

審議結果報告書

令和2年9月8日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] ゼジューラカプセル100 mg
[一般名] ニラパリブトシル酸塩水和物
[申請者名] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和2年2月28日

[審議結果]

令和2年9月4日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は8年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[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。

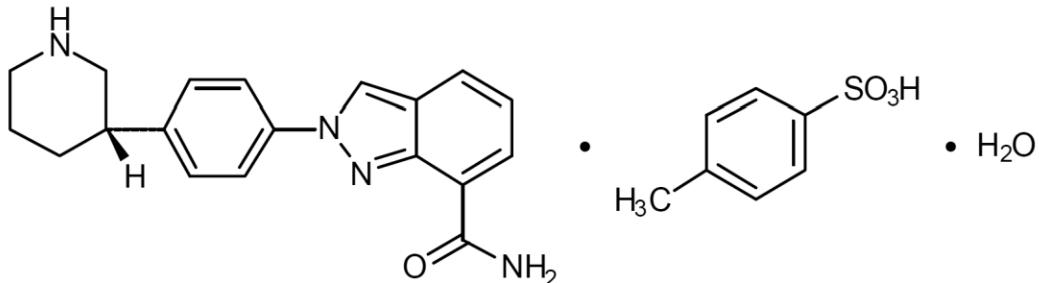
審査報告書

令和2年8月24日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販売名] ゼジューラカプセル 100 mg
[一般名] ニラパリブトシリ酸塩水和物
[申請者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和2年2月28日
[剤形・含量] 1カプセル中にニラパリブトシリ酸塩水和物 159.4 mg (ニラパリブとして 100 mg) を含有するカプセル剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式： C₁₉H₂₀N₄O·C₇H₈O₃S·H₂O

分子量： 510.61

化学名：

- (日本名) 2-{(3S)-ピペリジン-3-イル}フェニル}-2H-インダゾール-7-カルボキシアミド 一(4-メチルベンゼンスルホン酸塩)一水和物
(英名) 2-{(3S)-Piperidin-3-yl}phenyl}-2H-indazole-7-carboxamide mono(4-methylbenzenesulfonate) monohydrate

- [特記事項] なし

- [審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の①卵巣癌における初回化学療法後の維持療法及び②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有効性、並びに③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一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、骨髄抑制、高血圧、間質性肺疾患、可逆性後白質脳症症候群、二次性悪性腫瘍及び血栓塞栓症について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[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

[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。

[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。

審査報告（1）

令和2年7月14日

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

申請品目

[販売名]	ゼジューラカプセル 100 mg
[一般名]	ニラパリブトシル酸塩水和物
[申請者]	武田薬品工業株式会社
[申請年月日]	令和2年2月28日
[剤形・含量]	1カプセル中にニラパリブトシル酸塩水和物 159.4 mg (ニラパリブとして 100 mg) を含有するカプセル剤
[申請時の効能・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 相同組換え修復欠損 (HRD) 陽性の進行・再発卵巣癌
[申請時の用法・用量]	通常、成人にはニラパリブとして 1 日 1 回 200 mg を経口投与する。ただし、本剤初回投与前の体重が 77 kg 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 300 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	11
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	17
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	22
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	27
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	86
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	86

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

PARP は、DNA 修復等に関与する酵素であり、DNA の SSB 部位に結合し、NAD を基質として PAR 鎖を形成することにより、DNA 修復関連因子の集積を促進し、SSB 修復に寄与する (Trends Biochem Sci 1995; 20: 405-11)。

本薬は、米国 Merck & Co 社（現 Merck Sharp and Dohme (MSD) 社）により創製された、PARP に対する阻害作用を有する低分子化合物であり、PARP への NAD の結合を阻害することにより SSB 修復を阻害し、PARP と DNA との複合体の解離を阻害すること (Cancer Res 2012; 72: 5588-99) 等により DNA 複製の過程で DSB を生じさせる (Cancer Discov 2017; 7: 20-37 等)。正常細胞では、これらの DSB は *BRCA* 遺伝子産物 (*BRCA1* 及び *BRCA2*) 等の相同組換え修復関連因子を介した相同組換え修復により修復される (Cancer Res 2012; 72: 5588-99 等)。一方、*BRCA* 遺伝子等の相同組換え修復関連遺伝子の変異等により、相同組換え修復機能を欠損した腫瘍細胞では、本薬の投与により生じた DSB が修復されずに蓄積し、細胞死が誘導されること (J Med Chem 2015; 58: 3302-14、Nat Rev Cancer 2005; 5: 689-98 等) で腫瘍の増殖が抑制されると考えられている。

1.2 開発の経緯等

海外において、米国 TESARO 社により、進行固形癌患者を対象とした第 I 相試験 (PN001 試験) が 2008 年 9 月から実施された。

卵巣癌における初回化学療法後の維持療法に関する本薬の臨床開発として、海外において、TESARO 社により、白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法による奏効が維持されている卵巣癌患者を対象とした第 III 相試験 (PRIMA 試験) が 2016 年 8 月から実施された。

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に関する本薬の臨床開発として、海外において、TESARO 社により、白金系抗悪性腫瘍剤感受性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が維持されている再発卵巣癌患者を対象とした第 III 相試験 (NOVA 試験) が 2013 年 8 月から実施された。

相同組換え修復欠損を有する再発卵巣癌に関する本薬の臨床開発として、海外において、TESARO 社により、化学療法歴を有する再発卵巣癌患者を対象とした第 II 相試験 (QUADRA 試験) が 2015 年 4 月から実施された。

米国では、NOVA 試験を主要な臨床試験成績として、2016 年 10 月に本薬の承認申請が行われ、2017 年 3 月に「ZEJULA is indicated for the maintenance treatment of adult patients with recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer who are in a complete or partial response to platinum-based chemotherapy.」を効能・効果として承認された。その後、①QUADRA 試験及び②PRIMA 試験を主要な臨床試験成績として、それぞれ①2019 年 4 月及び②2019 年 12 月に承認申請が行われ、①2019 年 10 月に「ZEJULA is indicated for the treatment of adult patients with advanced ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer who have been treated with three or more prior chemotherapy regimens and whose cancer is associated with homologous recombination deficiency (HRD) positive status defined by either:a deleterious or suspected deleterious *BRCA* mutation, or genomic instability and who have progressed more than six months after response to the last platinum-based chemotherapy.」を効能・効果として、②2020 年 4 月に「ZEJULA is indicated for the maintenance treatment of adult patients with advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal

cancer who are in a complete or partial response to first-line platinum-based chemotherapy.」を効能・効果として承認された。

EUでは、NOVA試験を主要な臨床試験成績として、2016年10月に本薬の承認申請が行われ、2017年11月に「Zejula is indicated as monotherapy for the maintenance treatment of adult patients with platinum-sensitive relapsed high grade serous epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer who are in response (complete or partial) to platinum-based chemotherapy.」を効能・効果として承認された。その後、PRIMA試験を主要な臨床試験成績として、2020年2月に承認申請が行われ、現在審査中である。

なお、2020年5月時点において、本薬は、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に関する効能・効果にて40の国又は地域で、相同組換え修復欠損を有する再発卵巣癌に関する効能・効果にて2カ国で承認されている。また、卵巣癌における初回化学療法後の維持療法に関する効能・効果にて米国のみで承認されている。

本邦においては、申請者により、進行固形癌患者を対象とした第I相試験（1001試験）が2018年4月から実施された。また、白金系抗悪性腫瘍剤感受性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が維持されている再発卵巣癌患者を対象とした第II相試験（2001試験）及び化学療法歴を有する再発卵巣癌患者を対象とした第II相試験（2002試験）が2018年12月から実施された。

今般、PRIMA試験、NOVA試験、QUADRA試験、2001試験及び2002試験を主要な試験成績として、本薬の申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は白色～淡褐色の粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、融点/熱分析、解離定数及び分配係数について検討されている。原薬には、一水和物、[REDACTED]及び非晶質が存在するが、実生産においては一水和物が生成されること及び安定性試験において一水和物は変化しないことが確認されている。

原薬の化学構造は、元素分析、質量スペクトル、紫外可視吸収スペクトル、IR、NMR（¹H-、¹³C-及び¹⁵N-NMR）及び単結晶X線構造解析により確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は、[REDACTED]及び[REDACTED]を出発物質として合成される。

QbDの手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表1）。

- CQAの特定。
- 品質リスクアセスメント及び実験計画法に基づくCPPの特定及び製造工程パラメータの許容範囲の検討。

表 1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
[REDACTED]	[REDACTED], [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED], [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED], [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED], [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED], [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED], [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

重要工程は、[REDACTED]の還元及び[REDACTED]の脱保護を行う工程、[REDACTED]からのアミド化による[REDACTED]の合成及び[REDACTED]の造塩により粗原薬を得る工程、[REDACTED]の精製により[REDACTED]を得る工程、並びに[REDACTED]の[REDACTED]工程とされ、包装・表示・試験工程以外のすべての工程において工程管理項目及び工程管理値が設定されている。また、重要中間体として、[REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED]が管理されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR 及び LC）、純度試験（類縁物質（LC）、R-エナンチオマー（LC）、残留溶媒（GC）及び元素不純物（誘導結合プラズマ質量分析法））、水分、強熱残分、粒子径、結晶形及び定量法（LC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬の主な安定性試験は表 2 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 2 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール： 3 ロット	25°C	60%RH	低密度ポリエチレン袋（二重） + 高密度ポリエチレンドラム	48 カ月
加速試験	パイロットスケール： 3 ロット	40°C	75%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、二重の低密度ポリエチレン袋及び高密度ポリエチレンドラムに入れて室温保存するとき、48 カ月と設定された。なお、長期保存試験は、[REDACTED]カ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 カプセル中に原薬 159.4 mg（ニラパリブとして 100 mg）を含有する即放性の硬カプセル剤である。製剤には、乳糖水和物及びステアリン酸マグネシウムが添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、[]、[]混合、[]混合、カプセル充てん、[]、一次包装及び二次包装・表示からなる工程により製造される。

重要工程は、[]、[]及び[]とされ、[]、[]及び[]において工程管理が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR 及び LC）、純度試験（分解生成物（LC）及び元素不純物（誘導結合プラズマ質量分析法））、水分、製剤均一性（含量均一性試験（LC））、溶出性（LC）及び定量法（LC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤の主な安定性試験は表 3 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

表 3 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール：	5°C	—	PTP []	18 カ月
加速試験	3 ロット	25°C	60%RH	[] 及びアルミニウム箔)	6 カ月

—：調整せず

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、PTP ([] 及びアルミニウム箔) に包装し、遮光下において 2~8°C で保存するとき、24 カ月と設定された。なお、長期保存試験は、[] カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本項では、本薬及び本薬の代謝物の投与量及び濃度は、遊離塩基換算量で記載する。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 PARP に対する阻害作用

3.1.1.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1-1、4.2.1.1-2、4.2.1.1-3、4.2.1.1-4)

ヒト PARP-1、2、3、4 及び 5a (組換えタンパク) に対する本薬の阻害作用が、³H 標識した NAD の取り込み量を指標に検討された。その結果、ヒト PARP-1、2、3、4 及び 5a に対する本薬の IC₅₀ 値は、表 4 のとおりであった。

表4 各種ヒトPARPに対する本薬の阻害作用

	n	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
PARP-1	9	3.76±1.6
PARP-2	5	2.15±0.70
PARP-3	7	1,250±34.0
PARP-4	5	334±101
PARP-5a	6	567±381

平均値±標準偏差

13種類のヒトPARP（組換えタンパク）に対する本薬の阻害作用が、ビオチン化した酸化型NADの取込み量を指標に検討された。その結果、ヒトPARP-1、2、3、5a、5b及び10に対する本薬のIC₅₀値は、表5のとおりであった。なお、ヒトPARP-6、7、8、11、12、14及び15に対する本薬のIC₅₀値は算出できなかった。

