目次

略号一覧表 2
2.5 臨床に関する概括評価 2.5.1-1
2.5.1 製品開発の根拠 2.5.1-1
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 2.5.2-1
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 2.5.3-1
2.5.4 有効性の概括評価 2.5.4-1
2.5.5 安全性の概括評価 2.5.5-1
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 2.5.6-1
2.5.7 参考文献 2.5.7-1

略号一覧表

略号	英語表記	日本語表記
ADP	adenosine diphosphate	アデノシン二リン酸
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノ基転移酵素
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホススファターゼ
AME	absorption, metabolism, and excretion	吸収、代謝及び排泄
AML	acute myeloblastic leukemia	急性骨髄性白血病
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノ基転移酵素
ATM	ataxia telangiectasia mutated	－
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{∞}	area under the plasma concentration-time curve extrapolated to infinity	無限時間の血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{last}	area under the plasma concentration-time curve the last quantifiable concentration	最終定量可能時点の血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{24}	area under the plasma concentration-time curve 24 hour	24 時間の血漿中濃度－時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	－
BCS	Biopharmaceutics Classification System	－
BICR	blinded independent central review	盲検下独立中央判定
BILI	total bilirubin	総ビリルビン
BRCA	breast cancer (gene)	乳癌（遺伝子）
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
CA-125	cancer antigen-125	腫瘍抗原-125
CBR	clinical benefit rate	クリニカルベネフィット率
CFI	chemotherapy-free interval	－
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	欧州医薬品評価委員会
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	apparent oral clearance	見かけの経口クリアランス
C_{max}	maximum observed concentration	最高血漿中濃度
CR	complete response	完全奏効
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DCR	disease control rate	疾患コントロール率
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DOR	duration of response	奏効期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	－
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過値
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EORTC-QLQ	European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire	－
EORTC-QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30	－
EORTC-QLQ-OV28	European Organisation for Research and Treatment of Cancer of Life Questionnaire-Ovarian Cancer 28	－
EQ-5D-5L	European Quality of Life Scale, 5-Dimensions	－
ESMO	European Society for Medical Oncology	欧州臨床腫瘍学会
EU	European Union	欧州連合
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FE	food effect	食事の影響
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics	国際産科婦人科連合

略号	英語表記	日本語表記
FOSI	Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian Symptom Index	–
g*BRCA*	germline breast cancer gene	生殖細胞系列 *BRCA*
G-CSF	granulocyte-colony stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
GIS	genomic instability score	ゲノム不安定性スコア
HR	hazard ratio	ハザード比
HRD	homologous recombination deficiency/deficient	相同組換え修復欠損
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IC_{50}	concentration required for 50% inhibition	50%阻害濃度
IC_{90}	concentration required for 90% inhibition	90%阻害濃度
IDS	interval debulking surgery	–
IND	Investigational New Drug	–
IRC	independent review committee	独立評価委員会
ITT	intent-to-treat	–
LOH	loss of heterozygosity	–
MDS	myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MSD	Merck Sharp and Dohme	–
NACT	neoadjuvant chemotherapy	ネオアジュバント化学療法
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	–
NE	not estimated	–
OAT	organic anion transporter	–
OATP	organic anion transporting polypeptide	–
OCT	organic cation transporter	–
ORR	overall response rate	全奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PARP	poly (adenosine diphosphate [ADP]-ribose) polymerase	ポリ〔アデノシン二リン酸（ADP）-リボース〕ポリメラーゼ
PD	progressive disease (disease progression)	（疾患の）進行
PDS	primary debulking surgery	–
PDX	patient-derived xenograft	患者由来異種移植
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白質
PLD	pegylated liposomal doxorubicin	ドキソルビシン塩酸塩 PEG 化リポソーム製剤
PR	partial response	部分奏効
PRO	patient reported outcome	–
PT	preferred term	基本語
QOL	quality of life	生活の質
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	Fridericia's corrected QT interval	Fridericia 法による補正 QT 間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定基準
SAP	statistical analysis plan	統計解析計画書
s*BRCA*	somatic breast cancer gene	体細胞系 *BRCA*
SD	stable disease	安定
SmPC	summary of product characteristics	欧州の製品特性概要
SOC	system organ class	器官別大分類
StD	standard deviation	標準偏差
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life	終末相半減期
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与後に発現した有害事象
TFST	time to first subsequent treatment	–
T_{max}	time of first occurrence of C_{max}	最高血漿中濃度到達時間
UDP	uridine diphosphate	ウリジン二リン酸

略号	英語表記	日本語表記
VAS	visual analogue scale	視覚的アナログ尺度
V_d/F	apparent volume of distribution	見かけの分布容積
VEGF	vascular endothelial cell growth factor	血管内皮（細胞）増殖因子

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類

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[1]、本剤の強力な抗腫瘍活性が示された。

2.5.1.2 ニラパリブトシル酸塩水和物

本剤は経口投与可能で強力かつ高度選択的な PARP1 及び PARP2 阻害剤である。本剤は in vitro でヒト PARP1 触媒ドメインと共結晶化し、PARP1 及び PARP2 の活性を阻害させることが示されており、50%阻害濃度（IC_{50}）はそれぞれ 3.76 及び 2.15 nmol/L であった。Hela 細胞では、本剤は DNA 損傷により刺激された PARP 依存的ポリ ADP-リボシル化を阻害し、IC_{50} は 4 nmol/L、90%阻害濃度（IC_{90}）は 37 nmol/L であった。

異種移植マウスに本剤を投与したところ、*BRCA*1 変異腫瘍（MDA-MB-436）モデルで腫瘍が縮小した。この試験で使用した用量 100 mg では、単回投与後最長 24 時間まで腫瘍中での PARP の 90%阻害が認められた。また、腫瘍組織中での PARP 阻害作用は、末梢血単核細胞中での PARP 阻害作用（投与後 24 時間の PARP 活性が 50%以下）よりも大きく、持続性があった。

本剤は、27 の卵巣癌患者 PDX モデル及び腫瘍細胞株由来異種移植モデルでも検討されている。*BRCA*1 及び *BRCA*2 変異異種移植のほか、HRD 陽性の野生型 *BRCA* モデルで腫瘍縮小が観察されている。腫瘍反応を本剤投与開始時の腫瘍面積と投与終了時の腫瘍面積との変化率を基に、変化率が 1.2 超を進行、1.2～0.7 を安定、0.7 未満を部分奏効（PR）とみなした時、PR を認めたのは、全体では 27 モデルのうち 7 モデル（26%）、*BRCA* 変異陽性では 4 モデルのうち 3 モデル（75%）、Myriad Genetics 社の Myriad myChoice® HRD 検査（以下、Myriad myChoice® HRD 検査）に基づく HRD 陽性では 16 モデルのうち 7 モデル（44%）であった。

2.5.1.3 目標適応症の臨床的／病態生理学的側面

2.5.1.3.1 卵巣癌の疫学・病態

卵巣癌は主に閉経後の女性に多く発症する癌である。患者の 80%超が 50 歳以上の女性であり、診断時の年齢の中央値は 63 歳である。

卵巣癌では、骨盤内腫瘤がみられるか、腹水や腹部膨隆が認められ、由来臓器不明の悪性腫瘍の症状〔腹部膨満感、骨盤痛、腹痛、摂食困難、早期満腹感、尿路症状（尿意切迫、頻尿）〕を発現する[2]。

しかし、初期段階では症状に乏しく、早期の検出が困難である[3][4]。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[4][5]。進行卵巣癌患者の多

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が低下し無増悪生存期間（PFS）は短くなる[6][7][8]。診断時には病期が進行していることもあり、一次治療後の再発率は80%～85%とも報告されている[7][9][10]。卵巣癌の5年生存率は全ステージを通じると47%である[5]。

卵巣癌の進行期分類を表2.5.1.3-1に示した。卵巣癌では進行期が重要な予後因子とされており、III・IV期症例の予後は不良である。また、卵巣は骨盤内臓器であるために腫瘍が発生しても初期の段階では自覚症状に乏しく、卵巣癌の進行期分布をみると約40%の症例が予後不良なIII・IV期症例である[11]。したがって、進行期症例における治療成績の向上は卵巣癌治療の重要な課題とされている。

表2.5.1.3-1　卵巣癌・卵管癌・腹膜癌手術進行期分類（日産婦2014、FIGO 2014）

進行期	定義
I期	卵巣あるいは卵管内限局発育
II期	腫瘍が一側または両側の卵巣あるいは卵管に存在し、さらに骨盤内（小骨盤腔）への進展を認めるもの、あるいは原発性腹膜癌
III期	腫瘍が一側または両側の卵巣あるいは卵管に存在し、あるいは原発性腹膜癌で、細胞学的あるいは組織学的に確認された骨盤外の腹膜播種ならびに／あるいは後腹膜リンパ節転移を認めるもの
IV期	腹膜播種を除く遠隔転移

出典：卵巣がん治療ガイドライン2015[17]（一部抜粋）
FIGO：国際産科婦人科連合

米国では、卵巣癌は女性生殖器悪性腫瘍のうち最も死亡が多い癌とされており、2019年には22,530件の卵巣癌が新たに診断され、13,980例の患者が卵巣癌により死亡すると推定されている[12]。

本邦でも、卵巣癌は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り、卵巣癌の罹患数及び卵巣癌による死亡者数は増加傾向にある。

2011年から2015年の全国がん罹患モニタリング集計に基づく、卵巣癌の全国罹患数及び人口10万人当たりの年齢調整全国罹患率（いずれも推計値）を表2.5.1.3-2に示す。過去5年間の全国罹患数及び年齢調整全国罹患率は増加傾向にあり、それぞれ1万人程度及び人口10万人当たり10.5～11.9人と推計されている[13]。また、厚生労働省の患者調査では、2017年の卵巣癌の国内総患者数は25,000人と推計されている[14]。

卵巣癌の約半数はHRD陽性腫瘍とされており[15]、HRD陽性腫瘍を有する患者は全体の半数程度になると推定される。

表 2.5.1.3-2　卵巣癌の全国推計値　罹患数及び年齢調整罹患率（対人口 10 万人）

	性別	2011 年	2012 年	2013 年	2014 年	2015 年
罹患数（人）	男性	—	—	—	—	—
	女性	9,314	9,384	9,804	10,048	10,438
	男女計	9,314	9,384	9,804	10,048	10,438
年齢調整罹患率（日本人口）	男性	—	—	—	—	—
	女性	10.6	10.5	11.4	11.4	11.9
	男女計	—	—	—	—	—
年齢調整罹患率（世界人口）	男性	—	—	—	—	—
	女性	8.5	8.3	9.1	9.0	9.5
	男女計	—	—	—	—	—

出典：国立がん研究センター　がん情報サービス[13]

卵巣癌は heterogeneous な疾患群であり、組織学的には漿液性腺癌、粘液性腺癌、類内膜腺癌、明細胞癌、悪性ブレンナー腫瘍・移行上皮癌等に分類されるが、近年の臨床病理学的及び分子生物学的検討によってこれらの亜型の組織発生頻度や抗癌剤感受性が異なることが明らかになった。

漿液性腺癌は、本邦における組織型別発生頻度が 35%と最も多く[11]、high grade（高悪性度）と low grade（低悪性度）に分けられ、前者が圧倒的多数を占める。高悪性度漿液性腺の臨床病理学的特徴は、進行例が多く、抗癌剤感受性が高いという古典的な卵巣癌の臨床像に反映されている。なお、漿液性腺癌の組織型別発生頻度は欧米ではより高く、約 70%を占めるとされている[2][16]。

2.5.1.3.2 卵巣癌の治療

2.5.1.3.2.1 国内における卵巣癌の治療

国内における卵巣癌、再発卵巣癌及び腹膜癌・卵管癌の治療のフローチャートをそれぞれ図 2.5.1.3-1、図 2.5.1.3-2 及び図 2.5.1.3-3 に示した。

卵巣癌の治療体系としては、組織型の確定と surgical staging を目的として最初に手術療法が行われるが、Ia 期及び Ib 期の grade 1 を除き、原則として術後化学療法が行われる[17]。手術に際しては、病巣の完全摘出を目指した primary debulking surgery（PDS）を行うのが原則であるが、進行癌で完全摘出が不可能と予測される症例等については、ネオアジュバント化学療法（術前化学療法：NACT）施行後の interval debulking surgery（IDS）が考慮される。

卵巣癌に対する化学療法として、シスプラチンの登場により治療成績は向上したものの、III・IV 期進行癌の 5 年生存率はおよそ 20%台にとどまり、女性生殖器悪性腫瘍の中で最も予後不良とされた。その後、パクリタキセルの導入により、III・IV 期進行癌の 5 年生存率の明らかな改善が確認され、現在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（推奨グレード A：行うよう強く奨められる）[17][18]。Conventional TC 療法以外に推奨される初回化学療法のレジメンとして、いずれもプラチナ製剤を含む化学療法レジメンであるが、dose-dense TC 療法（グレード B：行うよう奨められる）、TC 療法を施行できない場合に、ドセタキセル＋カルボプラチンの DC 療法（グレード B）、シスプラチン単剤あるいはカルボプラチン単剤（グレード C1：行うことを考慮してもよいが、未だ科学的根拠が十分ではない）が挙げられている[17]。TC 療法に代わる新規化学療法レジメンの開発も行われているが、その開発は難しい状況である[19]。

卵巣癌の長期予後は依然として不良であり、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いる。

本邦では 2013 年 11 月にベバシズマブが、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の審議結果に基づく開発要請を踏まえて、他の抗悪性腫瘍剤との併用において卵巣癌に対する効能・効果を追加取得した。ベバシズマブの使用に関して、本邦では初めて保険収載された分子標的治療薬であり使用実績が少なかったことから、卵巣がん治療ガイドライン（2015 年）[17]における当初の推奨グレードは C1「行うことを考慮してもよいが、未だ科学的根拠が十分でない」とされたが、その後、エビデンス及び本邦での使用実績が蓄積してきたことから、2018 年 7 月の卵巣がん治療ガイドラインコンセンサス会議を経て、III・IV 期症例の初回化学療法には、プラチナ製剤を含む化学療法とベバシズマブの併用＋ベバシズマブの維持療法を行うことが推奨されている（グレード B）[20]。しかしながら、ベバシズマブに特徴的な重大な有害事象として消化管穿孔、血栓塞栓症、高血圧、創傷治癒遅延、出血、蛋白尿などが報告されており、使用する際には慎重な患者選択と適切な有害事象モニタリングが必要とされている。

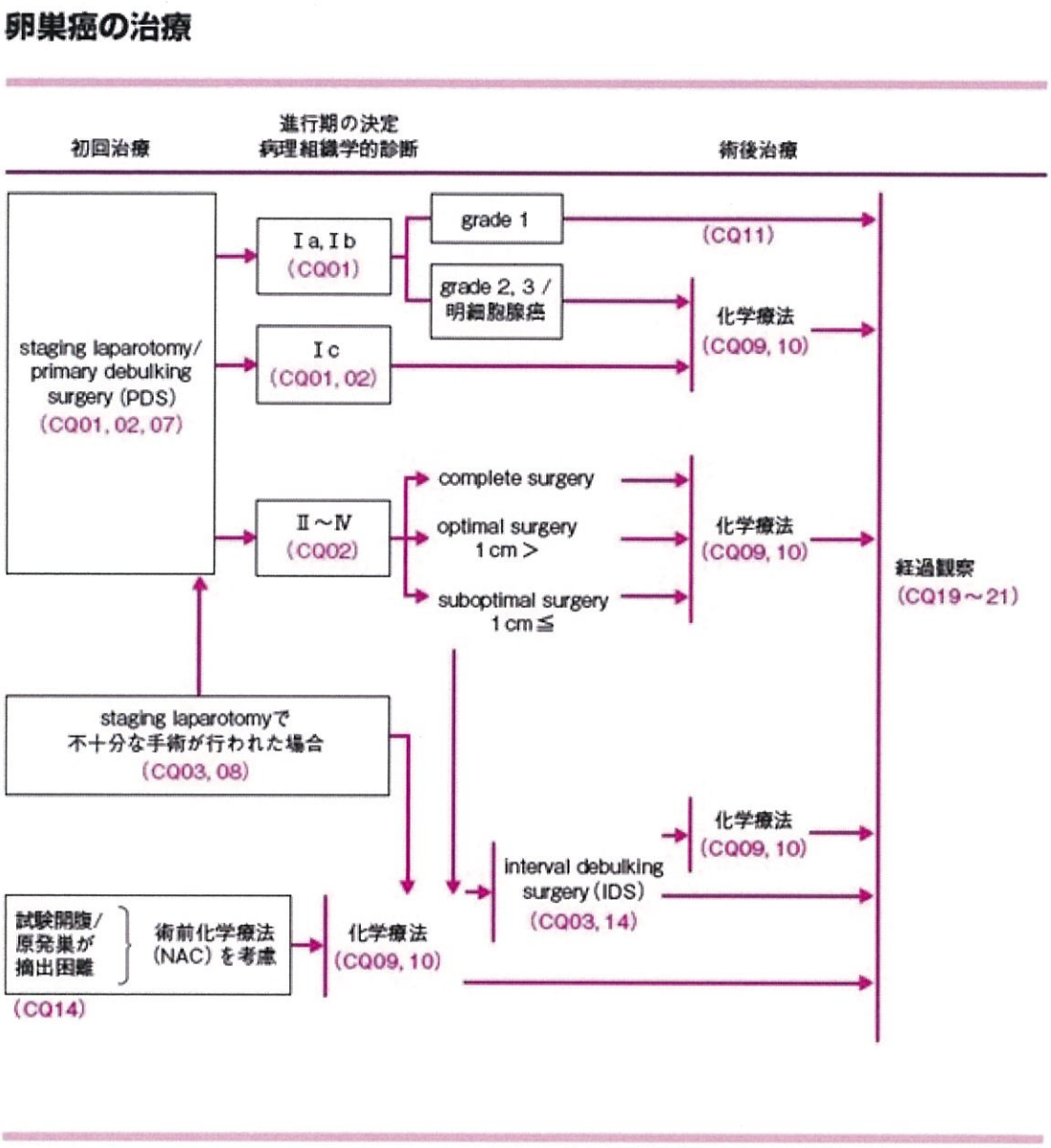
また、本剤と同じ PARP 阻害剤であるオラパリブは 2019 年 6 月に「*BRCA* 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法」を適応症とする製造販売承認事項一部変更の承認を取得した。しかし、国内ガイドラインでは、現時点で初回化学療法としての記載はない。今後、掲載が予測されるが、承認された適応症を考慮すると、後述の再発症例と同様に *BRCA* 遺伝子変異の有無により推奨グレードが異なることが推測される。

再発卵巣癌に対しては、前回化学療法終了後から再発までの期間が 6 ヵ月以上でプラチナ製剤感受性と判断される場合、プラチナ製剤を含む多剤併用療法〔TC 療法、GC 療法（カルボプラチン・ゲムシタビン）及び PLD-C 療法（カルボプラチン・ドキソルビシン塩酸塩リポソーム注射剤）〕が推奨されている。

2018 年 1 月、オラパリブが「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」の効能・効果で国内で承認、2018 年 4 月に保険収載された。

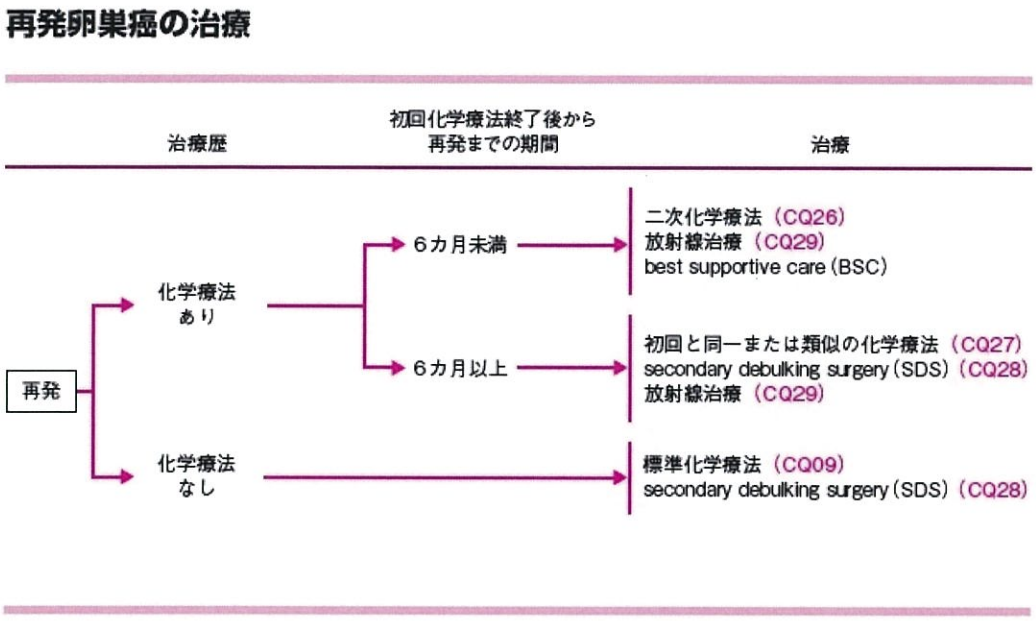
2018 年 7 月の卵巣がん治療ガイドラインコンセンサス会議において、オラパリブは *BRCA* 変異の有無別にエビデンスに基づき推奨グレードが決定された。すなわち、「*BRCA*1/2 遺伝子変異を有するプラチナ製剤感受性再発症例に対して、プラチナ製剤を含む化学療法で奏効した後にオラパリブの維持療法を行うことが奨められる（グレード B）」及び「*BRCA*1/2 遺伝子変異のない、あるいは、不明なプラチナ製剤感受性再発症例に対して、プラチナ製剤を含む化学療法で奏効した後にオラパリブの維持療法を行うことを提案する（グレード C1）」と設定されている。

なお、同ガイドライン CQ18 アップデイトでは、*BRCA* 変異を有さない卵巣癌症例において、腫瘍組織の DNA 解析で HRD が認められる場合、HRD がない場合と比較して PARP 阻害薬である本剤や rucaparib による効果がより顕著であることが報告されていることから、HRD 検査による卵巣癌の個別化治療が期待されている旨、言及されている。



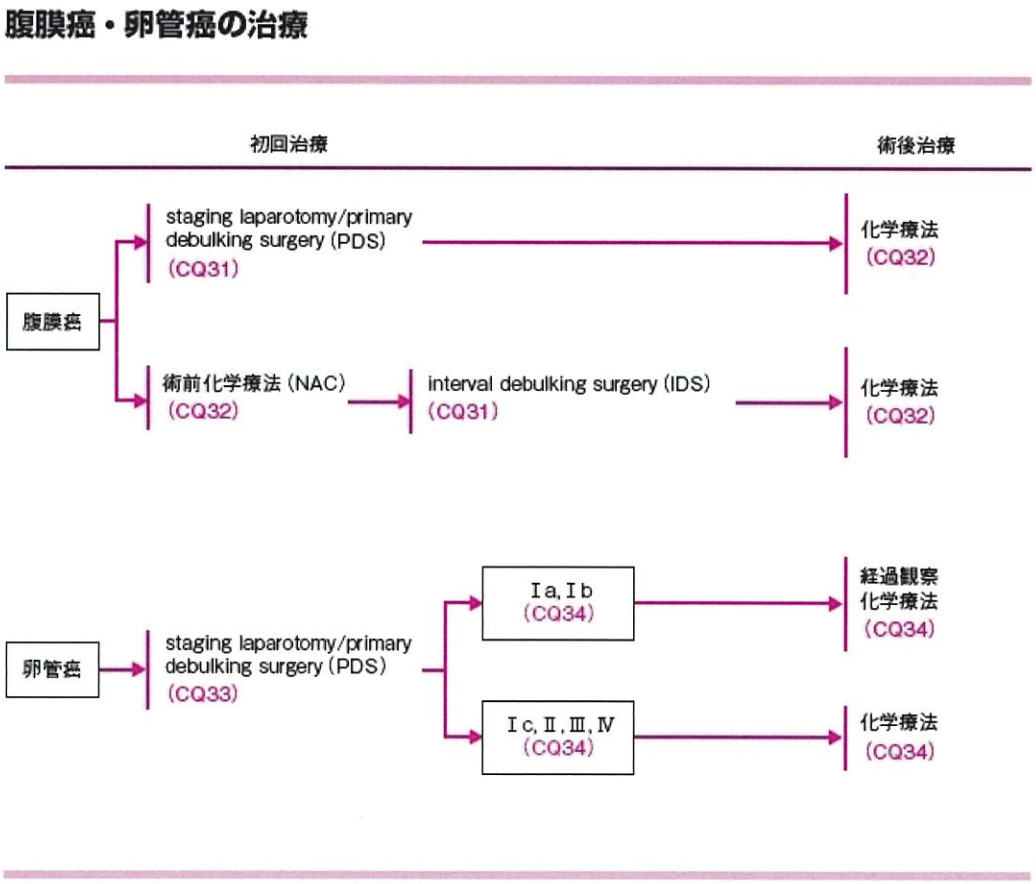
出典：卵巣がん治療ガイドライン 2015（フローチャート 1）[17]

図 2.5.1.3-1　卵巣癌の治療



出典：卵巣がん治療ガイドライン 2015（フローチャート 3）[17]

図 2.5.1.3-2　再発卵巣癌の治療



出典：卵巣がん治療ガイドライン 2015（フローチャート 4）[17]

図 2.5.1.3-3　腹膜癌・卵管癌の治療

2.5.1.3.2.2 海外における卵巣癌の治療

海外でも同様に、卵巣癌患者の多くは腫瘍の切除又は減量のために外科的手術を受ける。新たに診断された卵巣癌の一次治療には、通常、手術と化学療法が併用される[2]。PDS 後にアジュバント化学療法（術後化学療法）を行うか、NACT 後に IDS を行い、更に追加の化学療法を実施する。NACT の実施は腫瘍量の多いステージ IIIC 又は IV の卵巣癌患者に対して増加しており、米国ではこれらの患者の約半数が NACT を受ける[53][54]。

ステージが進行した卵巣癌の一次治療として標準的な薬物治療はプラチナ製剤（シスプラチン又はカルボプラチン）とタキサン製剤（パクリタキセル又はドセタキセル）である。前述のとおり、国際的標準治療としてカルボプラチンとパクリタキセルの併用療法が推奨されており、シスプラチンとパクリタキセルの併用療法と比較して、毒性プロファイルが改善し、同等の有効性を示す[21][22]。

ベバシズマブは一次治療の選択肢である。測定可能病変を有する患者ではベバシズマブを追加することもあり、6 サイクルの併用投与完了後はベバシズマブ単独で継続投与される。GOG-0218 試験及び非盲検ランダム化第 3 相試験（ICON7 試験）では、パクリタキセルとカルボプラチンの 3 週 1 回併用投与にベバシズマブを追加し、その後ベバシズマブの単独投与を継続したとき、無増悪生存期間（PFS）は改善したが、全生存期間（OS）は改善しなかった[55][56]。米国では、ベバシズマブは一次治療として積極的には選択されておらず、これはベバシズマブの投与対象とみなされる腫瘍量の多い患者において NACT の使用が増加しているためと考えられる[57]。ベバシズマブの第 3 相試験である GOG-0218 試験及び ICON7 試験には、NACT を受けた患者は含まれていなかった。

オラパリブは、*BRCA* 変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法として承認されている。オラパリブのプラセボ対照ランダム化第 3 相試験（SOLO-1 試験）では、*BRCA* 変異陽性の進行卵巣癌患者を対象に、一次治療のプラチナ製剤を含む化学療法が奏効した後にオラパリブの投与を開始したとき、PFS の改善が認められた（HR：0.30、OS は未公表）。最近、卵巣癌の一次治療としてベバシズマブとオラパリブを併用した PAOLA-1 試験の結果が発表された。この併用投与による臨床的ベネフィットは、全体集団（HR：0.59）及び HRD 陽性の部分集団（HR：0.33）では認められたが、HRD 陰性又は不明の部分集団では認められなかった（HR：0.92）[58]。

National Comprehensive Cancer Network（NCCN）を含む複数の海外ガイドラインでは、一次治療が奏効した後は経過観察を行うとされている[2]。しかし、一次治療の治療効果は高いが[21][22]、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[7][10]。進行した多くの患者が 2 年以内に再発する。

再発卵巣癌の治療の選択は、初回治療の最終投与日から再発までの期間に依存する。プラチナ製剤を含む化学療法の最終投与から 6 ヵ月以上経過してから病勢が進行した場合にプラチナ製剤感受性と定義されるが[23][24]、NCCN 及び欧州臨床腫瘍学会（ESMO）ガイドラインでは、プラチナ製剤感受性の患者集団に対する再発時の治療は、プラチナ製剤を含む化学療法が最適とされている。しかし、再発して治療を受けるごとに、治療の反応性及び PFS は低下する[6][7][8]。

3 ライン以上の治療後に進行した卵巣癌は、特にアンメットニーズが高い。予想される全生存期間の中央値は、全体で概ね 5～9 ヵ月[6][7]、生殖細胞系列 *BRCA*（*gBRCA*）変異陽性でオラパリブの治療を受けた患者で 14.4 ヵ月であった[25]。

卵巣癌の後期治療（四次治療以降）として承認されている治療選択肢の有効性は限定的であり、これらの患者集団を対象とした無作為化臨床試験はほとんど行われていない[25][26]。NCCN が推奨する化学療法はカルボプラチン、シスプラチン、パクリタキセル、ゲムシタビン、ドキシル、トポテカン及びベバシズマブなどであり、四次治療以降で予測される全奏効率（ORR）は 10%以下と推定される[8]。また、四次治療以降にプラチナ製剤を含む化学療法を使用するのは一般的ではなく、いくつかのレトロスペクティブな試験で四次治療以降にプラチナ製剤を含む化学療法を受けた患者は 10%未満であった[6][8]。後期治療でプラチナ製剤を含む化学療法を再投与することは、プラチナ製剤感受性の患者であっても、蓄積毒性、過敏症、腎機能の低下及び持続的な神経障害によって制限される[27][28][29]。

卵巣癌患者は、四次治療までにほとんどの利用可能な薬剤を使用する。その後は、これまでに投与された薬剤の再投与を受けるか、使用を支持するデータが限られている適応外の薬剤の投与を受ける。このような後期治療の対象患者には、忍容性の高い薬剤が必要とされる。特に、経口剤は有用であり、最終的に積極的な治療を中止して緩和ケアのアプローチを選択する前に、出来るだけ長く病気を安定させて症状を軽減し、より質の高い時間を過ごすために必要とされる[30][31][32]。

PARP 阻害剤であるオラパリブは、後期治療の患者集団に対して他の利用可能な治療選択肢を上回る改善を示すとされ、米国で *gBRCA* 変異陽性の患者に対する使用が承認された。治験責任医師判定に基づく ORR は 14%～46%であり、プラチナ製剤感受性の有無に大きく依存する（全体患者集団の ORR は 34%）。奏効期間（DOR）は 7.9 ヵ月である[33]。

このように有望な治療選択肢としてオラパリブが登場したものの、特に 80%～85%を占める *BRCA* 変異陰性の後期治療を受ける患者は、既存の治療を既に受け尽くしており、後期治療で利用できる治療レジメンの有効性が限られている。経口 PARP 阻害剤の使用を後期治療の患者集団に広げることは、これら患者及びその介護者にとって大きな進展であり、医師に対しても、治療を継続して緩和ケアのみの治療の開始を遅らせたいと望む患者を支援する手段を増やすことができる。

