

## 7.R.4 維持療法に関する臨床的位置付け及び効能・効果について

### 7.R.4.1 卵巣癌における初回化学療法後の維持療法について

本薬の申請効能・効果は「卵巣癌における初回化学療法後の維持療法」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- 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、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

機構は、「7.R.3 維持療法に関する有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を申請どおり設定することは可能と判断した。

#### 7.R.4.1.1 本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書において、卵巣癌における初回化学療法後の維持療法における本薬に係る記載内容は、以下のとおりであった。

- NCCNガイドライン（v.1.2020）：

本薬投与は、BVを含まない初回化学療法後に奏効が維持されている卵巣癌患者のうち、(i) *BRCA* 遺伝子変異陽性の患者に対する維持療法として強く推奨され、(ii) *BRCA* 遺伝子変異陰性又は不明の患者に対する維持療法として推奨される。

申請者は、本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明している。

PRIMA 試験の結果、進行卵巣癌（FIGO 進行期分類Ⅲ期又はⅣ期）と診断され、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に対する本薬の臨床的有用性が示されたことから、本薬は当該患者に対する治療選択肢になると考える。PRIMA 試験において、FIGO 進行期分類Ⅲ期の患者のうち、初回減量術後に残存病変が認められていない患者は除外されていたものの、国内外の診療ガイドラインにおいて、初回減量術後の残存病変の有無に関わらず同様の治療が行われていることから、当該患者においても本薬の投与は推奨されると考える。

以上より、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の申請効能・効果を「卵巣癌における初回化学療法後の維持療法」と設定した。

- 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、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

機構は、PRIMA 試験では、初回化学療法後の維持療法として BV の投与歴がない患者が対象とされた一方で、初回化学療法として白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法との併用で BV が投与されたものの、有害事象等で維持療法としての BV が投与されず、登録まで 28 日間以上 BV が投与されていない患者は組入れ可能であったことから、BV の投与歴がある患者に対する本薬の臨床的有用性等について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

PRIMA 試験に組み入れられた、当該患者数は 7 例（本薬群 6 例（1.2%）、プラセボ群 1 例（0.4%））であり、本薬の臨床的有用性を評価することは困難であると考える。しかしながら、国内診療ガイドラインにおいて、白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法と BV の併用投与後の維持療法として、BV の単独投与が推奨されていること等を考慮すると、初回化学療法として BV の投与歴がある患者に対する維持療法としての本薬の投与は推奨されない旨の特段の注意喚起は不要と考える。

また、機構は、PRIMA 試験では、卵巣癌のうち高悪性度漿液性卵巣癌又は類内膜卵巣癌が対象とされたことから、PRIMA 試験で対象とされた組織型及び悪性度以外の患者に対する本薬の臨床的有用性等について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

下記の点等を考慮すると、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に対して、組織型及び悪性度によらず、本薬の臨床的有用性は期待できると考える。ただし、PRIMA 試験の対象が高悪性度漿液性卵巣癌又は類内膜卵巣癌患者であった旨については情報提供を行うことが適切であると考えることから、添付文書の臨床成績の項において記載する。

- 本薬を含む PARP 阻害剤と同様に相同組換え修復機能に欠損を有する腫瘍に対し有効とされる白金系抗悪性腫瘍剤は、組織型及び悪性度によらず、*BRCA* 遺伝子変異等により相同組換え修復を介した DNA 修復機構の破綻した腫瘍に対して治療効果が高いことが報告されていること（*Clin Cancer Res* 2014; 20: 764-75 等）。
- PRIMA 試験において、高悪性度漿液性卵巣癌又は類内膜卵巣癌以外の組織型及び悪性度の患者は除外されていたが、試験開始時には組織型及び悪性度に関する組入れ基準の設定がなかったため、当該患者が 1 例組み入れられた。当該患者数は限られており本薬の有効性を評価することには限界があると考えるもの、当該患者で得られた PFS（24.9 カ月）は本薬の有効性が期待できる結果であったこと。

なお、申請者は、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に対する本薬とオラパリブとの使い分けについて、以下のように説明している。

本薬とオラパリブとの有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られておらず、現時点ではいずれの薬剤を優先すべきかについては明確ではないものの、オラパリブは *BRCA* 遺伝子変異陽性の患者に推奨される（NCCN ガイドライン（v.1.2020）等）一方、本薬は *BRCA* 遺伝子変異の有無にかかわらず、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に対して推奨されること等を踏まえ、それぞれの治療の有効性及び安全性を理解した上で、個々の患者の状態に応じて選択されるものと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承し、本薬の効能・効果を申請どおり「卵巣癌における初回化学療法後の維持療法」と設定することは可能であると判断した。

また、BV の投与歴がある患者及び高悪性度漿液性卵巣癌又は類内膜卵巣癌以外の患者に対する維持療法として、本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は限定的であるため、当該患者に対する使用は推奨されないと考えるものの、本薬はがん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師により使用されること等を考慮し、効能・効果を申請どおり設定した上で、試験の対象とされた患者の前治療歴等に

については添付文書の臨床成績の項に記載した上で、効能・効果に関連する注意の項で注意喚起することが適切であると考える。

以上より、効能・効果に関連する注意の項では下記の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

- ・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、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

#### 7.R.4.2 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について

本薬の申請効能・効果は「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」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- ・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の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

機構は、「7.R.3 維持療法に関する有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、効能・効果に関連する注意の項で以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり設定することが適切であると判断した。

- ・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、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

#### 7.R.4.2.1 本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書において、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おける本薬に係る記載内容は、以下のとおりであった。

- ・NCCNガイドライン（v.1.2020）：

本薬投与は、白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌患者に対する維持療法として推奨される。

申請者は、本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明している。

NOVA試験の結果、直近の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後に奏効が継続されている白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌患者において、本薬を維持療法として投与することの臨床的有用性が示されたことから、本薬は当該患者に対する治療選択肢になると考える。

以上より、添付文書の臨床成績の項において、試験における白金系抗悪性腫瘍剤感受性の定義及び試験の対象患者の前治療歴に関する情報を記載し、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の申請効能・効果を「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」と設定した。

- ・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の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

機構は、NOVA 試験では、*gBRCA* 遺伝子変異陽性の場合は組織型により対象が限定されなかつた一方、*gBRCA* 遺伝子変異陰性の場合は高悪性度漿液性の組織型を有する患者が対象とされたことから、高悪性度漿液性以外の組織型及び悪性度を有する *gBRCA* 遺伝子変異陰性の卵巣癌患者に対する本薬の臨床的有用性等について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

NOVA 試験において、*gBRCA* 遺伝子変異陰性の患者のうち、高悪性度漿液性以外の組織型及び悪性度の患者は除外されていたが、17 例（本薬群 13 例及びプラセボ群 4 例）が組み入れられた。当該患者数は限られており、本薬の有効性を評価することは困難であると考える。しかしながら、本薬を含む PARP 阻害剤と同様に相同組換え修復機能に欠損を有する腫瘍に有効とされる白金系抗悪性腫瘍剤について、組織型及び悪性度によらず、*BRCA* 遺伝子変異等により相同組換え修復を介した DNA 修復機構の破綻した卵巣癌に対して治療効果が高いことが報告されていること（Clin Cancer Res 2014; 20: 764-75 等）等を考慮すると、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に対して、組織型及び悪性度によらず、本薬の臨床的有用性は期待できると考える。ただし、NOVA 試験の対象が、*gBRCA* 遺伝子変異陰性の場合は、高悪性度漿液性卵巣癌患者に対する対象が限定されていた旨については情報提供することが適切であると考えることから、添付文書の臨床成績の項において記載することとする。

また、機構は、NOVA 試験では、PARP 阻害剤の投与歴がない患者が対象とされたことから、PARP 阻害剤の投与歴がある患者に対する本薬の臨床的有用性等について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

NOVA 試験の対象患者のうち、PARP 阻害剤の投与歴がある患者に対する維持療法としての本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、当該患者に対する本薬の投与は推奨されないと考える。しかしながら、NOVA 試験の対象患者と前治療数等の差異はあるものの、白金系抗悪性腫瘍剤感受性等の共通する背景を有する QUADRA 試験の対象患者のうち、PARP 阻害剤による治療歴のある患者 37 例のうち 1 例に奏効が認められること等を考慮すると、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に対して、本薬の投与は推奨されない旨の特段の注意喚起は不要と考える。

なお、申請者は、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が奏効した再発卵巣癌患者における本薬とオラパリブとの使い分けについては、以下のように説明している。

本薬とオラパリブとの有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、現時点ではいずれの薬剤を優先すべきかについて不明であり、それぞれの治療の有効性及び安全性を理解した上で、個々の患者の状態に応じて選択されると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承し、本薬の効能・効果を申請どおり「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」と設定することは可能であると判断した。その上で、本薬の適応患者の選択にあたっては、「白金系抗悪性腫瘍剤感受性」に関する NOVA 試験での設定（7.1.2.3 参照）に関する情報は重要であると考えることから、添付文書の臨床成績の項に当該情報を記載した上で、効能・効果に関連する注意の項で注意喚起することが適切であると考える。