表5 各種ヒトPARPに対する本薬の阻害作用

	IC ₅₀ 値 (nmol/L)		IC ₅₀ 値 (nmol/L)
PARP-1	2.8	PARP-5a	1,400
PARP-2	0.6	PARP-5b	1,400
PARP-3	5,200	PARP-10	2,100

n=1

ヒトPARP-1及び2（組換えタンパク）に対する本薬及びM1（本薬の代謝物、4.3.1参照）の阻害作用が、ビオチン化した酸化型NADの取込み量を指標に検討された。その結果、ヒトPARP-1及び2に対する本薬のIC₅₀値（n=1）は、それぞれ1.1及び0.4 nmol/Lであった。なお、ヒトPARP-1及び2に対するM1のIC₅₀値は算出できなかった。

ヒト子宮頸癌由来HeLa細胞株を用いて、PAR鎖形成に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、本薬のIC₅₀値（n=18、平均値±標準偏差）は、4±2.6 nmol/Lであった。

3.1.1.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1-13)

*BRCA1*遺伝子変異陽性のヒト乳癌由来MDA-MB-436細胞株を皮下移植したヌードマウス（5例/群）を用いて、腫瘍組織におけるPARP-1及び2に対する本薬¹⁾の阻害作用が、³H標識したNADの取込み量を指標に検討された。その結果、本薬0²⁾、50及び100 mg/kg群において、投与4時間後のNAD取込み活性³⁾（平均値±標準誤差）は、それぞれ105.0±14、5.80±2及び5.50±3%であった。

3.1.2 悪性腫瘍由来細胞株に対する腫瘍増殖抑制作用

3.1.2.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1-6)

*BRCA*遺伝子をshRNAでノックダウンすることにより、*BRCA*遺伝子の発現量を減少させたHeLa細胞株及びヒトNSCLC由来A549細胞株に対する本薬の腫瘍増殖抑制作用が、生細胞由来の還元酵素活性を指標に検討された。その結果、本薬のIC₅₀値は表6のとおりであった。

1) ニラパリブ塩酸塩が用いられたが、投与量の表記（遊離塩基換算量か塩酸塩換算量か）については不明。

2) 溶媒として水を用いたものの、滅菌水、精製水等の詳細については不明。

3) NAD取込み活性= { (本薬群における腫瘍内のPAR鎖に対するNADの取込み量) / (溶媒群における腫瘍内のPAR鎖に対するNADの取込み量) } × 100

表6 各種細胞株に対する本薬の腫瘍増殖抑制作用

細胞株	BRCA 遺伝子	n	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
HeLa	野生型	52	852±262
	BRCA1 遺伝子ノックダウン	52	34±17
A549	野生型	3	1,760±670
	BRCA2 遺伝子ノックダウン	3	11±5

平均値±標準偏差

BRCA 遺伝子変異陽性のヒト悪性腫瘍由来細胞株に対する本薬の腫瘍増殖抑制作用が、生細胞由来の還元酵素活性を指標に検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値は表 7 のとおりであった。

表7 各種細胞株に対する本薬の腫瘍増殖抑制作用

細胞株	由来	BRCA 遺伝子変異	n	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
MDA-MB-436	乳癌	BRCA1	6	18±3
SUM149PT			9	24±7
SUM1315MO2			3	20±6
CAPAN-1	膀胱癌	BRCA2	6	73±22

平均値±標準偏差

3.1.2.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1-10)

27 例の卵巣癌患者由来腫瘍組織片をそれぞれ同所移植した SCID マウス (1~6 例/群) を用いて、本薬⁴⁾ の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍径が 0.5~1 cm となった時点を第 0 日目とし、第 1 日目 (投与開始日) から本薬⁴⁾ 60 mg/kg が QD で最長 28 日間経口投与され、腫瘍断面積が測定された。また、各腫瘍組織片について、Myriad Genetic Laboratories 社の「Myriad myChoice HRD CDx」を用い、LOH、TAI⁵⁾ 及び LST⁶⁾ を指標とした GIS、並びに BRCA 遺伝子変異の有無に基づき、相同組換え修復機能が評価された。その結果は表 8 のとおりであった。

⁴⁾ 用いられた塩の種類及び投与量の表記（遊離塩基換算量か塩換算量か）については不明。

⁵⁾ テロメア領域を含む染色体末端領域における対立遺伝子に不均衡が認められること (Cancer Discov 2012; 2: 366-75)。

⁶⁾ 染色体上において、転座等により対立遺伝子と配列等が異なる 1×10⁷ 塩基以上の領域が認められること (Cancer Res 2012; 72: 5454-6)。

表 8 卵巣癌患者由来腫瘍組織片を同所移植した SCID マウスにおける本薬の腫瘍増殖抑制作用

腫瘍組織片	BRCA 遺伝子変異	GIS ^{*1}	HRD ^{*2}	n	腫瘍断面積比 ^{*3}	腫瘍反応 ^{*4}
PH054	BRCA1	70	陽性	6	0.08±0.157	PR
PH039	—	67		5	0.14±0.117	
PH088	BRCA1	51		5	0.17±0.249	
PH242	—	51		1	0.24	
PH013	—	79		2	0.353、0.369	
PH077	BRCA2	65		5	0.41±0.392	
PH056	—	84		1	0.617	
PH038	—	76		4	1.11±0.598	SD
PH095	BRCA2	79		5	2.05±0.213	PD
PH063	—	51		3	2.14±0.293	
PH233	—	64		1	2.92	
PH061	—	49		3	3.43±2.24	
PH134	—	72		2	3.41、4.57	
PH249	—	62		1	4.59	
PH231	—	86		2	4.51、6.82	
PH291	—	53		2	8.90、12.31	
PH331	—	28		5	1.35±0.431	
PH235	—	29		3	1.42±0.334	
PH048	—	17		4	1.42±1.09	
PH044	—	38		1	2.50	
PH087	—	16		5	1.45±0.580	
PH080	—	33		2	1.27、1.78	
PH098	—	0		4	2.33±1.06	
PH026	—	22		4	2.71±0.906	
PH045	—	13		2	1.93、5.03	
PH247	—	34		3	5.31±1.24	
PH081	—	17		1	7.38	

平均値±標準偏差、n=1 又は 2 の場合は個別値、— : 該当なし、*1: Myriad Genetic Laboratories 社の「Myriad myChoice HRD CDx」（7.R.5.3 参照）を用いて、LOH、TAI 及び LST の各スコアを算出し、平均化したスコア、*2 : Myriad Genetic Laboratories 社の「Myriad myChoice HRD CDx」（7.R.5.3 参照）による腫瘍組織を用いた検査にて、tBRCA 遺伝子変異陽性、又は GIS が 42 以上の場合に、HRD 陽性と定義された、*3 : 腫瘍断面積比 = (測定終了日の腫瘍断面積) / (第 0 日目の腫瘍断面積)、*4 : 腫瘍断面積比が①0.7 未満、②0.7~1.2 及び③1.2 を超える場合について、それぞれ①PR、②SD 及び③PD と定義された

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 各種受容体、イオンチャネル、酵素及びトランスポーターに及ぼす影響 (CTD 4.2.1.2-1)

168 種類の受容体、イオンチャネル、酵素及びトランスポーターに対する本薬の阻害作用が、放射性標識したリガンド等を用いて検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値が 5 μmol/L 未満であったトランスポーター等は、表 9 のとおりであった。

表 9 各種受容体等に対する本薬の阻害作用

	IC ₅₀ 値 (μmol/L)
ドパミントランスポーター	0.051
ノルエピネフリントランスポーター	0.239
セロトニントランスポーター	0.363
MAO-B	0.751
5-HT ₄	0.976
L型カルシウムチャネル (ベンゾジアゼピン結合部位)	3.22

n=1

上記の結果について、当該トランスポーター等に対する本薬の IC₅₀ 値は、ヒトの臨床推奨用量における本薬の C_{max} (3.7 μmol/L)⁷⁾ より低いこと、及び臨床試験（7.3 参照）において精神神経系の有害事象（不眠症、不安等）が認められていることを踏まえ、当該有害事象について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起を行う予定である、と申請者は説明している。

3.3 安全性薬理試験

3.3.1 中枢神経系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-5)

ラット（16 例/群）に本薬 5、10 及び 30 mg/kg が単回経口投与され、機能観察総合評価法により、中枢神経系に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

3.3.2 心血管系に及ぼす影響

3.3.2.1 hERG カリウム電流に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-1)

hERG を導入したヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、hERG カリウム電流に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬 3、10、30 及び 100 μmol/L による hERG カリウム電流の阻害率は、それぞれ 11.0±0.5、37.9±0.8、69.3±0.8 及び 91.4±0.9%（平均値±標準誤差、n=3）であり、いずれの濃度においても対照（0.3%DMSO 含有 HEPES 緩衝生理食塩水）群と比較して、統計学的に有意な阻害作用が認められた（p<0.05、Dunnet の多重比較検定）。また、IC₅₀ 値は 15.2 μmol/L であった。

3.3.2.2 心拍数、血圧及び心電図に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-3)

イヌ（8 例）に本薬 3、6 及び 15 mg/kg が 1 週間間隔で順次単回経口投与され、血圧（収縮期血圧、拡張期血圧及び平均血圧）、心拍数及び心電図（PR 間隔、QRS 幅、QT 間隔及び QTc 間隔）に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬 15 mg/kg 投与により、血圧（収縮期血圧、拡張期血圧及び平均血圧）の上昇が認められた。

上記の所見に関しては臨床試験（7.R.2.3 参照）においても高血圧が認められていることから、高血圧について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起を行う予定である、と申請者は説明している。

3.3.3 呼吸系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-4)

ラット（6 例/群）に本薬 10、50 及び 100 mg/kg が単回経口投与され、呼吸数、一回換気量及び分時換気量に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の非臨床薬理に関する申請者の説明について、以下の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

3.R.1 本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、本薬の作用機序及び卵巣癌に対する有効性について、以下のように説明している。

⁷⁾ 日本人の進行固形癌患者を対象とした 1001 試験において、本薬 300 mg を QD で経口投与した際の、第 21 日目における C_{max}。

PARP は、DNA 修復等に関与する酵素であり、DNA の SSB 部位に結合し、NAD を基質として PAR 鎮を形成することにより、DNA 修復関連因子の集積を促進し、SSB 修復に寄与する (Trends Biochem Sci 1995; 20: 405-11)。

本薬は、PARP に対する阻害作用を有する低分子化合物であり、PARP への NAD の結合を阻害すること (3.1.1 参照) により SSB 修復を阻害し、PARP と DNA との複合体の解離を阻害すること (Cancer Res 2012; 72: 5588-99) 等により DNA 複製の過程で DSB を生じさせる (Cancer Discov 2017; 7: 20-37 等)。正常細胞では、これらの DSB は *BRCA* 遺伝子産物 (*BRCA1* 及び *BRCA2*) 等の相同組換え修復関連因子を介した相同組換え修復により修復される (Cancer Res 2012; 72: 5588-99 等)。一方、*BRCA* 遺伝子等の相同組換え修復関連遺伝子の変異等により、相同組換え修復機能を欠損した腫瘍細胞では、本薬の投与により生じた DSB が修復されずに蓄積し、細胞死が誘導されること (J Med Chem 2015; 58: 3302-14、Nat Rev Cancer 2005; 5: 689-98 等) で腫瘍の増殖が抑制されると考えられている。