2.5.1.4 本剤の開発を支持する科学的背景

2.5.1.4.1 卵巣癌治療におけるアンメットニーズ

2.5.1.3.2 に示したとおり、卵巣癌はプラチナ製剤を含む初回化学療法によく奏効するものの、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。この初回化学療法の効果を維持療法によりできる限り維持することは患者の生命予後の改善につながると考えられる。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ニーズを満たし、生命予後を改善するためには、新しい治療法の開発が不可欠である。

また、プラチナ製剤感受性の再発卵巣癌患者に対する有効な治療選択肢は限られており、卵巣癌の再発は避けられない。再発後は根治が困難であることから、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。

これら患者の治療目標は、治療による疾患コントロールを延長し、病勢の進行を遅らせることである。しかし、既存の再発卵巣癌に対する治療の有効性は限定的であることに加え、長期間の投与は蓄積性の毒性を誘発するため、病勢の進行まで投与を継続することは困難である。ベバシズマブは、プラチナ製剤感受性の再発卵巣癌の治療として承認された治療選択肢であるが、毒性が増強する化学療法と併用しなければならない。また、オラパリブは再発卵巣癌の維持療法の選択肢として承認されているが、*BRCA*1/2 遺伝子変異のない、あるいは、不明なプラチナ製剤感受性再発症例に対しては、未だ科学的根拠が十分でないとされている[20]。このように、プラチナ製剤感受性の再発卵巣癌の有効な治療選択肢は限られており、避けられない卵巣癌の再発を遅らせる新たな薬剤が求められている。

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は初回化学療法の奏効期間を超えることは稀であり[34]、化学療法の限界も認識すべきとされている。現時点で、3 ラインを超える前治療歴を有する患者に対するプラチナ製剤の有効性に関するデータは非常に限定的であるが、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）[8]及び PFS の短縮[6]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[27][28]。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。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。

2.5.1.4.2 卵巣癌治療における PARP 及び PARP 阻害剤

本剤は、経口投与可能で強力かつ高度に選択的な PARP1 及び PARP2 阻害剤である。

DNA 修復は、健康な細胞では相同組換え、塩基除去修復及び非相同末端結合などのいくつかのメカニズムによって起こるが、一部の細胞は、*BRCA*1、*BRCA*2、ataxia telangiectasia mutated（ATM）といった遺伝子の不活性化が原因となって相同組換え能を持たない。こうした細胞では相同組換えが起こらない（すなわち、HRD 陽性である）ため、代替の DNA 修復機構に依存しなければならない。

BRCA の両対立遺伝子の完全な機能喪失や不活性化は、g*BRCA* 変異の保有者である女性で高頻度に認められる。*BRCA* の機能喪失は、相同組換え修復経路を介した二本鎖 DNA 切断の修復を妨げ、その結果として非相同末端結合など代替の DNA 修復経路を利用することとな

る。非相同末端結合などのメカニズムへの依存は卵巣細胞での変異の蓄積に著しく寄与し、最終的には卵巣腫瘍の発生を促進すると考えられる[35][36]。

PARP1 及び PARP2 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。PARP は、DNA 損傷を検出すると細胞内シグナル伝達機構を介して塩基除去修復経路を活性化させる。それに対し、PARP 阻害剤は、塩基除去修復経路による DNA 修復を阻害する。相同組換えを介した DNA 修復能を持たない細胞（*BRCA*1 変異及び *BRCA*2 変異がみられる細胞など）では、PARP 阻害により修復不能な二本鎖切断、複製フォークの崩壊及び非相同末端結合経路の使用増加がもたらされる。こうした破綻はゲノム不安定性につながり、最終的には細胞死に至る。この細胞の異常と薬剤による作用との相乗作用は合成致死と呼ばれる[37]。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癌細胞を選択的に死滅させることが期待される。また、近年、*BRCA*1/2 に変異がない癌においても、他の因子の異常によって相同組換えによる DNA 修復機構が正常に機能せず、結果として *BRCA*1/2 遺伝子変異に似た状態になることが知られており、このような癌に対しても PARP 阻害による合成致死を引き起こすことが可能であると考えられる[38]。

ex vivo 及び in vivo 非臨床試験では、PARP 阻害剤は *BRCA*1 又は *BRCA*2 のホモ接合型不活性化を伴う癌細胞において、野生型の癌細胞と比較してより強力な細胞毒性を示す。

臨床試験では、PARP 阻害剤は *BRCA* 変異の有無にかかわらず一部のがん患者に対して抗腫瘍活性を示している[39][40][41][42][43]。*BRCA* 変異は、遺伝的な乳癌及び卵巣癌の多くの患者でみられる[44][45]。*BRCA*1/2 や相同組換えによる DNA 修復機構にあるその他の遺伝子の体細胞性変異又はプロモーター高メチル化による不活化（遺伝子サイレンシング）は、散発性癌のかなりの部分でみられる[38][46]。特に、卵巣癌の g*BRCA*1/2 変異は、新たに上皮性卵巣癌と診断された患者全体の 10%～22%にみられ、散発性卵巣癌のかなりの部分に *BRCA*1 発現の大幅な減少がみられる[15][47][48][49][59][60][61]。このことから、新規卵巣癌患者の半数以上で相同組換え修復機構が欠損しており、PARP 阻害剤に感受性である可能性がある[50][51]。

2018 年 1 月、本剤と同じ PARP 阻害剤であるオラパリブが「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」の効能・効果で国内で承認された。オラパリブの国内承認における評価試験である SOLO-2 試験の対象集団は、*BRCA* 遺伝子変異陽性で、プラチナ製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、プラチナ製剤感受性かつ直近のプラチナ製剤を含む化学療法で奏効が維持されている再発高悪性度漿液性卵巣癌（卵管癌及び原発性腹膜癌を含む）又は高悪性度類内膜卵巣癌患者であった。

このように、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。

2.5.1.4.3 卵巣癌治療におけるバイオマーカー

PARP は DNA 修復に重要であるため、HRD 陽性細胞では、PARP 活性を阻害すると *BRCA*1/2、相同組換え、又は他の DNA 修復機構に関与する他の遺伝子に対する遺伝的及び後天的な変

化によって合成致死を介して細胞死を誘導しうる。高悪性度の漿液性卵巣癌患者の55%以上がHRD陽性であると推定され[62]、この集団ではプラチナ製剤を含む化学療法やHRD陽性腫瘍に関連するPARP阻害剤に対する奏効率が高まることが予測される[35]。このことから、HRDを特定し、PARP阻害剤の臨床的に意味のある反応を検出するためのバイオマーカーの特定が必要であると考えた。バイオマーカーとしてloss of heterozygosity（LOH）を使用することを検討するため、プラチナ製剤感受性の初期の（一次治療又は二次治療を受けた）再発卵巣癌患者を対象としたrucaparibのAriel 2試験ではFoundationFocus CDxBRCA LOH検査を用いて評価した。その結果、少なくとも1ラインもプラチナ製剤を含む前化学療法を受けた再発卵巣癌患者に対するrucaparib投与時のORRは、*BRCA*変異陽性患者で80%、*BRCA*変異陰性かつLOHが高い患者で29%、*BRCA*変異陰性かつLOHが低い患者で10%であった[52]。これらの結果はベネフィットが連続して得られるという概念を支持するものであり、HRDを測定することにより*BRCA*変異陽性以外の患者についても反応性を検出できることを示唆した。一方で、rucaparibは、プラチナ製剤感受性の*BRCA*変異陰性かつLOHが高い再発卵巣癌患者に対して、再発卵巣癌の早期治療として利用可能な既存の治療より優れているとは考えられなかった。

Myriad myChoice® HRD検査は、当初、卵巣癌及びトリプルネガティブ乳癌患者のプラチナ製剤感受性を予測するために開発された。この検査は、*BRCA*1/2の変異の有無と同様に、腫瘍のゲノム不安定性を3つのバイオマーカー（LOH、large-scale state transitions及びtelomeric allelic imbalance）を用いて検出するものである。プラチナ製剤に対する腫瘍の感受性とPARP阻害剤に対する腫瘍の感受性は重なり合っていることが知られており、この腫瘍HRDステータスの検査は、*BRCA*変異の有無にかかわらずPARP阻害剤の反応性を予測するのに有用である可能性が示唆された。

本剤のPR-30-5011-C（NOVA）試験では、プラセボと比較して本剤の維持療法で最大のベネフィットが得られたのはg*BRCA*変異陽性の患者（HR：0.27）であり、続いてg*BRCA*変異陰性かつHRD陽性患者（HR：0.38）及びHRD陰性患者（HR：0.58）であった。この結果は、プラチナ製剤感受性の卵巣癌患者集団において、HRD検査により本剤のベネフィットが予測できることを示唆している。また、この結果を踏まえて、本剤のPR-30-5020-C（QUADRA）試験では試験実施計画書を改訂し、プラチナ製剤感受性の*BRCA*変異陽性又はHRD陽性の再発卵巣癌患者の後期治療としての本剤のベネフィットを検討した。

PR-30-5017-C（PRIMA）試験では、スクリーニング時にMyriad myChoice® HRD検査を用いて*BRCA*突然変異及び腫瘍のHRDステータスを判定した。3つのバイオマーカー（LOH、large-scale state transitions及びtelomeric allelic imbalance）のスコアを総合してゲノム不安定性スコア（GIS）とし、腫瘍*BRCA*突然変異又はGISが42以上のいずれかを有する場合を、HRD陽性の腫瘍、GISが42未満の場合を相同組換え能を有する腫瘍（HRD陰性）、検査結果が確定的でない又は検査結果が得られない場合は相同組換え未決定（HRD不明）と分類した。このように得られたHRDステータスは、層別因子として治験薬の割り付けに用いるとともに、HRDステータス別に有効性及び安全性を評価した。

2.5.1.5 臨床開発計画

本申請の臨床データパッケージを表 2.5.1.5-1 に、臨床データパッケージに含まれる国内外の試験の臨床開発の経緯を図 2.5.1.5-1 に示した。

本剤は、当初はメルク社により開発され、20[redacted]年[redacted]月に米国規制当局に Investigational New Drug（IND）が提出された。その後、2012 年 5 月に TESARO 社が本剤の権利を取得し、20[redacted]年[redacted]月に IND が移管された。本剤は、米国（2017 年 3 月）及び欧州連合／欧州経済領域（2017 年 11 月）を含む複数の国で「プラチナ製剤を含む治療で完全奏効（CR）又は 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成人患者の維持療法」として承認された。

海外において、本剤の有効性及び安全性は、一連の第 1 相試験、進行又は再発卵巣癌を対象とした第 2 相試験〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験〕及び再発卵巣癌患者を対象とした維持療法の第 3 相試験〔PR-30-5011-C（NOVA）試験〕により評価した。

PN001 試験は、本剤の初めてヒトに投与された第 1 相反復投与試験であり、様々な癌腫に対する本剤の忍容性及び安全性を評価し、本剤単独投与の最大耐量を特定した。この他に、参考資料として本剤の絶対的バイオアベイラビリティ及び経口投与による吸収、代謝及び排泄（AME）を評価した海外第 1 相試験（PR-30-5015-C 試験）、卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌と組織学的に診断された患者を対象に本剤の心拍数で補正した QT 間隔（QTc）測定値に及ぼす影響を評価した PR-30-5011-C（NOVA）試験のサブスタディ〔PR-30-5011-C1（NOVA 試験の QTc サブスタディ）試験〕及び本剤単回投与に及ぼす食事の影響を評価した PR-30-5011-C（NOVA）試験のサブスタディ〔PR-30-5011-C2（NOVA 試験の食事の影響サブスタディ）試験〕により、卵巣癌患者に対する本剤単独投与の臨床薬理を検討した。さらに、卵巣癌患者に対する本剤と他の化学療法の併用投与を検討した海外第 1 相試験 3 試験（PN008 試験、PN011 試験及び PN014 試験）についても臨床データパッケージに含めた。これらの試験は Merck 社が実施していたが、早期に治験を中止した。

PR-30-5011-C（NOVA）試験は、直近の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二重盲検、ランダム化（2：1）、プラセボ対照試験である。本試験では g*BRCA* 変異を有する患者及び g*BRCA* 変異陰性で高悪性度漿液性腫瘍を有する患者を対象とし、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）で本剤の有効性を検証した。

PR-30-5020-C（QUADRA）試験は、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て本剤の有効性及び安全性を評価する、第 2 相、多施設共同、非盲検、単群試験である。試験実施中に得られた PR-30-5011-C（NOVA）試験結果及びその他の情報から試験計画及び解析計画を見直し、HRD 陽性のプラチナ製剤感受性卵巣癌患者に対する本剤の有効性及び安全性を検討した。

PR-30-5017-C（PRIMA）試験は、一次治療のプラチナ製剤を含む化学療法で奏効した進行卵巣癌患者を対象とした第 3 相、二重盲検、ランダム化（2：1）、プラセボ対照試験である。本試験では、新たに診断された卵巣癌患者で、癌の病期、術後残存病変の有無、手術可否及び NACT 施行の有無により疾患進行（PD）のリスクが高いと判断された患者を対象とした。患者は手術の有無にかかわらず一次治療完遂後にランダム化された。盲検下独立中央判定（BICR）により判定された PFS を主要評価項目として、本剤の有効性及び安全性を検討した。

また、PR-30-5011-C（NOVA）試験の新たな解析に基づき、ベースラインの体重及び血小板数に基づく開始用量（以下、個別化開始用量）の安全性及び有効性をプロスペクティブに評価するための計画を治験実施計画書改訂第2版（20[redacted]年11月16日作成）に組み込み、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以上の場合は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することとした。

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。

表 2.5.1.5-1　本剤の臨床データパッケージ

試験番号 相 国内／海外 評価／参考	対象 試験デザイン	主目的 安全性評価項目	用法・用量	登録被験者数	実施状況	添付資料 番号
PR-30-5015-C 第 1 相 海外 参考	18 歳以上の男女 転移性又は局所進行固形がん 2 パートの非盲検試験+パート 1 又は 2 終了後の継続投与試験	バイオアベイラビリティ 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図、身体所見及び併用薬	パート 1： Niraparib 300 mg PO 及び [^{14}C]-niraparib 100 µg IV パート 2： [^{14}C]-niraparib 300 mg PO 継続投与： niraparib 300 mg PO	パート 1：6 例 パート 2：6 例	実施中	5.3.1.1-1
PR-30-5011-C2 第 3 相（NOVA 試験の食事の影響サブスタディ） 海外 参考	18 歳以上の女性 卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌（プラチナ感受性は問わない） 非盲検試験	高脂肪食が niraparib 単回投与の薬物動態に及ぼす影響 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図、身体所見及び併用薬	Niraparib 300 mg PO 単回 継続投与：Niraparib 300 mg PO QD	17 例	完了	5.3.3.4-1
PR-30-5011-C1 第 3 相（NOVA 試験の QTc サブスタディ） 海外 参考	18 歳以上の女性 卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌（プラチナ感受性は問わない） 非盲検試験	補正 QT 間隔、抗腫瘍効果、DNA 修復不全に関連するバイオマーカーの探索 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図、身体所見及び併用薬	Niraparib 300 mg PO QD	26 例	実施中	5.3.4.2-1
PR-30-5011-C（NOVA） 第 3 相 海外 評価	18 歳以上の女性 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製剤感受性の卵巣癌 二重盲検、無作為化（2：1）、プラセボ対照試験	有効性（無増悪生存期間） 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図、身体所見及び併用薬	Niraparib 300 mg 又は プラセボ PO QD	553 例	実施中	5.3.5 卵巣癌維持療法 5.3.5.1-1

表 2.5.1.5-1　本剤の臨床データパッケージ（続き）

試験番号 相 国内／海外 評価／参考	対象 試験デザイン	主目的 安全性評価項目	用法・用量	登録被験者数	実施状況	添付資料 番号
PR-30-5017-C（PRIMA） 第 3 相 海外 評価	18 歳以上の女性 プラチナ製剤を含む一次治療が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 二重盲検、無作為化（2：1）、プラセボ対照試験	有効性（無増悪生存期間） 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、身体所見及び併用薬	固定開始用量（治験実施計画書初版～治験実施計画書改訂第 1 版）：Niraparib 300 mg 又はプラセボ 個別化開始用量（治験実施計画書改訂第 2 版～）：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 以上の場合は Niraparib 300 mg 又はプラセボ、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 Niraparib 200 mg 又はプラセボ PO QD	733 例	実施中	5.3.5 卵巣癌維持療法 5.3.5.1-2
PN001 第 1 相 海外 評価	18 歳以上の男女 進行固形がん 非盲検、非無作為化、反復投与用量漸増試験	安全性、忍容性、薬物動態、薬力学的作用及び RP2D DLT、MTD 有害事象、臨床検査値、ECOG Performance status、心電図、身体所見及びバイタルサイン	Niraparib 30～400 mg PO QD	104 例	完了	5.3.5 卵巣癌維持療法 5.3.5.2-1
Niraparib-1001 第 1 相 国内 評価	20 歳以上の日本人の男女 標準治療が無効又は標準治療がない局所進行性及び／又は転移性固形がん患者 非盲検、非無作為化、用量漸増試験	安全性及び忍容性 DLT、有害事象、 臨床検査値、ECOG performance status、心電図及びバイタルサイン	Niraparib 200 又は 300 mg PO QD	9 例	実施中	5.3.5 卵巣癌維持療法 5.3.5.2-2

表 2.5.1.5-1　本剤の臨床データパッケージ（続き）

試験番号 相 国内／海外 評価／参考	対象 試験デザイン	主目的 安全性評価項目	用法・用量	登録被験者数	実施状況	添付資料 番号
Niraparib-2001 第 2 相 国内 評価	20 歳以上の日本人女性 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 非盲検、単群試験	安全性（治験薬投与開始後 30 日以内に発現する Grade 3 又は 4 の血小板減少症の例数及び割合） 治験薬投与開始後 30 日以内に発現する Grade 3 又は 4 の血小板減少症、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、ECOG performance status、心電図	Niraparib 300 mg PO QD	19 例	実施中	5.3.5 卵巣癌維持療法 5.3.5.2-3
PN008 第 1b 相 海外 参考	18 歳以上の男女 進行性固形がん 非盲検、反復投与	安全性、忍容性、DLT、MTD 及び RP2D DLT、MTD	Niraparib 40、60、80 又は 110 mg、PO、QD 各サイクルの 4 日間投与（3 日目に投与されるカルボプラチンの 2 日前から開始）	12 例	中止	5.3.5 卵巣癌維持療法 5.3.5.4-1
PN011 第 1b 相 海外 参考	18 歳以上の男女 パート A：進行性固形がん パート B:プラチナ製剤抵抗性高悪性度漿液性卵巣癌 非盲検、反復投与	パート A：安全性及び忍容性 パート B：抗腫瘍活性 DLT、MTD 有害事象、臨床検査値、ECOG performance status、バイタルサイン及び身体所見	Niraparib 30 又は 40 mg、PO、QD、各 28 日サイクルの 1～16 日目に投与 ドキソルビシン塩酸塩 PEG 化リポソーム製剤 40 mg/m^2、IV、各 28 日サイクルの 3 日目に投与	6 例	中止	5.3.5 卵巣癌維持療法 5.3.5.4-2
PN014 第 1 相 海外 参考	18 歳以上の男女 標準治療が無効、標準治療を受けたにもかかわらず進行、又は標準治療がない進行性固形がん 非盲検、反復投与	DLT 及び MTD DLT、MTD 有害事象、臨床検査値、ECOG performance status、心電図、バイタルサイン及び身体所見	Niraparib 30、40 又は 70 mg、PO、QD、各 28 日サイクルの 1～8 日目に投与 テモゾロミド 150 mg/m^2、PO、各 28 日サイクルの 4～8 日目に投与	19 例	中止	5.3.5 卵巣癌維持療法 5.3.5.4-3

表 2.5.1.5-1　本剤の臨床データパッケージ（続き）

試験番号 相 国内／海外 評価／参考	対象 試験デザイン	主目的 安全性評価項目	用法・用量	登録被験者数	実施状況	添付資料 番号
PR-30-5020-C（QUADRA） 第 2 相 海外 評価	18 歳以上の女性 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 注：治験実施計画書改訂 1 版の前は 3 ライン以上の化学療法歴がある患者の登録を可能としていた 非盲検、単群試験	有効性（全奏効率） 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、身体所見、併用薬	Niraparib 300 mg PO QD	463 例	実施中	5.3.5 進行又は再発卵巣癌 5.3.5.2-1
Niraparib-2002 第 2 相 国内 評価	20 歳以上の日本人女性 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 非盲検、単群試験	有効性（全奏効率） 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、ECOG performance status、心電図	Niraparib 300 mg PO QD	20 例	実施中	5.3.5 進行又は再発卵巣癌 5.3.5.2-2

CR：完全奏効、DLT：用量制限毒性、HRD：相同組換え修復欠損、IV：静脈注射の、MTD：最大耐量、PO：経口投与、PR：部分奏効、RP2D：第 2 相試験推奨用量、QD：1 日 1 回、QOL：生活の質、QTc：心拍数で補正した QT 間隔

地域	主要試験	資料区分
海外	第 1 相試験 （PR-30-5015-C）	参考
海外	NOVA 試験の食事の影響サブスタディ（PR-30-5011-C2）	参考
海外	NOVA 試験の QTc サブスタディ（PR-30-5011-C1）	参考
海外	第 3 相試験 〔PR-30-5011-C（NOVA）〕	評価
海外	第 3 相試験 〔PR-30-5017-C（PRIMA）〕	評価
海外	第 1 相試験 （PN001）	評価
国内	第 1 相試験 （Niraparib-1001）	評価
国内	第 2 相試験 （Niraparib-2001）	評価
海外	第 1b 相試験 （PN008）	参考
海外	第 1b 相試験 （PN011）	参考
海外	第 1 相試験 （PN014）	参考
海外	第 2 相試験 〔PR-30-5020-C（QUADRA）〕	評価
国内	第 2 相試験 （Niraparib-2002）	評価

[redacted]

図 2.5.1.5-1　本剤の開発計画（主な国内及び海外試験の開発経緯）

2.5.1.6 開発に関する規制当局との協議

2.5.1.6.1 海外における申請及び承認状況

本剤は、プラチナ製剤を含む治療で CR 又は 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。その後、PR-30-5011-C（NOVA）試験の追加解析の結果から、被験者のベースライン時の血小板数及び体重が本剤投与後の血小板減少症関連事象の発現頻度に影響していると考えられたため、米国では本剤の初回用量（300 mg）を患者の血小板数及び体重に応じて 200 mg 又は 300 mg から選択することに変更することを申請した。しかし、この主張を支持するデータが事後解析結果であったことから、現状承認されていない。

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）試験の結果を受けて効能追加申請し、2019 年 10 月に、3 ライン以上の化学療法歴を有する 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で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。

2.5.1.6.1.1 卵巣癌維持療法

PR-30-5011-C（NOVA）試験は、米国食品医薬品局（FDA）ガイドライン「the Guideline on Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man（EMA/CHMP/205/95）」や「Methodological considerations for using PFS as primary endpoint in confirmatory trials（EMA/CHMP/27994/2008）」などの頑健な試験デザインに関する医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドラインに準拠して計画された。申請者である TESARO 社は本剤の開発中に FDA 並びに EU の欧州医薬品庁（EMA）及び欧州医薬品評価委員会（CHMP）から助言を得た。卵巣癌維持療法の申請のための本剤開発プログラムに関する、米国及び EU 規制当局と TESARO 社の間の主要な協議状況を表 2.5.1.6-1 及び表 2.5.1.6-2 に示した。

表 2.5.1.6-1 [redacted]に関する協議

タイプ	開催日	内容
[redacted] Meeting（米国 FDA）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] meeting にて、[redacted]について主に以下の点を協議した。 ・[redacted]。 ・[redacted]。 ・[redacted]。
[redacted] Advice（CHMP）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]について主に以下についてアドバイスを受けた。 ・[redacted]、[redacted]。 ・[redacted]。 ・[redacted]。 ・[redacted]。
[redacted] Advice（米国 FDA）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] [redacted]20 年 月 日 [redacted]に関するアドバイスを求め、[redacted]が推奨された。 また、[redacted]について議論した。
[redacted] Advice（米国 FDA）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	以下についてアドバイスを受けた。 ・[redacted] ・[redacted]
[redacted] Meeting（米国 FDA）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]について協議した。 ・FDA は[redacted]ことで合意した。 ・[redacted]。
[redacted] Decision（欧州）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]を確認した。
[redacted] Meeting（米国 FDA）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]に関して相談した。
[redacted] Meeting（欧州）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]相談にて、[redacted]について相談した。

[redacted]、CHMP：欧州医薬品評価委員会、EMA：欧州医薬品庁、FDA：米国食品医薬品局、[redacted]。

表 2.5.1.6-2 [redacted]に関する協議

タイプ	開催日	内容
[redacted] Advice (欧州 EMA) ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月[redacted]～[redacted]日	[redacted]について協議した。
[redacted] Meeting (米国 FDA)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]について協議した。
米国 FDA	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]が判定された。
米国 FDA	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]について交信した。
[redacted] Meeting (米国 FDA)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]について協議する電話会議を開催した。
[redacted] Meeting (米国 FDA)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]についてのフィードバックを得た[redacted]また、[redacted]について協議する電話会議を開催した。
[redacted] meeting [redacted] (欧州 EMA)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]フィードバックと助言を得た。

EMA :欧州医薬品庁、FDA :米国食品医薬品局、[redacted]

2.5.1.6.1.2 進行・再発卵巣癌

進行・再発卵巣癌の追加申請のための本剤開発プログラムに関する、米国 FDA 及び TESARO 社の間の主要な協議状況を表 2.5.1.6-3 に示した。

表 2.5.1.6-3　進行・再発卵巣癌に対する本剤開発の規制当局との協議

タイプ	開催日	内容
[redacted] Meeting（米国 FDA）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	以下について協議した。 ・[redacted] ・[redacted]
[redacted] Meeting（米国 FDA）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]、文書で協議した。 主要な合意事項： ・[redacted] ・[redacted]
[redacted] Meeting（米国 FDA）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] meeting にて、[redacted]について協議した。 主要な合意事項： ・[redacted] ・[redacted]

[redacted]、FDA：米国食品医薬品局、[redacted]

2.5.1.6.2 国内における開発に関する規制当局との協議

国内では、[redacted]、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]相談（受付番号[redacted]）を実施した。また、[redacted]、[redacted]相談（受付番号[redacted]）を実施した。当該治験相談の概要を以下に示す。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 [redacted]相談（受付番号[redacted]）

（1）相談事項 1：[redacted]について

[redacted]について相談した結果、[redacted]との回答を得た。

（2）相談事項 2：[redacted]について

[redacted]ついて相談した。

その結果、機構から、[redacted]との回答を得た。ただし、[redacted]

[redacted]との見解を得た。

また、[redacted]、当社は[redacted]、[redacted]、機構は、[redacted]との見解を示し、当社は機構の見解に合意した。

(3) 相談事項3：[redacted]について

[redacted]について、[redacted]を示した。機構は、[redacted]に関して、[redacted]旨回答した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 [redacted]相談（受付番号[redacted]）

(1) 相談事項1：[redacted]について

[redacted]について相談した結果、[redacted]旨の回答を得た。

(2) 相談事項2：[redacted]について

[redacted]において、[redacted]について相談した結果、[redacted]旨の回答を得た。

2.5.1.7 参考文献

[1] Sun K, Poon G, Wang S, Vancutsem P, Ramaswamy S, Hanke J, et al. Abstract A102: A comparative pharmacokinetic-pharmacodynamic-treatment study of PARP inhibitors demonstrates favorable properties for niraparib activity in preclinical tumor models. https://mct.aacrjournals.org/content/17/1_Supplement/A102.

[2] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN guidelines ®) Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer Version 2.2018 - March 9, 2018.

[3] Vine MF, Calingaert B, Berchuck A, Schildkraut JM. Characterization of prediagnostic symptoms among primary epithelial ovarian cancer cases and controls. Gynecol Oncol. 2003;90(1):75-82.

[4] Goff BA, Mandel LS, Melancon CH, Muntz HG. Frequency of Symptoms of Ovarian Cancer in Women Presenting to Primary Care Clinics. JAMA. 2004;291(22):2705-12.

[5] American Cancer Society. Ovarian Cancer. 2016; http://www.cancer.org/cancer/ovariancancer/index. Accessed 16 August 2016.

[6] Hoskins PJ, Le N. Identifying patients unlikely to benefit from further chemotherapy: A descriptive study of outcome at each relapse in ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2005;97(3):862-9.

[7] Hanker LC, Loibl S, Burchardi N, Pfisterer J, Meier W, Lauraine EP, et al. The impact of second to sixth line therapy on survival of relapsed ovarian cancer after primary taxane/platinum-based therapy. Ann Oncol. 2012;23(10):2605-12.

[8] Bruchim I, Jarchowsky-Dolberg O, Fishman A. Advanced (>second) line chemotherapy in the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian cancer. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013;166(1):94-8.

[9] Birrer MJ, Fujiwara K. Medical treatment for relapsed epithelial ovarian, fallopian tubal, or peritoneal cancer: Platinum-resistant disease. 2016; http://www.uptodate.com/contents/medical-treatment-for-relapsed-epithelial-ovarianfallopian-tubal-or-peritoneal-cancer-platinum-resistant-disease. Accessed 21 September 2016.

[10] Lorusso D, Mancini M, Di Rocco R, Fontanelli R, Raspagliesi F. The Role of Secondary Surgery in Recurrent Ovarian Cancer. Int J Surg Oncol. 2012;2012:613980.

[11] 日本産科婦人科学会．婦人科腫瘍委員会報告．2012 年度患者年報．日産婦誌. 2014;66(3):995-1038.

[12] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2019. CA Cancer J Clin. 2019;69(1):7-34.

[13] 国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センター．2018 年のがん統計予測．http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/short_pred.html (source: Center for Cancer Control and Information Services, National Cancer Canter, Japan http://ganjoho.jp/en/public/statistics/short_pred.html).

[14] 厚生労働省．患者調査．http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/10-20.html.

[15] Cancer Genome Atras Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. Nature 2011;474(7353):609-15.

[16] Kobel M, Kalloger SE, Huntsman DG, Santos JL, Swenerton KD, Seidman JD, et al. Differences in Tumor Type in Low-stage Versus High-stage Ovarian Carcinomas. Int J Gynecol Pathol. 2010;29(3):203-11.

[17] 日本婦人科腫瘍学会．卵巣がん治療ガイドライン 2015 年版．金原出版. https://www.jsgo.or.jp/guideline/ransou2015.html.

[18] 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.

[19] Bookman MA, Brady MF, McGuire WP, Harper PG, Alberts DS, Friedlander M, et al. Evaluation of New Platinum-Based Treatment Regimens in Advanced-Stage Ovarian Cancer: A Phase III Trial of the Gynecologic Cancer Intergroup. J Clin Oncol. 2009;27(9):1419-25.

[20] 日本婦人科腫瘍学会. 卵巣がん治療ガイドライン 2015 年版　CQ18 アップデイト. 金原出版. https://jsgo.or.jp/guideline/ransou2015_cq18.html

[21] Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Pearson DC, Burger RA, et al. 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. J Clin Oncol. 2003;21(17):3194-200.

[22] du Bois A, Lück HJ, Meier W, Adams HP, Möbus V, Costa S, et al. A Randomized Clinical Trial of Cisplatin/Paclitaxel Versus Carboplatin/Paclitaxel as First-Line Treatment of Ovarian Cancer. J National Cancer Institute 2003; 95(17):1320-30.