また、PARP 阻害剤の投与歴がある患者並びに再発の *gBRCA* 遺伝子変異陰性かつ高悪性度漿液性以外の組織型及び悪性度を有する患者に対する維持療法として、本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は限定的であるため、当該患者に対する使用は推奨されないと考えるものの、本薬はがん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師により使用されること等を考慮し、NOVA 試験の対象とされた患者の前治療歴等を添付文書の臨床成績の項に記載した上で、効能・効果に関連する注意の項で注意喚起することが適切であると考える。

以上より、効能・効果に関連する注意の項では下記の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

- 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、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

#### 7.R.5 相同組換え修復欠損を有する再発卵巣癌に関する有効性、臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は「相同組換え修復欠損（HRD）陽性の進行・再発卵巣癌」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- 白金系抗悪性腫瘍剤を含む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薬等を用いた検査により、HRD 陽性が確認された患者に投与すること。HRD 陽性患者のうち、*BRCA* 遺伝子変異陽性の患者については、白金系抗悪性腫瘍剤感受性の有無は問わない。HRD 陽性患者のうち、*BRCA* 遺伝子変異陰性の患者については、白金系抗悪性腫瘍剤感受性の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、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

機構は、「7.R.2 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、効能・効果に関連する注意の項で以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「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」と設定することが適切であると判断した。

- 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。
- 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、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分理解した上で、本薬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。

##### 7.R.5.1 QUADRA 試験における有効性の評価項目について

申請者は、QUADRA 試験における主要評価項目として、RECIST ver.1.1 に基づく治験責任医師判定による奏効率を設定したことの適切性について、以下のように説明している。

QUADRA 試験の対象患者において奏効が得られることにより、疾患進行に伴う臨床症状の改善等が期待でき、臨床的な意義があると考えること等から、適切であったと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

QUADRA 試験の対象患者における真のエンドポイントである OS と奏効率との関係は明らかではなく、QUADRA 試験の主要評価項目とされた奏効率の結果を基に、当該患者における本薬の延命効果に関する評価を行うことは困難である。しかしながら、当該患者において奏効が得られることに一定の臨床的意義がある旨の上記の申請者の説明は理解可能であることから、主要評価項目とされた奏効率の結果に基づいて本薬の有効性評価を行うことは可能と判断した。

#### 7.R.5.2 QUADRA 試験における有効性の評価結果及び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的位置付けについて

申請者は、QUADRA 試験における有効性の評価結果について、以下のように説明している。

QUADRA 試験において、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 [95%CI] (%) は、主要解析対象とされた 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、PARP 阻害剤による治療歴のない高悪性度漿液性の再発卵巣癌患者において 27.7 [15.6, 42.6] (%) であり、95%CI の下限値が事前に設定された閾値 (10%) を上回った (7.1.2.2 参照)。なお、QUADRA 試験において、RECIST ver.1.1 に基づく治験責任医師判定による腫瘍径（標的病変）の最良変化率は図 11 のとおりであった。また、奏効持続期間<sup>50)</sup> の中央値 [95%CI] (カ月) は、9.2 [5.9, 推定不能] であった。

---

<sup>50)</sup> 奏効 (CR 又は PR) が確定された患者において、最初に奏効 (CR 又は PR) が認められた時点から PD 又は死亡までの期間と定義された。

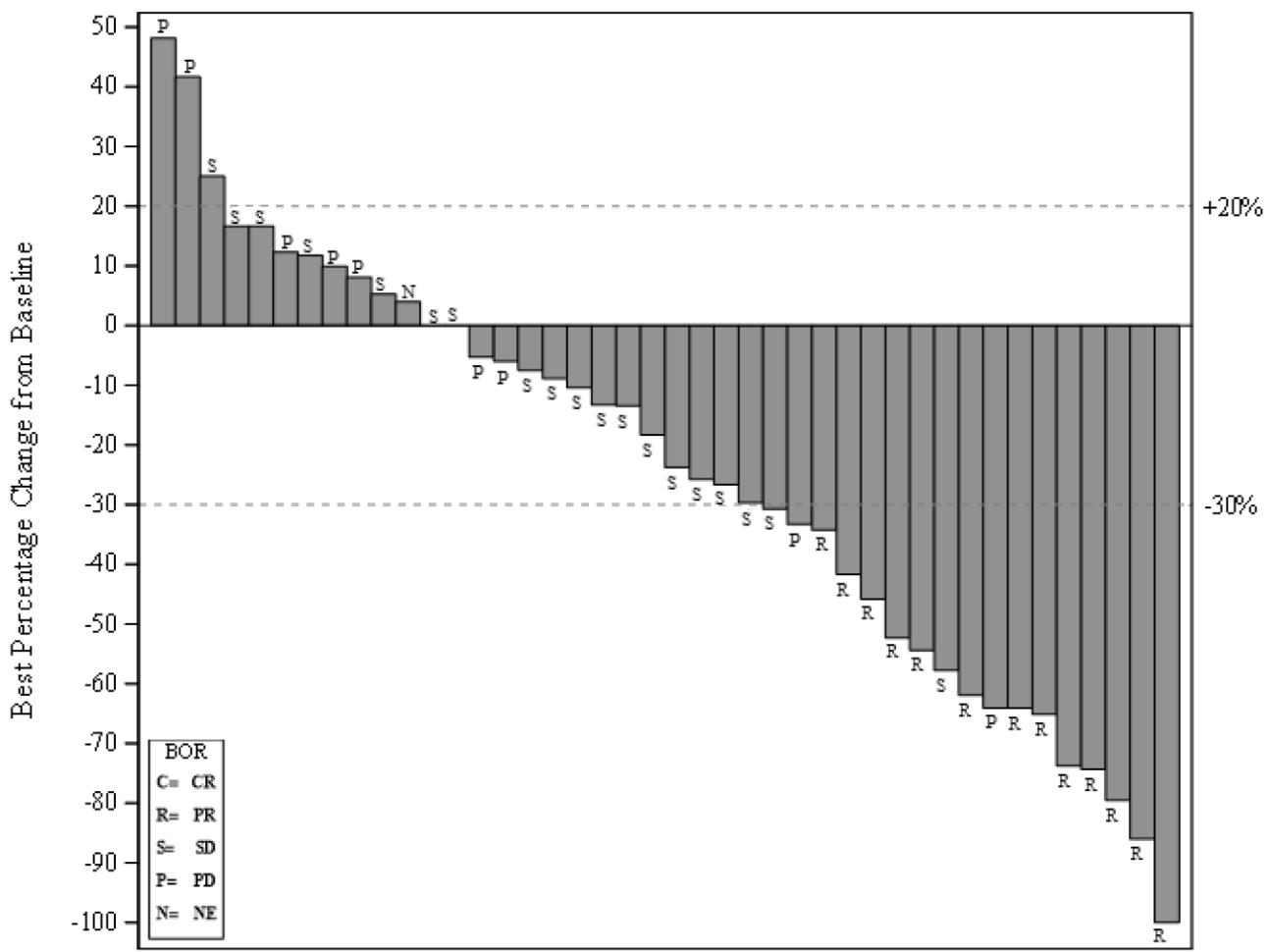


図 11 腫瘍径（標的病変）の最良変化率  
(RECIST ver.1.1、QUADRA 試験、主要解析対象、治験責任医師判定)

また、QUADRA試験において、3つ以上の化学療法歴を有するPARP阻害剤による治療歴のない、白金系抗悪性腫瘍剤感受性のHRD陽性の患者のうち、*tBRCA*遺伝子変異陽性の患者及び*tBRCA*遺伝子変異陰性の患者における奏効率 [95%CI] (%) はそれぞれ38.9 [17.3, 64.3] 及び20.0 [8.4, 36.9] であった一方、白金系抗悪性腫瘍剤感受性のHRD陰性の患者における奏効率 [95%CI] (%) は2.4 [0.1, 12.9] であった。

加えて、日本人患者を対象とした 2002 試験における有効性の評価結果について、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 [90%CI] (%) は 35.0 [17.7, 55.8] であり、90%CI の下限値が事前に設定された閾値 (5%) を上回った (7.1.1.3 参照)。

なお、国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、化学療法歴があり、かつ相同組換え修復欠損を有する再発卵巣癌における本薬に係る記載内容は、以下のとおりであった。

- NCCNガイドライン (v.1.2020) :

本薬投与は、3つ以上の化学療法歴があり、かつ相同組換え修復欠損を有する再発卵巣癌患者のうち、(i) *BRCA*遺伝子の病的変異若しくは病的変異が疑われる患者、又は (ii) ゲノム不安定性を有する白金系抗悪性腫瘍剤感受性の患者に対して推奨される。

機構は、QUADRA 試験において得られた奏効率の結果を踏まえ、QUADRA 試験の主要解析対象とされた患者における本薬投与の臨床的意義について説明を求め、申請者は以下のように説明した。

