目次

1.7 同種同効品一覧表 2

表

表 1.7-1 同種同効品一覧表 2

最新の添付文書を参照すること

1.7 同種同効品一覧表

同種同効品としてオラパリブ及びベバシズマブ（遺伝子組換え）を選定し、これら製品の添付文書を添付した。

表 1.7-1　同種同効品一覧表

販売名	ゼジューラカプセル 100 mg	リムパーザ錠 100 mg リムパーザ錠 150 mg	アバスチン点滴静注用 100 mg / 4 mL アバスチン点滴静注用 400 mg / 16 mL
一般名	ニラパリブトシル酸塩水和物	オラパリブ	ベバシズマブ（遺伝子組換え）
会社名	武田薬品工業株式会社	アストラゼネカ株式会社	中外製薬株式会社
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	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 *BRCA* 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法 がん化学療法歴のある *BRCA* 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌	○治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 ○扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ○手術不能又は再発乳癌 ○悪性神経膠腫 ○卵巣癌 ○進行又は再発の子宮頸癌
添付文書改訂日	－	2020 年 4 月改訂（第 5 版）	2020 年 6 月改訂（第 2 版）

最新の添付文書を参照すること

日本標準商品分類番号
874291

**2020年4月改訂（第5版）
*2019年6月改訂

劇薬、処方箋医薬品：
注意－医師等の処方箋により使用すること

抗悪性腫瘍剤／
ポリアデノシン5'ニリン酸リボースポリメラーゼ（PARP）阻害剤

リムパーザ®錠100mg
リムパーザ®錠150mg

オラパリブ錠
Lynparza® Tablets 100mg・150mg

	錠100mg	錠150mg
承認番号	23000AMX00022	23000AMX00023
薬価収載	2018年4月	
販売開始	2018年4月	
*効能追加	2019年6月	
国際誕生	2014年12月	

貯　　法：室温保存。防湿のためPTP包装のまま保存すること。
使用期限：外箱等に表示

【警告】
本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本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、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

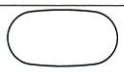
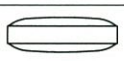
【禁忌】（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

販売名	リムパーザ錠100mg	リムパーザ錠150mg
成分・含量（1錠中）	オラパリブ100mg	オラパリブ150mg
添加物	コポリビドン、軽質無水ケイ酸、D-マンニトール、フマル酸ステアリルナトリウム、ヒプロメロース、マクロゴール400、酸化チタン、黄色三二酸化鉄	コポリビドン、軽質無水ケイ酸、D-マンニトール、フマル酸ステアリルナトリウム、ヒプロメロース、マクロゴール400、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、黒酸化鉄

2. 性状

販売名	リムパーザ錠100mg	リムパーザ錠150mg
剤形	黄色～暗黄色のフィルムコーティング錠	緑色～灰緑色のフィルムコーティング錠
外形：表面		
外形：裏面		
外形：側面		
長径	約14.7mm	約14.7mm
短径	約7.6mm	約7.6mm
厚さ	約4.7mm	約6.8mm
重量	約0.41g	約0.62g
識別コード	OP100	OP150

*【効能・効果】

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
*BRCA*遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法
がん化学療法歴のある*BRCA*遺伝子変異陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌

*＜効能・効果に関連する使用上の注意＞
1. 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の場合
   (1) 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。
   (2) 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再発までの期間（PFI）等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
2. *BRCA*遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法の場合
   (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) 承認された体外診断薬等を用いた検査により、*BRCA*遺伝子変異を有することが確認された患者に投与すること。
   (3) 臨床試験に組み入れられた患者における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に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
3. がん化学療法歴のある*BRCA*遺伝子変異陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌の場合
   (1) 本剤の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。
   (2) 本剤の投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及びタキサン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。
   (3) 承認された体外診断薬等を用いた検査により、生殖細胞系列の*BRCA*遺伝子変異（病的変異又は病的変異疑い）を有することが確認された患者に投与すること。

【用法・用量】

通常、成人にはオラパリブとして300mgを1日2回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
1. 100mg錠と150mg錠の生物学的同等性は示されていないため、300mgを投与する際には100mg錠を使用しないこと。
2. 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、休薬・減量すること。

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度[注]	処置	再開時の投与量
貧血	ヘモグロビン値がGrade3又は4の場合	ヘモグロビン値≧9g/dlに回復するまで最大4週間休薬する。	・1回目の再開の場合、減量せずに投与する。 ・2回目の再開の場合、250mg1日2回で投与する。 ・3回目の再開の場合、200mg1日2回で投与する。
好中球減少	Grade3又は4の場合	Grade1以下に回復するまで休薬する。	
血小板減少	Grade3又は4の場合	Grade1以下に回復するまで最大4週間休薬する。	減量せずに投与する。
上記以外の副作用	Grade3又は4の場合	Grade1以下に回復するまで休薬する。	

注）GradeはNCI-CTCAE ver4.0に準じる。

3. 腎機能障害のある患者では、本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。（「慎重投与」、「薬物動態」の項参照）
4. 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。
*5. *BRCA*遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法の場合、本剤の投与開始後2年が経過した時点で完全奏効が得られている患者においては、本剤の投与を中止すること。

【使用上の注意】

1. **慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**
   (1) 重度の肝機能障害のある患者［本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。また、重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）患者における使用経験はない。］（「薬物動態」の項参照）
   (2) 腎機能障害のある患者［本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。なお、重度の腎機能障害又は末期腎不全（クレアチニンクリアランス（CrCL）：30mL/min以下）患者における使用経験はない。］（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照）

2. 重要な基本的注意

貧血、好中球減少、白血球減少、血小板減少、リンパ球減少等の骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。(「重大な副作用」の項参照)

3. 相互作用

本剤は、主にCYP3Aにより代謝される。(「薬物動態」の項参照)

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強いCYP3A阻害剤 イトラコナゾール インジナビル リトナビル ボリコナゾール等 中程度のCYP3A阻害剤 シプロフロキサシン ジルチアゼム エリスロマイシン フルコナゾール ベラパミル等	副作用の発現率及び重症度が増加するおそれがあるので、CYP3A阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず中程度又は強いCYP3A阻害剤を併用する際には本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。(「薬物動態」の項参照)	これらの薬剤等のCYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性がある。
グレープフルーツ含有食品	本剤投与時はグレープフルーツ含有食品を摂取しないよう注意すること。	
CYP3A誘導剤 リファンピシン カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort)含有食品等	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。(「薬物動態」の項参照)	これらの薬剤等のCYP3A誘導作用により、本剤の代謝活性が誘導されるため、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。

＊4. 副作用

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

*BRCA*遺伝子変異陽性で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国際共同第III相試験において、本剤が投与された195例(日本人8例を含む)中180例(92.3%)に副作用が認められ、主な副作用は、悪心130例(66.7%)、貧血76例(39.0%)、疲労58例(29.7%)、嘔吐50例(25.6%)、無力症47例(24.1%)、味覚異常45例(23.1%)等であった。(承認時)

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海外第II相試験において、本剤が投与された136例中122例(89.7%)に副作用が認められ、主な副作用は、悪心87例(64.0%)、疲労59例(43.4%)、嘔吐29例(21.3%)等であった。(承認時)

_BRCA_遺伝子変異陽性の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を含む初回化学療法による奏効が維持されている*BRCA*遺伝子変異陽性の卵巣癌患者を対象とした国際共同第III相試験において、本剤が投与された260例(日本人11例を含む)中245例(94.2%)に副作用が認められ、主な副作用は、悪心183例(70.4%)、貧血94例(36.2%)、疲労86例(33.1%)、嘔吐79例(30.4%)、味覚異常64例(24.6%)等であった。(承認時)

がん化学療法歴のある_BRCA_遺伝子変異陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌

がん化学療法歴のある*BRCA*遺伝子変異陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国際共同第III相試験において、本剤が投与された205例(日本人15例を含む)中177例(86.3%)に副作用が認められ、主な副作用は、悪心103例(50.2%)、貧血66例(32.2%)、疲労46例(22.4%)等であった。(承認時)

副作用の発現率については、国際共同第III相試験(SOLO2試験、SOLO1試験、OlympiAD試験)及び海外第II相試験(D0810C00019試験)の併合解析に基づき記載した。

(1) 重大な副作用

1) 骨髄抑制:貧血(32.4%)、好中球減少(16.8%)、白血球減少(13.8%)、血小板減少(9.5%)、リンパ球減少(4.0%)等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与を中止する等の適切な処置を行うこと。(「重要な基本的注意」の項参照)

2) 間質性肺疾患:間質性肺疾患(0.8%)があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	10%以上	1%～10%未満	1%未満
皮膚		発疹	過敏症、皮膚炎
精神神経系		頭痛、浮動性めまい	
呼吸器		咳嗽、呼吸困難	
消化器	悪心(63.3%)、嘔吐、下痢、食欲減退、味覚異常	消化不良、腹痛、便秘、口内炎、上腹部痛	
全身	疲労・無力症		
その他		クレアチニン増加	平均赤血球容積(MCV)増加

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では、生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤を投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。妊娠中に本剤を投与するか、本剤投与中の患者が妊娠した場合は、胎児に異常が生じる可能性があることを患者に十分説明すること。[妊婦における使用経験はない。ラットを用いた動物実験において、臨床曝露量を下回る用量で胚・胎児死亡及び催奇形性(眼球異常、椎骨及び肋骨の欠損等)が報告されている。]

(2) パートナーが妊娠する可能性がある男性に対しては、本剤投与期間中及び最終投与後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[本剤の遺伝毒性試験において染色体異常誘発性が認められている。] [「その他の注意」の項参照]

(3) 授乳中の女性に投与する場合には、授乳を中止させること。[本剤の乳汁中への移行は不明であり、授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 適用上の注意

薬剤交付時:PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

9. その他の注意

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

(2) 遺伝毒性試験において、細菌を用いる復帰突然変異試験で遺伝子突然変異誘発性は認められなかったが、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いる*in vitro*染色体異常試験では染色体異常誘発作用がみられ、ラット骨髄小核試験で経口投与後に小核誘発作用が認められた[1]。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 日本人固形癌患者における血漿中濃度[2]

1) 単回投与

固形癌患者(7例)に本剤300mgを単回経口投与したときのオラパリブの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

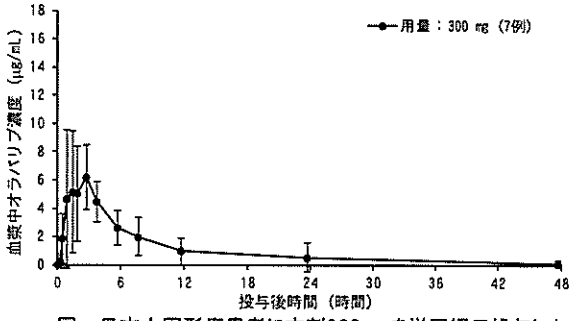


図　日本人固形癌患者に本剤300mgを単回経口投与したときの血漿中オラパリブ濃度推移(算術平均値±標準偏差)

表　日本人固形癌患者に本剤300mgを単回経口投与したときのオラパリブの薬物動態パラメータ（算術平均値±標準偏差）

例数	C_{max}（μg/mL）	t_{max}（h）※	AUC（μg・h/mL）	$t_{1/2}$（h）
7例	8.14±2.91	1.98（1.00～3.00）	54.4±37.5	9.43±2.86

※中央値（範囲）

2）反復投与

固形癌患者（9例）に本剤200mg[注]及び300mgを1日2回反復経口投与したときの第15日目におけるオラパリブの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。また、300mg投与時における$AUC_{(0\text{-}12時間)}$の累積係数は約1.8であった。

注）本剤の承認用法・用量は300mgの1日2回投与である。

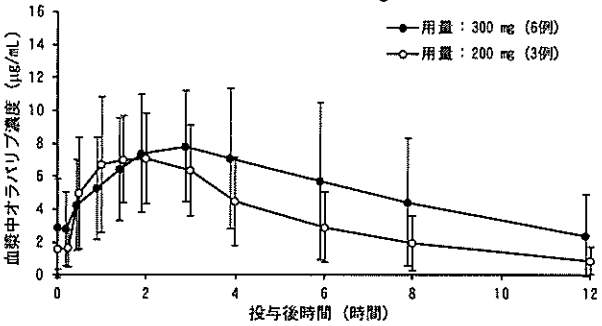


図　日本人固形癌患者に本剤200mg及び300mgを1日2回反復経口投与したときの第15日目における血漿中オラパリブ濃度推移（算術平均値±標準偏差）

表　日本人固形癌患者に本剤200mg及び300mgを1日2回反復経口投与したときの第15日目におけるオラパリブの薬物動態パラメータ（算術平均値±標準偏差）

用量	例数	C_{max}（μg/mL）	t_{max}（h）※	$AUC_{(0\text{-}12時間)}$（μg・h/mL）
200mg	3例	8.16±3.34	1.50（1.00～3.00）	41.1±20.9
300mg	6例	8.86±3.14	3.00（1.50～3.93）	61.9±40.5

※中央値（範囲）

(2) 食事の影響（外国人における成績）[3]

固形癌患者（56例）に本剤300mgを食後投与したとき、空腹時投与と比較して、オラパリブのC_{max}は21%（90%信頼区間：14%～28%）低下し、AUCは8%（90%信頼区間：1%～16%）増加した。

2. 分布（*in vitro*試験成績）

オラパリブの血漿蛋白結合率はヒトでのC_{max}付近（10μg/mL）で82%であった。オラパリブの主要な結合蛋白は血清アルブミンであり（結合率：56%）、α1-酸性糖蛋白質との結合率は10μg/mLで29%であった[4]。

3. 代謝

*In vitro*試験から、オラパリブの主代謝酵素はCYP3A4/5であることが示された[5]。

固形癌患者に^{14}C標識オラパリブ100mgをカプセル剤[注]で単回経口投与したとき、投与12時間後までの血漿中において主成分はオラパリブであった（血漿中放射能の70%）。血漿中の主代謝物はM12（ピペラジン開環体の3位水酸化体）、M15（フルオロベンジル環のメチレン基水酸化体）及びM18（ピペラジン環の3位水酸化体）であった（血漿中放射能の9～14%）。投与48時間後までの尿及び糞便中において主代謝物はM15であった（尿及び糞便中放射能のそれぞれ5～6%）[6]。

注）カプセル剤は本邦未承認である。

4. 排泄（外国人における成績）[6]

固形癌患者に^{14}C標識オラパリブ100mgをカプセル剤[注]で単回経口投与したとき、投与後7日間で投与放射能量の44%が尿中に、42%が糞便中に主に代謝物として排泄された。未変化体の尿中排泄率は15%であった。

注）カプセル剤は本邦未承認である。

5. 特殊集団における薬物動態（外国人における成績）

(1) 肝機能障害のある患者における薬物動態[7]

肝機能の正常な固形癌患者並びに軽度（Child-Pugh分類A）又は中等度（Child-Pugh分類B）の肝機能障害を有する固形癌患者を対象に本剤300mgを単回経口投与した。軽度肝機能障害者（9例）では肝機能正常者（13例）に比べオラパリブのC_{max}は13%（90%信頼区間：-18%～56%）、AUCは15%（-28%～83%）高値を示した。中等度肝機能障害者（8例）では肝機能正常者（13例）に比べオラパリブのC_{max}は13%（90%信頼区間：-22%～37%）低値を示したが、AUCは8%（-34%～74%）高値を示した。軽度及び中等度の肝機能障害により臨床上問題となる影響は認められなかった。

(2) 腎機能障害のある患者における薬物動態[8]

腎機能の正常な固形癌患者並びに軽度（CrCL：51～80mL/min）又は中等度（CrCL：31～50mL/min）の腎機能障害を有する固形癌患者を対象に本剤300mgを単回経口投与した。軽度腎機能障害者（13例）では腎機能正常者（12例）に比べオラパリブのC_{max}は15%（90%信頼区間：4%～27%）、AUCは24%（6%～47%）高値を示した。中等度腎機能障害者（13例）では、腎機能正常者（12例）に比べオラパリブのC_{max}は26%（90%信頼区間：6%～48%）、AUCは44%（90%信頼区間：10%～89%）高値を示した。

6. 薬物相互作用

(1) CYP3A阻害剤との相互作用（外国人における成績）

固形癌患者（57例）に強いCYP3A阻害剤であるイトラコナゾール200mgを1日1回7日間投与し、投与5日目に本剤100mg[注]を併用投与したとき、オラパリブのC_{max}は1.4倍（90%信頼区間：1.3～1.5倍）に増加し、AUCは2.7倍（90%信頼区間：2.4～3.0倍）に増加した[9]。また、生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションから、本剤100mgと弱いCYP3A阻害剤であるフルボキサミンとの併用ではオラパリブのC_{max}及び$AUC_{(0\text{-}t)}$に影響はないと推定されたものの、中程度のCYP3A阻害剤であるフルコナゾールとの併用ではオラパリブのC_{max}及び$AUC_{(0\text{-}t)}$はそれぞれ平均1.14倍及び2.21倍増加すると推定された[10]。

注）本剤の承認用法・用量は300mgの1日2回投与である。

(2) CYP3A誘導剤との相互作用（外国人における成績）[9]

固形癌患者（22例）に強いCYP3A誘導剤であるリファンピシン600mgを1日1回13日間投与し、投与10日目に本剤300mgを併用投与したとき、オラパリブのC_{max}は71%（90%信頼区間：67%～76%）、AUCは87%（90%信頼区間：84%～89%）低下した。

(3) CYP3A及びCYP2B6の基質との相互作用（*in vitro*試験成績）

オラパリブはCYP3Aに対し阻害作用を示し[10]、CYP2B6に対し誘導作用を示した[11]。

(4) UGT1A1の基質との相互作用（*in vitro*試験成績）

オラパリブはUDPグルクロン酸転移酵素（UGT）1A1に対し阻害作用を示した[12]。

(5) 内分泌療法剤の相互作用（外国人における成績）[13]

固形癌患者（76例）を対象に、本剤300mgとタモキシフェン（20mg1日1回）、アナストロゾール（1mg1日1回）又はレトロゾール（2.5mg1日1回）との併用投与を行ったところ（例数はそれぞれ29例、22例及び25例）、臨床上問題となる相互作用は認められなかった。

(6) トランスポーターの関与及び阻害（*in vitro*試験成績）

オラパリブはP-糖蛋白質（P-gp）の基質であった[14]。また、オラパリブはP-gp、OATP1B1、OCT1及びMATE1を阻害した[15]。

＊【臨床成績】

1. 白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法

国際共同第III相試験（SOLO2試験）[16]

*BRCA*遺伝子変異陽性で、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法による少なくとも2回以上の治療歴があり、白金系抗悪性腫瘍剤感受性[注1]かつ直近の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法で奏効（画像診断による完全奏効又は部分奏効）が維持されている再発高悪性度漿液性卵巣癌（原発性腹膜癌及び卵管癌を含む）又は再発高悪性度類内膜卵巣癌患者295例（本剤群196例、プラセボ群99例）を対象として、本剤（錠剤）300mg1日2回投与の有効性及び安全性をプラセボと比較する無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同第III相試験を実施した。主要評価項目である治験担当医師判定による無増悪生存期間において、本剤はプラセボに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.30、95%信頼区間0.22～0.41、p<0.0001）。無増悪生存期間の中央値は本剤群で19.1カ月、プラセボ群で5.5カ月であった。（2016年9月19日データカットオフ）

注1）PFI（platinum free interval）が6カ月以上であること。

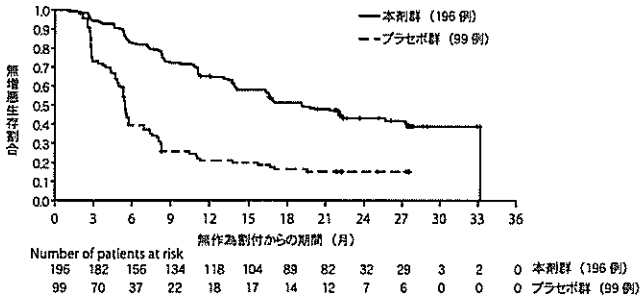


図　SOLO2試験：無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（最大解析対象集団、治験担当医師による評価）

海外第II相試験（D0810C00019試験）[17]

白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法による少なくとも2回以上の治療歴があり、白金系抗悪性腫瘍剤感受性[注1]かつ直近の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法で奏効（画像診断による完全奏効又は部分奏効）が維持されている再発漿液性卵巣癌（原発性腹膜癌及び卵管癌を含む）患者265例（本剤群136例、プラセボ群129例）を対象として、本剤（カプセル剤）400mg[注2]1日2回投与の有効性及び安全性をプラセボと比較する無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同第II相試験を実施した。主要評価項目である治験担当医師判定による無増悪生存期間において、プラセボに対する本剤の優越性の評価で事前に設定した有効性判断基準を満たした（ハザード比0.35、95%信頼区間0.25～0.49、p<0.00001）。無増悪生存期間の中央値は本剤群で8.4カ月、プラセボ群で4.8カ月であった。（2010年6月30日データカットオフ）

注1）PFI（platinum free interval）が6カ月以上であること。

注2）本剤の承認用法・用量は錠剤300mgの1日2回投与である。

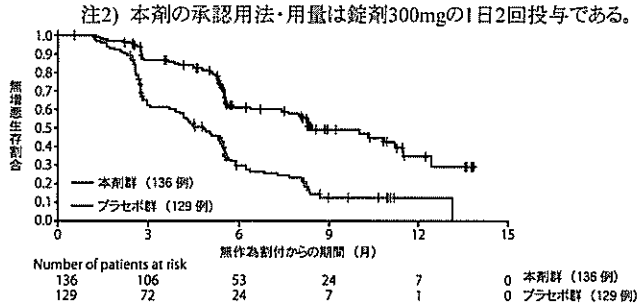


図　D0810C00019試験：無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（最大解析対象集団、治験担当医師による評価）

2. ***BRCA*遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法**

国際共同第III相試験（SOLO1試験）[18]

*BRCA*遺伝子変異陽性[注1]で、新たに進行卵巣癌（FIGO進行期分類III期又はIV期）であると診断され、白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法[注2]で奏効（画像診断による完全奏効又は部分奏効）が維持されている高悪性度漿液性又は高悪性度類内膜卵巣癌（原発性腹膜癌及び卵管癌を含む）患者391例（本剤群260例、プラセボ群131例）を対象として、本剤（錠剤）300mg1日2回投与[注3]の有効性及び安全性をプラセボと比較する無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同第III相試験を実施した。主要評価項目である治験担当医師判定による無増悪生存期間において、本剤はプラセボに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.30、95%信頼区間0.23～0.41、p<0.0001）。無増悪生存期間の中央値は本剤群では未到達、プラセボ群で13.8カ月であった。（2018年5月17日データカットオフ）

** 注1）Myriad Integrated BRAC*Analysis*（分類カテゴリー：①「病的変異」、②「病的変異疑い」、③「臨床的意義不明のバリアント」、④「遺伝子多型の可能性」又は⑤「遺伝子多型」）等による検査で、BRCA1又はBRCA2の機能喪失を生じる変異（上記の分類カテゴリーでは①又は②に該当する変異）を有している患者が組入れ可能とされた。当該検査法との同等性が確認されたBRACAnalysis診断システム、及びFoundationOne CDx がんゲノムプロファイルがコンパニオン診断薬等として製造販売承認されている。

注2）初回化学療法との併用又は初回化学療法後の維持療法としてベバシズマブ（遺伝子組換え）の投与を受けた患者は除外した。

注3）最長2年間又は原疾患の病勢進行が認められるまで投与した。投与開始2年後の時点で完全奏効（画像診断で病変なし）が維持されている場合は投与を中止し、投与開始2年後の時点で病変が確認され、治験担当医師が治療継続によりさらなるベネフィットが期待できると判断する場合は2年後以降も投与継続可能とした。

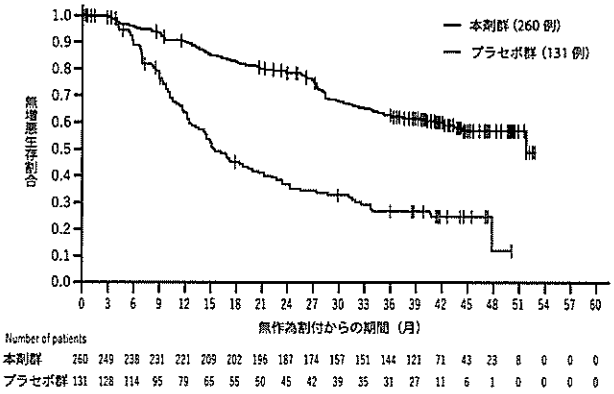


図　SOLO1試験：無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（最大解析対象集団、治験担当医師による評価）

3. **がん化学療法歴のある*BRCA*遺伝子変異陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌**

国際共同第III相試験（OlympiAD試験）[19]

生殖細胞系列の*BRCA*遺伝子変異（病的変異又は病的変異疑い）陽性[注]かつHER2陰性であり、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤（禁忌でない場合）及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴を有する手術不能又は再発乳癌患者302例（本剤群205例、化学療法群97例）を対象として、本剤300mg1日2回投与の有効性及び安全性を、医師が選択した化学療法（カペシタビン、エリブリン、又はビノレルビンのいずれかを選択）と比較する非盲検無作為化多施設共同第III相試験を実施した。主要評価項目である盲検下での独立中央評価に基づく無増悪生存期間において、本剤は医師が選択した化学療法に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.58、95%信頼区間0.43～0.80、p=0.0009（両側））。無増悪生存期間の中央値は本剤群で7.0カ月、化学療法群で4.2カ月であった。

注）生殖細胞系列の*BRCA*遺伝子変異の有無を確認し、変異が認められた場合にはデータベースに登録された情報を基に5つのバリアント分類カテゴリー（①「病的変異」、②「病的変異疑い」、③「臨床的意義不明のバリアント」、④「遺伝子多型の可能性」又は⑤「遺伝子多型」）のいずれかに分類され、①又は②に該当する遺伝子変異を有している患者が組入れ可能とされた。生殖細胞系列の*BRCA*遺伝子変異状況の確認にはMyriad Integrated BRAC*Analysis*、Myriad BRACAnalysis CDx、BGI Clinical Laboratoryによる*BRCA*遺伝子変異検査のいずれかが使用された。当該検査法との同等性が確認されたBRACAnalysis診断システムがコンパニオン診断薬等として製造販売承認されている。