[23] Harries M, Gore M. Part II: chemotherapy for epithelial ovarian cancer-treatment of recurrent disease. Lancet Oncol. 2002 Sep;3(9):537-45.

[24] Markman M, Rothman R, Hakes T, Reichman B, Hoskins W, Rubin S, et al. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. J Clin Oncol. 1991;9(3):389-93.

[25] Center for Drug Evaluation and Research, Clinical Review of FDA Approval Summary, Lynparza, 2016.

[26] Marchetti C, Fagotti A, Scambia G. Fighting against the challenge of treating patients with late-line ovarian cancer: are we there yet? Lancet Oncol. 2019;20 ;603-5.

[27] Castells MC. Hypersensitivity to antineoplastic agents. Curr Pharm Des. 2008;14(27):2892-901.

[28] Fotopoulou C. Limitations to the use of carboplatin-based therapy in advanced ovarian cancer. EJC Suppl. 2014;12(2):13-6.

[29] Poveda A, Marth C. Platinum or nonplatinum in recurrent ovarian cancer: that is the question. Future Oncol. 2017;13(23s):11-6.

[30] Armstrong DK. Relapsed ovarian cancer: challenges and management strategies for a chronic disease. Oncologist. 2002;7 Suppl 5:20-8.

[31] Havrilesky LJ, Secord AA, Ehrisman JA, Berchuck A, Valea FA, Lee PS, et al. Patient preferences in advanced or recurrent ovarian cancer. Cancer. 2014;120(23):3651-59.

[32] Frey MK, Ellis AE, Koontz LM, Shyne S, Klingenberg B, Fields JC, et al. Ovarian cancer survivors' acceptance of treatment side effects evolves as goals of care change over the cancer continuum. Gynecol Oncol. 2017;146(2):386-91.

[33] Domchek SM, Aghajanian C, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, Audeh MW, Friedlander M, et al. Efficacy and safety of olaparib monotherapy in germline *BRCA*1/2 mutation carriers with

advanced ovarian cancer and three or more lines of prior therapy. Gynecol Oncol. 2016;140(2):199-203.

[34] Markman M, Markman J, Webster K, Zanotti K, Kulp B, Peterson G, et al. Duration of response to second-line, platinum-based chemotherapy for ovarian cancer: implications for patient management and clinical trial design. J Clin Oncol. 2004;22(15):3120-5.

[35] Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, Audeh MW, Friedlander M, Balmana J, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline *BRCA*1/2 mutation. J Clin Oncol. 2015;33(3):244-50.

[36] Watkins JA, Irshad S, Grigoriadis A, Tutt AN. Genomic scars as biomarkers of homologous recombination deficiency and drug response in breast and ovarian cancers. Breast Cancer Res. 2014;16(3):211.

[37] Kaelin WG, Jr. The concept of synthetic lethality in the context of anticancer therapy. Nat Rev Cancer. 2005;5(9):689-98.

[38] Turner N, Tutt A, Ashworth A. Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers. Nat Rev Cancer. 2004;4(10):814-9.

[39] Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. N Engl J Med. 2012;366(15):1382-92.

[40] Fong PC, Boss DS, Yap TA, Tutt A, Wu P, Roelvink MM, et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from *BRCA* mutation carriers. N Engl J Med. 2009;361(2):123-34.

[41] Audeh MW, Carmichael J, Penson RT, Friedlander M, Powell B, Bell-McGuinn KM, et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with *BRCA*1 or *BRCA*2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial. Lancet. 2010;376(9737):245-51.

[42] Gelmon KA, Tischkowitz M, Mackay H, Swenerton K, Robidoux A, Tonkin K, et al. Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer: a phase 2, multicentre, open-label, non-randomised study. Lancet Oncol. 2011;12(9):852-61.

[43] Kummar S, Ji J, Morgan R, Lenz HJ, Puhalla SL, Belani CP, et al. A phase I study of veliparib in combination with metronomic cyclophosphamide in adults with refractory solid tumors and lymphomas. Clin Cancer Res. 2012;18(6):1726-34.

[44] Turner NC, Ashworth A. Biomarkers of PARP inhibitor sensitivity. Breast Cancer Res Treat. 2011;127(1):283-6.

[45] Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swiftt S, Seal S, Mangion J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene *BRCA*2. Nature. 1995;378(6559):789-92.

[46] Chen JJ, Silver D, Cantor S, Livingston DM, Scully R. BRCA1, BRCA2, and Rad51 operate in a common DNA damage response pathway. Cancer Res. 1999;59(7 Suppl):1752s-6s.

[47] Risch HA, McLaughlin JR, Cole DEC, Rosen B, Bradley L, Kwan E, et al. Prevalence and Penetrance of Germline *BRCA*1 and *BRCA*2 Mutations in a Population Series of 649 Women with Ovarian Cancer. Am J Hum Genet. 2011;68:700–10.

[48] Pal T, Permuth-Wey J, Betts JA, Krischer JP, Fiorica J, Arango H, et al. *BRCA*1 and *BRCA*2 Mutations Account for a Large Proportion of Ovarian Carcinoma Cases. Cancer. 2005;104(12);2807-15.

[49] Claus EB, Schildkraut JM, Thompson WD, Risch, NJ. The Genetic Attributable Risk of Breast and Ovarian Cancer. Cancer. 1996;77(11);2318-24.

[50] Kang J, D'Andrea AD, Kozono D. A DNA repair pathway-focused score for prediction of outcomes in ovarian cancer treated with platinum-based chemotherapy. J Natl Cancer Inst. 2012;104(9):670-81.

[51] Konstantinopoulos PA, Spentzos D, Karlan BY, Taniguchi T, Fountzilas E, Francoeur N, et al. Gene expression profile of *BRCA*ness that correlates with responsiveness to chemotherapy and with outcome in patients with epithelial ovarian cancer. J Clin Oncol. 2010;28(22):3555-61.

[52] Swisher EM, Lin KK, Oza AM, Scott CL, Giordano H, Sun J, et al. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2017;18(1):75-87.

[53] Vergote I, Trope CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. N Engl J Med. 2010;363(10):943-53.

[54] Nicklin JL, McGrath S, Tripcony L, Garrett A, Land R, Tang A, et al. 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. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2017;57(6):651-8.

[55] Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2011;365(26):2473-83.

[56] Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Lauraine EP, Kristensen G, et al. A Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2011;365(26):2484-96.

[57] Tewari KS, Burger RA, Enserro D, Norquist BM, Swisher EM, Brady MF, et al. Final Overall Survival of a Randomized Trial of Bevacizumab for Primary Treatment of Ovarian Cancer. J Clin Oncol. 2019;37(26):2317-28.

[58] Ray-Coquard IL, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Sevelda P, et al. LBA2_PRPhase 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. Ann Oncol 2019;30(Supplement_5).

[59] Hennessy BT, Timms KM, Carey MS, Gutin A, Meyer LA, Flake DD, 2nd, et al. Somatic mutations in BRCA1 and BRCA2 could expand the number of patients that benefit from poly (ADP ribose) polymerase inhibitors in ovarian cancer. J Clin Oncol. 2010;28(22):3570-6.

[60] Pennington KP, Walsh T, Harrell MI, Lee MK, Pennil CC, Rendi MH, et al. Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas. Clin Cancer Res 2014;20(3):764-75.

[61] Alsop K, Fereday S, Meldrum C, deFazio A, Emmanuel C, George J, et al. 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. J Clin Oncol 2012;30(21):2654-63.

[62] Moschetta M, George A, Kaye SB, Banerjee S. BRCA somatic mutations and epigenetic BRCA modifications in serous ovarian cancer. Annals of Oncology. 2016;27(8):1449-1455.

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

開発製剤及び市販予定製剤である本剤 100 mg カプセルは、ニラパリブトシル酸塩水和物と添加剤（賦形剤及び滑沢剤）の混合物を硬ゼラチンカプセルに充てんしたものである。本剤は高膜透過性及び低溶解性化合物（BCS クラス 2）に分類された。

海外で実施した臨床試験 2 試験（PR-30-5015-C 試験及び PR-30-5011-C2-FE 試験）において、本剤を経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ及び食事（高脂肪食）の影響を評価した。

その結果、本剤を進行性固形がん患者に経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは約 72%と算出された（PR-30-5015-C 試験）。

卵巣癌患者に絶食下及び食後に本剤を単回経口投与したとき、絶食下投与に対する食後投与したときの血漿中未変化体の AUC_{last} の比の 90%信頼区間（90% CI）は、生物学的同等性の判定基準（80%～125%）の範囲内であった。一方、本剤を食後投与したときの血漿中未変化体の C_{max} は、本剤を絶食下投与したときの血漿中未変化体の C_{max} の 78.5%であり、さらに、食後投与により血漿中未変化体の T_{max} が遅延したことから、高脂肪食により本剤の吸収速度が若干低下したと考えられた（PR-30-5011-C2-FE 試験）。血漿中未変化体の AUC_{last} の 90% CI は生物学的同等性の判定基準の範囲内であったこと及び C_{max} は食事により低下したもののその程度は約 20%と限定的であったことから、食事の摂取は、本剤を経口投与したときの未変化体の曝露量に対して、臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。このことから、本剤は食事の摂取の有無にかかわらず経口投与可能と考えられた。

卵巣癌患者に絶食下及び食後に本剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_{∞} の変動係数（%CV）は 39.3%～63.4%であった（PR-30-5011-C2-FE 試験）。日本人の進行固形がん患者に本剤 200 mg 又は 300 mg を反復経口投与したときのサイクル 1 の 1 日目及び 21 日目の血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_{24} の%CV は 15.8%～52.8%であった（Niraparib-1001 試験）。同様に、外国人の進行固形がん患者に本剤 30～400 mg を反復経口投与したときの初回及び反復投与後の血漿中 C_{max} 及び AUC の %CV は概ね 75%未満であった（PN001 試験）。これらのことから、本剤を経口投与したときの未変化体の薬物動態は、中等度～高度の被験者間変動を示すと考えられた。

2.5.2.1 参考文献

該当資料なし。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

本剤を経口投与したときの薬物動態、薬力学並びに薬物動態と有効性及び安全性との相関については、海外では、進行性固形がん患者を対象に本剤を単回及び反復投与したときの薬物動態を検討した第1相試験（PN001 試験）、転移性及び局所進行性がん患者を対象に本剤を経口投与したときの吸収、代謝及び排泄（AME）を検討した臨床試験〔PR-30-5015-C 試験（パート2）〕、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第2相試験〔PR-30-5020-C 試験（QUADRA 試験）〕、プラチナ製剤感受性再発卵巣癌患者を対象とした第3相試験〔PR-30-5011-C 試験（NOVA 試験）〕、NOVA 試験においてサブスタディとして実施した QT/QTc 評価試験（PR-30-5011-C1 試験）並びに、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）を対象とした第3相試験〔PR-30-5017-C 試験（PRIMA 試験）〕において評価した。また、PN001 試験、NOVA 試験、QUADRA 試験及び PRIMA 試験で得られた成績を用いて、母集団薬物動態解析及び有効性及び安全性に関する曝露－反応解析を実施した。国内では進行性固形がん患者を対象とした第1相試験（Niraparib-1001 試験）、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とした第2相試験（Niraparib-2001 試験）及び HRD 陽性の進行・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とした第2相試験（Niraparib-2002 試験）において評価した。さらに、日本人患者における薬物動態について、PN001 試験、NOVA 試験及び QUADRA 試験成績を用いた海外臨床試験成績による母集団薬物動態解析で得られた母集団薬物動態モデルを用いたベイズ推定による評価も実施した。

2.5.3.1 薬物動態特性

2.5.3.1.1 吸収

日本人及び外国人のがん患者に本剤 30～400 mg を1日1回反復経口投与したときの血漿中未変化体の AUC 及び C_{max} は、概ね用量に比例して増加した。また、本剤 30～400 mg を1日1回反復経口投与したときの血漿中未変化体の T_{max} は、試験及び用量によらず約 2～4 時間で一定であった。日本人がん患者に本剤を経口投与したときの終末相半減期（$t_{1/2}$）は算出しなかったものの、外国人がん患者に本剤 60～400 mg を経口投与したときの血漿中未変化体の $t_{1/2}$ は、用量によらず 32.8～46.0 時間でほぼ一定であった。さらに、本剤を1日1回反復経口投与したときの血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC から算出した蓄積率は、概ね 2～3 倍であり、$t_{1/2}$ の幾何平均値から算出した蓄積係数（2.5～3.3）とほぼ一致していた。これらの結果から、本剤を経口投与したときの吸収過程及び消失過程に非線形性はみられず、本剤を経口投与したときの薬物動態は検討した用量の範囲内において、線形性を示すことが示唆された。

本剤 300 mg を経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは約 72%であった。また、本剤を経口投与したときの血漿中未変化体の AUC は、高脂肪食の摂取の影響を受けなかった。血漿中未変化体の C_{max} は高脂肪食の摂取により約 20%低下したものの、臨床的に意味のある低下ではないと考えられた。

2.5.3.1.2 分布

本剤のヒト血漿蛋白結合率は約 83%であった（in vitro 試験）。本剤を経口投与したときの V_d/F は 1220～2170 L であり、本剤は経口投与後、体内の組織に広範に分布することが示唆された。がん患者に本剤を経口投与したときの濃度データを用いて実施した母集団薬物動態解析の結果、V_d/F（各コンパートメントの見かけの分布容積の和）の母集団平均値は 1155 L であり、ノンコンパートメントモデル解析での結果と概ね一致していた。

2.5.3.1.3 代謝

本剤をがん患者に経口投与したときの本剤の主な代謝物は、アミド加水分解によるカルボン酸体（M1）及びウリジン二リン酸（UDP）-グルクロン酸転移酵素による M1 のグルクロン酸抱合体（M10）であった。一部の患者において M1 のメチル化体が検出された。In vitro 試験の結果から、本剤のアミド加水分解にはカルボキシエステラーゼが関与していることが示唆された。

2.5.3.1.4 排泄

^{14}C 標識した本剤 300 mg をがん患者に単回経口投与したとき、投与後 504 時間（21 日間）までに尿及び糞中から回収された放射能の平均値（範囲）は、それぞれ 47.5%（33.4%～60.2%）及び 38.8%（28.3%～47.0%）であり、その和は 86.2%（71.1%～91.0%）であった。投与後 504 時間までに経口投与した放射能の排泄はほぼ完了していると考えられた。また、^{14}C 標識した本剤 300 mg をがん患者に単回経口投与したとき、投与後 144 時間（6 日間）までの尿中未変化体排泄率は 10.5%であった。放射能が尿及び糞中の両方に排泄されたことから、本剤を経口投与したときの未変化体及び代謝物の消失には腎排泄及び肝／胆汁中排泄の両方が寄与していることが示唆された。

2.5.3.1.5 内因性要因の影響

2.5.3.1.5.1 人種

（1）日本人と外国人における薬物動態の比較

日本人及び外国人のがん患者に本剤を 1 日 1 回反復経口投与したときの用量で正規化した C_{max} 及び AUC_{24} は、1 日目及び最終日ともに日本人と外国人患者で同程度であった。さらに、本剤を 1 日 1 回反復経口投与したときの 1 日目及び最終日の血漿中未変化体の T_{max} の中央値は、日本人及び外国人患者でいずれも 2～4 時間であった。

日本人がん患者に本剤を 1 日 1 回反復経口投与したときの薬物濃度データについて、外国人がん患者に本剤を 1 日 1 回反復経口投与したときの薬物濃度データで構築した母集団薬物動態モデルを用いて、ベイズ推定により日本人がん患者における AUC_{24} を推定した。日本人及び外国人のがん患者に本剤を 1 日 1 回投与したときの定常状態時の AUC_{24} の推定値の中央値は、外国人と比較して日本人がん患者の方がわずかに高値を示したものの、日本人がん患者における定常状態時の AUC_{24} の個別値は、外国人がん患者における定常状態時の AUC_{24} の範囲内であった。

以上のことから、本剤を 1 日 1 回反復経口投与したときの薬物動態は日本人と外国人のがん患者で大きな差異はないと考えられた。

（2）その他の人種差

外国人がん患者を対象とした臨床試験におけるデータを用いた母集団薬物動態解析の結果、人種はいずれの薬物動態パラメータに対しても、統計学的に有意な共変量ではなかった。また、母集団薬物動態解析において推定された見かけの経口クリアランス（CL/F）の変量効果（η）には、人種間で差はみられなかった。これらのことから、本剤を反復経口投与したときの本剤の薬物動態に人種差が生じる可能性は低いと考えられた。

2.5.3.1.5.2 肝機能障害

肝機能障害患者を対象とした本剤の臨床薬理試験は実施していない。しかしながら、母集団薬物動態解析の結果から、肝機能の指標であるアスパラギン酸アミノ基転移酵素（AST）、アラニンアミノ基転移酵素（ALT）、アルカリホスファターゼ（ALP）及び総ビリルビン（BILI）は統計学的に有意な共変量ではなかった。また、母集団薬物動態解析において、これらの肝機能の指標と CL/F の変量効果（η）の推定値との間で明確な相関はみられなかった。アルブミンは、統計学的に有意な共変量であったが、大部分の患者において血漿中未変化体の定常状態時の AUC の推定値に差はみられなかった。これらのことから、軽度（Child-Pugh A）及び中等度（Child-Pugh B）肝機能障害が本剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性は小さいと考えられた。

2.5.3.1.5.3 腎機能障害

腎機能障害患者を対象とした本剤の臨床薬理試験は実施していない。しかしながら、母集団薬物動態解析の結果、クレアチニンクリアランスは、本剤の薬物動態パラメータに対する統計学的に有意な共変量ではなかった。また、母集団薬物動態解析において、クレアチニンクリアランスと CL/F の変量効果（η）の推定値との間で明確な相関はみられなかった。さらに、本剤 300 mg をがん患者に経口投与したとき、投与後 144 時間までの尿中未変化体排泄率は 10.5%と比較的低値であった。これらのことから、軽度〔推算糸球体濾過値（eGFR）：60～89 mL/min/1.73 m^2〕及び中等度（eGFR：30～59 mL/min/1.73 m^2）腎機能障害が本剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性は小さいと考えられた。

2.5.3.1.5.4 その他の内因性要因

外国人がん患者を対象とした臨床試験におけるデータを用いた母集団薬物動態解析の結果、体重及び年齢は統計学的に有意な共変量であった。しかしながら、母集団薬物動態解析のデータセットに含まれていた患者のうち、体重及び年齢が最小及び最大であった患者と中央値の患者における血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC の差は比較的小さかった。したがって、体重及び年齢は、本剤の薬物動態に対して臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性は小さいと考えられた。

2.5.3.1.6 外因性要因の影響

2.5.3.1.6.1 CYP 及び薬物トランスポーターにおける相互作用

本剤を経口投与したとき、本剤は主としてカルボキシエステラーゼ及び UDP-グルクロン酸転移酵素により代謝され、チトクローム P450（CYP）の関与の可能性は小さいと考えられ

た。本剤は主要なCYP分子種に対して阻害作用を示さず、CYP3A4に対する誘導作用も示さなかった。また、本剤は、organic anion transporting polypeptide（OATP）1B1、OATP1B3、organic cation transporter（OCT）1、organic anion transporter（OAT）1、OAT3、OCT2又は胆汁酸塩排出ポンプ(BSEP)の基質ではなかった。さらに、本剤は、検討した濃度範囲において、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2又はBSEPに対して阻害作用を示さなかった。したがって、本剤がこれらのCYP分子種及び薬物トランスポーターにおいて、薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

一方、本剤はP-糖蛋白質（P-gp）及びbreast cancer resistance protein（BCRP）の基質であった。しかしながら、本剤は高膜透過性化合物であることから、P-gp等の排出トランスポーターにおける薬物相互作用が生じる可能性は小さいと考えられた。なお、本剤はPARP阻害剤であるが、PARP阻害剤はP-gpの基質であることが多いことが報告されている[1][2]。また、本剤はCYP1A2に対して弱い誘導作用及びBCRPに対して中程度の阻害作用を示した。しかしながら、CYP1A2の最大誘導能はオメプラゾールの約26%であることから、臨床的に意味のある薬物相互作用が生じる可能性は小さいと考えられた。

2.5.3.1.6.2 その他の外因性要因

本剤をがん患者に食後に単回経口投与したときの血漿中未変化体のAUCは、絶食下で経口投与したときのAUCと同程度であった。一方、血漿中未変化体のC_{max}は、絶食下投与と比較して食後投与の方が約20%低値を示した。また、外国人がん患者を対象とした臨床試験におけるデータを用いた母集団薬物動態解析の結果、食事の摂取により薬物の放出時間が約16.1倍に延長した。しかしながら、これらの差の影響の程度は小さいことから、食事が本剤の薬物動態に対して臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性は小さいと考えられた。

2.5.3.2 薬力学特性

2.5.3.2.1 QT/QTc評価

がん患者に本剤300 mgを経口投与したときのFridericia法による補正QT間隔（QTcF）のベースラインからの変化量は、測定したいずれの時点においても、臨床的に意味のある変化はみられなかった。また、がん患者に本剤300 mgを経口投与したとき、QTcFの変化量が30 msec以上又はQTcFが480 msec超の患者はいなかった。さらに、血漿中未変化体濃度とQTcFのベースラインからの変化量との相関について、線形混合効果モデルを用いて解析した結果、血漿中未変化体濃度とQTcFのベースラインからの変化量との間に統計学的に有意な相関はみられなかった。

これまでに実施された臨床試験において、本剤を経口投与したとき、本剤の投与が原因と考えられる他の心電図パラメータの臨床的に重要な変化や心電図の異常所見はみられていない。

以上のことから、本剤を推奨用量（300 mg）で経口投与したとき、本剤によるQT間隔の延長の可能性は小さいと考えられた。

2.5.3.3 曝露量と安全性との相関

NOVA 試験では、全 Grade 及び Grade 3 以上の血小板減少、貧血、好中球減少、悪心及び不眠（不眠は全 Grade のみ）が、QUADRA 試験では、全 Grade 及び Grade 3 以上の貧血並びに血小板減少、全 Grade の悪心及び疲労が、PRIMA 試験では、全 Grade 及び Grade 3 以上の血小板減少、貧血、好中球減少及び疲労、Grade 3 未満の高血圧が本剤の曝露量と統計学的に強い相関がみられた。また、Grade 3 以上の血小板減少の可能性に対してロジスティック回帰モデルを用いて検討した結果、血漿中未変化体の C_{max} 並びにベースライン時の体重及び血小板数が統計学的に有意な共変量として選択された。シミュレーションの結果、Grade 3 以上の血小板減少の可能性は、体重 77 kg 以上及び血小板数 150×10^9/L 以上のグループと比較して体重 77 kg 未満又は血小板数 150×10^9/L 未満のグループで高値を示した。いずれのグループも本剤の用量の減量により Grade 3 以上の血小板減少の可能性は低下した。

2.5.3.4 曝露量と有効性との相関

本剤の曝露量と有効性（PFS、ORR 及び DOR）との間に明確な相関はみられなかった。プラセボを反復経口投与した患者と比較して本剤を反復経口投与した患者の方が良好な有効性を示し、開始用量の違い及び HRD ステータス（陽性又は陰性）の違いがみられないことから、本剤は、臨床試験を実施した用量では、曝露量や対象患者によらず効果を示すことが示唆された。

2.5.3.5 参考文献

[1] Durmus S, Sparidans RW, van Esch A, Wagenaar E, Beijnen JH, Schinkel AH. 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). Pharm Res. 2015; 32: 37-46.

[2] Dufour R, Daumar P, Mounetou E, Aubel C, Kwiatkowski F, Abrial C, Vatoux C, Penault-Llorca F, Bamdad M. BCRP and P-gp relay overexpression in triple negative basal-like breast cancer cell line: a prospective role in resistance to Olaparib. Sci Rep. 2015; 5: 1-9.

2.5.4 有効性の概括評価

ニラパリブトシル酸塩水和物（MK-4827。以下、本剤）の有効性評価を行った国内外の臨床試験の概略を表 2.5.4.1-1 に示した。

本剤の卵巣癌患者に対する維持療法としての有効性は、海外第 3 相試験の PR-30-5011-C（NOVA）試験及び PR-30-5017-C（PRIMA）試験並びに国内第 2 相試験（以下、Niraparib-2001 試験）の結果に基づき評価した。PR-30-5011-C（NOVA）試験は、再発卵巣癌における維持療法として、少なくとも 2 ライン以上のプラチナ製剤による治療を受け、直近に受けたプラチナ製剤を含む化学療法が奏効した〔完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）〕、プラチナ製剤感受性の再発性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌患者を対象とした二重盲検、ランダム化（2：1）、プラセボ対照、多施設、国際共同試験である。本試験で定義した 3 つの被験者集団〔生殖細胞系列 breast cancer gene（g*BRCA*）変異陽性コホート、g*BRCA* 変異陰性かつ相同組換え修復欠損（HRD）陽性グループ及び g*BRCA* 変異陰性コホート〕において、本剤の投与によって統計学的に有意で臨床的な意義のある無増悪生存期間（PFS）の延長が示された。PR-30-5017-C（PRIMA）試験は、プラチナ製剤を含む一次治療が奏効した卵巣癌における維持療法として、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二重盲検、ランダム化（2：1）、プラセボ対照、多施設、国際共同試験である。臨床的及び分子的バイオマーカーで定義される集団において *BRCA* 変異ステータスにかかわらず連続した臨床的ベネフィットが実証され、HRD 陽性の集団（HRDpos population）において最も臨床的ベネフィットが認められた。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 mg 又は 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。

また、進行又は再発卵巣癌に対する本剤の有効性は、海外第 2 相試験〔以下、PR-30-5020-C（QUADRA）試験〕及び国内第 2 相試験（以下、Niraparib-2002 試験）の結果に基づき評価した。PR-30-5020-C（QUADRA）試験では、3 又は 4 ラインの前治療歴があり、HRD 陽性かつプラチナ製剤感受性腫瘍を有し、ポリ（アデノシン二リン酸[ADP]-リボース）ポリメラーゼ（PARP）阻害剤による治療歴がない被験者（primary analysis population）における奏効率（ORR）は、前治療歴の多い被験者において既承認の化学療法で予想される ORR と比べて高く、本剤の 3 ライン以降の治療薬としての有効性が証明された。また、この結果を踏まえ、事後に規定された biomarker-defined population（HRD 陽性かつプラチナ製剤感受性腫瘍を有する被験者、又はプラチナ製剤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）においても既治療より高く、かつ primary analysis population と同等と考えられる ORR がみられた。本剤の有効性を日本人において評価した Niraparib-2002 試験では、主要評価項目である ORR は PR-30-5020-C（QUADRA）試験の結果と同等であり、海外の被験者で得られた本剤のベネフィットを日本の被験者にも外挿できることを裏付けるものであった。

表 2.5.4.1-1　有効性評価に用いた臨床試験の一覧

試験番号 相 施設数 実施地域／ 資料区分	試験デザイン 対象 対象疾患	主な有効性 評価項目	用法・用量	登録被験 者数 実施状況	添付資料番号
PR-30-5011-C （NOVA） 第 3 相 128 施設 海外／評価	二重盲検、ランダム化（2：1）、プラセボ対照試験 18 歳以上の女性 少なくとも 2 ライン以上のプラチナ製剤による治療を受け、直近に受けたプラチナ製剤を含む化学療法が奏効した（CR 又は PR）、プラチナ製剤感受性の再発性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌	PFS	Niraparib 300 mg 又はプラセボ PO QD	553 例 実施中	5.3.5 卵巣癌維持療法 5.3.5.1-1
PR-30-5017-C （PRIMA） 第 3 相 220 施設 海外／評価	二重盲検、ランダム化（2：1）、プラセボ対照試験 18 歳以上の女性 プラチナ製剤を含む一次治療が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	PFS	固定開始用量（治験実施計画書初版～治験実施計画書改訂第 1 版）： Niraparib 300 mg 個別化開始用量（治験実施計画書改訂第 2 版～）： 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 以上の場合は Niraparib 300 mg 又はプラセボ、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 Niraparib 200 mg 又はプラセボ PO QD	733 例 実施中	5.3.5 卵巣癌維持療法 5.3.5.1-2
PR-30-5020-C （QUADRA） 第 2 相 59 施設 海外／評価	非盲検、単群試験 18 歳以上の女性 3 ライン又は 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 注：治験実施計画書改訂 1 版の前は 3 ライン以上の化学療法歴がある患者の登録を可能としていた	ORR	Niraparib 300 mg PO QD	463 例 実施中	5.3.5 進行又は再発卵巣癌 5.3.5.2-1

表 2.5.4.1-1　有効性評価に用いた臨床試験の一覧（続き）

試験番号 相 施設数 実施地域／ 資料区分	試験デザイン 対象 対象疾患	主な有効性 評価項目	用法・用量	登録被験 者数 実施状況	添付資料番号
Niraparib-2002 第 2 相 17 施設 国内／評価	非盲検、単群試験 20 歳以上の日本人女性 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	ORR	Niraparib 300 mg PO QD	20 例 実施中	5.3.5 進行又は再発卵巣癌 5.3.5.2-2
Niraparib-2001 第 2 相 15 施設 国内／評価	非盲検、単群試験 20 歳以上の日本人女性 少なくとも 2 ライン以上のプラチナ製剤による治療を受け、直近に受けたプラチナ製剤を含む化学療法が奏効した（CR 又は PR）、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	副次評価項目として PFS ORR OS	Niraparib 300 mg PO QD	19 例 実施中	5.3.5 卵巣癌維持療法 5.3.5.2-3

CR：完全奏効、HRD：相同組換え修復欠損、ORR：全奏効率、OS：全生存期間、PFS：無増悪生存期間、PO：経口投与、PR：部分奏効、QD：1 日 1 回

2.5.4.1 主要な試験の概要

2.5.4.1.1 PR-30-5011-C（NOVA）試験

PR-30-5011-C（NOVA）試験は、再発卵巣癌における維持療法として、少なくとも 2 ライン以上のプラチナ製剤による治療を受け、直近に受けたプラチナ製剤を含む化学療法が奏効した（CR 又は PR）、プラチナ製剤感受性の再発卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌患者を対象とした二重盲検、ランダム化（2：1）、プラセボ対照、多施設、国際共同試験である。

本試験は、g*BRCA* 変異を有する被験者のコホート（g*BRCA* 変異陽性コホート）及び、高悪性度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が g*BRCA* 変異を有さない被験者のコホート（g*BRCA* 変異陰性コホート）の 2 コホートにおいて、本剤による維持療法を評価するために計画された。被験者は、あらかじめ中央検査機関で実施された Integrated *BRAC*Analysis®検査の結果に基づき、コホートに割付けられた。

それぞれのコホートにおいて、被験者を本剤投与群及びプラセボ投与群に 2:1 でランダム化した。本試験では、治療効果に影響を与える可能性のあるベースラインの特性や予後因子などの潜在的不均衡を軽減するためにランダム化時に層別割付を用いた。

層別因子は、最後から 2 番目のプラチナ製剤レジメンによる治療後の疾患進行（PD）までの期間（6 ヵ月から 12 ヵ月未満、及び 12 ヵ月以上）、直近のプラチナ製剤による治療期間の最良総合効果、最後から 2 番目又は直近のプラチナ製剤とのベバシズマブの併用の有無、の 3 因子とした。

組織学的に卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌と診断された 18 歳以上の女性患者で、プラチナ製剤を含む化学療法を 2 ライン以上完了し、登録前の直近の治療がプラチナ製剤を含む治療であり、直近の治療で治験責任医師による奏効評価が CR 又は PR で、2 cm を超える測定可能病変を有しない、直近のプラチナレジメン後の腫瘍抗原-125（CA-125）値が正常である（あるいは直近の治療期間中に 90%を超える低下がある）被験者を対象とした。