3 つ以上の化学療法歴のある再発卵巣癌患者に対する既存の化学療法の有効性について、相同組換え修復欠損の判定方法別及び白金系抗悪性腫瘍剤の感受性の有無別の報告は極めて限られている。しかしながら、再発卵巣癌患者における化学療法に対する奏効率は、前治療歴の数が多い患者ほど低下する傾向が認められ、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の奏効率は、それぞれ 11.9 及び 2.9%であることが報告されている (Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2013; 166: 94-8) ことを踏まえると、QUADRA 試験で得られた奏効率の結果は、臨床的に意義のある結果であると考える。

また、3 つ以上の化学療法歴を有する再発卵巣癌患者に対し、本邦で承認された PARP 阻害剤は存在せず、加えて、末梢神経障害、過敏症等の有害事象により既存の化学療法を行うことができない患者が一定数存在する状況を踏まえると、QUADRA 試験の対象患者に対して本薬を治療選択肢として提供する意義があると考える。

申請者は、3 又は 4 つの化学療法歴を有する再発卵巣癌に対する本薬の臨床的有用性等について、以下のように説明している。

QUADRA 試験の結果、主要解析対象とされた 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、PARP 阻害剤による治療歴のない再発卵巣癌患者に対し、本薬の臨床的有用性が示された (7.1.2.2 参照)。

また、QUADRA 試験の主要解析対象とされなかった①白金系抗悪性腫瘍剤非感受性の患者、②前治療歴が 1 又は 2 つの患者、③高悪性度漿液性以外の組織型及び悪性度の患者、④PARP 阻害剤による治療歴のある患者に対する本薬の投与について、それぞれ下記のように考える。

#### ① 白金系抗悪性腫瘍剤非感受性の患者について :

QUADRA 試験において、3 つ以上の化学療法歴を有する PARP 阻害剤による治療歴のない HRD 陽性的患者のうち、(i) 白金系抗悪性腫瘍剤感受性<sup>34)</sup> の患者、(ii) 白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性<sup>51)</sup> の患者の及び (iii) 白金系抗悪性腫瘍剤不応<sup>52)</sup> の患者における奏効率 [95%CI] (%) は、それぞれ (i) 26.4 (14/53 例) [15.3, 40.3]、(ii) 13.8 (8/58 例) [6.1, 25.4] 及び (iii) 6.5 (4/62 例) [1.8, 15.7] であったことから、白金系抗悪性腫瘍剤感受性の患者に対して、本薬の有効性が期待できると考えられる。

また、事前規定されていない探索的解析において、3 つ以上の化学療法歴を有する PARP 阻害剤による治療歴のない HRD 陽性かつ tBRCA 遺伝子変異陽性の患者のうち、(i) 白金系抗悪性腫瘍剤感受性<sup>34)</sup> の患者、(ii) 白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性<sup>51)</sup> の患者及び (iii) 白金系抗悪性腫瘍剤不応<sup>52)</sup> の患者における奏効率 [95%CI] (%) は、それぞれ (i) 38.9 (7/18 例) [17.3, 64.3]、(ii) 33.3 (7/21 例) [14.6, 57.0] 及び (iii) 18.8 (3/16 例) [4.0, 45.6] であり、白金系抗悪性腫瘍剤非感受性の患者における奏効率は白金系抗悪性腫瘍剤感受性の患者と同様であった。したがって、相同組換え修復欠損を有する患者のうち tBRCA 遺伝子変異陽性の患者においては、白金系抗悪性腫瘍剤に対する感受性にかかわらず本薬の有効性が期待できることから、当該患者に対する本薬の投与は推奨されると考える。

以上を踏まえ、効能・効果に関連する注意の項において、以下の旨を注意喚起する。

<sup>51)</sup> PFI が 28 日超から 180 日未満であること。

<sup>52)</sup> PFI が 28 日以内であること。

- HRD 陽性患者のうち、*BRCA* 遺伝子変異陽性の患者については、白金系抗悪性腫瘍剤感受性の有無は問わない。HRD 陽性患者のうち、*BRCA* 遺伝子変異陰性の患者については、白金系抗悪性腫瘍剤感受性の患者を対象とすること。

② 前治療が 1 又は 2 つの患者について：

QUADRA 試験には、1 又は 2 つの化学療法歴を有する再発卵巣癌患者は含まれておらず、当該患者における臨床試験成績は得られていないことから、本薬の投与は推奨されないと考える。したがって、QUADRA 試験の主要解析対象が 3 又は 4 つの化学療法歴を有する患者であった旨を添付文書の臨床成績の項に記載し、効能・効果に関連する注意の項において、以下の旨を注意喚起する。

- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

③ 高悪性度漿液性以外の組織型及び悪性度の患者について：

QUADRA 試験において、高悪性度漿液性以外の組織型及び悪性度の患者 2 例が組み入れられ、当該患者のうち有効性の評価が可能であった 1 例において奏効は認められなかった。しかしながら、本薬を含む PARP 阻害剤は、組織型及び悪性度によらず、相同組換え修復を介した DNA 修復機構の破綻した卵巣癌に対して治療効果が高いことが報告されていること (Clin Cancer Res 2014; 20: 764-75) 等を考慮すると、3 又は 4 つの化学療法歴があり、かつ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患者に対して、組織型及び悪性度にかかわらず、本薬の投与は許容されると考える。ただし、QUADRA 試験の対象が高悪性度漿液性卵巣癌患者であった旨については情報提供することが適切であると考えることから、添付文書の臨床成績の項において記載する。

④ PARP 阻害剤による治療歴のある患者について：

QUADRA 試験では、PARP 阻害剤の投与歴がある患者の組入れが可能とされていたことから、当該患者が 37 例組み入れられた。当該患者数は限られており、本薬の有効性を評価するには限界があるものの、1 例に奏効が認められていること等を考慮すると、当該患者に対して、本薬の投与は許容されると考える。

以上より、添付文書の臨床成績の項において、QUADRA 試験の対象患者の前治療歴等に関する情報を記載し、添付文書の効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の申請効能・効果を「相同組換え修復欠損 (HRD) 陽性の進行・再発卵巣癌」と設定した。

- 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある患者を対象とすること。
- HRD 陽性患者のうち、*BRCA* 遺伝子変異陽性の患者については、白金系抗悪性腫瘍剤感受性の有無は問わない。HRD 陽性患者のうち、*BRCA* 遺伝子変異陰性の患者については、白金系抗悪性腫瘍剤感受性の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、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

QUADRA 試験の主要な評価対象とされた、3 又は 4 つの化学療法歴があり、かつ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患者に対する既存の化学療法による奏効率についての

情報は極めて限られていることから、QUADRA 試験において設定された閾値奏効率の適切性について評価することには限界があると考える。しかしながら、申請者の説明に加え、下記の点等を考慮すると、QUADRA 試験の主要解析対象とされた、3 又は 4 つの白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴があり、かつ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患者に対しては、日本人患者を含め、本薬の一定の臨床的意義は認められると判断した。

- NOVA 試験において白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌に対する本薬の有効性が検証されたこと（7.1.2.3 参照）。
- 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を対象とした 2002 試験で得られた日本人患者での奏効率は、QUADRA 試験の成績と明確な差異は認められなかつたこと。

一方、相同組換え修復欠損を有する患者のうち *tBRCA* 遺伝子変異陽性で白金系抗悪性腫瘍剤非感受性の再発卵巣癌患者に対しては、QUADRA 試験における事前規定されていない探索的解析により一定の奏効が認められたものの、QUADRA 試験で対象とされた化学療法歴を有する再発卵巣癌に対する本薬の検証的な試験成績は得られていないこと等を踏まえると、当該探索的解析のみに基づき、当該患者に対する臨床的意義について結論付けることはできないと判断した。

したがって、本薬の投与は、主要解析対象と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患者を対象とすることが適切であり、その旨については效能・効果において明確にする必要があると判断した。

また、效能・効果に記載する「白金系抗悪性腫瘍剤感受性」に関する QUADRA 試験及び 2002 試験での設定（7.1.2.2 及び 7.1.1.3 参照）並びに臨床試験に組み入れられた患者の化学療法歴等については、添付文書の臨床成績の項で情報提供した上で、效能・効果に関連する注意の項で注意喚起することが適切であると考える。

加えて、QUADRA 試験の対象においては、主に奏効率の結果を基に本薬の有効性の評価が行われ、延命効果に関する情報が得られておらず、本薬以外の実施についても慎重に検討する必要があること等から、效能・効果に関連する注意の項において、本薬以外の治療法の実施を十分に考慮した上で本薬投与の可否を慎重に判断する必要がある旨を注意喚起することが適切であると考える。

以上より、添付文書の效能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の效能・効果を「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」と設定することが適切であると判断した。

- 3 つ以上の化学療法歴のあ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、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分理解した上で、本薬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。

#### 7.R.5.3 相同組換え修復欠損に係る検査及び本薬の投与対象について

QUADRA 試験及び 2002 試験では、腫瘍組織を用いた「Myriad myChoice HRD CDx」による検査が用いられ、*tBRCA* 遺伝子変異陽性又は GIS が 42 以上であることが HRD を有するかを判定する上での基準

