラット骨髄における *in vivo* 小核試験では、染色体異常誘発性が認められた²⁰⁾。[9.6 参照]

<解説>

15.2 本剤の非臨床試験から示唆されるリスクについて設定した。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験 (*in vitro*、イヌ、ラット)

試験項目		動物種/系統 (性別・例数)	投与期間/ 投与経路	投与量	結果
心血管系	hERG 電流	HEK-293 細胞 (n=3)	<i>in vitro</i>	0、3、10、 30、 100 µmol/L	IC ₅₀ は 15.2 µmol/L であった。
	<ul style="list-style-type: none"> ・心拍数、脈圧 ・心電図パラメータ、 心電図定性評価 ・体温 ・血圧 	覚醒下イヌ/ ビーグル (雌雄各 4)	単回/ 経口	0、3、6、 15 mg/kg	心拍数、脈圧、心 電図パラメータ、 心電図定性評価、 体温に影響は認め られなかった。 15 mg/kg 投与 1~7 時間後に一過性の 血圧上昇が認めら れた。
呼吸系	一回換気量、呼吸数、 分時換気量	覚醒下ラット/ Sprague-Dawley (雌 6/群)	単回/ 経口	0、10、 50、100 mg/kg	影響は認められな かった。
中枢神経系	機能観察総合評価法 (FOB)	覚醒下ラット/ Sprague-Dawley (雌雄各 8/群)	単回/ 経口	0、5、10、 30 mg/kg	影響は認められな かった。

hERG=Human ether-à-go-go-related gene、HEK=Human embryonic kidney

(承認時資料：2020年9月)

(3) その他の薬理試験

各種受容体等への結合能 (参考情報)

本剤の非特異的活性の可能性を検討するため、イオンチャネル、トランスポーター及びその他の G 蛋白質共役受容体との結合を評価した。結合が認められた 6 種類の酵素、トランスポーターはドパミントランスポーター (DAT)、ノルエピネフリントランスポーター (NET)、セロトニントランスポーター (SERT)、モノアミン酸化酵素 (MAO-B)、セロトニン受容体 (5-HT₄) 及び L 型カルシウムチャネルであり、無細胞系での結合阻害の IC₅₀ 値はそれぞれ 50.9 nmol/L、239 nmol/L、363 nmol/L、751 nmol/L、976 nmol/L 及び 3220 nmol/L であった。そのうち顕著な阻害が認められた DAT 及び NET の細胞系でのドパミン及びノルエピネフリン取込み阻害の IC₅₀ 値はそれぞれ 24 nmol/L 及び 130 nmol/L であった。

げっ歯類を用いた 3 種類の *in vivo* 試験の結果から、本剤は、中枢神経系におけるドパミン濃度上昇に一致する行動的又は神経化学的作用をもたらさず、また、*in vivo* で抗腫瘍活性をもつことが示されている血漿中濃度ではマウスのドパミン再取込みトランスポーターを占有しないと考えられた。

(承認時資料：2020年9月)

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験（ラット、イヌ）

動物種/系統 (性別・例数)	投与経路/ 投与期間	投与量 (日)	無毒性量	結果
ラット/Crl : CD (Sprague-Dawley) (雌雄各 10/群)	経口/ 28 又は 29 日	0、5、10、 50 mg/kg	雄 5 mg/kg 雌 10 mg/kg	50 mg/kg : 骨髄の造血細胞減少、赤血球減少、リンパ球減少に伴う敗血症による一般状態変化及び死亡 10 mg/kg : 尿量増加 (雄) 回復性試験 (2 週間) : 回復又は回復傾向が認められた
ラット/Crl : CD (Sprague-Dawley) (雌雄各 10/群)	経口/ 90 日	0、5、10、 30/20 mg/kg	10 mg/kg	30 mg/kg : 骨髄の造血細胞減少、赤血球数減少 (雌) 30/20 mg/kg : 骨髄の造血細胞減少、赤血球数減少 (雄)、精上皮細胞減少 (雄) 回復性試験 (4 週間) : 回復又は回復傾向が認められた
イヌ/ビーグル (雌雄各 3/群)	経口/ 28 又は 29 日	0、3、6、15 mg/kg	雄 3 mg/kg 雌 6 mg/kg	15 mg/kg : 顕著な網状赤血球減少、軽微な赤血球、ヘモグロビン及びヘマトクリット減少、精上皮細胞減少 6 mg/kg : 精上皮細胞減少 回復性試験 (2 週間) : 回復又は回復傾向が認められた
イヌ/ビーグル (雌雄各 4/群)	経口/ 90 日	0、1.5、 4.5、12 mg/kg	4.5 mg/kg	12 mg/kg : 末梢血中の赤血球数減少、骨髄の造血細胞減少、精巢の精上皮細胞減少 (雄)、精巢上体の精子数減少 (雄) 回復性試験 (4 週間) : 回復又は回復傾向が認められた