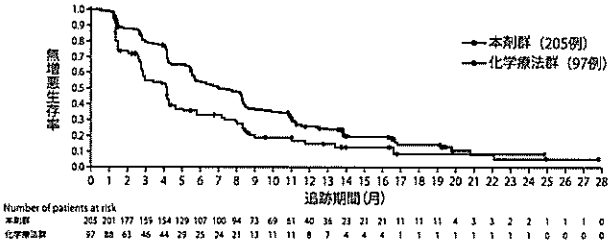


図　無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（OlympiAD試験：最大解析対象集団、盲検下独立中央評価）

【薬効薬理】

1. **PARP阻害活性**

オラパリブは、ヒトPARP-1及びPARP-2に対して阻害作用を示した（各IC_{50}値：5及び1nmol/L）[20]。

2. **腫瘍増殖抑制作用**

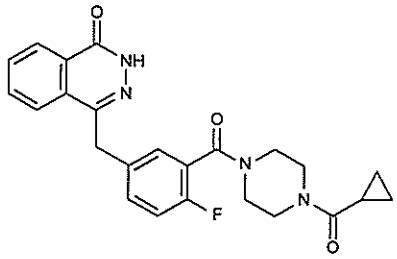
オラパリブは、ヒト卵巣癌由来細胞株（59M、OVCAR-3、IGROV-1等）及びヒト乳癌由来細胞株（MDA-MB-436、HCC1395、SUM1315MO2等）の増殖を抑制し[21]、ヒト乳癌患者由来HBCx-10腫瘍組織片を皮下移植したマウスにおいて、腫瘍の増殖を抑制した[22]。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：オラパリブ（Olaparib）（JAN）

化学名：4-[(3-{[4-(Cyclopropylcarbonyl)piperazin-1-yl]carbonyl}-4-fluorophenyl)methyl]phthalazin-1(2*H*)-one

構造式：



分子式：$C_{24}H_{23}FN_4O_3$

分子量：434.46

性　状　：本品は白色～微黄色の粉末である。

【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。

白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包装】

リムパーザ錠100mg：[PTP]56錠（8錠×7）

リムパーザ錠150mg：[PTP]56錠（8錠×7）

【主要文献】

1) 社内資料（遺伝毒性試験，2017）
2) 社内資料（日本人固形癌患者における薬物動態，2014）
3) Ruth Plummer R., et al. Cancer Chemother Pharmacol., 76, 4, 723, 2015
4) 社内資料（血漿蛋白結合[*in vitro*試験]，2017）
5) 社内資料（代謝に関与する代謝酵素[*in vitro*試験]，2010）
6) 社内資料（ヒトに[^{14}C]-オラパリブを投与したマスバランス試験，2009）
7) 社内資料（肝機能障害を有する固形癌患者における薬物動態，2016）
8) 社内資料（腎機能障害を有する固形癌患者における薬物動態，2015）
9) Dirix L., et al., Clin Ther., 38, 10, 2286, 2016
10) 社内資料（CYPに対する阻害作用[*in vitro*試験]，2014）
11) 社内資料（CYPに対する誘導作用[*in vitro*試験]，2015）
12) 社内資料（UGT1A1に対する阻害作用[*in vitro*試験]，2014）
13) 社内資料（内分泌療法剤の相互作用，2015）
14) 社内資料（P-糖蛋白質の関与，2007）
15) 社内資料（トランスポーターに対する阻害作用，2014）
16) 社内資料（*BRCA*変異を有する白金製剤感受性再発卵巣癌患者を対象としたオラパリブの国際共同第III相試験，2017）
17) 社内資料（白金製剤感受性再発漿液性卵巣癌患者を対象とした海外第II相試験，2013及び2014）
＊18) 社内資料（*BRCA*変異を有する進行卵巣癌患者を対象としたオラパリブの国際共同第III相試験，2018）
19) 社内資料（生殖細胞系列*BRCA*変異を有するHER2陰性転移性乳癌患者を対象としたオラパリブの国際共同第III相試験，2017）
20) Menear, K.A., et al.: J. Med. Chem., 51, 6581, 2008
21) 社内資料（各種腫瘍細胞株の増殖に対するオラパリブの作用[*in vitro*試験]，2013）
22) 社内資料（HBCx-10腫瘍移植モデルにおけるオラパリブのPK、PD及び有効性の評価[*in vivo*試験]，2016）

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

アストラゼネカ株式会社　メディカルインフォメーションセンター

〒530-0011　大阪市北区大深町3番1号

0120-189-115

https://www.astrazeneca.co.jp

Ⓡ：アストラゼネカグループの登録商標です。
© AstraZeneca 2018

AstraZeneca

製造販売元
アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

プロモーション提携
ＭＳＤ株式会社
東京都千代田区九段北1-13-12

PI580_05

LYN
BFL04G

最新の添付文書を参照すること

＊2020年6月改訂（第2版）
2020年4月改訂

貯　　法：2～8℃保存
有効期間：24箇月

日本標準商品分類番号
874291

抗悪性腫瘍剤／
抗VEGF[注1)]ヒト化モノクローナル抗体
ベバシズマブ（遺伝子組換え）注

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[注2)]

	点滴静注用100mg/4mL	点滴静注用400mg/16mL
承認番号	21900AMX00910	21900AMX00921
販売開始	2007年6月	

アバスチン®点滴静注用100mg/4mL
アバスチン®点滴静注用400mg/16mL
AVASTIN® for Intravenous Infusion

注1）VEGF：Vascular Endothelial Growth Factor（血管内皮増殖因子）
注2）注意－医師等の処方箋により使用すること

CHUGAI
Roche ロシュ グループ

1．警告

1.1 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 消化管穿孔があらわれ、死亡に至る例が報告されている。本剤の投与中に、消化管穿孔と診断された場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行い、以降、本剤を再投与しないこと。[9.1.1、11.1.2参照]

1.3 創傷治癒遅延による合併症（創し開、術後出血等）があらわれることがある。

1.3.1 手術後の患者に本剤を投与する場合は、術創の状態を確認し、投与の可否を検討すること。大きな手術の術創が治癒していない場合は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合を除き、本剤を投与しないこと。[8.1、9.1.2、11.1.4参照]

1.3.2 本剤の投与中に創傷治癒遅延による合併症があらわれた場合は、創傷が治癒するまで本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.1、9.1.2、11.1.4参照]

1.3.3 本剤の投与終了後に手術を行う場合は、本剤の投与終了からその後の手術まで十分な期間をおくこと。[8.1、9.1.2、11.1.4参照]

1.4 本剤の投与により腫瘍関連出血のリスクが高まるおそれがある。脳腫瘍（脳転移を含む）を有する患者に本剤を投与した場合、脳出血があらわれるおそれがある。本剤の投与中に重度の出血があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行い、以降、本剤を再投与しないこと。[8.4、9.1.3、11.1.5参照]

1.5 本剤の投与により、肺出血（喀血）があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、肺出血（喀血）があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行い、以降、本剤を再投与しないこと。[2.2、11.1.5参照]

1.6 脳血管発作、一過性脳虚血発作、心筋梗塞、狭心症、脳虚血、脳梗塞等の動脈血栓塞栓症があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。動脈血栓塞栓症があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。[9.1.5、11.1.6参照]

1.7 高血圧性脳症又は高血圧性クリーゼがあらわれ、死亡に至る例が報告されている。これらの事象があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。このような患者には、以降、本剤を再投与しないこと。また、本剤の投与期間中は血圧を定期的に測定すること。[8.2、11.1.7参照]

1.8 可逆性後白質脳症症候群があらわれることがある。可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[11.1.8参照]

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 喀血（2.5mL以上の鮮血の喀出）の既往のある患者［1.5、11.1.5参照］

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	アバスチン点滴静注用100mg/4mL	アバスチン点滴静注用400mg/16mL
有効成分	ベバシズマブ（遺伝子組換え）[注)] 100mg	ベバシズマブ（遺伝子組換え）[注)] 400mg
添加剤	トレハロース 240mg リン酸二水素ナトリウム一水和物 23.2mg 無水リン酸一水素ナトリウム 4.8mg ポリソルベート20 1.6mg	トレハロース 960mg リン酸二水素ナトリウム一水和物 92.8mg 無水リン酸一水素ナトリウム 19.2mg ポリソルベート20 6.4mg

注）本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。製造工程の培地成分としてブタ由来成分（ペプトン）を使用している。

3.2 製剤の性状

販売名	アバスチン点滴静注用100mg/4mL	アバスチン点滴静注用400mg/16mL
剤形	注射剤（バイアル）	
性状	澄明～乳白光を呈する、無色～微褐色の液	
pH	5.9～6.3	
浸透圧比	約1（日局生理食塩液に対する比）	

4．効能又は効果

○治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
○扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
○手術不能又は再発乳癌
○悪性神経膠腫
○卵巣癌
○進行又は再発の子宮頸癌

5．効能又は効果に関連する注意

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

5.1 術後補助化学療法において、本剤の有効性及び安全性は確認されていない。

5.2「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

〈手術不能又は再発乳癌〉

5.3 術後補助化学療法において、本剤の有効性及び安全性は確認されていない。

5.4 延命効果は示されていない。[17.1.13参照]

5.5「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、HER 2及びホルモン受容体の発現状況等を踏まえて本剤投与の必要性を検討し、適応患者の選択を行うこと。

〈悪性神経膠腫〉

5.6「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、治療歴、病理組織型等を踏まえて適応患者の選択を行うこと。

〈卵巣癌〉

5.7 FIGO StageⅢ以上の卵巣癌患者に投与すること。

5.8「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

〈進行又は再発の子宮頸癌〉
5.9「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

6. 用法及び用量

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉
他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回5mg/kg（体重）又は10mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。
他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回7.5mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。

〈扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、卵巣癌、進行又は再発の子宮頸癌〉
他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回15mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。

〈手術不能又は再発乳癌〉
パクリタキセルとの併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回10mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。

〈悪性神経膠腫〉
通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回10mg/kg（体重）を2週間間隔又は1回15mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静脈内注射する。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉
7.1 本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。
7.2 再発悪性神経膠腫以外における本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。
7.3 初回投与時は90分かけて点滴静注する。初回投与の忍容性が良好であれば、2回目の投与は60分間で行っても良い。2回目の投与においても忍容性が良好であれば、それ以降の投与は30分間投与とすることができる。

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉
7.4 本剤は、フッ化ピリミジン系薬剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により投与すること。[17.1.1-17.1.7参照]
7.5 本剤の用法・用量は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で、本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤及び患者のがん化学療法歴に応じて選択すること。

〈扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉
7.6 本剤は白金系抗悪性腫瘍剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により開始すること。[17.1.8-17.1.11参照]

〈手術不能又は再発乳癌〉
7.7 本剤はパクリタキセルとの併用により開始すること。[17.1.12、17.1.13参照]

〈悪性神経膠腫〉
7.8 初発悪性神経膠腫の場合は、本剤は放射線照射及びテモゾロミドとの併用により開始すること。[17.1.15参照]
7.9 本剤の用法・用量は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で、患者の治療歴に応じて選択すること。

〈卵巣癌〉
7.10 本剤はカルボプラチン及びパクリタキセルとの併用により開始すること。[17.1.16参照]
7.11 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与終了後も本剤単独投与を継続すること（本剤を継続投与しない場合の有効性は確認されていない）。[17.1.16参照]

〈進行又は再発の子宮頸癌〉
7.12 本剤はパクリタキセルを含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により開始すること。[17.1.17参照]
7.13 日本人患者においては、本剤はパクリタキセル及びノギテカンとの併用投与の経験はない。

8. 重要な基本的注意

8.1 創傷治癒遅延による合併症があらわれることがある。本剤の投与終了後に手術を行う場合は、本剤の投与終了からその後の手術まで十分な期間をおくこと。本剤の最終投与から手術までの適切な間隔は明らかになっていないが、本剤の半減期を考慮すること。[1.3.1-1.3.3、9.1.2、11.1.4、16.1.1参照]
8.2 高血圧があらわれることがあるので、投与期間中は血圧を定期的に測定し、適切な処置を行うこと。[1.7、11.1.7参照]
8.3 蛋白尿があらわれることがあるので、投与期間中は尿蛋白を定期的に検査することが望ましい。[11.1.9参照]
8.4 脳転移を疑う症状がなく、本剤を含むがん化学療法が開始された患者においても、慎重に患者を観察し、神経学的異常が疑われた場合には脳転移及び脳出血の可能性を考慮して、本剤の投与中止を含めて適切な対応を行うこと。[1.4、9.1.3、11.1.5参照]
8.5 骨髄抑制があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行うこと。[11.1.10参照]
8.6 血栓性微小血管症があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。[11.1.14参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 消化管など腹腔内の炎症を合併している患者
消化管穿孔があらわれるおそれがある。[1.2、11.1.2参照]

9.1.2 大きな手術の術創が治癒していない患者
創傷治癒遅延による合併症があらわれるおそれがある。臨床試験において大きな手術後28日間経過していない患者に本剤を投与した経験はない。[1.3.1-1.3.3、8.1、11.1.4参照]

9.1.3 脳転移を有する患者
脳腫瘍（脳転移を含む）を有する患者に本剤を投与する場合は、観察を十分に行い、脳出血が疑われるような症状が認められた場合は、本剤の投与中止を含めて適切な対応を行うこと。脳転移を有する患者で脳出血を認めた例が報告され、また、初発膠芽腫患者を対象とした国際共同臨床試験において、本剤の投与により脳出血の発現率が高くなる傾向が認められている。[1.4、8.4、11.1.5参照]

9.1.4 先天性出血素因、凝固系異常のある患者
出血があらわれるおそれがある。

9.1.5 血栓塞栓症の既往のある患者
心筋梗塞、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺塞栓症などがあらわれるおそれがある。[1.6、11.1.6参照]

9.1.6 糖尿病の患者
動脈血栓塞栓症の発現リスクが高くなるおそれがある。

9.1.7 高血圧症の患者
高血圧が悪化するおそれがある。蛋白尿の発現率が上昇することがある。

9.1.8 うっ血性心不全又は冠動脈疾患などの重篤な心疾患のある患者
うっ血性心不全が悪化又はあらわれるおそれがある。[11.1.12参照]

9.4 生殖能を有する者
妊娠する可能性がある女性には、本剤投与中、適切な避妊法を用いるよう指導すること。また、本剤投与終了後も最低6カ月間は避妊法を用いるよう指導すること。[9.5、15.2.1参照]

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を投与された患者で奇形を有する児の出産が報告されている。また、本剤をウサギ（器官形成期）に投与したところ、胚・胎児毒性及び催奇形性が認められた。[9.4、15.2.1参照]

9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行性については不明であるが、ヒトIgGは乳汁中に移行することが知られている。

9.7 小児等
9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
9.7.2 小児等で骨壊死（顎以外の部位）があらわれるとの報告がある。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。海外臨床試験において、65歳未満の患者と比較し、65歳以上の患者で本剤投与による脳血管発作、一過性脳虚血発作、心筋梗塞等の動脈血栓塞栓症の発現率の上昇が認められた。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝固剤 ヘパリン ワルファリン等	出血があらわれるおそれがある。	出血リスクを増強させるおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（1.8%）

ショック、アナフィラキシー・infusion reaction（蕁麻疹、呼吸困難、口唇浮腫、咽頭浮腫等）があらわれることがある。過敏症状が認められた場合は、本剤の投与を中止し、薬物治療（アドレナリン、副腎皮質ステロイド剤、抗ヒスタミン剤等）等の適切な処置をすること。

11.1.2 消化管穿孔（0.9%）

死亡に至る例が報告されている。消化管穿孔と診断された場合は、重篤な消化管穿孔が再発するおそれがあるので、本剤を再投与しないこと。[1.2、9.1.1参照]

11.1.3 瘻孔（0.3%）

消化管瘻（腸管皮膚瘻、腸管瘻、気管食道瘻等）又は消化管以外の瘻孔（気管支胸膜瘻、泌尿生殖器瘻、胆管瘻等）があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。また、気管食道瘻又は重度の瘻孔があらわれた患者では、本剤を再投与しないこと。子宮頸癌を対象とした海外臨床試験では、消化管腟瘻（直腸腟瘻等）（8.3%）、消化管瘻（直腸瘻）（0.5%）、消化管以外の瘻（膀胱腟瘻等）（1.8%）が認められており、また発現例の多くは、骨盤部への放射線治療歴のある患者であったことが報告されている。

11.1.4 創傷治癒遅延

創傷治癒に影響を及ぼす可能性が考えられ、創傷治癒遅延による創し開（0.5%）及び術後出血（0.4%）等の合併症があらわれることがある。創傷治癒遅延による合併症があらわれた場合は、創傷が治癒するまで本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[1.3.1-1.3.3、8.1、9.1.2参照]

11.1.5 出血（19.4%）

腫瘍関連出血を含む、消化管出血（吐血、下血）（2.0%）、肺出血（血痰・喀血）（1.2%）、脳出血（0.1%）等があらわれることがある。また、鼻出血（15.3%）、歯肉出血（1.4%）、腟出血（0.1%未満）等の粘膜出血があらわれることがある。重度の出血においては死亡に至る例が報告されているため、肺出血（喀血）又は重度の出血があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、このような出血があらわれた患者では、重度の出血が再発するおそれがあるので、本剤を再投与しないこと。[1.4、1.5、2.2、8.4、9.1.3参照]

11.1.6 血栓塞栓症

脳血管発作（頻度不明）、一過性脳虚血発作（0.1%）、心筋梗塞（0.1%未満）、狭心症（0.1%）、脳虚血（頻度不明）、脳梗塞（0.2%）等の動脈血栓塞栓症、及び深部静脈血栓症（0.2%）、肺塞栓症（0.1%）等の静脈血栓塞栓症があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。動脈血栓塞栓症があらわれた患者では、再発時に死亡に至る可能性もあるので、本剤を再投与しないこと。[1.6、9.1.5参照]

11.1.7 高血圧性脳症（頻度不明）、**高血圧性クリーゼ**（頻度不明）

コントロール不能の高血圧、高血圧性脳症、高血圧性クリーゼがあらわれた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、高血圧性脳症、高血圧性クリーゼが再発するおそれがあるので、このような患者には本剤を再投与しないこと。高血圧の発現率は本剤の用量に相関して上昇する傾向が示唆されている。[1.7、8.2参照]

11.1.8 可逆性後白質脳症症候群（0.1%未満）

可逆性後白質脳症症候群（症状：痙攣発作、頭痛、精神状態変化、視覚障害、皮質盲等）があらわれることがあり、高血圧を伴う例と伴わない例が報告されている。観察を十分に行い、可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合は、本剤の投与を中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等の適切な処置を行うこと。[1.8参照]

11.1.9 ネフローゼ症候群（0.1%未満）

高度の蛋白尿等の異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。蛋白尿の発現率は本剤の用量に相関して上昇する傾向が示唆されている。[8.3参照]

11.1.10 骨髄抑制

他の抗悪性腫瘍剤との併用において汎血球減少症（0.1%未満）、好中球減少（24.7%）、白血球減少（24.5%）、貧血（8.8%）、血小板減少（10.4%）があらわれることがある。なお、臨床試験で他の抗悪性腫瘍剤に本剤を併用した群において、併用していない群と比較して、高度の好中球減少症、発熱性好中球減少症の発現頻度が高まることが報告されている。[8.5参照]

11.1.11 感染症（10.0%）

好中球減少の有無にかかわらず肺炎（0.6%）、敗血症（0.2%）、壊死性筋膜炎（頻度不明）等の感染症があらわれ、死亡に至る例が報告されている。なお、壊死性筋膜炎については、創傷治癒遅延、消化管穿孔、瘻孔に続発した例が報告されている。

11.1.12 うっ血性心不全（0.1%未満）

乳癌を対象とした海外臨床試験では、グレード3以上の左室機能不全が2.2%の頻度で認められており、また発現例の多くは、アントラサイクリン系薬剤の投与歴、左胸壁への放射線治療歴等のある患者であったことが報告されている。[9.1.8参照]

11.1.13 間質性肺炎（0.4%）

11.1.14 血栓性微小血管症（頻度不明）

血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群等の血栓性微小血管症があらわれることがある。破砕赤血球を伴う貧血、血小板減少、腎機能障害等が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.6参照]

＊**11.1.15 動脈解離**（0.1%未満）

大動脈解離を含む動脈解離があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
精神神経系	神経毒性（末梢性感覚ニューロパシー、末梢性運動ニューロパシー、感覚神経障害等）（15.9%）	味覚異常、頭痛、不眠症、浮動性めまい	神経痛、体位性めまい、不安、嗅覚錯誤、失神、痙攣、傾眠、構語障害	

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
消化器	食欲減退(14.8%)、悪心(14.2%)、口内炎(11.8%)、下痢、嘔吐、便秘	腹痛、歯肉炎、口唇炎、胃不快感	歯周病、消化不良、胃炎、消化管潰瘍、歯痛、痔核、腸炎、歯肉痛、齲歯、逆流性食道炎、腸閉塞、胃腸炎、舌炎、肛門周囲痛、歯の脱落	胃腸障害
泌尿器	尿蛋白陽性(10.4%)	尿中血陽性	BUN増加、血中クレアチニン増加	
肝臓	肝機能異常(AST上昇、ALT上昇、γ-GTP増加、LDH増加等)	血中ビリルビン増加		
血液・凝固		リンパ球数減少、フィブリンDダイマー増加	INR増加、フィブリノゲン増加、白血球数増加、APTT延長、好中球数増加、プロトロンビン時間延長	
心・血管系	高血圧(18.0%)		動悸、洞性頻脈	上室性頻脈
皮膚	脱毛症(10.9%)、発疹	色素沈着、爪の障害、手足症候群、瘙痒症	紅斑、蕁麻疹、皮膚乾燥、皮膚剥脱、皮膚炎、爪囲炎、爪色素沈着、過角化	皮膚変色、剥脱性皮膚炎
筋・骨格	関節痛	筋痛、背部痛	四肢痛、筋骨格硬直、筋骨格痛(肩部痛、殿部痛等)、筋力低下、側腹部痛	
呼吸器		しゃっくり、発声障害、咽頭喉頭痛、鼻漏	咳嗽、呼吸困難、鼻炎、気管支炎、低酸素症	肺高血圧症
眼			結膜炎、流涙増加、霧視	眼障害
代謝		血中コレステロール増加、血中アルブミン減少	血中ナトリウム減少、血中リン減少、血中尿酸増加、高カリウム血症、総蛋白減少、高脂血症、血中カルシウム減少、尿中ブドウ糖陽性、高カルシウム血症、血中クロール減少、高血糖、高マグネシウム血症、血中ナトリウム増加、低マグネシウム血症、低カリウム血症	
その他	疲労・倦怠感(15.5%)、発熱	上気道感染(鼻咽頭炎等)、体重減少、Al-P上昇、末梢性浮腫、潮紅、CRP上昇、注射部位反応(疼痛等)	膀胱炎、無力症、ほてり、体重増加、胸痛、胸部不快感、膿瘍、脱水、耳鳴、カテーテル関連合併症(感染、炎症等)、口腔ヘルペス、回転性めまい、毛包炎、顔面浮腫、熱感、静脈炎、帯状疱疹、感染性腸炎、不規則月経、耳不快感、疼痛、尿路感染	蜂巣炎、鼻中隔穿孔、卵巣機能不全(無月経等)、骨盤痛

注）発現頻度は治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する国内臨床試験［JO18157試験、JO18158試験及びJO19380試験］、未治療の扁平上皮癌を除く進行・再発の非小細胞肺癌に対する国内臨床試験［JO19907試験］、手術不能又は再発乳癌に対する国内臨床試験［JO19901試験］、初発の膠芽腫に対する国際共同臨床試験［BO21990試験］（国内症例）、再発悪性神経膠腫に対する国内臨床試験［JO22506試験］、卵巣癌に対する国際共同臨床試験［GOG-0218試験］（国内症例）、進行又は再発の子宮頸癌に対する国内臨床試験［JO29569試験］及び製造販売後の特定使用成績調査を含む。

14．適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤の投与時には必要量を注射筒で抜き取り、日局生理食塩液に添加して約100mLとする。

〈必要抜き取り量計算式〉

$$\text{抜き取り量（mL）} = \text{体重（kg）} \times \frac{\text{1回投与量（mg/kg）}}{25\ (\text{mg/mL})}$$

1回投与量	必要抜き取り量（mL）計算式
5mg/kg	抜き取り量(mL)＝体重(kg)×0.2(mL/kg)
7.5mg/kg	抜き取り量(mL)＝体重(kg)×0.3(mL/kg)
10mg/kg	抜き取り量(mL)＝体重(kg)×0.4(mL/kg)
15mg/kg	抜き取り量(mL)＝体重(kg)×0.6(mL/kg)

14.1.2 日局生理食塩液以外は使用しないこと。

14.1.3 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

本剤とブドウ糖溶液を混合した場合、ベバシズマブの力価の減弱が生じるおそれがあるため、ブドウ糖溶液との混合を避け、本剤とブドウ糖溶液の同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。

15．その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外臨床試験において本剤と化学療法を併用した閉経前女性患者は、化学療法のみを実施した患者と比較して、卵巣機能不全（β-HCG妊娠検査陰性で3カ月以上継続する無月経かつFSH≧30MIU/mL）の発現率が高いとの報告があり、妊孕性低下の可能性が示唆された。なお、本剤中止後にほとんどの患者で卵巣機能の回復が認められているが、本剤の妊孕性への長期的な影響は不明である。

15.1.2 本剤投与後に顎骨壊死が発現したとの報告があり、多くはビスホスホネート系製剤を投与中あるいは投与経験がある患者であった。また、本剤を含む血管新生阻害薬とビスホスホネート系製剤を併用時に顎骨壊死の発現が増加する可能性が示唆されたとの報告がある。

15.1.3 適応外疾患に対する硝子体内(用法・用量外)投与例において、網膜剥離、眼内炎、硝子体出血、網膜出血等の眼障害があらわれることが報告されている。本剤を硝子体内投与するにあたって、本剤の不適切な無菌操作下での小分けにより、重篤な眼感染症があ

らわれ、失明に至った例が海外で報告されている。また、海外において、心筋梗塞、脳卒中等があらわれることが報告されている[1)-3)]。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ウサギの胚・胎児試験（10～100mg/kgを器官形成期投与）において、胎児体重の減少、吸収胚の増加、外形・骨格異常を有する胎児の増加が認められた。[9.4、9.5参照]