として用いられたことから、当該判定基準の適切性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

「Myriad myChoice HRD CDx」のGISを構成するLOH、TAI及びLSTは、それぞれBRCA遺伝子等の相同組換え修復関連遺伝子変異により相同組換え修復機能に欠損を有する腫瘍細胞において認められることが報告されている（Br J Cancer 2012; 107: 1776-82、Cancer Discov 2012; 2: 366-75等）。また、LOH、TAI及びLSTに基づくスコアとBRCAタンパクの機能欠損の有無に関連が認められること等が報告されていることから（Breast Cancer Res 2014; 14: 475-83等）、BRCA遺伝子検査の結果とGISを組み合わせることにより高い精度で相同組換え修復欠損を有する患者を特定可能であると考えられる。

また、申請者は、本薬の適応患者の選択にあたって使用する相同組換え修復欠損に係る検査について、以下のように説明している。

QUADRA試験及び2002試験では、組入れ時の中央検査機関における検査として、腫瘍組織を用いたMyriad Genetic Laboratories社の「Myriad myChoice HRD CDx」が使用され、QUADRA試験及び2002試験においてHRD陽性<sup>36)</sup>と判定された患者で本薬の一定の有効性が示されたことから、本薬の製造販売後においては、Myriad Genetic Laboratories社の「Myriad myChoice HRD CDx」を用いて患者を選択することが適切であり、効能・効果に関する注意の項で下記の旨を注意喚起する。

- 承認された体外診断薬等を用いた検査により、HRD陽性が確認された患者に投与すること。

機構が考査した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を了承した上で、効能・効果に関する注意の項においては下記のように整備した内容を設定することが適切であると判断した。

- 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。

#### 7.R.6 用法・用量について

本薬の申請用法・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、本薬初回投与前の体重が77kg以上かつ血小板数が150,000/ $\mu$ 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。」と設定されていた。また、用法・用量に関する注意の項について、本申請後に申請者より、卵巣癌における初回化学療法後の維持療法に係る本薬の投与期間に関する注意喚起を、以下のように変更する旨が説明された。

##### <効能共通>

- 副作用発現時の本薬の休薬、減量及び中止の目安について。
- 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>

- 投与期間が3年を超えた場合の有効性及び安全性は確立していない。

機構は、「7.R.2 安全性について」、「7.R.3 維持療法に関する有効性について」及び「7.R.5 相同組換え修復欠損を有する再発卵巣癌に関する有効性、臨床的位置付け及び効能・効果について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、用法・用量に関する注意の項で以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を申請どおり設定することが適切であると判断した。

<効能共通>

- 副作用発現時の本薬の休薬、減量及び中止の目安について。
- 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>

- 本薬を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。

#### 7.R.6.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用量・用量について、以下のように説明している。

進行固形癌患者を対象とした海外第Ⅰ相試験（PN001 試験）及び国内第Ⅰ相試験（1001 試験）において、本薬の MTD は 300 mg QD と判断され、当該用法・用量で海外第Ⅱ相試験（QUADRA 試験）、海外第Ⅲ相試験（NOVA 試験）及び国内第Ⅱ相試験（2001 試験及び 2002 試験）が実施された。海外第Ⅲ相試験（PRIMA 試験）における用法・用量について、治験実施計画書初版（2015 年 10 月 26 日付け）では 300 mg QD と設定された（固定開始用量）。しかしながら、NOVA 試験の探索的解析結果に基づき、下記の理由等により PRIMA 試験における開始用量について改定がなされ、初回投与前の体重 77 kg 未満又は血小板数 150,000/ $\mu$ L 未満の場合は 200 mg QD で経口投与、初回投与前の体重 77 kg 以上かつ血小板数 150,000/ $\mu$ L 以上の場合は 300 mg QD で経口投与と設定された（個別化開始用量）（治験実施計画書改定第 2 版（2017 年 11 月 16 日付け））。

- ①初回投与前の体重 77 kg 未満又は血小板数 150,000/ $\mu$ L 未満の患者及び②初回投与前の体重 77 kg 以上かつ血小板数 150,000/ $\mu$ L 以上の患者における、Grade 3 又は 4 の血小板減少関連事象の発現率は、それぞれ①34.6%及び②11.8%であったこと。
- Grade 3 又は 4 の血小板減少関連事象の用量別の発現率は、300 mg、200 mg 及び 100 mg でそれぞれ 33.2%、5.9%及び 2.3%であったこと。
- 有効性について、投与開始から 4 カ月後<sup>53)</sup>に 300 mg の投与を継続していた患者と 200 mg へ減量されていた患者の PFS に明らかな差異は認められなかったこと。

上記の設定に基づき、PRIMA 試験が実施された結果、開始用量にかかわらず本薬の臨床的有用性が示されたこと（7.R.1 参照）等から、PRIMA 試験の個別化開始用量に基づき本薬の申請用法・用量を設定した。

また、下記の点等を考慮すると、NOVA 試験及び 2001 試験、並びに QUADRA 試験及び 2002 試験の対象患者においても、申請用法・用量を適用することは可能と考える。

- 前治療数等の差異はあるものの、上記試験の対象患者はいずれも白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法により奏効が得られた等の一定の共通する背景を有すること。
- QUADRA 試験及び 2002 試験において、200 又は 100 mg に減量した患者の標的病変の径和は、減量後も概ね一定に維持されたこと。

なお、現時点において、本薬を他の抗悪性腫瘍剤と併用投与した際の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られておらず、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は推奨できないと考える。

<sup>53)</sup> NOVA 試験の対象患者のうち 73% の患者において本薬の減量を要する有害事象が発現し、大部分の患者は投与 4 カ月目までに投与量が調整されていたことを踏まえ、投与 4 カ月目の投与量別の PFS 解析が行われた。

また、申請者は、初回化学療法後の維持療法における本薬の投与期間について、以下のように説明している。

PRIMA試験では、本薬の投与期間は3年とされていたものの、本薬投与により疾患進行が認められない場合には、3年以降も本薬の投与を継続できる設定となっていた。PRIMA試験の本薬投与群における最長投与期間は29カ月間であり、3年を超えて本薬を投与した際の有効性及び安全性は確認されていないことから、本薬を3年以上投与することを積極的に推奨することは困難である。したがって、効能・効果に関連する注意の項において、以下の旨を注意喚起する。

- 投与期間が3年を超えた場合の有効性及び安全性は確立していない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を了承し、本薬の用法・用量を申請どおり「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、本薬初回投与前の体重が77kg以上かつ血小板数が150,000/ $\mu$ 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。」と設定することは可能であると判断した。また、初回化学療法後の維持療法における本薬の投与期間については、用法・用量に関する注意の項に下記のように整備して設定することが適切であると判断した。

- 本薬を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。

#### 7.R.6.2 本薬の用量調節について

申請者は、本薬の用量調節基準について、以下のように説明している。

PRIMA試験を含む臨床試験では、休薬・減量・投与中止基準が設定され、当該基準に従うことにより本薬の臨床的有用性が確認された。本薬の申請用法・用量は、PRIMA試験における個別化開始用量の設定と同一であり、用法・用量に関する注意の項において、PRIMA試験の設定に準じた本薬の用量調節基準を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承し、用法・用量に関する注意の項に設定された副作用発現時の本薬の休薬・減量・中止の目安について、下記のとおり設定することが適切であると判断した。ただし、臨床試験における血小板数減少の発現時における輸血等の対処法に係る情報については、資材等を用いて情報提供することが適切であると判断した。

- 本薬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、本薬を休薬、減量、中止すること。

減量・中止する場合の投与量

初回投与量	200 mg	300 mg
1段階減量	100 mg	200 mg
2段階減量	投与中止	100 mg
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 <sup>*1</sup>	処置	再開時の投与量
血小板減少	血小板数 100,000/ $\mu$ L 未満	初回発現時 • 血小板数 100,000/ $\mu$ 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/ $\mu$ 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/ $\mu$ 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/ $\mu$ L 未満	• 好中球数 1,500/ $\mu$ 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 8 g/dL 未満	• ヘモグロビン値 9 g/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 <sup>*2</sup>	Grade 3 以上	• ベースライン又は Grade 1 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

\*1 : GradeはNCI-CTCAE ver.4.03に準じる。\*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.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与されたすべての患者を対象とした全例調査方式の製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の安全性検討事項については、PRIMA 試験、NOVA 試験、2001 試験、QUADRA 試験及び 2002 試験における有害事象の発現状況等を考慮し、骨髄抑制、高血圧、二次性悪性腫瘍、胚・胎児毒性及び ILD を設定した。

調査予定症例数については、上記の臨床試験における、本調査の安全性検討事項として設定する事象の発現状況を考慮し、300 例（初回化学療法後の卵巣癌患者（維持療法）として 150 例、白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌患者（維持療法）として 100 例、相同組換え修復欠損を有する再発卵巣癌患者として 50 例）と設定した。

