

**2023年2月改訂（第3版）
*2022年6月改訂

日本標準商品分類番号
874291

抗悪性腫瘍剤／

ポリアデノシン5' ニリン酸リボースポリメラーゼ（PARP）阻害剤

ニラパリプトシル酸塩水和物錠

ゼジュラ®錠 100mg

Zejula® tablets 100mg

貯法：室温保存
*有効期間：36ヵ月

規制区分：劇薬、処方箋医薬品[※]
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	30300AMX00432
* 販売開始	2022年6月

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

販売名	ゼジュラ錠100mg
有効成分	1錠中 ニラパリプトシル酸塩水和物として159.3mg（ニラパリプとして100mg）
添加剤	結晶セルロース、乳糖水和物、ポビドン、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、含水二酸化ケイ素、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黒酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	ゼジュラ錠100mg
剤形	楕円形のフィルムコーティング錠
色調	灰色
製剤表示	Zejula 100
形状	上面  下面  側面 
大きさ (mm)	約12.2（長径） 約8.2（短径）
厚さ (mm)	約5.3
質量 (mg)	343.3

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、成人にはニラパリプとして1日1回200mgを経口投与する。ただし、本剤初回投与前の体重が77kg以上かつ血小板数が150,000/ μ L以上の成人にはニラパリプとして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、本剤を休業、減量、中止すること。[8.1、11.1.1参照]
減量・中止する場合の投与量

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

副作用発現時の休薬・減量・中止基準

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

注1) GradeはNCI-CTCAE ver.4.03に準じる。

注2) 副作用の予防又は治療を行っても副作用が継続する場合。

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

〈卵巣癌における初回化学療法後の維持療法〉

7.3 本剤を3年を超えて投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

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	

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

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。

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

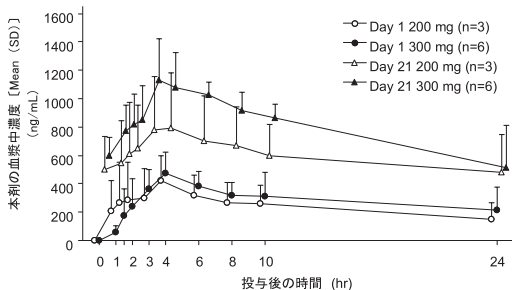
16.1.1 単回投与及び反復投与

日本人固形癌患者にニラバリブ200mg及び300mgを1日1回反復経口投与したときのニラバ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、ニラバリブ200mg及び300mgを1日1回反復経口投与した際の投与21日目におけるニラバリブの蓄積率は、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 ₂₄ (h・ng/mL)
200	1	3	4.000 (1.52, 4.07)	476.0 (195.09)	5500 (2905.0)
	21	3	3.950 (3.83, 4.03)	791.7 (387.50)	14080 (6493.3)
300	1	6	4.035 (2.05, 10.2)	550.2 (149.22)	6660 (2631.2)
	21	4	2.890 (2.88, 6.00)	1180.0 (194.94)	19750 (3117.2)

平均 (標準偏差) [T_{max}は中央値 (最小値, 最大値)]



血漿中濃度-時間プロファイル

16.1.2 生物学的同等性

固形癌患者108例にニラバリブ (錠剤) 又はニラバリブ (カプセル剤) を空腹時に300mg単回投与したとき、ニラバリブ (カプセル剤) に対するニラバリブ (錠剤) のC_{max}、AUC_{last}及びAUC_∞の最小二乗幾何平均値の比[90%信頼区間]は、それぞれ0.9619[0.9124, 1.0140]、0.9594[0.9199, 1.0006]及び0.9566[0.9164, 0.9986]であり、いずれも生物学的同等性の範囲内 (0.80~1.25) であった (外国人データ⁴⁾)。

16.2 吸収

** 16.2.1 食事の影響

固形癌患者19例にニラバリブ300mg (錠剤) 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バリブのC_{max}及びAUC_{int}の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ1.11及び1.28であった (外国人データ⁵⁾)。

16.3 分布

16.3.1 蛋白結合率

ニラバリブのヒト血漿中蛋白結合率は約83%であった (*in vitro*)⁶⁾。

16.4 代謝

16.4.1 薬物代謝

ニラバリブは、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¹⁴C標識したニラバリブ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⁷⁾)。

16.5 排泄

16.5.1 排泄率

固形癌患者6例に¹⁴C標識したニラバリブ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⁸⁾)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

ニラバリブ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) のニラバリブのC_{max}及びAUC_{int}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⁾)。[9.3.1参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 その他

*in vitro*試験において、ニラバリブは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 (IC₅₀は、それぞれ161、5.80、34.1、0.179及び0.140μmol/L未満)¹⁰⁾。