腫瘍細胞における相同組換え修復機能の欠損を反映する可能性のある指標として、白金系抗悪性腫瘍剤感受性、ゲノム不安定性に関連する指標等が考えられる (Nat Rev Cancer 2016; 16: 110-20 等)。白金系抗悪性腫瘍剤は、DNA 鎮内に架橋構造を形成し、DNA 複製の過程で DSB を生じさせるが、白金系抗悪性腫瘍剤に対し感受性を示す腫瘍細胞では、DSB を修復する機能が低下していることが示唆されていること (Cancer Discov 2017; 7: 20-37 等) から、白金系抗悪性腫瘍剤に対する感受性は相同組換え修復機能の欠損を反映していると考えられる。また、本薬の臨床試験で用いられた Myriad Genetic Laboratories 社の「Myriad myChoice HRD CDx」は、LOH、TAI 及び LST に基づく、ゲノム不安定性を評価する検査システムであり、相同組換え修復関連遺伝子の変異等により相同組換え修復機能に欠損を有する腫瘍細胞では、LOH、TAI 及び LST が生じること (Br J Cancer 2012; 107: 1776-82、Cancer Discov 2012; 2: 366-75 等)、GIS を構成する LOH、TAI 及び LST に基づくスコアと *BRCA1* 及び *BRCA2* の機能欠損が相關すること (Breast Cancer Res 2014; 16: 475) 等が報告されている。

上記の本薬の作用機序に加えて、下記の点等を考慮すると、相同組換え修復機能を欠損した卵巣癌に対する本薬の有効性は期待できると考えられる。

- *BRCA* 遺伝子変異陽性の卵巣癌患者由来腫瘍組織片を皮下移植した SCID マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用が認められたこと (3.1.2.2 参照)。
- GIS に基づき、HRD 陽性と判定された一部の卵巣癌患者由来腫瘍組織片を皮下移植した SCID マウスにおいて腫瘍増殖抑制作用が認められたこと (3.1.2.2 参照)。

また、申請者は、本薬と既承認の PARP 阻害剤であるオラパリブとの薬理学的特性の差異について、以下のように説明している。

- 本薬は、オラパリブと比較して、PARP と DNA との複合体の解離を阻害する活性が高い旨が報告されていること (Cancer Res 2012; 72: 5588-99)。
- 本薬は、オラパリブと比較して、膜透過性が高いこと等により、血中に対する腫瘍組織中の薬物濃度比が高い旨が報告されていること (Oncotarget 2018; 9: 37080-96)。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、LOH、TAI 及び LST に基づくスコアにより算出された GIS と本薬の腫瘍増殖抑制作用との関連等については現時点で不明な点が残されていると考える。当該情報及びオラパリブとの差異を含めた本薬の薬理学的特性に関する知見については、臨床使用時におい

て、有効性の予測や適切な患者選択といった観点で有益な情報となる可能性があることから、今後も引き続き検討を行い、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本項では、本薬の投与量及び濃度は遊離塩基換算量で記載する。

動物における本薬のPKは、ラット、イヌ等において検討された。また、本薬の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討は、ヒト又は動物由来の生体試料を用いて行われた。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

雄性イヌに本薬1 mg/kgを単回静脈内投与、又は本薬3 mg/kgを単回経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（表10）。なお、静脈内投与と経口投与との間の休薬期間は6日間とされた。本薬3 mg/kgを経口投与した際のBAは57%であった。申請者は、イヌの血液量（90 mL/kg）（Pharm Res 1993; 10: 1093-5）と比較して本薬のVd_{ss}は大きいことから、本薬の組織移行性は高いと考える旨を説明している。

表10 本薬のPKパラメータ（雄性イヌ、単回静脈内又は経口投与）

投与量（投与経路）	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} [*] (h)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/min/kg)	Vd _{ss} (L/kg)
1 mg/kg（静脈内）	3	513±73	0.033 (0.033, 0.033)	559±133	6.1±1.9	31±7.2	12.3±0.58
3 mg/kg（経口）	3	187±50	0.5 (0.5, 0.5)	946±155	—	—	—

平均値±標準偏差、*：中央値（範囲）、—：算出せず

4.1.2 反復投与

雌雄イヌに本薬1.5、4.5及び12 mg/kgをQDで90日間反復経口投与し、血漿中本薬濃度等が検討された（表11）。検討された用量範囲において、本薬のC_{max}及びAUC_{24h}は概ね用量に比例して増加した。反復投与による本薬のC_{max}及びAUC_{24h}への明確な影響は認められなかった。本薬のC_{max}及びAUC_{24h}に明確な性差は認められなかった。

表11 本薬のPKパラメータ（雌雄イヌ、90日間反復経口投与）

投与日 (日)	投与量 (mg/kg)	n	C _{max} (ng/mL)		t _{max} [*] (h)		AUC _{24h} (ng·h/mL)	
			雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	1.5	4	31.5±6.9	38.3±7.3	2 (2, 4)	2 (2, 2)	234±45	274±46
	4.5	4	101±31	137±25	2 (1, 4)	2 (1, 2)	721±84	918±184
	12	6	378±66	361±44	2 (2, 4)	2 (1, 4)	2,690±300	2,580±310
90	1.5	4	33.3±8.9	34.3±11.4	2 (2, 2)	2 (2, 2)	261±18	285±90
	4.5	4	111±25	94.2±11.5	2 (2, 2)	2 (2, 4)	855±92	857±166
	12	6	276±82	246±68	3 (2, 4)	2 (2, 4)	2,410±460	2,180±250

平均値±標準偏差、*：中央値（範囲）

4.1.3 *in vitro*における膜透過性

ヒト結腸癌由来Caco-2細胞株を用いて、本薬の膜透過性が検討された。その結果、本薬37.5 μmol/LのP_{app A→B}は11.6×10⁻⁶ cm/秒であった。申請者は、当該結果及び高膜透過性のミノキシジル10 μmol/LのP_{app A→B}は4.52×10⁻⁶ cm/秒であったことを考慮すると、本薬の膜透過性は高いと考える旨を説明している。

4.2 分布

4.2.1 組織分布

申請者は、以下の検討結果から、本薬は脳及び脳脊髄液に分布すると考える旨を説明している。

- 雄性ラットに本薬 10 及び 30 mg/kg を単回経口投与し、脳及び血漿中本薬濃度が検討された。その結果、血漿中本薬に対する脳中本薬の AUC_{24h} の比は、10 及び 30 mg/kg 投与時でそれぞれ 0.85 及び 0.88 であった。
- 雄性サルに本薬 10 mg/kg を単回経口投与し、脳脊髄液及び血漿中本薬濃度が検討された。その結果、血漿中本薬に対する脳脊髄液中本薬の AUC_{inf} の比は 0.19 であった。

4.2.2 血漿タンパク結合

ラット、イヌ、サル及びヒトの血漿と本薬 (1~50 μmol/L) を 37°C で 20 時間インキュベートし、平衡透析法を用いて本薬の血漿タンパク結合が検討された。その結果、ラット、イヌ、サル及びヒトにおける本薬の血漿タンパク非結合分率は、それぞれ 15.7~16.2、27.5~28.4、16.7~17.7 及び 16.0~17.6% であった。

ヒト血清アルブミン (600 μmol/L) 及びヒト α1-酸性糖タンパク (25 μmol/L) と本薬 (1 及び 10 μmol/L) を 37°C で 6 時間インキュベートし、平衡透析法を用いて本薬のヒト血清アルブミン及びヒト α1-酸性糖タンパクへの結合が検討された。その結果、ヒト血清アルブミン及びヒト α1-酸性糖タンパクに対する本薬の非結合形分率は、それぞれ 42.8~43.5 及び 79.6~84.8% であった。以上より、申請者は、ヒト血漿中において、本薬は主に血清アルブミンに結合することが示唆された旨を説明している。

4.2.3 血球移行性

ラット、イヌ及びヒトの血液と本薬 (1 及び 10 μmol/L) を 37°C で 30 分間インキュベートし、本薬の血球移行性が検討された。その結果、ラット、イヌ及びヒトにおける本薬の血液/血漿中濃度比は、それぞれ 1.1~1.2、1.4~1.8 及び 1.7 であった。以上より、申請者は、本薬は血球に分布することが示唆された旨を説明している。

4.2.4 胎盤通過性及び胎児移行性

本薬の胎盤通過性及び胎児移行性については検討されていない。申請者は、本薬の物理化学的性質（ヒト血漿タンパク非結合形分率（4.2.2 参照）、分子量（遊離塩基）：320 等）を考慮すると、本薬は胎盤を通過し、胎児に移行する可能性がある旨を説明している（5.R.1 参照）。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro*

ラット、イヌ及びヒトの肝ミクロソームと ¹⁴C 標識体 (10 μmol/L) を、NADPH 存在下において 37°C で 2 時間インキュベートし、本薬の代謝物が検討された。その結果、ラット、イヌ及びヒトのいずれにおいても M1 (カルボン酸体) 及び M2 (酸化体) が検出された。ラット及びヒトにおいては M3 及び M8 (いずれも酸化体) も検出された。

ラット、イヌ及びヒトの肝細胞と ¹⁴C 標識体 (10 μmol/L) を 37°C で 2 時間インキュベートし、本薬の代謝物が検討された。その結果、ラット、イヌ及びヒトのいずれにおいても M1、M2 及び M10 (M1 のグルクロン酸抱合体) が検出された。ラット及びヒトにおいては M8 も検出された。

申請者は、以下の検討結果等から、本薬の代謝には主に CES が関与し、一部 CYP3A 及び 1A2 が関与すると考える旨を説明している。

- ヒト肝ミクロソームと本薬 ($10 \mu\text{mol/L}$) を、CES 阻害剤（フッ化フェニルメチルスルホニル及びビス（4-ニトロフェニル）ホスフェート）、パラオキソナーゼ阻害剤（エチレンジアミン四酢酸及び 5,5'-ジチオビス-（2-ニトロ安息香酸））及びブチルコリンエステラーゼ阻害剤（エゼリン）存在下において 37°C で 1 時間インキュベートした。その結果、M1 の生成は、CES 阻害剤存在下で 98% 以上阻害された一方、パラオキソナーゼ阻害剤及びブチルコリンエステラーゼ阻害剤存在下では明確な阻害は認められなかった。
- ヒト肝ミクロソームと本薬 ($25 \mu\text{mol/L}$) を、CYP 分子種（1A、2C、2D6 及び 3A）に対するモノクローナル抗体及び NADPH 存在下において 37°C で 1 時間インキュベートした。その結果、M2 の生成は、CYP1A、2D6 及び 3A に対するモノクローナル抗体存在下で、それぞれ 55、27 及び 13% 阻害された一方、CYP2C に対するモノクローナル抗体存在下では明確な阻害は認められなかった。また、M3 の生成は、CYP1A 及び 3A に対するモノクローナル抗体存在下で、それぞれ 27 及び 46% 阻害された一方、CYP2C 及び 2D6 に対するモノクローナル抗体存在下では明確な阻害は認められなかった。

4.3.2 *in vivo*

胆管カニューレ挿入施術後の雄性ラットに ^{14}C 標識体 3 mg/kg を単回静脈内投与し、血漿、尿、糞及び胆汁中代謝物が検討された。その結果、投与 10 時間後までの血漿中には、未変化体、M1 及び M10 が検出された。また、投与 24 時間後までの尿及び糞中には、主に未変化体が検出され（投与放射能に対する割合は、それぞれ 19.3 及び 21.8%）、投与 10 時間後までの胆汁中には、主に未変化体、M4（酸化体）及び M11（メルカプツール酸抱合体）並びに M5（酸化体）が検出された（投与放射能に対する割合は、それぞれ 3.8、3.3⁸⁾ 及び 3.1%）。

胆管カニューレ挿入施術後の雄性イヌに ^{14}C 標識体 2 mg/kg を単回静脈内投与し、血漿、尿、糞及び胆汁中代謝物が検討された。その結果、投与 10 時間後までの血漿中には、未変化体、M1 及び M10 が検出された。また、投与 24 時間後までの尿中及び投与 48 時間後までの糞中には、主に M1 が検出され（投与放射能に対する割合は、それぞれ 46.9 及び 4.4%）、投与 24 時間後までの胆汁中には、主に M20（酸化体）が検出された（投与放射能に対する割合は 4.0%）。