データベースロック前に、被験者の腫瘍を米国 Myriad Genetics 社の Myriad myChoice®HRD 検査（以下、Myriad myChoice®HRD 検査）で検査し、HRD 陽性腫瘍かどうかを判断した。体細胞系 *BRCA*（s*BRCA*）変異腫瘍もこの検査で同定された。

本試験の主要目的は、プラセボ投与と比較し本剤投与による PFS 延長を指標とした有効性を評価することであった。主要評価項目である PFS は、2 つのコホートそれぞれにおいて、画像診断及び臨床データに基づく独立評価委員会（IRC）により評価された。

g*BRCA* 変異陰性コホート内で、階層的な検定手順を適用し、PFS を評価した。Myriad myChoice®HRD 検査で HRD 陽性腫瘍を有する被験者において、統計学的に有意な差が認められるかどうかを評価し、統計学的に有意な結果が得られた場合、g*BRCA* 変異陰性コホート全体を同じ方法で評価した。

2.5.4.1.2 PR-30-5017-C（PRIMA）試験

PR-30-5017-C（PRIMA）試験は、現在実施中の二重盲検、ランダム化（2：1）、プラセボ対照の第 3 相試験である。本試験では、プラチナ製剤による一次治療を完了し、治験責任医師評価で奏効が得られた（CR 又は PR）、ステージ III 又は IV の卵巣癌患者（卵管癌又は原発性腹膜癌を含む）を組み入れた。

組織学的に高悪性度漿液性又は類内膜性が優位を占めるステージ III 又は IV の卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌と診断された 18 歳以上の女性患者で、プラチナ製剤を含む一次化学療法が奏効した患者を対象とした。被験者は、primary debulking surgery（PDS）を受けるか、ネオアジュバント化学療法（NACT）に続き interval debulking surgery（IDS）を実施することが可能であった。また、少なくとも 6 サイクル以上 9 サイクル以下の一次療法あるいは NACT 又はプラチナ製剤を含むアジュバント治療（IDS 施行後にプラチナ製剤による治療を少なくとも 2 サイクル受けることを含む）で治験責任医師評価により CR 又は PR が得られた被験者とした。

本試験の主要目的は、PFS を主要評価項目とし、プラセボと比較した際の本剤の維持療法としての有効性を評価することであった。NACT 施行の有無（あり又はなし）、プラチナ製剤治療への最良総合効果（CR 又は PR）及び HRD ステータス（陽性又は陰性／不明）によりランダム層別化した。

OS は主要副次評価項目であった。その他の有効性評価項目は、Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian Symptom Index（FOSI）、European Quality of Life Scale, 5-Dimensions（EQ-5D-5L）及び European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire（EORTC-QLQ）を含むベースラインからの patient reported outcomes（PRO）の変化、time to first subsequent therapy（TFST）、治験薬投与後の次治療の結果、progression free survival 2（PFS2）、CA-125 の増悪までの期間、安全性及び忍容性も評価した。

2.5.4.1.3 PR-30-5020-C（QUADRA）試験

PR-30-5020-C（QUADRA）試験は、後期治療の再発卵巣癌患者を対象として本剤の有効性及び安全性を評価する第2相、多施設共同、非盲検、単群試験である。

高悪性度（Grade 2又は3）の漿液性上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌と組織学的に診断された18歳以上の女性患者を適格とした。被験者は、3ライン以上の化学療法歴があり、固形がんの治療効果判定基準（RECIST）（第1.1版）において規定された測定可能病変を有するものとした。また、Myriad myChoice®HRD検査及び血液による g*BRCA*検査を実施した。

本試験の主要評価項目は、3又は4ラインの抗癌治療を受け、HRD陽性かつプラチナ製剤感受性腫瘍を有し、PARP阻害剤による治療歴のない被験者における、RECIST（第1.1版）で規定する治験責任医師評価による ORR である。その他の事前に規定した評価項目は、奏効期間（DOR）、疾患コントロール率（DCR）、PFS、TFST、全生存期間（OS）であった。申請する適応症を裏付けるものとして biomarker-defined population における主要評価項目及び副次評価項目について事後解析を実施した。

2.5.4.2 主な試験デザインの特徴の検討

2.5.4.2.1 PR-30-5011-C（NOVA）試験

2.5.4.2.1.1 PFS を主要評価項目と設定した根拠

OS を主要評価項目とすることは困難になってきている。その理由として、生存期間を正しく評価するのに長期間を必要とするため、試験期間終了後の治療による交絡効果、同一又は同等の薬剤へのクロスオーバー、同じ作用機序を持つ他の薬剤の臨床試験への登録、癌以外への罹患又は死亡などの競合するリスクが評価に影響する[1]。これらの課題は、PARP阻害剤の試験への参加を積極的に求める g*BRCA*変異を有する患者集団など、対象集団が小さい場合に増大される。また、生存期間が長ければ大きなコホートで長期にわたる経過観察が必要となる。*BRCA*変異腫瘍に関連した卵巣癌では長い生存期間が認められるため[2][3]、大きなコホートが必要となり、観察期間が長くなる。

このような背景から、米国食品医薬品局（FDA）、American Society of Clinical Oncology及び American Association for Cancer Research workshop において、卵巣癌の評価項目について議論され、出席者らは、特に盲検下で OS も評価する試験では PFS を維持療法の評価項目にすることが可能であると判断した[4]。さらに、欧州医薬品庁（EMA）（EMA/CHMP/205/95; EMA/CHMP/27994/2008）及び FDA のガイドライン[5]では、抗癌治療の評価において臨床上のベネフィットとなる十分な証拠があれば PFS を主要評価項目として評価できるとした。

以上のことから、本試験では PFS を主要評価項目として設定した。

2.5.4.2.1.2 プラセボ対照を設定した根拠

PR-30-5011-C（NOVA）試験開始時、プラチナ製剤感受性の再発卵巣癌患者に対して EMA及び FDA の両方により承認された維持療法の薬剤は存在しておらず、北米及び欧州で実施された本試験ではプラセボを対照とした。その理由として、ベバシズマブを化学療法との併用後に維持療法として単独継続投与することは本試験の対照群として適切ではないこと、オラパリブが EMA により承認されたのは PR-30-5011-C（NOVA）試験の登録完了の間近であったことが挙げられる（2.7.3 卵巣癌維持療法　2.7.3.1.1.1 (5) 2））。重要な点を以下に示した。

・ベバシズマブは、ベバシズマブ又は他の血管内皮増殖因子（VEGF）阻害剤あるいは VEGF 受容体を標的とする薬剤による前治療を受けていないプラチナ製剤感受性卵巣癌で初回再発後の患者の治療として欧州連合（EU）で承認された。この適応症に対する承認であるものの、ベバシズマブはプラチナ製剤による治療の前にランダム化を必要とするため、PR-30-5011-C（NOVA）試験の対照群には不適切と考えられた。PR-30-5011-C（NOVA）試験の目的は、直近のプラチナ製剤による治療で奏効した患者の維持療法としての本剤を評価することであったため、プラチナ製剤による化学療法前のランダム化は実施不可能である。

・オラパリブは、PR-30-5011-C（NOVA）試験開始後に、生殖細胞系列又は *BRCA* 変異腫瘍を有する患者に対する適応で EMA により承認が得られたため、EU でオラパリブを対照群とすることは適切ではないと考えられた。オラパリブは *BRCA* 変異陰性コホートでは効果を示す十分な根拠がなく、また、米国では維持療法として承認されていなかったため、オラパリブを対照としたグローバル試験を実施することは不可能であった。

さらに、抗癌治療を施さない患者の観察は米国及び EU では標準治療として認められているため、本試験においてプラセボを本剤の維持療法の比較対照とすることは適切と考えられた。

これらのことから、維持療法における標準治療としてプラセボを比較対照として設定した。

2.5.4.2.2 PR-30-5017-C（PRIMA）試験

2.5.4.2.2.1 PFS を主要評価項目と設定した根拠

本試験の主要評価項目は、PFS であり、ランダム化時から盲検下独立中央判定（BICR）による評価で PD 又は PD 以外の要因による死亡のいずれか早い時点までの期間、と定義した。これらの有効性評価項目は、EMA 及び FDA のガイドラインで推奨されるとおりである[4][5][6]。

2.5.4.2.2.2 プラセボ対照を設定した根拠

本試験開始時（治験実施計画書初版：20[redacted] 年 10 月 26 日作成）、試験に参加した全ての地域では一次治療後のベバシズマブによる維持療法は承認されていなかった。したがって、維持療法の標準的設定であるプラセボを対照とすることが適切と考えられた。本試験においてプラセボを対照とすることにより、プラチナ製剤を含む化学療法で既に奏効している患者において、本剤の有効性が改善されるという仮説を客観的に検証することが可能であった。なお、ベバシズマブと化学療法を併用している被験者が本試験に参加する場合は、その併用を中断することとした。

2.5.4.2.2.3 用量の選択を設定した根拠

本剤は米国において、PR-30-5011-C（NOVA）試験の結果に基づき、再発上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌患者でプラチナ製剤を含む化学療法で CR 又は PR が得られた患者に対する単剤の維持療法として、全ての患者に対して開始用量 300 mg（固定開始用量）で承認された。一方、EMA は、欧州の製品特性概要（SmPC）において、一部の低体重（<58 kg）

の被験者に対して 200 mg の開始用量を許容している。また、韓国及びスイスでは、患者のベースラインの体重又は血小板数により開始用量を 200 mg 又は 300 mg（個別化開始用量）とすることで承認された。

本試験開始時、全ての被験者は、本剤の固定開始用量である 300 mg の投与を受けた。20[redacted]年 11 月 26 日、PR-30-5011-C（NOVA）試験における血小板減少症の発現を低減させる至適開始用量を検討したレトロスペクティブ解析に基づき、本試験の試験実施計画書を改訂し、被験者のベースラインの体重又は血小板数による個別化開始用量を導入した。試験デザインの変更により、固定開始用量又は個別化開始用量における有効性及び安全性をプロスペクティブに評価した。

2.5.4.2.3 PR-30-5020-C（QUADRA）試験

2.5.4.2.3.1 対象集団の選択

（1）事前に規定した primary analysis population

本試験の治験実施計画書初版は、オラパリブが *BRCA* 変異陽性かつ 3 ライン以上の治療歴を有する卵巣癌患者に対しての使用が承認される以前の 2014 年に承認された。本試験の当初の目的は、再発性高悪性度漿液性卵巣癌で少なくとも 3 ライン以上の治療歴を有する患者全てを対象とし、PARP 阻害剤の活性を評価することであった。PR-30-5011-C（NOVA）試験の結果より、本剤の投与により、プラチナ製剤感受性の被験者の中でも、*BRCA* 変異陽性疾患の被験者集団で最も効果が高く、次に HRD 陽性かつ *BRCA* 野生型腫瘍を有する被験者で臨床的ベネフィットが段階的に持続することが示された。

PR-30-5011-C（NOVA）試験では、全てに近い被験者（93%）が 4 ライン又はそれ以下の治療歴を有していた。この結果を受けて、3 又は 4 ラインの治療歴があり、プラチナ製剤感受性で *BRCA* 変異陽性若しくは HRD 陽性疾患を有し、PARP 阻害剤による治療歴がない被験者集団において、本剤による後期治療が臨床的ベネフィットをもたらすという仮説を立てた。本剤が HRD 陽性かつプラチナ製剤感受性の被験者において意義のある有効性を有するという仮説を検証するため、本試験の試験デザイン及び選択基準を改訂した。本試験の治験実施計画書改訂版 1 及び改訂版 2 に適用された選択基準の重要な変更箇所を 2.7.3 進行又は再発卵巣癌　表 2.7.3.1-2 に要約した。

（2）Biomarker-defined population

本試験の結果は主要評価項目を満たし、primary analysis population で最も奏効率が高く、本試験の仮説を裏付けるものであった。また、これまで他の PARP 阻害剤で得られた結果と同様に、本試験においてもプラチナ製剤感受性を問わず、*BRCA* 変異腫瘍を有する被験者において、臨床的に意味のある奏効がみられた。これらの結果を FDA に提出し、その回答（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日[redacted] meeting 議事録）に従って、統計解析計画書（SAP）の補遺において、*BRCA* 変異腫瘍でプラチナ製剤感受性を問わない被験者を特徴づけるために以下の biomarker-defined population を定義した。

Biomarker-defined population は、有効性及び安全性を評価するために本試験の SAP 補遺で記載された大部分の解析を実施するために事後に定義した intent-to-treat（ITT）population の部分集団とし、以下の基準を満たす集団とした。

・少なくとも 3 ラインの化学療法の治療歴がある
・*BRCA* 変異（プラチナ製剤感受性を問わない）あるいは HRD 陽性かつプラチナ製剤感受性である
・PARP 阻害剤による治療歴がない

2.5.4.2.3.2 単群試験とした根拠

再発卵巣癌患者に対する後期治療の標準治療は確立されていないため、本試験を非盲検単群試験とした。

2.5.4.2.3.3 ORR を主要評価項目と設定した根拠

FDA の Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics ガイダンスにもあるように、単群試験で抗腫瘍効果を評価可能とする ORR（CR と PR の合計とする）を本試験の評価項目とした。標準的な基準である RECIST（第 1.1 版）を用いて疾患反応を決定し、治験責任医師評価による確定 ORR を本単群試験の有効性の主要評価項目とした。

2.5.4.3 被験者の内訳

2.5.4.3.1 PR-30-5011-C（NOVA）試験

主要有効性評価のデータカットオフ時点（2016 年 5 月 30 日）で、PR-30-5011-C（NOVA）試験は、約 2 年の試験期間中に世界中の 107 の施設において 553 例の登録を完了していた。203 例が g*BRCA* 変異陽性コホート、350 例が g*BRCA* 変異陰性コホートに割付けられた（2.7.3 卵巣癌維持療法　2.7.3.3.1.1）。

両コホートの被験者は同じ期間内で登録及び治療が行われた。最初の被験者は 2013 年の 8 月 28 日及び 10 月 7 日にそれぞれ g*BRCA* 変異陽性コホート及び g*BRCA* 変異陰性コホートに割付けられ、最後の被験者は 2015 年の 6 月 1 日及び 5 月 22 日にそれぞれ g*BRCA* 変異陽性コホート及び g*BRCA* 変異陰性コホートに割付けられた。Myriad Genetics 社の中央機関による腫瘍サンプルの HRD 検査はデータベースロック及び開鍵の前に完了した。g*BRCA* 変異陰性コホート 350 例のうち、162 例が HRD 陽性腫瘍、134 例が HRD 陰性腫瘍であった。54 例は HRD ステータスが得られなかった。

総括報告書初版のデータカットオフ時（2016 年 5 月 30 日）、両投与群の大部分の被験者は治療を受けていなかった。本剤投与群 372 例の 73.7%、プラセボ投与群 181 例の 90.1%に投与中止が認められた。主な投与中止理由は PD（本剤投与群で 51.6%、プラセボ投与群で 81.2%）であった。PD による投与中止は、g*BRCA* 変異陽性コホート（本剤投与群：45.7%、プラセボ投与群：75.4%）及び g*BRCA* 変異陰性コホート（本剤投与群：55.1%、プラセボ投与群：84.5%）のいずれにおいても、本剤投与群の方がプラセボ投与群と比べて少なかった。これは、g*BRCA* 変異陰性コホートの HRD 陽性グループにおいても同様の結果であった（本剤投与群：47.2%、プラセボ投与群：87.5%）。

総括報告書初版のデータカットオフ時点で、試験期間中の死亡例は報告されなかった。観察期間中、合計 95 例の死亡例が報告された。内訳は、本剤投与群 372 例のうちの 16.1%、プラセボ投与群 181 例のうちの 19.3%であった。

gBRCA 変異陽性コホート及び *gBRCA* 変異陰性コホートをとおして、層別因子に関して各投与群で均衡がとれていた。すなわち、被験者の 37.9%～40.0%は、最後から 2 番目のプラチナ製剤レジメンによる治療後の 6 ヵ月から 12 ヵ月の間に PD が認められ、被験者の 23.9%～26.5%は、最後から 2 番目の治療あるいは直近のプラチナ製剤による治療にベバシズマブを用い、また、被験者の 50.0%～51.7%は、直近のプラチナ製剤による治療で CR が得られた。HRD 陽性グループにおいて層別化割付けは行わなかったが、各投与群において層別因子に関して概ね均衡がとれていた。

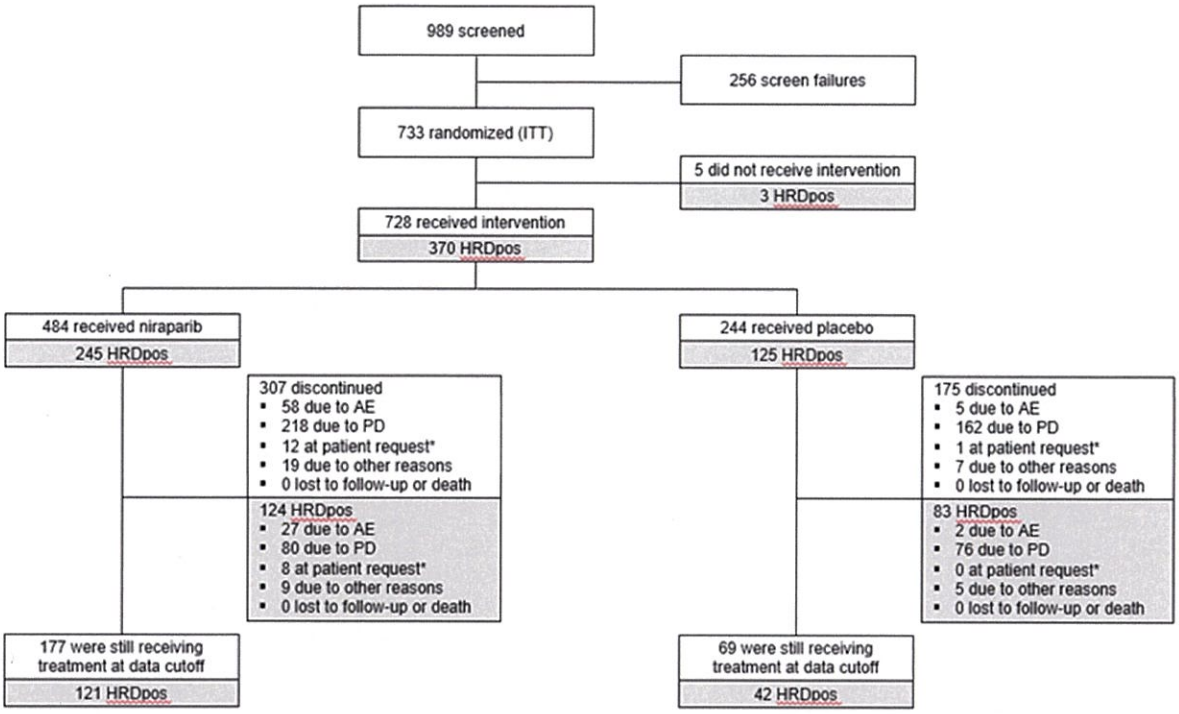
2.5.4.3.2 PR-30-5017-C（PRIMA）試験

データカットオフ時点（2019 年 5 月 17 日）の被験者の内訳を図 2.5.4.3-1 に示した。

合計 989 例の被験者がスクリーニングを受け、有効性解析対象集団は 733 例であった。733 例が 2:1 の比でランダム化され、487 例が本剤投与群、246 例がプラセボ投与群に割り付けられた。733 例のうち、373 例は Myriad myChoice®HRD 検査により HRD 陽性（以下、HRDpos）と判断され〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.1.14.1A〕、HRD 腫瘍を有する 247 例は本剤投与群、126 例はプラセボ投与群にランダム化された。ランダム化後に治験薬が投与されなかった 5 例を安全性解析対象集団から除外した。

データカットオフ時点で、本剤投与群に割り付けられた 487 例中 307 例（63.4%）、プラセボ投与群に割り付けられた 246 例中 175 例（71.7%）は治験薬の投与を中止した。全体で治験薬の投与を中止した主な理由は PD であり、本剤投与群で 45.0%、プラセボ投与群で 66.4%であった。PD による治験薬投与の中止の割合が本剤投与群で低いことは HRD 腫瘍を有する被験者においても同様であった（本剤投与群：32.7%、プラセボ投与群：60.8%、以下同順）。登録した全ての被験者のうち、有害事象により治験薬投与の中止に至った被験者は本剤投与群で 12.0%、プラセボ投与群で 2.0%であった。有害事象による治験薬投与の中止の割合は HRD 腫瘍を有する被験者においても同様であった（11.0%対 1.6%）。試験期間中の死亡例は認められなかった。データカットオフ時点で、本剤投与群の 177 例（36.6%）、プラセボ投与群の 69 例（28.3%）が試験継続中であった。

データカットオフ時点で、登録した全ての被験者のうち、本剤投与群の 90 例（18.6%）、プラセボ投与群の 55 例（22.5%）が試験を中止した。中止理由は死亡（9.9%対 12.3%）、同意撤回（両群ともに 7.4%）、追跡不能（0.2%対 0.4%）及びその他（0.8%対 2.5%）であった。



出典：PR-30-507-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.1.1A

AE=adverse event; HRDpos=homologous recombination-deficiency test positive, referring to homologous recombination-deficient tumors; ITT=Intent to Treat population; PD=progressive disease.

**Approximately 7% of patients in each treatment arm withdrew consent from the study.

図 2.5.4.3-1　被験者集団のフローチャート〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験〕

2.5.4.3.3 PR-30-5020-C（QUADRA）試験

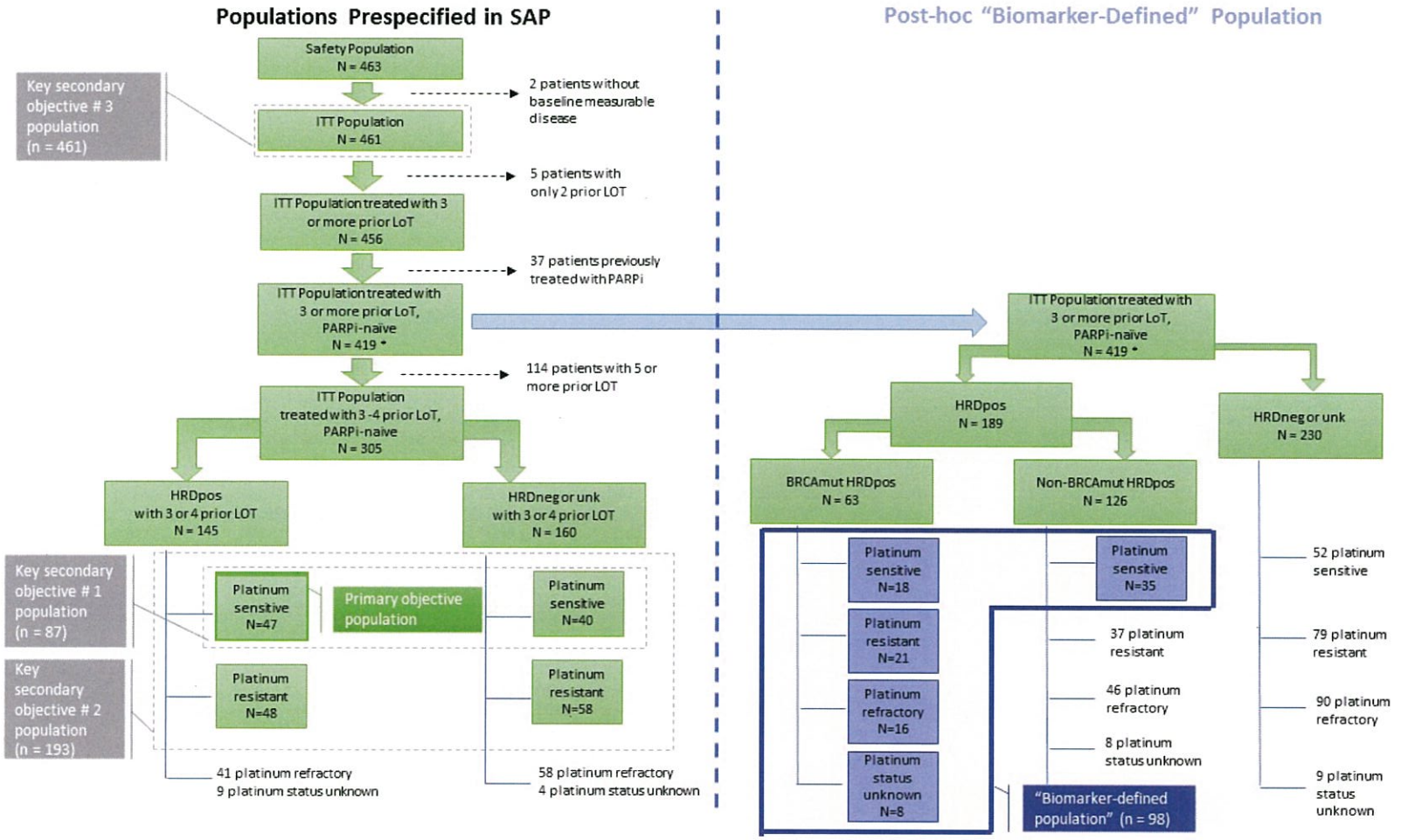
データベースロック時（2018 年 4 月 11 日）、本試験への被験者登録は完了していた。図 2.5.4.3-2 に被験者集団のダイアグラムを示す。本剤の投与を受けた 463 例は安全性解析対象集団とした。ベースライン時に治験責任医師評価による測定可能病変が認められなかった 2 例を除いた 461 例を ITT population とした。事前に規定した primary 及び key secondary analysis populations を PR-30-5020-C（QUADRA）試験の総括報告書 Table 11 に示した。事前に規定した primary analysis population（3 又は 4 ラインの治療歴があり、HRD 陽性かつプラチナ製剤感受性、PARP 阻害剤の使用歴がない被験者）は 47 例、biomarker-defined population は 98 例であり、また、3 ライン以上の治療歴があり、*BRCA* 変異陽性（プラチナ製剤感受性の有無を問わない）又は HRD 陽性かつプラチナ製剤感受性、PARP 阻害剤の使用歴がない ITT population は 419 例であった。

データベースロック時（2018 年 4 月 11 日）で、登録され本剤が投与された 463 例のうち、442 例（95.5%）が本剤の投与を中止し、21 例（4.5%）が投与を継続していた。主な中止理由は、PD が 62.9%、有害事象の発現が 20.1%であった。

全体で 341 例（73.7%）が試験を中止した。主な中止理由は、死亡（463 例中 170 例、36.7%）であった。死亡した 170 例（36.7%）中 1 例は投与中の死亡であり、治験責任医師により本剤との因果関係はないと判断された。残りの 169 例は追跡期間中に死亡が報告された。

Biomarker-defined population の 98 例のうち、データベースロック時（2018 年 4 月 11 日）で、87 例（88.8%）が治験薬の投与を中止していた。投与を中止した理由は、PD が 62 例（63.3%）、

有害事象の発現が 17 例（17.3%）、同意撤回が 5 例（5.1%）、その他の理由が 3 例（3.1%）であった。また、98 例のうち 60 例（61.2%）が試験を中止した。試験を中止した理由は、死亡が 32 例（32.7%）、その他の理由が 19 例（19.4%）、同意撤回が 6 例（6.1%）、追跡不能が 3 例（3.1%）であった〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.1.26〕。



出典：PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.1.1、Table 14.2.11A 及び Table 14.2.11B

*BRCA*mut=breast cancer gene mutation positive; HRD=homologous recombination deficiency; HRDpos=Myriad myChoice®HRD positive; HRDneg=Myriad myChoice®HRD negative; ITT=intent-to-treat; LoT=line(s) of therapy; PARPi=poly (adenosine diphosphate-ribose) polymerase inhibitor; SAP=statistical analysis plan; unk=unknown.