観察期間については、上記の臨床試験において、本調査の安全性検討事項として設定する事象の大部分は本薬投与開始後 1 年以内に初回発現が認められていることから、本薬投与開始後 1 年間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人患者に本薬を投与した際の安全性情報は限られていることから、製造販売後調査を実施し、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。ただし、本薬の安全性プロファイルについて、高血圧及び可逆性後白質脳症症候群の発現状況を除き、類薬との間に明確な差異が認められなかったこと、海外において一定の投与経験があり、可逆性後白質脳症症候群を除き、安全性上の新たな懸念は認められていないこと等を考慮すると、本調査を全例調査方式の製造販売後調査とする必要性は低いと判断した。

本調査の安全性検討事項については、「7.R.2 安全性について」の項における検討を踏まえ、骨髄抑制、

高血圧、ILD、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を設定することが適切であると判断した。

また、調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の発現状況を考慮した上で再検討する必要があると判断した。

### 7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

#### 7.3.1 国内第I相試験（1001試験）

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。各コホートで発現率が50%以上の有害事象は、200 mg コホートで嘔吐、疲労及び食欲減退各2例（66.7%）、300 mg コホートで血小板数現象5例（83.3%）、恶心及びAST増加各4例（66.7%）、血中ALP増加及びGGT増加各3例（50.0%）であった。

重篤な有害事象は、300 mg コホートで1/6例（16.7%）に認められた。認められた重篤な有害事象は腎孟腎炎であり、本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は、300 mg コホートで1/6例（16.7%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は倦怠感であり、本薬との因果関係が否定されなかった。

#### 7.3.2 国内第II相試験（2001試験）

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。発現率が20%以上の有害事象は、恶心13例（68.4%）、血小板数減少12例（63.2%）、好中球数減少9例（47.4%）、嘔吐及び食欲減退各7例（36.8%）、白血球数減少及び頭痛各6例（31.6%）であった。

重篤な有害事象は、1/19例（5.3%）に認められた。認められた重篤な有害事象は血小板減少症であり、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

#### 7.3.3 国内第II相試験（2002試験）

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。発現率が20%以上の有害事象は、貧血14例（70.0%）、恶心12例（60.0%）、血小板数減少11例（55.0%）、便秘及び嘔吐各7例（35.0%）、倦怠感、好中球数減少及び頭痛各6例（30.0%）、食欲減退5例（25.0%）、動悸、血中クレアチニン増加及び白血球数減少各4例（20.0%）であった。

重篤な有害事象は、4/20例（20.0%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、貧血及び血小板数減少各2例（10.0%）、腹水及び呼吸困難各1例（5.0%）であり、うち、貧血及び血小板数減少各2例、呼吸困難1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、1/20例（5.0%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、好中球数減少、血小板数減少及び白血球数減各1例（5.0%）であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

#### 7.3.4 海外第I相試験（PN001試験）

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①30 mg コホートで 5/6 例 (83.3%) 、②40 mg コホートで 3/3 例 (100%) 、③60 mg コホートで 7/7 例 (100%) 、④80 mg コホートで 5/6 例 (83.3%) 、⑤110 mg コホートで 2/5 例 (40.0%) 、⑥150 mg コホートで 4/6 例 (66.7%) 、⑦210 mg コホートで 6/6 例 (100%) 、⑧290 mg コホートで 5/5 例 (100%) 、⑨300 mg コホートで 51/54 例 (94.4%) 、⑩400 mg コホートで 6/6 例 (100%) に認められた。各コホートで発現率が 50%以上の有害事象は、①下痢、疲労及び食欲減退各 3 例 (50.0%) 、②下痢、咳嗽及び呼吸困難各 3 例 (100%) 、疲労 2 例 (66.7%) 、③貧血 4 例 (57.1%) 、④疲労 3 例 (50.0%) 、⑤疲労 3 例 (60.0%) 、⑥恶心及び嘔吐各 4 例 (66.7%) 、便秘 3 例 (50.0%) 、⑦恶心 5 例 (83.3%) 、血小板減少症及び呼吸困難各 4 例 (66.7%) 、食欲減退 3 例 (50.0%) 、⑧疲労 5 例 (100%) 、恶心 4 例 (80.0%) 、腹部膨満、便秘、嘔吐、頭痛及び咳嗽各 3 例 (60.0%) 、⑨恶心 35 例 (64.8%) 、貧血 34 例 (63.0%) 、疲労 32 例 (59.3%) 、⑩貧血 6 例 (100%) 、血小板減少症、恶心及び嘔吐各 5 例 (83.3%) 、好中球減少症及び疲労各 4 例 (66.7%) 、食欲減退 3 例 (50.0%) であった。

重篤な有害事象は、①2/6 例 (33.3%) 、③4/7 例 (57.1%) 、④1/6 例 (16.7%) 、⑥2/6 例 (33.3%) 、⑦3/6 例 (50.0%) 、⑧3/5 例 (60.0%) 、⑨18/54 例 (33.3%) 、⑩3/6 例 (50.0%) に認められた (②及び⑤では該当なし)。各コホートで 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、認められた重篤な有害事象は、③貧血 2 例 (28.6%) 、⑨血小板減少症 2 例 (3.7%) であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、①1/6 例 (16.7%) 、③1/7 例 (14.3%) 、⑥1/6 例 (16.7%) 、⑨4/54 例 (7.4%) 、⑩2/6 例 (33.3%) に認められた (②、④、⑤、⑦及び⑧では該当なし)。各コホートで 2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、⑨心電図 QT 延長 2 例 (3.7%) 、⑩血小板減少症 2 例 (33.3%) であった。このうち、30 mg コホートの疲労 1 例、60 mg コホートの肺臓炎 1 例、300 mg コホートの心電図 QT 延長 2 例であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.3.5 海外第Ⅱ相試験 (QUADRA 試験)

有害事象は 461/463 例 (99.6%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、443/463 例 (95.7%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は表 46 のとおりであった。

表 46 発現率が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.20.0)	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	461 (99.6)	338 (73.0)
胃腸障害		
恶心	312 (67.4)	45 (9.7)
嘔吐	205 (44.3)	37 (8.0)
便秘	159 (34.3)	14 (3.0)
腹痛	97 (21.0)	29 (6.3)
血液及びリンパ系障害		
貧血	229 (49.5)	122 (26.3)
血小板減少症	159 (34.3)	95 (20.5)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲労	237 (51.2)	29 (6.3)
臨床検査		
血小板数減少	101 (21.8)	42 (9.1)
代謝及び栄養障害		
食欲減退	122 (26.3)	9 (1.9)
精神障害		

SOC PT (MedDRA/J ver.20.0)	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
不眠症	98 (21.2)	5 (1.1)

重篤な有害事象は、197/463 例（42.5%）に認められた。20 例以上に認められた重篤な有害事象は、小腸閉塞及び血小板減少症各 34 例（7.3%）、嘔吐 27 例（5.8%）、恶心 21 例（4.5%）であり、うち、血小板減少症 34 例、嘔吐 13 例、恶心 10 例で、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、98/463 例（21.2%）に認められた。5 例以上に認められ本薬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%）、恶心 14 例（3.0%）、小腸閉塞 12 例（2.6%）、貧血 7 例（1.5%）であり、うち、血小板減少症 15 例、恶心 12 例、嘔吐 11 例、貧血 7 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.3.6 海外第Ⅲ相試験 (NOVA 試験)

有害事象は、本薬群で 367/367 例（100%）、プラセボ群で 171/179 例（95.5%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬群で 359/367 例（97.8%）、プラセボ群で 126/179 例（70.4%）に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は表 47 のとおりであった。

表 47 いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.18.0)	例数 (%)			
	本薬群 367 例		プラセボ群 179 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	367 (100)	278 (75.7)	171 (95.5)	42 (23.5)
胃腸障害				
恶心	272 (74.1)	12 (3.3)	64 (35.8)	2 (1.1)
便秘	152 (41.4)	2 (0.5)	38 (21.2)	1 (0.6)
嘔吐	131 (35.7)	7 (1.9)	31 (17.3)	1 (0.6)
腹痛	90 (24.5)	4 (1.1)	56 (31.3)	3 (1.7)
下痢	76 (20.7)	1 (0.3)	38 (21.2)	1 (0.6)
血液及びリンパ系障害				
貧血	181 (49.3)	92 (25.1)	12 (6.7)	0
血小板減少症	170 (46.3)	106 (28.9)	6 (3.4)	1 (0.6)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	172 (46.9)	21 (5.7)	58 (32.4)	0
臨床検査				
血小板数減少	77 (21.0)	27 (7.4)	3 (1.7)	0
代謝及び栄養障害				
食欲減退	95 (25.9)	1 (0.3)	26 (14.5)	1 (0.6)
神経系障害				
頭痛	98 (26.7)	2 (0.5)	19 (10.6)	0
精神障害				
不眠症	91 (24.8)	1 (0.3)	15 (8.4)	0
血管障害				
高血圧	77 (21.0)	32 (8.7)	9 (5.0)	4 (2.2)