4.4 排泄

4.4.1 尿、糞及び胆汁中排泄

申請者は、以下の検討結果から、本薬及び本薬の代謝物は、ラットでは主に尿、糞及び胆汁中に同程度排泄され、イヌでは主に尿中に排泄されると考える旨を説明している。

- 胆管カニューレ挿入施術後の雄性ラットに ^{14}C 標識体 3 mg/kg を単回静脈内投与した際の、投与 120 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率（投与放射能に対する割合）はそれぞれ 25.6 及び 29.8% であり、投与 48 時間後までの放射能の胆汁中排泄率は 23.6% であった。
- 胆管カニューレ挿入施術後の雄性イヌに ^{14}C 標識体 2 mg/kg を単回静脈内投与した際の、投与 120

⁸⁾ M4 及び M11 は共溶出したため、投与放射能に対する割合は M4 及び M11 の合計を記載した。

時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率（投与放射能に対する割合）はそれぞれ 53.4 及び 8.5%であり、投与 72 時間後までの放射能の胆汁中排泄率は 18.1%であった。

4.4.2 乳汁中排泄

本薬の乳汁中排泄については検討されていない。申請者は、本薬の物理化学的性質（ヒト血漿タンパク非結合形分率（4.2.2 参照）、分子量（遊離塩基）：320 等）を考慮すると、本薬は乳汁中に排泄される可能性があることから、添付文書等を用いて授乳婦に対する注意喚起を適切に行う旨を説明している。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 酵素阻害

申請者は、以下の検討結果に加え、本薬 300 mg を反復経口投与した際の定常状態における本薬及び M1 の C_{max} （それぞれ 3.7 及び 4.0 $\mu\text{mol/L}^9$ ）等を考慮すると、臨床使用時において、本薬及び M1 による CYP 分子種（1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A）の阻害を介した薬物動態学的相互作用が発現する可能性はあると考える旨を説明している。

- ヒト肝ミクロソームと本薬（0.05～100 $\mu\text{mol/L}$ ）及び M1（0.1～10 $\mu\text{mol/L}$ ）を CYP 分子種（1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A）の基質¹⁰⁾及び NADPH 存在下でインキュベートし、各 CYP 分子種に対する本薬及び M1 の阻害作用が検討された。その結果、本薬及び M1 はいずれの CYP 分子種の基質の代謝に対しても明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト肝ミクロソームと本薬（10 及び 50 $\mu\text{mol/L}$ ）を NADPH 存在下でプレインキュベートした後に、CYP3A の基質（テストステロン）とインキュベートし、CYP3A に対する本薬の時間依存的阻害作用が検討された。その結果、本薬は CYP3A の基質の代謝に対して明確な時間依存的阻害作用を示さなかった。
- 遺伝子組換え UGT 分子種（1A1、1A4、1A9 及び 2B7）と本薬（0.33～400 $\mu\text{mol/L}$ ）を各 UGT 分子種の基質¹¹⁾及び UDPGA 存在下でインキュベートし、各 UGT 分子種に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、本薬はいずれの UGT 分子種の基質の代謝に対しても明確な阻害作用を示さなかった。

4.5.2 酵素誘導

申請者は、以下の検討結果に加え、本薬 300 mg を反復経口投与した際の定常状態における本薬及び M1 の C_{max} （それぞれ 3.7 及び 4.0 $\mu\text{mol/L}^9$ ）等を考慮すると、臨床使用時において、本薬及び M1 による CYP1A2 及び 3A の誘導を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

- ヒト肝細胞を本薬（0.1～20 $\mu\text{mol/L}$ ）存在下で 48 時間インキュベートし、CYP 分子種（1A2 及び 3A）

⁹⁾ 日本人の進行固形癌患者を対象とした 1001 試験において、本薬 300 mg を QD で経口投与した際の、第 21 日目における C_{max} 。

¹⁰⁾ 本薬の阻害作用の検討では、CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A の基質としてそれぞれフェナセチン、プロピオノン、パクリタキセル、ジクロフェナク、S-メフェニトイント、デキストロメトルファン及びテストステロンが用いられた。また、M1 の阻害作用の検討では、CYP1A2、2B6、2C9、2C19 及び 2D6 の基質として本薬の阻害作用の検討と同一の薬剤が用いられ、CYP2C8 の基質としてアモジアキン、CYP3A の基質としてテストステロン及びミダゾラムが用いられた。

¹¹⁾ UGT1A1、1A4、1A9 及び 2B7 の基質としてそれぞれ β-エストラジオール、トリフルオペラジン、プロポフォール及びジドブジンが用いられた。

の mRNA 発現量及び酵素活性が検討された。その結果、CYP1A2 の mRNA 発現量は本薬の濃度依存的に増加し、本薬は陽性対照（オメプラゾール、50 μmol/L）の最大約 13%の誘導作用を示した。また、CYP1A2 の酵素活性に対して、本薬は陽性対照（オメプラゾール、50 μmol/L）の最大約 26% の誘導作用を示した。一方、本薬は CYP3A4 の mRNA 発現量及び CYP3A の酵素活性に対して明確な誘導作用を示さなかった。

- ヒト肝細胞を本薬（100～400 μmol/L）存在下で 24 時間インキュベートし、CYP3A の酵素活性が検討された。その結果、本薬は CYP3A の酵素活性に対して明確な誘導作用を示さなかった。
- ヒト肝細胞を M1（0.1～10 μmol/L）存在下で 24 時間インキュベートし、CYP 分子種（1A2 及び 3A）の酵素活性が検討された。その結果、M1 は CYP1A2 及び 3A の酵素活性に対して明確な誘導作用を示さなかった。

4.5.3 トランスポーター

申請者は、本薬及び M1 によるトランスポーターを介した薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

下記の検討結果から、本薬は OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1、MATE2-K、MRP2 及び BSEP の基質ではなく、P-gp 及び BCRP の基質であることが示された。また、M1 は OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、MRP2 及び BSEP の基質ではなく、MATE1 及び MATE2-K の基質であることが示された。しかしながら、ヒトにおける本薬の絶対的 BA（6.1.2.1 参照）等を考慮すると、臨床使用時において本薬と P-gp 及び BCRP 阻害剤を併用投与した際に、薬物動態学的相互作用が問題となる可能性は低いと考える。また、M1 の薬理活性は本薬と比較して極めて低いこと（3.1.1.1 参照）等から、臨床使用時において本薬と MATE1 及び MATE2-K 阻害剤を併用投与した際に、薬物動態学的相互作用が問題となる可能性は低いと考える。

- ヒト P-gp 又は BCRP を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK 細胞株を用いて、P-gp 又は BCRP を介した本薬¹²⁾（0.4～40 μmol/L）の輸送が検討された。その結果、P-gp 非発現細胞株に対する P-gp 発現細胞株における本薬の efflux ratio の比は 26.8～131 であり、P-gp 阻害剤（valsopodar、1 μmol/L）存在下において本薬（4 μmol/L）の輸送は 99.7% 阻害された。また、BCRP 非発現細胞株に対する BCRP 発現細胞株における本薬の efflux ratio の比は 3.72～12.1 であり、BCRP 阻害剤（Ko143、0.5 μmol/L）存在下において本薬（4 μmol/L）の輸送は 50.7% 阻害された。
- ヒト OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1 又は MATE2-K を発現させたヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、各トランスポーターを介した本薬及び M1（いずれも 0.4～40 μmol/L¹³⁾）の輸送が検討された。その結果、いずれのトランスポーターについても、トランスポーター非発現細胞株に対するトランスポーター発現細胞株における本薬の取り込み速度の比は 2 未満であった。また、MATE1 又は MATE2-K 非発現細胞株に対する MATE1 又は MATE2-K 発現細胞株における M1 の取り込み速度の比はそれぞれ 7.28 及び 2.23 であり、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1 又は OCT2 非発現細胞株に対する OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1 又は OCT2 発現細胞株における M1 の取り込み速度の比は 2 未満であった。
- ヒト MRP2 を発現させた膜小胞を用いて、MRP2 を介した本薬及び M1（いずれも 0.068～6.8 μmol/L）の輸送が検討された。その結果、ATP 存在下における、MRP2 非発現膜小胞に対する MRP2 発現膜

¹²⁾ M1 も検討されたが、透過性が低く、P-gp 及び BCRP の基質性は評価できなかった。

¹³⁾ MATE1 及び MATE2-K の検討は、本薬 0.068～6.8 μmol/L 及び M1 0.68 μmol/L で行われた。

小胞における本薬及びM1の取込み速度の比は、いずれも2未満であった。

- ヒトBSEPを発現させた昆虫卵巢由来Sf9細胞株から調製した膜小胞を用いて、BSEPを介した本薬及びM1（いずれも0.4～40μmol/L）の輸送が検討された。その結果、ATP存在下における、BSEP非発現膜小胞に対するBSEP発現膜小胞における本薬及びM1の取込み速度の比は、いずれも2未満であった。

また、本薬300mgを投与した際の①本薬及びM1のC_{max}（それぞれ3.7及び4.0μmol/L⁹⁾）並びに②消化管における本薬濃度の推定値（3,750μmol/L）に加えて、下記の検討結果等を考慮すると、臨床使用時において、本薬によるOATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MRP2及びBSEPの阻害、並びにM1によるP-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1、MATE2-K、MRP2及びBSEPの阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。一方、本薬によるP-gp、BCRP、OCT1、MATE1及びMATE2-Kの阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性はあると考える。

- ヒトP-gp又はBCRPを発現させたMDCK細胞株を用いて、P-gp又はBCRPを介した各トランスポーターの基質¹⁴⁾の輸送に対する本薬（1.65～400μmol/L）及びM1（375μmol/L）の阻害作用が検討された。その結果、本薬はP-gp及びBCRPの基質の輸送を阻害し、IC₅₀値はそれぞれ161及び5.80μmol/Lであった。一方、M1はP-gp及びBCRPの基質の輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒトOATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1又はMATE2-Kを発現させたHEK293細胞株を用いて、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1又はMATE2-Kを介した各トランスポーターの基質¹⁵⁾の輸送に対する本薬及びM1（いずれも263μmol/L¹⁶⁾）の阻害作用が検討された。その結果、本薬はOCT1、MATE1及びMATE2-Kの基質の輸送を阻害し、IC₅₀値はそれぞれ34.1、0.179μmol/L及び0.140μmol/L未満であった。一方、本薬はOATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3及びOCT2の基質の輸送に対して明確な阻害作用を示さず、M1はOATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1及びMATE2-Kの基質の輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒトMRP2を発現させた膜小胞を用いて、MRP2を介した5(6)-carboxy-2'7'-dichlorofluorescein（5μmol/L）の輸送に対する本薬及びM1（いずれも1.23～300μmol/L）の阻害作用が検討された。その結果、本薬及びM1はMRP2の基質の輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒトBSEPを発現させたSf9細胞株から調製した膜小胞を用いて、BSEPを介した³H標識したタウロコール酸（1μmol/L）の輸送に対する本薬及びM1（いずれも1.40～340μmol/L）の阻害作用が検討された。その結果、本薬及びM1はBSEPの基質の輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。

¹⁴⁾ P-gp及びBCRPの基質として、それぞれジゴキシン（10μmol/L）及びクラドリビン（10μmol/L）が用いられた。

¹⁵⁾ OATP1B1及びOATP1B3の基質としてアトルバスタチン（0.15μmol/L）、OAT1及びOAT3の基質としてそれぞれペラアミノ馬尿酸（10μmol/L）及びフロセミド（5μmol/L）、OCT1及びOCT2の基質として1-メチル-4-フェニルピリジニウム（5μmol/L）、MATE1及びMATE2-Kの基質としてメトホルミン（50μmol/L）が用いられた。