(承認時資料 : 2020 年 9 月)

(3) 遺伝毒性試験 (*in vitro*、ラット)

試験項目	動物種/系統 (株)	投与量	結果
細菌を用いる 復帰突然変異試験 (エームス試験)	ネズミチフス菌 (TA98、TA100、TA1535、TA1537) 大腸菌 (WP2 uvrA) (ラット肝由来 S9 存在下/非存在下)	0、5~5000 µg/plate	陰性
チャイニーズハム スター卵巣細胞を 用いた <i>in vitro</i> 染 色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣細胞 (ラット肝由来 S9 存在下/非存在下)	4 時間 (+S9) : 0、5~80 µg/mL 4 時間 (-S9) : 0、0.5~15 µg/mL 20 時間 (-S9) : 0、0.25~8 µg/mL	構造異常誘発性 : 陽性 数的異常誘発性 : 陰性
ラット小核試験	ラット/Crl : CD (Sprague- Dawley) (雌雄各 15/群)	0、5、10、50mg/kg/日	陽性

(承認時資料 : 2020 年 9 月)

(4) **がん原性試験**

ICH S9 ガイダンスに従って、がん原性試験は実施しなかった。

(5) **生殖発生毒性試験**

該当資料なし

本剤は胚-胎児毒性を示すと考えられるため、ICH S9 ガイダンスに従って、胚・胎児毒性の試験は実施しなかった。

(6) **局所刺激性試験**

該当資料なし

(7) **その他の特殊毒性**

光毒性試験

1) BALB/c 3T3 マウス線維芽細胞における本剤のニュートラルレッド取込み光毒性試験 (*in vitro*)

本剤に曝露された BALB/c 3T3 マウス線維芽細胞について、紫外線照射した場合としなかった場合の生存率を比較し、本剤の光毒性を評価した。

その結果、UV が本剤による細胞傷害を増強させることが示され、本剤の光毒性が示唆された。しかしながら、細胞傷害の増強は、UV 光照射による DNA 損傷の存在下での DNA 修復を本剤が阻害することが原因であり、UV 光照射によって本剤が活性化され光毒性を示したことが原因ではないことが考えられた。

(承認時資料：2020年9月)

2) 有色ラットを用いた反復投与光毒性試験 (*in vivo*)

本剤の光毒性の特性をより明確に評価するため、GLP *in vivo* 光毒性試験を実施した。

雌 Crl:LE (Long Evans) 有色ラットに本剤をトシル酸塩水和物として1日1回連続3日間経口投与した後、キセノンランプから UVB、UVA 及び可視光を照射したときの眼及び皮膚に対する本剤の光毒性を検討した。

本剤を雌ラットに 100 mg/kg/日までの用量で3日間連続投与し、最終投与から約2時間後に1回光照射したとき、白色及び黒色部位における皮膚反応並びに眼における眼科学的又は病理組織学的変化は認められず、皮膚又は眼に対する本剤の光毒性は認められなかった。

(承認時資料：2020年9月)

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ゼジューラ®カプセル 100mg

劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：ニラパリプトシル酸塩水和物

劇薬

2. 有効期間

有効期間：24 ヶ月

3. 包装状態での貯法

2～8℃

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

PTP 包装から薬剤を取り出した後は、速やかに服用し、残りの PTP シートは冷蔵（2～8℃）かつ遮光下で保管すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：

- ・ゼジューラを服用される方へ 患者さん向け冊子
- ・ゼジューラを服用される患者さんへ 治療日記
- ・ゼジューラカプセル 100mg を服用される方へ 薬袋用指導箋
- ・再発卵巣がん治療でゼジューラの服用を検討している患者さんへ HRD 検査について（最新情報は <https://www.takedamed.com/medicine/zejula/>参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：オラパリブ、ベバシズマブ（遺伝子組換え）