重篤な有害事象は、本薬群で 117/367 例（31.9%）、プラセボ群で 27/179 例（15.1%）に認められた。各群で 4 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で血小板減少症 40 例（10.9%）、貧血 15 例（4.1%）、小腸閉塞 7 例（1.9%）、便秘 4 例（1.1%）、プラセボ群で小腸閉塞 4 例（2.2%）であった。このうち、本薬群の血小板減少症 40 例、貧血 14 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 60/367 例（16.3%）、プラセボ群で 4/179 例（2.2%）に認められた。各群で 4 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で疲労 10 例（2.7%）、血小板減少症 7 例（1.9%）、恶心及び血小板数減少各 6 例（1.6%）、貧血 5 例（1.4%）、好中球数減少 4 例（1.1%）であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.3.7 海外第Ⅲ相試験（PRIMA 試験）

有害事象は本薬群で 478/484 例（98.8%）、プラセボ群で 224/244 例（91.8%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬群で 466/484 例（96.3%）、プラセボ群で 168/244 例（68.9%）に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は表 48 のとおりであった。

表 48 いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.18.0)	例数 (%)			
	本薬群 484 例		プラセボ群 244 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	478 (98.8)	341 (70.5)	224 (91.8)	46 (18.9)
胃腸障害				
悪心	278 (57.4)	6 (1.2)	67 (27.5)	2 (0.8)
便秘	189 (39.0)	1 (0.2)	46 (18.9)	0
嘔吐	108 (22.3)	4 (0.8)	29 (11.9)	2 (0.8)
腹痛	106 (21.9)	7 (1.4)	75 (30.7)	1 (0.4)
下痢	91 (18.8)	3 (0.6)	55 (22.5)	1 (0.4)
血液及びリンパ系障害				
貧血	307 (63.4)	150 (31.0)	43 (17.6)	4 (1.6)
血小板減少症	222 (45.9)	139 (28.7)	9 (3.7)	1 (0.4)
好中球減少症	128 (26.4)	62 (12.8)	16 (6.6)	3 (1.2)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	168 (34.7)	9 (1.9)	72 (29.5)	1 (0.4)
臨床検査				
血小板数減少	133 (27.5)	63 (13.0)	3 (1.2)	0
神経系障害				
頭痛	126 (26.0)	2 (0.4)	36 (14.8)	0
精神障害				
不眠症	119 (24.6)	4 (0.8)	35 (14.3)	1 (0.4)

重篤な有害事象は、本薬群で 156/484 例（32.2%）、プラセボ群で 32/244 例（13.1%）に認められた。各群で 10 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で血小板減少症 59 例（12.2%）、貧血 27 例（5.6%）、血小板数減少 20 例（4.1%）、小腸閉塞 14 例（2.9%）であり、うち、血小板減少症 59 例、貧血 26 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 58/484 例（12.0%）、プラセボ群で 6/244 例（2.5%）に認められた。各群で 5 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で血小板減少症 18 例（3.7%）、貧血 9 例（1.9%）、恶心及び好中球減少症各 6 例（1.2%）であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.3.8 海外第Ⅰ相試験（5015-C 試験）

有害事象は、①導入期のパート 1 で 5/6 例（83.3%）、②導入期のパート 2 で 6/6 例（100%）、③継続投与期で 11/11 例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、②4/6 例（66.7%）、③11/11 例（100%）に認められた（①では該当なし）。各パートで発現率が 30%以上の有害事象は、①

腹痛、発熱及び貧血各 3 例 (33.3%) 、②便秘、消化不良及び瘡様皮膚炎各 2 例 (33.3%) 、③悪心 9 例 (81.8%) 、疲労及び貧血各 7 例 (63.6%) 、血小板数減少 6 例 (54.5%) 、腹痛及び便秘各 5 例 (45.5%) 、嘔吐、体重減少及び食欲減退各 4 例 (36.4%) であった。

重篤な有害事象は、①2/6 例 (33.3%) 、③1/11 例 (9.1%) に認められた（②では該当なし）。認められた重篤な有害事象は、①イレウス及び貧血各 1 例 (16.7%) 、③敗血症 1 例 (9.1%) であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は、③1/11 例 (9.1%) に認められた（①及び②では該当なし）。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、AST 増加であり、本薬との因果関係は否定された。

### 7.3.9 海外第 I 相試験 (PN014 試験)

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、①30 mg 群で 6/6 例 (100%) 、②40 mg 群で 9/10 例 (90.0%) 、③70 mg 群で 3/3 例 (100%) に認められた。各群で 50% 以上に認められた有害事象は、①貧血及び血小板減少症各 5 例 (83.3%) 、便秘、悪心及び疲労各 4 例 (66.7%) 、白血球減少症、好中球減少症、食欲減退及び呼吸困難各 3 例 (50.0%) 、②疲労及び血小板減少症各 7 例 (70.0%) 、貧血及び白血球減少症各 6 例 (60.0%) 、③貧血、白血球減少症及び好中球減少症各 2 例 (66.7%) であった。

重篤な有害事象は、①2/6 例 (33.3%) 、②2/10 例 (20.0%) 、③2/3 例 (66.7%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、①血小板減少症、便秘及び新生物進行各 1 例 (16.7%) 、②骨盤骨折及び新生物進行各 1 例 (10.0%) 、③疾患進行及び新生物進行各 1 例 (33.3%) であり、うち、①血小板減少症 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、②2/10 例 (20.0%) に認められた（①及び③では該当なし）。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、血小板減少症及び好中球減少症各 2 例 (20.0%) 、白血球減少症 1 例 (10.0%) であり、うち、血小板減少症 2 例、白血球減少症及び好中球減少症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.3.10 海外第 I b 相試験 (PN008 試験)

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、①40 mg 群で 2/3 例 (66.7%) 、②60 mg 群で 2/3 例 (66.7%) 、③80 mg 群で 3/3 例 (100%) 、④110 mg 群で 2/3 例 (66.7%) に認められた。各群で 50% 以上に認められた有害事象は、①好中球減少症及び便秘各 2 例 (66.7%) 、②下痢 3 例 (100%) 、好中球減少症、頻脈、便秘及び疲労各 2 例 (66.7%) 、③疲労 3 例 (100%) 、貧血、便秘、頭痛及び脱毛症各 2 例 (66.7%) 、④便秘、悪心、疲労及び呼吸困難各 2 例 (66.7%) であった。

重篤な有害事象は、①1/3 例 (33.3%) 、②1/3 例 (33.3%) 、③1/3 例 (33.3%) 、④1/3 例 (33.3%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、①上大静脈症候群 1/3 例 (33.3%) 、②心電図 T 波逆転 1/3 例 (33.3%) 、③蜂巣炎 1/3 例 (33.3%) 、④悪性新生物 1/3 例 (33.3%) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

### 7.3.11 海外第 I b 相試験 (PN011 試験)

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、①30 mg 群で 2/3 例 (66.7%) 、②40 mg 群で 3/3 例 (100%) に認められた。各群で 50% 以上に認められた有害事象は、①悪

心及び疲労各 3 例（66.7%）、②貧血、疲労及び頭痛各 3 例（100%）、腹痛、口内炎及び粘膜の炎症各 2 例（66.7%）であった。

重篤な有害事象は、①1/3 例（33.3%）、②1/3 例（33.3%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、①悪性新生物 1 例（33.3%）、②胃潰瘍及び鼻出血各 1 例（33.3%）であり、うち、②鼻出血 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、①1/3 例（33.3%）に認められた（②では該当なし）。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、悪性新生物 1 例であり、治験薬との因果関係は否定された。

### 7.3.12 海外第Ⅲ相試験（5011-C1 試験）

有害事象は 24/26 例（92.3%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、22/26 例（84.6%）に認められた。発現率が 30%以上の有害事象は、恶心 15 例（57.7%）、貧血、血小板減少症及疲労各 13 例（50.0%）、嘔吐 10 例（38.5%）、便秘及び好中球減少症各 9 例（34.6%）、腹痛 8 例（30.8%）であった。

重篤な有害事象は、11/26 例（42.3%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、血小板減少症 3 例（11.5%）、貧血 2 例（7.7%）であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、4/26 例（15.4%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、血小板減少症、恶心、嚥下困難な製品、処置合併症及び頭痛各 1 例（3.8%）であり、うち、血小板減少症、嚥下困難な製品、恶心及び頭痛各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.3.13 海外第Ⅲ相試験（5011-C2 試験）

#### 7.3.13.1 クロスオーバー期

有害事象は、空腹時投与時で 4/16 例（25.0%）、食後投与時で 6/16 例（37.5%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、空腹時投与時で 2/16 例（12.5%）、食後投与時で 3/16 例（18.8%）に認められた。各投与時で発現率が 10%以上の有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は、空腹時投与時で 1/16 例（6.3%）に認められた。認められた重篤な有害事象は尿路感染であり、本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は、食後投与時で 1/16 例（6.3%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は嘔吐であり、本薬との因果関係は否定された。