¹⁶⁾ OAT1、OAT3及びOCT2の検討は本薬及びM1のいずれも34μmol/L、OCT1の検討は本薬1.65～400μmol/L、MATE1及びMATE2-Kの検討は本薬0.140～34μmol/L及びM134μmol/Lで行われた。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

4.R.1 薬物動態学的相互作用について

in vitro 試験の結果から、本薬の臨床使用時に、P-gp、BCRP、OCT1、MATE1 及び MATE2-K の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性が示唆された（4.5.3 参照）。

申請者は、上記のトランスポーターを介した薬物動態学的相互作用について、当該トランスポーターの基質が併用投与された患者は限定的であることから評価には限界があるものの、以下の点を考慮すると、本薬の臨床使用時に問題となる可能性は低いと考える旨を説明している。

- 海外第Ⅱ相試験（QUADRA 試験）及び海外第Ⅲ相試験（NOVA 試験及び PRIMA 試験）において、本薬と P-gp、BCRP、OCT1、MATE1 又は MATE2-K の基質との併用投与時の安全性に特段の懸念は認められなかったこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、P-gp、BCRP、OCT1、MATE1 及び MATE2-K を介した本薬の薬物動態学的相互作用に関する情報は本薬の適正使用のために重要と考えることから、現時点で得られている情報を医療現場に適切に情報提供するとともに、引き続き当該情報を収集し、有益な情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本項では、特に記載のない限り、本薬（トシリ酸塩水和物）が用いられた。また、本薬の投与量及び濃度は遊離塩基換算量で記載する。

なお、溶媒について、特に記載のない限り、*in vivo* 試験では 0.5%メチルセルロース水溶液、*in vitro* 試験では DMSO が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施されていないものの、ラット及びイヌを用いた以下の毒性試験の結果に基づき、本薬の急性毒性が評価された（表 12）。なお、当該試験においては、ニラパリブ塩酸塩が用いられた。

表 12 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌ラット(Sprague Dawley)	経口	0、10、100、750	急性毒性について、7日間反復投与毒性試験にて評価 死亡・切迫安楽死：750（5/5例）、自発運動減少、腹部膨満、骨格筋の萎縮、脾臓のリンパ球減少、大腸の粘膜萎縮、腺胃粘膜の腺拡張 ≥10：好中球・好酸球・単球・リンパ球減少 ≥100：摂餌量減少、流涎、赤血球・ヘモグロビン・ヘマトクリット・網状赤血球・血小板減少、血中 ALP 増加、骨髓の造血細胞減少、小腸の粘膜壊死	750	4.2.3.2-1 参考
雌イヌ(ビーグル)	経口	4.5 →13.5 →40.5	急性毒性について、9日間反復投与毒性試験にて評価 ^{a)} ≥4.5：網状赤血球減少、骨髓の造血細胞減少 ^{b)} ≥13.5：白血球・好中球減少 40.5：嘔吐、体重減少、赤血球・ヘモグロビン・ヘマトクリット減少	>40.5	4.2.3.2-4 参考

a) 第1~3日に4.5 mg/kg/日、第4~6日に13.5 mg/kg/日及び第7~9日に40.5 mg/kg/日がそれぞれQD投与された、b) 投与期間終了後の病理組織学的検査において認められた

5.2 反復投与毒性試験

ラット(4及び13週間)及びイヌ(4及び13週間)を用いた反復投与毒性試験が実施された(表13)。本薬投与により、主に骨髓及び精巢に対する影響が認められた。ラット(13週間)及びイヌ(13週間)を用いた反復投与毒性試験の無毒性量(ラット：10 mg/kg/日、イヌ：4.5 mg/kg/日)における本薬のC_{max}及びAUC_{0-24h}は、ラットでそれぞれ0.474 μg/mL及び5.38 μg·h/mL、イヌでそれぞれ0.103 μg/mL及び0.856 μg·h/mLであり、臨床曝露量¹⁷⁾と比較して、ラットでそれぞれ約0.40及び0.27倍、イヌでそれぞれ約0.087及び0.043倍であった。

表 13 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット(Sprague-Dawley)	経口	4週間(QD) +休薬2週間	0、5、10、50	死亡：50(雄5/15例)、自発運動減少、立毛、痙攣様運動、呼吸数増加、鼻口部・耳介腫脹、流涎、無形便、各種臓器の敗血症性塞栓・敗血症性壊死等 ≥10：尿量増加(雄) 50：体重増加量・摂餌量減少、眼底蒼白化、赤血球・ヘモグロビン・ヘマトクリット・網状赤血球・白血球・好中球・リンパ球・単球減少、血小板増加、血中尿素窒素・カリウム増加、血中 ALP 増加(雄)、血中グロブリン減少、尿量増加(雌)、心臓の重量増加、胸腺の重量減少、小腸の陰窓の単細胞壊死、小腸の陰窓の絨毛萎縮(雄)、肝臓の小葉中心性肝細胞変性、肝臓のクッパー細胞肥大・肝細胞空胞化(雄)、唾液腺の単細胞壊死(雄)、脾臓の赤脾臓の細胞数減少(雄)、脾臓・リンパ節のリンパ球減少・組織球症(雄)、胸腺のリンパ球減少、骨髄の造血細胞減少、副腎皮質肥大(雄)、精巢の精上皮細胞減少 回復性：あり ^{a)}	雄：5 雌：10	4.2.3.2-2

¹⁷⁾ 日本人の進行固形癌患者を対象とした1001試験において、本薬300 mgをQDで経口投与した際の本薬のC_{max}(1.18 μg/mL)及びAUC_{0-24h}(19.75 μg·h/mL)。

試験系	投与経路	投与期間	用量(mg/kg/日)	主な所見	無毒性量(mg/kg/日)	添付資料CTD
雌雄ラット(Sprague-Dawley)	経口	13週間(QD) +休薬4週間	0、5、10、30/20 (雄) ^{b)} 、30 (雌)	死亡：30(雌2/21例) ≥10：赤血球減少(雄) ^{c)} 、血小板増加(雄) ^{c)} 、骨髄の造血細胞減少(雄) ^{c)} 30/20(雄)、30(雌)：体重増加量・摂餌量減少、蒼白(雄)、赤血球減少(雌)、ヘモグロビン・ヘマトクリット・白血球・好中球・リンパ球・単球減少、血小板増加(雌)、精巣・精巣上体の重量減少、骨髄の造血細胞減少(雌)、脾臓の赤脾髄の細胞数減少、精巣の精上皮細胞減少、精巣上体の精子減少・細胞残渣 回復性：あり	10	4.2.3.2-3
雌雄イヌ(ビーグル)	経口	4週間(QD) +休薬2週間	0、3、6、15	≥6：精巣の精上皮細胞減少 15：赤血球・ヘモグロビン・ヘマトクリット・網状赤血球減少 回復性：あり	雄：3 雌：6	4.2.3.2-5
雌雄イヌ(ビーグル)	経口	13週間(QD) +休薬4週間	0、1.5、4.5、12	12：赤血球・ヘモグロビン・ヘマトクリット減少、網状赤血球減少(雄)、骨髄の造血細胞減少、精巣の精上皮細胞減少、精巣上体の精子減少 回復性：あり	4.5	4.2.3.2-6

a) 回復期間終了時に①心臓の動脈中膜肥厚及び②大腿骨の骨梁増加が認められたが、①所見の重篤性、関連所見の有無、及び②造血細胞減少の代償性変化と考察されること等から、毒性とは判断されていない、b) 雄の30 mg/kg群では、投与4週目の血液学的検査において、赤血球パラメータの顕著な減少が認められたため、投与29～33日目の5日間休薬後、投与34～90日に20 mg/kg/日が投与された、c) 本薬投与に関する所見と判断されているが、所見の発現率、重篤性、関連所見の有無等を踏まえ、毒性とは判断されていない

5.3 遺伝毒性試験

in vitro 試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験及びほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験、*in vivo* 試験として、げっ歯類を用いた小核試験が実施された(表14)。細菌を用いた復帰突然変異試験において、ニラパリップ塩酸塩を用いたプレインキュベーション法での試験の結果は陽性であったものの、本薬(トシリ酸塩水和物)を用いたプレインキュベーション法及びプレート法での試験の結果はそれぞれ陰性であったこと等から、本薬は復帰突然変異誘発能を有さないと判断された。一方、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びげっ歯類を用いた小核試験で陽性結果が認められたこと等から、本薬は染色体異常誘発性を有しており、遺伝毒性を有すると判断された。げっ歯類を用いた小核試験で小核誘発作用が認められなかつた最大用量(5 mg/kg)における本薬のC_{max}及びAUC_{0-24h}は、それぞれ0.327 μg/mL及び1.34 μg·h/mLであり、臨床曝露量¹⁷⁾と比較して約0.28及び0.068倍であった。

表 14 遺伝毒性試験

試験の種類	試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$ 又は $\mu\text{g}/\text{mL}$) 又は用量 (mg/kg/日)	試験成績	添付資料 CTD		
<i>in vitro</i>	細菌を用いた復帰突然変異試験 (プレインキュベーション法)	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA97a、 大腸菌：WP2 _{uvrA} pKM101	S9-	0 ^{a)} 、30、100、300、 1,000、3,000 ^{b)} 、6,000 ^{b)}	陽性 (TA98 株の復帰変 異コロニー 数の増加) ^{c)}	4.2.3.3.1-1 参考	
		S9+	0 ^{a)} 、30、100、300、 1,000、3,000 ^{b)} 、6,000 ^{b)}				
		ネズミチフス菌： TA98	S9-	0、30、100、300、 1,000、2,000、3,000 ^{b)}	陽性 ^{c)}		
			S9+	0、30、100、300、 1,000、2,000、3,000			
		ネズミチフス菌： TA98	S9+	0、30、100、300、 1,000、3,000 ^{b)} 、6,000 ^{b)}	陰性		
			S9+	0、30、100、300、 1,000、3,000 ^{b)} 、6,000 ^{b)}			
		細菌を用いた復 帰突然変異試験 (プレート法)	S9-	0、5、15、50、150、 500、1,500 ^{b)} 、5,000 ^{b)}	陰性	4.2.3.3.1-2	
			S9+	0、5、15、50、150、 500、1,500 ^{b)} 、5,000 ^{b)}			
	ほ乳類培養細胞 を用いた染色体 異常試験	CHO 細胞	S9- (4 時間)	0、5、10、15	陽性 (構造異 常)	4.2.3.3.1-3	
			S9+ (4 時間)	0、10、30、45			
			S9- (20 時間)	0、1、2、3			
<i>in vivo</i>	げっ歯類を用い た小核試験	雌雄ラット (Sprague Dawley) 骨髄		0、5、10、50 (経口、4 週間)	≥ 10 : 陽性	4.2.3.3.2-1	

a) 溶媒として蒸留水が用いられた、b) 細胞増殖抑制が認められた、c) ニラパリップ塩酸塩が用いられた

5.4 がん原性試験

本薬は進行がん患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

本薬は、進行がん患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であること及び薬理作用から胚・胎児発生への悪影響が予想されることから、生殖発生毒性試験は実施されていない。

申請者は、以下の点等から、本薬が受胎能及び着床までの初期胚発生、出生前及び出生後の発生、並びに胚・胎児発生に影響を及ぼす可能性はあると説明している。

- 本薬は、遺伝毒性を有すること (5.3 参照)。
- 本薬の反復投与毒性試験において、分裂の速い細胞（骨髄、精巣等）に影響が認められたこと (5.2 参照)。
- PARP-1 及び PARP-2 の両方を欠損するマウスは、原腸形成初期に死亡することが報告されており、PARP 活性は胚・胎児発生に必須であると考えられること (EMBO J 2003; 22: 2255-63)。