7. 国際誕生年月日

2017年3月27日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ゼジューラ® カプセル 100mg	2020年9月25日	30200AMX00941	2020年11月18日	2020年11月20日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8年：2020年9月25日～2028年9月24日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）に基づき、2021年11月末日までは、1回14日分を限度とした投薬しか認められない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
ゼジューラ® カプセル100mg	4291068M1027	4291068M1027	128303701	622830301

14. 保険給付上の注意

本製剤を「白金系抗悪性腫瘍剤感受性の相同組換え修復欠損を有する再発卵巣癌」に用いる場合は、効能又は効果に関連する使用上の注意において、「3つ以上の化学療法歴のある患者を対象とすること。」及び「承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いた検査により、相同組換え修復欠損を有することが確認された患者に投与すること。」とされているので、過去に実施した化学療法歴及び相同組換え修復欠損を有することを確認した検査の実施年月日を診療報酬明細書の摘要欄に記入すること。

なお、検査実施年月日は、当該検査を実施した月のみ記載すること。ただし、本剤の初回投与に当たっては、必ず実施年月日を記載すること。

（令和2年11月17日付、保医発1117第3号）

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) ニラパリプトシル酸塩水和物の海外第Ⅲ相試験成績① (社内資料) (2020年9月25日承認、CTD 2.7.3.3 (卵巣癌維持療法)、2.7.4.1、2.7.4.2、2.7.6.13)
- 2) González-Martín A et al., N Engl J Med 2019 ; 381 : 2391-2402 (PMID: 31562799)
- 3) ニラパリプトシル酸塩水和物の海外第Ⅲ相試験成績② (社内資料) (2020年9月25日承認、CTD 2.7.3.3 (卵巣癌維持療法)、2.7.4.1、2.7.4.2、2.7.6.4)
- 4) Mirza MR et al., N Engl J Med 2016 ; 375 : 2154-2164 (PMID: 27717299)
- 5) ニラパリプトシル酸塩水和物の国内第Ⅱ相試験成績① (社内資料) (2020年9月25日承認、CTD 2.7.3.3 (卵巣癌維持療法)、2.7.4.1、2.7.4.2、2.7.6.7)
- 6) ニラパリプトシル酸塩水和物の国内第Ⅱ相試験成績② (社内資料) (2020年9月25日承認、CTD 2.7.3.3 (進行又は再発卵巣癌)、2.7.4.1、2.7.4.2、2.7.6.12)
- 7) ニラパリプトシル酸塩水和物の海外第Ⅱ相試験成績 (社内資料) (2020年9月25日承認、CTD 2.7.3.3 (進行又は再発卵巣癌)、2.7.4.1、2.7.4.2、2.7.6.11)
- 8) Moore KN et al., Lancet Oncol 2019 ; 20 : 636-648 (PMID: 30948273)
- 9) ニラパリプトシル酸塩水和物の薬効薬理試験成績 (社内資料) (2020年9月25日承認、CTD 2.6.2.2)
- 10) Sandhu SK et al., Lancet Oncol 2013 ; 14(9) : 882-892 (PMID : 23810788)
- 11) ニラパリプトシル酸塩水和物の国内第Ⅰ相試験成績 (社内資料) (2020年9月25日承認、CTD 2.7.2.2)
- 12) ニラパリプトシル酸塩水和物の薬物動態特性成績 (社内資料) (2020年9月25日承認、CTD 2.7.1.2)
- 13) ニラパリプトシル酸塩水和物の非臨床薬物動態試験成績 (血漿蛋白結合率) (社内資料) (2020年9月25日承認、CTD 2.6.4.4)
- 14) ニラパリプトシル酸塩水和物の非臨床薬物動態試験成績 (薬物代謝) (社内資料) (2020年9月25日承認、CTD 2.6.4.5、2.7.2.2)
- 15) ニラパリプトシル酸塩水和物の薬物動態試験成績 (排泄) (社内資料) (2020年9月25日承認、CTD 2.7.2.2)
- 16) ニラパリプトシル酸塩水和物の非臨床薬物動態試験成績 (薬物相互作用) (社内資料) (2020年9月25日承認、CTD 2.6.4.7、2.6.5.13)
- 17) ニラパリプトシル酸塩水和物の肝機能障害患者における薬物動態試験成績 (社内資料) (2020年9月25日承認)
- 18) Murcia JM de et al., EMBO J 2003 ; 22(9) : 2255-2263 (PMID : 12727891)
- 19) Morton LM et al., JAMA Oncol 2019 ; 5(3) : 318-325 (PMID : 30570657)
- 20) ニラパリプトシル酸塩水和物の非臨床毒性試験成績 (社内資料) (2020年9月25日承認、CTD 2.6.6.4)