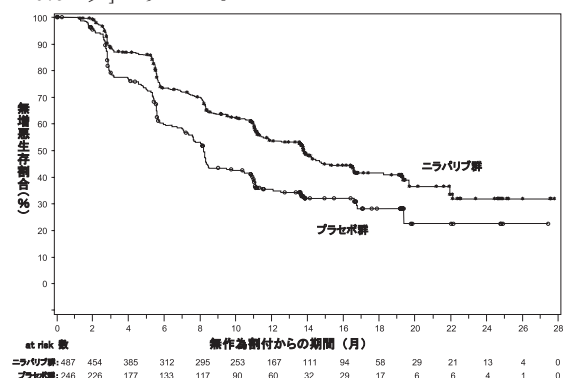
17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

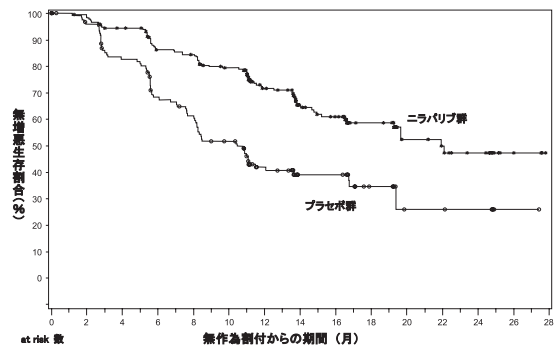
(卵巣癌における初回化学療法後の維持療法)

17.1.1 海外第Ⅲ相試験(PRIMA試験)

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、ニラバリブ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、ニラバリブ群で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、ニラバリブ群で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。なお、探索的に解析された相同組換え修復欠損を有しない集団におけるPFSの中央値は、ニラバリブ群で8.1ヵ月、プラセボ群で5.4ヵ月 [HR : 0.68 [95%CI : 0.492~0.944]] であった¹¹⁾。



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

ニラパリブ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。ニラパリブ群の主な副作用は、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ペバシズマブ（遺伝子組換え）の投与を受けていない患者
- ②初回化学療法としてペバシズマブ（遺伝子組換え）を含む化学療法を受けた患者のうち、有害事象等の理由で維持療法としてのペバシズマブ（遺伝子組換え）投与が受けられなかった患者で、ペバシズマブ（遺伝子組換え）の最終投与後28日以上経過している患者

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ニラパリブ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/ μ L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/ μ L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)

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（gBRCA遺伝子変異）陽性、又は高悪性度の漿液性若しくは高悪性度の漿液性組織型が優位を占める再発卵巣癌（原発性腹膜癌及び卵管癌を含む）患者（19例）を対象として、ニラパリブ300mg^{注6)}を1日1回経口投与した結果^{注7)}、ニラパリブ投与開始後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¹²⁾。

ニラパリブ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) 承認された用法及び用量は、下記のとおりである。

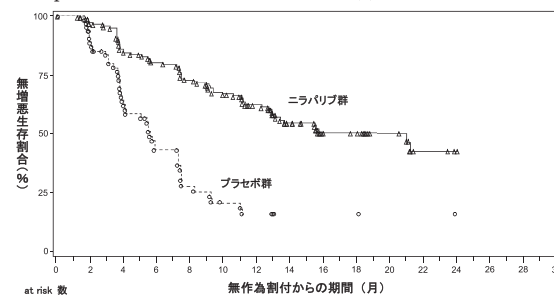
通常、成人にはニラパリブとして1日1回200mgを経口投与する。ただし、本剤初回投与前の体重が77kg以上かつ血小板数が150,000/ μ L以上の成人にはニラパリブとして1日1回300mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

注7) データカットオフ日：2019年3月17日

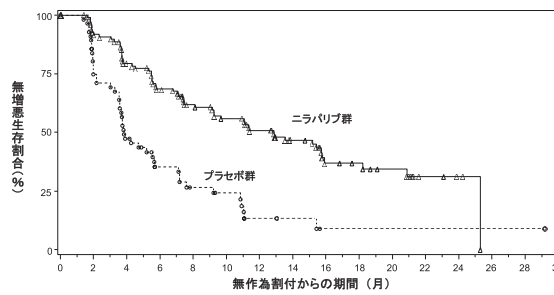
17.1.3 海外第Ⅲ相試験 (NOVA試験)

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

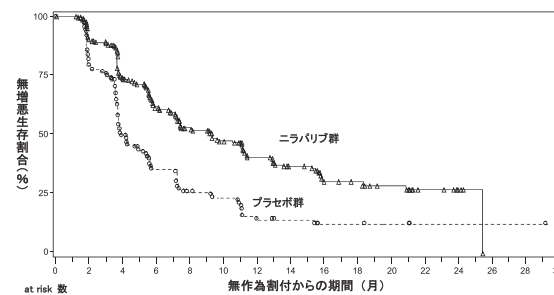
維持されている、gBRCA遺伝子変異陽性^{注10)}、又は高悪性度の漿液性若しくは高悪性度の漿液性組織型が優位を占める再発卵巣癌（原発性腹膜癌及び卵管癌を含む）患者[553例（gBRCA変異陽性コホート203例及びgBRCA変異陰性コホート350例（gBRCA変異陰性コホートのうち、相同組換え修復欠損を有する集団は162例）)]を対象として、ニラパリブ300mg（372例）^{注11)}とプラセボ（181例）を1日1回経口投与した無作為化比較試験の結果^{注12)}、主要評価項目である盲検下独立中央判定による無増悪生存期間（PFS）の中央値は、gBRCA変異陽性コホートでは、ニラパリブ群で21.0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）〕、gBRCA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、ニラパリブ群で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）〕、gBRCA変異陰性コホートの全体集団では、ニラパリブ群で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¹³⁾。



gBRCA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）



gBRCA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）

ニラパリブ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。ニラパリブ群の主な副作用は、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) 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/ μ L以上の成人にはニラパリブとして1日1回300mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