図 2.5.4.3-2　事前及び事後に規定した被験者集団〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験〕

2.5.4.4 人口統計学的特性及び基準値特性

2.5.4.4.1 PR-30-5011-C（NOVA）試験

ITT population の人口統計学的特性は、g*BRCA* 変異陽性コホート、g*BRCA* 変異陰性コホート及び HRD 陽性グループの本剤投与群とプラセボ投与群で概ね均衡がとれており（2.7.3 卵巣癌維持療法　表 2.7.3.3-2）、全体的に本剤の治療対象集団の適格性と一致していた。世界中の 107 の施設で試験が実施された。本試験でランダム化された 553 例中 221 例（40%）は北米、332 例（60%）は欧州及びイスラエルからの被験者であった。

治療群別及びコホート別をとおして年齢の中央値は 57.0～63.0 歳であり、卵巣癌が好発する年齢 50 歳以上と一致していた。g*BRCA* 変異陽性コホートの被験者の 4 分の 1（20.3%～24.6%）は 65 歳以上で、g*BRCA* 変異陰性コホートの 40.5%～44.4%は 65 歳以上であった。75 歳以上の被験者は少数であった（本剤投与群：6%、プラセボ投与群：4%）。両投与群の両コホートをとおして被験者の大部分（80%超）は白人であり、他の人種の有効性に関する情報は限られていた。治験実施計画書に規定したとおり、被験者の Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status のスコアは 0 又は 1 であり、それ以上の高いスコアの被験者の有効性に関するデータは得られなかった。

ベースライン時の疾患特性は、両コホート内の本剤投与群及びプラセボ投与群の被験者で概ね均衡がとれており、HRD 陽性グループにおいても同様の結果が得られた。両コホート内の本剤投与群及びプラセボ投与群の被験者の大部分（80%超）が、卵巣を原発巣とし、88%超の被験者で組織学的に漿液性の腫瘍を有していた。各コホートの両投与群をとおして初回診断時からの期間の中央値は約 3 年であった。両コホートの本剤投与群及びプラセボ投与群の 80%超の被験者が、診断時点で国際産婦人科連合（FIGO）の進行期分類でステージ III 又は IV であった。PR-30-5011-C（NOVA）試験の被験者は少なくとも 2 ライン以上のプラチナ製剤による治療を必要とした。g*BRCA* 変異陽性コホート及び g*BRCA* 変異陰性コホートの両投与群で 3 レジメン以上の化学療法を受けた被験者の割合は高く、g*BRCA* 変異陽性コホート及び g*BRCA* 変異陰性コホートにおいて、本剤投与群でそれぞれ 48.6%及び 33.8%であり、プラセボ投与群で 53.8%及び 32.8%であった。

2.5.4.4.2 PR-30-5017-C（PRIMA）試験

HRDpos population 及び overall population の人口統計学的特性は、本剤投与群とプラセボ投与群で概ね均衡がとれており、進行卵巣癌の患者と一致していた。全体の年齢の中央値は 62.0 歳であり、39.4%は 65 歳以上、10.4%は 75 歳以上であった。大部分の被験者は白人であり、ヒスパニック又はラテン系ではなかった。試験参加時、両投与群の大部分の被験者の ECOG performance status は 0 であった。

ベースライン時の疾患特性は、HRDpos population 及び overall population の本剤投与群及びプラセボ投与群で概ね均衡がとれていた。Overall population では、被験者の大部分が卵巣を原発巣とし、組織学的に漿液性の腫瘍を有していた。初回診断時から治験薬投与開始までの期間の中央値は両投与群において 7.7 ヵ月であった。当該臨床試験で実施した検査では、50.9%の被験者は HR deficient の腫瘍であり（以下、HRDpos）、34.0%の被験者は HR proficient の腫瘍を有していた（以下、HRDneg）。HRDpos の被験者のうち、約 60%は *BRCA*1 又は *BRCA*2 含む *BRCA* 変異を、約 40%の被験者は *BRCA* 野生型を有していた。治験実施計画書の適格基

準のとおり、全ての被験者においてプラチナ製剤を含む一次治療を少なくとも 1 回受けていた。99%を超える被験者は卵巣癌に対し手術又は処置を受けていた。大部分の被験者(67.0%)は NACT を、33.0%の被験者は PDS を実施していた。治験責任医師評価では、67.1%の被験者がプラチナ製剤による一次化学療法で CR が得られ、残りの被験者において PR が得られた。

2.5.4.4.3 PR-30-5020-C（QUADRA）試験

安全性解析対象集団において、年齢の中央値は 65 歳(範囲:29～91 歳)であり、62 例(13.4%)の被験者は 75 歳以上であった〔PR-30-5020-C（QUADRA） 総括報告書 Table 14.1.3.1〕。

人口統計学的特性及びベースライン時の特性より、被験者が多くの治療歴を有していることが示された。安全性解析対象集団全体の被験者集団の特性は biomarker-defined population の被験者集団の特性と同様であった。Biomarker-defined population では、前治療ライン数の中央値は 3.5 ライン（範囲：3～9 ライン）であり、19 例（19.4%）は 5 ライン以上の前治療歴があった。直近の化学療法から本剤投与開始までの期間の中央値は 3.6 ヵ月であり、直近の化学療法に対して大部分は抵抗性又は不応性であることを示していた。Biomarker-defined population の被験者全てにおいて、前治療の一部としてタキサン系抗癌剤による治療歴があり、ドキソルビシン塩酸塩リポソーム製剤を投与された被験者は 80.6%、ゲムシタビンを投与された被験者は 59.2%、ベバシズマブを投与された被験者は 58.2%であった。

Platinum-free interval で定義されるプラチナ製剤感受性のステータスは、最後のプラチナ製剤による治療から次の PD に至る期間とした。直近のプラチナ製剤の投与後から PD が記録されるまでの期間が 180 日以上であればプラチナ製剤感受性、28 日超から 180 日未満であればプラチナ製剤抵抗性、28 日以下であればプラチナ製剤不応性と定義した。安全性解析対象集団全体の被験者は卵巣癌で、プラチナ製剤不応性（161 例、34.8%）又はプラチナ製剤抵抗性（151 例、32.6%）が多くを占めており、プラチナ製剤感受性の被験者は 120 例（25.9%）であった。

安全性解析対象集団では、Myriad myChoice®HRD 検査の結果による分子的バイオマーカー分析において、被験者の 18.8%は *BRCA* 変異陽性腫瘍(g*BRCA* 変異及び s*BRCA* 変異を含む)、47.9%は HRD 陽性腫瘍（g*BRCA* 変異、s*BRCA* 変異及び *BRCA* 野生型変異かつ HRD 陽性）であった。

Biomarker-defined population の全ての被験者は、HRD 陽性でプラチナ製剤感受性腫瘍又はプラチナ製剤感受性の有無を問わず *BRCA* 変異腫瘍を有していた。*BRCA* 変異陽性腫瘍 63 例のうち、18 例はプラチナ製剤感受性、21 例はプラチナ製剤抵抗性、16 例はプラチナ製剤不応性、8 例はプラチナ製剤感受性ステータスが不明であった。35 例は *BRCA* 変異陰性かつ HRD 陽性でプラチナ製剤感受性腫瘍を有していた。

2.5.4.5 有効性の結果

2.5.4.5.1 PR-30-5011-C（NOVA）試験

2.5.4.5.1.1 主要評価項目 PFS

（1）g*BRCA* 変異陽性コホート、g*BRCA* 変異陰性コホートの HRD 陽性グループ及び g*BRCA* 変異陰性コホート全体

3 つの主要解析対象集団において、本剤投与群の被験者はプラセボ投与群の被験者と比較して、有意に PFS が延長した（表 2.5.4.5-1）。

g*BRCA* 変異陽性コホートにおいて、PFS の中央値は、本剤投与群で 21.0 ヵ月、プラセボ投与群で 5.5 ヵ月であった〔ハザード比（HR）：0.27、95%信頼区間（CI）：[0.173, 0.410]、p<0.0001〕。g*BRCA* 変異陰性コホートの HRD 陽性グループ（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（HR：0.45、95% CI：[0.338, 0.607]、p<0.0001）においても、プラセボ投与群と比較して本剤投与群で有意な PFS の延長が認められた。

このように、*BRCA* 変異又は HRD ステータスにかかわらず、プラセボ投与群と比較して本剤投与群で PFS が有意に延長した。

表 2.5.4.5-1　主要有効性コホートにおける PFS（IRC 評価）〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：ITT population、N=553〕

Treatment	Median PFS[a] (95% CI) (Month)	Hazard Ratio[b] (95% CI) p-value[c]	% of Patients without Progression or Death at:[d] 6 Months	12 Months	18 Months	24 Months
g*BRCA*mut Cohort						
Niraparib (n=138)	21.0 (12.9, NE)	0.27 (0.173, 0.410) p<0.0001	80%	62%	50%	42%
Placebo (n=65)	5.5 (3.8, 7.2)		43%	16%	16%	16%
HRDpos Group in Non-g*BRCA*mut Cohort						
Niraparib (n=106)	12.9 (8.1, 15.9)	0.38 (0.243, 0.586) p<0.0001	69%	51%	37%	31%
Placebo (n=56)	3.8 (3.5, 5.7)		35%	13%	9%	9%
Non-g*BRCA*mut Cohort						
Niraparib (n=234)	9.3 (7.2, 11.2)	0.45 (0.338, 0.607) p<0.0001	61%	41%	30%	27%
Placebo (n=116)	3.9 (3.7, 5.5)		36%	14%	12%	12%

出典：PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書　Table 14.2.1.1 及び Table 14.2.2.1

BRCA=breast cancer gene; CI=confidence interval; g*BRCA*mut=germline *BRCA* mutation; HRDpos=homologous recombination deficiency positive; ITT=intent-to-treat; NE= not estimated; non-g*BRCA*mut=without a germline *BRCA* mutation; PFS=progression-free survival.

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

b Niraparib:Placebo, based on the stratified Cox Proportional Hazards Model using randomization stratification factors.

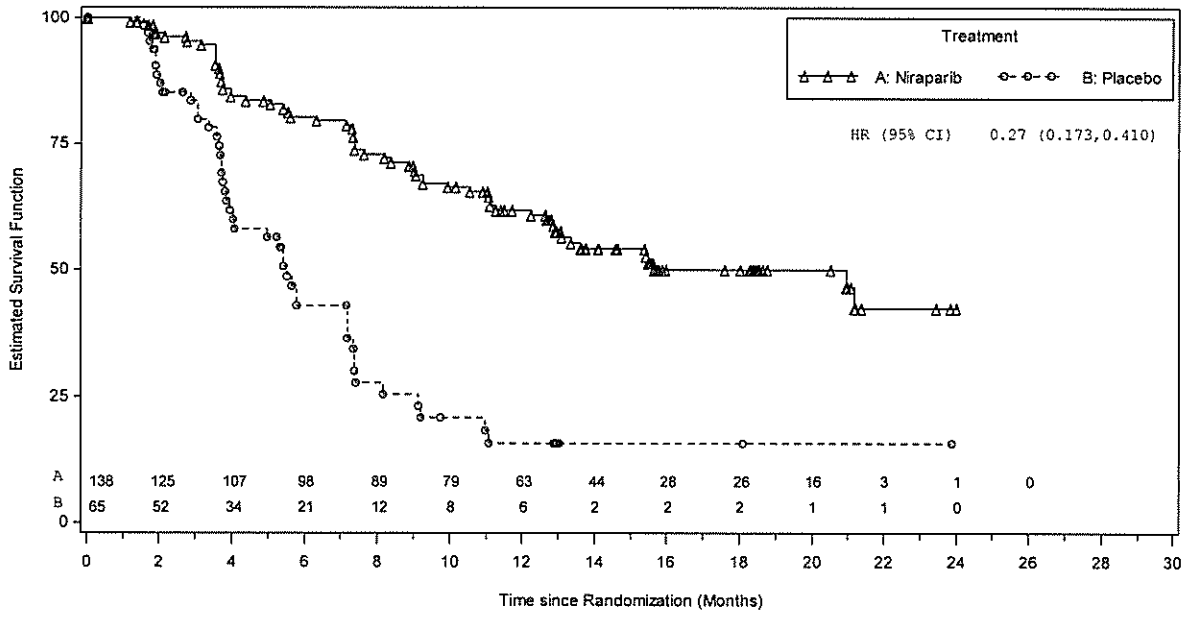
c Based on stratified log-rank test using randomization stratification factors.

d Estimates from product-limit method. Confidence intervals constructed using log-log transformation.

Kaplan-Meier 曲線（図 2.5.4.5-1、図 2.5.4.5-2 及び図 2.5.4.5-3）においても一貫した結果が得られた。

3 つのいずれの解析対象集団においても両投与群の曲線は早期に離れ、いずれの本剤投与群の曲線もプラセボ投与群の上に位置し、曲線の乖離は観察期間を通じて維持された。6 ヵ

月ごとの進行及び死亡が認められていない被験者の推定割合は、いずれの解析対象集団でも本剤投与群で高く、治療効果が一貫して認められた。g*BRCA* 変異陽性コホート及び g*BRCA* 変異陰性コホートともに、12 ヵ月の時点で、本剤投与群ではプラセボ投与群と比較して 3～4 倍（g*BRCA* 変異陽性コホート：62%対 16%、g*BRCA* 変異陰性コホート：41%対 14%）、18 ヵ月の時点で、2.5～3 倍（g*BRCA* 変異陽性コホート：50%対 16%、g*BRCA* 変異陰性コホート：30%対 12%）、24 ヵ月の時点で、2～2.5 倍（g*BRCA* 変異陽性コホート：42%対 16%、g*BRCA* 変異陰性コホート：27%対 12%）の被験者が進行せずに生存していた。g*BRCA* 変異陰性コホートの HRD 陽性グループにおいても、6 ヵ月ごとの進行及び死亡が認められていない被験者の推定割合は、本剤投与群で高く、治療効果が一貫して認められた。本剤投与群ではプラセボ投与群と比較して、12 ヵ月の時点で 3.9 倍（本剤投与群対プラセボ投与群：51%対 13%、以降同順）、18 ヵ月の時点で 4.1 倍（37%対 9%）、24 ヵ月の時点で 3.4 倍（31%対 9%）の被験者が進行せずに生存していた。

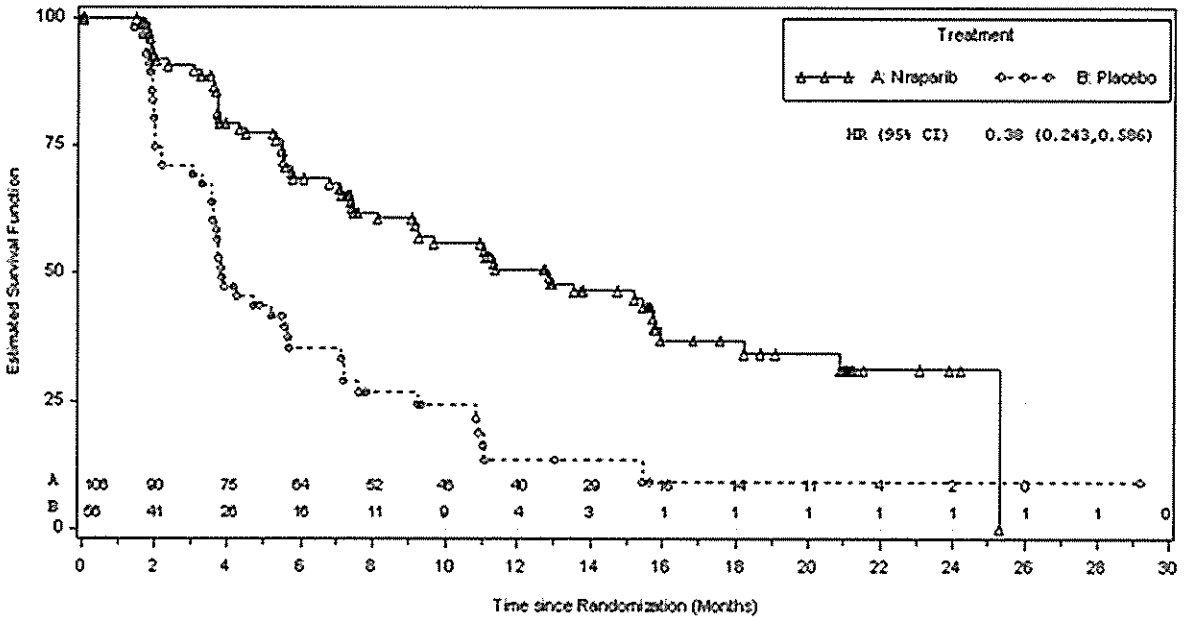


出典：PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書　Figure 14.2.1A

BRCA=breast cancer gene; CI=confidence interval; g*BRCA*mut=germline *BRCA* mutation; HR=hazard ratio; IRC=Independent Review Committee; ITT=intent-to-treat; PFS= progression-free survival.

Note: numbers at the bottom of the display represent number at risk for niraparib (top row) and placebo (bottom row).

図 2.5.4.5-1　g*BRCA* 変異陽性コホートにおける PFS（IRC 評価）の Kaplan-Meier 曲線
〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：ITT population、N=203〕

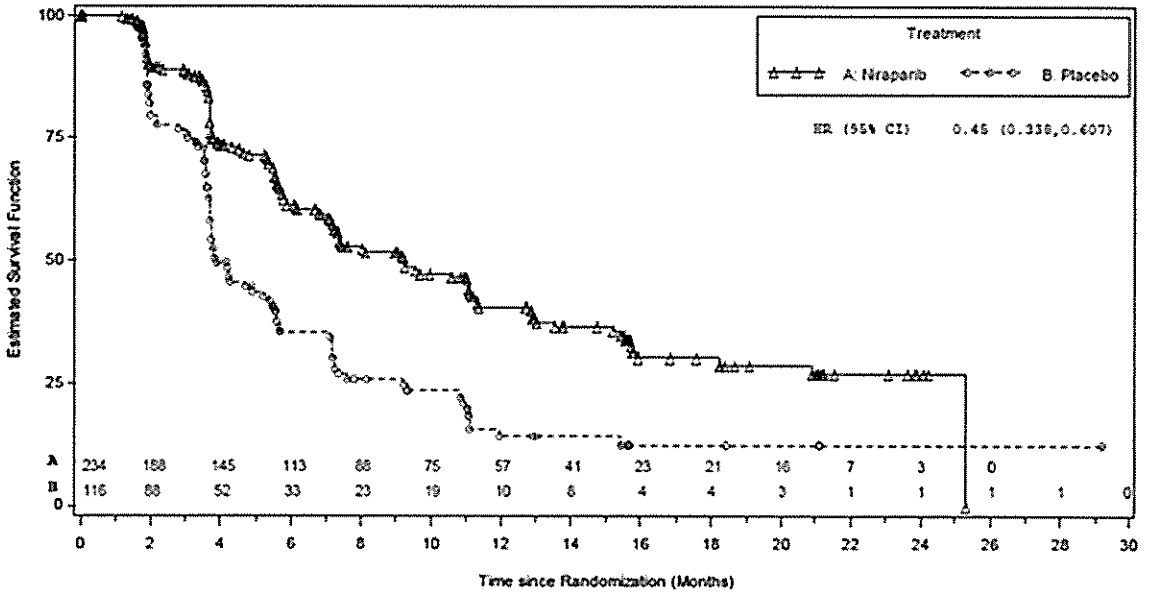


出典：PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書　Figure 14.2.1A

BRCA=breast cancer gene; CI=confidence interval; HR=hazard ratio; HRDpos=homologous recombination deficiency positive; IRC=Independent Review Committee; ITT=intent-to-treat; non-g*BRCA*mut=without a germline *BRCA* mutation; PFS=progression-free survival.

Note: numbers at the bottom of the display represent number at risk for niraparib (top row) and placebo (bottom row).

図 2.5.4.5-2　g*BRCA* 変異陰性コホートの HRD 陽性グループにおける PFS（IRC 評価）の Kaplan-Meier 曲線〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：ITT population、N=162〕



出典：PR-20-5011-C（NOVA）試験　総括報告書　Figure 14.2.1A

BRCA=breast cancer gene; CI=confidence interval; HR=hazard ratio; IRC=Independent Review Committee; ITT=intent-to-treat; non-g*BRCA*mut=without a germline *BRCA* mutation; PFS= progression-free survival.

Note: numbers at the bottom of the display represent number at risk for niraparib (top row) and placebo (bottom row).

図 2.5.4.5-3　g*BRCA* 変異陰性コホートにおける PFS（IRC 評価）の Kaplan-Meier 曲線〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：ITT population、N=350〕

有効性の主要評価の頑健性を確認するためにITT populationについて感度分析を実施した。両コホート（g*BRCA*変異陽性コホート及びg*BRCA*変異陰性コホート）及びg*BRCA*変異陰性コホートのHRD陽性グループにおいて、本剤による維持療法によってプラセボ投与群と比較して顕著なPFSの延長が得られ（全ての感度分析のHRの点推定値≤0.66、p≤0.0013）、さらに、forest plotでは95% CI及びHRは重なっており主要評価の結果と一貫していた（2.7.3 卵巣癌維持療法　2.7.3.3.2.1（1）2））。

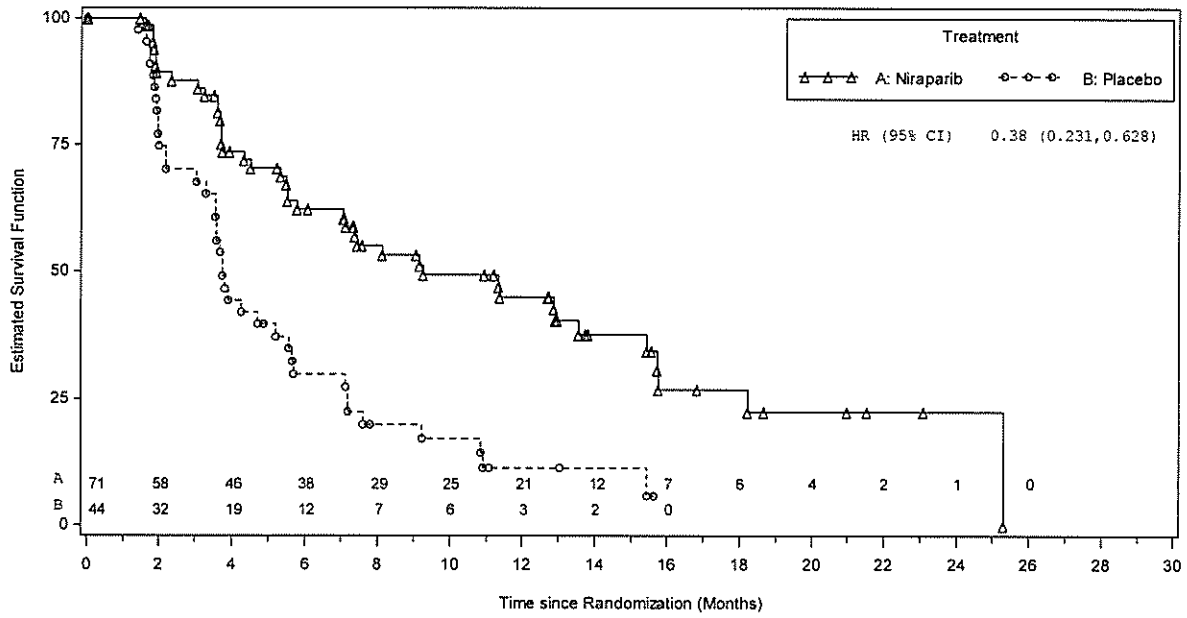
（2）g*BRCA*変異陰性コホートのサブグループにおけるPFS

g*BRCA*変異陰性コホートは腫瘍生物学的に多様な被験者が含まれている。このコホートは、HRD陽性、HRD陰性腫瘍及び腫瘍HRDステータスが不明の3グループから構成される。HRD陽性グループは、さらにs*BRCA*変異腫瘍を有するグループと*BRCA*に依存せずに相同組み換え修復機構が欠損している（すなわち*BRCA*野生型腫瘍を有する）グループの2つのサブグループから成る。以下にこれら被験者集団のPFSを要約した。g*BRCA*変異陰性コホート全体についての解析はITT populationで実施した。

g*BRCA*変異陰性コホートのHRD陽性グループのうち、47例はs*BRCA*変異腫瘍を、115例は*BRCA*野生型腫瘍を有していた〔PR-30-5011-C(NOVA)試験　総括報告書　Table 14.2.2.1〕。

- HRD陽性グループにおける本剤の治療上のベネフィットはs*BRCA*変異サブグループのみに依存するものではなかった。HRD陽性グループのPFSの中央値（95% CI）は、本剤投与群で12.9ヵ月（[8.1, 15.9]）、HRは0.38（95% CI：[0.243, 0.586]、p<0.0001）であり、*BRCA*野生型腫瘍のサブグループにおけるPFSの中央値（95% CI）は、本剤投与群で9.3ヵ月（[5.8, 15.4]）、HRは0.38（95% CI：[0.231, 0.628]、p=0.0001）であった（図2.5.4.5-4）。
- g*BRCA*変異陽性コホートのPFSの中央値（95% CI）は、本剤投与群で21.0ヵ月（[12.9, not estimated; NE]）、HRは0.27（95% CI：[0.173, 0.410]、p<0.0001）であり、s*BRCA*変異サブグループにおけるPFSの中央値（95% CI）が本剤投与群で20.9ヵ月（[9.7, NE]）、HRが0.27（95% CI：[0.081, 0.903]、p=0.0248）であるのと同等であった（図2.5.4.5-5）。この結果から、コホートをとおして同じ腫瘍生物学的背景を有する2つの独立した被験者集団で本剤の治療効果が一貫して証明された。

さらに、HRD陰性腫瘍グループにおいても本剤による治療上のベネフィットが得られ、PFSの中央値は本剤投与群で6.9ヵ月、プラセボ投与群で3.8ヵ月であった（HR：0.58、95% CI：[0.361, 0.922]、p=0.0226）（図2.5.4.5-6）。これらのグループ及びサブグループのKaplan-Meier曲線にみられるように、プラセボ投与よりも本剤投与により持続する治療効果が期間中に一貫して認められた。本剤による治療効果の程度が最も小さかったHRD陰性腫瘍グループにおいても、推定20%の被験者で長期間にわたる（18ヵ月を超える）本剤による治療上のベネフィットが得られた。

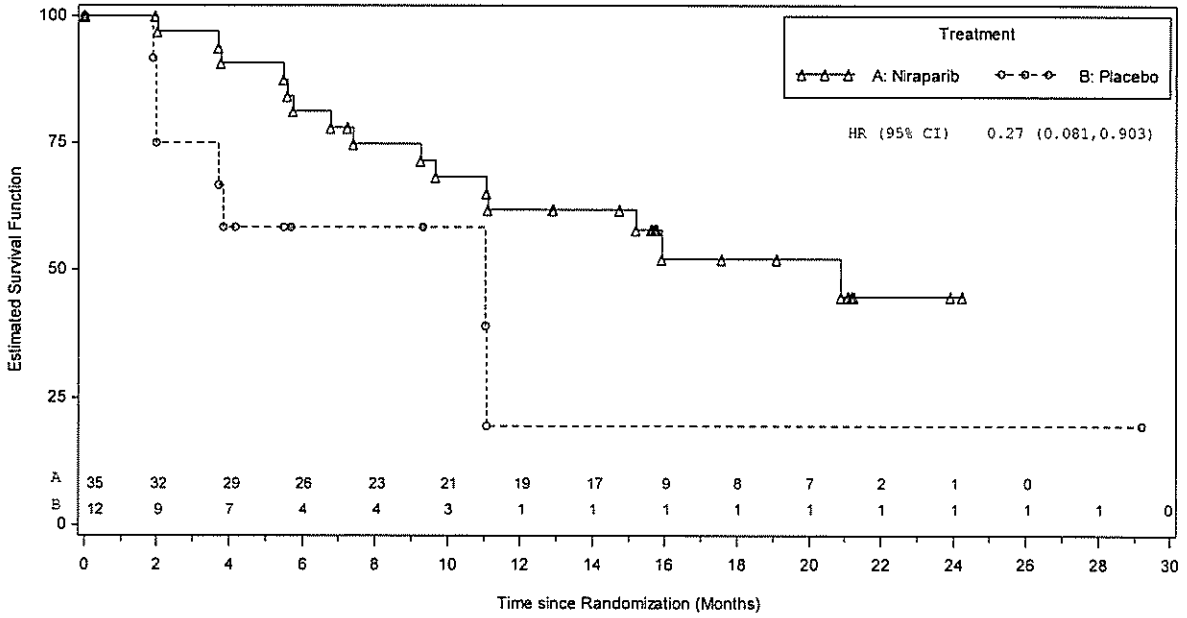


出典: PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書　Figure 14.2.1A

BRCA=breast cancer gene; CI=confidence interval; HR=hazard ratio; HRDpos=homologous recombination deficiency positive; IRC=Independent Review Committee; ITT=intent-to-treat; non-g*BRCA*mut=without a germline *BRCA* mutation; PFS= progression-free survival.

Note: numbers at the bottom of the display represent number at risk for niraparib (top row) and placebo (bottom row).

図 2.5.4.5-4　g*BRCA* 変異陰性コホートにおける HRD 陽性かつ *BRCA* 野生型腫瘍グループの PFS（IRC 評価）Kaplan-Meier 曲線〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：ITT population、N=115〕

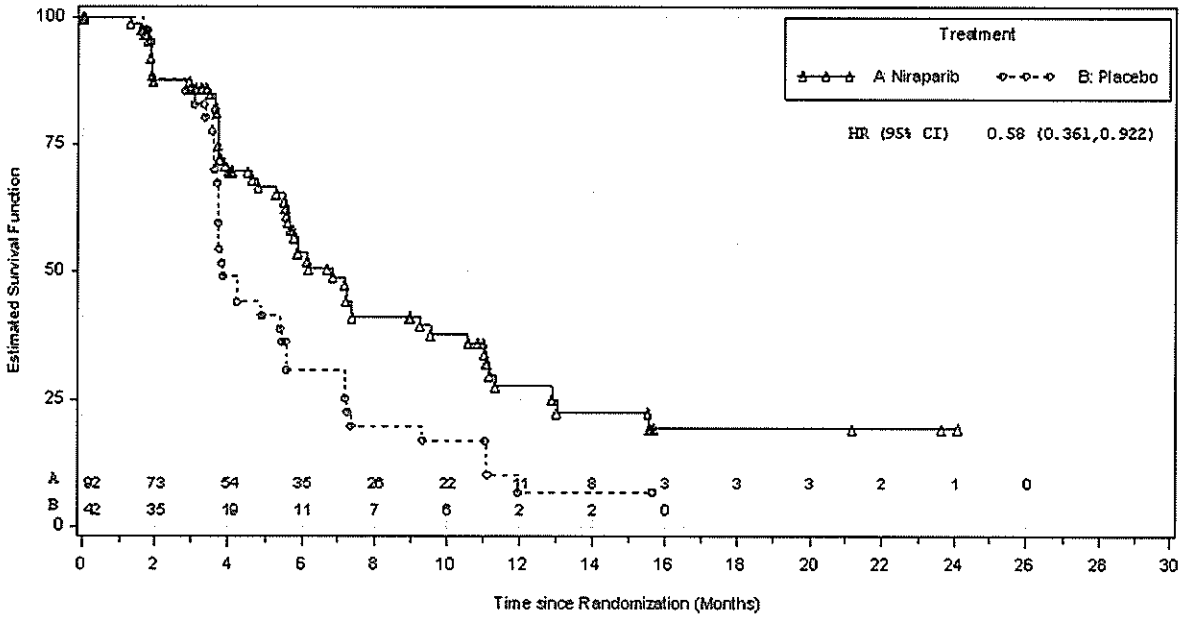


出典：PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書　Figure 14.2.1A

BRCA=breast cancer gene; CI=confidence interval; HR=hazard ratio; HRDpos=homologous recombination deficiency positive; IRC=Independent Review Committee; ITT=intent-to-treat; non-g*BRCA*mut=without a germline *BRCA* mutation; PFS=progression-free survival; s*BRCA*mut= somatic *BRCA* mutation.

Note: numbers at the bottom of the display represent number at risk for niraparib (top row) and placebo (bottom row).

図 2.5.4.5-5　g*BRCA* 変異陰性コホートにおける HRD 陽性かつ s*BRCA* グループの PFS（IRC 評価）Kaplan-Meier 曲線〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：ITT population、N=47〕



出典：PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書　Figure 14.2.1A

BRCA=breast cancer gene; CI=confidence interval; HR= hazard ratio; HRDneg=homologous recombination deficiency negative; IRC=Independent Review Committee; ITT=intent-to-treat; non-g*BRCA*mut=without a germline *BRCA* mutation; PFS=progression-free survival.