5.6 その他の毒性試験

5.6.1 光安全性試験

マウス線維芽細胞株を用いた *in vitro* 光毒性試験の結果から、本薬が光毒性を惹起する可能性が示唆されたものの、有色ラットを用いた *in vivo* 光毒性試験の結果に基づき、本薬は光毒性を有さないと判断された（表 15）。

表 15 光安全性試験

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	マウス線維芽細胞株 Balb/c 3T3	0.100～5.62 µg/mL (UVR 照射あり ^{a)}) 0.100～5.62 µg/mL (UVR 照射なし)	光毒性を有する可能性あり (光刺激係数 > 5 ^{b)})	4.2.3.7.7-1
<i>in vivo</i>	雌有色ラット (Long-Evans)	本薬 0、10、50 及び 100 mg/kg/日を 3 日間 経口投与後に UVR を照射 ^{c)} し、皮膚反応 の評価、眼科検査、病理組織学的検査（眼 球）等を実施。	光毒性なし	4.2.3.7.7-2

a) UVR (UVA (5 J/cm²) 及び UVB (19 mJ/cm²)) を約 30 分間照射、b) UVR による DNA 損傷の修復が、本薬により阻害され、細胞死が惹起された可能性があると考察されている、c) UVR (UVA (10.29～10.535 J/cm²) 、UVB (144.9～148.35 mJ/cm²) 及び可視光) を 42～43 分間照射

5.6.2 不純物の毒性試験

ICH Q3A ガイドラインを踏まえ、安全性評価を実施すべき原薬の不純物（*R*-エナンチオマー）について、一般毒性の評価が行われた。当該不純物を含有する原薬を用いた反復投与毒性試験¹⁸⁾ の成績（5.2 参照）に基づき、不純物の含有による安全性上の懸念はないと判断された。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の毒性に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。なお、反復投与毒性試験において、本薬投与による特徴的な所見として認められた骨髄への影響に関する機構の判断については、本薬の安全性に係る臨床試験成績を考慮した上で、「7.R.2.2 骨髄抑制」の項に記載する。

5.R.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与について

申請者は、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

本薬が胚・胎児発生に悪影響を及ぼす可能性はあると考察されること（4.2.4 及び 5.5 参照）等から、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への本薬の投与は推奨されない。しかしながら、卵巣癌は予後不良な疾患であること等を考慮すると、患者に対して本薬投与による胎児への潜在的リスクについて十分に説明がなされることを前提として、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に限り、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対して本薬を慎重に投与することは許容されると考える。なお、添付文書においては、本薬の遺伝毒性試験の成績等を情報提供するとともに、本薬投与により胚・胎児発生に悪影響を及ぼす可能性がある旨を注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承した。

¹⁸⁾ *R*-エナンチオマーを 0.10% 含有する原薬（ロット番号：[REDACTED]）を使用したラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験。

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

本項では、本薬の投与量及び濃度は遊離塩基換算量で記載する。

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本薬の経口製剤として、カプセル剤（10 mg カプセル及び 100 mg カプセル）があり、当該製剤を用いて本薬の PK 等が検討された（表 16）。なお、市販予定製剤は 100 mg カプセルである。

表 16 各臨床試験で使用された製剤

製剤	試験名
10 mg カプセル	海外第 I 相試験（PN001 試験及び PN014 試験）、海外第 I b 相試験（PN008 試験及び PN011 試験）
100 mg カプセル	国内第 I 相試験（1001 試験）、国内第 II 相試験（2001 試験及び 2002 試験）、海外第 I 相試験（PN001 試験及び 5015-C 試験）、海外第 I b 相試験（PN008 試験）、海外第 II 相試験（QUADRA 試験）、海外第 III 相試験（5011-C1 試験、5011-C2 試験、NOVA 試験及び PRIMA 試験）

6.1.1 定量法

ヒト血漿中における本薬の定量は LC-MS/MS 法により行われ、定量下限値は 1 ng/mL¹⁹⁾ であった。

6.1.2 海外臨床試験

6.1.2.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.1.1-1 : 5015-C 試験 パート 1<2015 年 1 月～7 月>）

進行固形癌患者 6 例（PK 解析対象は 6 例）を対象に、絶対的 BA を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。用法・用量は、本薬 300 mg を単回経口投与した 2 時間後に ¹⁴C 標識体 100 μg を単回静脈内投与することとされた。

その結果、本薬の AUC_{inf} の最小二乗平均値から算出された絶対的 BA [90%CI] (%) は 71.3 [61.7, 83.4] であった。

6.1.2.2 海外第 III 相試験（CTD 5.3.3.4-1 : 5011-C2 試験²⁰⁾ <2013 年 8 月～2015 年 10 月>）

卵巣癌患者 17 例（PK 解析対象は 16 例）を対象に、本薬の PK に及ぼす食事の影響を検討することを目的とした 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、本薬 300 mg を空腹時²¹⁾ 又は高脂肪食²²⁾ の摂取 5 分後に単回経口投与することとされ、各投与期の間の休薬期間は 6 日間とされた。

その結果、本薬の t_{max} の中央値は、空腹時投与及び高脂肪食後投与で、それぞれ 3.1 及び 6.1 時間であった。また、空腹時投与に対する高脂肪食後投与における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の最小二乗平均値の比 [90%CI] はそれぞれ 0.785 [0.695, 0.886] 及び 1.10 [0.997, 1.22] であった。

申請者は、上記の結果を基に、本薬の PK に及ぼす食事の影響について、以下のように説明している。

高脂肪食の摂取により、胃内容排泄速度が低下したことから、t_{max} の遅延及び C_{max} の低下が認められた可能性がある。しかしながら、本薬の C_{max} と有効性との間に明確な関連は認められなかつたこと（6.2.6.1 参照）を考慮すると、本薬の食後投与による C_{max} の低下が臨床使用時に問題となる可能性は低く、本薬は食事の摂取状況にかかわらず投与することが可能であると考える。

¹⁹⁾ 1001 試験、2001 試験、2002 試験及び PRIMA 試験の血漿検体は、定量下限値 5 ng/mL の測定法で定量された。

²⁰⁾ 本試験は、NOVA 試験に付随し、本薬の PK に及ぼす食事の影響を検討することを目的としたサブスタディとして実施された。

²¹⁾ 10 時間以上（一晩）絶食後に投与し、投与後 2 時間以上絶食する。

²²⁾ 総カロリー約 800～1,000 kcal のうち約 50%が脂質。

6.1.3 本薬の PK に及ぼす胃内 pH の影響

申請者は、本薬の溶解度は、pH1.0～6.8 の範囲において 1.05～1.77 mg/mL であり、pH によらず概ね一定であったことを考慮すると、プロトンポンプ阻害剤等の投与に伴う胃内 pH の上昇が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。

6.2 臨床薬理試験

癌患者における本薬の PK は、本薬単独投与時について検討された。

6.2.1 国内臨床試験

6.2.1.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.5.2-2 : 1001 試験 <2018 年 4 月～実施中 [データカットオフ日 : 20██ 年██ 月██ 日] >)

進行固形癌患者 9 例 (PK 解析対象は 9 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することとした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 200 又は 300 mg を QD で反復経口投与することとされ、血漿中本薬濃度等が検討された。

本薬の PK パラメータは表 17 のとおりであった。本薬 200 及び 300 mg 投与時における本薬の蓄積率²³⁾ は、それぞれ 2.64 及び 3.65 であった。

表 17 本薬の PK パラメータ

投与量 (mg)	投与日 (日)	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} [*] (h)	AUC _{24h} (ng·h/mL)
200	1	3	476.0±195.1	4.00 (1.52, 4.07)	5,500±2,905
	21	3	791.7±387.5	3.95 (3.83, 4.03)	14,080±6,493
300	1	6	550.2±149.2	4.04 (2.05, 10.2)	6,660±2,631
	21	4	1,180±194.9	2.89 (2.88, 6.00)	19,750±3,117

平均値±標準偏差、*：中央値（範囲）

6.2.2 海外臨床試験

6.2.2.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : PN001 試験 パート A <20██ 年██ 月～20██ 年██ 月>)

進行固形癌患者 60 例 (PK 解析対象は 60 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することとした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 30～400 mg を QD で反復経口投与することとされ、血漿中本薬濃度等が検討された。

本薬の PK パラメータは表 18 のとおりであった。検討された用量範囲において、本薬の C_{max} 及び AUC_{24h} は概ね線形性を示した。また、本薬 300 mg 投与時における本薬の蓄積率²³⁾ は 2.41 であった。

²³⁾ 第 1 日目の AUC_{24h} に対する第 21 日目の AUC_{24h} の比。

表 18 本薬の PK パラメータ

投与量 (mg)	投与日 (日)	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{24h} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
30	1	6	47.36±29.84	3.0 (1.5, 4.1)	569.6±332.8	—
	21	5	104.4±64.56	3.0 (1.5, 4.0)	1,603±1,047	—
40	1	3	64.35±36.82	3.0 (3.0, 3.1)	815.7±429.0	—
	21	3	206.6±69.72	2.0 (1.0, 3.0)	3,102±798.4	—
60	1	7	113.7±41.41	3.1 (1.5, 4.0)	1,461±536.9	—
	21	6	267.2±143.9	3.0 (1.5, 4.0)	4,357±2,392	27.1、72.4 ^{*2}
80	1	6	170.4±71.56	3.0 (3.0, 3.2)	1,954±823.4	—
	21	5	376.5±102.2	3.0 (1.0, 3.0)	5,603±1,580	41.0±3.16 ^{*3}
110	1	5	329.9±156.2	3.3 (3.0, 4.0)	3,524±1,418	—
	21	3	564.0±287.8	2.0 (1.5, 3.0)	8,159±3,943	33.7、40.1 ^{*2}
150	1	6	431.4±153.1	3.0 (1.5, 4.1)	5,138±1,899	—
	21	4	654.1±458.3	3.5 (2.0, 4.0)	10,110±7,299	35.8±8.44
210	1	6	591.1±345.2	3.0 (2.0, 4.1)	6,952±4,561	—
	21	5	1,013±896.9	4.0 (2.0, 6.0)	17,570±16,970	34.0±10.9
290	1	5	595.5±313.6	3.0 (3.0, 6.2)	6,136±2,666	—
	21	3	1,392±452.8	3.0 (3.0, 6.1)	21,510±11,430	34.9±4.93
300	1	10	769.2±348.5	3.0 (1.5, 4.1)	8,672±3,378	—
	21	10	1,399±608.3	3.5 (2.0, 4.2)	21,410±9,168	36.6±5.93
400	1	6	679.7±177.1	3.6 (1.5, 6.0)	8,517±1,760	—
	21	4	1,425±317.2	3.5 (3.0, 6.0)	25,330±6,696	48.9±21.6 ^{*4}

平均値±標準偏差 (n=2 の場合は個別値) 、*1：中央値（範囲） 、*2 : n=2、*3 : n=4、*4 : n=3、— : 算出せず

6.2.2.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.1-1 : 5015-C 試験 パート 2<2015 年 6 月～12 月>)

進行固形癌患者 6 例 (PK 解析対象は 6 例) を対象に、マスバランス等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、¹⁴C 標識体 300 mg を単回経口投与することとされ、血液、血漿、尿及び糞中放射能濃度等が検討された。

投与 168 時間後までの血漿中には、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検出された (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%)。また、血漿中総放射能の AUC_{inf} は血液中総放射能の AUC_{inf} の約 1.7 倍であったことから、本薬及び本薬の代謝物は主に血漿に分布することが示された、と申請者は説明している。

投与 504 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率 (投与放射能に対する割合、以下、同様) は、それぞれ 47.5 及び 38.8% であった。投与 144 時間後までの尿中には、主に M1、未変化体及び M10 が検出された (それぞれ 20.0、10.5 及び 6.2%)。投与 144 時間後までの糞中には主に未変化体及び M1 が検出された (それぞれ 18.7 及び 2.4%)。

