

ゼジューラカプセル 100mg 及び ゼジューラ錠 100mg に係る

医薬品リスク管理計画書

武田薬品工業株式会社

ゼジューラカプセル 100mg 及びゼジューラ錠 100mg に係る 医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ゼジューラカプセル 100mg ゼジューラ錠 100mg	有効成分	ニラパリプトシル酸塩水和物
製造販売業者	武田薬品工業株式会社	薬効分類	87429
提出年月日		令和 4 年 8 月 9 日	

1.1 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
骨髄抑制	二次性悪性腫瘍	なし
高血圧	胚・胎児毒性	
可逆性後白質脳症候群 (PRES)	血栓塞栓症	
間質性肺疾患		
1.2 有効性に関する検討事項		
なし		

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
特定使用成績調査
再発卵巣癌の維持療法に対する国内第 2 相試験より継続する製造販売後臨床試験 (2001 試験)
進行・再発卵巣癌に対する国内第 2 相試験より継続する製造販売後臨床試験 (2002 試験)
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
なし

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

会社名：武田薬品工業株式会社

品目の概要			
承認年月日	①2020年9月25日 ②2021年9月2日	薬効分類	87429
再審査期間	①8年 ②2021年9月2日～2028年9月24日(残余期間)	承認番号	①30200AMX00941000 ②30300AMX00432000
国際誕生日	2017年3月27日		
販売名	①ゼジューラカプセル 100mg ②ゼジューラ錠 100mg		
有効成分	ニラパリプトシル酸塩水和物		
含量及び剤形	①ニラパリプトシル酸塩水和物として 159.4mg (ニラパリブとして 100mg) を含む硬カプセル剤 ②ニラパリプトシル酸塩水和物として 159.3mg (ニラパリブとして 100mg) を含むフィルムコーティング錠		
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。		
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		
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。		
備考	2021年9月2日にゼジューラ錠 100mg の剤形について、製造販売承認を取得。		

変更の履歴

前回提出日

令和3年12月1日

変更内容の概要：

1. 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」において、「再発卵巣癌の維持療法に対する国内第2相試験より継続する製造販売後臨床試験（2001試験）」及び「進行・再発卵巣癌に対する国内第2相試験より継続する製造販売後臨床試験（2002試験）」の実施期間を変更。
2. 特定使用成績調査実施計画書の組織体制に製造販売後調査等業務のための組織体制を別紙として追加（添付資料、軽微改訂）。
3. 「再発卵巣癌の維持療法に対する国内第2相試験より継続する製造販売後臨床試験（2001試験）」及び「進行・再発卵巣癌に対する国内第2相試験より継続する製造販売後臨床試験（2002試験）」の実施計画書を改訂（添付資料）。
4. 通知に基づく様式変更（軽微な変更）。
5. 「添付文書」の記載を「電子添文」に変更（軽微変更）。

変更理由：

1. 試験実施状況を踏まえ、実施期間を延長したため。
- 2.4. 「医薬品リスク管理計画の策定及び公表について」（令和4年3月18日付け薬生薬審発0318第2号・薬生安発0318第1号）に従い様式を変更したため。
3. 試験実施期間の変更及び責任医師の変更等を行ったため。
5. 添付文書の名称変更に伴う記載整備のため。