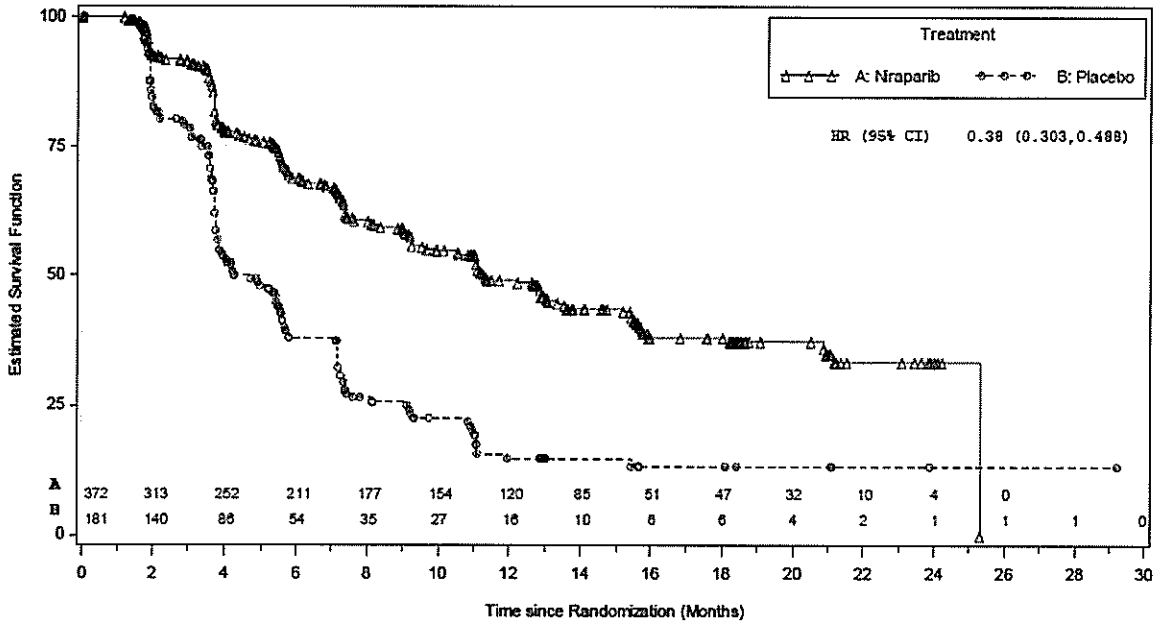
図 2.5.4.5-6　g*BRCA* 変異陰性コホートにおける HRD 陰性グループの PFS（IRC 評価）Kaplan-Meier 曲線〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：ITT population、N=134〕

（3）バイオマーカーステータスにかかわらず全てのプラチナ製剤感受性、再発卵巣癌被験者における PFS

BRCA 変異陽性コホート及び g*BRCA* 変異陰性コホートにおいて、本剤による維持療法が良い結果をもたらしたことから、両コホートのデータを統合解析し、バイオマーカーのステータスにかかわらずプラチナ製剤感受性、再発卵巣癌の被験者集団における治療効果を検討した。

g*BRCA* 変異陽性及び g*BRCA* 変異陰性であるプラチナ製剤感受性再発卵巣癌の ITT population において、IRC 評価による PFS の中央値は、本剤投与群 372 例において 11.3 ヵ月、プラセボ投与群 181 例において 4.7 ヵ月であった。HR は 0.38（95% CI: [0.303, 0.488]）（p<0.0001）であり、本剤投与群で、PD 又は死亡に至るリスクが 62%低下した。

Kaplan-Meier 曲線（図 2.5.4.5-7）に示したように、曲線の乖離は早期に始まり、本剤投与群の曲線は常にプラセボ投与群の上に位置していた。この結果は、本剤投与群において、6 ヵ月間の間隔で PD 及び死亡が認められていない被験者の割合が実質的に大きいことと一致していた。6 ヵ月目の時点で、疾患が進行せずに生存していた被験者は、本剤投与群で 69%、プラセボ投与群で 38%、12 ヵ月目の時点で疾患が進行せずに生存していた被験者は、本剤投与群で 49%、プラセボ投与群で 15%、18 ヵ月の時点で疾患が進行せずに生存していた被験者は、本剤投与群で 38%、プラセボ投与群で 13%であった。



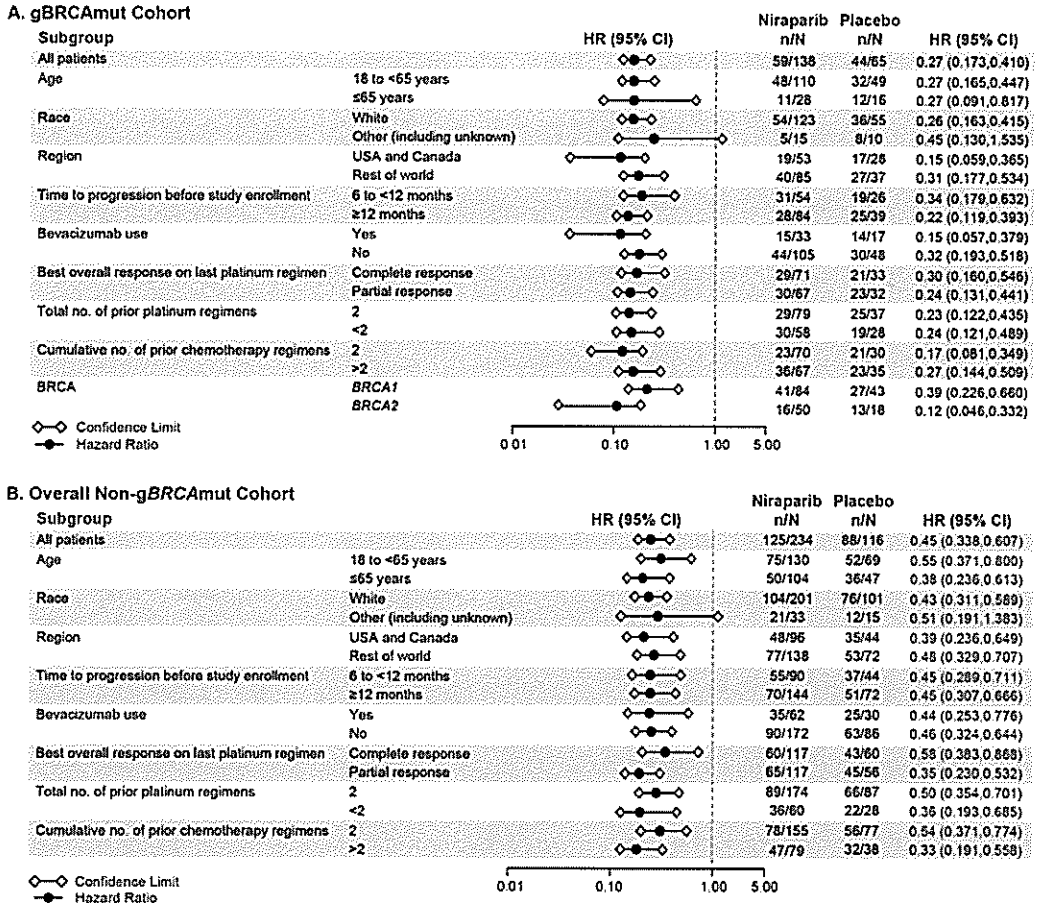
出典: Integrated Summary of Efficacy Figure 1.1
BRCA=breast cancer gene; CI=confidence interval; g*BRCA*mut=germline *BRCA* mutation; HR=hazard ratio; IRC=Independent Review Committee; ITT=intent-to-treat; non-g*BRCA*mut=without a germline *BRCA* mutation; PFS=progression-free survival.
Note: numbers at the bottom of the display represent number at risk for niraparib (top row) and placebo (bottom row).

図 2.5.4.5-7 g*BRCA* 変異陽性コホート及び g*BRCA* 変異陰性コホートを統合解析した PFS の Kaplan-Meier 曲線〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：ITT population、N=553〕

（4）人口統計学的特性及び疾患特性別の PFS

ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性による部分集団解析として、年齢、人種、地域、最後から 2 番目のプラチナ製剤による治療後の無増悪期間、最後から 2 番目又は直近のプラチナ製剤とベバシズマブとの併用の有無、直近のプラチナ製剤による治療期間の最良総合効果、プラチナ製剤による前治療数、化学療法による既治療数及び *BRCA* 変異タイプ（*BRCA*1 又は *BRCA*2；g*BRCA* 変異陽性コホートのみ）について、3 つの主要な有効性解析対象集団において検討した。PR-30-5011-C（NOVA）試験に登録された被験者の大部分は、直近のプラチナ製剤による治療として、他の薬剤との併用投与でカルボプラチン又はシスプラチンの投与を受けており、直近の既治療がプラチナ製剤単独の被験者は限られており、g*BRCA* 変異陽性及コホートび g*BRCA* 変異陰性コホートのいずれも 5%であった。したがって、プラチナ製剤単独投与対プラチナ製剤併用投与の解析は実施できなかった。

g*BRCA* 変異陽性コホート及び g*BRCA* 変異陰性コホートの forest plot では、すべての部分集団の HR の 95%CI（両側検定）上限は 1 未満であり（非白人の上限を除く）、維持療法として本剤投与群の被験者はプラセボ投与群の被験者と比較して PFS が統計学的に有意に延長されたことが示され、主要評価の結果と一致した（図 2.5.4.5-8）。治療と部分集団因子における交互作用の検定の結果、主要な人口統計学的特性及び予後因子の部分集団と同様に、ランダム化した各層内においても治療効果についてほぼ一貫した結果が示された。



出典：PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書　Figure 14.2.8

BRCA=breast cancer gene; CI=confidence interval; CR=complete response; g*BRCA*mut=germline *BRCA* mutation; HR=hazard ratio; ITT=intent-to-treat; n=number of events; N=number of patients in the subgroup; non-g*BRCA*mut=without a germline *BRCA* mutation; PFS=progression-free survival; PR=partial response; TTP=time to progression.

Note: TTP before study enrollment, bevacizumab use, BOR on last platinum regimen are randomization stratification factors.

図 2.5.4.5-8　PFS の HR（95% CI）の forest plot：g*BRCA* 変異陽性コホート及び g*BRCA* 変異陰性コホートの部分集団別［PR-30-5011-C（NOVA）試験：ITT Population、N=553］

2.5.4.5.1.2 副次評価項目

g*BRCA* 変異陽性コホート及び *BRCA* 変異陰性コホートの両コホートにおける副次評価項目（TFST、CFI、PFS2）の結果は、主要評価項目の結果と一致するものであり、プラセボ投与群と比較して本剤投与群で統計学的に有意な治療効果が認められた（表 2.5.4.5-2）。PFS2 の解析において、両コホートの 51.7%～71.7%の被験者で打ち切りがあったため、PFS2 のデータは immature であった。

表 2.5.4.5-2　g*BRCA* 変異陽性コホート及び g*BRCA* 変異陰性コホートにおける副次評価項目（IRC 評価）〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：ITT Population〕

Parameter Statistic	g*BRCA*mut Cohort (N=203)		Non-g*BRCA*mut Cohort (N=350)	
	Niraparib (N=138)	Placebo (N=65)	Niraparib (N=234)	Placebo (N=116)
TFST				
Median, months (95% CI)[a]	21.0 (17.5, NE)	8.4 (6.6, 10.6)	11.8 (9.7, 13.1)	7.2 (5.7, 8.5)
Censored observations, n (%)	80 (58.0)	22 (33.8)	96 (41.0)	29 (25.0)
Event rate, n (%)	58 (42.0)	43 (66.2)	138 (59.0)	87 (75.0)
p-value[b]	<0.0001		<0.0001	
Hazard ratio (95% CI)[c]	0.31 (0.205, 0.481)		0.55 (0.412, 0.721)	
CFI				
Median, months (95% CI)[a]	22.8 (17.9, NE)	9.4 (7.9, 10.6)	12.7 (11.0, 14.7)	8.6 (6.9, 10.0)
Censored observations, n (%)	84 (60.9)	23 (35.4)	104 (44.4)	35 (30.2)
Event rate, n (%)	54 (39.1)	42 (64.6)	130 (55.6)	81 (69.8)
p-value[b]	<0.0001		<0.0001	
Hazard ratio (95% CI)[c]	0.26 (0.166, 0.409)		0.50 (0.370, 0.666)	
PFS2				
Median, months (95% CI)[a]	25.8 (20.3, NE)	19.5 (13.3, NE)	18.6 (16.2, 21.7)	15.6 (13.2, 20.9)
Censored observations, n (%)	99 (71.7)	40 (61.5)	132 (56.4)	60 (51.7)
Event rate, n (%)	39 (28.3)	25 (38.5)	102 (43.6)	56 (48.3)
p-value[b]	0.0062		0.0293	
Hazard ratio (95% CI)[c]	0.48 (0.280, 0.821)		0.69 (0.494, 0.964)	

出典：PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書　Table 14.2.5.1, Table 14.2.8 及び Table 14.2.11

BRCA=breast cancer gene; CFI=chemotherapy-free interval; CI=confidence interval; g*BRCA*mut=germline *BRCA* mutation; IRC=Independent Review Committee; ITT=intent-to-treat; NE=not estimated; non-g*BRCA*mut=without a germline *BRCA* mutation; PFS2=progression-free survival 2; TFST=time to first subsequent therapy.

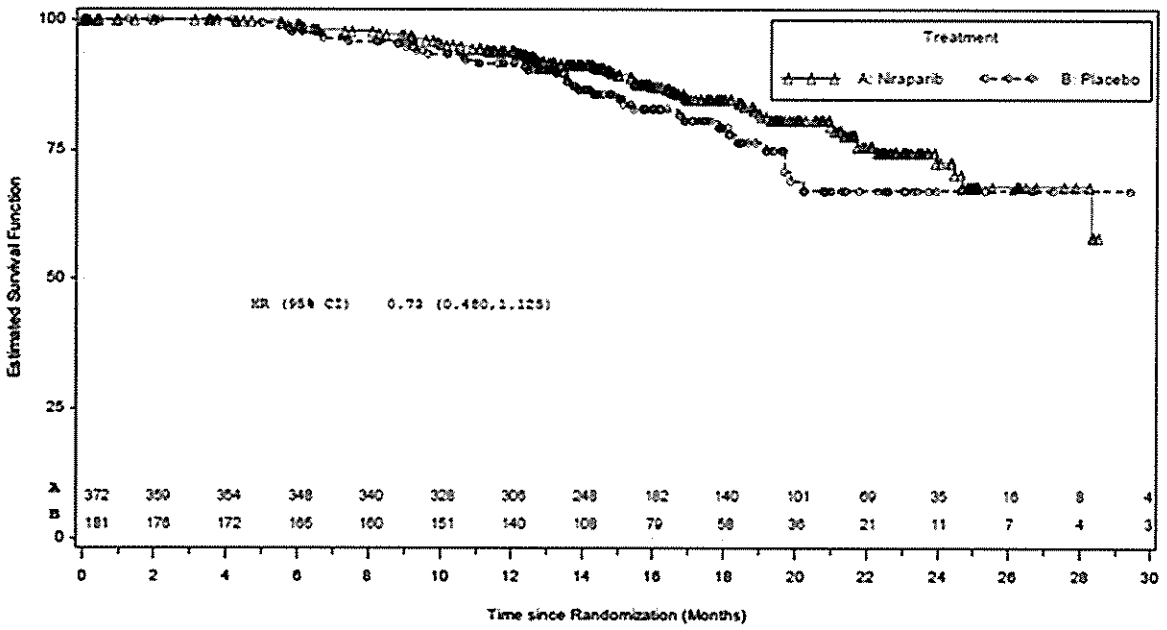
a Estimates from product-limit (Kaplan-Meier) method. Confidence intervals are from Brookmeyer and Crowley method with log-log transformation.

b Based on stratified log-rank test using randomization stratification factors.

c Niraparib:Placebo, based on stratified Cox Proportional Hazards Model using randomization stratification factor.

データカットオフ時に 80%超の被験者が打ち切りとなったため、OS の結果は immature であった。各投与群における ITT population の OS の中央値は推定不能であり、g*BRCA* 変異陽性コホートの HR は 0.91（95% CI：[0.360, 2.282]）、g*BRCA* 変異陰性コホートの HR は 0.74（95% CI: [0.452, 1.200]）であった〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書　Table 14.2.4.1〕。

OS についても統合解析を実施した。両群の OS の中央値は未達であったが、HR（95% CI）は 0.73（[0.480, 1.125]）（p=0.1545）であり、本剤による治療が OS に負の影響を与えないことが示された（図 2.5.4.5-9）。



出典: Integrated Summary of Efficacy Figure 1.2
BRCA=breast cancer gene; CI=confidence interval; g*BRCA*mut=germline *BRCA* mutation; HR=hazard ratio; ITT=intent-to-treat; non-g*BRCA*mut=without a germline *BRCA* mutation.
Note: numbers at the bottom of the display represent number at risk for niraparib (top row) and placebo (bottom row).

図 2.5.4.5-9 g*BRCA* 変異陽性コホート及び g*BRCA* 変異陰性コホートを統合解析した OS の Kaplan-Meier プロット〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：ITT population、N=553〕

本試験では、Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian Symptoms Index（FOSI）を用いて被験者の臨床症状を、European Quality of Life Scale, 5-Dimensions（EQ-5D-5L）の健康効用尺度及び視覚的評価尺度を用いて被験者の生活の質（QOL）を評価した。試験期間中、各コホートの本剤投与群及びプラセボ投与群ともに95%以上の高いコンプライアンスが得られ、評価が完了した。Post progression 8 週目の評価も行われ、各コホートの本剤投与群及びプラセボ投与群ともに75%以上の高いコンプライアンスが得られた。

ベースライン時の症状及びQOLはg*BRCA*変異陽性コホート及びg*BRCA*変異陰性コホートのいずれの投与群でも同様であった。

また、g*BRCA*変異陽性コホート及びg*BRCA*変異陰性コホートにおいても、ベースライン時と同様の結果が本試験期間中認められ、post progressionにおいても顕著な差は認められなかった（$p>0.05$）。FOSIの症状が悪化するまでの時間は、本剤投与群とプラセボ投与群で統計学的有意差は認められなかった（log rank 検定 $p>0.05$）（2.7.3 卵巣癌維持療法 2.7.3.3.2.1 (2)）。

2.5.4.5.2 PR-30-5011-C（NOVA）試験における投与量の調整と有効性の関係

2.5.4.5.2.1 用量調整

PR-30-5011-C（NOVA）試験では、本剤投与による血液毒性又は非血液毒性の管理のために用量調整（投与中断又は減量）を治験実施計画書で許容していた。本剤投与群では80.4%の被験者が投与中断に至り、72.5%の被験者が投与量を減量した。プラセボ投与群では投与中断及び減量に至った被験者は本剤投与群と比較して低かった(それぞれ19.0%及び6.1%)。

減量は早期に発生し、大部分の被験者は投与開始4ヵ月目までに被験者ごとに調整された投与量に至ったと考えられた（2.7.3 卵巣癌維持療法　2.7.3.3.2.1（3）2））。

2.5.4.5.2.2 用量調整及び実投与量

本剤の開始用量300 mgで、投与開始した後の2ヵ月間に発現した有害事象（TEAE）による投与量の調節の頻度を考慮し、投与開始2ヵ月間の1日平均投与量の中央値を計算した。ベースラインの体重及び血小板数が、Grade 3又は4の血小板減少症を含むTEAEの発現に関連していた。この結果から、本剤の1日平均投与量の中央値を、ベースラインの体重が77 kg未満又は血小板数が150,000/μL未満である被験者グループ、もう一つはベースラインの体重が77 kg以上かつ血小板数が150,000/μL以上である被験者グループの2グループに分けて計算した。

表2.5.4.5-3に示したように、投与開始2ヵ月間（投与中断及び投与量減量が多く発生した期間）の1日平均投与量の中央値は、ベースラインの体重が77 kg未満又は血小板数が150,000/μL未満である被験者グループで207.1 mgであるのに対し、ベースラインの体重が77 kg以上かつ血小板数が150,000/μL以上である被験者グループで294.6 mgであった。投与開始用量の300 mgを投与することを意図していたにもかかわらず、77%の被験者で実際に投与量された用量は200 mgに近かった。

表2.5.4.5-3　ベースライン時の体重及び血小板数別による1日平均投与量の中央値の要約
〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：安全性解析対象集団、N=367〕

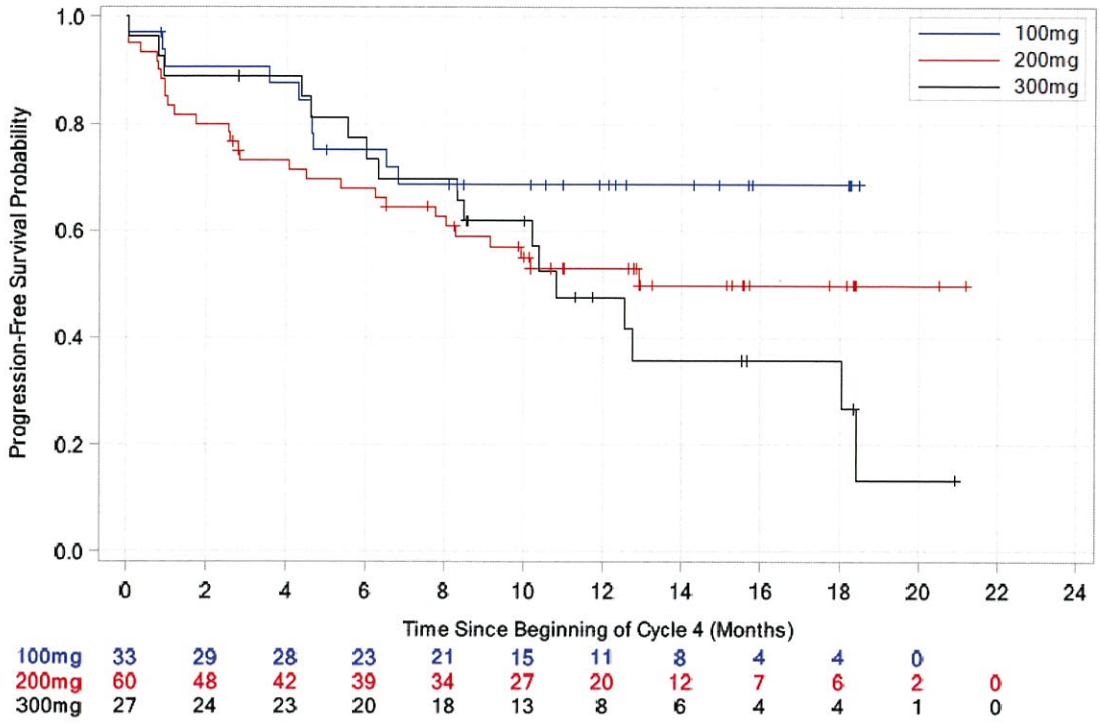
	≥77 kg and ≥150,000/μL (N=85)	<77 kg or <150,000/μL (N=280)
Average daily dose (mg)		
N	85	277
Median	294.6	207.1
Q1, Q3	207.1, 305.4	157.1, 287.5

出典：Niraparib Integrated Clinical Report　Table 14.3.0.2
Q=四分位数

2.5.4.5.2.3 投与量の調整と有効性

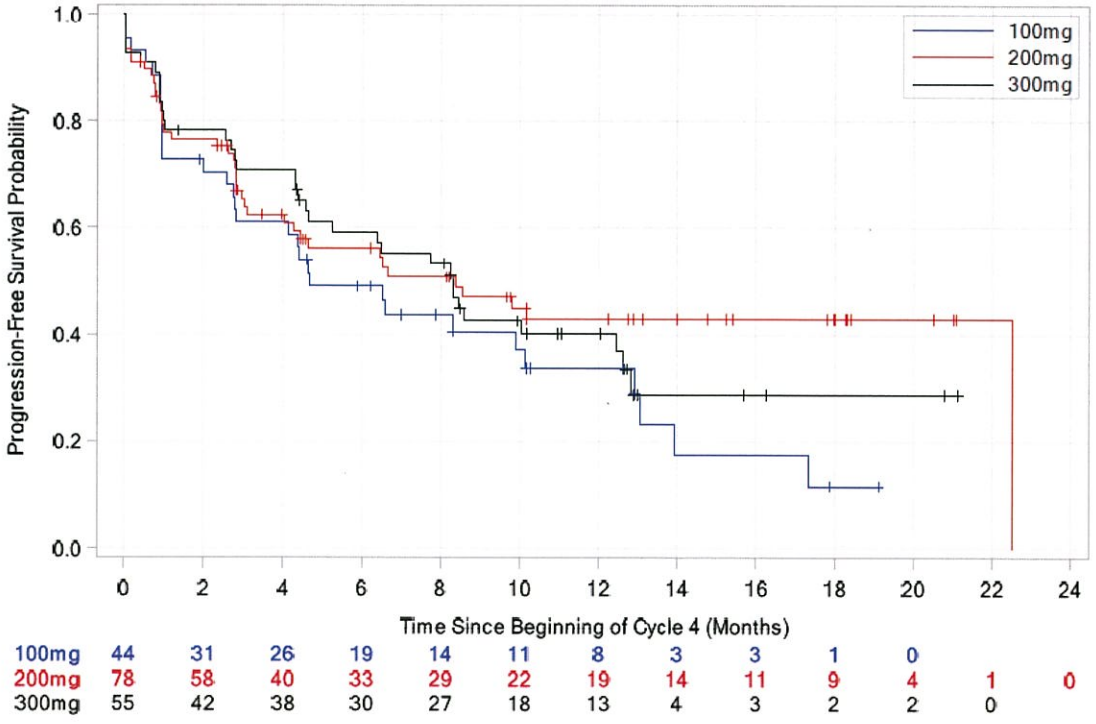
投与量の減量が有効性に及ぼす影響を検討するために、事前に規定した主要評価コホート（g*BRCA*変異陽性コホート及びg*BRCA*変異陰性コホート）における投与開始4ヵ月目開始時点の投与量レベルに基づいてPFSを解析した。

図2.5.4.5-10及び図2.5.4.5-11からは、減量が投与開始4ヵ月目以降のPFSによる評価において、投与量の減量が有効性を減弱しなかったことが示された。12ヵ月時点で曲線の乖離がみられたが、これは、当該時点のat risk数が少ないことによるランダムな変動によるものと推測された。総合的に、減量が主要評価項目のPFSに影響を及ぼし、有効性が減弱することはなかった。以上より、投与量を減量し、最大耐量に達した被験者において300 mg投与が200 mg投与よりも有益である根拠はない。



出典: Niraparib Integrated Clinical Report　Figure 2
g*BRCA*mut=germline *BRCA* mutation; PFS= progression-free survival.

図 2.5.4.5-10　g*BRCA* 変異陽性コホートの投与開始 4 ヵ月目開始時点の投与量レベル別 PFS の Kaplan-Meier 曲線〔PR-30-5011-C（NOVA）試験〕



出典:Niraparib Integrated Clinical Report　Figure 3
non-g*BRCA*mut=without a germline *BRCA* mutation; PFS= progression-free survival.

図 2.5.4.5-11　g*BRCA* 変異陰性コホートの投与開始 4 ヵ月目開始時点の投与量レベル別 PFS の Kaplan-Meier 曲線〔PR-30-5011-C（NOVA）試験〕

2.5.4.5.3 PR-30-5017-C（PRIMA）試験

2.5.4.5.3.1 主要評価項目 PFS

本試験は主要評価項目を満たした。HRDpos population において、本剤の治療により PD 又は死亡のリスクが 57%減少した（HR : 0.43、95% CI : [0.310, 0.588]、p<0.0001）（表 2.5.4.5-4）。RECIST（第 1.1 版）に基づき BICR により評価された PFS の中央値は、本剤投与群で 21.9 ヵ月、プラセボ投与群で 10.4 ヵ月であり、本剤投与群で PFS が 11.5 ヵ月延長した。

Overall population においても同様の結果がみられ、本剤の治療により PD 又は死亡のリスクが 38%減少した（HR : 0.62、95% CI : [0.502, 0.755]、p<0.0001）。RECIST（第 1.1 版）に基づき BICR により評価された PFS の中央値は、本剤投与群で 13.8 ヵ月、プラセボ投与群で 8.2 ヵ月であった。

18 ヵ月目の時点（診断後約 2 年）で、HRDpos population 及び overall population の本剤投与群でそれぞれ 59%及び 42%の被験者は疾患が進行せずに生存していた（表 2.5.4.5-4）。これに対し、プラセボ投与群ではそれぞれ 35%及び 28%の被験者は疾患が進行せずに生存していた（図 2.5.4.5-12 及び図 2.5.4.5-13）。

表 2.5.4.5-4　PFS（BICR 評価）〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験 : ITT Population〕

	HRDpos		Overall	
Parameter Statistic	Niraparib (N=247) n (%)	Placebo (N=126) n (%)	Niraparib (N=487) n (%)	Placebo (N=246) n (%)
PFS (months)[a,b]				
75th percentile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (16.8, NE)	NE (22.1, NE)	19.4 (16.6, NE)
Median (95% CI)	21.9 (19.3, NE)	10.4 (8.1, 12.1)	13.8 (11.5, 14.9)	8.2 (7.3, 8.5)
25th percentile (95% CI)	11.1 (8.4, 13.6)	5.6 (3.9, 6.7)	5.7 (5.6, 7.4)	4.5 (2.9, 5.4)
Survival distribution function (95% CI)[c]				
6-month	0.86 (0.81, 0.90)	0.68 (0.59, 0.76)	0.73 (0.69, 0.77)	0.60 (0.53, 0.66)
12-month	0.72 (0.65, 0.77)	0.42 (0.33, 0.51)	0.53 (0.48, 0.58)	0.35 (0.29, 0.42)
18-month	0.59 (0.50, 0.66)	0.35 (0.25, 0.45)	0.42 (0.36, 0.47)	0.28 (0.21, 0.35)
24-month	0.47 (0.36, 0.58)	0.26 (0.14, 0.39)	0.32 (0.25, 0.39)	0.23 (0.14, 0.32)
30-month	0.47 (0.36, 0.58)	0.26 (0.14, 0.39)	0.32 (0.25, 0.39)	0.23 (0.14, 0.32)
Censored observations, n (%)	166 (67.2)	53 (42.1)	255 (52.4)	91 (37.0)
Event rate, n (%)	81 (32.8)	73 (57.9)	232 (47.6)	155 (63.0)
p-value[d]	<0.0001		<0.0001	
Hazard ratio (95% CI)[e]	0.43 (0.310, 0.588)		0.62 (0.502, 0.755)	

出典 : PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.2.1.1 及び Table 14.2.1.2

BICR=Blinded Independent Central Review; CI=confidence interval; HRDpos=homologous recombination deficiency positive; ITT=Intention-to-Treat; NE=not estimated; PFS=progression-free survival.

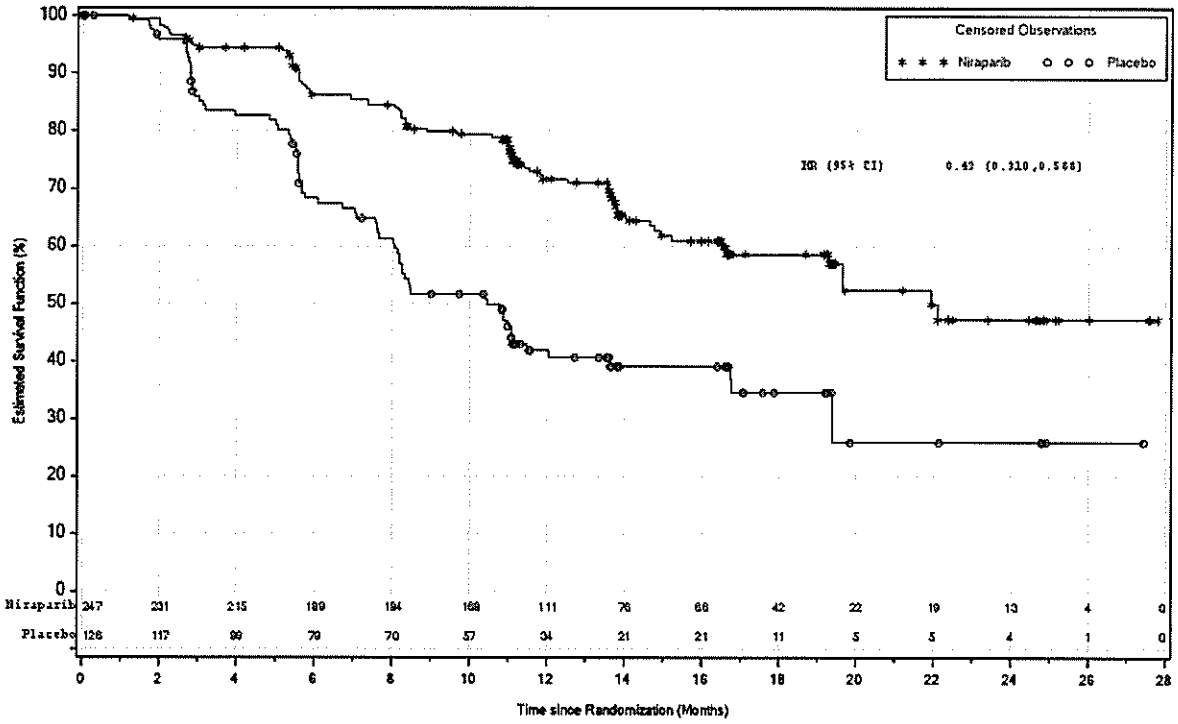
a Progression-free survival is defined as the time in months from the date of randomization to progression or death.

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

c Survival Distribution Function estimates from product-limit method. Confidence intervals constructed using log-log transformation.

d Based on stratified log-rank test using randomization stratification factors: administration of neoadjuvant chemotherapy, best response to platinum therapy and tumor homologous recombination deficiency test status (for overall population only).