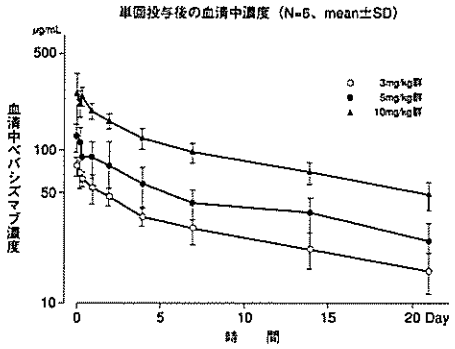
15.2.2 若齢カニクイザルでは本剤の反復投与（2～50mg/kg、週1回又は週2回投与）により、長骨成長板で骨端軟骨異形成が認められた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

結腸・直腸癌患者18例にベバシズマブ3、5又は10mg/kg[注1)]を90分間点滴静注したときの血清中濃度は以下のとおりであった。ベバシズマブの血清中からの消失は緩やかで、AUCは投与量に比例して増加した[4)]。[8.1参照]



単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	AUC_{inf} (μg・day/mL)	V_d (mL/kg)	CL (mL/day/kg)	$t_{1/2}$ (day)
3	852.3±237.4	62.50±11.10	3.80±1.20	12.33±4.52
5	1387.2±426.9	73.47±18.34	3.94±1.34	13.40±2.82
10	2810.9±344.8	60.26± 8.93	3.61±0.48	11.68±1.74

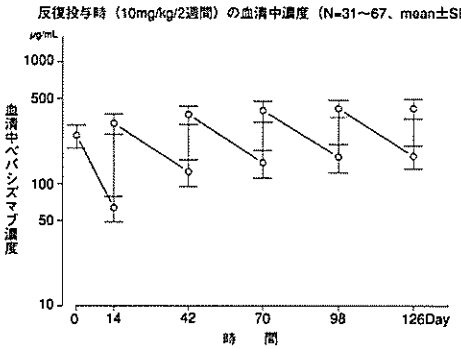
N＝6、mean±SD

注1）本剤の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する承認用量は1回5mg/kg、7.5mg/kg及び10mg/kgである。

16.1.2 反復投与

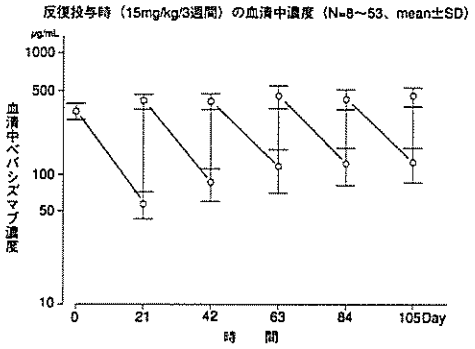
〈手術不能又は再発乳癌〉

転移・再発乳癌患者にパクリタキセルとの併用によりベバシズマブ10mg/kgの点滴静注を2週間隔で繰り返したときの血清中ベバシズマブ濃度推移は以下のとおりであった。初回投与70日後（投与6回目）の最低及び最高血清中濃度は各々149.0±37.4（47例）及び397.8±77.9（43例）μg/mLであり、投与6回目以降の濃度はほぼ一定の値を示した[5)]。



〈扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

非小細胞肺癌患者53例にカルボプラチン・パクリタキセル療法との併用によりベバシズマブ15mg/kgの点滴静注を3週間隔で繰り返したときの血清中ベバシズマブ濃度推移は以下のとおりであった。初回投与63日後（投与4回目）の最低及び最高血清中濃度は各々115.9±45.6（20例）及び450.3±97.3（19例）μg/mLであり、投与4回目以降の濃度はほぼ一定の値を示した[6)]。



16.1.3 母集団薬物動態解析の成績

491例の患者に1～20mg/kg[注2)]の用量のベバシズマブを1週間隔、2週間隔、若しくは3週間隔で点滴静注したときの血清中濃度を用い、母集団薬物動態解析を実施した。2-コンパートメントモデルで解析したときの男性のクリアランスは0.262L/day、女性は0.207L/dayであった。また、中心コンパートメントの分布容積については、男性は3.25L、女性は2.66Lであった（外国人データ）。

注2）本剤の承認用量は1回5mg/kg、7.5mg/kg、10mg/kg及び15mg/kgである。

16.3 分布

ウサギに^{125}I標識ベバシズマブを単回静脈内投与したところ、いずれの組織においても特異的な取り込みは認められず、本剤の分布はほぼ血漿に限られていた[7)]。

16.5 排泄

ウサギに^{125}I標識ベバシズマブを単回静脈内投与したところ、投与48時間後の尿中に未変化体は検出されなかった[8)]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

17.1.1 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（JO19380試験）

未治療の進行・再発結腸・直腸癌患者を対象に、カペシタビン・オキサリプラチン療法（XELOX療法）と本剤1回7.5mg/kg併用投与（21日を1サイクルとし、第1日目に、他剤投与に先立ち本剤を投与）による第Ⅰ/Ⅱ相試験を実施した。奏効率は71.9%（PR41/57例）であった。無増悪生存期間の中央値は336.0日（95%信頼区間：293－380日）であった。[7.4、7.5参照]

副作用発現率は、XELOX療法＋本剤群で100%（58/58例）であった。主な副作用は、末梢性感覚ニューロパシー93.1%（54/58例）、食欲不振89.7%（52/58例）、疲労82.8%（48/58例）、手掌・足底発赤知覚不全症候群77.6%（45/58例）、悪心74.1%（43/58例）であった[9)]。

17.1.2 国内安全性確認試験（JO18158試験）

進行・再発結腸・直腸癌を対象に、オキサリプラチン・フルオロウラシル・レボホリナートカルシウム療法（FOLFOX 4療法）と本剤の併用投与による安全性確認試験を、未治療例[注1)]には本剤5mg/kg、既治療例[注2)]には10mg/kgの用量（14日を1サイクルとし、第1日目に、他剤投与に先立ち本剤を投与）により実施した。奏効率は未治療例79.4%（PR27/34例）で、既治療例で47.8%（PR11/23例）で、全例でSD以上であった（主治医評価）。[7.4、7.5参照]

注1）未治療例：初発進行病巣又は再発巣（術後補助療法終了後6カ月以上経過して確認されたもの）に対する化学療法を受けていない患者

注2）既治療例：先行化学療法において病勢進行・再発の認められた患者

副作用発現率は、本剤5mg/kg群で100%（38/38例）、本剤10mg/kg群で100%（26/26例）であった。主な副作用は、本剤5mg/kg群で食欲不振97.4%（37/38例）、好中球数減少92.1%（35/38例）、悪心86.8%（33/38例）、白血球数減少78.9%（30/38例）、下痢73.7%（28/38例）であり、本剤10mg/kg群で白血球数減少100%（26/26例）、好中球数減少96.2%（25/26例）、食欲不振88.5%（23/26例）、悪心84.6%（22/26例）、血小板数減少80.8%（21/26例）であった[10)]。

17.1.3 国内第Ⅰ相試験（JO18157試験）

既治療又は未治療の進行・再発結腸・直腸癌患者18例を対象としたフルオロウラシル・レボホリナートカルシウム療法（5-FU//-LV療法）と本剤の併用投与（14日を1サイクルとし、第1日目に、他剤投与終了直後に本剤を投与）による第Ⅰ相試験を実施した。奏効率は16.7%（PR3/18例）で、5mg/kgでは6例全例がSD、10mg/kgでは6例中2例がPR、4例がSDであった。[7.4、7.5参照]

副作用発現率は、5-FU//-LV療法＋本剤5mg/kg群で100%（6/6例）、5-FU//-LV療法＋本剤10mg/kg群で100%（6/6例）であった。主な副作用は、5-FU//-LV療法＋本剤5mg/kg群で好中球数減少66.7%（4/6例）、白血球数減少66.7%（4/6例）、血小板数減少66.7%（4/6例）、口内炎66.7%（4/6例）であり、5-FU//-LV療法＋本剤10mg/kg群で食欲不振83.3%（5/6例）、悪心66.7%（4/6例）、鼻出血66.7%（4/6例）、高血圧66.7%（4/6例）であった[11)]。

17.1.4 海外第Ⅲ相無作為化比較試験（NO16966試験）

未治療の転移性結腸・直腸癌患者において、オキサリプラチン・フルオロウラシル・ホリナートカルシウム療法（FOLFOX 4療法）又はXELOX療法に本剤又はプラセボを投与する2×2要因の二重盲検比較試験を実施した。本剤の用量は、FOLFOX 4療法との併用では5mg/kg（14日を1サイクルとし、第1日目に他剤投与に先立ち本剤を投与）、XELOX療法との併用では7.5mg/kg（21日を1サイクルとし、第1日目に他剤投与に先立ち本剤を投与）とした。その結果、主要解析において、本剤併用群ではこれらのFOLFOX 4療法又はXELOX療法の化学療法のみを受けた場合に比べ、有意な無増悪生存期間の延長が認められた。副次的解析のFOLFOX 4療法＋本剤群とFOLFOX 4療法＋プラセボ群の比較では有意な差は認められなかったが、XELOX療法＋本剤群とXELOX療法＋プラセボ群の比較では有意な無増悪生存期間の延長が認められた。また、副次的評価項目である生存期間については、化学療法に本剤を併用することにより延長傾向が認められた。[7.4、7.5参照]

NO16966試験の有効性（優越性検定）に関する成績

投与群	無増悪生存期間[注3]		生存期間[注4]	
	中央値（月）	ハザード比	中央値（月）	ハザード比
化学療法[注5]＋プラセボ群（n＝701）	8.02	0.83 P＝0.0023	19.91	0.89 P＝0.0769
化学療法[注5]＋アバスチン群（n＝699）	9.36		21.22	
XELOX療法＋プラセボ群（n＝350）	7.39	0.77 P＝0.0026	19.19	0.84 P＝0.0698
XELOX療法＋アバスチン群（n＝350）	9.26		21.36	
FOLFOX 4療法＋プラセボ群（n＝351）	8.57	0.89 P＝0.1871	20.34	0.94 P＝0.4937
FOLFOX 4療法＋アバスチン群（n＝349）	9.40		21.16	

注3）カットオフ日：2006年1月31日、主治医評価による無増悪生存期間

注4）カットオフ日：2007年1月31日

注5）化学療法：FOLFOX 4療法又はXELOX療法

副作用発現率は、FOLFOX 4療法＋本剤群で98.2%（335/341例）、XELOX療法＋本剤群で98.9%（349/353例）であった。主な副作用は、FOLFOX 4療法＋本剤群で悪心62%（213/341例）、下痢60%（205/341例）、好中球減少症55%（188/341例）、口内炎40%（137/341例）、錯感覚39%（133/341例）、嘔吐37%（127/341例）、疲労37%（127/341例）、鼻出血29%（99/341例）、無力症26%（90/341例）、食欲不振26%（88/341例）であり、XELOX療法＋本剤群で悪心64%（226/353例）、下痢62%（220/353例）、嘔吐44%（157/353例）、手掌・足底発赤知覚不全症候群39%（139/353例）、錯感覚37%（131/353例）、疲労36%（127/353例）、口内炎29%（101/353例）、食欲不振28%（100/353例）、無力症21%（73/353例）、末梢性ニューロパシー20%（69/353例）、好中球減少症20%（69/353例）であった[12]。

17.1.5 海外第Ⅲ相無作為化比較試験（E3200試験）

イリノテカン塩酸塩水和物及びフルオロウラシルの治療が無効となった進行又は転移性の結腸・直腸癌患者を対象に、FOLFOX 4療法群を対照とし、FOLFOX 4療法に本剤10mg/kg（14日を1サイクルとし、第1日目に他剤に先立ち本剤を投与）を併用したときの有効性を検討した。その結果、本剤併用群においては、FOLFOX 4療法群に比べ有意な生存期間の延長が認められた。また、副次的評価項目についても、無増悪生存期間の延長と高い奏効率が認められた。[7.4、7.5参照]

E3200試験の有効性に関する成績

投与群	奏効率		無増悪生存期間		生存期間	
	%（有効例）	P値	中央値（月）	ハザード比	中央値（月）	ハザード比
FOLFOX 4療法群（n＝292）	8.6（25）	P<0.0001	4.5	0.518 P<0.0001	10.8	0.751 P＝0.0012
FOLFOX 4療法＋アバスチン群（n＝293）	22.2（65）		7.5		13.0	

Grade3以上（血液毒性についてはGrade4以上）の副作用発現率は、FOLFOX 4療法＋本剤群で76.3%（219/287例）であった。FOLFOX 4療法群との発現率の差が2%以上であった主な副作用は、疲労18.5%（53/287例）、下痢17.8%（51/287例）、神経障害－感覚性16.4%（47/287例）、悪心10.8%（31/287例）、嘔吐10.1%（29/287例）、脱水8.7%（25/287例）、高血圧6.3%（18/287例）、腹痛5.9%（17/287例）、呼吸困難5.9%（17/287例）、神経障害－その他5.2%（15/287例）であった[13]。

17.1.6 海外第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験（AVF2107g試験）

未治療の転移性結腸・直腸癌患者を対象に、イリノテカン塩酸塩水和物・フルオロウラシル・ホリナートカルシウム療法（IFL療法）を対照群とし、IFL療法に本剤5mg/kg（14日を1サイクルとし、第1日目に他剤投与終了後に本剤を投与）又はプラセボを併用投与した。その結果、本剤併用群ではIFL療法単独に比べ有意な生存期間及び無増悪生存期間の延長が認められた[14]。[7.4、7.5参照]

AVF2107g試験の有効性に関する成績

投与群	無増悪生存期間		生存期間	
	中央値（月）	ハザード比	中央値（月）	ハザード比
IFL療法＋プラセボ群（n＝411）	6.28	0.577 P<0.0001	15.80	0.714 P<0.0001
IFL療法＋アバスチン群（n＝402）	10.58		20.37	

有害事象発現率は、IFL療法＋本剤群で96.7%（379/392例）であった。主な有害事象は、下痢74.7%（293/392例）、白血球減少症44.4%（174/392例）、無力症32.4%（127/392例）、悪心29.8%（117/392例）、蛋白尿28.8%（113/392例）、腹痛26.5%（104/392例）、高血圧24.5%（96/392例）、嘔吐21.7%（85/392例）、疼痛19.4%（76/392例）、食欲不振15.8%（62/392例）であった[15]。

17.1.7 海外第Ⅱ相二重盲検無作為化比較試験（AVF2192g試験）

イリノテカン塩酸塩水和物の治療に不適と考えられる未治療の転移性結腸・直腸癌患者を対象に、フルオロウラシル・ホリナートカルシウム療法（5-FU/LV療法）を対照群とし、5-FU/LV療法に本剤5mg/kgを併用投与（14日を1サイクルとし、第1日目に他剤投与終了後に本剤を投与）したときの有効性を検討した。その結果、本剤併用群では、5-FU/LV療法単独に比べ有意な無増悪生存期間の延長が認められた[16]。[7.4、7.5参照]

AVF2192g試験の有効性に関する成績

投与群	無増悪生存期間		生存期間	
	中央値（月）	ハザード比	中央値（月）	ハザード比
5-FU/LV療法＋プラセボ群（n＝105）	5.52	0.496 P＝0.0002	13.24	0.766 P＝0.0942
5-FU/LV療法＋アバスチン群（n＝104）	9.17		16.56	

有害事象発現率は、5-FU/LV療法＋本剤群で100%（100/100例）であった。主な有害事象は、下痢84.0%（84/100例）、無力症76.0%（76/100例）、悪心65.0%（65/100例）、腹痛47.0%（47/100例）、食欲不振43.0%（43/100例）、嘔吐40.0%（40/100例）、蛋白尿38.0%（38/100例）、疼痛33.0%（33/100例）、高血圧32.0%（32/100例）、便秘26.0%（26/100例）、貧血26.0%（26/100例）であった[17]。

未治療の転移性結腸・直腸癌を対象とした5-FU/LV療法に本剤を併用した、上記試験を含む3試験の併合解析が行われ、本剤併用群において、対照群に比し生存期間、無増悪生存期間に有意な延長が認められたとの報告がある[18]。

〈扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

17.1.8 国内第Ⅱ相試験（JO19907試験）

未治療の扁平上皮癌を除く進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に、カルボプラチン・パクリタキセル療法（CP療法）を対照群とし、CP療法に本剤15mg/kgを併用（21日を1サイクルとし、第1日目に、他剤投与終了後に本剤を投与）した第Ⅱ相試験を実施した。CP療法は両群とも6サイクルまでとし、本剤の投与はCP療法の中止又は終了後も同一用法・用量で病勢進行まで継続した。その結果、本剤併用群では、CP療法に比べ有意な無増悪生存期間の延長及び奏効率の改善が認められた。[7.6参照]

JO19907試験の有効性に関する成績

投与群	無増悪生存期間		奏効率	
	中央値（月）	ハザード比	%	P値
CP療法単独群（n＝58）	5.9	0.61 P＝0.0090	31.0	P＝0.0013
CP療法＋アバスチン群（n＝117）	6.9		60.7	

副作用発現率は、CP療法＋本剤群で100%（125/125例）であった。主な副作用は、好中球数減少96.8%（121/125例）、脱毛症95.2%（119/125例）、白血球数減少94.4%（118/125例）、末梢性ニューロパシー88.0%（110/125例）、ヘモグロビン減少84.0%（105/125例）であった[19]。

17.1.9 海外第Ⅱ/Ⅲ相無作為化比較試験（E4599試験）

未治療の扁平上皮癌を除く進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に、CP療法を対照群とし、CP療法に本剤15mg/kgを併用（21日を1サイクルとし、第1日目に他剤投与終了後に本剤を投与）したときの有効性を検討した。CP療法はいずれの群でも6サイクルまでとし、本剤の投与はCP療法の中止又は終了後も同一用法・用量で病勢進行まで継続した。その結果、本剤併用群では、CP療法に比べ有意な生存期間の延長が認められた[20]。[7.6参照]

E4599試験の有効性に関する成績

投与群	無増悪生存期間		生存期間	
	中央値（月）	ハザード比	中央値（月）	ハザード比
CP療法単独群（n＝433）	4.5	0.66 P<0.001	10.3	0.79 P＝0.003
CP療法＋アバスチン15mg/kg群（n＝417）	6.2		12.3	

Grade3以上の副作用発現率は、本剤15mg/kg＋CP療法群で69.1%（295/427例）であった。主なGrade3以上の副作用は、好中球数減少25.8%（110/427例）、疲労14.5%（62/427例）、呼吸困難9.6%（41/427例）、末梢性感覚ニューロパシー9.1%（39/427例）、高血圧6.3%（27/427例）、感染5.4%（23/427例）、悪心4.9%（21/427例）、食欲不振4.9%（21/427例）、脱水4.7%（20/427例）、嘔吐4.4%（19/427例）であった[21]。

17.1.10 海外第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験（BO17704試験）

未治療の扁平上皮癌を除く進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に、シスプラチン・ゲムシタビン塩酸塩療法（GC療法、ゲムシタビン塩酸塩は国内未承認用法・用量を使用）を対照群とし、GC療法に本剤7.5mg/kg[注6]（未承認）又は15mg/kgを併用投与（21日を1サイクルとし、第1日目に他剤投与終了後に本剤を投与）したときの有効性を検討した。GC療法はいずれの群でも6サイクルまでとし、本剤の投与はGC療法の中止又は終了後も同一用法・用量で病勢進行まで継続した。その結果、本剤7.5mg/kg及び15mg/kg併用群の両群で、GC療法に比べ主要評価項目である無増悪生存期間の有意な延長が認められた。[7.6参照]

BO17704試験の有効性に関する成績

投与群	無増悪生存期間		生存期間	
	中央値（月）	ハザード比	中央値（月）	ハザード比
GC療法＋プラセボ群（n＝347）	6.1	0.82 P＝0.0301	13.1	1.03 P＝0.7613
GC療法＋アバスチン15mg/kg群（n＝351）	6.5		13.4	
GC療法＋アバスチン7.5mg/kg群（n＝345）	6.7	0.75 P＝0.0082	13.6	0.93 P＝0.4203

注6）本剤の扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する承認用量は1回15mg/kgである。

副作用発現率は、本剤7.5mg/kg[注6]＋GC療法群で95.5%（315/330例）、本剤15mg/kg＋GC療法群で95.4%（314/329例）であった。主な副作用は、本剤7.5mg/kg[注6]＋GC療法群で悪心54.8%（181/330例）、好中球減少症48.5%（160/330例）、嘔吐47.0%（155/330例）、血小板減少症37.0%（122/330例）、貧血33.3%（110/330例）、疲労27.9%(92/330例)、食欲不振24.5%(81/330例)、鼻出血23.9%(79/330例)、便秘20.9%（69/330例）、高血圧20.9%（69/330例）であり、本剤15mg/kg＋GC療法群で悪心55.6%（183/329例）、好中球減少症45.9%（151/329例）、嘔吐45.3%（149/329例）、血小板減少症34.3%（113/329例）、疲労30.7%（101/329例）、貧血30.4%（100/329例）、鼻出血28.9%（95/329例）、高血圧28.9%（95/329例）、食欲不振27.4%（90/329例）、脱毛症21.3%（70/329例）であった[22]。

17.1.11 海外第Ⅱ相無作為化比較試験（AVF0757g試験）

未治療の進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に、CP療法を対照群とし、CP療法に本剤7.5mg/kg[注6]（未承認）又は15mg/kgを併用（21日を1サイクルとし、第1日目に他剤投与終了後に本剤を投与）したときの有効性を検討した。CP療法はいずれの群でも6サイクルまでとし、本剤の投与はCP療法の中止又は終了後も同一用法・用量で病勢進行又は18サイクルまで継続した。扁平上皮癌患者を除いて解析した結果、本剤15mg/kg併用群では、CP療法に比べTime to disease progression（TTP）の有意な延長及び奏効率の改善が認められた。[7.6参照]

AVF0757g試験の有効性に関する成績

投与群	TTP		奏効率	
	中央値（月）	ハザード比	%	P値
CP療法単独群（n＝25）	4.0	—	12.0	—
CP療法＋アバスチン15mg/kg群（n＝32）	7.4	0.41 P＝0.0028	31.3	P＝0.0857
CP療法＋アバスチン7.5mg/kg群（n＝22）	4.3	0.85 P＝0.5963	31.8	P＝0.0976

副作用発現率は、本剤7.5mg/kg[注6]＋CP療法群で81.8%（18/22例）、本剤15mg/kg＋CP療法群で90.3%（28/31例）であった。主な副作用は、本剤7.5mg/kg[注6]＋CP療法群で鼻出血36.4%（8/22例）、発疹31.8%（7/22例）、疲労27.3%（6/22例）、好中球減少症22.7%（5/22例）、関節痛22.7%（5/22例）、悪心13.6%（3/22例）、喀血13.6%（3/22例）、下痢9.1%（2/22例）、口内炎9.1%（2/22例）、呼吸困難9.1%（2/22例）、脱毛症9.1%（2/22例）であり、本剤15mg/kg＋CP療法群で疲労41.9%（13/31例）、鼻出血35.5%（11/31例）、下痢29.0%（9/31例）、関節痛22.6%（7/31例）、悪心19.4%（6/31例）、口内炎19.4%（6/31例）、無力症19.4%（6/31例）、脱毛症19.4%（6/31例）、好中球減少症16.1%（5/31例）、頭痛16.1%（5/31例）、発疹16.1%（5/31例）であった[23]。

〈手術不能又は再発乳癌〉

17.1.12 国内第Ⅱ相試験（JO19901試験）

HER 2陰性で転移・再発乳癌に対する化学療法未治療患者を対象に、パクリタキセルと本剤10mg/kgを併用（28日を1サイクルとし、第1日目、8日目、15日目にパクリタキセルを、第1日目、15日目にパクリタキセル投与終了後に本剤を投与）した第Ⅱ相試験を実施した。有害事象によりいずれかの薬剤を中止した場合、もう一方の薬剤を単剤にて、同一用法・用量で病勢進行まで継続投与可能とした。無増悪生存期間の中央値は12.9カ月（95%信頼区間：11.1-18.2カ月）、奏効率は73.5%（CR 5/117例、PR 81/117例）であった[24]。[7.7参照]

副作用発現率は、本剤10mg/kg＋パクリタキセルで100%（120/120例）であった。主な副作用は、脱毛症98.3%（118/120例）、白血球数減少85.0%（102/120例）、好中球数減少75.8%（91/120例）、末梢性ニューロパシー75.0%（90/120例）、鼻出血70.8%（85/120例）、

尿中蛋白陽性59.2%（71/120例）、爪の障害53.3%（64/120例）、疲労50.8%（61/120例）、食欲不振50.8%（61/120例）、味覚異常48.3%（58/120例）であった[25]。

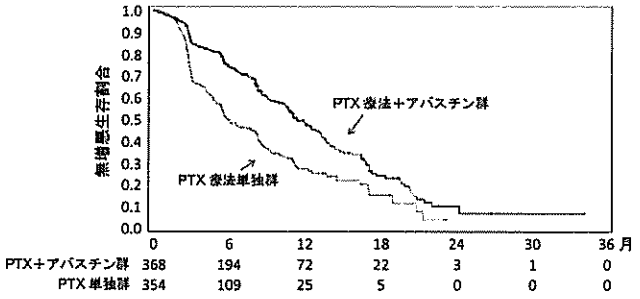
17.1.13 海外第Ⅲ相無作為化比較試験（E2100試験）

HER 2陰性[注7]で転移・再発乳癌に対する化学療法未治療患者を対象に、パクリタキセル（PTX）療法を対照群とし、PTX療法に本剤10mg/kgを併用（28日を1サイクルとし、第1日目、8日目、15日目にPTXを、第1日目、15日目にPTX投与終了後に本剤を投与）したときの有効性を検討した。有害事象によりいずれかの薬剤を中止した場合、もう一方の薬剤を単剤にて、同一用法・用量で病勢進行まで継続投与可能とした。第1回中間解析（2005年2月9日データカットオフ）の結果に基づき、試験は早期有効中止された。本剤併用群では、PTX療法単独に比べ主要評価項目である無増悪生存期間（独立判定委員会評価）の有意な延長が認められた。一方、副次的評価項目である生存期間については、PTX療法に本剤を併用することによる有意な延長は認められなかった[26]。[5.4、7.7参照]

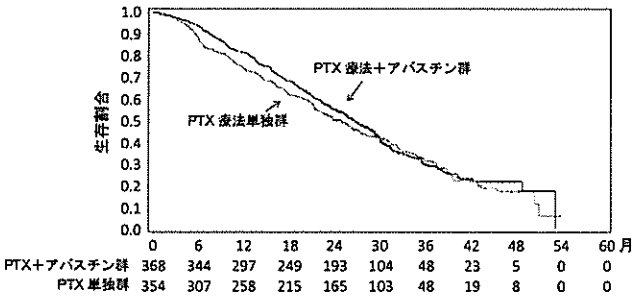
E2100試験の有効性に関する成績

投与群	無増悪生存期間		生存期間	
	中央値（月）	ハザード比	中央値（月）	ハザード比
PTX療法単独群（n＝354）	5.8	0.483 P<0.0001	24.8	0.869 P＝0.1374
PTX療法＋アバスチン群（n＝368）	11.3		26.5	