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク							
骨髄抑制							
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 卵巣癌患者を対象とした国内外臨床試験 5 試験^{*1}の統合解析（以下、5 試験統合解析）における骨髄抑制関連の有害事象^{*2}発現頻度はニラバリブ（以下、本剤）群で 78.1%（1057/1353 例）であり、その内訳は血小板減少 59.9%（811/1353 例）〔Grade 3 以上：33.8%（457/1353 例）〕、貧血 55.2%（747/1353 例）〔Grade 3 以上：28.2%（382/1353 例）〕、好中球減少 36.4%（492/1353 例）〔Grade 3 以上：18.6%（251/1353 例）〕、好中球減少性感染及び好中球減少性敗血症 1.8%（24/1353 例）〔Grade 3 以上：1.7%（23/1353 例）〕であった。 <p>^{*1}：PRIMA 試験：プラチナ製剤を含む一次治療が奏効したステージ III 又は IV の卵巣癌患者（卵管癌及び腹膜癌を含む）を対象とした海外第 3 相臨床試験（データカットオフ：2019 年 5 月 17 日）</p> <p>NOVA 試験：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再発卵巣癌患者を対象とした海外第 3 相臨床試験（データカットオフ：2017 年 9 月 15 日）</p> <p>2001 試験：直近のプラチナ製剤を含む化学療法で完全奏効（以下、CR）又は部分奏効（以下、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た国内第 2 相臨床試験（データカットオフ：2019 年 3 月 17 日）</p> <p>QUADRA 試験：相同組換え修復欠損陽性で 3 ライン以上の化学療法歴があり、直近に受けたプラチナ製剤を含む化学療法でプラチナ製剤感受性を示した進行・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とした海外第 2 相臨床試験（データカットオフ：2018 年 4 月 11 日）</p> <p>2002 試験：相同組換え修復欠損陽性で 3 又は 4 ラインの化学療法歴があり、直近に受けたプラチナ製剤を含む化学療法でプラチナ製剤感受性を示した進行・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とした国内第 2 相臨床試験（データカットオフ：2019 年 7 月 1 日）</p> <p>^{*2}：骨髄抑制：MedDRA 標準検索式（Standardised MedDRA Queries：以下、SMQ）造血障害による血球減少症（広域） 血小板減少：基本語（以下、PT）血小板減少症、血小板数減少 貧血：PT 貧血、赤血球数減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少 好中球減少：PT 好中球減少症、好中球数減少、白血球減少症、白血球数減少 好中球減少性感染及び好中球減少性敗血症：SMQ 無顆粒球症（狭域）及び高位語（HLT）敗血症、菌血症、ウイルス血症および真菌血症 NEC に含まれる PT</p> <ul style="list-style-type: none"> • 卵巣癌患者を対象とした国内外臨床試験における試験ごとの骨髄抑制関連の有害事象発現頻度は、以下のとおりであった。 							
<p>表 国内外臨床試験における骨髄抑制に関連した有害事象の発現頻度 [例数 (%)]</p>							
	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		
	PRIMA 試験		NOVA 試験		2001 試験	QUADRA 試験	2002 試験
	本剤群 N=484	プラセボ群 N=244	本剤群 N=367	プラセボ群 N=179	本剤群 N=19	本剤群 N=463	本剤群 N=20
血小板減少	321 (66.3)	12 (4.9)	227 (61.9)	9 (5.0)	13 (68.4)	239 (51.6)	11 (55.0)
Grade3 以上	188 (38.8)	1 (0.4)	126 (34.3)	1 (0.6)	6 (31.6)	131 (28.3)	6 (30.0)
貧血	310 (64.0)	43 (17.6)	187 (51.0)	12 (6.7)	3 (15.8)	233 (50.3)	14 (70.0)
Grade3 以上	150 (31.0)	4 (1.6)	94 (25.6)	0 (0)	1 (5.3)	126 (27.2)	11 (55.0)
好中球減少	235 (48.6)	29 (11.9)	126 (34.3)	20 (11.2)	13 (68.4)	112 (24.2)	6 (30.0)
Grade3 以上	103 (21.3)	3 (1.2)	75 (20.4)	3 (1.7)	5 (26.3)	64 (13.8)	4 (20.0)
好中球減少性感染 及び好中球減少性 敗血症	7 (1.4)	0 (0)	3 (0.8)	1 (0.6)	0 (0)	14 (3.0)	0 (0)
Grade3 以上	7 (1.4)	0 (0)	3 (0.8)	0 (0)	0 (0)	13 (2.8)	0 (0)

MedDRA/J version (21.0)

本剤の海外臨床試験において、本剤群でプラセボ群と比較して骨髄抑制関連の有害事象発現頻度が高かったこと、国内外臨床試験において Grade3 以上の事象も認められていることから、重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査を実施する。

【選択理由】

製造販売後の使用実態下における骨髄抑制関連事象の発現頻度、重篤度、好発時期及びリスク因子等を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

通常のリスク最小化活動として、電子添文の「8. 重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。

【選択理由】

副作用の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対して確実に提供し、適正使用の理解を促進するため。