2. その他の参考文献

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、米国及び欧州で承認されている。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

- 卵巣癌における初回化学療法後の維持療法
- 白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法
- 白金系抗悪性腫瘍剤感受性の相同組換え修復欠損を有する再発卵巣癌

6. 用法及び用量

通常、成人にはニラパリブとして1日1回200mgを経口投与する。ただし、本剤初回投与前の体重が77kg以上かつ血小板数が150,000/ μ L以上の成人にはニラパリブとして1日1回300mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

■外国における承認状況（2020年11月現在）

国名	販売名	承認年月日	剤形／含量	効能又は効果	用法及び用量
米国	ZEJULA [®]	2017年 3月27日	カプセル剤 ／100mg	白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌に対する維持療法	本剤300mgを1日1回経口投与することが推奨される。
		2019年 10月23日		3ライン以上の化学療法歴を有する相同組換え修復欠損陽性の進行上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌で、 <i>BRC A</i> 遺伝子病的変異又は病的変異の疑いあり、又は、ゲノム不安定性が陽性で直前の白金系抗悪性腫瘍剤による化学療法で奏効し6ヶ月を超えた後に増悪した、成人患者に対する治療	
		2020年 4月29日		白金系抗悪性腫瘍剤を含む一次化学療法後に完全奏効又は部分奏効した進行期の上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌を有する成人患者の維持療法	
欧州	Zejula	2017年 11月16日	カプセル剤 ／100mg	白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌に対する維持療法	100mg硬カプセル3つを1日1回投与する（総1日量300mgに相当）。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における添付文書「9.4 生殖能を有する患者」、「9.5 妊婦」及び「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA（米国添付文書）とは異なる。

9.4 生殖能を有する患者

妊娠可能な女性に対しては、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]

9.5 妊婦

妊婦は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のみ投与すること。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。PARP-1/2の両方を欠損するマウスにおいて、胚死亡が起こることが報告されており¹⁸⁾、本剤の作用機序から、本剤が投与された場合、胚・胎児死亡及び催奇形性が誘発される可能性がある。[9.4、9.6 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。[9.5、15.2 参照]

■米国の添付文書（2020年4月改訂）

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on its mechanism of action, ZEJULA can cause fetal harm when administered to pregnant women [see Clinical Pharmacology (12.1)]. There are no data regarding the use of ZEJULA in pregnant women to inform the drug-associated risk. ZEJULA has the potential to cause teratogenicity and/or embryo-fetal death since niraparib is genotoxic and targets actively dividing cells in animals and patients (e.g., bone marrow) [see Warnings and Precautions (5.2) and Nonclinical Toxicology (13.1)]. Due to the potential risk to a fetus based on its mechanism of action, animal developmental and reproductive toxicology studies were not conducted with niraparib. Apprise pregnant women of the potential risk to a fetus.

The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

8.2 Lactation

Risk Summary

No data are available regarding the presence of niraparib or its metabolites in human milk, or on its effects on the breastfed infant or milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed infants from ZEJULA, advise a lactating woman not to breastfeed during treatment with ZEJULA and for 1 month after receiving the final dose.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Pregnancy Testing

ZEJULA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see Use in Specific Populations (8.1)]. A pregnancy test is recommended for females of reproductive potential prior to initiating ZEJULA treatment.

Contraception

Females

ZEJULA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see Use in Specific Populations (8.1)]. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with ZEJULA and for at least for 6 months following the last dose.

Infertility

Males

Based on animal studies, ZEJULA may impair fertility in males of reproductive potential [see Nonclinical Toxicology (13.1)].

(2) 小児等に関する記載

本邦の添付文書の「9.7 小児等」に関する記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び欧州の SPC とは異なる。

9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
--

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020年4月)	8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness of ZEJULA have not been established in pediatric patients.
欧州の SPC (2020年8月)	4.2 Posology and method of administration <i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of niraparib in children and adolescents below 18 years of age have not yet been established. No data are available.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること

照会先：担当 MR/くすり相談室

2. その他の関連資料

該当資料なし