E2100試験の無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線



E2100試験の生存期間のKaplan-Meier曲線



注7）E2100試験では、トラスツズマブ（遺伝子組換え）既治療のHER 2陽性乳癌患者、及びトラスツズマブ（遺伝子組換え）を含む治療が適応にならないHER 2発現不明乳癌患者も登録可能であった。

Grade3以上（血液毒性についてはGrade4以上）の副作用発現率は、本剤＋PTX療法群で67.8%（246/363例）であった。主な副作用は、末梢性感覚ニューロパシー24.2%（88/363例）、高血圧15.2%（55/363例）、疲労10.5%（38/363例）、感染9.6%（35/363例）、好中球数減少5.5%（20/363例）、筋力低下4.4%（16/363例）、呼吸困難4.4%（16/363例）、下痢3.9%（14/363例）、嘔吐3.9%（14/363例）、悪心3.9%（14/363例）であった[27]。

〈悪性神経膠腫〉

17.1.14 国内第Ⅱ相試験（JO22506試験）

既治療の再発悪性神経膠腫患者（膠芽腫29例、退形成性星細胞腫1例、退形成性乏突起星細胞腫1例）を対象に、本剤10mg/kgの2週間隔投与時の有効性を検討した。再発の膠芽腫患者29例における6カ月無増悪生存率は33.9%、1年生存率は34.5%、奏効率は27.6%であった。無増悪生存期間及び生存期間の中央値はそれぞれ3.3カ月及び10.5カ月であった[28]。[7.9参照]

副作用発現率は、96.8%（30/31例）であった。主な副作用は、尿中蛋白陽性41.9%（13/31例）、高血圧32.3%（10/31例）、下痢22.6%（7/31例）、鼻出血22.6%（7/31例）、ALT増加16.1%（5/31例）、好中球数減少16.1%（5/31例）、白血球数減少16.1%（5/31例）、血中Al-P増加12.9%（4/31例）、便秘9.7%（3/31例）、口内炎9.7%（3/31例）であった[29]。

17.1.15 国際共同第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験（BO21990試験）

初発の膠芽腫患者を対象に、放射線照射とテモゾロミドによる術後補助療法（RT/T療法）に本剤又はプラセボを併用する二重盲検無作為化比較試験を実施した。本剤の用量は、放射線照射とテモゾロミド（1日1回連日投与）の併用期間（6週間）中は、10mg/kg（第1日目から2週間隔、4回投与）とし、テモゾロミドの4週間休薬期間中は本剤も休薬した。その後、テモゾロミドの維持療法期間（28日を1サイクルとし、第1日目から第5日目まで1日1回投与を6サイクルまで実施）中は、本剤10mg/kg（28日を1サイクルとして、第1日目、15日目に投与）を併用投与した。テモゾロミド維持療法終了後は本剤の用量を15mg/kg（21日を1サイクルとし、第1日目に投与）とし、病勢進行まで継続投与した。その結果、本剤併用群では、プラセボ併用群に比べて主要評価項目である無増悪生存期間の有意な延長が認められた。もう1つの主要評価項目である生存期間には、有意な延長は認められなかった[30]。[7.8、7.9参照]

BO21990試験の有効性に関する成績

投与群	無増悪生存期間		生存期間	
	中央値（月）	ハザード比	中央値（月）	ハザード比
RT/T療法＋プラセボ群（n＝463）[注8]	6.2	0.64 P<0.0001	16.7	0.88 P＝0.0987
RT/T療法＋アバスチン群（n＝458）[注9]	10.6		16.8	

注8）日本人患者25例を含む。

注9）日本人患者19例を含む。

副作用発現率は、本剤＋RT/T療法群で92.7%（430/464例）であった。主な副作用は、悪心39.9%（185/464例）、脱毛症35.1%（163/464例）、疲労33.2%（154/464例）、血小板減少症31.3%（145/464例）、高血圧29.3%（136/464例）、嘔吐23.5%（109/464例）、鼻出血16.4%（76/464例）、食欲減退16.2%（75/464例）、便秘15.5%（72/464例）、好中球減少症13.6%（63/464例）であった[31]。

〈卵巣癌〉

17.1.16 国際共同第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験（GOG-0218試験）

化学療法未治療の上皮性卵巣癌、卵管癌、原発性腹膜癌患者を対象に、カルボプラチン・パクリタキセル療法（CP療法）を対照群（CPP群[注10]）とし、CP療法に本剤15mg/kgを併用投与したCPB15群[注11]及び本剤15mg/kgを併用・継続投与したCPB15＋群[注12]の3群による有効性を検討した。CP療法はいずれの群でも6サイクルまでとし、本剤又はプラセボは投与開始から病勢進行又は21サイクルまで投与した。その結果、CPB15＋群で、CPP群に比べ主要評価項目である無増悪生存期間の有意な延長が認められた。なお、CPB15群では、有意な無増悪生存期間の延長は認められなかった。[7.10、7.11参照]

注10）21日を1サイクルとし、CP療法の2サイクル目から第1日目に他剤投与終了後にプラセボを投与し、CP療法の中止又は終了後もプラセボを継続投与した群

注11）21日を1サイクルとし、CP療法の2サイクル目から第1日目に他剤投与終了後に本剤を投与し、CP療法の中止又は終了後はプラセボを継続投与した群

注12）21日を1サイクルとし、CP療法の2サイクル目から第1日目に他剤投与終了後に本剤を投与し、CP療法の中止又は終了後も本剤を継続投与した群

GOG-0218試験の有効性に関する成績

投与群	無増悪生存期間[注13]			生存期間[注14]		
	イベント数	中央値（月）	ハザード比	イベント数	中央値（月）	ハザード比
CPP群（n＝625）	375	10.4	—	299	40.6	—
CPB15群（n＝625）	356	11.8	0.84 片側 P＝0.0118[注15]	309	38.8	1.065 片側 P＝0.2197
CPB15＋群（n＝623）	317	14.1	0.71 片側 P<0.0001[注15]	270	43.8	0.879 片側 P＝0.0641

注13）カットオフ日：2009年9月29日

注14）カットオフ日：2011年8月26日

注15）有意水準0.0116

日本人部分集団における有効性に関する成績[注16)]

投与群	無増悪生存期間[注17)]		
	イベント数	中央値（月）	ハザード比 [95%信頼区間]
CPP群（n＝20）	8	14.5	—
CPB15群（n＝12）	3	NE[注18)]	0.44［0.09、2.20］
CPB15＋群（n＝12）	3	NE[注18)]	0.71［0.14、3.77］

注16）日本人部分集団のイベント数は少なく、有効性について結論は得られていない。

注17）カットオフ日：2010年2月25日

注18）NE：not estimable

副作用発現率は、CPB15群で99.2%（602/607例）、CPB15＋群で99.7%（606/608例）であった。主な副作用は、CPB15群で好中球数減少94.6%（574/607例）、白血球数減少94.4%（573/607例）、ヘモグロビン減少90.0%（546/607例）、疲労69.7%（423/607例）、血小板数減少69.2%（420/607例）、末梢性感覚ニューロパシー63.1%（383/607例）、脱毛症49.9%（303/607例）、悪心49.4%（300/607例）、便秘41.2%（250/607例）、下痢31.8%（193/607例）であり、CPB15＋群で好中球数減少94.7%（576/608例）、白血球数減少94.1%（572/608例）、ヘモグロビン減少90.3%（549/608例）、疲労77.5%（471/608例）、血小板数減少70.4%（428/608例）、末梢性感覚ニューロパシー63.5%（386/608例）、悪心55.1%（335/608例）、脱毛症50.3%（306/608例）、便秘42.9%（261/608例）、関節痛34.2%（208/608例）であった[32)注19)]。

注19）カットオフ日：2010年2月5日

〈進行又は再発の子宮頸癌〉

17.1.17 海外第Ⅲ相無作為化比較試験（GOG-0240試験）

全身化学療法未治療の手術又は放射線療法による根治療法の対象とならない進行又は再発[注20)]の子宮頸癌患者を対象に、化学療法（シスプラチン・パクリタキセル療法[注21)]又はパクリタキセル・ノギテカン塩酸塩療法[注22)]）を対照群とし、化学療法に本剤15mg/kgを併用[注23)]したときの有効性を検討した。その結果、本剤併用群では、対照群に比べ主要評価項目である生存期間の有意な延長が認められた[33)]。［7.12参照］

GOG-0240試験の有効性に関する成績

投与群	生存期間	
	中央値（月）	ハザード比
化学療法群 （n＝225）	12.9	0.74 片側 P＝0.0066[注24)]
化学療法＋アバスチン群 （n＝227）	16.8	

注20）FIGO分類ⅣB期及び治療抵抗性を含む。

注21）21日を1サイクルとし、以下の①～③から患者ごとに選択。

①第1日目にパクリタキセル135mg/m²を24時間かけて静脈内投与し、第2日目にシスプラチン50mg/m²を静脈内投与する。

②第1日目にパクリタキセル175mg/m²を3時間かけて静脈内投与し、シスプラチン50mg/m²を静脈内投与する。

③第1日目にパクリタキセル175mg/m²を3時間かけて静脈内投与し、第2日目にシスプラチン50mg/m²を静脈内投与する。

注22）21日を1サイクルとし、第1日目にパクリタキセル175mg/m²を3時間かけて静脈内投与し、第1～3日目にノギテカン塩酸塩0.75mg/m²を静脈内投与する。

注23）シスプラチン・パクリタキセル療法との併用の場合：21日を1サイクルとし、第1又は2日目に他剤投与終了後に本剤15mg/kgを静脈内投与する。

パクリタキセル・ノギテカン塩酸塩療法との併用の場合：21日を1サイクルとし、第1日目に他剤投与終了後に本剤15mg/kgを静脈内投与する。

注24）有意水準0.0140

副作用発現率は、化学療法＋本剤群で98.2%（214/218例）であった。主な副作用は、疲労79.4%(173/218例)、脱毛症61.9%(135/218例)、悪心61.9%(135/218例)、末梢性感覚ニューロパシー60.1%（131/218例）、便秘45.9%（100/218例）、下痢36.7%（80/218例）、嘔吐33.5%（73/218例）、食欲減退33.5%（73/218例）、高血圧28.9%（63/218例）、腹痛27.5%（60/218例）であった[34)]。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

ベバシズマブは、ヒト血管内皮増殖因子（VEGF）に対する遺伝子組換え型ヒト化モノクローナル抗体である。VEGFは、血管内皮細胞の細胞分裂促進・生存を制御するとともに血管透過性の亢進に関与するサイトカインであり、種々の癌細胞において発現が亢進している[35),36)]。ベバシズマブは、ヒトVEGFと特異的に結合することにより、VEGFと血管内皮細胞上に発現しているVEGF受容体との結合を阻害する[37)]。ベバシズマブはVEGFの生物活性を阻止することにより、腫瘍組織での血管新生を抑制し、腫瘍の増殖を阻害する[37),38)]。また、VEGFにより亢進した血管透過性を低下させ、腫瘍組織で亢進した間質圧を低減する[38)]。

18.2 抗腫瘍効果

ヒト癌細胞株をヌードマウスに移植し、ベバシズマブ又は親抗体（マウス抗体）であるA4.6.1抗体を投与することにより、大腸癌（COLO205、HM7、LSLiM6）、肺癌（A549）、乳癌（MX-1、MDA-MB-435）、膵芽腫（U-87MG）、卵巣癌（SKOV-3）、前立腺癌（DU145）等広範な癌腫に対し抗腫瘍活性を認めた[39)-43)]。また、ヒト大腸癌（HM7）、前立腺癌（DU145）を用いた実験的癌転移モデルにおいて、各々肝臓、肺への転移を抑制した[39)]。化学療法あるいは放射線療法にベバシズマブ又は親抗体を併用することにより、抗腫瘍効果の増強作用を示した[39)-43)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ベバシズマブ（遺伝子組換え）
（Bevacizumab（Genetical Recombination））（JAN）

分子式：軽鎖（1-214残基）（$C_{1034}H_{1591}N_{273}O_{338}S_6$）
重鎖（1-453残基）（$C_{2235}H_{3413}N_{585}O_{678}S_{16}$）

分子量：約149,000

構造式：アミノ酸214個の軽鎖2分子とアミノ酸453個の重鎖2分子からなる糖タンパク質

20．取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21．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。

22．包装

〈アバスチン点滴静注用100mg/4mL〉
4mL×1バイアル

〈アバスチン点滴静注用400mg/16mL〉
16mL×1バイアル

23．主要文献

1) The CATT Research Group, et al. N Engl J Med. 2011;364:1897-908.
2) Curtis LH, et al. Arch Ophthalmol. 2010;128:1273-9.
3) Gower EW, et al. ARVO 2011 E-Abstract Poster 6644.
4) 単回投与時の薬物動態（国内第Ⅰ相試験JO18157）（2007年4月18日承認、申請資料概要2.7.2.2.2.1）
5) 反復投与時の血中濃度（国内第Ⅱ相試験JO19901）（2011年9月26日承認、申請資料概要2.7.2.2）
6) 反復投与時の血中濃度（国内第Ⅱ相試験JO19907）（2011年9月26日承認、申請資料概要2.7.2.3）
7) ウサギ分布試験（2007年4月18日承認、申請資料概要2.6.4.4.1）
8) ウサギ排泄試験（2007年4月18日承認、申請資料概要2.6.4.6.1）
9) 社内資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（JO19380試験）
10) 社内資料：国内安全性確認試験（JO18158試験）
11) 社内資料：国内第Ⅰ相試験（JO18157試験）
12) 社内資料：海外第Ⅲ相比較試験（NO16966試験）
13) 海外第Ⅲ相比較試験（E3200試験）（2007年4月18日承認、申請資料概要2.7.6.7）
14) 海外第Ⅲ相比較試験（AVF2107g試験）（2007年4月18日承認、申請資料概要2.7.6.4）
15) 社内資料：海外第Ⅲ相比較試験（AVF2107g試験）
16) 海外第Ⅱ相比較試験（AVF2192g試験）（2007年4月18日承認、申請資料概要2.7.6.5）
17) 社内資料：海外第Ⅱ相比較試験（AVF2192g試験）
18) Kabbinavar FF, et al. J Clin Oncol. 2005;23:3706-12.
19) 社内資料：国内第Ⅱ相試験（JO19907試験）
20) Sandler A, et al. N Engl J Med. 2006;355:2542-50.
21) 社内資料：海外第Ⅱ/Ⅲ相比較試験（E4599試験）
22) 社内資料：海外第Ⅲ相比較試験（BO17704試験）
23) 社内資料：海外第Ⅱ相比較試験（AVF0757g試験）
24) 国内第Ⅱ相試験（JO19901試験）（2011年9月26日承認、申請資料概要2.7.6.6）
25) 国内第Ⅱ相試験（JO19901試験）（2011年9月26日承認、申請資料概要2.7.4.2.1.1）
26) 海外第Ⅲ相比較試験（E2100試験）（2011年9月26日承認、申請資料概要2.7.3.3）
27) 社内資料：海外第Ⅲ相比較試験（E2100試験）

28) 国内第Ⅱ相試験（JO22506試験）（2013年6月14日承認、申請資料概要2.7.6.1.3）
29) 国内第Ⅱ相試験（JO22506試験）（2013年6月14日承認、申請資料概要（再発）2.7.4.2.1.1）
30) 社内資料：国際共同第Ⅲ相比較試験（BO21990試験）
31) 国際共同第Ⅲ相比較試験（BO21990試験）（2013年6月14日承認、申請資料概要（初発）2.7.4.2.1.1）
32) 社内資料：国際共同第Ⅲ相比較試験（GOG-0218試験）
33) 海外第Ⅲ相比較試験（GOG-0240試験）（2016年5月23日承認、申請資料概要2.7.6.1.1）
34) 海外第Ⅲ相比較試験（GOG-0240試験）（2016年5月23日承認、申請資料概要2.7.6.2.1）
35) Ferrara N, et al. Nat Med. 2003;9:669-76.
36) Ferrara N, et al. Endocr Rev. 1997;18:4-25.
37) Presta LG, et al. Cancer Res. 1997;57:4593-9.
38) Willett CG, et al. Nat Med. 2004;10:145-7.
39) Gerber H-P, et al. Cancer Res. 2005;65:671-80.
40) Yanagisawa M, et al. Oncol Rep. 2009;22:241-7.
41) 社内資料：ヒト肺癌xenograftモデルにおける抗腫瘍効果の検討
42) ヒト乳癌xenograftモデルにおける抗腫瘍効果の検討（2011年9月26日承認、申請資料概要2.6.2.2.1及び2.6.2.5.1）
43) ヒト膠芽腫xenograftモデルにおける抗腫瘍効果の検討（2013年6月14日承認、申請資料概要2.6.2.2.1及び2.6.2.5.1）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

中外製薬株式会社　メディカルインフォメーション部
〒103-8324　東京都中央区日本橋室町2-1-1
TEL：0120-189706
FAX：0120-189705
https://www.chugai-pharm.co.jp/

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

ロシュ グループ

®登録商標

目次

1.8 添付文書（案） 2
1.8.1 添付文書（案） 2
1.8.2 効能又は効果（案）及びその設定根拠 9
1.8.2.1 効能又は効果（案） 9
1.8.2.2 効能又は効果（案）の設定根拠 9
1.8.2.3 参考文献 12
1.8.3 用法及び用量（案）及びその設定根拠 13
1.8.3.1 用法及び用量（案） 13
1.8.3.2 用法及び用量（案）の設定根拠 13
1.8.3.3 参考文献 18
1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠 19
1.8.4.1 警告 19
1.8.4.2 禁忌 19
1.8.4.3 効能又は効果に関連する注意 19
1.8.4.4 用法及び用量に関連する注意 20
1.8.4.5 重要な基本的注意 21
1.8.4.6 特定の背景を有する患者に関する注意 22
1.8.4.7 副作用 23
1.8.4.8 適用上の注意 24
1.8.4.9 その他の注意 24

表

表 1.8.3.2-1　ベースラインの体重及び血小板数別の投与開始後 30 日間の血液毒性発現頻度（NOVA 試験） 15
表 1.8.3.2-2　固定開始用量及び個別化開始用量ごとの投与中断又は減量に至った有害事象（いずれかの投与群で 5%以上）（安全性解析集団） 16
表 1.8.3.2-3　投与開始用量別の PFS（BICR 評価）〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験：ITT Population〕 17

図

図 1.8.3.2-1　g*BRCA* 変異コホートにおける 4 ヵ月目の投与開始時の本剤の用法・用量ごとの Kaplan-Meier 曲線（NOVA 試験） 15
図 1.8.3.2-2　g*BRCA* 変異陰性コホートにおける 4 ヵ月目の投与開始時の本剤の用法・用量ごとの Kaplan-Meier 曲線（NOVA 試験） 16

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

添付文書（案）を次頁に添付した。

最新の添付文書を参照すること

添付文書案

抗悪性腫瘍剤／
ポリアデノシン5'二リン酸リボースポリメラーゼ（PARP）阻害剤

日本標準商品分類番号
874291

ニラパリブトシル酸塩水和物カプセル

ゼジューラ®カプセル 100mg

貯法：2～8℃

有効期間：24ヵ月

ZEJULA® capsules 100mg

規制区分：処方箋医薬品[注]
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	
販売開始	

1. 警告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療機関において、がん化学療法に十分な知識及び経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又は患者の家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

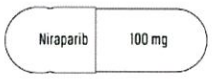
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

剤形	硬カプセル剤
色調	キャップ：紫色 ボディ：白色
製剤表示	キャップ：Niraparib ボディ：100mg
形状・号数	 0号
長径（mm）	約22
短径（mm）	約8
質量（mg）	約512

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

〈卵巣癌における初回化学療法後の維持療法〉

5.1 国際産婦人科連合（FIGO）進行期分類III期又はIV期の卵巣癌と診断され、白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法で奏効が維持されている患者を対象とすること。

5.2 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

〈白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法〉

5.3 再発時の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法で、奏効が維持されている患者を対象とすること。

5.4 臨床試験に組み入れられた患者における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法終了後から疾患進行までの期間（PFI）、前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

〈白金系抗悪性腫瘍剤感受性の相同組換え修復欠損を有する再発卵巣癌〉

5.5 3つ以上の化学療法歴のある患者を対象とすること。

5.6 承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いた検査により、相同組換え修復欠損を有することが確認された患者に投与すること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

5.7 臨床試験に組み入れられた患者における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法終了後から疾患進行までの期間（PFI）、前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

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

減量・中止する場合の投与量

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

副作用発現時の休薬・減量・中止基準

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

注1) GradeはNCI-CTCAE ver.4.03に準じる。
注2) 副作用の予防又は治療を行っても副作用が継続する場合。

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

〈卵巣癌における初回化学療法後の維持療法〉

7.3 本剤を3年を超えて投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

8. 重要な基本的注意

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

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 高血圧の患者

高血圧が悪化するおそれがある。[8.2、11.1.2参照]

9.3 肝機能障害患者

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

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。重度の肝機能障害のある患者（総ビリルビン値が基準値上限の3倍超）を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.1参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。PARP-1/2の両方を欠損するマウスにおいて、胚死亡が起こることが報告されており[1)]、本剤の作用機序から、本剤が投与された場合、胚・胎児死亡及び催奇形性が誘発される可能性がある。[9.4、9.6参照]

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制（78.8%）

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

11.1.2 高血圧（9.8%）

高血圧クリーゼ（0.2%）があらわれることがある。[8.2、9.1.1参照]

11.1.3 可逆性後白質脳症症候群（頻度不明）

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

11.1.4 間質性肺疾患（0.6%）

肺臓炎（0.5%）、間質性肺疾患（0.1%）等があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	10%以上	5～10%未満	5%未満	頻度不明
感染			尿路感染、気管支炎、結膜炎、上咽頭炎	
免疫障害			過敏症	アナフィラキシー
精神神経	頭痛、不眠症	浮動性めまい	不安、うつ	失見当識

系			病、幻覚、認知障害、集中力障害、記憶障害、錯乱状態	
循環器		動悸	頻脈	塞栓症
呼吸器		呼吸困難	鼻出血、咳嗽	
消化器	悪心（59.1%）、便秘（24.2%）、嘔吐（20.0%）、食欲減退、下痢	口内乾燥、味覚異常、消化不良、腹痛	口内炎	
皮膚		光線過敏性反応	発疹	
筋・骨格系			関節痛、筋肉痛、背部痛	
全身	疲労（33.2%）、無力症		粘膜の炎症、末梢性浮腫	
その他		血中クレアチニン増加	AST増加、ALT増加、血中ALP増加、γ-GTP増加、体重減少、低カリウム血症	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

15.2 非臨床試験に基づく情報

チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた*in vitro*染色体異常試験及びラット骨髄における*in vivo*小核試験では、染色体異常誘発性が認められた[2]。[9.6参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

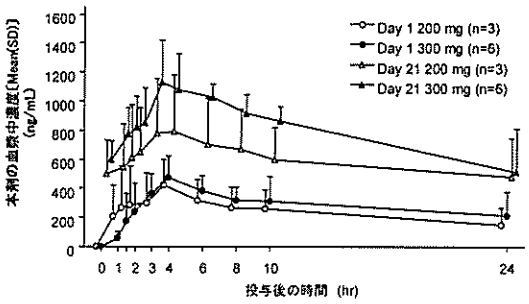
16.1.1 単回投与及び反復投与

日本人固形癌患者に本剤200mg及び300mgを1日1回反復経口投与したときのニラパリブの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移は以下のとおりであった。また、本剤200mg及び300mgを1日1回反復経口投与した際の投与21日目におけるニラパリブの蓄積率は、それぞれ2.64及び3.65であった[3]。

薬物動態パラメータ

用量 (mg)	Day	N	T_{max} (時間)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{τ} (h*ng/mL)
200	1	3	4.000 (1.52, 4.07)	476.0 (195.09)	5500 (2905.0)
	21	3	3.950 (3.83, 4.03)	791.7 (387.50)	14080 (6193.3)
300	1	6	4.035 (2.05, 10.2)	550.2 (149.22)	6660 (2631.2)
	21	4	2.890 (2.88, 6.00)	1180.0 (194.94)	19750 (3117.2)

平均（標準偏差）[T_{max}は中央値（最小値, 最大値）]



血漿中濃度－時間プロファイル

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響[4]

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

16.3 分布

16.3.1 蛋白結合率[5]

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

16.4 代謝

16.4.1 薬物代謝[6]

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

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

16.5 排泄

16.5.1 排泄率[7]

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

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者[8]

本剤300mgを単回経口投与したとき、肝機能正常患者（9例）に対する中等度（総ビリルビン値が基準値上限の1.5倍超3倍以下）の肝機能障害患者（8例）のニラパリブのC_{max}及びAUC_{inf}の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ0.931及び1.56であった（外国人データ）。[9.3.1参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 その他[9]

in vitro 試験において、ニラパリブはP-糖タンパク（P-gp）、乳癌耐性タンパク（BCRP）、有機カチオントランスポーター（OCT）1、多剤・毒性化合物排出タンパク（MATE）1及びMATE2-Kに対する阻害作用を示した（IC_{50}は、それぞれ161、5.80、34.1、0.179 μmol/L及び0.140 μmol/L未満）。

17. 臨床成績

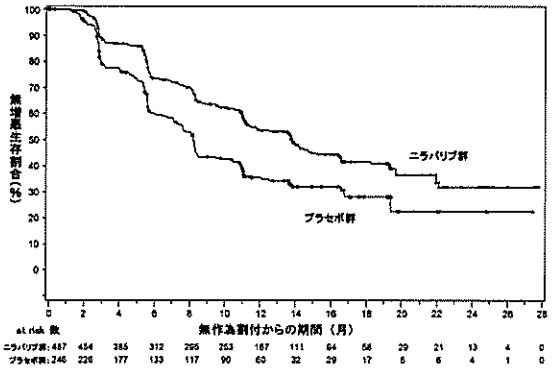
17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈卵巣癌における初回化学療法後の維持療法〉