高血圧

重要な特定されたリスクとした理由：

- 5 試験統合解析における高血圧関連の有害事象^{*3}発現頻度は、本剤群で 17.1% (231/1353 例) であった。
*3：高血圧：SMQ 高血圧（狭域）に含まれる PT
- 卵巣癌患者を対象とした国内外臨床試験における試験ごとの高血圧関連の有害事象発現頻度は、以下のとおりであった。

表 国内外臨床試験における高血圧に関連した有害事象の発現頻度 [例数 (%)]

	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		
	PRIMA 試験		NOVA 試験		2001 試験	QUADRA 試験	2002 試験
	本剤群 N=484	プラセボ群 N=244	本剤群 N=367	プラセボ群 N=179	本剤群 N=19	本剤群 N=463	本剤群 N=20
高血圧	86 (17.8)	17 (7.0)	79 (21.5)	10 (5.6)	0 (0)	63 (13.6)	3 (15.0)
高血圧	82 (16.9)	17 (7.0)	77 (21.0)	9 (5.0)	0 (0)	61 (13.2)	3 (15.0)
血圧上昇	5 (1.0)	0 (0)	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0)	2 (0.4)	0 (0)
高血圧クリーゼ	0 (0)	0 (0)	2 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

MedDRA/J version (21.0)

本剤の海外臨床試験において本剤群でプラセボ群と比べて高血圧の発現頻度が高かったこと、また海外臨床試験において高血圧クリーゼにより投与中止に至った症例が報告されていることから、重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査を実施する。

【選択理由】

製造販売後の使用実態下において広く情報を収集し、高血圧関連事象の発現状況を詳細に把握するため。

<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 通常のリスク最小化活動として、<u>電子添文</u>の「8. 重要な基本的注意」、「9.1 合併症・既往歴等のある患者」及び「11.1 重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。</p> <p>【選択理由】 副作用の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対して確実に提供し、適正使用の理解を促進するため。</p>
--

可逆性後白質脳症候群（PRES）

<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> • PRIMA 試験、NOVA 試験、2001 試験、QUADRA 試験及び 2002 試験では PRES 関連の有害事象*4は報告されなかった。 • 本剤の海外臨床試験及び製造販売後の使用経験において、本剤との因果関係が否定できない重篤な PRES 関連の有害事象が認められている。 *4：PT 可逆性後白質脳症候群、毛細血管漏出症候群、脳症、高血圧性脳症、白質脳症、血管原性脳浮腫 <p>本剤の海外臨床試験及び製造販売後の使用経験において、本剤との因果関係が否定できない重篤な PRES 関連事象が認められていることから、重要な特定されたリスクとした。</p>
--

<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】 製造販売後の使用実態下において広く情報を収集し、PRES 関連事象の発現状況を詳細に把握するため。</p>
--

<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 通常のリスク最小化活動として、<u>電子添文</u>の「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。</p> <p>【選択理由】 副作用の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対して確実に提供し、適正使用の理解を促進するため。</p>
--

間質性肺疾患

<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5 試験統合解析における間質性肺疾患関連の有害事象*5 発現頻度は、本剤群で 0.5%（7/1353 例）であった。 *5：間質性肺疾患：SMQ 間質性肺疾患（狭域）に含まれる PT • 卵巢癌患者を対象とした国内外臨床試験における試験ごとの間質性肺疾患関連の有害事象発現頻度は、以下のとおりであった。

表 国内外臨床試験における間質性肺疾患に関連した有害事象の発現頻度 [例数 (%)]

	卵巢癌における 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 再発卵巢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 再発卵巢癌		
	PRIMA 試験		NOVA 試験		2001 試験	QUADRA 試験	2002 試験
	本剤群 N=484	プラセボ群 N=244	本剤群 N=367	プラセボ群 N=179	本剤群 N=19	本剤群 N=463	本剤群 N=20
間質性肺疾患	5 (1.0)	0 (0)	2 (0.5)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

肺臓炎	4 (0.8)	0 (0)	2 (0.5)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
間質性肺疾患	1 (0.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

MedDRA/J version (21.0)

本剤の臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない重篤な間質性肺疾患が認められていること、及び類薬〔ポリアデノシン 5' ニリン酸リボースポリメラーゼ（以下、PARP）阻害剤〕において間質性肺疾患は既知のリスクであり、一般的に間質性肺疾患は重篤な転帰に至る可能性があるため、重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査を実施する。