#### 7.3.13.2 QD 投与期

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、12/15 例（80.0%）に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、貧血 8 例（53.3%）、食欲減退 7 例（46.7%）、恶心 5 例（33.3%）、便秘、嘔吐、血小板減少症、疲労及び呼吸困難各 4 例（26.7%）、胃食道逆流性疾患、好中球減少症、無力症及び湿性咳嗽各 3 例（20.0%）であった。

重篤な有害事象は、5/15 例（33.3%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、胃食道逆流性疾患、小腸閉塞、血小板減少症、心停止、疾患進行、敗血症及び消化器癌各 1/15 例（6.7%）であり、うち、血小板減少症 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、4/15 例（26.7%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、腹痛、小腸閉塞、敗血症及び癌疼痛各 1 例（6.7%）であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

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

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（卵巣癌維持療法 CTD 5.3.5.2-3、進行又は再発卵巣癌 CTD 5.3.5.2-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の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考える。本品目は 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 の結合を阻害し、PARP と DNA との複合体の解離を阻害すること等により、DNA 損傷が蓄積し、細胞死が誘導されることで腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている新有効成分含有医薬品であり、卵巣癌に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考える。また機構は、臨床的位置付け、効能・効果、用法・用量等については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

## 審査報告（2）

令和2年8月21日

### 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

### [略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

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

#### 1.1 安全性について

機構は、審査報告（1）の「7.R.2 安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象として骨髄抑制、高血圧、ILD、血栓塞栓症、二次性悪性腫瘍及び可逆性後白質脳症症候群であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意が必要であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたって、上記の有害事象に加えて、胃腸障害の発現に注意すべきであるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の減量、休薬等の適切な対応がなされる場合には、本薬投与は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

#### 1.2 有効性、臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告（1）の「7.R.3 維持療法に関する有効性について」、「7.R.4 維持療法に関する臨床的位置付け及び効能・効果について」及び「7.R.5 相同組換え修復欠損を有する再発卵巣癌に関する有効性、臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、それぞれ以下の①～③のように判断した。

- ① 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海外第Ⅲ相試験（PRIMA 試験）において、主要評価項目とされたPFSについて、主要解析対象とされたHRD陽性集団及び全体集団でプラセボ群に対する本薬群の優越性が示されたこと等から、当該試験の対象患者に対する本薬の維持療法としての有効性は示された。
- ② 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海外第Ⅲ相試験（NOVA 試験）において、主要評価項目とされた

PFSについて、主要解析対象とされた *gBRCA* 遺伝子変異陽性コホート、並びに *gBRCA* 遺伝子変異陰性コホートの HRD 陽性集団及び全体集団でプラセボ群に対する本薬群の優越性が示されたこと等から、当該試験の対象患者に対する本薬の維持療法としての有効性は示された。

- ③ 主要解析対象を 3 又は 4 つの化学療法歴を有する HRD 陽性かつ直近の白金系抗悪性腫瘍剤に感受性を示す再発卵巣癌患者とした海外第Ⅱ相試験（QUADRA 試験）、及び当該患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（2002 試験）において、主要評価項目とされた奏効率〔それぞれ 95%CI 及び 90%CI〕（%）について、それぞれ 27.7 [15.6, 42.6] 及び 35.0 [17.7, 55.8] であったこと等から、当該試験の対象患者に対する一定の臨床的意義は示された。

以上の検討を踏まえ、本薬の効能・効果及び効能・効果に関する注意の項について、それぞれ下表のように設定することが適切である。

	効能・効果	効能・効果に関する注意
①	卵巣癌における初回化学療法後の維持療法	<ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。</li> </ul>
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	<ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。</li> </ul>
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	<ul style="list-style-type: none"> <li>3つ以上の化学療法歴のある患者を対象とすること。</li> <li>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。</li> <li>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、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分理解した上で、本薬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。</li> </ul>

専門協議において、上記①及び②の効能・効果に関する、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、上記③の効能・効果である「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」に関して、当該効能・効果に係る患者に対する本薬の臨床的意義について、専門委員から以下の意見が出された上で、機構の判断は専門委員により支持された。

- 白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌患者のうち、腎機能の低下、過敏症の発現等により白金系抗悪性腫瘍剤を使用困難な患者が一定数存在し、当該患者に対して、本薬が新たな治療選択肢として提供されることには臨床的に意義があると考える。

さらに、上記③の効能・効果に関して、相同組換え修復欠損を有する患者のうち *tBRCA* 遺伝子変異陽性で白金系抗悪性腫瘍剤非感受性の再発卵巣癌患者を本薬の投与対象とすることについて、専門委員からは以下の意見が出された。

- 事前に規定されていない探索的な解析であるものの、QUADRA 試験において 3 つ以上の化学療法歴を有する *tBRCA* 遺伝子変異陽性の患者のうち、白金系抗悪性腫瘍剤非感受性の患者集団においても一定の奏効率が得られていることから（審査報告（1）7.R.5.2 参照）、白金系抗悪性腫瘍剤に対する感受性にかかわらず *tBRCA* 遺伝子変異陽性の患者を本薬の投与対象とすることについても検討の余地があると考える。

- 初回化学療法後の維持療法として既承認の PARP 阻害剤であるオラパリブが投与された患者においては、*BRCA* 遺伝子変異陽性であることが確認されていると考えられることから、当該維持療法後に 2 つ以上の化学療法を実施した患者に対し、直近の白金系抗悪性腫瘍剤に対する感受性にかかわらず本薬を治療選択肢として考慮できることには一定の意義があると考える。一方で、QUADRA 試験の対象は PARP 阻害剤による治療歴のない患者であり、*tBRCA* 遺伝子変異陽性のうち、他の PARP 阻害剤による治療歴のある白金系抗悪性腫瘍剤非感受性の卵巣癌患者において、QUADRA 試験で得られた有効性の結果が再現されるかについては不明である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の議論を踏まえ、以下の点等を考慮すると、本薬の投与が推奨される集団は、QUADRA 試験の主要解析対象とされた患者であり、効能・効果は、「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」とすることが適切と判断した。

- QUADRA 試験において、白金系抗悪性腫瘍剤非感受性の *tBRCA* 遺伝子変異陽性患者集団で一定の奏効率が認められたものの、事前規定されていない探索的な解析であり、症例数も限られていることから、当該解析結果に基づき、当該患者に対する有効性について結論付けることは困難と考えること。
- 再発卵巣癌に対する本薬の有効性は、白金系抗悪性腫瘍剤感受性の患者を対象とした NOVA 試験において検証されており、白金系抗悪性腫瘍剤非感受性の再発卵巣癌患者に対する本薬の有効性を検証した試験成績は得られていないこと等を考慮すると、本薬の対象患者の特定に際しては、PARP 阻害剤の効果予測因子の一つと考えられている「白金系抗悪性腫瘍剤感受性」についても考慮することが適切であると考えること。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

### 1.3 用法・用量について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する注意の項で以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を申請どおり「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、本薬初回投与前の体重が 77 kg 以上かつ血小板数が 150,000/ $\mu$ 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。」と設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する注意>

<効能共通>

- 本薬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、本薬を休薬、減量、中止すること。

### 減量・中止する場合の投与量

初回投与量	200 mg	300 mg
1段階減量	100 mg	200 mg
2段階減量	投与中止	100 mg
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 <sup>*1</sup>	処置	再開時の投与量
血小板減少	血小板数 100,000/ $\mu$ L 未満	初回発現時 • 血小板数 100,000/ $\mu$ 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/ $\mu$ 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/ $\mu$ 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/ $\mu$ L 未満	• 好中球数 1,500/ $\mu$ 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 8 g/dL 未満	• ヘモグロビン値 9 g/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 <sup>*2</sup>	Grade 3 以上	• ベースライン又は Grade 1 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

\*1 : GradeはNCI-CTCAE ver.4.03に準じる。 \*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。

- 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>
- 本薬を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。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

#### 1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与されたすべての患者を対象に、調査予定症例数を 300 例（初回化学療法後の卵巣癌患者（維持療法）として 150 例、白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌患者（維持療法）として 100 例、相同組換え修復欠損を有する再発卵巣癌患者として 50 例）、観察期間を 1 年間とする全例調査方式の製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、日本人患者に本薬を投与した際の安全性情報は限られていることから、製造販売後調査を実施し、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。ただし、本薬の安全性プロファイルについて、高血圧及び可逆性後白質脳症症候群の発現状況を除き、類薬との間に明確な差異が認められなかつたこと、海外において一定の投与経験があり、可逆性後白質脳症症候群を除き、安全性上の新たな懸念は認められていないこと等を考慮すると、本調査を全例調査方式の製造販売後調査とする必要性は低いと判断した。

本調査の安全性検討事項については、「7.R.2 安全性について」の項における検討を踏まえ、骨髄抑制、高血圧、ILD、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を設定することが適切であると判断した。

本調査の調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の発現状況を考慮した上で再検討する必要があると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の検討を踏まえ、本調査計画を再検討するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

- 本調査の安全性検討事項については、骨髄抑制、高血圧、ILD、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と設定する。
- 調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の臨床試験における発現状況及び各効能・効果において想定される症例集積状況を考慮し、それぞれ 300 例（初回化学療法後の卵巣癌患者（維持療法）として 150 例、白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌患者（維持療法）として 120 例、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患者として 30 例）及び 1 年間と設定する。