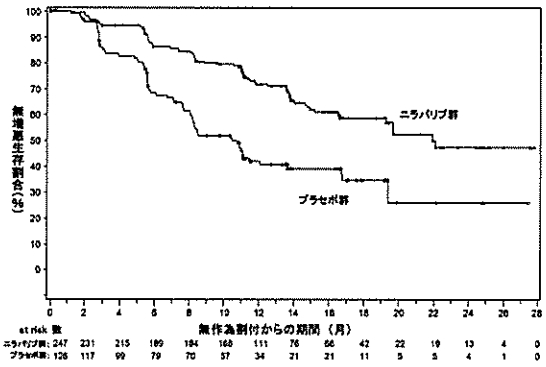
17.1.1 海外第Ⅲ相試験（PRIMA試験）[10]

白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法[注1]による奏効（完全奏効又は部分奏効）が維持されている高悪性度の漿液性又は類内膜性が優位を占める卵巣癌（原発性腹膜癌及び卵管癌を含む）患者（FIGO進行期分類Ⅲ期又はⅣ期）〔733例（相同組換え修復欠損を有する集団373例を含む）〕を対象として、本剤200mg又は300mg（487例）[注2]とプラセボ（246例）を1日1回経口投与した無作為化比較試験の結果[注3]、主要評価項目である盲検下独立中央判定による無増悪生存期間（PFS）の中央値は、全体集団では、

本剤群で13.8ヵ月、プラセボ群で8.2ヵ月[ハザード比（HR）：0.62〔95%信頼区間（CI）：0.502～0.755）、片側p<0.0001、層別ログランク検定〕]、相同組換え修復欠損を有する集団では、本剤群で21.9ヵ月、プラセボ群で10.4ヵ月[HR:0.43〔95%CI:0.310～0.588、片側p<0.0001、層別ログランク検定〕]であった。



全体集団におけるKaplan-Meier無増悪生存曲線（盲検下中央独立判定、ITT集団）



相同組換え修復欠損を有する集団におけるKaplan-Meier無増悪生存曲線（盲検下中央独立判定、ITT集団）

本剤投与群で安全性評価対象484例のうち、466例（96%）に副作用が認められた。本剤群の主な副作用は、貧血61%（293例）、悪心51%（245例）、血小板減少症45%（219例）、疲労30%（144例）、血小板数減少27%（130例）及び好中球減少症、便秘26%（それぞれ126例、125例）であった。

注1）以下のいずれかに該当する患者が対象とされた。
①初回化学療法後の維持療法としてベバシズマブ（遺伝子組換え）の投与を受けていない患者
②初回化学療法としてベバシズマブ（遺伝子組換え）を含む化学療法を受けた患者のうち、有害事象等の理由で維持療法としてのベバシズマブ（遺伝子組換え）投与が受けられなかった患者で、ベバシズマブ（遺伝子組換え）の最終投与後28日以上経過している患者

注2）試験開始時には、初回投与前の体重及び血小板に関わらず本剤300mg又はプラセボを1日1回経口投与することとされたが、試験開始後に、初回投与前で体重77kg未満又は血小板数150,000/μL未満の場合は200mg1日1回経口投与、初回投与前で体重77kg以上かつ血小板数150,000/μL以上の場合は300mg1日1回経口投与と設定された。

注3）データカットオフ日：2019年5月17日

〈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〉

17.1.2 国内第Ⅱ相試験（Niraparib-2001試験）[11]

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[注4]があり、白金系抗悪性腫瘍剤感受性[注5]かつ直近の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法による奏効（完全奏効又は部分奏効）が維持されている、生殖細胞系列の*BRCA*遺伝子変異（g*BRCA*遺伝子変異）陽性、又は高悪性度の漿液性若しくは高悪性度の漿液性組織型が優位を占める再発卵巣癌（原発性腹膜癌及び卵管癌を含む）患者（19例）を対象として、本剤300mg[注6]を1日1回経口投与した結果[注7]、本剤投与開始後30日以内にGrade3又はGrade4の血小板減少症が認められた被験者の例数は6例（31.6%）であった。

本剤の投与を受けた安全性評価対象19例のうち、19例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は、悪心68%（13例）、血小板数減少63%（12例）、好中球数減少42%（8例）、嘔吐、食欲減退〔以上37%（それぞれ7例）〕、白血球数減少32%（6例）及び頭痛21%（4例）であった。

注4）PARP阻害剤による前治療歴のない患者が対象とされた。

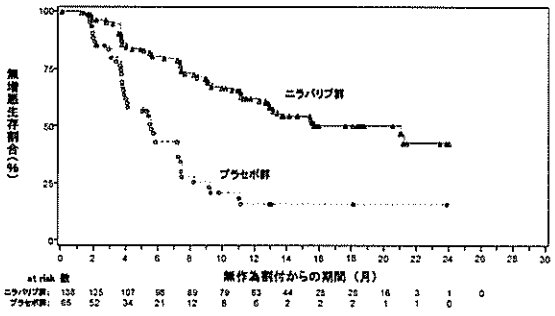
注5）PFI（platinum free interval）が6ヵ月以上であること。

注6）本剤の承認された用法及び用量は、下記のとおりである。
通常、成人にはニラパリブとして1日1回200mgを経口投与する。ただし、本剤初回投与前の体重が77kg以上かつ血小板数が150,000/μL以上の成人にはニラパリブとして1日1回300mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

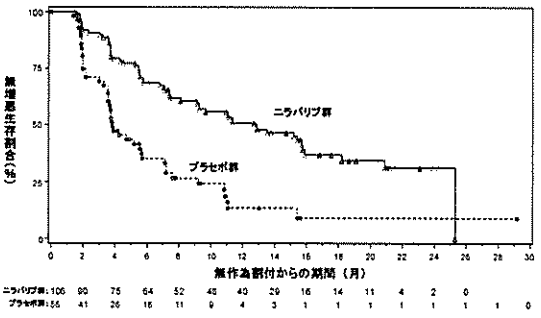
注7）データカットオフ日：2019年3月17日

17.1.3 海外第Ⅲ相試験（NOVA試験）[12]

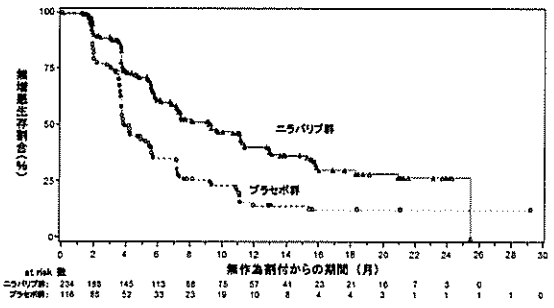
白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法による2つ以上の治療歴[注8]があり、白金系抗悪性腫瘍剤感受性[注9]かつ直近の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法による奏効（完全奏効又は部分奏効）が維持されている、g*BRCA*遺伝子変異陽性[注10]、又は高悪性度の漿液性若しくは高悪性度の漿液性組織型が優位を占める再発卵巣癌（原発性腹膜癌及び卵管癌を含む）患者[553例〔g*BRCA*変異陽性コホート203例及びg*BRCA*変異陰性コホート350例（g*BRCA*変異陰性コホートのうち、相同組換え修復欠損を有する集団は162例）〕]を対象として、本剤300mg（372例）[注11]とプラセボ（181例）を1日1回経口投与した無作為化比較試験の結果[注12]、主要評価項目である盲検下独立中央判定による無増悪生存期間（PFS）の中央値は、g*BRCA*変異陽性コホートでは、本剤群で21.0ヵ月、プラセボ群で5.5ヵ月〔HR：0.27（95%CI：0.173～0.410、片側p<0.0001、層別ログランク検定）〕、g*BRCA*変異陰性コホートの相同組換え修復欠損を有する集団では、本剤群で12.9ヵ月、プラセボ群で3.8ヵ月〔HR:0.38（95%CI:0.243～0.586、片側p<0.0001、層別ログランク検定）〕、g*BRCA*変異陰性コホートの全体集団では、本剤群で9.3ヵ月、プラセボ群で3.9ヵ月〔HR：0.45（95%CI：0.338～0.607、片側p<0.0001、層別ログランク検定）〕であった。



g*BRCA*変異陽性コホートにおけるKaplan-Meier無増悪生存曲線（独立画像評価委員会判定、ITT集団）



g*BRCA*変異陰性コホートの相同組換え修復欠損を有する集団におけるKaplan-Meier無増悪生存曲線（独立画像評価委員会判定、ITT集団）



*gBRCA*変異陰性コホートにおけるKaplan-Meier無増悪生存曲線(独立画像評価委員会判定、ITT集団)

本剤投与群で安全性評価対象367例のうち、358例（98%）に副作用が認められた。本剤群の主な副作用は、悪心69%（253例）、貧血46%（170例）、血小板減少症45%（164例）、疲労37%（137例）、嘔吐25%（90例）、便秘22%（82例）、食欲減退20%（74例）及び血小板数減少20%（73例）であった。

注8）PARP阻害剤による前治療歴のない患者が対象とされた。
注9）PFI（platinum free interval）が6ヵ月以上であること。
注10）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。
注11）本剤の承認された用法及び用量は、下記のとおりである。
通常、成人にはニラパリブとして1日1回200mgを経口投与する。ただし、本剤初回投与前の体重が77kg以上かつ血小板数が150,000/μL以上の成人にはニラパリブとして1日1回300mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
注12）データカットオフ日：2016年5月30日

〈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〉

17.1.4 国内第Ⅱ相試験(Niraparib-2002試験)[13]

3又は4つの化学療法歴があり、相同組換え修復欠損を有する、直近の白金系抗悪性腫瘍剤に感受性[注13]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（PARP阻害剤の治療歴のある患者は除く）（20例）を対象として、本剤300mg[注14]を1日1回経口投与した結果[注15]、奏効率（完全奏効又は部分奏効）は35.0%（90%CI：17.7～55.8）（7例）であった。

本剤の投与を受けた安全性評価対象20例のうち、20例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は、貧血70%（14例）、悪心60%（12例）、血小板数減少55%（11例）、好中球数減少、嘔吐〔以上30%（それぞれ6例）〕、便秘、倦怠感、頭痛〔以上25%（それぞれ5例）〕及び動悸、血中クレアチニン増加、白血球数減少、食欲減退〔以上20%（それぞれ4例）〕であった。

注13）PFI（platinum free interval）が6ヵ月以上であること。
注14）本剤の承認された用法及び用量は、下記のとおりである。
通常、成人にはニラパリブとして1日1回200mgを経口投与する。ただし、本剤初回投与前の体重が77kg以上かつ血小板数が150,000/μL以上の成人にはニラパリブとして1日1回300mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
注15）データカットオフ日：2019年7月1日

17.1.5 海外第Ⅱ相試験（QUADRA試験）[14]

3つ以上の化学療法歴がある高悪性度漿液性の再発卵巣癌（原発性腹膜癌及び卵管癌を含む）患者（463例）を対象として、本剤300mg[注16]を1日1回経口投与した結果[注17]、主要解析対象とされた3又は4つの化学療法歴があり、相同組換え修復欠損を有する、直近の白金系抗悪性腫瘍剤に感受性[注18]を示す患者（PARP阻害剤の治療歴のある患者は除く）47例における奏効率（完全奏効又は部分奏効）は27.7%（95% CI：15.6～42.6）（13例）であった。

主要解析対象47例のうち、46例（98%）に副作用が認められた。主な副作用は、悪心68%（32例）、疲労53%（25例）、貧血51%（24例）、血小板減少症32%（15例）及び嘔吐28%（13例）であった。

注16）本剤の承認された用法及び用量は、下記のとおりである。
通常、成人にはニラパリブとして1日1回200mgを経口投与する。ただし、本剤初回投与前の体重が77kg以上かつ血小板数が150,000/μL以上の成人にはニラパリブとして1日1回300mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
注17）データカットオフ日：2018年4月11日
注18）PFI（platinum free interval）が6ヵ月以上であること。

18. 薬効薬理

18.1 PARP阻害活性[15]

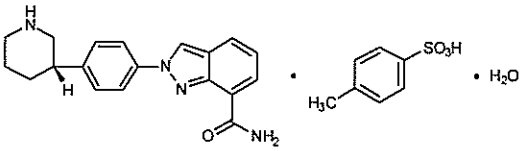
ニラパリブは、ヒトPARP-1及びPARP-2の酵素活性を阻害した。

18.2 抗腫瘍効果[15]

ニラパリブは、相同組換え修復欠損を有するヒト卵巣癌患者由来腫瘍組織片を同所移植した重症複合型免疫不全マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ニラパリブトシル酸塩水和物
(Niraparib Tosilate Hydrate)〔JAN〕
化学名：
2-{4-[(3*S*)-Piperidin-3-yl]phenyl}-2*H*-indazole-7-carboxamide mono(4-methylbenzenesulfonate) monohydrate
分子式：$C_{19}H_{20}N_4O \cdot C_7H_8O_3S \cdot H_2O$
分子量：510.61
化学構造式：



性状：ニラパリブトシル酸塩水和物は吸湿性のない白色～オフホワイトの粉末である。水における溶解度は0.718mg/mLである。

20. 取り扱い上の注意

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

21. 承認条件

22. 包装

PTP 14カプセル（14カプセル×1）

23. 主要文献

1) Murcia JM de etal.:EMBO J. 2003;22(9):2255-2263.
2) ニラパリブトシル酸塩水和物の非臨床毒性試験成績（社内資料）
3) ニラパリブトシル酸塩水和物の国内第Ⅰ相試験成績（社内資料）
4) ニラパリブトシル酸塩水和物の薬物動態特性成績（社内資料）
5) ニラパリブトシル酸塩水和物の非臨床薬物動態試験成績（血漿蛋白結合率）（社内資料）
6) ニラパリブトシル酸塩水和物の非臨床薬物動態試験成績（薬物代謝）（社内資料）
7) ニラパリブトシル酸塩水和物の薬物動態試験成績（排泄）（社内資料）
8) ニラパリブトシル酸塩水和物の肝機能障害患者における薬物動態試験成績（社内資料）
9) ニラパリブトシル酸塩水和物の非臨床薬物動態試験成績（薬物相互作用）（社内資料）
10) ニラパリブトシル酸塩水和物の海外第Ⅲ相試験成績①（社内資料）
11) ニラパリブトシル酸塩水和物の国内第Ⅱ相試験成績①（社内資料）
12) ニラパリブトシル酸塩水和物の海外第Ⅲ相試験成績②（社内資料）
13) ニラパリブトシル酸塩水和物の国内第Ⅱ相試験成績②（社内資料）

14) ニラパリブトシル酸塩水和物の海外第Ⅱ相試験成績（社内資料）
15) ニラパリブトシル酸塩水和物の薬効薬理試験成績（社内資料）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

武田薬品工業株式会社　くすり相談室
〒103-8668　東京都中央区日本橋本町二丁目１番１号
フリーダイヤル　0120-566-587
受付時間９：00～17：30(土日祝日・弊社休業日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

武田薬品工業株式会社
〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

1.8.2 効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能又は効果（案）

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

1.8.2.2 効能又は効果（案）の設定根拠

ニラパリブトシル酸塩水和物（MK-4827。以下、本剤）は、損傷したDNAを検出して複数のメカニズムによってDNA修復を促進するジンクフィンガーDNA結合蛋白質であるポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ（PARP）1及びPARP2を阻害する薬剤である。PARP阻害剤の投与により、相同組換え修復機構及びその他のDNA修復機構に欠損がみられるがん細胞（*BRCA*1変異及び*BRCA*2変異がみられる細胞など）を選択的に死滅させることが期待される。ゲノム不安定性を含めた相同組換え欠損の指標としては、卵巣癌において相同組換え修復欠損（HRD）スコアが有用とされている[1]。

卵巣癌の初回化学療法はカルボプラチンとパクリタキセルを併用するconventional TC療法が国際的標準治療となっている[2]が、卵巣癌の長期予後は依然として不良であるため、TC療法に分子標的治療薬を組み合わせるなど分子標的治療の有用性の検証がますます求められており、再発卵巣癌に対するアンメットメディカルニーズは依然として高い。

＜卵巣癌における初回化学療法後の維持療法＞

卵巣癌における初回化学療法後の維持療法に対する臨床的有用性は、プラチナ製剤を含む一次治療が奏効したIII期又はIV期の卵巣癌患者（卵管癌及び腹膜癌を含む）を対象とした二重盲検、無作為化（2：1）、プラセボ対照試験である第3相試験〔PR-30-5017-C試験（PRIMA試験）〕において示された。

HRD陽性集団及び全体集団において、プラセボ投与群と比べて、本剤投与群で有効性の主要評価項目であるPFSの延長が達成された。HRD陽性集団におけるPFSの中央値（BICR判定）は、本剤投与群で21.9ヵ月、プラセボ群で10.4ヵ月であった（HR=0.43、p<0.0001）。本剤投与群のランダム化後18ヵ月時点の無増悪生存率は59%と推定された。また、全体集団におけるPFSの中央値（BICR判定）は、本剤投与群で13.8ヵ月、プラセボ群で8.2ヵ月であった（HR=0.62、p<0.0001）。

本剤投与群で高頻度に認められた有害事象は、貧血（63.4%）、悪心（57.4%）、血小板減少症（45.9%）、便秘（39.0%）、疲労（34.7%）、血小板数減少（27.5%）、好中球減少症（26.4%）及び頭痛（26.0%）等であったが、概ね用量調整（減量・休薬）及び支持療法で管理可能であった。

また、PRIMA試験には、日本人の進行卵巣癌患者は含まれておらず、日本人進行卵巣癌患者に対して初回化学療法後の維持療法として本剤を投与したデータはないものの、PRIMA試験ではNOVA試験と非常に類似した対象患者において同様の有効性及び安全性が確認されたこと、既に確認されているNiraparib-2001試験及びNiraparib-2002試験の結果から、日本人の卵巣癌患者における本剤の有効性及び安全性はNOVA試験やQUADRA試験と同様であり、民族差を示唆する結果ではなかったこと、及び既存の試験データによる

母集団薬物動態解析の結果から日本人と非日本人の間で本剤の薬物動態及び濃度－反応関係に大きな違いがないことから、PRIMA 試験における本剤の有効性及び安全性の結果は日本人進行卵巣癌患者に外挿可能であり、本剤による日本人進行卵巣癌患者の初回化学療法後の維持療法は有用であると考える。

以上のことから、本剤は卵巣癌における初回化学療法後の維持療法に対して有用と考え、本剤の効能又は効果（案）を「卵巣癌における初回化学療法後の維持療法」とした。

＜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＞

本剤の白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法に対する臨床的有用性は、直近に受けたプラチナ製剤を含む化学療法が奏効した、プラチナ製剤感受性卵巣癌患者を対象とした二重盲検、無作為化（2：1）、プラセボ対照試験である第 3 相試験〔PR-30-5011-C 試験（NOVA 試験）〕において示された。

NOVA 試験では、生殖細胞系列 *BRCA*（g*BRCA*）変異を有する患者（g*BRCA* 変異コホート）、並びに g*BRCA* 変異陰性で高悪性度漿液性腫瘍を有する患者（g*BRCA* 変異陰性コホート）を対象とした。本剤を投与したとき、主要評価項目である PFS は事前に規定した 3 つの主要解析対象集団（g*BRCA* 変異コホート、g*BRCA* 変異陰性コホートの HRD 陽性被験者及び g*BRCA* 変異陰性コホート全体）すべてでプラセボ群と比較して有意に延長した。g*BRCA* 変異コホートでは、PFS の中央値は本剤群で 21.0 ヵ月、プラセボ群で 5.5 ヵ月であった（HR：0.27、95% CI：[0.173, 0.410]）（p<0.0001）。また、g*BRCA* 変異陰性コホートの HRD 陽性被験者では、PFS の中央値は本剤群で 12.9 ヵ月、プラセボ群で 3.8 ヵ月（HR：0.38、95% CI：[0.243, 0.586]）（p<0.0001）、及び g*BRCA* 変異陰性コホート全体では、PFS の中央値は本剤群で 9.3 ヵ月、プラセボ群で 3.9 ヵ月（HR：0.45、95% CI：[0.338, 0.607]）（p<0.0001）であった。このように、*BRCA* 変異の有無や HRD の状況に関わらず、いずれの対象集団においても本剤を投与した被験者ではプラセボを投与した被験者と比較して統計学的に有意であり臨床的に意義のある PFS の延長が認められた。本剤投与群で高頻度に認められた有害事象は、悪心（74.1%）、貧血（49.3%）、疲労（46.9%）、血小板減少症（46.3%）、便秘（41.4%）及び嘔吐（35.7%）等であったが、概ね用量調整（減量・休薬）及び支持療法で管理可能であった。

また、日本人の白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌患者における本剤の維持療法の安全性及び有効性は、NOVA 試験と同様の日本人患者を対象とした第 2 相試験（Niraparib-2001 試験）で示された。Niraparib-2001 試験では投与開始後 30 日以内に発現する Grade 3 又は 4 の血小板減少症の発現頻度を主要評価項目として設定した。Niraparib-2001 試験における投与開始後 30 日以内に発現する Grade 3 又は 4 の血小板減少症の発現頻度は 31.6%であり、NOVA 試験におけるベースライン時の体重が 58 kg 未満の被験者での投与開始後 30 日以内の血小板減少症の発現頻度（46%）と比べて低く、NOVA 試験におけるベースライン時の体重が 77 kg 未満又はベースライン時の血小板数が 150,000/μL 未満の被験者での発現頻度（35%）又は NOVA 試験の全集団での発現頻度（29%）と同程度であった。Niraparib-2001 試験で高頻度に認められた有害事象は、悪心（68.4%）、血小板数減少（63.2%）、好中球数減少（47.4%）、嘔吐、食欲減退（それぞれ 36.8%）、白血球数減少、頭痛（それぞれ 31.6%）であった。非日本人患者と比較して日本人患者で減量及び中断に至った有害

事象の発現割合が高い傾向が認められたが、これらは適切なモニタリング、用量調整及び支持療法により管理可能であった。日本人患者において臨床的に問題となる新たな安全性上の懸念は認められず、日本人患者の安全性プロファイルは非日本人患者の安全性プロファイルと同様であり、本剤のリスクは管理可能と考える。また本試験の結果において、日本人患者における本剤の有効性に関する大きな懸念は認められなかった。

以上のことから、本剤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対して有用と考え、本剤の効能又は効果（案）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」とした。

＜白金系抗悪性腫瘍剤感受性の相同組換え修復欠損を有する再発卵巣癌＞

白金系抗悪性腫瘍剤感受性の相同組換え修復欠損を有する再発卵巣癌に対する本剤の臨床的有用性は、3 ライン以上の化学療法歴のある進行・再発性の高悪性度漿液性上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の患者を対象とした、第 2 相、多施設共同、非盲検、単群試験である PR-30-5020-C 試験（QUADRA 試験）において示された。

QUADRA 試験の主要評価項目は、HRD 陽性で 3 又は 4 ラインの化学療法歴があり直近のプラチナ製剤を含む治療で感受性が認められた被験者（PARP 阻害剤の治療歴のある患者は除く）における治験責任医師の判定による確定された奏効率（ORR）とした。QUADRA 試験では 463 例が登録され、すべての被験者が 1 回以上本剤を投与され安全性解析対象集団に組み入れられた。主要評価項目である HRD 陽性で 3 又は 4 ラインの化学療法歴があり直近のプラチナ製剤を含む治療で感受性が認められた被験者（PARP 阻害剤の治療歴のある被験者は除く）47 例における ORR は 27.7%（95% CI:[15.6, 42.6]）であった（p 値=0.0005）。また、本主要解析集団における奏効期間（DOR）の中央値は 9.2 ヵ月、全生存期間（OS）は中央値に未達（95% CI：[18.5, NE]）であった。

さらに、本試験ではプラチナ製剤感受性の有無にかかわらず *BRCA* 変異陽性の被験者においても臨床的に意義のある本剤の効果が認められた。TESARO 社が 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に実施した [redacted] meeting で本試験のデータを提示した結果得られた FDA の見解に基づき、プラチナ製剤感受性の有無にかかわらず *BRCA* 変異陽性の被験者を含む biomarker-defined population を統計解析計画書補遺に定義した。Biomarker-defined population には以下の条件に合致する被験者が含まれた。

- 3 ライン以上の前治療歴を有する
- *BRCA* 変異陽性（プラチナ製剤感受性の有無は問わない）、又は HRD 陽性でかつプラチナ製剤感受性
- PARP 阻害剤の治療歴がない

Biomarker-defined population における ORR は 25.5%（95% CI：[17.2, 35.3]）、DOR の中央値は 8.3 ヵ月であり、臨床的な意義がある有効性が認められた。

主な有害事象は、これまでの臨床試験や他の PARP 阻害剤で報告されている事象と整合しており、胃腸関連事象や骨髄抑制に関連する血液学的事象等であった。20%以上の被験者に認められた有害事象は、悪心（67.4%）、疲労（51.2%）、貧血（49.5%）、嘔吐（44.3%）、血小板減少症及び便秘（34.3%）、食欲減退（26.3%）、血小板数減少（21.8%）、不眠症

（21.2%）及び腹痛（21.0%）であったが、血液学的事象（貧血、血小板減少症及び好球数減少症）を除いて、これらの事象のほとんどは Grade 1 又は 2 であった。

日本人における本剤の有効性及び安全性は QUADRA 試験の主要評価項目の評価対象集団と同様の日本人患者を対象とした第 2 相試験（Niraparib-2002 試験）で示された。主要評価項目である治験責任医師の判定による確定された ORR は 35.0%〔90%信頼区間（CI）：[17.731, 55.803]〕であり、90%信頼区間の下限は本試験で設定した閾値奏効率（5%）を上回った。また本試験で認められた奏効率は、同様の対象である QUADRA 試験の主要評価対象集団における ORR（27.7%）と同等であり、本剤投与によって日本人においても外国人と同様の効果が得られることが示唆された。Niraparib-2002 試験において高頻度に認められた有害事象は、貧血（70%）、悪心（60%）、血小板数減少（55%）、便秘、嘔吐（それぞれ 35%）、倦怠感、好中球数減少、頭痛（それぞれ 30%）、食欲減退（25%）、動悸、血中クレアチニン増加、白血球数減少（それぞれ 20%）であり、これらは適切なモニタリング、用量調整及び支持療法により管理可能であった。本試験における本剤の安全性プロファイルは許容できるものであり、本剤の既知の安全性プロファイル及び日本人以外の患者における本剤の安全性データと一致していた。本試験で、新たな安全性シグナルは認められなかった。したがって、日本人患者において臨床的に問題となる新たな安全性上の懸念は認められず、日本人患者の安全性プロファイルは非日本人患者の安全性プロファイルと同様であり、本剤のリスクは管理可能と考える。

以上のことから、本剤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に対して有用と考え、本剤の効能又は効果（案）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」とした。なお、対象集団を特定するためのコンパニオン診断システム（myChoice 診断システム）の承認申請を Myriad Genetics 社が 20[redacted] 年 [redacted] 月に行った。

1.8.2.3 参考文献

[1] Abkevich V, Timms KM, Hennessy BT, Potter J, Carey MS, Meyer LA, et al. Patterns of genomic loss of heterozygosity predict homologous recombination repair defects in epithelial ovarian cancer. Br J Cancer 2012;107(10):1776-82.