【選択理由】

製造販売後の使用実態下において広く情報を収集し、間質性肺疾患関連事象の発現状況を詳細に把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

通常のリスク最小化活動として、電子添文の「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。

【選択理由】

副作用の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対して確実に提供し、適正使用の理解を促進するため。

重要な潜在的リスク

二次性悪性腫瘍

重要な潜在的リスクとした理由：

- *BRCA* 遺伝子変異陽性の卵巣癌のように相同組換え機構が破綻している細胞においては、本剤の PARP 阻害作用により、一本鎖、二本鎖 DNA 切断の修復負荷が増大し、二次性悪性腫瘍の発現に寄与する可能性がある。
- 本剤のチェーン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* 小核試験において、染色体異常誘発性が認められた。
- PRIMA 試験における骨髄異形成症候群（以下、MDS）及び急性骨髄性白血病（以下、AML）の発現頻度は、本剤群で 0.2%（1/484 例）であり、プラセボ群では報告されなかった。また、MDS/AML を除く二次性悪性腫瘍の発現頻度は、本剤群で 0.8%（4/484 例）であり、プラセボ群では 1.2%（3/244 例）であった。
- NOVA 試験における MDS 及び AML の発現頻度は、本剤群で 1.4%（5/367 例）であり、プラセボ群では 1.1%（2/179 例）であった。また、MDS/AML を除く二次性悪性腫瘍は報告されなかった。（データカットオフ：2016 年 5 月 30 日）
- QUADRA 試験において MDS/AML が 0.2%（1/463 例）に発現した。MDS/AML を除く二次性悪性腫瘍は 0.6%（3/463 例）に発現したが、医学的レビューを行った結果、そのうち 2 例は再発癌及び原発腫瘍の転移であり二次性悪性腫瘍ではなかった。
- 国内臨床試験（2001 試験及び 2002 試験）においては、二次性悪性腫瘍は報告されなかった。

卵巣癌患者においては本剤以外の二次性悪性腫瘍のリスク因子、すなわち *BRCA* 遺伝子変異、白金製剤を含む化学療法の複数サイクルによる前治療歴、又は DNA 傷害剤による前治療歴等があり、本剤と二次性悪性腫瘍の発現リスクについては評価困難ではあるものの、本剤の薬理作用、臨床試験における発現状況及び二次性悪性腫瘍の重篤性を考慮し、重要な潜在的リスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

	<p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>特定使用成績調査及び本剤の使用実態下における通常の医薬品安全性監視活動の中で情報を収集し、これらの情報により新たな懸念が生じた場合に、必要に応じ追加の安全対策の実施を検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動として、<u>電子添文</u>の「15.1 臨床使用に基づく情報」の項に記載し、注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>現時点において、臨床試験成績からは本剤投与による二次性悪性腫瘍の発現リスクについては明確ではないものの、二次性悪性腫瘍の重篤性を踏まえ、副作用の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対して確実に提供するため。</p>
<p>胚・胎児毒性</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> • PARP-1 及び PARP-2 をダブルノックアウトしたマウスの胚は、生存不能であったことが報告されている (EMBO J. 2003;22(9);2255-63)。 • 本剤のチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた <i>in vitro</i> 染色体異常試験及びラット骨髄における <i>in vivo</i> 小核試験において、染色体異常誘発性が認められた。 <p>本剤の作用機序、非臨床試験結果及び胚・胎児への毒性の重篤性を考慮し、重要な潜在的リスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>本剤の<u>電子添文</u>において、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい旨を注意喚起しているが、製造販売後において偶発的に妊婦に使用された場合に、妊婦及びその胎児に対する情報を収集するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動として、<u>電子添文</u>の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」及び「15.2 非臨床試験に基づく情報」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>現時点において、臨床成績からは本剤投与による胚・胎児への毒性については明確ではないものの、胚・胎児への毒性の重篤性を踏まえ、非臨床における所見を医療従事者及び患者に対して提供するため。</p>
<p>血栓塞栓症</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 血栓塞栓症は進行性癌における合併症としてよく知られている。卵巣癌における血栓塞栓症の発現頻度は固形癌の中で最も高く、10～22%であることが報告されている。 • 5 試験統合解析における血栓塞栓症関連の有害事象*6 発現頻度は、本剤群で 2.9% (39/1353 例)であった。 <p>*6：血栓塞栓症：SMQ 塞栓および血栓（広域）に含まれる PT</p>