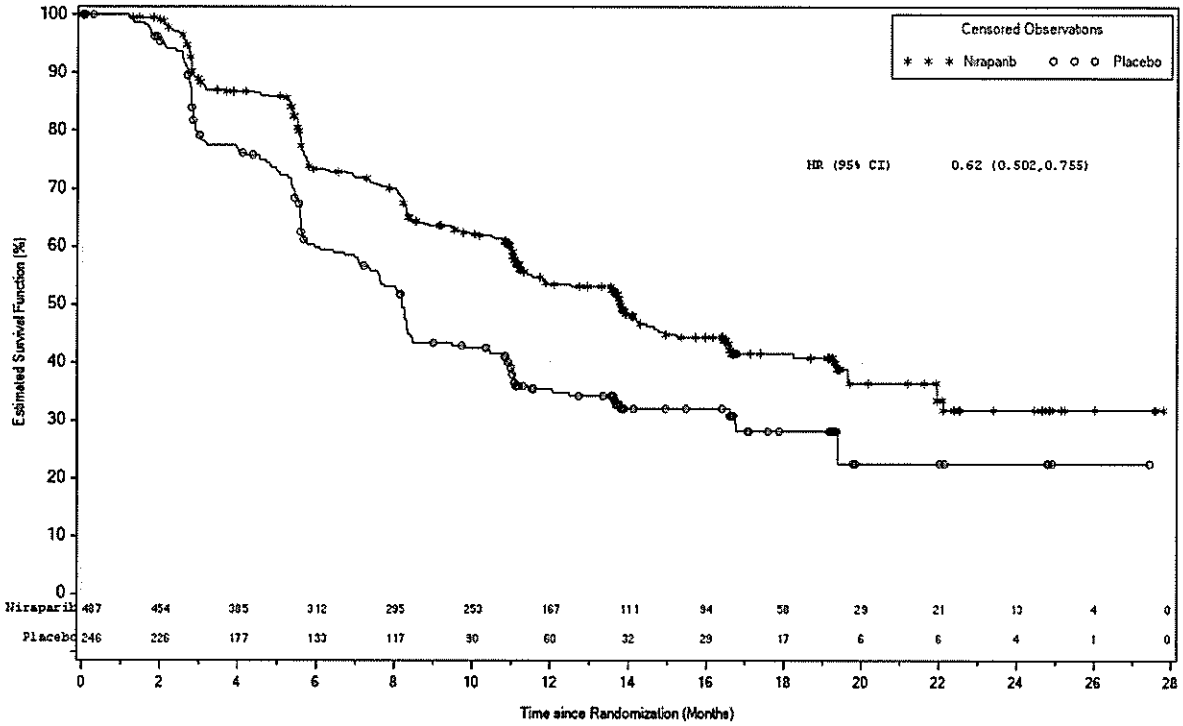
e Based on stratified Cox proportional hazards model using randomization stratification factors.



出典：PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Figure 14.2.1.1

BICR=Blinded Independent Central Review; CI=confidence interval; HR=hazard ratio; HRDpos= homologous recombination-deficiency test positive, referring to homologous recombination-deficient tumors; ITT=intent-to-treat; PFS=progression-free survival.

図 2.5.4.5-12　HRDpos population における PFS の Kaplan-Meier 曲線（BICR 評価）
〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験：ITT Population〕



出典：PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Figure 14.2.1.2
BICR=Blinded Independent Central Review; CI=confidence interval; HR=hazard ratio; ITT=intent-to-treat; PFS=progression-free survival.

図 2.5.4.5-13　Overall Population における PFS の Kaplan-Meier 曲線（BICR 評価）
〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験：ITT Population〕

2.5.4.5.3.2 主要副次評価項目 OS

主要な副次評価項目である OS は階層的に解析した（表 2.5.4.5-5）。データカットオフ時（2019 年 5 月 17 日）の PFS 解析において、OS は immature であった。解析時、本剤投与群の 487 例中 48 例（9.9%）、プラセボ投与群の 246 例中 31 例（12.6%）の合計 79 例が死亡した。HRDpos population 及び overall population の HR は、それぞれ 0.61 (95% CI : [0.265, 1.388]) 及び 0.70（95% CI : [0.442, 1.106]）であった。OS の次の解析は、データが mature と考えられる時点で実施する予定である。

HRDpos population 及び overall population それぞれの Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4.5-14 及び図 2.5.4.5-15 に示した。

表 2.5.4.5-5　OS の中間解析〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験：ITT Population〕

Parameter Statistic	HRDpos Niraparib (N=247)	HRDpos Placebo (N=126)	Overall Niraparib (N=487)	Overall Placebo (N=246)
Time to Death (months)[a, b]				
75th percentile (95% CI)	NE (30.3, NE)	NE (NE, NE)	NE (30.3, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	30.3 (30.3, NE)	NE (25.0, NE)	30.3 (30.3, NE)	NE (25.0, NE)
25th percentile (95% CI)	30.3 (25.3, NE)	NE (22.7, NE)	30.3 (25.3, NE)	25.0 (19.4, NE)
Censored observations, n (%)	231 (93.5)	116 (92.1)	439 (90.1)	215 (87.4)
Event rate, n (%)	16 (6.5)	10 (7.9)	48 (9.9)	31 (12.6)
p-value[c]	0.2323		0.1238	
Hazard ratio (95% CI)[d]	0.61 (0.265, 1.388)		0.70 (0.442, 1.106)	

出典：PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.2.2.1

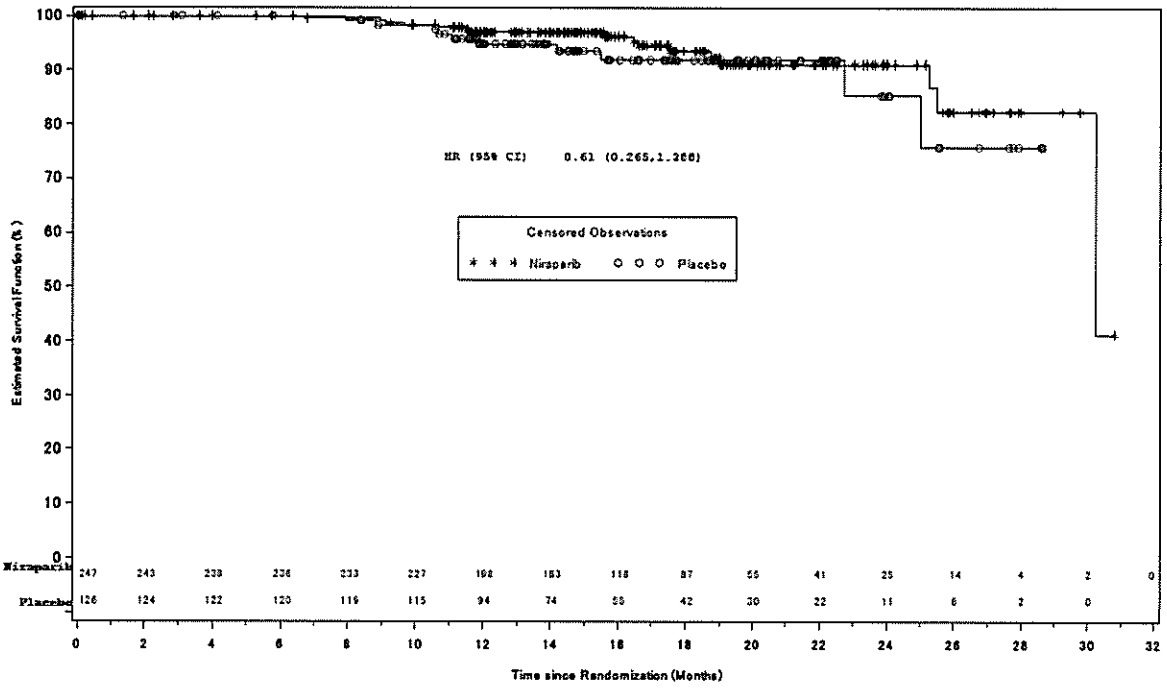
CI=confidence interval; HRDpos=homologous recombination deficiency test positive, referring to homologous recombination deficient tumors; ITT=intent-to-treat; NE=not estimated; OS=overall survival.

a　Time to Death is defined as the date of randomization to the date of death by any cause. Subjects known to be alive were censored at the last known follow-up date.

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, best response to platinum therapy, and homologous recombination deficiency test result status (for overall population only).

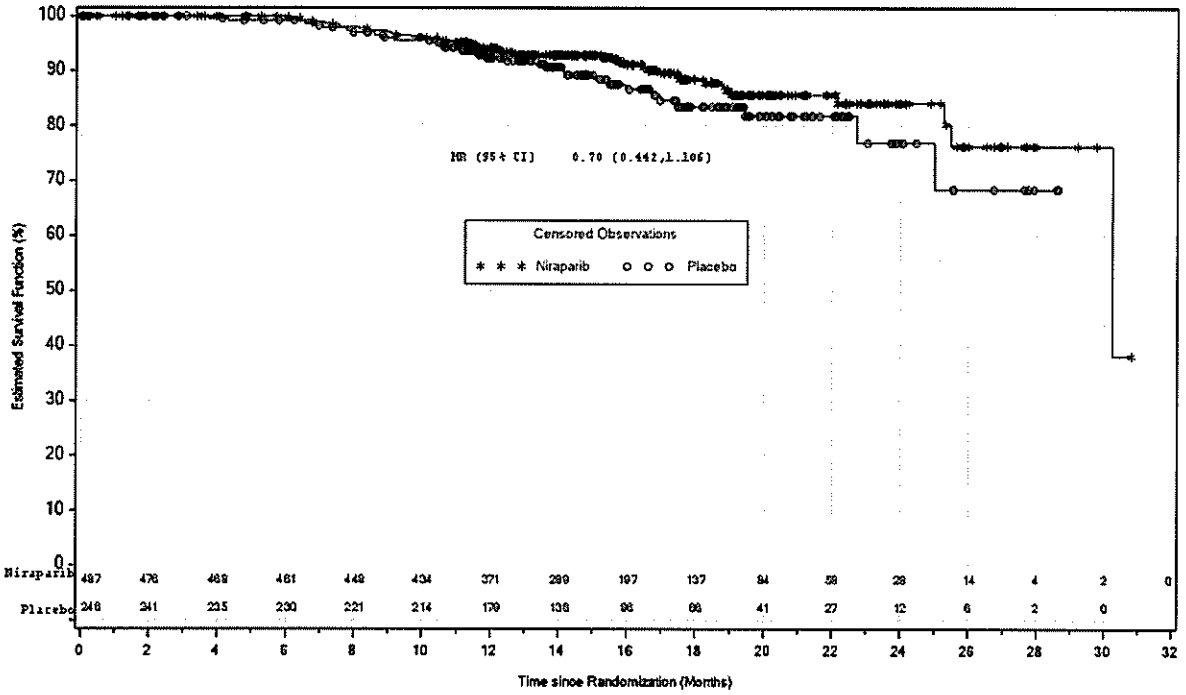
d　Based on stratified Cox proportional hazards model using randomization stratification factors.



出典：PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Figure 14.2.2.1

CI=confidence interval; HRDpos=homologous recombination deficiency test positive, referring to homologous recombination deficient (HR-deficient) tumors; ITT=intent-to-treat; NE=not estimated; OS=overall survival.

図 2.5.4.5-14　HRDpos Population における OS の Kaplan-Meier 曲線〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験：ITT Population〕



出典：PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Figure 14.2.2.1
CI=confidence interval; HRDpos=homologous recombination deficiency test positive, referring to homologous recombination deficient (HR-deficient) tumors; ITT=intent-to-treat; NE=not estimated; OS=overall survival.

図 2.5.4.5-15　Overall Population における OS の Kaplan-Meier 曲線〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験：ITT Population〕

2.5.4.5.3.3 その他の副次評価項目

HRDpos population 及び overall population における TFST の結果は、主要評価項目の PFS と一致しており、本剤による治療で統計学的に有意な臨床的ベネフィットが示された（表 2.5.4.5-6）。データカットオフ時、評価項目 PFS2 は immature であり、本剤投与群の 81.1%、プラセボ投与群の 78.5%が打ち切られた。

表 2.5.4.5-6　TFST 及び PFS2 の要約〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験：ITT Population〕

	HRDpos			Overall		
Endpoint (units)	Niraparib (N=247)	Placebo (N=126)	p-value	Niraparib (N=487)	Placebo (N=246)	p-value
Median TFST (months)	NE	13.7	<0.0001	18.6	12.0	<0.0001
Median PFS2 (months)	NE	NE	0.5311	27.2	NE	0.2242

出典：PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.2.4.1 及び Table 14.2.3.1
HRDpos=homologous recombination-deficiency positive, referring to homologous recombination-deficient tumors; NE=not estimated; PFS2=progression-free survival-2; TFST=time to first subsequent therapy.

2.5.4.5.3.4 PRO

本試験では、FOSI を用いて被験者の卵巣癌の臨床症状を、EQ-5D-5L の健康効用尺度及び visual analogue scale を用いて被験者の QOL を評価した。さらに、EORTC-QLQ-C30 及び

EORTC-QLQ-OV28 を用いて症状、機能及び健康関連の QOL を評価した（卵巣癌維持療法 2.7.3.3.2.3 (2) 4）。

（1）FOSI

HRDpos population 及び overall population において、FOSI は試験期間をとおして、本剤投与群及びプラセボ投与群で概ね同様であった。症状が悪化するまでの FOSI の Kaplan-Meier 曲線において、本剤投与群及びプラセボ投与群で統計学的有意差は認められなかった（卵巣癌維持療法　2.7.3.3.2.3 (2) 4）①）。

（2）EuroQoL-5-Demension 5-Level

HRDpos population 及び overall population において、EQ-5D-5L は試験期間をとおして、本剤投与群及びプラセボ投与群で概ね同様であった（卵巣癌維持療法　2.7.3.3.2.3 (2) 4）②）。

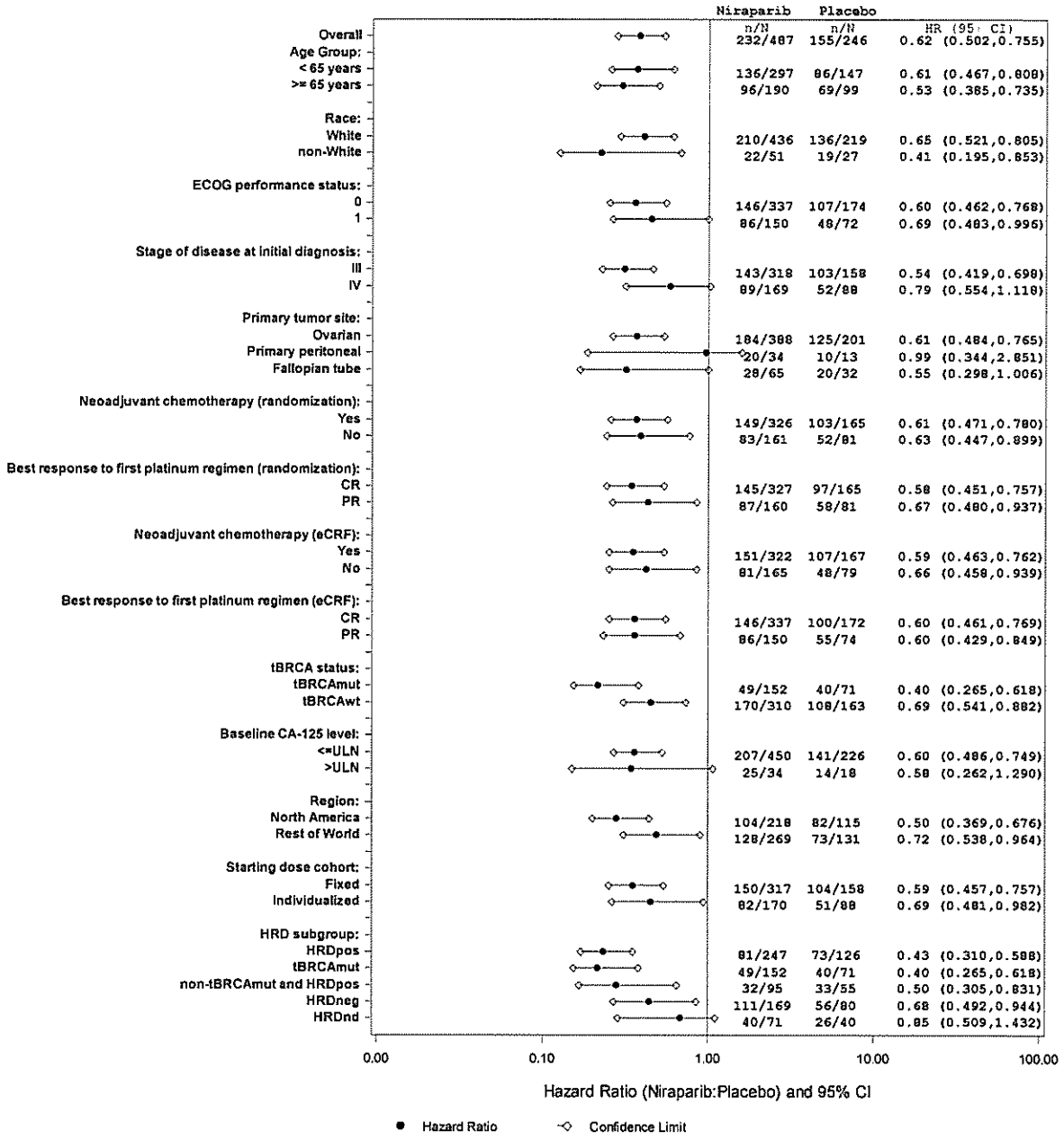
（3）EORTC-QLQ

Overall population において、ベースラインの全般的健康は、胃腸関連の評価項目を除き本剤投与群及びプラセボ投与群の間で同様であった。便秘がサイクル 1 からサイクル 15 で顕著な悪化が認められ、同様の傾向が悪心／嘔吐、食欲不振及び呼吸困難で認められた。一方、プラセボ投与群の被験者において、サイクル 3、5、11、15 及び 24 で下痢の顕著な悪化が認められた。QLQ-C30 を補完する目的で卵巣癌患者のためにデザインされた QLQ-OV28 では、健康関連の QOL スコアについて overall population 及び HRDpos population の本剤投与群及びプラセボ投与群の間で一貫した差はみられなかった。Overall population 及び HRDpos population において QLQ-OV28 の腹部／胃腸スコアが悪化するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線において、本剤投与群及びプラセボ投与群の間に統計学的有意差は認められなかった。

2.5.4.5.3.5 PFS の部分解析

（1）ベースライン特性の部分集団

Overall population について BICR に基づいて評価された PFS（本剤対プラセボ）の HR（95% CI）の forest plot を図 2.5.4.5-16 に示した。被験者数が少数（N=47）であった原発性腹膜癌の患者（HR：0.99）を除き、HR の 95% CI は概ね重なっていた。HR の点推定値は 1.0 を下回った。電子症例報告書に記録された予後不良因子を有する被験者、すなわち、NACT を受けた被験者（HR：0.59）及び化学療法で PR が得られた被験者（HR：0.60）で本剤による治療上のベネフィットが得られた。HRDpos population の forest plot は卵巣癌維持療法　2.7.3.3.3.2 (1) 図 2.7.3.3-31 に示した。



出典：PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Figure 14.2.1.9
tBRCA=tumor breast cancer gene; *tBRCA*mut=mutation in *BRCA*; *tBRCA*wt=*BRCA* wildtype; CA-125=cancer antigen-125; CI=confidence interval; CR=complete response; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; eCRF=electronic case report form; HR=hazard ratio; HRDneg=homologous recombination-deficiency test negative, referring to homologous recombination-proficient tumors; HRDnd= homologous recombination-deficiency status not determined; HRDpos=homologous recombination deficiency test positive, referring to homologous recombination-deficient tumors; ITT=intent-to-treat; PFS=progression-free survival; PR=partial response; ULN=upper limit of normal.

図 2.5.4.5-16　PFS 部分集団解析の overall population における HR（95% CI）の forest plot
〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験：ITT Population〕

（2）バイオマーカー別の部分集団

Myriad myChoice®HRD 検査の結果に基づいた部分集団、すなわち、HRDpos かつ *BRCA* 変異サブグループ、HRDpos かつ *BRCA* 野生型サブグループ（*BRCA*wt）、HRD ステータスが陰性（HRDneg）及び HRD ステータスが不明（HRD-not determined）サブグループの主要有

効性評価項目の結果を表 2.5.4.5-7 示した。*BRCA* 変異サブグループ、*BRCA* 野生型サブグループ及び HRDneg サブグループの PFS の HR はそれぞれ 0.40、0.50 及び 0.68 であり、本剤による治療が有効であった。既存の PARP 阻害剤の臨床試験では、*BRCA* 変異を有する卵巣癌患者に対する維持療法で効果が得られているが、本剤は *BRCA* 変異を有しない被験者においても効果がえられており、アンメットメディカルニーズを満たすものと考えられた。

HRD-not determined サブグループの HR は 0.85 であったが、この結果の要因として、各治療群における被験者の HRD ステータスが不均衡であったことが考えられた。*BRCA* 変異サブグループ、HRDpos かつ *BRCA* 野生型サブグループ及び HRDneg サブグループのそれぞれで異なる予後のレベルと治療効果の大きさがあるため、2 つの治療群間における不均衡は既知のバイオマーカーのサブグループの HR と同様でないことが示された。HRD のステータスが不明であるため、意味のある解釈はできないと考えられた。

表 2.5.4.5-7　HRD ステータス及び *BRCA* サブグループの PFS（BICR 評価）〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験：ITT Population〕

Population / Statistic	Overall	
	Niraparib (N=487)	Placebo (N=246)
HRDpos (homologous recombination deficient)		
*BRCA*mut		
N	152	71
Median PFS (months) (95% CI)[a,b]	22.1 (19.3, NE)	10.9 (8.0, 19.4)
p-value[c]	<0.0001	
Hazard ratio (95% CI)[d]	0.40 (0.265, 0.618)	
*BRCA*wt		
N	95	55
Median PFS (months) (95% CI)[a,b]	19.6 (13.6, NE)	8.2 (6.7, 16.8)
p-value[c]	0.0064	
Hazard ratio (95% CI)[d]	0.50 (0.305, 0.831)	
HRDneg (homologous recombination proficient)		
N	169	80
Median PFS (months) (95% CI)[a,b]	8.1 (5.7, 9.4)	5.4 (4.0, 7.3)
p-value[c]	0.0203	
Hazard ratio (95% CI)[d]	0.68 (0.492, 0.944)	
HRD-not determined		
N	71	40
Median PFS (months) (95% CI)[a,b]	11.0 (7.4, 13.9)	8.3 (5.7, 12.5)
p-value[c]	0.5577	
Hazard ratio (95% CI)[d]	0.85 (0.509, 1.432)	

出典：PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.2.1.9m

BICR=Blinded Independent Central Review; *BRCA*=breast cancer gene; *BRCA*wt=*BRCA* wildtype; CI=confidence interval; HRD-not determined=homologous recombination deficiency status not determined; HRDneg=homologous recombination deficiency test negative, referring to homologous recombination-proficient tumors; HRDpos=homologous recombination deficiency test positive, referring to homologous recombination-deficient tumors; ITT=intent-to-treat; NE=not estimated; PFS=progression-free survival.

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, best response to platinum therapy, 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.

(3) 固定開始用量及び個別化開始用量の部分集団

Overall population において、RECIST（第 1.1 版）に基づき BICR により評価された PFS は本剤の治療により改善した（表 2.5.4.5-8）。固定開始用量グループの HR は 0.59（95% CI：[0.457, 0.757]、p<0.0001）であり、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。個別化開始用量グループでは観察期間が短かったため、信頼区間が広くなったと考えられた。開始用量における交互作用検定では有意差は認められず（p=0.2957）、固定開始用量グループと個別化開始用量グループの治療群間における違いは認められなかった。

HRDpos population においても同様の結果がみられた。固定開始用量グループ（HR：0.44、95% CI: [0.298, 0.638]、p<0.0001）及び個別化開始用量グループ（HR：0.39、95% CI：[0.215, 0.723]、p=0.0019）の両グループにおいて PFS は有意に改善した。開始用量における交互作用検定では有意差は認められず（p=0.7486）、固定開始用量グループと個別化開始用量グループの治療群間における違いは認められなかった。

表 2.5.4.5-8 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.

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, best response to platinum therapy, 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.

2.5.4.5.4 PR-30-5020-C（QUADRA）試験

2.5.4.5.4.1 治験責任医師評価による ORR

本試験は主要評価項目を満たした。Primary analysis population である HRD 陽性で 3 又は 4 ラインの化学療法歴があり、プラチナ製剤感受性、かつ PARP 阻害剤の治療歴がない被験者 47 例において、RECIST（第 1.1 版）により定義され、治験責任医師評価による ORR は 27.7%（95% CI: [15.6, 42.6]）であった〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.2.1.1〕。主要評価項目の p 値は 0.0005 であった（帰無仮説 ORR≤10%は棄却された）。

臨床的ベネフィットは分子的（*BRCA* 変異及び HRD ステータス）及び臨床的バイオマーカー（プラチナ製剤感受性ステータス）にかかわらず連続して認められた。Primary analysis population において最も奏効率が高く、試験の仮説が検証された。他の PARP 阻害剤の試験結果でみられるように、プラチナ製剤感受性の有無を問わず、*BRCA* 変異陽性を有する被験者で奏効率が高かった。これらの結果を受けて、biomarker-defined population の 98 例における有効性の特徴を明らかにするため解析を実施した。

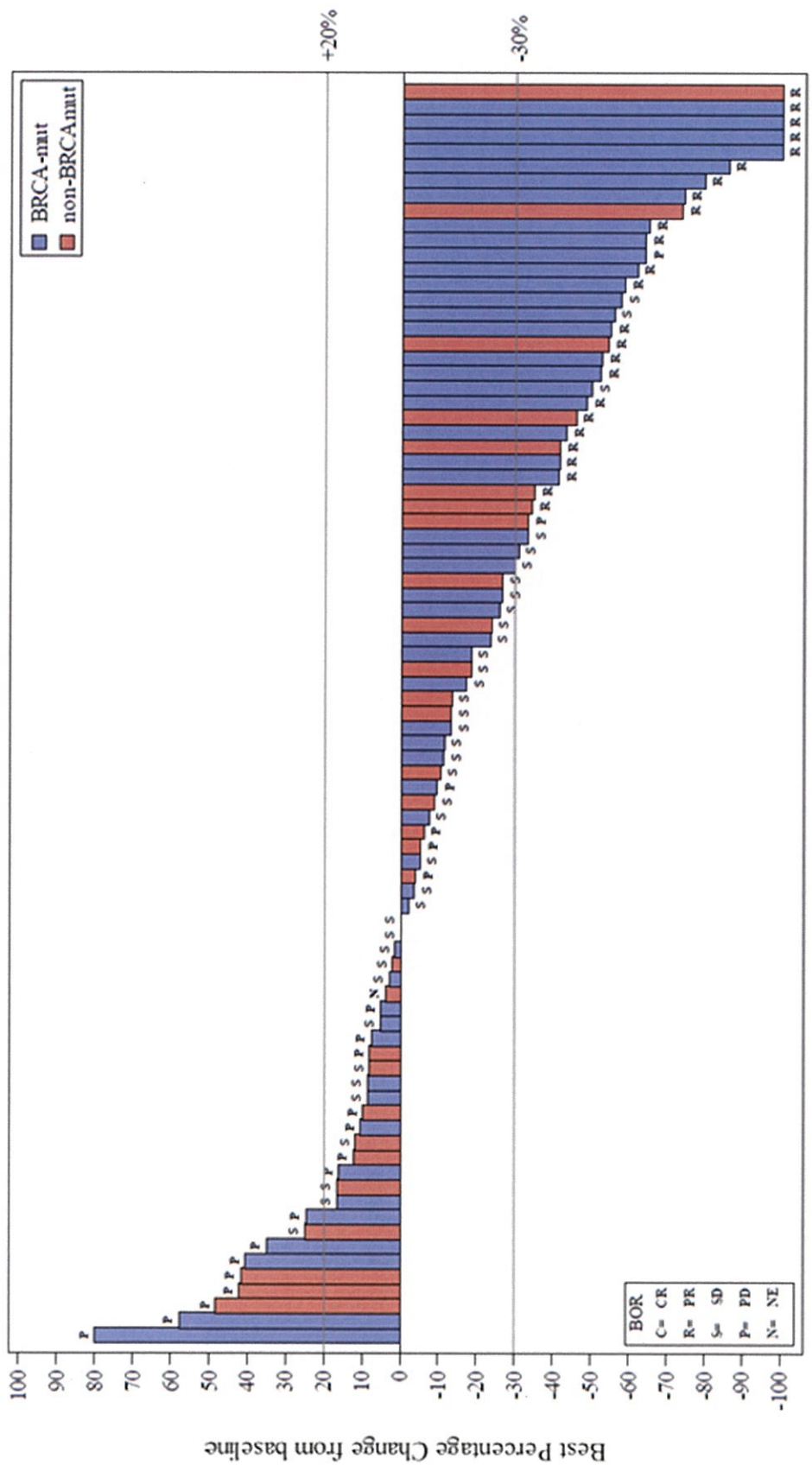
Biomarker-defined population において、98 例中 25 例が PR であり、治験責任医師評価による ORR は、25.5%（95% CI : [17.2, 35.3]）であった（表 2.5.4.5-9）。Biomarker-defined population における waterfall plot から、PR が得られた被験者の他にも腫瘍の縮小が認められたことが示された（図 2.5.4.5-17）。

表 2.5.4.5-9　治験責任医師評価による ORR〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験：biomarker-defined population〕

Patients Who Had Received at Least 3 Prior Lines of Therapy, Had *BRCA*mut (Regardless of Platinum Sensitivity) or HRDpos Platinum-Sensitive Disease, and Were PARPi-Naïve	
Parameter	Investigator-Assessed Results (N=98)
ORR, % (95% CI)	25.5% (17.2, 35.3)
Patients with Partial Response, n (%)	25 (25.5)

出典：PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.2.17

*BRCA*mut=breast cancer gene mutation positive; CI=confidence interval; HRD=homologous recombination deficiency; HRDpos=Myriad myChoice®HRD positive; ORR=objective response rate; PARPi=poly (adenosine diphosphate-ribose) polymerase inhibitor.



出典：PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Figure 14.2.7F
BOR=best overall response; *BRCA*mut=breast cancer gene mutation positive; CR=complete response; NE=not evaluable; PD=progressive disease; PR=partial response; SD=stable disease.

図 2.5.4.5-17　標的部位のベースラインからの最良変化率［PR-30-5020-C（QUADRA）試験：Biomarker-defined population、評価可能な標的部位を有する被験者、n=85］

Biomarker-defined population において、3、4 あるいは 5 ライン以上の治療を受けた被験者の ORR はそれぞれ 22.5%、23.3%、36.8%であり、前治療ライン数の増加に伴って奏効率が低下することはなかった〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　表 14.2.17〕。

表 2.5.4.5-10 に示したように、biomarker-defined population の部分集団をとおして意義のある有効性が示された。

表 2.5.4.5-10　治験責任医師評価による部分集団の ORR〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験：biomarker-defined population〕

BRCA/HRD Status, Platinum Status	N	Responders, n (%)	95% CI, %
Non-*BRCA*mut[a]/HRDpos/platinum-sensitive	35	7 (20.0)	8.4, 36.9
*BRCA*mut	63	18 (28.6)	17.9, 41.3
*BRCA*mut/platinum-sensitive	18	7 (38.9)	17.3, 64.3
*BRCA*mut/platinum-resistant	21	7 (33.3)	14.6, 57.0
*BRCA*mut/platinum-refractory	16	3 (18.8)	4.0, 45.6
*BRCA*mut/platinum status unknown	8	1 (12.5)	0.3, 52.7

出典：PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.2.18 及び Table 14.2.19.

