目次

2.2 緒言 2

2.2 緒言

ニラパリブトシル酸塩水和物（MK-4827。以下、本剤）は、Merck & Co., Inc.〔現 Merck Sharp and Dohme（MSD）社、以下、メルク社〕により創製され、米国 TESARO 社により様々ながん種を対象に開発が進められている、経口投与可能で強力かつ高度に選択的なポリ〔アデノシン二リン酸（ADP）-リボース〕ポリメラーゼ（PARP）1 及び PARP2 阻害剤である。本剤は直接的に PARP を阻害することで選択的な抗腫瘍活性を示す。

卵巣癌患者由来異種移植（PDX）モデル及び腫瘍細胞株由来異種移植モデルを用いた非臨床試験の結果、breast cancer gene（*BRCA*）変異陽性を含む相同組換え修復欠損（HRD）陽性の腫瘍の縮小が観察されており、本剤の強力な抗腫瘍活性が示された。

DNA 修復には PARP が重要な役割を果たしており、PARP 阻害剤は、*BRCA* 及び他の遺伝子の変異により DNA 修復能を持たない細胞の細胞死を誘導する。卵巣癌では g*BRCA* 変異及び相同組換え修復機構の欠損が多くみられることから、PARP 阻害剤の卵巣癌に対する抗腫瘍活性が期待される。

卵巣癌は主に閉経後の女性に多く発症する、女性生殖器悪性腫瘍の中で最も死亡者数の多い疾患である。2017 年の卵巣癌の国内総患者数は 25,000 人と推計され、そのうち半数程度が相同組換え修復欠損（HRD）陽性腫瘍を有すると推定される。

卵巣癌の初期段階は症状に乏しく、早期の検出が困難である。その結果、進行してから初めて検出されることがしばしばであり、予後は不良である。進行性の卵巣癌患者の多くは一次治療後に再発し、治療を受けるごとに治療の反応性及び無増悪生存期間（PFS）は低下する。

卵巣癌は初回化学療法であるプラチナ製剤を含む化学療法の奏効率が高いにもかかわらず、卵巣癌患者の 80%～85%で再発し、最終的に本疾患により死亡する。再発を回避又は遅らせる目的で、ベバシズマブの併用及び単独継続投与（維持療法）やオラパリブの維持療法が承認されているが、毒性やバイオマーカーのステータスに依存した有効性のため、適用となる患者は限定される。

卵巣癌の再発後は根治が困難であることから、再発後の治療の目的は一次治療と異なり、生存期間の延長に加え生活の質（QOL）の改善や症状の緩和も重要となる。

プラチナ製剤感受性の再発卵巣癌患者にはプラチナ製剤を含む多剤併用療法が推奨されているものの、再発卵巣癌に対するプラチナ製剤を含む化学療法の奏効期間（DOR）は初回化学療法の DOR を超えることは稀であり、4 ライン目以降の治療において顕著な奏効率の低下（10%未満）及び PFS の短縮を示唆する報告がある。

プラチナ製剤の使用では、主要な毒性である骨髄毒性の他に、腎毒性が懸念される。また、プラチナ製剤と最も多く併用されるタキサン製剤では、骨髄毒性に加え、アナフィラキシー反応がしばしば問題となり、また比較的発現頻度の高い末梢神経障害も患者の QOL を低下させる。プラチナ製剤を含むレジメンで発現するこれらの毒性が忍容できない患者は、腫瘍の反応性の観点ではプラチナ製剤感受性であってもプラチナ製剤投与不能（platinum ineligible）であることから、再発卵巣癌患者の中でも特に新規治療開発が望まれる患者層と考えられる。

このように、卵巣癌の一次治療の効果を維持して生命予後を改善させる治療法を提供することは、潜在的に致死率の高い本疾患を有する患者のアンメットメディカルニーズを満たすことにつながると考える。また、何度も再発を繰り返す卵巣癌の治療におけるアンメットメディカルニーズも依然として高く、生存期間の延長に加えQOLの改善や症状の緩和が得られ、後期治療でも有効かつ効果が持続し、毒性によりプラチナ製剤投与不能の患者の後期治療としても投与の継続が可能な忍容性を有する新たな治療選択肢が期待されている。

本剤は、プラチナ製剤を含む治療で完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）が得られた再発性上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌を有する成人患者の維持療法として、海外第3相ピボタル試験であるPR-30-5011-C（NOVA）試験の結果をもとに、米国では2017年3月に、欧州では2017年11月に承認されている。また、米国では、進行・再発性の高悪性度漿液性卵巣癌を対象とした海外第2相試験であるPR-30-5020-C（QUADRA）試験の結果をもとに、2019年10月に、3ライン以上の化学療法歴を有する相同組換え修復欠損（HRD）陽性の進行上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌で、*BRCA*遺伝子病的変異又は病的変異の疑いあり、又は、ゲノム不安定性が陽性で直前のプラチナ製剤による化学療法で奏効し6ヵ月を超えた後に増悪した、成人患者に対する治療として承認された。さらに、米国では2019年12月に、一次治療のプラチナ製剤を含む化学療法が奏効した進行卵巣癌患者を対象とした第3相試験であるPR-30-5017-C（PRIMA）試験の結果をもとに、プラチナ製剤を含む一次化学療法後に完全奏効又は部分奏効した進行期の上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌を有する成人患者の維持療法の追加効能を申請し、2020年4月に承認を取得した。

国内では、当社がTESARO社とライセンス契約を締結し、2018年4月に日本人の固形癌患者における本剤の安全性及び忍容性を評価する国内第1相試験（Niraparib-1001試験）を実施した。2018年12月から、直近のプラチナ製剤を含む化学療法でCR又は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の日本人患者を対象として本剤の安全性及び有効性を評価する国内第2相試験（Niraparib-2001試験）及びHRD陽性で3又は4ラインの化学療法歴のある進行・再発性の高悪性度漿液性上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の日本人患者を対象に本剤の有効性及び安全性を評価する国内第2相試験（Niraparib-2002試験）を開始した。

今般、海外の臨床試験成績に加えて国内の臨床試験成績をまとめたことから、以下の内容で本剤の医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

販売名	ゼジューラ®カプセル 100 mg
原薬の一般名	ニラパリブトシル酸塩水和物
企業名	武田薬品工業株式会社
剤形	硬カプセル剤
含量（力価）	ニラパリブとして 100 mg
投与経路	経口
申請区分	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
効能又は効果	卵巣癌における初回化学療法後の維持療法 白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法 白金系抗悪性腫瘍剤感受性の相同組換え修復欠損を有する再発卵巣癌
用法及び用量	通常、成人にはニラパリブとして 1 日 1 回 200 mg 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 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。

なお、当社は、本剤の HRD のコンパニオン診断としての検査を開発するために Myriad Genetics 社と提携を結んでいる。米国において Myriad Genetics 社は myChoice 診断システムの市販前承認申請（Premarket Approval：PMA）を行い、2019 年 10 月に進行・再発性の卵巣癌患者を対象とした Zejula™（ニラパリブ）のコンパニオン診断検査として FDA に承認された。

PR-30-5020-C（QUADRA）試験及び Niraparib-2002 試験において、myChoice®HRD 検査は HRD の有無の確認に用いられた。本邦において、卵巣癌患者を対象とした本剤のコンパニオン診断システムとしての myChoice 診断システムの外国製造医療機器製造販売承認申請を 20[redacted] 年 [redacted] 月に行った。

以上