6.2.3 腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与

申請者は、以下の点等を考慮すると、腎機能障害を有する患者に対して本薬の用量を調節する必要はないと考える旨を説明している。

- 海外第 I 相試験 (5015-C 試験) における尿中未変化体排泄率の結果 (6.2.2.2 参照) から、本薬の消失における腎排泄の寄与は小さいと考えること。
- 海外第 II 相試験 (QUADRA 試験) 及び海外第 III 相試験 (NOVA 試験及び PRIMA 試験) の統合解析

の結果、腎機能²⁴⁾が正常な患者（481例）並びに軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する患者（それぞれ562、265及び4例）における①重篤な有害事象、②Grade 3以上の有害事象、③減量に至った有害事象及び④投与中止に至った有害事象の発現率は、それぞれ①28.9、37.4、44.5及び50.0%、②66.1、74.7、80.8及び75.0%、③58.0、63.5、66.8及び50.0%、並びに④14.6、16.0、20.4及び25.0%であり、腎機能が正常な患者と軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する患者との間で明確な差異は認められなかったこと。

6.2.4 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関連

海外臨床試験（5011-C1 試験²⁵⁾、5011-C2 試験及び NOVA 試験）において、心電図測定時点の血漿中本薬濃度が測定可能であった58例のデータに基づき、血漿中本薬濃度と ΔQTcF との関連について、線形混合効果モデルを用いて検討された。その結果、血漿中本薬濃度と ΔQTcF との間に明確な関連は認められなかった。

以上の結果等から、申請者は、本薬を申請用法・用量で投与した際に QT/QTc 間隔の延長が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

6.2.5 PPK 解析

海外臨床試験（PN001 試験、QUADRA 試験、NOVA 試験及び PRIMA 試験）で得られた本薬の PK データ（1,442例、7,418測定時点）に基づき、非線形混合効果モデルを用いて PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.3.0）。なお、本薬の PK は、1次消失過程及びラグタイムのある吸収コンパートメントへの0次放出過程の後に中央コンパートメントへの1次吸収過程を伴う3-コンパートメントモデルにより記述された。

本薬の①CL/F、②Vc/F、③Vp2/F、④FreI 及び⑤D1 に対する共変量として、それぞれ①体重、性別、年齢、人種、癌腫、体表面積で補正した CrCL、AST、ALT、ALP、ビリルビン、アルブミン、ECOG PS、HRD の状況及び血小板数、②体重、性別、年齢、人種及びアルブミン、③体重、性別及びアルブミン、④体重及び食事の有無、並びに⑤性別及び食事の有無が検討された。その結果、①CL/F、②Vc/F 及び FreI 並びに③D1 に対する有意な共変量として、それぞれ①アルブミン、年齢、体表面積で補正した CrCL 及び体重、②体重、並びに③食事の有無が選択された。申請者は、各共変量が本薬の曝露量（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、各共変量が本薬の PK に臨床上問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。

6.2.6 曝露量と有効性及び安全性との関連

6.2.6.1 曝露量と有効性との関連

海外第III相試験（NOVA 試験）における gBRCA 遺伝子変異陽性コホート全体集団、gBRCA 遺伝子変異陰性コホート全体集団及び gBRCA 遺伝子変異陰性コホートの HRD 陽性集団から得られたデータに基

²⁴⁾ CrCL (mL/分) が 90 以上は正常、60 以上 90 未満は軽度、30 以上 60 未満は中等度、30 未満は重度の腎機能障害と分類された。なお、海外第III相試験（NOVA 試験及び PRIMA 試験）において、重度の腎機能障害を有する患者は組み入れられなかった。

²⁵⁾ 本試験は、NOVA 試験に付随し、QTc 間隔に及ぼす本薬の影響を検討することを目的としたサブスタディとして実施された。

づき、本薬の曝露量²⁶⁾ (C_{max}) の四分位点²⁷⁾ で本薬群を分割し、Kaplan-Meier 法を用いて、本薬の各曝露量群の PFS が推定された。その結果、いずれの集団においても、本薬の曝露量と PFS との間に明確な関連は認められなかった。

また、海外第Ⅲ相試験 (PRIMA 試験) から得られたデータに基づき、本薬の曝露量²⁸⁾ (平均血漿中濃度²⁹⁾) の四分位点³⁰⁾ で本薬群を分割し、Kaplan-Meier 法を用いて、本薬の各曝露量群の PFS が推定された。その結果、本薬の曝露量と PFS との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.6.2 曝露量と安全性との関連

海外第Ⅲ相試験 (PRIMA 試験) から得られたデータに基づき、本薬の曝露量²⁸⁾ ($AUC^{31)}$) と全 Grade 及び Grade 3 以上の血小板減少、貧血、好中球減少、高血圧及び疲労の発現との関連について、単変量ロジスティック回帰モデルを用いて検討された。その結果、本薬の曝露量の増加に伴い、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、並びに全 Grade の高血圧の発現率が増加することが示唆された。一方、本薬の曝露量と Grade 3 以上の高血圧の発現率との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.7 本薬の PK の国内外差

申請者は、国内第 I 相試験 (1001 試験、6.2.1.1 参照) 及び海外第 I 相試験 (PN001 試験、6.2.2.1 参照)において、本薬 300 mg を QD で経口投与した際の本薬の曝露量 (C_{max} 及び AUC_{24h}) に明確な差異は認められなかつたこと等から、本薬の PK に明確な国内外差は認められていないと考える旨を説明している。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

6.R.1 肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について

申請者は、肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

本薬の代謝には主に CES が関与すること (4.3.1 参照) から、肝臓に発現する CES が本薬の代謝に関与する場合、肝機能障害が本薬の PK に影響を及ぼす可能性はある。しかしながら、下記の点を考慮すると、軽度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節は不要と考える。一方、中等度以上の肝

²⁶⁾ 海外臨床試験 (PN001 試験及び NOVA 試験) で得られた本薬の PK データ (480 例、3,923 測定時点) に基づき、非線形混合効果モデルを用いて実施された PPK 解析 (使用ソフトウェア : NONMEM Version 7.3) により推定された。

²⁷⁾ ①gBRCA 遺伝子変異陽性集団、②gBRCA 遺伝子変異陰性集団及び③gBRCA 遺伝子変異陰性かつ HRD 陽性集団における、 C_{max} (ng/mL) の四分位点で分割した各群の範囲は、①23 以上 379 以下、379 超 532 以下、532 超 692 以下及び 692 超、②2.05 以上 390 以下、390 超 574 以下、574 超 774 以下及び 774 超、並びに③3.21 以上 366 以下、366 超 552 以下、552 超 763 以下及び 763 超であった。

²⁸⁾ PPK 解析 (6.2.5 参照) により推定された。

²⁹⁾ イベント、投与中止又は打切りのいずれか早い時点までの 1 日あたりの平均 AUC として算出された。

³⁰⁾ 平均血漿中濃度 (ng/mL) の四分位点で分割した各群の範囲は、42.1～278、278～375、375～528 及び 528～1,260 であった。

³¹⁾ 該当する事象が発現した患者では当該事象が最初に発現するまでの期間、該当する事象が発現しなかった患者では投与終了までの期間における AUC。

機能障害を有する患者に対する本薬の投与経験はないこと等から、中等度以上の肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与には注意が必要であり、当該内容を情報提供することが適切と考える。

- PPK 解析において、AST、ALT、ALP 及びビリルビンは本薬の PK パラメータに対する有意な共変量として選択されなかったこと（6.2.5 参照）。
- 海外第Ⅱ相試験（QUADRA 試験）及び海外第Ⅲ相試験（NOVA 試験及び PRIMA 試験）の統合解析の結果、肝機能³²⁾が正常な患者（1,168 例）及び軽度の肝機能障害を有する患者（146 例）における①重篤な有害事象、②Grade 3 以上の有害事象、③減量に至った有害事象及び④中止に至った有害事象の発現率は、それぞれ①34.6 及び 45.2%、②72.3 及び 77.4%、③62.8 及び 55.5%、並びに④15.8 及び 21.2% であり、肝機能が正常の患者と軽度の肝機能障害を有する患者との間で明確な差異は認められなかったこと。

なお、中等度の肝機能障害を有する患者を対象に本薬の PK を検討することを目的とした臨床試験（003 試験）を実施中であり、当該試験の結果が得られ次第、医療現場に適切に情報提供する。

構構は、申請者の説明を了承した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 19 に示す国内第 I 相試験 1 試験、国内第 II 相試験 2 試験、海外第 I 相試験 1 試験、海外第 II 相試験 1 試験及び海外第 III 相試験 2 試験の計 7 試験が提出された。また、参考資料として、表 19 に示す海外第 I 相試験 2 試験、海外第 I b 相試験 2 試験及び海外第 III 相試験 2 試験の計 6 試験が提出された。

表 19 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	1001	I	進行固形癌患者	9	本薬 200 又は 300 mg を QD で経口投与	安全性 忍容性
		2001	II	白金系抗悪性腫瘍剤感受性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が維持されている再発卵巣癌患者	19	本薬 300 mg を QD で経口投与	安全性
		2002	II	3 又は 4 つの化学療法歴を有する HRD 陽性かつ白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌患者	20	本薬 300 mg を QD で経口投与	有効性 安全性
	海外	PN001	I	進行固形癌患者	104	本薬 30、40、60、80、110、150、210、290、300 又は 400 mg を QD で経口投与	安全性 忍容性 PK
		QUADRA	II	3 つ以上の化学療法歴を有する再発卵巣癌患者	463	本薬 300 mg を QD で経口投与	有効性 安全性
		NOVA	III	白金系抗悪性腫瘍剤感受性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が維持されている再発卵巣癌患者	553 ①372 ②181	① 本薬 300 mg を QD で経口投与 ② プラセボを QD で経口投与	有効性 安全性

³²⁾ NCI-ODWG 基準に基づき分類された。なお、当該統合解析において、中等度以上の肝機能障害を有する患者は含まれなかった。

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
		PRIMA	III	白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法による奏効が維持されている卵巣癌患者	固定開始用量： ①317 ②158 個別化開始用量： ①170 ② 88	固定開始用量： ① 本薬 300 mg を QD で経口投与 ② プラセボを QD で経口投与 個別化開始用量： ① 本薬 200 又は 300 mg を QD で 経口投与 ② プラセボを QD で経口投与	有効性 安全性
参考 海外		5015-C	I	進行固形癌患者	導入期： 12 ①6 ②6 継続投与期： 11	導入期： ① 本薬 300 mg を単回経口投与し た 2 時間後に ^{14}C 標識体 100 μg を単回静脈内投与（パート 1） ② ^{14}C 標識体 300 mg を単回経口投 与（パート 2） 継続投与期： 本薬 300 mg を QD で経口投与	PK
		PN014	I	進行固形癌患者	19	4 週間を 1 サイクルとして、テモゾ ロミド 150 mg/m ² を第 4~8 日目に QD で経口投与するとともに、本薬 ①70 又は②80 mg を第 1 及び 2 日 目、その後それぞれ①30 若しくは 70 mg 又は②40 mg を第 3~8 日目 に QD で経口投与	安全性 忍容性
		PN008	I b	進行固形癌患者	12	3 週間を 1 サイクルとして、カルボ プラチナ AUC 5 mg·min/mL 相当 量を第 3 日目に静脈内投与すると ともに、本薬 40、60、80 又は 110 mg を第 1~4 日目に QD で経口投 与	安全性 忍容性
		PN011	I b	進行固形癌患者	6	4 週間を 1 サイクルとして、ドキソ ルビシン塩酸塩のリポソーム製剤 40 mg/m ² を第 3 日目に静脈内投 与するとともに、本薬 80 mg を第 1 及 び 2 日目、その後 30 又は 40 mg を 第 3~16 日目に QD で経口投与	安全性 忍容性
		5011-C1	III	卵巣癌患者	26	本薬 300 mg を QD で経口投与	安全性 有効性
		5011-C2	III	卵巣癌患者	17	本薬 300 mg を空腹時又は高脂肪食 摂取後に単回経口投与後、第 8 日目 にクロスオーバー投与、第 15 日目 以降より本薬 300 mg を QD で経口 投与	PK