- 卵巣癌患者を対象とした国内外臨床試験における試験ごとの血栓塞栓症関連の有害事象発現頻度は、以下のとおりであった。

表 国内外臨床試験における血栓塞栓症に関連した有害事象の発現頻度 [例数 (%)]

	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		
	PRIMA 試験		NOVA 試験		2001 試験	QUADRA 試験	2002 試験
	本剤群 N=484	プラセボ群 N=244	本剤群 N=367	プラセボ群 N=179	本剤群 N=19	本剤群 N=463	本剤群 N=20
血栓塞栓症	6 (1.2)	1 (0.4)	11 (3.0)	1 (0.6)	1 (5.3)	21 (4.5)	0 (0)
深部静脈血栓症	0 (0)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	0 (0)	7 (1.5)	0 (0)
肺塞栓症	1 (0.2)	1 (0.4)	3 (0.8)	0 (0)	0 (0)	4 (0.9)	0 (0)
塞栓症	1 (0.2)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	0 (0)	2 (0.4)	0 (0)
心筋梗塞	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (0.6)	0 (0)
血栓症	1 (0.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0.4)	0 (0)
一過性脳虚血発作	1 (0.2)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	0 (0)	1 (0.2)	0 (0)
カテーテル留置部位血栓症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5.3)	0 (0)	0 (0)
医療機器閉塞	1 (0.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.2)	0 (0)
医療機器内血栓	0 (0)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
不全片麻痺	1 (0.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
単麻痺	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.2)	0 (0)
末梢動脈血栓症	0 (0)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
腎動脈血栓症	0 (0)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
上大静脈症候群	0 (0)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血栓性静脈炎	0 (0)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
静脈閉塞	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.2)	0 (0)
静脈血栓症	0 (0)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
腸間膜静脈血栓症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

MedDRA/J version (21.0)

本剤の臨床試験における血栓塞栓症の発現頻度は卵巣癌患者において報告されている発現頻度より高いものではなく、本剤による血栓塞栓症の発現リスクについては明確ではないものの、本剤の海外臨床試験において、本剤群でプラセボ群と比較して血栓塞栓症関連事象の発現頻度が高かったことから、重要な潜在的リスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査を実施する。

【選択理由】

特定使用成績調査及び本剤の使用実態下における通常の医薬品安全性監視活動の中で情報を収集し、これらの情報により新たな懸念が生じた場合に、必要に応じ追加の安全対策の実施を検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

通常のリスク最小化活動として、電子添文の「11.2 その他の副作用」の項に記載し、注意喚起する。

【選択理由】

現時点において、本剤投与による血栓塞栓症の発現リスクについては明確ではないものの、副作用の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対して確実に提供するため。

重要な不足情報
該当なし

1.2 有効性に関する検討事項

該当なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動	
通常 of 医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告、文献・学会情報及び外国措置情報等の収集・評価・分析を実施し、それらの結果に基づく安全対策を検討し、実行する。	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査	
<p>【安全性検討事項】 骨髄抑制、高血圧、可逆性後白質脳症症候群、間質性肺疾患、二次性悪性腫瘍、血栓塞栓症</p> <p>【目的】 日常診療の使用実態下での卵巣癌患者に対する本剤の安全性を検討する。 安全性検討事項に関する副作用発現状況を確認するとともに、骨髄抑制のリスク因子を探索的に検討する。</p> <p>【実施計画】 調査期間：2021年9月～2026年3月 患者登録期間：2021年9月～2024年9月 予定症例数：300例（安全性評価対象症例数）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・初回化学療法後の卵巣癌患者（維持療法）：150例 ・白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌患者（維持療法）：120例 ・白金系抗悪性腫瘍剤感受性の相同組換え修復欠損を有する再発卵巣癌患者：30例 <p>実施方法：中央登録方式にて実施する。 観察期間は本剤投与開始から1年間とし、何らかの理由により本剤の投与が中止された場合は、本剤投与中止30日後又は後続の全身抗がん治療開始時のいずれか早い時点まで観察を行う。追跡不能（脱落）の場合は、追跡不能と判断された時点までを観察期間とする。</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p><デザインの根拠> 本剤の国内外の臨床試験では、日本人投与症例は計48例と限られており安全性情報も限られている。 そこで、日常診療の使用実態下における卵巣癌患者に対する本剤の安全性を検討するために特定使用成績調査を計画した。</p> <p><観察期間の設定根拠> 安全性検討事項に関する事象の多くは、卵巣癌患者を対象とした国内外臨床試験5試験において本剤投与開始から1年以内に発現していたことから、本調査の観察期間を1年間と設定することで、安全性検討事項に関する事象の発現状況を把握できると考えた。</p> <p><予定症例数の設定根拠> 本調査予定症例数の300例は、発現頻度が1%の副作用を95%以上の確率で少なくとも1例検出が可能な症例数として設定した。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行うため。 調査終了後（報告書作成時）：登録症例全例のデータ固定後に集計を実施し、報告書を作成のうえ、提出する。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本調査の計画内容の変更要否について検討する。 ・安全性検討事項に対するリスク最小化計画の策定要否について検討する。 	