[2] Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, du Bois A, Delaloye JF, Kristensen GB, et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. Lancet 2003;361(9375):2099-106.

1.8.3 用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 用法及び用量（案）

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/μL 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。

1.8.3.2 用法及び用量（案）の設定根拠

＜海外第 2 相及び第 3 相試験で検討した用量の設定根拠＞

進行固形がん患者を対象として本剤の安全性、忍容性、薬物動態、薬力学及び第 2 相推奨用量（RP2D）を検討することを主目的とした非盲検試験である PN001 試験に基づき、最大耐用量（MTD）及び RP2D を決定した。

PN001 試験のパート A は、進行固形がん患者に対する本剤の MTD 及び RP2D を決定するための用量漸増期及び用量確認期パートである。本試験のパート B は、プラチナ抵抗性再発性高悪性度漿液性卵巣癌又は前立腺癌の患者を対象としてパート A で決定した MTD を投与する拡大コホートである。RP2D はパート A 及びパート B の結果から設定した。

パート A では、被験者 60 例に 10 種類の用量（30～400 mg）の本剤が 1 日 1 回投与された。パート B では、被験者 40 例にパート A で決定した MTD（300 mg 1 日 1 回）の本剤が投与された。

パート A で得られた情報に基づき、本剤の MTD は 300 mg 1 日 1 回と決定した。用量漸増期には、用量制限毒性（DLT）が 30 mg コホート（6 例）で 1 件（Grade 3 の疲労）、60 mg コホート（7 例）で 1 件（Grade 3 の肺臓炎）認められた。400 mg コホートでは 6 例中 2 例に DLT（Grade 4 の血小板減少症）が認められたことから、治験実施計画書に従い 400 mg は MTD を超える用量であると判定した。用量漸増期及び用量確認期に 290 又は 300 mg を投与した被験者で DLT は認められず、300 mg が MTD であることを確認した。

パート A 及びパート B の累積データに基づき、RP2D は 300 mg 1 日 1 回と決定した。

＜国内第 2 相試験で検討した用量の設定根拠＞

日本人の進行性固形がん患者を対象に本剤の安全性及び忍容性を評価する、第 1 相、非盲検、非無作為化、用量漸増試験である Niraparib-1001 試験により RP2D を決定した。本試験では、本剤を 200 mg 1 日 1 回（コホート 1）又は 300 mg 1 日 1 回（コホート 2）の 2 段階の用量で投与し、用量漸増は 3+3 デザインに従って行った。

コホート 1 では、投与された 3 例に DLT は発現せず、コホート 2 では投与された 3 例のうち 1 例に DLT が発現したため 3 例が追加されたが、追加 3 例に DLT は発現せず、国内第 2 相試験の RP2D を 300 mg と決定した。

＜本剤の申請用法及び用量に関する設定根拠＞

海外第 2 相及び第 3 相試験である PR-30-5020-C 試験（QUADRA 試験）及び PR-30-5011-C 試験（NOVA 試験）、並びに、国内第 2 相試験である Niraparib-2001 試験及び Niraparib-2002 試験では、前述の第 1 相試験の結果に基づいて設定された RP2D である全例で 300 mg 1 日 1 回（QD）の開始用量で投与された。また、海外第 3 相試験である PR-30-5017-C 試験（PRIMA

試験）においては、治験実施計画書初版では本剤 300 mg（固定用量）を、1 サイクル 28 日として 1 日目から 1 日 1 回二重盲検的に連日投与したが、PR-30-5011-C（NOVA）試験の事後解析に基づき、開始用量に関する記載が治験実施計画書改訂第 2 版（20[redacted]年 11 月 16 日付）に組み込まれた。治験実施計画書改訂第 2 版では、ベースラインの体重が 77 kg 以上かつベースラインの血小板数が 150,000/μL 以上であった場合は 300 mg を開始用量として投与し、ベースラインの体重が 77 kg 未満又はベースラインの血小板数が 150,000/μL 未満の場合は 200 mg を開始用量として投与された（個別化用量）。

NOVA 試験において、本剤 300 mg QD による維持療法で再発卵巣癌患者において統計学的に有意で臨床的な意義のある PFS の延長が得られ、QUADRA 試験においても本剤の 300 mg QD は、biomarker-defined population（HRD 陽性かつプラチナ感受性腫瘍を有する被験者、又はプラチナ感受性の有無にかかわらず *BRCA* 変異陽性腫瘍を有する被験者）において臨床的な意義のある有効性が得られており本剤 300 mg 1 日 1 回投与の有用性が示されている。

本剤は、欧米では NOVA 試験の成績を基に、開始用量を 300 mg 1 日 1 回の経口投与にて、プラチナ製剤の治療で完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）を示した再発性上皮卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の患者に対する維持療法で承認されている。

一方で NOVA 試験において、Grade 3 又は 4 の副作用の発現頻度は体重の重い被験者よりも体重の軽い被験者において高く（それぞれ 53%及び 78%）、サイクル 3 以降も 300 mg の開始用量で投与継続したのは体重の軽い被験者のうちわずか 13%であったことを踏まえ、European Summary of product（SmPC）では、体重が 58 kg 未満の患者に対しては 200 mg を開始用量とすることが容認されている。

また、NOVA 試験データに基づく追加の探索的解析の結果、ベースラインの体重が 77 kg 未満又はベースラインの血小板数が 150,000/μL 未満の被験者では、ベースラインの体重 77 kg 以上かつ血小板数 150,000/μL 以上の被験者と比較して Grade 3 又は 4 の血小板減少関連事象及びその他の有害事象の発現頻度が高い可能性が示された（表 1.8.3.2-1）。NOVA 試験では、特定の血液毒性及び非血液毒性が発現した場合は、治験実施計画書に従って投与中断や減量を必須としていた。総括報告書のデータカットオフ日（2016 年 5 月 30 日）時点で、本剤投与群の 80%で何らかの理由により投与を中断しており、73%の被験者で減量していた。減量は早期に発現する傾向があり、ほとんどの被験者は投与 4 ヵ月目までに各被験者で調整された用量レベルに達していた。また QUADRA 試験においても、NOVA 試験と同じ傾向がみられた。投与開始後 30 日以内に発現した Grade 3 又は 4 の血小板減少関連事象の発現頻度は、ベースラインの体重が 77 kg 未満又はベースラインの血小板数が 150,000/μL 未満の被験者で高かった（QUADRA 試験 30.2%、NOVA 試験 34.6%）。

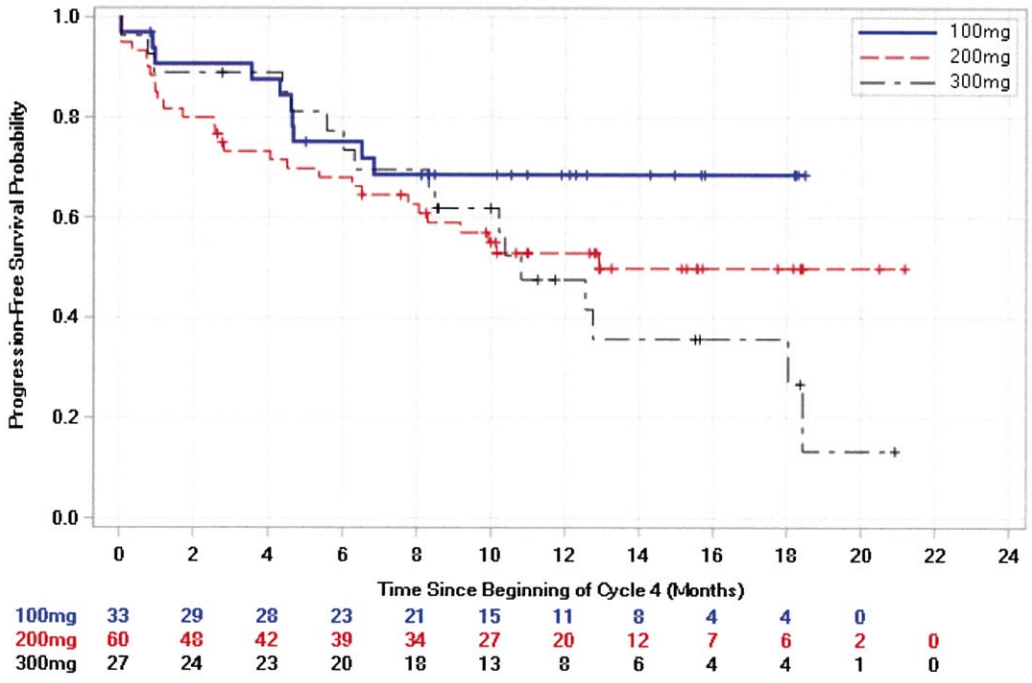
このように、ベースラインの体重が 77 kg 未満又はベースラインの血小板数が 150,000/μL 未満の被験者では、Grade 3 又は 4 の血小板減少関連事象が発現しやすい傾向が認められた。NOVA 試験での有害事象発現時の用量別に見ると、Grade 3 又は 4 の骨髄抑制関連事象（5%以上）は 300 mg 投与で最も高く、200 mg 及び 100 mg 投与で低かった（Niraparib Integrated Clinical Report　Table 5）。安全性解析対象集団において、Grade 3 又は 4 の血小板減少関連事象の発現頻度は 300 mg 投与では 33.2%（367 例中 122 例）であり、200 mg 投与（5.9%、254 例中 15 例）及び 100 mg 投与（2.3%、128 例中 3 例）では、その発現頻度は明らかに

低かった。ベースラインの体重が 77 kg 未満又はベースラインの血小板数が 150,000/μL 未満の被験者では、本剤の開始用量を 200 mg とすることにより、これらの有害事象を引き起こす可能性が低くなると考えられた。また、NOVA 試験では、大半の被験者が投与 4 ヵ月目までに各被験者で調整された用量レベルに達していたことから、本剤の有効性に及ぼす減量の影響を評価するため、投与 4 ヵ月目以降の PFS を算出した。本解析では、4 ヵ月目の投与開始時の本剤の用法・用量に基づき、被験者を g*BRCA* 変異コホート及び g*BRCA* 変異陰性コホートに分けて PFS を評価したところ、減量により本剤の有効性が減弱することはなかった。本解析結果に基づくと、投与量を減量し最大耐量に達した被験者においては、300 mg 投与が 200 mg 投与よりも有益である根拠はない（図 1.8.3.2-1 及び図 1.8.3.2-2）。

表 1.8.3.2-1　ベースラインの体重及び血小板数別の投与開始後 30 日間の血液毒性発現頻度（NOVA 試験）

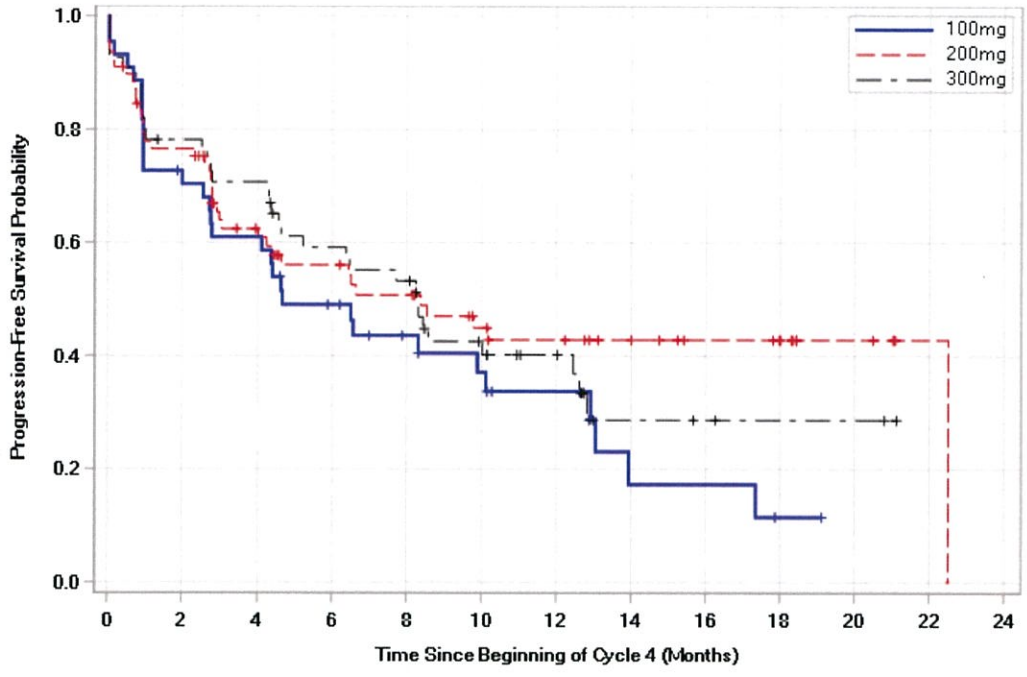
	ベースラインの体重 77 kg 以上かつ血小板数 150,000/μL 以上の被験者（n=85） n (%)	ベースラインの体重 77 kg 未満又はベースラインの血小板数 150,000/μL 未満の被験者（n=280） n (%)
血小板減少症関連事象	10 (11.8)	97 (34.6)
貧血関連事象	1 (1.2)	7 (2.5)
好中球減少症関連事象	7 (8.2)	41 (14.6)

出典：Niraparib Integrated Clinical Report (21 February 2018), Table 11



出典：Niraparib Integrated Clinical Report (21 February 2018), Figure 2

図 1.8.3.2-1　g*BRCA* 変異コホートにおける 4 ヵ月目の投与開始時の本剤の用法・用量ごとの Kaplan-Meier 曲線（NOVA 試験）



出典：Niraparib Integrated Clinical Report (21 February 2018), Figure 3

図 1.8.3.2-2　g*BRCA* 変異陰性コホートにおける 4 ヵ月目の投与開始時の本剤の用法・用量ごとの Kaplan-Meier 曲線（NOVA 試験）

さらに PRIMA 試験での投与中断又は減量においては、治験実施計画書改訂版 2 に追記された個別化開始用量別に規定された中断又は減量の基準に従い、適切に実施された（表 1.8.3.2-2）。個別化開始用量にて投与開始された被験者においては、投与中断又は減量の割合が減少した。

表 1.8.3.2-2　固定開始用量及び個別化開始用量ごとの投与中断又は減量に至った有害事象（いずれかの投与群で 5%以上）（安全性解析集団）

	Fixed		Individualized	
MedDRA Preferred Term	Niraparib (N=315) n (%)	Placebo (N=158) n (%)	Niraparib (N=169) n (%)	Placebo (N=86) n (%)
Any TEAE Resulting in Study Drug Dose Interruption	***264 (83.8)***	***30 (19.0)***	***121 (71.6)***	***14 (16.3)***
血小板減少症 Thrombocytopenia	140 (44.4)	0	40 (23.7)	0
貧血 Anaemia	114 (36.2)	2 (1.3)	37 (21.9)	0
血小板数減少 Platelet count decreased	80 (25.4)	0	29 (17.2)	0
好中球減少症 Neutropenia	38 (12.1)	2 (1.3)	17 (10.1)	0
好中球数減少 Neutrophil count decreased	29 (9.2)	0	7 (4.1)	0
嘔吐 Vomiting	17 (5.4)	2 (1.3)	4 (2.4)	2 (2.3)
Any TEAE Resulting in Study Drug Dose Reduction	***239 (75.9)***	***15 (9.5)***	***104 (61.5)***	***5 (5.8)***
血小板減少症 Thrombocytopenia	120 (38.1)	0	29 (17.2)	0
貧血 Anaemia	98 (31.1)	2 (1.3)	33 (19.5)	0
血小板数減少 Platelet count decreased	67 (21.3)	0	23 (13.6)	0
好中球減少症 Neutropenia	26 (8.3)	3 (1.9)	13 (7.7)	0
好中球数減少 Neutrophil count decreased	19 (6.0)	0	5 (3.0)	0

Fixed：固定開始用量、Individualized：個別化開始用量

出典：PR-30-5017-C 試験　総括報告書 Table 14.3.1.12B and Table 14.3.1.13B

Abbreviations: MedDRA= Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE=treatment-emergent adverse events.

PRIMA 試験における PFS の解析では、HRD 陽性集団において固定開始用量グループの HR は 0.44（95% CI：[0.298, 0.638]、p<0.0001）、個別化開始用量グループの HR は 0.39（95% CI：[0.215, 0.723]、p=0.0019）であった（表 1.8.3.2-3）。投与開始用量における相互作用（固定開始用量対個別化開始用量）では有意差は認められず（p=0.7486）、投与量の変更が PFS に影響を与えなかった。

全体集団においても同様の結果が得られた。固定開始用量グループの HR は 0.59（95% CI：[0.457, 0.757]、p<0.0001）、個別化開始用量グループの HR は 0.69（95% CI：[0.481, 0.982]、p=0.0389）であった。投与開始用量における相互作用（固定開始用量対個別化開始用量）では有意差は認められず（p=0.2957）、投与量の変更が PFS に影響を与えたということは示されなかった。ベースラインの疾患特性が悪い被験者がこのグループで多く存在したことから、プラチナ製剤を含む化学療法一次治療に対する CR 例は少なかったが、全体集団の個別化開始用量グループでの本剤による治療のベネフィットは維持された。

表 1.8.3.2-3　投与開始用量別の PFS（BICR 評価）〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験：ITT Population〕

Population	Fixed		Individualized	
Parameter / Statistic	Niraparib	Placebo	Niraparib	Placebo
HRDpos				
N	160	83	87	43
PFS (months)[a,b]				
Median (95% CI)	22.1 (19.6, NE)	8.4 (7.6, 13.6)	14.0 (12.5, NE)	10.9 (6.1, NE)
Censored observations, n (%)	103 (64.4)	31 (37.3)	63 (72.4)	22 (51.2)
Event rate, n (%)	57 (35.6)	52 (62.7)	24 (27.6)	21 (48.8)
p-value[c]	<0.0001		0.0019	
Hazard ratio (95% CI)[d]	0.44 (0.298, 0.638)		0.39 (0.215, 0.723)	
Overall				
N	317	158	170	88
PFS (months)[a,b]				
Median (95% CI)	14.7 (13.6, 19.4)	8.2 (7.0, 9.8)	11.4 (9.7, 13.9)	8.2 (5.6, 10.9)
Censored observations, n (%)	167 (52.7)	54 (34.2)	88 (51.8)	37 (42.0)
Event rate, n (%)	150 (47.3)	104 (65.8)	82 (48.2)	51 (58.0)
p-value[c]	<0.0001		0.0389	
Hazard ratio (95% CI)[d]	0.59 (0.457, 0.757)		0.69 (0.481, 0.982)	

出典：PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.2.1.10

BICR=blinded independent central review; CI=confidence interval; HRDpos=homologous recombination deficiency test positive, referring to homologous recombination deficient tumors; ITT=intent-to-treat; NE=not estimated; PFS=progression-free survival; PR=partial response.

a Progression-free survival is defined as the time in months from the date of randomization to progression or death.

b Quartile estimates from product-limit (Kaplan-Meier) method. Confidence intervals from Brookmeyer and Crowley method with log-log transformation.

c Based on stratified log-rank test using randomization stratification factors: administration of neoadjuvant chemotherapy (yes/no), best response to platinum therapy (CR or PR), and homologous recombination deficiency test status (for overall ITT population only).

d Based on stratified Cox proportional hazards model using randomization stratification factors as above.

NOVA 試験及び QUADRA 試験で用いられたものとは厳密には異なる用法・用量になるものの、これらの試験の被験者登録終了後の追加解析に基づく患者の安全性に配慮して新たに設定された推奨事項であることや、NOVA 試験において投与量の減量が有効性に影響

しないことが示されていること、PRIMA 試験で、治験実施計画書改訂版 2 ではあらたに個別化開始用量が設定され、本剤の投与開始量に基づく PFS の解析では、固定開始用量（300 mg）又は個別化開始用量（200/300 mg）の間で有効性に違いは認められず、本剤による治療効果は類似していることが裏付けられたこと、さらには、個別化開始用量は本剤の投与中断や減量に至る頻度を減少させ、血小板減少症及び血小板数減少といった臨床的に意味のある Grade 3 以上の骨髄抑制関連事象の発現頻度を減少させたことを踏まえると、本剤初回投与前の体重又は血小板数に基づいて用量を設定することは必要と考えた。国内第 2 相試験である Niraparib-2001 試験及び Niraparib-2002 試験の被験者の平均体重は、それぞれ 57.47 kg 及び 53.7 kg であり、NOVA 試験における平均体重 69.69 kg よりも低かった。これらの試験においても開始用量は全例で 300 mg としたが、Niraparib-2001 試験では用量強度の平均値が 191.59 mg/day であり、サイクル 2 の開始時点で被験者の 73.7%が 200 mg 以下の投与量に減量していること、並びに Niraparib-2002 試験においても用量強度の平均値が 220.14 mg/day であり、サイクル 2 及び 3 の開始時点で被験者の 42.1%及び 58.8%が 200 mg 投与に減量していた。日本人女性における平均体重（50 歳以上で 50～55 kg）[1] やイプソスヘルスケアによる診療記録をデータリソースとした調査に基づく国内卵巣癌患者の体重分布では、体重 77 kg 未満の患者が 97.7%を占めたことことも考慮すると、国内では 200 mg 開始用量を設定する必要性が高いと考える。

以上のことから、本剤の推奨用法・用量を、「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/μL 以上の患者には 1 日 1 回 300 mg を経口投与する。」と設定することは妥当と考える。

1.8.3.3 参考文献

[1] 厚生労働省 厚生統計要覧（平成 28 年度）第 2 編 保健衛生 第 1 章 保健 第 2-6 表 身長・体重の平均値，性・年次×年齢別
http://www.mhlw.go.jp/toukei/youran/indexyk_2_1.html.

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.4.1 警告

1.8.4.1.1 警告（案）

1. 警告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療機関において、がん化学療法に十分な知識及び経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又は患者の家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.8.4.1.2 警告の設定根拠

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

1.8.4.2 禁忌

1.8.4.2.1 禁忌（案）

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

1.8.4.2.2 禁忌の設定根拠

安全確保の観点から、本剤の成分に対し過敏症がある患者には投与すべきでないと考え設定した。

1.8.4.3 効能又は効果に関連する注意

1.8.4.3.1 効能又は効果に関連する注意（案）

5. 効能又は効果に関連する注意

〈卵巣癌における初回化学療法後の維持療法〉

5.1 国際産婦人科連合（FIGO）進行期分類 III 期又は IV 期の卵巣癌と診断され、白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法で奏効が維持されている患者を対象とすること。

5.2 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

〈白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法〉

5.3 再発時の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法で、奏効が維持されている患者を対象とすること。

5.4 臨床試験に組み入れられた患者における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法終了後から疾患進行までの期間（PFI）、前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

〈白金系抗悪性腫瘍剤感受性の相同組換え修復欠損を有する再発卵巣癌〉

5.5 3 つ以上の化学療法歴のある患者を対象とすること。

5.6 承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いた検査により、相同組換え修復欠損

を有することが確認された患者に投与すること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

5.7 臨床試験に組み入れられた患者における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法終了後から疾患進行までの期間（PFI）、前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

1.8.4.3.2 効能又は効果に関連する注意の設定根拠

5.1、5.2 当該効能又は効果は、海外第3相臨床試験（以下、PRIMA試験）の結果に基づき設定しており、当該効能又は効果における本剤の有効性及び安全性を検証したこの臨床試験の対象患者に基づき設定した。

5.3、5.4 当該効能又は効果は、国内第2相臨床試験（以下、Niraparib-2001試験）及び海外第3相臨床試験（以下、NOVA試験）の結果に基づき設定しており、当該効能又は効果における本剤の有効性及び安全性を検証したこれらの臨床試験の対象患者に基づき設定した。

5.5～5.7 当該効能又は効果は、国内第2相臨床試験（以下、Niraparib-2002試験）及び海外第2相臨床試験（以下、QUADRA試験）の結果に基づき設定しており、当該効能又は効果における本剤の有効性及び安全性を検証したこれらの臨床試験の対象患者に基づき設定した。

1.8.4.4 用法及び用量に関連する注意

1.8.4.4.1 用法及び用量に関連する注意（案）

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

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

減量・中止する場合の投与量

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

副作用発現時の休薬・減量・中止基準

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

注 1）Grade は NCI-CTCAE ver.4.03 に準じる。
注 2）副作用の予防又は治療を行っても副作用が継続する場合。

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

〈卵巣癌における初回化学療法後の維持療法〉

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

1.8.4.4.2 用法及び用量に関連する注意の設定根拠

7.1 国内外の臨床試験の結果から、推奨される本剤の休薬、減量、中止基準を提供するために設定した。

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

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

1.8.4.5 重要な基本的注意

1.8.4.5.1 重要な基本的注意（案）

8. 重要な基本的注意

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

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

1.8.4.5.2 重要な基本的注意の設定根拠

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

8.2 海外の臨床試験において、重篤な高血圧が報告されていることから設定した。

1.8.4.6 特定の背景を有する患者に関する注意

1.8.4.6.1 特定の背景を有する患者に関する注意（案）

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 高血圧の患者

高血圧が悪化するおそれがある。［8.2、11.1.2 参照］

9.3 肝機能障害患者

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

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。重度の肝機能障害のある患者（総ビリルビン値が基準値上限の 3 倍超）を対象とした臨床試験は実施していない。［16.6.1 参照］

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。［9.5 参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。PARP-1/2 の両方を欠損するマウスにおいて、胚死亡が起こることが報告されており、本剤の作用機序から、本剤が投与された場合、胚・胎児死亡及び催奇形性が誘発される可能性がある。［9.4、9.6 参照］

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

1.8.4.6.2 特定の背景を有する患者に関する注意の設定根拠

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 高血圧の患者

高血圧の患者では高血圧が悪化するおそれがあることから設定した。

9.3 肝機能障害患者

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

本剤 300 mg を単回経口投与したとき、肝機能正常患者（9 例）に対する中等度（総ビリルビン値が基準値上限の 1.5 倍超 3 倍以下）の肝機能障害患者（8 例）のニラパ

リブの C_{max} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ 0.931 及び 1.56 であった（外国人データ。3000-01-003 試験）。このような患者に対して本剤を投与する際には患者の状態を十分に観察する必要があること及び重度の肝機能障害のある患者（総ビリルビン値が基準値上限の 3 倍超）を対象とした臨床試験は実施していないことから設定した。

