

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 ニラパリブの効能又は効果に関する考え方と注意点について

会員各位

〈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ニラパリブの適応について〉

PARP（ポリアデノシン5'ニリン酸リボースポリメラーゼ）阻害剤であるニラパリブ（販売名：ゼジューラ®カプセル100 mg及び錠100 mg）は、卵巣癌を適応とする抗悪性腫瘍剤であり、特に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は、本邦では維持療法を除く後方ライン（3回以上の化学療法歴のある）の治療として使用できる唯一のPARP阻害剤として承認を取得しています。

米国においても2019年に『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遺伝子病的変異の疑いあり、又は、ゲノム不安定性が陽性で直前の白金系抗悪性腫瘍剤による化学療法で奏効し、6カ月を超えた後に増悪した、成人患者に対する治療』の適応症が承認されておりましたが、米国ではFDAとの協議のもとGlaxoSmithKline（GSK）社によって自主的に当該適応が取り下げられたことが報告されました。

これら米国での状況を受けまして、ニラパリブの本邦における本適応については、背景となった臨床試験や米国と本邦との違いを正しく理解して頂き、リスク&ベネフィットを十分に考慮した上で投与することが求められます。そこで、会員の皆様におかれましては、下記の情報を十分確認の上、本剤を適切に使用下さい。

① 米国におけるニラパリブの当該適応取り下げについて

米国では維持療法を除く後方ラインの治療薬として3剤のPARP阻害剤[オラパリブ（3回以上の化学療法歴のある）、ルカパリブ（2回以上の化学療法歴のある）、ニラパリブ（3回以上の化学療法歴のある）]が、それぞれStudy 42（NCT01078662）、Study 10（NCT01482715）とARIEL2 study（NCT01891344）、QUADRA study（NCT02354586）に基づき承認されておりました。その後、臨床的有用性を確認するようFDAから要請受け実施されたオラパリブのSOLO3 study（NCT02282020）とルカパリブのARIEL4 study（NCT02855944）の2つの第III相無作為比較試験において、それぞれの主要評価項目であるORRと治験責任医師判定による無増悪生存期間（invPFS）は達成されましたが、全生存期間に有害な影響を及ぼす可能性が示されたため（表1）、FDAとの協議の上各製造販売業者によって自主的に当該適応が取り下げられました。（試験結果、経緯の詳細は参考資料をご確認下さい。参考資料：オラパリブ [Link](#)、ルカパリブ [Link](#)）ニラパリブにおいては、新たなデータは得られていないものの、QUADRA studyは単群試験であることから、ニラパリブの全生存期間に対する潜在的な影響を評価することは困難であるため、卵巣癌の後期治療におけるPARP阻害剤に関する情報が総合的に評価され、FDAと協議した結果GSK社によって自主的に当該適応が取り下げられました。

表 1

	Olaparib	Rucaparib
Withdrawn Indication in US	For the treatment of adult patients with deleterious or suspected deleterious germline <i>BRCA</i> -mutated (<i>gBRCAm</i>) ovarian cancer who have been treated with three or more prior lines of chemotherapy.	For the treatment of adult patients with a deleterious <i>BRCA</i> mutation (germline and/or somatic)-associated epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer who have been treated with two or more chemotherapies.
Phase 3 trial requested by FDA	SOLO3	ARIEL4
Study population	Patients with <i>gBRCAm</i> platinum-sensitive relapsed ovarian cancer who had received at least 2 prior lines of platinum-based chemotherapy	Patients with relapsed ovarian cancer and a <i>BRCA</i> mutation (inclusive of germline and/or somatic) who received two or more prior lines of chemotherapy
Eligibility criteria	<ul style="list-style-type: none"> • Relapsed, high-grade serous or endometrioid ovarian, primary peritoneal and/or fallopian tube cancer • <i>gBRCAm</i> • ECOG performance status 0–2 • ≥2 previous lines of platinum-based chemotherapy • No prior PARP inhibitor therapy • Platinum sensitive 	<ul style="list-style-type: none"> • Relapsed, high-grade epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer • ≥2 prior chemotherapy regimens, including ≥1 platinum-based regimen • Deleterious germline or somatic <i>BRCA</i> mutation • No prior PARP inhibitor or single-agent paclitaxel treatment
Intervention/ treatment	Compared olaparib monotherapy with physician’s choice of single-agent non-platinum chemotherapy	Compared rucaparib monotherapy with monotherapy platinum, platinum-based doublet chemotherapy or Single agent paclitaxel. Specific comparator will depend on platinum status and investigator decision.

表 1 – 続き

Phase 3 trial requested by FDA	SOLO3				ARIEL4	
	Full Analysis Set 2 or more prior lines of chemotherapy		3 or more lines of chemotherapy (Indicated population)		In the intent-to-treat (ITT) population	
	Olaparib 300mg bd (N=178)	Chemotherapy (N=88)	Olaparib 300mg bd (N=90)	Chemotherapy (N=42)	Rucaparib 600mg bd (N=233)	Chemotherapy (N=116)
Deaths, n (%)	116 (65.2)	46 (52.3)	63 (70.0)	23 (54.8)	Death events occurred in 244/349 (70%) patients	
Median (months)	34.9	32.9	29.9	39.4	19.4	25.4
	OS HR = 1.07 95% CI = 0.76, 1.49		OS HR = 1.33 95% CI = 0.84, 2.18		OS HR = 1.31 95% CI = 1.00, 1.73	

② 本邦と米国におけるニラパリブの効能または効果、用法及び用量の違いについて

本邦で承認されたニラパリブの効能又は効果、用法及び用量は米国と一部異なっています。

効能又は効果においては、本邦では白金系抗悪性腫瘍剤に感受性がある症例に限定されているのに対して、米国では白金系抗悪性腫瘍剤に感受性がないBRCA 遺伝子変異陽性症例も含まれておりました。また用法及び用量においては、本邦では体重と血小板数をもとにした個別化開始用量とされているのに対し、米国では300mgの固定開始用量とされておりました。（表2）

本邦で実施された当該適応に対する国内第Ⅱ相試験である2002試験は、用法及び用量は、300mgの固定開始用量で実施されているものの、対象となった症例は本邦の当該適応と同じ対象で実施されました。2002試験の最終解析結果において、主要評価項目である治験責任医師判定による奏効率は60%と良好な成績を示しています。

表2

	日本	米国
効能又は効果	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	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遺伝子病的変異の疑いあり、又は、ゲノム不安定性が陽性で直前の白金系抗悪性腫瘍剤による化学療法で奏効し、6カ月を超えた後に増悪した、成人患者に対する治療
用法及び用量	通常、成人にはニラパリブとして1日1回200mgを経口投与する。ただし、本剤初回投与前の体重が77kg以上かつ血小板数が150,000/ μ L以上の成人にはニラパリブとして1日1回300mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。	本剤300mgを1日1回経口投与することが推奨される。