<p>• 調査結果に基づいて、<u>電子添文等</u>の改訂要否を検討する。</p>
<p>再発卵巣癌の維持療法に対する国内第2相試験より継続する製造販売後臨床試験（2001 試験）</p>
<p>製造販売承認日以降は、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た国内第2相臨床試験を製造販売後臨床試験と読み替えて試験を継続する。</p> <p>【目的】 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における本剤の安全性、有効性を評価する。</p> <p>【実施計画】 実施期間：製造販売承認取得日～2023年6月予定 計画被験者数：15例 登録症例数：19例</p> <p>【実施計画の根拠】 製造販売承認取得時に投与継続している被験者における安全性、有効性を検討する。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行うため。 報告書作成時：全被験者のデータ固定後に集計を実施し、報告書を作成のうえ、提出する。</p> <p>【当該臨床試験の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 試験終了時に、以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <p>• 試験結果に基づいて、<u>電子添文等</u>の改訂要否を検討する。</p>
<p>進行・再発卵巣癌に対する国内第2相試験より継続する製造販売後臨床試験（2002 試験）</p>
<p>製造販売承認日以降は、相同組換え修復欠損陽性で3又は4ラインの化学療法歴があり、直近に受けたプラチナ製剤を含む化学療法でプラチナ製剤感受性を示した進行・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とした国内第2相試験を製造販売後臨床試験と読み替えて試験を継続する。</p> <p>【目的】 相同組換え修復欠損陽性で3又は4ラインの化学療法歴があり、直近に受けたプラチナ製剤を含む化学療法でプラチナ製剤感受性を示した進行・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における本剤の有効性、安全性を評価する。</p> <p>【実施計画】 実施期間：製造販売承認取得日～2023年6月予定 計画被験者数：16例 登録症例数：20例</p> <p>【実施計画の根拠】 製造販売承認取得時に投与継続している被験者における有効性、安全性を検討する。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行うため。 報告書作成時：全被験者のデータ固定後に集計を実施し、報告書を作成のうえ、提出する。</p> <p>【当該臨床試験の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 試験終了時に、以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画の見直しを行う。</p> <p>• 試験結果に基づいて、<u>電子添文等</u>の改訂要否を検討する。</p>

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動の概要： <u>電子添文</u> 及び患者向医薬品ガイドにより情報提供及び注意喚起を行う。
追加のリスク最小化活動
該当なし

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報及び外国措置情報等の収集・評価・分析を実施し、それらの結果に基づく安全対策を検討し、実行する。				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始6ヵ月後	終了	作成済（2021年7月提出）
特定使用成績調査	300例／300例	安全性定期報告時	実施中	調査終了後（2026年12月予定）
		報告書作成時		
再発卵巣癌の維持療法に対する国内第2相試験より継続する製造販売後臨床試験（2001試験）	19例／15例	安全性定期報告時	実施中	試験終了後（2023年12月予定）
		報告書作成時		
進行・再発卵巣癌に対する国内第2相試験より継続する製造販売後臨床試験（2002試験）	20例／16例	安全性定期報告時	実施中	試験終了後（2023年12月予定）
		報告書作成時		

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
該当なし				

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文及び患者向医薬品ガイドにより情報提供及び注意喚起を行う。		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始6ヵ月後	終了