9.4 生殖能を有する者

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

9.5 妊婦

妊婦に対する使用経験はなく、非臨床試験で得られた結果に基づき設定した。

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していないことから設定した。

1.8.4.7 副作用

1.8.4.7.1 副作用（案）

11. **副作用**

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制（78.8%）

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

11.1.2 高血圧（9.8%）

高血圧クリーゼ（0.2%）があらわれることがある。［8.2、9.1.1 参照］

11.1.3 可逆性後白質脳症症候群（頻度不明）

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

11.1.4 間質性肺疾患（0.6%）

肺臓炎（0.5%）、間質性肺疾患（0.1%）等があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	10%以上	5～10%未満	5%未満	頻度不明

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

1.8.4.7.2 副作用の設定根拠

国内外の臨床試験成績（Niraparib-2001 試験、Niraparib-2002 試験、NOVA 試験、QUADRA 試験、PRIMA 試験）において、本剤を投与された 937 例において発現した副作用の頻度及び企業中核データシート（CCDS）に基づき設定した。

1.8.4.8 適用上の注意

1.8.4.8.1 適用上の注意（案）

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

1.8.4.8.2 適用上の注意の設定根拠

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装を用いる薬剤の共通の注意事項として設定した。

1.8.4.9 その他の注意

1.8.4.9.1 その他の注意（案）

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

1.8.4.9.2 その他の注意の設定根拠

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤及び類薬との関連が示唆されているこれらのリスクについて設定した。

15.2 非臨床試験に基づく情報

本剤の非臨床試験から示唆されるリスクについて設定した。

目次

1.9 一般的名称に係る文書 2

1.9 一般的名称に係る文書

(1) JAN

平成 30 年 12 月 28 日付薬生薬審発 1228 第 2 号により以下のとおり通知された。

(日本名) ニラパリブトシル酸塩水和物

(英　名) Niraparib Tosilate Hydrate

(化学名)

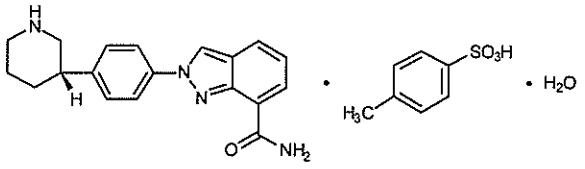
[日本名]

2-{4-[(3*S*)-ピペリジン-3-イル]フェニル}-2*H*-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-{4-[(3*S*)-Piperidin-3-yl]phenyl}-2*H*-indazole-7-carboxamide mono(4-methylbenzenesulfonate) monohydrate

(構造式)



(2) INN

(r-INN) niraparib　[List68, page312, WHO Drug Information, Vol.26, No.3, 2012]

薬生薬審発 1228 第 2 号
平成 30 年 12 月 28 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

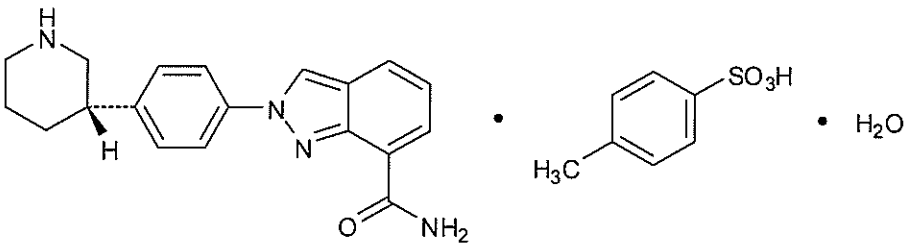
標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）
日本医薬品一般名称データベース：URL　http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

登録番号　30-4-B7

JAN（日本名）：ニラパリブトシル酸塩水和物

JAN（英　名）：Niraparib Tosilate Hydrate



$C_{19}H_{20}N_4O \cdot C_7H_8O_3S \cdot H_2O$

2-{4-[(3*S*)-ピペリジン-3-イル]フェニル}-2*H*-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

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

※　JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 2

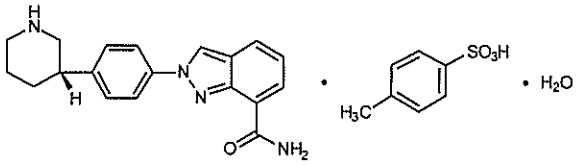
表

表 1.10-1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 2

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

平成 10 年 3 月 18 日医薬審査第 268 号医薬安全局審査管理課長通知「新医薬品の毒薬及び劇薬の指定に関する資料の提出について」に従い、作成した。

表 1.10-1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>2-{4-[(3S)-Piperidin-3-yl]phenyl}-2H-indazole-7-carboxamide mono(4-methylbenzenesulfonate) monohydrate</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>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</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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/μL 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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体：ニラパリブトシル酸塩水和物
製剤：ゼジューラカプセル 100 mg〔1 錠中ニラパリブトシル酸塩水和物として 159.4 mg（ニラパリブとして 100 mg）含有〕</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>急性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>性</th><th>投与経路</th><th>概略の致死量（mg/kg/日）</th></tr>
<tr><td>ラット</td><td>雌</td><td>経口</td><td>750*</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>雌</td><td>経口</td><td>＞40.5</td></tr>
</table>
*：投与 5 及び 6 日目に死亡又は安楽殺

亜急性・慢性毒性
<table>
<tr><th>試験名</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量（mg/kg/日）</th><th>無毒性量（mg/kg/日）</th><th>主要所見</th></tr>
<tr><td>1. ラット</td><td>28 または 29 日間</td><td>経口</td><td>0, 5, 10, 50</td><td>雄：5
雌：10</td><td>≥10 mg/kg/日：軽微な尿量増加（雄）
50 mg/kg/日：敗血症による死亡（雄）、体重増加量の減少、摂餌量の減少、赤血球及び白血球の減少、骨髄・造血細胞の減少、リンパ系組織・リンパ球の減少、精巣・精上皮細胞の減少、小腸・陰窩における単細胞壊死、肝臓・小葉中心性肝細胞変性</td></tr>
<tr><td>2. ラット</td><td>90 日間</td><td>経口</td><td>0, 5, 10, 30/20*</td><td>雄：10
雌：10</td><td>30/20 mg/kg/日*：骨髄抑制による死亡（雌）、網状赤血球、赤血球及び白血球の減少、骨髄・造血細胞の減少、脾臓・リンパ球減少、精巣・精上皮細胞の減少</td></tr>
<tr><td>3. イヌ</td><td>28 または 29 日間</td><td>経口</td><td>0, 3, 6, 15</td><td>雄：3
雌：6</td><td>≥6 mg/kg/日：精巣・精上皮細胞の減少
15 mg/kg/日：網状赤血球及び赤血球の減少</td></tr>
<tr><td>4. イヌ</td><td>90 日間</td><td>経口</td><td>0, 1.5, 4.5, 12</td><td>雄：4.5
雌：4.5</td><td>12 mg/kg/日：網状赤血球及び赤血球の減少、骨髄・造血細胞の減少、精巣・精上皮細胞の減少</td></tr>
</table>
*：30 mg/kg/日群の雄は投与 1 カ月で重度の貧血が認められたため、20 mg/kg/日に減量した。</td></tr>
</table>

副作用

卵巣癌における初回化学療法後の維持療法

1. 海外：PR-30-5017-C（PRIMA）試験

プラチナ製剤を含む一次治療に奏効した高悪性度漿液性上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌患者を対象に、本剤 300 mg、200 mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与した。本剤投与群 484 例中 466 例に副作用が認められた（データカットオフ：2019 年 5 月 17 日）。

副作用発現率（臨床検査値異常を含む）　466 / 484 = 96.3%

副作用の種類	例数（%）
貧血	293 (60.5)
悪心	245 (50.6)
血小板減少症	219 (45.2)
疲労	144 (29.8)
好中球減少症	126 (26.0)

臨床検査値異常の種類	例数（%）
血小板数減少	130 (26.9)
好中球数減少	80 (16.5)
白血球数減少	71 (14.7)
血中クレアチニン増加	37 (7.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	31 (6.4)

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

1. 海外：PR-30-5011-C（NOVA）試験

プラチナ製剤を含む化学療法歴が 2 レジメン以上あるプラチナ感受性の卵巣癌患者を対象に、本剤 300 mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与した。本剤投与群 367 例中 358 例に副作用が認められた（データカットオフ：2016 年 5 月 30 日）。

副作用発現率（臨床検査値異常を含む）　358 / 367 = 97.5%

副作用の種類	例数（%）
悪心	253 (68.9)
貧血	170 (46.3)
血小板減少症	164 (44.7)
疲労	137 (37.3)
嘔吐	90 (24.5)

臨床検査値異常の種類	例数（%）
血小板数減少	73 (19.9)
好中球数減少	47 (12.8)
白血球数減少	36 (9.8)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	13 (3.5)

副作用（続き）

2. 国内：Niraparib-2001 試験
プラチナ製剤を含む化学療法歴で完全奏効（CR）又は部分奏功（PR）が得られたプラチナ製剤感受性の再発性上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌患者を対象に、本剤 300 mg を 1 日 1 回経口投与した。19 例中 19 例に副作用が認められた（データカットオフ：2019 年 3 月 17 日）。

副作用発現率（臨床検査値異常を含む）　19 / 19 = 100%

副作用の種類	例数（%）
悪心	13 (68.4)
嘔吐	7 (36.8)
食欲減退	7 (36.8)
頭痛	4 (21.1)
貧血	3 (15.8)
好中球減少症	3 (15.8)

臨床検査値異常の種類	例数（%）
血小板数減少	12 (63.2)
好中球数減少	8 (42.1)
白血球数減少	6 (31.6)
血中クレアチニン増加	1 (5.3)
体重減少	1 (5.3)

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

1. 海外：PR-30-5020-C（QUADRA）試験
3 ライン以上の化学療法歴のある進行・再発性の高悪性度漿液性上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌患者を対象に、本剤 300 mg を 1 日 1 回経口投与した。463 例中 443 例に副作用が認められた（データカットオフ：2018 年 4 月 11 日）。

副作用発現率（臨床検査値異常を含む）　443 / 463 = 95.7%

副作用の種類	例数（%）
悪心	268 (57.9)
貧血	206 (44.5)
疲労	190 (41.0)
血小板減少症	153 (33.0)
嘔吐	150 (32.4)

臨床検査値異常の種類	例数（%）
血小板数減少	98 (21.2)
白血球数減少	52 (11.2)
好中球数減少	39 (8.4)
血中クレアチニン増加	34 (7.3)
体重減少	25 (5.4)

副作用（続き）

2. 国内：Niraparib-2002 試験

HRD 陽性で 3 又は 4 ラインの化学療法歴のあるプラチナ製剤感受性の進行・再発性の高悪性度漿液性上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌患者を対象に、本剤 300 mg を 1 日 1 回経口投与した。20 例中 20 例に副作用が認められた（データカットオフ：2019 年 7 月 1 日）

副作用発現率（臨床検査値異常を含む）　20 / 20 = 100%

副作用の種類	例数（%）
貧血	14 (70.0)
悪心	12 (60.0)
嘔吐	6 (30.0)
便秘	5 (25.0)
倦怠感	5 (25.0)
頭痛	5 (25.0)

臨床検査値異常の種類	例数（%）
血小板数減少	11 (55.0)
好中球数減少	6 (30.0)
血中クレアチニン増加	4 (20.0)
白血球数減少	4 (20.0)

会社：武田薬品工業株式会社　製剤：輸入

化学名の命名に関する資料は「一般的名称に係る文書」参照のこと。

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2　データ又は報告書							
3.2.S　原薬							
3.2.S.1　一般情報							
3.2.S.1.1　名称							
3.2.S.1.1-1	Nomenclature	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.2　構造							
3.2.S.1.2-1	Structure	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.3　一般特性							
3.2.S.1.3-1	General Properties	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2　製造							
3.2.S.2.1　製造業者							
3.2.S.2.1-1	Manufacturer(s)	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.2　製造方法及びプロセス・コントロール							
3.2.S.2.2-1	Description of Manufacturing Process and Process Controls	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3　原材料の管理							
3.2.S.2.3-1	Control of Materials	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.4　重要工程及び重要中間体の管理							
3.2.S.2.4-1	Controls of Critical Steps and Intermediates	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5　プロセス・バリデーション／プロセス評価							
3.2.S.2.5-1	Process Validation and/or Evaluation	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6　製造工程の開発の経緯							
3.2.S.2.6-1	Manufacturing Process Development	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.S.3　特性							
3.2.S.3.1　構造その他の特性の解明							
3.2.S.3.1-1	Elucidation of Structure and other Characteristics	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.3.2　不純物							
3.2.S.3.2-1	Impurities	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4　原薬の管理							
3.2.S.4.1　規格及び試験方法							
3.2.S.4.1-1	Specifications	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2　試験方法（分析方法）							
3.2.S.4.2-1	Analytical Procedures-Identification by FTIR	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-2	Analytical Procedures-Identification, Assay and Related Impurities	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-3	Analytical Procedures-Chiral Purity	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-4	Analytical Procedures-Residual Solvents	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-5	Analytical Procedures-Residual Solvents in [redacted]	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-6	Analytical Procedures-Water Content	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-7	Analytical Procedures-Elemental Impurities	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-8	Analytical Procedures-Elemental Impurities in [redacted]	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-9	Analytical Procedures-Particle Size	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-10	Analytical Procedures-Physical Form	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3　試験方法（分析方法）のバリデーション							
3.2.S.4.3-1	Validation of Analytical Procedures-Identification, Assay and Related Impurities	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-2	Validation of Analytical Procedures-Chiral Purity	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.S.4.3-3	Validation of Analytical Procedures-Residual Solvents	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-4	Validation of Analytical Procedures-Residual Solvents in [redacted]	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-5	Validation of Analytical Procedures-Water Content	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-6	Validation of Analytical Procedures-Elemental Impurities	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-7	Validation of Analytical Procedures-Elemental Impurities in [redacted]	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-8	Validation of Analytical Procedures-Particle Size	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-9	Validation of Analytical Procedures-Physical Form	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-10	Clarification for Validation Report	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-11	Summary Report for the Supplemental Validation of a High Performance Liquid Chromatography (HPLC) Chiral Purity Method for Niraparib Tosylate Monohydrate Drug Substance	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.4　ロット分析							
3.2.S.4.4-1	Batch Analyses	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.5　規格及び試験方法の妥当性							
3.2.S.4.5-1	Justification of Specification	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.5　標準品又は標準物質							
3.2.S.5-1	Reference Standards or Materials	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.5-2	Specifications	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.5-3	COA of Niraparib Tosylate Monohydrate Reference Standard (Batch [redacted])	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.6　容器及び施栓系							
3.2.S.6-1	Container Closure System	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.S.7　安定性							
3.2.S.7.1　安定性のまとめ及び結論							
3.2.S.7.1-1	Stability Summary and Conclusions	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.2　承認後の安定性試験計画の作成及び実施							
該当なし							
3.2.S.7.3　安定性データ							
3.2.S.7.3-1	Stability Data-Long term	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-2	Stability Data-Accelerated	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月、20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-3	Stability Data-Photostability	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	—	海外	社内資料	評価
3.2.P　製剤							
3.2.P.1　製剤及び処方							
3.2.P.1-1	Description and Composition of the Drug Product	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.2　製剤開発の経緯							
3.2.P.2.1　製剤成分							
3.2.P.2.1.1-1	Components of the Drug Product	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.2　製剤							
3.2.P.2.2.1-1	Drug Product	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.3　製造工程の開発の経緯							
3.2.P.2.3-1	Manufacturing Process Development	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.4　容器及び施栓系							
3.2.P.2.4-1	Container Closure System	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.5　微生物学的観点からみた特徴							
3.2.P.2.5-1	Microbiological Attributes	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.5-2	Microbiological Attributes	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.2.6　溶解液や使用時の容器／用具との適合性							
3.2.P.2.6-1	Compatibility	[redacted],	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.3　製造							
3.2.P.3.1　製造者							
3.2.P.3.1-1	Manufacturers	[redacted],	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.2　製造処方							
3.2.P.3.2-1	Batch Formula	[redacted],	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.3　製造工程及びプロセス・コントロール							
3.2.P.3.3-1	Description of Manufacturing Process and Process Controls	[redacted],	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.4　重要工程及び重要中間体の管理							
3.2.P.3.4-1	Controls of Critical Steps and Intermediates	[redacted],	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5　プロセス・バリデーション／プロセス評価							
3.2.P.3.5-1	Process Validation and/or Evaluation	[redacted],	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.4　添加剤の管理							
3.2.P.4.1　規格及び試験方法							
3.2.P.4.1-1	Specifications	[redacted],	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.2　試験方法（分析方法）							
3.2.P.4.2-1	Analytical Procedures	[redacted],	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.3　試験方法（分析方法）のバリデーション							
3.2.P.4.3-1	Validation of Analytical Procedures	[redacted],	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.4　規格及び試験方法の妥当性							
3.2.P.4.4-1	Justification of Specifications	[redacted],	—	—	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.4.5　ヒト又は動物起源の添加剤							
3.2.P.4.5-1	Excipients of Human or Animal Origin	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.6　新規添加剤							
3.2.P.4.6-1	Novel Excipients	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5　製剤の管理							
3.2.P.5.1　規格及び試験方法							
3.2.P.5.1-1	Specification(s)	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2　試験方法（分析方法）							
3.2.P.5.2-1	Analytical Procedures-Identification	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2-2	Analytical Procedures-Identification, Assay and Related Impurities, and Content Uniformity Method	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2-3	Analytical Procedures-Dissolution	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2-4	Analytical Procedures-Water content	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2-5	Analytical Procedures-Elemental Impurities	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3　試験方法（分析方法）のバリデーション							
3.2.P.5.3-1	Validation of Analytical Procedures-Identification, Assay, Impurities, and Uniformity of Dosage Forms by Content Uniformity	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-2	Validation of Analytical Procedures-Dissolution	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-3	Validation of Analytical Procedures-Water Content by KF	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-4	Validation of Analytical Procedures-Elemental Impurities	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-5	Clarification for Validation Report	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.4　ロット分析							
3.2.P.5.4-1	Batch Analyses	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.5.5　不純物の特性							
3.2.P.5.5-1	Characterisation of Impurities	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.6　規格及び試験方法の妥当性							
3.2.P.5.6-1	Justification of Specification(s)	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.6　標準品又は標準物質							
3.2.P.6-1	Reference Standards or Materials	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.7　容器及び施栓系							
3.2.P.7-1	Container Closure System	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8　安定性							
3.2.P.8.1　安定性のまとめ及び結論							
3.2.P.8.1-1	Stability Summary and Conclusion	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.2　承認後の安定性試験計画の作成及び実施							
3.2.P.8.2-1	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3　安定性データ							
3.2.P.8.3-1	Stability data long term (cool temperature for Japan)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-2	Stability data accelerated (for Japan)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-3	Stability data photostability (for Japan)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-4	Stability data long term (for EU)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-5	Stability data accelerated (for EU)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-6	Stability data photostability (for EU)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-7	Stability data stress (for Japan)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.A　その他							
該当なし							
3.2.R　各極の要求資料							
該当なし							

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.3　参考文献							
3.3-1	On Enantiomorph-Polarity Estimation	H.D.Flack	—	—	海外	Acta Cryst.	参考
3.3-2	Processing of X-Ray Diffraction Data Collected in Oscillation Mode	Zbyszek Otwinowski, Wladek Minor	—	—	海外	Methods in Enzymology	参考
3.3-3	Regimes of segregation and mixing in combined size and density granular systems: an experimental study	Jain, N., et al.	—	—	海外	Granular Matter	参考
3.3-4	Predicting, diagnosing, and solving mixture segregation problems	Purutyan, H., et al.	—	—	海外	Powder and Bulk Engineering	参考

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2 試験報告書							
4.2.1 薬理試験							
4.2.1.1 効力を裏付ける試験							
4.2.1.1-1	POTENCY AND SELECTIVITY OF MK-4827, A PARP-1/-2 INIHIBITOR	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-2	Poly (ADP-ribose) Polymerase (PARP) Inhibitor Assays (Enzymatic Study of the Compounds from TESARO)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-3	Poly (ADP-ribose) Polymerase (PARP) Inhibitor Assays (Enzymatic Study of the Compounds from Tesaro Inc.)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-4	INHIBITION OF POLY(ADP)-RIBOSE FORMATION IN CELLS BY MK-4827	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-5	Correlation between PAR SUPPRESSION AND SINGLE-STRAND BREAK Repair	TESARO, Inc. CRO側:[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-6	ANTIPROLIFERATIVE ACTIVITY OF MK-4827 ON CANCER AND NORMAL CELLS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-7	In Vitro Evaluation of Olaparib and Niraparib on Human and Mouse Myeloid, Erythroid and Megakaryocyte Progenitor Proliferation using Colony Forming Cell Assays	TESARO, Inc. CRO側:[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-8	ANTI-TUMOR EFFICACY OF MK-4827 IN MDA-MB-436 BRCA-1 MUTANT CELLS XENOGRAFT MODEL (1)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-9	ANTI-TUMOR EFFICACY OF MK-4827 IN MDA-MB-436 BRCA-1 MUTANT CELLS XENOGRAFT MODEL (2)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-10	In vivo anti-tumor activity of the PARP inhibitor niraparib in 27 ovarian carcinoma PDX models	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-11	CHEMOTHERAPY AND NIRAPARIB IN COMBINATION AND AS MAINTENANCE IN OVARIAN PDX MODELS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-12	INHIBITION OF PARP ACTIVITY IN CAPAN-1 TUMOR XENOGRAFTS FOLLOWING ORAL DOSING WITH MK-4827	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価

第4部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.1.1-13	INHIBITION OF PARP ACTIVITY IN MDA-MB-436 TUMOR XENOGRAFTS AND IN PERIPHERAL BLOOD MONONUCLEAR CELLS IN MICE FOLLOWING ORAL DOSING WITH MK-4827	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価
4.2.1.2　副次的薬理試験							
4.2.1.2-1	To evaluate, in MerckScreen, the activity of test compound MKW-863 ([redacted]).	Merck & Company Inc. CRO側: [redacted](animal assays), [redacted](Biochemical assays)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.2-2	To evaluate, in Radioligand Binding, Cellular assays, the activity of test compound MKW-828 ([redacted]).	Merck & Company Inc. CRO側: [redacted](animal assays), [redacted](Biochemical assays)	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.2-3	Pharmacological Effects ofL-001946812 on Monoamines in the Mouse	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考
4.2.1.2-4	CONCENTRATION RATIOS OF NIRAPARIB BETWEEN BRAIN AND PLASMA FOLLOWING ORAL GAVAGE ADMINISTRATION TO MALE SPRAGUE-DAWLEY RATS	TESARO, Inc. CRO側: [redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.2-5	In Vivo Measurement of L-001946812 Binding to the Central Dopamine Transporter (DAT) in Mice using[11C]-CFT-PET Imaging	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考
4.2.1.2-6	A comparison ofL-001946812 (MK-4827) and damphetamine-induced locomotor behavior	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考
4.2.1.3　安全性薬理試験							
4.2.1.3-1	Effect of Niraparib Tosylate Monohydrate on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.3-2	Ancillary Pharmacology: Effect of MK-4827 on Cardiovascular Function in Anesthetized Dogs. [redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考
4.2.1.3-3	A Pharmacological Assessment of the Effects of Niraparib on the Cardiovascular System of the Beagle Dog Using Telemetry	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.1.3-4	A Pharmacological Assessment of the Effect of Niraparib on the Respiratory System of Sprague Dawley Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.3-5	A Pharmacological Assessment of the Effects of Niraparib on the Central Nervous System of Sprague Dawley Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験							
該当なし							
4.2.2 薬物動態試験							
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書							
4.2.2.1-1	VALIDATION OF AN LC-MS/MS METHOD FOR THE ANALYSIS OF NIRAPARIB IN RAT PLASMA (K3EDTA)	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-2	VALIDATION OF AN LC-MS/MS METHOD FOR THE ANALYSIS OF NIRAPARIB IN DOG PLASMA (K3EDTA)	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-3	VALIDATION OF AN LC-MS/MS METHOD FOR THE ANALYSIS OF M1 (NIRAPARIB METABOLITE) IN RAT PLASMA (K3EDTA)	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-4	VALIDATION OF AN LC-MS/MS METHOD FOR THE ANALYSIS OF M1 (NIRAPARIB METABOLITE) IN DOG PLASMA (K3EDTA)	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.2 吸収							
4.2.2.2-1	Pharmacokinetics of MK-4827 in Sprague-Dawley Rats and Beagle Dogs Following Intravenous and Oral Administration	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月	Merck	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-2	Preliminary Permeability in Caco-2 Cell Monolayer System of Sponsor's Test Article, Niraparib (non-GLP)	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.3 分布							
4.2.2.3-1	CONCENTRATION RATIOS OF NIRAPARIB BETWEEN BRAIN AND PLASMA FOLLOWING ORAL GAVAGE ADMINISTRATION TO MALE SPRAGUE-DAWLEY RATS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]([redacted])	海外	社内資料	参考
4.2.2.3-2	In Vivo CNS Penetration of MK-4827 and In Vitro Drug Metabolism Studies in Monkeys (PK004)	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月	Merck	海外	社内資料	参考
4.2.2.3-3	In Vitro Studies With MK-4827	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月	Merck	海外	社内資料	評価

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.2.3-4	Niraparib Binding to Human Serum Albumin and Human Alpha1-Acid Glycoprotein	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.4 代謝							
4.2.2.4-1	In Vivo Excretion and Metabolism of [14C]MK-4827	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月	Merck	海外	社内資料	評価
4.2.2.5 排泄							
該当なし							
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）							
4.2.2.6-1	M1 (Metabolite of Niraparib): Human Cytochrome P450 Enzyme Induction and inhibition	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] ([redacted])	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-2	Niraparib: Human CYP450 Isozyme 3A4 Induction and Inhibition	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-3	Evaluation of Potential UGT Inhibition by Niraparib in Recombinant UGT1A1, UGT1A4, UGT1A9 and UGT2B7	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.6-4	IN VITRO EVALUTION OF THE SUBSTRATE AND INHIBITOR POTENTIAL OF SPONSOR'S TEST ARTICLES, NIRAPARIB AND NIRAPARIB M1,TOWARDS EFFLUX AND UPTAKE TRANSPORTERS	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-5	IN VITRO EVALUATION OF THE SUBSTRATE AND INHIBITOR POTENTIAL OF TEST ARTICLES FOR EFFLUX TRANSPORTERS	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.7 その他の薬物動態試験							
該当なし							
4.2.3 毒性試験							
4.2.3.1 単回投与毒性試験							
該当なし							
4.2.3.2 反復投与毒性試験							
4.2.3.2-1	L-001946812: Exploratory 7-Day Oral Tolerability Study in Female Rats. [redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-2	MK-4827: One-Month Oral Toxicity Study in Rats with a Two-Week Recovery Period. [redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.3.2-3	Niraparib: A 90-Day Oral (Gavage) Toxicity Study in Rats with a 28-Day Recovery Period	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] ([redacted])	海外	社内資料	評価