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK に関する試験成績は、「6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」及び「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国内臨床試験

7.1.1.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.5.2-2 : 1001 試験<2018 年 4 月～実施中 [データカットオフ日 : 20■■■ 年 ■■ 月 ■■ 日] >)

進行固形癌患者（目標症例数：6～12 例）を対象に、本薬の安全性、忍容性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 200 又は 300 mg を QD で経口投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録された 9 例（200 mg コホート：3 例、300 mg コホート：6 例）全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

200 及び 300 mg コホートにおいて、本薬投与開始後 21 日目までが DLT 評価期間とされた。その結果、300 mg コホートの 1/6 例（Grade 4 の血小板数減少）に DLT が認められた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は認められなかった。

7.1.1.2 国内第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-3：2001 試験<2018 年 12 月～2019 年 3 月 [有効性のデータカットオフ日：2019 年 11 月 11 日、安全性のデータカットオフ日：2019 年 3 月 17 日] >）

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³³⁾ があり、白金系抗悪性腫瘍剤感受性³⁴⁾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が維持されている高悪性度漿液性又は gBRCA 遺伝子変異陽性³⁵⁾ の再発卵巣癌（原発性腹膜癌及び卵管癌を含む）患者（目標症例数：15 例）を対象に、本薬の安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 15 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 300 mg を QD で経口投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録された 19 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は、本薬投与開始後 30 日以内の Grade 3 又は 4 の血小板減少症の発現例数及び発現率とされた。

安全性について、主要評価項目とされた本薬投与開始後 30 日以内の Grade 3 又は 4 の血小板減少症の発現例数及び発現率は、それぞれ 6 例及び 31.6% であった。本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。

7.1.1.3 国内第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-2：2002 試験<2018 年 12 月～2019 年 7 月 [データカットオフ日：2019 年 7 月 1 日] >）

3 又は 4 つの化学療法歴³³⁾ を有する HRD 陽性³⁶⁾ かつ直近の白金系抗悪性腫瘍剤に感受性³⁴⁾ 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）患者（目標症例数：16 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 17 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 300 mg を QD で経口投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録された 20 例全例に本薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は、RECIST ver.1.1 に基づく治験責任医師判定による奏効率とされた。

³³⁾ PARP 阻害剤による前治療歴のない患者が対象とされた。

³⁴⁾ PFI が 180 日以上であること。

³⁵⁾ 組入れ前の検査で gBRCA 遺伝子変異を有することが判明していることが組入れ基準とされた。

³⁶⁾ Myriad Genetic Laboratories 社の「Myriad myChoice HRD CDx」による腫瘍組織を用いた検査にて、tBRCA 遺伝子変異陽性、又は GIS が 42 以上の場合に、HRD 陽性と定義された。

有効性について、本試験の主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく治験責任医師判定による奏効率の結果は、表 20 のとおりであり、90%CI の下限値は、事前に設定された閾値奏効率（5%³⁷⁾）を上回った（2019 年 7 月 1 日データカットオフ）。

**表 20 最良総合効果及び奏効率
(RECIST ver.1.1、有効性の解析対象集団、治験責任医師判定、2019 年 7 月 1 日データカットオフ)**

最良総合効果	例数 (%)
	20 例
CR	1 (5.0)
PR	6 (30.0)
SD	11 (55.0)
PD	2 (10.0)
奏効 (CR+PR) (奏効率 [90%CI*] (%))	7 (35.0 [17.7, 55.8])

* : 正確法

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。

7.1.2 海外臨床試験

7.1.2.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.5.2-1 : PN001 試験<2008 年 9 月～2011 年 9 月>）

進行固形癌患者（目標症例数：50～342 例）を対象に、本薬の安全性、忍容性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 3 施設で実施された。

用法・用量は、パート A では 3 週間を 1 サイクルとして、本薬 30、40、60、80、110、150、210、290、300 又は 400 mg を QD で経口投与後、サイクル 1 のみ第 22～28 日目に休薬、パート B 及び D では 300 mg を QD で経口投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで継続することとされた。なお、パート C では造血器腫瘍患者を登録する予定であったが、試験中止時に登録された患者はいなかった。

本試験に登録された 104 例（パート A : 60 例、パート B : 40 例、パート D : 4 例）全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

パート A において、本薬投与開始後 21 日目までが DLT 評価期間とされた。その結果、30 mg コホートの 1/6 例（Grade 3 の疲労）、60 mg コホートの 1/7 例（Grade 3 の肺臓炎）及び 400 mg コホートの 2/6 例（Grade 4 の血小板減少症 2 例）に DLT が認められ、本薬の MTD は 300 mg QD 投与とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、パート A で 4/60 例 (6.7%) (30、60、210 及び 400 mg コホート各 1 例)、パート B で 2/40 例 (5.0%) に認められた。疾患進行による死亡 4 例を除く患者の死因は、パート B で敗血症及び脳梗塞各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

7.1.2.2 海外第 II 相試験（CTD 5.3.5.2-1 : QUADRA 試験<2015 年 4 月～実施中 [データカットオフ日 : 2018 年 4 月 11 日]>）

3 つ以上の化学療法歴を有す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（目標症例数：500 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 50 施設で実施された。

³⁷⁾ 3 又は 4 つ以上の化学療法歴を有する再発卵巣癌における化学療法の奏効率が、それぞれ 11.9 及び 2.9% であったこと（Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2013; 166: 94-8）を参考に、閾値奏効率は 5% と設定された。

用法・用量は、本薬 300 mg を QD で経口投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された 463 例の患者のうち、3 又は 4 つの化学療法歴を有する HRD 陽性³⁶⁾かつ直近の白金系抗悪性腫瘍剤に感受性³⁴⁾を示す、PARP 阻害剤による治療歴のない患者 47 例が有効性の主要解析対象とされた。また、本試験に登録され本薬の投与を受けた 463 例が安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は、RECIST ver.1.1 に基づく治験責任医師判定による奏効率とされた。また、試験開始時には、以下の理由等から①主要解析対象及び②閾値奏効率は、それぞれ①*BRCA* 遺伝子変異の有無にかかわらない 3 つ以上の化学療法歴を有する患者及び②30% と設定されていた。

- 進行固形癌患者を対象に、本薬の安全性等を評価することを目的とした海外第 I 相試験（PN001 試験）の結果、*BRCA* 遺伝子変異陰性の患者においても奏効例が認められたこと等より、*BRCA* 遺伝子変異の有無により本薬の有効性に明確な差異は生じないと考えられたこと。
- 3 つの化学療法歴を有する g*BRCA* 遺伝子変異陽性の再発卵巣癌患者を対象に、オラパリブの有効性及び安全性を検討することを目的とした海外第 II 相試験（42 試験）の結果、RECIST ver.1.1 に基づく治験担当医師判定による奏効率 [95%CI] (%) が 34 [26, 42] であったこと。

しかしながら、その後得られた以下の知見等を踏まえ、本薬による治療効果がより期待される患者集団として①主要解析対象を 3 又は 4 つの化学療法歴を有する HRD 陽性³⁶⁾かつ直近の白金系抗悪性腫瘍剤に感受性³⁴⁾を示す、PARP 阻害剤による治療歴のない患者とし、②閾値奏効率を 10% に変更することとされた（治験実施計画書改訂第 8 版（20■年 12 月 21 日付け））。

- NOVA 試験の結果から、HRD 陽性³⁶⁾かつ白金系抗悪性腫瘍剤感受性³⁴⁾の患者において本薬の有効性が示唆されたこと（7.1.2.3 及び 7.R.3.3 参照）
- 後ろ向きコホート研究³⁸⁾の結果から、3 又は 4 つの化学療法歴を有する再発卵巣癌患者における化学療法³⁹⁾の奏効率は、それぞれ 11.9 及び 2.9% であったこと（Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2013; 166: 94-8）。

有効性について、主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく治験責任医師判定による奏効率の結果は、表 21 のとおりであり、95%CI の下限値は、事前に設定された閾値（10%）を上回った（2018 年 4 月 11 日データカットオフ）。

³⁸⁾ 3 又は 4 つ以上の化学療法歴を有する HRD 陽性かつ白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における化学療法の奏効率についての報告はないため、3 又は 4 つ以上の化学療法歴を有する再発卵巣癌における化学療法の奏効率についての報告を参考に閾値が設定された。

³⁹⁾ PTX、ETP 等が投与された。

**表 21 最良総合効果及び奏効率
(RECIST ver.1.1、主要解析対象集団、治験責任医師判定、2018年4月11日データカットオフ)**

最良総合効果	例数 (%)
	47例
CR	0
PR	13 (27.7)
SD	19 (40.4)
PD	10 (21.3)
NE	5 (10.6)
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI*] (%))	13 (27.7 [15.6, 42.6])

* : 正確法

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、9/463例(1.9%)に認められた。疾患進行による死亡3例を除く患者の死因は、心停止2例、心肺不全、胃出血、突然死及び高ビリルビン血症各1例であり、うち、胃出血は本薬との因果関係が否定されなかった。

7.1.2.3 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1：NOVA 試験<2013年8月～実施中〔有効性のデータカットオフ日：2016年5月30日、安全性のデータカットオフ日：2017年9月15日〕>）

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³³⁾があり、白金系抗悪性腫瘍剤感受性³⁴⁾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が維持されている高悪性度漿液性又はgBRCA遺伝子変異陽性⁴⁰⁾の再発卵巣癌（原発性腹膜癌及び卵管癌を含む）患者（目標症例数：490例）を対象に、本薬とプラセボの有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、海外128施設で実施された。

用法・用量は、本薬300mg又はプラセボをQDで経口投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験では、gBRCA遺伝子変異陽性コホートとgBRCA遺伝子変異陰性コホートが設定され、コホートごとに無作為化が行われた。本試験に登録され無作為化された553例（gBRCA遺伝子変異陽性コホート：本薬群138例、プラセボ群65例、gBRCA遺伝子変異陰性コホート：本薬群234例、プラセボ群116例）全例がITT集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、ITT集団のうち、治験薬が投与されなかつた7例（gBRCA遺伝子変異陽性コホート：本薬群2例、プラセボ群0例、gBRCA遺伝子変異陰性コホート：本薬群3例、プラセボ群2例）を除く546例（gBRCA遺伝子変異陽性コホート：本薬群136例、プラセボ群65例、gBRCA遺伝子変異陰性コホート：本薬群231例、プラセボ群114例）が安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は、試験開始時にはRECIST ver.1.1のみに基づくBICR判定によるPFSとされ、各コホートにおいて140件のPFSイベントが観察された時点での最終解析を実施することとされた。また、gBRCA遺伝子変異陽性コホートにおける有効性評価を目的とした1回の中間解析が計画され、gBRCA遺伝子変異陽性コホートにおいて85件のPFSイベントが観察された時点で実施することとされていた。しかしながら、NOVA試験の対象患者における疾患進行の評価において、画像による評価が困難な症例が一定数存在することが見込まれたことから、治験実施計画書改訂第1版（20■年5月3日付け）において、主要評価項目はRECIST ver.1.1又は臨床徵候・症状及びCA-125上昇⁴¹⁾に基づくBICR判定によ

⁴⁰⁾ Myriad Genetic Laboratories社の「Myriad Integrated BRACAnalysis」による血液検体を用いた検査にて、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に、gBRCA遺伝子変異陽性と定義された。

⁴¹⁾ GCIG基準に基づき、1週間以上間隔をあけた2回の測定でCA-125が基準値上限又は初回投与前以降の最低値のいずれか高い方の値と比較して2倍以上の上昇とされた。