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)

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、ニラパリブ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¹⁴⁾。ニラパリブ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) 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/ μ L以上の成人にはニラパリブとして1日1回300mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

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)

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、ニラパリブ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¹⁵⁾。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) 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/ μ L以上の成人にはニラパリブとして1日1回300mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

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 作用機序

18.1.1 PARP阻害活性

ニラパリブは、ヒトPARP-1及びPARP-2の酵素活性を阻害した¹⁶⁾。

18.2 抗腫瘍効果

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¹⁶⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ニラパリプトシル酸塩水和物

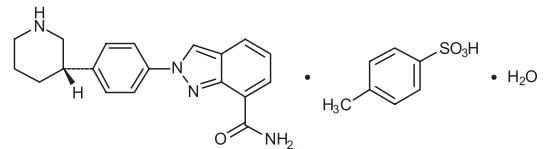
(Niraparib Tosilate Hydrate)〔JAN〕

化学名：2-[4-[(3S)-Piperidin-3-yl]phenyl]-2H-indazole-7-carboxamide mono(4-methylbenzenesulfonate) monohydrate

分子式：C₁₉H₂₀N₄O · C₇H₈O₃S · H₂O

分子量：510.61

化学構造式：



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

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

PTP 20錠 (10錠×2)

23. 主要文献

- 1) Murcia JM de et al. : EMBO J. 2003 ; 22(9) : 2255-2263.
- 2) ニラパリプトシル酸塩水和物の非臨床毒性試験成績 (ゼジュラカプセル2020年9月25日承認、CTD 2.6.6.4)
- 3) ニラパリプトシル酸塩水和物の国内第Ⅰ相試験成績 (ゼジュラカプセル2020年9月25日承認、CTD 2.7.2.2)
- 4) ニラパリプトシル酸塩水和物の生物学的同源性試験成績 (社内資料)
- * * 5) ニラパリプトシル酸塩水和物の薬物動態特性成績 (社内資料)
- 6) ニラパリプトシル酸塩水和物の非臨床薬物動態試験成績 (血漿蛋白結合率) (ゼジュラカプセル2020年9月25日承認、CTD 2.6.4.4)
- 7) ニラパリプトシル酸塩水和物の非臨床薬物動態試験成績 (薬物代謝) (ゼジュラカプセル2020年9月25日承認、CTD 2.6.4.5、2.7.2.2)
- 8) ニラパリプトシル酸塩水和物の薬物動態試験成績 (排泄) (ゼジュラカプセル2020年9月25日承認、CTD 2.7.2.2)
- 9) ニラパリプトシル酸塩水和物の肝機能障害患者における薬物動態試験成績 (社内資料)
- 10) ニラパリプトシル酸塩水和物の非臨床薬物動態試験成績 (薬物相互作用) (ゼジュラカプセル2020年9月25日承認、CTD 2.6.4.7、2.6.5.13)
- 11) ニラパリプトシル酸塩水和物の海外第Ⅲ相試験成績① [ゼジュラカプセル2020年9月25日承認、CTD 2.7.3.3 (卵巣癌維持療法)、2.7.4.1、2.7.4.2、2.7.6.13]
- 12) ニラパリプトシル酸塩水和物の国内第Ⅱ相試験成績① [ゼジュラカプセル2020年9月25日承認、CTD 2.7.3.3 (卵巣癌維持療法)、2.7.4.1、2.7.4.2、2.7.6.7]
- 13) ニラパリプトシル酸塩水和物の海外第Ⅲ相試験成績② [ゼジュラカプセル2020年9月25日承認、CTD 2.7.3.3 (卵巣癌維持療法)、2.7.4.1、2.7.4.2、2.7.6.4]
- 14) ニラパリプトシル酸塩水和物の国内第Ⅱ相試験成績② [ゼジュラカプセル2020年9月25日承認、CTD 2.7.3.3 (進行又は再発卵巣癌)、2.7.4.1、2.7.4.2、2.7.6.12]
- 15) ニラパリプトシル酸塩水和物の海外第Ⅱ相試験成績 [ゼジュラカプセル2020年9月25日承認、CTD 2.7.3.3 (進行又は再発卵巣癌)、2.7.4.1、2.7.4.2、2.7.6.11、社内資料]
- 16) ニラパリプトシル酸塩水和物の薬効薬理試験成績 (ゼジュラカプセル2020年9月25日承認、CTD 2.6.2.2)

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