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.3.2-4	MK-4827: Exploratory 9-Day Oral Rising-Dose Tolerability Study in Dogs. [redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	参考
4.2.3.2-5	MK-4827: One-Month Oral Toxicity Study in Dogs with a 15-Day Recovery Period. [redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-6	NIRAPARIB (MK-4827): A 90 DAY ORAL (GAVAGE) TOXICITY STUDY IN DOGS WITH A 28-DAY RECOVERY PERIOD	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.3 遺伝毒性試験							
4.2.3.3.1 In vitro試験							
4.2.3.3.1-1	MK-4827: Microbial Mutagenesis Assay. [redacted] and [redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考
4.2.3.3.1-2	Bacterial Reverse Mutation Assay with Niraparib	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.1-3	In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Assay in Chinese Hamster Ovary (CHO) Cells	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.2 In vivo試験							
4.2.3.3.2-1	MK-4827: Assay for Micronucleus Induction in Rat Bone Marrow From a 1-Month Oral Toxicity Study. [redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価
4.2.3.4 がん原性試験							
該当なし							
4.2.3.5 生殖発生毒性試験							
該当なし							
4.2.3.6 局所刺激性試験							
該当なし							
4.2.3.7 その他の毒性試験							
4.2.3.7.1 抗原性試験							
該当なし							
4.2.3.7.2 免疫毒性試験							
該当なし							
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験							
該当なし							
4.2.3.7.4 依存性試験							
該当なし							
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験							
該当なし							
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験							
該当なし							

第4部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.3.7.7　その他の試験							
4.2.3.7.7-1	Neutral Red Uptake Phototoxicity Assay of Niraparib in BALB/c 3T3 Mouse Fibroblasts	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.7-2	Repeat Dose Phototoxicity Study to Determine the Effects of Oral Administration of Niraparib on Eyes and Skin in Pigmented Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.3　参考文献							
該当なし							

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
5.2 全臨床試験一覧表								
5.2	—	全臨床試験一覧表	—	—	—	—	—	—
5.3 臨床試験報告書								
5.3.1 生物薬剤学試験報告書								
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書								
5.3.1.1-1	PR-30-5015-C	Absorption, Metabolism, Excretion, and the Determination of Absolute Bioavailability of Niraparib in Subjects with Cancer	TESARO, Inc.	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	TESARO, Inc.	海外	社内資料	参考
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書								
該当なし								
5.3.1.3 In vitro－In vivoの関連を検討した試験報告書								
該当なし								
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書								
5.3.1.4-1	[redacted]	Analytical Procedure for the Determination of MK-4827 in Human Plasma (HPLC-MS/MS)	Merck Sharpe and Dohme	～20[redacted]年[redacted]月	Merck Sharpe and Dohme	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-2	[redacted]	Analytical Procedure for the Determination of MK-4827 in Human Urine (HPLC-MS/MS)	Merck Sharpe and Dohme	～20[redacted]年[redacted]月	Merck Sharpe and Dohme	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-3	[redacted]	Validation of an LC-MS/MS Method for the Analysis of Niraparib in Human Plasma (K2EDTA)	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-4	[redacted]	Validation of an LC-MS/MS Method for the Analysis of Niraparib and M1 (Niraparib Metabolite) in Human Plasma (K3EDTA)	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-5	[redacted]	Validation of an LC-MS/MS Method for the Analysis of Niraparib and M1 in Human Plasma (K3EDTA)	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書								
該当なし								
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書								
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書								
該当なし								
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書								
該当なし								
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書								
該当なし								
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書								
5.3.3.4-1	PR-30-5011-C2-FE	Food Effect Substudy, A Phase 3, Randomized, Double-Blind Trial of Maintenance with Niraparib Versus Placebo in Patients with Platinum-sensitive Ovarian Cancer	TESARO, Inc.	2013年8月～2015年10月	TESARO, Inc.	海外	社内資料	参考
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書								
5.3.3.5-1	[redacted]	Population Pharmacokinetic and Exposure-Response Analysis for Niraparib	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.3.5-2	[redacted]	Population Pharmacokinetic and Exposure-Response Modeling of Niraparib in QUADRA Study	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.3.5-3	[redacted]	Population PK Analysis of Niraparib to Compare PK in Japanese Patients to PK in Western Patients	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
5.3.3.5-4	[redacted]	Population Pharmacokinetic and Exposure-Response Modeling of Niraparib in PRIMA Study	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書								
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書								
該当なし								
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書								
5.3.4.2-1	PR-30-5011-C1-QTC	QTc SUBSTUDY	TESARO, Inc.	2015年4月～2016年5月	TESARO, Inc.	海外	社内資料	参考
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書（卵巣癌維持療法）								
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書								
5.3.5.1-1	PR-30-5011-C (NOVA)	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Trial of Maintenance with Niraparib Versus Placebo in Patients with Platinum-sensitive Ovarian Cancer	TESARO, Inc.	2013年8月～2017年9月	TESARO, Inc.	海外	社内資料	評価
5.3.5.1-2	PR-30-5017-C (PRIMA)	A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTER STUDY OF NIRAPARIB MAINTENANCE TREATMENT IN PATIENTS WITH ADVANCED OVARIAN CANCER FOLLOWING RESPONSE ON FRONT-LINE PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY	TESARO, Inc.	2016年8月～2019年5月	TESARO, Inc.	海外	社内資料	評価
5.3.5.2 非対照試験報告書								
5.3.5.2-1	PN001	A Phase 1 Study of MK-4827 in Patients with Advanced Solid Tumors or Hematologic Malignancies	TESARO, Inc.	2008年9月～2011年9月	TESARO, Inc.	海外	社内資料	評価
5.3.5.2-2	Niraparib-1001	A Phase 1, Open-label Study of Niraparib as Single Agent in Patients With Advanced Solid Tumors	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	2018年4月～20[redacted]年[redacted]月	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	国内	社内資料	評価
5.3.5.2-3	Niraparib-2001	A Phase 2, Multicenter, Open-label, Single-arm Study to Evaluate the Safety of Niraparib in Japanese Patients With Platinum-sensitive, Relapsed Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer Who Achieved CR or PR in the Last Chemotherapy Containing Platinum-based Anticancer Agents	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	2018年12月～2019年3月	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	国内	社内資料	評価
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書								
5.3.5.3-1	－	Integrated Clinical Report: STARTING DOSE OF NIRAPARIB BASED ON PATIENT BODY WEIGHT AND PLATELET COUNT TO REDUCE ADVERSE DRUG REACTIONS	TESARO, Inc.	－	TESARO, Inc.	海外	社内資料	参考
5.3.5.3-2	－	Integrated Summary of Efficacy	TESARO, Inc.	－	TESARO, Inc.	海外	社内資料	参考
5.3.5.3-3	－	Integrated Summary of Safety	TESARO, Inc.	－	TESARO, Inc.	海外	社内資料	参考
5.3.5.3-4	－	Bridging Report: Concordance of CTA to Commercial Diagnostic Test	TESARO, Inc.	－	TESARO, Inc.	海外	社内資料	参考

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
5.3.5.4 その他の試験報告書								
5.3.5.4-1	PN008	A Phase IB Dose Escalation Study of MK-4827 in Combination with Carboplatin, Carboplatin/Paclitaxel and Carboplatin/Liposomal Doxorubicin in Patients with Advanced Solid Tumors	TESARO, Inc.	2010年7月～2011年7月	TESARO, Inc.	海外	社内資料	参考
5.3.5.4-2	PN011	A Phase 1b Dose Escalation Study of MK-4827 in Combination with Pegylated Liposomal Doxorubicin (Doxil™ or Caelyx™) in Patients with Advanced Solid Tumors with a Cohort Expansion in Patients with Platinum-Resistant/Refractory High Grade Serous Ovarian Cancer	TESARO, Inc.	2010年11月～2011年8月	TESARO, Inc.	海外	社内資料	参考
5.3.5.4-3	PN014	A Phase I Study of MK-4827 in Combination with Temozolomide in Patients with Advanced Cancer	TESARO, Inc.	2011年2月～2012年5月	TESARO, Inc.	海外	社内資料	参考
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書(進行又は再発卵巣癌)								
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書								
該当なし								
5.3.5.2 非対照試験報告書								
5.3.5.2-1	PR-30-5020-C (QUADRA)	A Phase 2, Open-Label, Single-Arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Niraparib in Patients with Advanced, Relapsed, High-Grade Serous Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer Who Have Received Three or Four Previous Chemotherapy Regimens	TESARO, Inc.	2015年4月～2018年4月	TESARO, Inc.	海外	社内資料	評価
5.3.5.2-2	Niraparib-2002	A Phase 2, Multicenter, Open-label, Single-arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Niraparib in Japanese Patients With Advanced, Relapsed, High-grade Serous Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer Who Have Received 3 or 4 Previous Chemotherapy Regimens	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	2018年12月～2019年7月	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	国内	社内資料	評価
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書								
5.3.5.3-1	—	REVIEW OF CLINICAL CASES OF MDS AND/OR AML FOR SUBJECTS EXPOSED TO NIRAPARIB	TESARO, Inc.	—	—	海外	社内資料	参考
5.3.5.3-2	—	Cross Study Report of Efficacy in the Indicated Population	TESARO, Inc.	—	—	海外	社内資料	参考
5.3.5.4 その他の試験報告書								
該当なし								
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書								
5.3.6-1	—	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT No.4 (27 March 2019 to 26 September 2019)	TESARO, Inc.	—	—	—	—	参考
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録								
5.3.7.1 症例一覧表								
5.3.7.1-1	PR-30-5015-C (ADME)	症例一覧表	—	—	—	—	社内資料	参考
5.3.7.1-2	PR-30-5011-C2 (FE substudy)	症例一覧表	—	—	—	—	社内資料	参考
5.3.7.1-3	PR-30-5011-C1 (QTc substudy)	症例一覧表	—	—	—	—	社内資料	参考
5.3.7.1-4	PR-30-5011-C (NOVA)	症例一覧表	—	—	—	—	社内資料	評価
5.3.7.1-5	PN001	症例一覧表	—	—	—	—	社内資料	評価
5.3.7.1-6	Niraparib-1001	症例一覧表	—	—	—	—	社内資料	評価

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
5.3.7.1-7	Niraparib-2001	症例一覧表	—	—	—	—	社内資料	評価
5.3.7.1-8	PR-30-5020-C (QUADRA)	症例一覧表	—	—	—	—	社内資料	評価
5.3.7.1-9	Niraparib-2002	症例一覧表	—	—	—	—	社内資料	評価
5.3.7.1-10	PR-30-5017-C (PRIMA)	症例一覧表	—	—	—	—	社内資料	評価
5.3.7.2 臨床検査値変動図								
5.3.7.2-1	Niraparib-1001	臨床検査値変動図	—	—	—	—	社内資料	評価
5.3.7.2-2	Niraparib-2001	臨床検査値変動図	—	—	—	—	社内資料	評価
5.3.7.2-3	Niraparib-2002	臨床検査値変動図	—	—	—	—	社内資料	評価
5.4 参考文献								
5.4-1	—	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN guidelines ®) Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer Version 2.2018 - March 9, 2018	NCCN. Org	—	—	—	NCCN	参考
5.4-2	—	Characterization of prediagnostic symptoms among primary epithelial ovarian cancer cases and controls	Vine MF, Calingaert B, Berchuck A, Schildkraut JM.	—	—	—	Gynecol Oncol.	参考
5.4-3	—	Frequency of Symptoms of Ovarian Cancer in Women Presenting to Primary Care Clinics	Goff BA, Mandel LS, Melancon CH, Muntz HG.	—	—	—	JAMA.	参考
5.4-4	—	Identifying patients unlikely to benefit from further chemotherapy: A descriptive study of outcome at each relapse in ovarian cancer	Hoskins PJ, Le N.	—	—	—	Gynecol Oncol.	参考
5.4-5	—	The impact of second to sixth line therapy on survival of relapsed ovarian cancer after primary taxane/platinum-based therapy	Hanker LC, Loibl S, Burchardi N, Pfisterer J, Meier W, Lauraine EP, et al.	—	—	—	Ann Oncol.	参考
5.4-6	—	Advanced (>second) line chemotherapy in the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian cancer	Bruchim I, Jarchowsky-Dolberg O, Fishman A.	—	—	—	Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.	参考
5.4-7	—	The Role of Secondary Surgery in Recurrent Ovarian Cancer	Lorusso D, Mancini M, Di Rocco R, Fontanelli R, Raspagliesi F.	—	—	—	Int J Surg Oncol.	参考
5.4-8	—	Latest research and treatment of advanced-stage epithelial ovarian cancer	Coleman RL, Monk BJ, Sood AK, Herzog TJ.	—	—	—	Nat Rev Clin Oncol.	参考
5.4-9	—	婦人科腫瘍委員会報告. 2012年度患者年報	日本産科婦人科学会	—	—	—	日産婦誌	参考
5.4-10	—	Cancer statistics, 2019	Siegel RL, Miller KD, Jemal A.	—	—	—	CA Cancer J Clin.	参考

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
5.4-11	—	Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma	The Cancer Genome Atlas Research Network	—	—	—	Nature.	参考
5.4-12	—	Differences in Tumor Type in Low-stage Versus High-stage Ovarian Carcinomas	Kobel M, Kalloger SE, Huntsman DG, Santos JL, Swenerton KD, Seidman JD, et al.	—	—	—	Int J Gynecol Pathol.	参考
5.4-13	—	Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial	Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, du Bois A, Delaloye JF, Kristensen GB, et al.	—	—	—	Lancet.	参考
5.4-14	—	Evaluation of New Platinum-Based Treatment Regimens in Advanced-Stage Ovarian Cancer: A Phase III Trial of the Gynecologic Cancer Intergroup	Bookman MA, Brady MF, McGuire WP, Harper PG, Alberts DS, Friedlander M, et al.	—	—	—	J Clin Oncol.	参考
5.4-15	—	Phase III Trial of Carboplatin and Paclitaxel Compared With Cisplatin and Paclitaxel in Patients With Optimally Resected Stage III Ovarian Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study	Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Pearson DC, Burger RA, et al.	—	—	—	J Clin Oncol.	参考
5.4-16	—	A Randomized Clinical Trial of Cisplatin/Paclitaxel Versus Carboplatin/Paclitaxel as First-Line Treatment of Ovarian Cancer	du Bois A, Luck HJ, Meier W, Adams HP, Mobus V, Costa S, et al.	—	—	—	J Natl Cancer Inst.	参考
5.4-17	—	Part II: Chemotherapy for epithelial ovarian cancer-treatment of recurrent disease	Harries M, Gore M.	—	—	—	Lancet Oncol.	参考
5.4-18	—	Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin	Markman M, Rothman R, Hakes T, Reichman B, Hoskins W, Rubin S, et al.	—	—	—	J Clin Oncol.	参考
5.4-19	—	Clinical Review of FDA Approval Summary, Lynparza, 2016	McKee A, Kim G, Ison G.	—	—	—	Center for Drug Evaluation and Research	参考
5.4-20	—	Fighting against the challenge of treating patients with late-line ovarian cancer: are we there yet?	Marchetti C, Fagotti A, Scambia G.	—	—	—	Lancet Oncol.	参考
5.4-21	—	Hypersensitivity to antineoplastic agents	Castells MC.	—	—	—	Curr Pharm Des.	参考
5.4-22	—	Limitations to the use of carboplatin-based therapy in advanced ovarian cancer	Fotopoulou C.	—	—	—	EJC Suppl.	参考
5.4-23	—	Platinum or nonplatinum in recurrent ovarian cancer: that is the question	Poveda A, Marth C.	—	—	—	Future Oncol.	参考
5.4-24	—	Relapsed ovarian cancer: challenges and management strategies for a chronic disease	Armstrong DK.	—	—	—	Oncologist.	参考

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
5.4-25	—	Patient preferences in advanced or recurrent ovarian cancer	Havrilesky LJ, Secord AA, Ehrisman JA, Berchuck A, Valea FA, Lee PS, et al.	—	—	—	Cancer.	参考
5.4-26	—	Ovarian cancer survivors' acceptance of treatment side effects evolves as goals of care change over the cancer continuum	Frey MK, Ellis AE, Koontz LM, Shyne S, Klingenberg B, Fields JC, et al.	—	—	—	Gynecol Oncol.	参考
5.4-27	—	Efficacy and safety of olaparib monotherapy in germline BRCA1/2 mutation carriers with advanced ovarian cancer and three or more lines of prior therapy	Domchek SM, Aghajanian C, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, Audeh MW, Friedlander M, et al.	—	—	—	Gynecol Oncol.	参考
5.4-28	—	Duration of response to second-line, platinum-based chemotherapy for ovarian cancer: implications for patient management and clinical trial design	Markman M, Markman J, Webster K, Zanotti K, Kulp B, Peterson G, et al.	—	—	—	J Clin Oncol.	参考
5.4-29	—	Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation	Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, Audeh MW, Friedlander M, Balmana J, et al.	—	—	—	J Clin Oncol.	参考
5.4-30	—	Genomic scars as biomarkers of homologous recombination deficiency and drug response in breast and ovarian cancers	Watkins JA, Irshad S, Grigoriadis A, Tutt AN.	—	—	—	Breast Cancer Res.	参考
5.4-31	—	The concept of synthetic lethality in the context of anticancer therapy	Kaelin WG, Jr.	—	—	—	Nat Rev Cancer.	参考
5.4-32	—	Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers	Turner N, Tutt A, Ashworth A.	—	—	—	Nat Rev Cancer.	参考
5.4-33	—	Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer	Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al.	—	—	—	N Engl J Med.	参考
5.4-34	—	Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers	Fong PC, Boss DS, Yap TA, Tutt A, Wu P, Roelvink MM, et al.	—	—	—	N Engl J Med.	参考
5.4-35	—	Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial	Audeh MW, Carmichael J, Penson RT, Friedlander M, Powell B, Bell-McGuinn KM, et al.	—	—	—	Lancet.	参考
5.4-36	—	Olaparib in patients with recurrent highgrade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer: a phase 2, multicentre, open-label, non-randomised study	Gelmon KA, Tischkowitz M, Mackay H, Swenerton K, Robidoux A, Tonkin K, et al.	—	—	—	Lancet Oncol.	参考

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
5.4-37	—	A phase I study of veliparib in combination with metronomic cyclophosphamide in adults with refractory solid tumors and lymphomas	Kummar S, Ji J, Morgan R, Lenz HJ, Puhalla SL, Belani CP, et al.	—	—	—	Clin Cancer Res.	参考
5.4-38	—	Biomarkers of PARP inhibitor sensitivity	Turner NC, Ashworth A.	—	—	—	Breast Cancer Res Treat.	参考
5.4-39	—	Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2	Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swiftt S, Seal S, Mangion J, et al.	—	—	—	Nature.	参考
5.4-40	—	BRCA1, BRCA2, and Rad51 operate in a common DNA damage response pathway	Chen JJ, Silver D, Cantor S, Livingston DM, Scully R.	—	—	—	Cancer Res.	参考
5.4-41	—	Prevalence and Penetrance of Germline BRCA1 and BRCA2 Mutations in a Population Series of 649 Women with Ovarian Cancer	Risch HA, McLaughlin JR, Cole DEC, Rosen B, Bradley L, Kwan E, et al.	—	—	—	Am J Hum Genet.	参考
5.4-42	—	BRCA1 and BRCA2 Mutations Account for a Large Proportion of Ovarian Carcinoma Cases.	Pal T, Permuth-Wey J, Betts JA, Krischer JP, Fiorica J, Arango H, et al.	—	—	—	Cancer.	参考
5.4-43	—	The Genetic Attributable Risk of Breast and Ovarian Cancer.	Claus EB, Schildkraut JM, Thompson WD, Risch, NJ.	—	—	—	Cancer.	参考
5.4-44	—	A DNA repair pathway-focused score for prediction of outcomes in ovarian cancer treated with platinum-based chemotherapy	Kang J, D'Andrea AD, Kozono D.	—	—	—	J Natl Cancer Inst.	参考
5.4-45	—	Gene expression profile of BRCAness that correlates with responsiveness to chemotherapy and with outcome in patients with epithelial ovarian cancer	Konstantinopoulos PA, Spentzos D, Karlan BY, Taniguchi T, Fountzilas E, Francoeur N, et al.	—	—	—	J Clin Oncol.	参考
5.4-46	—	Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive highgrade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial	Swisher EM, Lin KK, Oza AM, Scott CL, Giordano H, Sun J, et al.	—	—	—	Lancet Oncol.	参考
5.4-47	—	Breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) and P-glycoprotein (P-GP/ABCB1) restrict oral availability and brain accumulation of the PARP inhibitor rucaparib (AG-014699).	Durmus S, Sparidans RW, van Esch A, Wagenaar E, Beijnen JH, Schinkel AH.	—	—	—	Pharm Res.	参考
5.4-48	—	BCRP and P-gp relay overexpression in triple negative basal-like breast cancer cell line: a prospective role in resistance to Olaparib.	Dufour R, Daumar P, Mounetou E, Aubel C, Kwiatkowski F, Abrial C, Vatoux C, Penault- Llorca F, Bamdad M.	—	—	—	Sci Rep.	参考
5.4-49	—	Progression-free survival in advanced ovarian cancer: a Canadian review and expert panel perspective	Oza AM, Castonguay V, Tsoref D, Padilla ID, Karakasis K, Mackay H, et al.	—	—	—	Curr Oncol.	参考

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
5.4-50	—	Long-term survival and late toxicity after chemoradiotherapy for cervical cancer-the Addenbrooke's experience	Tan LT, Zahra M.	—	—	—	Clin Oncol (R Coll Radiol).	参考
5.4-51	—	Prevention and early detection of ovarian cancer: mission impossible?	Bast RC, Jr., Brewer M, Zou C, Hernandez MA, Daley M, Ozols R,et al.	—	—	—	Recent Results Cancer Res.	参考
5.4-52	—	Association of clinical benefit rate (CBR) with survival: A pooled-analysis of metastatic breast cancer (MBC) trials submitted to the U.S. Food and Drug Administration (FDA)	Amiri-Kordestani L, Cheng J, Zhang L, et al.	—	—	—	J Clin Oncol.	参考
5.4-53	—	Assessment of tumor response as a surrogate endpoint of survival in recurrent/platinum-resistant ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study	Rose PG, Tian C, Bookman MA.	—	—	—	Gynecol Oncol.	参考
5.4-54	—	Association of Chemotherapy for Solid Tumors With Development of Therapy-Related Myelodysplastic Syndrome or Acute Myeloid Leukemia in the Modern Era	Morton LM, Dores GM, Schonfeld SJ,Linet MS, Sigel BS, Lam CJK,et al.	—	—	—	JAMA Oncol.	参考
5.4-55	—	Staging of primary malignancies of bone	Heck RK, Jr., Peabody TD, Simon MA.	—	—	—	CA Cancer J Clin.	参考
5.4-56	—	Prostate cancer survivorship guidelines	American Cancer Society	—	—	—	CA Cancer J Clin.	参考
5.4-57	—	SGO guidance document for clinical trial designs in ovarian cancer: a changing paradigm	Herzog TJ, Alvarez RD, Secord A, Goff BA, Mannel RS, Monk BJ, et al.	—	—	—	Gynecol Oncol.	参考
5.4-58	—	Ovarian cancer clinical trial endpoints: Society of Gynecologic Oncology white paper	Herzog TJ, Armstrong DK, Brady MF, Coleman RL, Einstein MH, Monk BJ, et al.	—	—	—	Gynecol Oncol.	参考
5.4-59	—	Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial	Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al.	—	—	—	Lancet Oncol.	参考
5.4-60	—	OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer	Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, et al.	—	—	—	J Clin Oncol.	参考
5.4-61	—	Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer.	Vergote I, Trope CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al.	—	—	—	N Engl J Med	参考
5.4-62	—	The shift toward neo-adjuvant chemotherapy and interval debulking surgery for management of advanced ovarian and related cancers in a population-based setting: Impact on clinical outcomes.	Nicklin JL, McGrath S, Tripcony L, Garrett A, Land R, Tang A, et al.	—	—	—	Aust N Z J Obstet Gynaecol	参考

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
5.4-63	—	Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer.	Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al.	—	—	—	N Engl J Med	参考
5.4-64	—	A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer.	Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al.	—	—	—	N Engl J Med	参考
5.4-65	—	Final Overall Survival of a Randomized Trial of Bevacizumab for Primary Treatment of Ovarian Cancer.	Tewari KS, Burger RA, Enserro D, Norquist BM, Swisher EM, Brady MF, et al.	—	—	—	J Clin Oncol	参考
5.4-66	—	LBA2_PR Phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial: Olaparib plus bevacizumab (bev) as maintenance therapy in patients (pts) with newly diagnosed, advanced ovarian cancer (OC) treated with platinum-based chemotherapy (PCh) plus bev.	Ray-Coquard IL, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Sevelda P, et al.	—	—	—	Ann Oncol	参考
5.4-67	—	Somatic mutations in BRCA1 and BRCA2 could expand the number of patients that benefit from poly (ADP ribose) polymerase inhibitors in ovarian cancer.	Hennessy BT, Timms KM, Carey MS, Gutin A, Meyer LA, Flake DD, 2nd, et al.	—	—	—	J Clin Oncol	参考
5.4-68	—	Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas.	Pennington KP, Walsh T, Harrell MI, Lee MK, Pennil CC, Rendi MH, et al.	—	—	—	Clin Cancer Res	参考
5.4-69	—	BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group.	Alsop K, Fereday S, Meldrum C, deFazio A, Emmanuel C, George J, et al.	—	—	—	J Clin Oncol	参考
5.4-70	—	BRCA somatic mutations and epigenetic BRCA modifications in serous ovarian cancer.	Moschetta M, George A, Kaye SB, Banerjee S.	—	—	—	Ann Oncol	参考
5.4-71	—	Impact of PD-L1 expression, driver mutations and clinical characteristics on survival after anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy versus chemotherapy in non-small-cell lung cancer: A meta-analysis of randomized trials.	Huang Q, Zhang H, Hai J, Socinski MA, Lim E, Chen H, et al.	—	—	—	Oncoimmunology	参考