機構は、申請者の説明を了承した。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 49 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 50 及び 51 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 49 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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"><li>骨髄抑制</li><li>高血圧</li><li>ILD</li><li>可逆性後白質脳症症候群</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>二次性悪性腫瘍</li><li>胚・胎児毒性</li><li>血栓塞栓症</li></ul>	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 50 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験  
及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・特定使用成績調査 ・製造販売後臨床試験（2001 試験 及び 2002 試験の継続試験）	該当なし	・市販直後調査による情報提供

表 51 製造販売後調査計画の骨子（案）

目的	製造販売後の使用実態下における本剤投与の安全性等を検討すること
調査方法	中央登録方式
対象患者	初回化学療法後の卵巣癌患者（維持療法）、白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌患者（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患者
観察期間	1年間
予定症例数	300 例（初回化学療法後の卵巣癌患者（維持療法）として 150 例、白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌患者（維持療法）として 120 例、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患者として 30 例）
主な調査項目	安全性検討事項：骨髄抑制、高血圧、ILD、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 上記以外の主な調査項目：患者背景（性別、年齢、病期分類、組織型、合併症、前治療歴等）、本薬の投与状況、併用薬剤等

## 1.5 その他

### 1.5.1 肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について

申請者より、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海外第 I 相試験（003 試験）の成績が追加提出された。

003 試験では、肝機能が正常<sup>54)</sup>な固形癌患者 9 例（PK 解析対象は 9 例）及び中等度の肝機能障害<sup>55)</sup>を有する固形癌患者 8 例（PK 解析対象は 8 例）を対象に、肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響が検討された。用法・用量は、本薬 300 mg を単回経口投与することとされた。

肝機能が正常な患者に対する中等度の肝機能障害を有する患者における、本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は 0.931 [0.639, 1.36] 及び 1.56 [1.06, 2.30] であった。

申請者は、上記の結果に基づき、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。

肝機能が正常な患者と比較して中等度の肝機能障害を有する患者で本薬の  $AUC_{inf}$  が増加したことから、中等度以上の肝機能障害を有する患者に対して本薬を投与する場合には、本薬の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必要がある。したがって、添付文書の特定の背景を有する患者に関する注意の項において、当該内容及び重度の肝機能障害を有する患者を対象とした臨床試験は実施されていない旨を注意喚起するとともに、海外第 I 相試験（003 試験）で得られた本薬の PK に及ぼす肝機能障害の影響に関する検討結果について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する。

機構は、申請者の説明を了承した。

<sup>54)</sup> 総ビリルビン及び AST が基準値上限以下。

<sup>55)</sup> 総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍超～3 倍以下、AST 上昇の程度は問わない。

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は8年、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、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

### [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

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・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/ $\mu$ 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。

### [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。

### [禁 忌]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

### [効能・効果に関する注意]

<卵巣癌における初回化学療法後の維持療法>

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。
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、「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>

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。
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、「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. 3つ以上の化学療法歴のある患者を対象とすること。
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。
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、「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。

[用法・用量に関する注意]

<効能共通>

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。

減量・中止する場合の投与量

初回投与量	200 mg	300 mg
1段階減量	100 mg	200 mg
2段階減量	投与中止	100 mg
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 <sup>*1</sup>	処置	再開時の投与量
血小板減少	血小板数 100,000/ $\mu$ L 未満	初回発現時 • 血小板数 100,000/ $\mu$ 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/ $\mu$ 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/ $\mu$ 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/ $\mu$ L 未満	• 好中球数 1,500/ $\mu$ 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 8 g/dL 未満	• ヘモグロビン値 9 g/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 <sup>*2</sup>	Grade 3 以上	• ベースライン又は Grade 1 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

\*1 : GradeはNCI-CTCAE ver.4.03に準じる。\*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。

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>

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。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADP	adenosine 5'-diphosphate	アデノシン 5'-二リン酸
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AML	acute myelogenous leukemia	急性骨髓性白血病
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
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
BRCA 遺伝子	breast cancer susceptibility gene	乳癌感受性遺伝子
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸排泄ポンプ
BV	bevacizumab (genetical recombination)	ベバシズマブ (遺伝子組み換え)
CA-125	cancer antigen-125	腫瘍抗原-125
CES	carboxylesterase	カルボキシエステラーゼ
CI	confidence interval	信頼区間
CPP	critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CR	complete response	完全奏効
CrCL	creatinine clearance	クレアチニクリアランス
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
D1	duration of zero order drug release	0次放出持続時間
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DSB	double strand break	二本鎖切断
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
efflux ratio		吸収方向の透過係数に対する分泌方向の透過係数の比
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics	国際産婦人科連合
FrEl	relative bioavailability	相対的バイオアベイラビリティ
ETP	etoposide	エトポシド
gBRCA 遺伝子変異		生殖細胞系列の BRCA 遺伝子変異
GC	gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GCIG	Gynecologic Cancer Intergroup	
GGT	$\gamma$ -glutamyltransferase	$\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ
GIS	genomic instability score	ゲノム不安定性スコア
HEPES	4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazine ethanesulfonic acid	4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸
hERG	human <i>ether-a-go-go</i> related gene	ヒト <i>ether-a-go-go</i> 関連遺伝子

HRD	homologous recombination deficiency/deficient	Myriad Genetic Laboratories 社の「Myriad myChoice HRD CDx」にて判定された相 同組換え修復欠損
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q3A ガイドライン		「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」(平成 14 年 12 月 16 日付け医薬審査第 1216001 号)
ICH Q1E ガイドライン		「安定性データの評価に関するガイドライン」(平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審査第 0603004 号)
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IR	infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
ITT	intent-to-treat	
LC	liquid chromatography	液体クロマトグラフィー
LC-MS/MS	Liquid chromatography/tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LOH	loss of heterozygosity	ヘテロ接合性の消失
LST	large-scale state transitions	
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤排出トランスポーター
MAO	monoamine oxidase	モノアミンオキシダーゼ
MDS	myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャー リボ核酸
MRP	multidrug resistance associated protein	多剤耐性関連タンパク
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NAD	nicotinamide adenine dinucleotide	ニコチンアミドアデニジヌクレオチド
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen	還元型ニコチンアミドアデニジヌクレオチドリン酸
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Ovarian Cancer	
NCI-ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group	
NE	not evaluable	評価不能
NMR	nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OS	overall survival	全生存期間
P <sub>app A→B</sub>	apparent permeability in apical to basolateral direction	頂端膜側から側底膜側への見かけの透 過係数
PAR	poly (ADP-ribose)	ポリ (ADP-リボース)
PARP	poly (ADP-ribose) polymerase	ポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼ
PD	progressive disease	進行
PET	positron emission tomography	ポジトロン断層撮影法

PFI	platinum free interval	白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法終了後から再発までの期間
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PT	preferred term	基本語
PTP	press through packaging	
PTX	paclitaxel	パクリタキセル
QbD	quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
QD	quaque die	1日1回
QTcF		Fridericia 法により補正した QT 間隔
ΔQTcF		QTcF のベースラインからの変化量
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のためのガイドライン
SCID マウス	severe combined immunodeficient mouse	重症複合型免疫不全マウス
SD	stable disease	安定
shRNA	short hairpin RNA	
SMQ	standardized MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
SSB	single strand break	一本鎖切断
TAI	telomeric allelicimbalance	
tBRCA 遺伝子変異		腫瘍組織検体において検出された BRCA 遺伝子変異
UDPGA	uridine diphosphate glucuronic acid	ウリジン二リン酸グルクロン酸
UGT	uridine diphosphate glucuronosyl transferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
UVA	ultraviolet A	紫外線 A 波
UVB	ultraviolet B	紫外線 B 波
UVR	ultraviolet radiation	紫外線照射
Vc/F	apparent distribution volume of central compartment	見かけの中央コンパートメント分布容積
Vp2/F	apparent distribution volume of second peripheral compartment	見かけの第 2 末梢コンパートメント分布容積
5-HT	5-hydroxytryptamine	5-ヒドロキシトリプタミン
<sup>14</sup> C 標識体		<sup>14</sup> C 標識した本薬
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		卵巣癌診療ガイドライン 2015 年版 日本婦人科腫瘍学会編
申請		製造販売承認申請
本薬		ニラパリブトシリ酸塩水和物
1001 試験		Niraparib-1001 試験
2001 試験		Niraparib-2001 試験
2002 試験		Niraparib-2002 試験
003 試験		3000-01-003 試験
42 試験		Study 42 試験

5011-C1 試験		PR-30-5011-C1 試験 (NOVA 試験の食事の影響サブスタディ)
5011-C2 試験		PR-30-5011-C2 試験 (NOVA 試験の QTc サブスタディ)
5015-C 試験		PR-30-5015-C 試験
NOVA 試験		PR-30-5011-C 試験
PRIMA 試験		PR-30-5017-C 試験
QUADRA 試験		PR-30-5020-C 試験