BRCA=breast cancer gene; *BRCA*mut=*BRCA* mutation positive; *BRCA*unk=*BRCA* mutation status unknown; *BRCA*wt=*BRCA* wild-type; CI=confidence interval; HRD=homologous recombination deficiency; HRDpos=Myriad myChoice®HRD positive; ORR= objective response rate.

a. Patients with non-*BRCA*mut tumors include those with *BRCA*wt and *BRCA*unk tumors.

2.5.4.5.4.2 治験責任医師評価による DOR

事前に規定した primary analysis population における DOR の中央値は 9.2 ヵ月であった〔PR-30-5020 C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 26 及び Figure 6〕。

Biomarker-defined population における DOR の中央値は 8.3 ヵ月（95% CI : [6.6, not estimated; NE]）であった（表 2.5.4.5-11）。

図 2.5.4.5-18 に示したように 76%の奏効が 6 ヵ月以上持続し、39%の奏効が 12 ヵ月以上持続すると考えられた。

表 2.5.4.5-11　治験責任医師評価による DOR〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験：biomarker-defined population〕

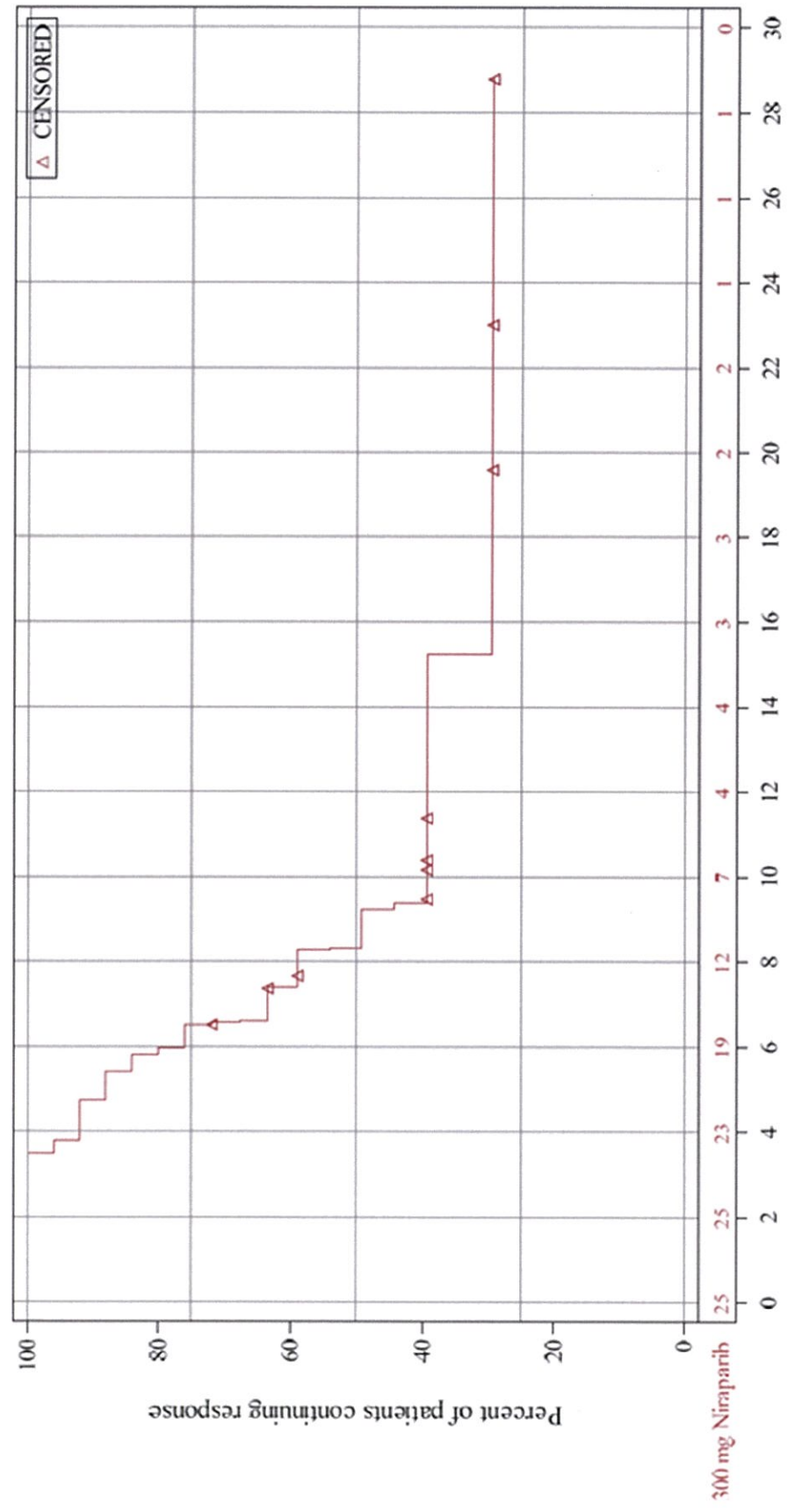
		DOR (months)	SDF (95% CI)	
Population	N	Median (95% CI)	6-month	12-month
Patients who had received at least 3 prior lines of therapy, had *BRCA*mut (regardless of platinum sensitivity) or HRDpos platinum-sensitive disease, and were PARPi-naïve	25	8.3 (6.6, NE)	0.76 (0.54, 0.88)	0.39 (0.20, 0.59)

出典：PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.2.21.

*BRCA*mut=breast cancer gene mutation positive; CI=confidence interval; CR=complete response; DOR=duration of response; HRD=homologous recombination deficiency; HRDpos=Myriad myChoice®HRD positive; NE=not estimable; PARPi=poly (adenosine diphosphate-ribose) polymerase inhibitor; PD=progressive disease; PR=partial response; RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SDF=survival distribution function.

Note: DOR is defined as the time from first documentation of CR or PR until the earlier date of first documentation of PD or death by any cause in the absence of progression as assessed by the Investigator per RECIST (version 1.1).

Note: SDF estimates are from product-limit method. Confidence intervals constructed using log-log transformation.



出典：PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Figure 14.2.21A
DOR=duration of response.

図 2.5.4.5-18　治験責任医師評価による DOR の Kaplan-Meier 曲線［PR-30-5020-C（QUADRA）試験：Biomarker-defined population］

Biomarker-defined population における DOR について *BRCA* 変異及び HRD ステータス並びにプラチナ製剤感受性ステータス別に検討した結果、以下の結果が得られた。

- *BRCA* 変異腫瘍を有する被験者（18 例）における DOR の中央値は 9.2 ヵ月、プラチナ製剤感受性の被験者（7 例）では推定不能、プラチナ製剤抵抗性の被験者（7 例）では 7.4 ヵ月であり、プラチナ製剤不応性の被験者（3 例）では推定不能であった〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.2.12A〕。
- *BRCA* 変異陰性かつ HRD 陽性でプラチナ製剤感受性の被験者（7 例）における DOR は中央値で 6.6 ヵ月であった〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.2.12A〕。

2.5.4.5.4.3 クリニカルベネフィット率（CBR）

探索的項目の事後解析として、24 週時におけるクリニカルベネフィット率（CBR24）、つまり、少なくとも 24 週時において治験責任医師評価による CR/PR 又は安定（SD）が認められた被験者の割合を算出した。臨床的にベネフィットを示した被験者の割合は、疾患が進行していない期間が 6 ヵ月あるいはそれ以上の期間の被験者において、OS と明らかに関連していた[7][8]。CBR24 で評価したクリニカルベネフィットは、分子的（*BRCA* 変異及び HRD ステータス）及び臨床的バイオマーカー（プラチナ製剤感受性ステータス）にかかわらず連続して認められた（2.7.3 進行又は再発卵巣癌　表 2.7.3.3-13）。Biomarker-defined population において、CBR24 は 35.7%（95% CI: [26.3, 46.0]）であった〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.2.11G〕。

単群試験における time-to-event 型の評価項目であり解釈に限界はあるものの、ITT population で 24 週以上の SD を達成した被験者は、期待される OS の中央値は 28.0 ヵ月（n=85）であり、CBR24 で CR/PR 又は SD を達成しなかった被験者では、11.8 ヵ月（n=371）であったという比較データは注目すべきである〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.2.16A〕。CBR24 を達成し、SD が得られた被験者（n=47）の OS の中央値は、CR/PR（n=38）が得られた被験者と同じ 28.0 ヵ月であった〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.2.16B〕。Biomarker-defined population において、OS の中央値は 23.3 ヵ月（95% CI: [17.2, 28.0]）であった〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.2.14C〕。

2.5.4.5.4.4 その他の試験の biomarker defined population における解析結果〔PN001 試験及び PR-30-5011-C（NOVA）試験〕

ベースライン特性が PR-30-5020-C（QUADRA）試験の主要な適格性と合致し、biomarker-defined population の基準を満たした、PN001 試験及び PR-30-5011-C（NOVA）試験からの被験者を解析対象とした。有効性の解析は、PR-30-5020-C（QUADRA）試験の主要評価項目に合わせて、治験責任医師による奏効評価で行った。

PR-30-5011-C（NOVA）試験及び PN001 試験の治験責任医師による ORR 及び DOR の評価から、biomarker-defined population における本剤の抗腫瘍活性がさらに実証された（表 2.5.4.5-12）。

- PN001 試験における ORR：RECIST（第 1.1 版）に基づく確定 ORR は、30.8%（95% CI: [9.1, 61.4]）であり、DOR の中央値は 12.3 ヵ月（95% CI: [3.6, 15.0]）であった。

・PR-30-5011-C（NOVA）試験における ORR：RECIST（第 1.1 版）に基づく確定 ORR は、28.6%（95% CI: [13.2, 48.7]）であり、DOR の中央値は 8.3 ヵ月（95% CI: [5.3, 10.3]）であった。

表 2.5.4.5-12　治験責任医師評価による ORR〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験、PR-30-5011-C（NOVA）試験及び PN001 試験：biomarker-defined population〕

Parameter	QUADRA (N=98)	NOVA (N=28)	PN001 (N=13)
All			
n	98	28	13
ORR, % (95% CI)	25.5% (17.2, 35.3)	28.6% (13.2, 48.7)	30.8% (9.1, 61.4)
Median DOR in months (95% CI)	8.3 (6.6, NE)	8.3 (5.3, 10.3)	12.3 (3.6, 15.0)
*BRCA*mut			
n	63	19	13
ORR, % (95% CI)	28.6% (17.9, 41.3)	26.3% (9.1, 51.2)	30.8% (9.1, 61.4)
Non-*BRCA*mut/HRDpos platinum-sensitive			
n	35	9	0
ORR, % (95% CI)	20.0% (8.4, 36.9)	33.3% (7.5, 70.1)	N/A

出典：Cross study report of Efficacy　Table 1.2.6, Table 1.2.7, Table 1.2.8, Table 1.2.9, Table 1.2.10 及び Table 1.2.11.
*BRCA*mut=breast cancer gene mutation positive; CI=confidence interval; DOR=duration of response; HRDpos=Myriad myChoice®HRD positive; N/A=not applicable; ORR=objective response rate.

2.5.4.6 日本で実施した試験の有効性の結果

2.5.4.6.1 Niraparib-2001 試験

2.5.4.6.1.1 被験者の内訳

国内 15 の治験実施施設で合計 19 例の被験者が登録された。データカットオフ時点（2019 年 3 月 17 日）で、治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。19 例全てを full analysis set（FAS）及び安全性解析対象集団に含めた。15 例がベースライン時に測定可能病変が認められなかったため、4 例が response-evaluable set に含められた（Niraparib-2001 試験　総括報告書　Table 15.1.1.3 及び Table 15.1.1.4.2.2）。

2.5.4.6.1.2 人口統計学的特性及び基準値特性

被験者の年齢は 44～79 歳、中央値は 62.0 歳であり、卵巣癌が好発する年齢（50 歳以上）と一致していた。平均体重は 57.5 kg であり、PR-30-5011-C（NOVA）試験における平均体重（69.7 kg）よりも低かった。

最後から 2 番目のプラチナ製剤投与から PD までの期間は多くが 12 ヵ月超であった（19 例中 14 例、73.7%）。直近のプラチナ製剤療法で CR が得られた被験者は 9 例（47.4%）、PR が得られた被験者は 10 例（52.6%）であった。被験者 19 例全てに骨髄抑制の既往歴があった。原発巣は、卵巣が 10 例（52.6%）、腹膜が 5 例（26.3%）及び卵管が 4 例（21.1%）であった。ベースライン時の血小板数の平均値（標準偏差）は、214.1×10^9/L（58.1×10^9/L）であった（Niraparib-2001 試験　総括報告書　Table 15.1.2）。

2.5.4.6.1.3 有効性の結果

データカットオフ時点（2019 年 3 月 17 日）で、治験期間中に PFS イベントは発生しなかった。Response-evaluable set の 4 例のうち、1 例がベースライン後の腫瘍評価を受け、SD と判定された。有効性に関する大きな懸念は認められなかった。

2.5.4.6.2 Niraparib-2002 試験

2.5.4.6.2.1 被験者の内訳

国内 17 の治験実施施設で合計 20 例の被験者が登録された。データカットオフ時点（2019 年 7 月 1 日）で、1 例が有害事象の発現、3 例が PD、合計 4 例の被験者が治験薬の投与を中止した。20 例全てを FAS 及び安全性解析対象集団に含めた（Niraparib-2002 試験　総括報告書　Table 15.1.1.3 及び Table 15.1.1.4.2.2）。

2.5.4.6.2.2 人口統計学的特性及び基準値特性

被験者の年齢は 47～85 歳、中央値は 62.0 歳であり、卵巣癌が好発する年齢（50 歳以上）と一致していた。平均体重は 53.7 kg であり、PR-30-5020-C（QUADRA）試験における平均体重（72.2 kg）よりも低かった。

安全性解析対象集団の被験者全てに 3～4 ラインの化学療法による治療歴があり、8 例（40.0%）は 4 ラインの化学療法の治療歴があった。直近の化学療法による治療から本剤投与までの期間の中央値は 2.1 ヵ月であった。

最後から 2 番目のプラチナ製剤投与から PD までの期間は、20 例中 12 例（60.0%）が 6～12 ヵ月、20 例中 8 例（40.0%）が 12 ヵ月超であった。直近のプラチナ製剤療法で CR が得られた被験者は 9 例（45.0%）、PR が得られた被験者は 8 例（40.0%）であった。

原発巣は、卵巣が 13 例（65.0%）、腹膜が 5 例（25.0%）及び卵管が 2 例（10.0%）であった。治験実施計画書の規定どおり、全ての被験者が HRD 陽性であった。*BRCA* 変異陽性腫瘍を有する被験者は 13 例(65.0%)であった(Niraparib-2002 試験　総括報告書　Table 15.1.2.2)。

2.5.4.6.2.3 有効性の結果

国内で実施した Niraparib-2002 試験における ORR は 35.0%（90% CI : [17.731, 55.803]）であり、同様の対象集団で実施された PR-30-5020-C（QUADRA）試験の ORR（27.7%）と同等であった。ORR の 90%CI の下限は閾値奏効率の 5%よりも高かった。また、CR 及び PR が得られた被験者の他にも腫瘍の縮小が認められた（Niraparib-2002 試験　総括報告書　Figure 15.2.3.1.1）。

2.5.4.7 有効性のまとめ

プラチナ製剤感受性再発卵巣癌患者における維持療法としての本剤の有効性は、幅広い患者集団における PARP 阻害剤の活性を評価する、初めてのランダム化二重盲検プラセボ対照、第 3 相試験である PR-30-5011-C（NOVA）試験で検証され、この患者集団における維持療法のバイオマーカーによる患者選択の重要性が明確になった。

本試験の重要な要素は、g*BRCA* 変異陽性及び g*BRCA* 変異陰性の双方の被験者集団、そして g*BRCA* 変異陰性であるが HRD 腫瘍を有する被験者集団において、本剤による治療上のベネフィットを独立に評価することであった。

本試験の結果、3 つの全ての対象集団（g*BRCA* 変異陽性コホート、g*BRCA* 変異陰性コホートの HRD 陽性グループ及び g*BRCA* 変異陰性コホート全体）で、本剤による統計学的に有意なベネフィットが示された。3 つの対象集団において、本剤投与群の被験者はプラセボ投与群の被験者と比較して、PFS が有意に延長した。

g*BRCA* 変異陽性コホートにおいて、PFS の中央値は本剤投与群で 21.0 ヵ月、プラセボ投与群で 5.5 ヵ月であり（HR：0.27、95% CI：[0.173, 0.410]、p<0.0001）、g*BRCA* 変異陰性コホート全体では、本剤投与群で 9.3 ヵ月、プラセボ投与群で 3.9 ヵ月であった（HR：0.45、95% CI：[0.338, 0.607]、p<0.0001)。また、g*BRCA* 変異陰性コホートの HRD 陽性グループにおいても、プラセボ投与群と比較して本剤投与群で有意な PFS の延長が認められ、本剤投与群で 12.9 ヵ月、プラセボ投与群で 3.8 ヵ月であった（HR：0.38、95% CI：[0.243, 0.586]、p<0.0001）。

TFST、CFI 及び PFS2 を含む副次評価項目においても、両コホートで本剤投与による期間の延長が得られ、次治療への反応性を減弱させず、本剤投与群において持続的な治療効果が示された。本剤による治療が OS に負の影響を与える根拠は認められなかった。PFS の感度分析では主要な有効性の解析結果との一貫性が示され、結果の頑健性が裏づけられた。

患者報告アウトカムでは、本剤投与群及びプラセボ投与群で同様の結果が得られた。FOSI 及び EQ-5D-5L 質問表では、g*BRCA* 変異陽性コホート及び g*BRCA* 変異陰性コホート全体において一般的又は疾患特性の報告について同様の結果が得られた。

バイオマーカーによるサブグループ（HRD 陽性かつ s*BRCA* 変異陽性、HRD 陽性かつ *BRCA* 野生型腫瘍及び HRD 陰性）の本剤による治療効果の潜在的重要性を明らかにするために探索的解析を実施した。g*BRCA* 変異陰性かつ HRD 陽性グループ全体の PFS の中央値（95% CI）は、本剤投与群で 12.9 ヵ月（[8.1, 15.9]）、HR は 0.38（95% CI：[0.243, 0.586] (p<0.0001）であり、*BRCA* 野生型腫瘍サブグループにおける PFS の中央値は 9.3 ヵ月（95% CI：[5.8, 15.4]、HR：0.38）であった。g*BRCA* 変異陰性コホートの HRD 陽性グループで得られたベネフィットは、s*BRCA* 変異サブグループのみに依存するものではなかった。また、g*BRCA* 変異陽性コホートでみられた PFS の中央値（本剤投与群で 21.0 ヵ月）は、s*BRCA* 変異を有するサブグループの PFS の中央値（本剤投与群で 20.9 ヵ月）と同等であった。この結果から、コホートをとおして同じ腫瘍生物学的背景を有する 2 つの独立した被験者集団で本剤の治療効果が一貫して証明された。g*BRCA* 変異陰性コホート全体では HRD 陰性腫瘍の被験者も含まれており、探索的に解析した結果、HRD 陰性腫瘍グループにおいても本剤による治療上のベネフィットが得られた（HR：0.58）。

以上より、本剤の 1 日 1 回の経口投与は、プラチナ製剤を含む化学療法の効果を延長し、その結果、PFS を大幅に改善し、幅広い被験者集団で再発又は死亡のリスクを大幅に低下させた。これらの有効性データは、プラチナ製剤を含む化学療法に奏効を示したプラチナ製剤感受性の再発卵巣癌患者に対する本剤の維持療法の使用を支持するものであった。

投与開始 2 ヵ月間の 1 日平均投与量の中央値は、用量調整のため、ベースラインの体重が 77 kg 未満又は血小板数が 150,000/μL 未満である被験者グループで 207.1 mg であり、有効性の減弱が懸念された。しかしながら、投与量の減量が有効性に及ぼす影響を検討するために

投与開始 4 ヵ月目開始時点の投与量レベルに基づいて PFS を解析した結果、投与量の減量が有効性を減弱しなかったことが示された。

プラチナ製剤による一次治療で奏効が得られた卵巣癌患者における維持療法を検討した PR-30-5017-C（PRIMA）試験では、臨床的及び分子的バイオマーカーで定義される集団において連続した臨床的ベネフィットが実証された。同様に *BRCA* 変異ステータスにかかわらず臨床的ベネフィットが認められた。PFS の中央値（BICR による評価）はプラセボ投与群と比較して本剤投与群で有意な延長がみられた。

PFS の中央値は、HRDpos population の本剤投与群で 21.9 ヵ月、プラセボ投与群で 10.4 ヵ月であり（HR：0.43、95% CI：[0.310, 0.588]、p<0.0001）、overall population の本剤投与群で 13.8 ヵ月、プラセボ投与群で 8.2 ヵ月であった（HR：0.62、95% CI：[0.502, 0.755]、p<0.0001）。本剤による治療上のベネフィットは HRD ステータスにかかわらず認められた。HRDneg サブグループにおいて、PFS の中央値は本剤投与群で 8.1 ヵ月、プラセボ投与群で 5.4 ヵ月であり（HR：0.68、95% CI: [0.492, 0.944]、p=0.0203）、HRDpos かつ *BRCA* 変異サブグループでは、本剤投与群で 22.1 ヵ月、プラセボ投与群で 10.9 ヵ月であり（HR：0.40、95% CI：[0.265, 0.618]、p<0.0001）、HRDpos かつ *BRCA* 野生型サブグループでは、本剤投与群で 19.6 ヵ月、プラセボ投与群で 8.2 ヵ月であった（HR：0.50、95% CI：[0.305, 0.831]、p=0.0064）。ベースライン時の特性（年齢、ECOG performance status、原発巣等）について部分集団解析を実施したところ、解析した部分集団全てにわたり、本剤投与群とプラセボ投与群で同様の結果が得られた。

OS、PFS2 及び TFST のデータは immature であるものの、HRDpos population 及び overall population のいずれにおいても PFS でみられた本剤による治療上のベネフィットを支持する結果が得られ、本剤投与群で持続的な治療効果が示された。QOL に関連した PRO の結果は、本剤投与群及びプラセボ投与群で同様であった。Overall population において、FOSI 及び EQ-5D-5L 質問票の結果は、一般症状及び疾患特性に関する報告について本剤投与群とプラセボ投与群で同等であった。

本試験における開始用量は、試験開始当初は 300 mg としていたが、その後、被験者のベースライン体重及びベースライン血小板数に基づき、200 mg 又は 300 mg を選択する個別化開始用量とした。曝露量と有効性との相関を検討した曝露-反応解析において、曝露量は開始用量に関係なく、四分位でサブグループ化した各サブグループに均等に分布し、平均血漿中濃度はいずれの開始用量グループでも同様であった。個別化開始用量グループの有効性は、固定開始用量グループでみられるものと同様であることが示された。HRDpos population の個別化開始用量グループでは、HR は 0.39（95% CI：[0.215, 0.723]、p=0.0019）であり、overall population の個別化開始用量グループでは、HR は 0.69（95% CI：[0.481, 0.982]、p=0.0389）であった。これら臨床効果と薬物動態の双方の結果から、2 つの開始用量の効果は類似していることが裏付けられた。

PR-30-5017-C（PRIMA）試験は、PR-30-5011-C（NOVA）試験に次ぐ大規模なランダム化第 3 相試験であり、HRDpos population 及び HRDneg population の双方の卵巣癌患者に対して本剤の治療上のベネフィットが確認され、プラチナ製剤による一次治療が奏効した進行卵巣

癌の患者に対し、意義のある臨床的ベネフィットと PFS の改善がもたらされることが示された。

後期治療の再発卵巣癌患者を対象として本剤の有効性及び安全性を評価した第 2 相、多施設共同、非盲検、単群試験の PR-30-5020-C（QUADRA）試験において、主要評価項目である ORR は 27.7%（95% CI: [15.6, 42.6]、p=0.0005）であった。奏効は持続的であり、primary analysis population における DOR の中央値は 9.2 ヵ月（95% CI: [5.9, NE]）であった。

BRCA 変異を有する被験者における本剤の抗腫瘍活性が検証され、PN001 試験及び PR-30-5011-C（NOVA）試験でみられた臨床的ベネフィットが再現された。

Biomarker-defined population は、非臨床試験のデータ及び臨床データに基づき、相同組換え欠損及びプラチナ製剤感受性（*BRCA* 変異を有しない場合）という共通の腫瘍生物学的特徴を有する被験者として定義され、PARP 阻害剤による治療歴のない被験者 98 例が含まれた。

これら 98 例のうち、25 例で奏効が確定され、ORR は 25.5%であり、DOR の中央値は 8.3 ヵ月であった。臨床的意義のある奏効率は、*BRCA* 変異陽性腫瘍を有する被験者集団（ORR は 28.6%、DOR の中央値は 9.2 ヵ月）及び *BRCA* 変異陰性かつ HRD 陽性のプラチナ製剤感受性腫瘍を有する被験者集団（ORR は 20%、DOR の中央値は 6.6 ヵ月）の両方でみられた。本集団において認められた ORR は、実臨床において後期治療の患者に適用される既承認の化学療法（主に静脈内投与）で予想される ORR と比べて高かった[9]。

PR-30-5020-C（QUADRA）試験で定義された biomarker-defined population の基準を満たす PN001 試験（n=13）及び PR-30-5011-C（NOVA）試験（n=28）の被験者の部分集団を解析したところ、三次治療あるいはそれ以降の治療における本剤の抗腫瘍活性が支持された（表 2.5.4.5-12）。PN001 試験における ORR は 30.8%、PR-30-5011-C（NOVA）試験における ORR は 28.6%で、DOR の中央値はそれぞれ 12.3 ヵ月と 8.3 ヵ月であった。

PR-30-5020-C（QUADRA）試験において、バイオマーカーで定義された卵巣癌の被験者集団（*BRCA* 変異腫瘍又は HRD 陽性かつプラチナ製剤感受性の被験者）に対する後期治療として本剤による単剤療法で意義のある臨床的ベネフィットが証明され、卵巣癌患者における新たな治療選択肢となることが示された。

本剤の日本人における有効性を検討した Niraparib-2002 試験では、主要評価項目である ORR において PR-30-5020-C（QUADRA）試験と同等の結果が得られ、海外の被験者で認められた本剤のベネフィットが日本の被験者にも外挿できることを裏付けるものであった。

2.5.4.8 参考文献

[1] Oza AM, Castonguay V, Tsoref D, Diaz-Padilla I, Karakasis K, Mackay H, et al. Progression-free survival in advanced ovarian cancer: a Canadian review and expert panel perspective. Curr Oncol. 2011;18 Suppl 2:S20-27.

[2] Markman M, Markman J, Webster K, Zanotti K, Kulp B, Peterson G, et al. Duration of response to second-line, platinum-based chemotherapy for ovarian cancer: implications for patient management and clinical trial design. J Clin Oncol. 2004;22(15):3120-3125.

[3] Tan LT, Zahra M. Long-term survival and late toxicity after chemoradiotherapy for cervical cancer--the Addenbrooke's experience. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2008;20(5):358-364.

[4] Bast RC, Jr., Brewer M, Zou C, Hernandez MA, Daley M, Ozols R, et al. Prevention and early detection of ovarian cancer: mission impossible? Recent Results Cancer Res. 2007;174:91-100.

[5] EMA. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. https://www.ema.europa.ed/docs/en_GB/document_library/Scientific_ guidelines /2017/11/WC500238764.pdf. Updated 22 Sep 2017. 2017.

[6] FDA. Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. In: CDER, ed2007.

[7] Amiri-Kordestani L, Cheng J, Zhang L,Tang L, Sridhara R, Ibrahim A et al. 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). J Clin Oncol. 2016;34(15_suppl):e18091- e18091.

[8] Rose PG, Tian C, Bookman MA. Assessment of tumor response as a surrogate endpoint of survival in recurrent/platinum-resistant ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol. 2010;117(2):324-329.

[9] Bruchim I, Jarchowsky-Dolberg O, Fishman A. Advanced (>second) line chemotherapy in the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian cancer. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013;166(1):94-98.

2.5.5 安全性の概括評価

本剤の安全性は、主に評価資料である固形癌患者を対象とした海外第 1 相試験（PN001 試験）及び国内第 1 相試験（Niraparib-1001 試験）、再発卵巣癌患者に対する維持療法を検討した海外第 3 相試験〔PR-30-5011-C（NOVA）試験〕及び国内第 2 相試験（Niraparib-2001 試験）、進行又は再発卵巣癌患者を対象とした海外第 2 相試験〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験〕及び国内第 2 相試験（Niraparib-2002 試験）、並びに、初発卵巣癌の維持療法を検討した海外第 3 相試験〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験〕の 7 試験の結果で評価した。

2.5.5.1 試験対象集団及び曝露状況

2.5.5.1.1 試験対象集団

(1) PR-30-5011-C（NOVA）試験

PR-30-5011-C（NOVA）試験は、直近の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を有する生殖細胞系列 breast cancer gene（g*BRCA*）変異陽性患者、又は、g*BRCA* 変異陰性の高悪性度漿液性腫瘍若しくは高悪性度の漿液性組織型が優位を占める腫瘍を有する患者を対象とした二重盲検、ランダム化（2 : 1）、プラセボ対照試験である。PR-30-5011-C（NOVA）試験の試験計画の概略を 2.7.4.1.1.3 に、治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性を 2.7.4.1.3.3 にまとめた。

総括報告書補遺のデータカットオフ日（2017 年 9 月 15 日）時点で、553 例が登録され、1 回以上治験薬の投与を受けた 546 例（本剤投与群 367 例、プラセボ投与群 179 例）を安全性解析対象集団とした。

総括報告書補遺のデータカットオフ日（2017 年 9 月 15 日）時点で、intent-to-treat（ITT）population における被験者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、本剤投与群とプラセボ投与群で概ね均衡がとれていた。両コホートの被験者の大半が 18～64 歳の間（60%超）であり、白人（80%超）で、試験登録時の Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status は 0（60%超）であった。

年齢の中央値は本剤投与群で 61.0 歳、プラセボ投与群で 60.0 歳であり、卵巣癌が主に報告されている年齢層と一致していた。ECOG performance status が 2 以上の被験者は登録されなかった。

(2) PR-30-5020-C（QUADRA）試験

PR-30-5020-C（QUADRA）試験は、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て本剤の安全性及び有効性を評価する、第 2 相、多施設共同、非盲検、単群試験である。PR-30-5020-C（QUADRA）試験の試験計画の概略を 2.7.4.1.1.5 に、治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性を 2.7.4.1.3.5 にまとめた。

PR-30-5020-C（QUADRA）試験では、463 例が登録され、1 回以上本剤の投与を受けた 463 例を安全性解析対象集団とした。安全性解析対象集団では、年齢の中央値は 65.0 歳（範囲：29～91 歳）であり、75 歳以上の被験者は 13.4%であった。多くの被験者が白人（85.1%）であった。登録時の ECOG performance status は 0（57.7%）又は 1（42.3%）であった。

（3）PN001 試験

PN001 試験は、進行性固形がん患者を対象とした、第 1 相、多施設共同、非盲検、非無作為化、コホートベース、用量漸増確認試験である。PN001 試験の試験計画の概略を 2.7.4.1.1.1 に、治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性を 2.7.4.1.3.1 にまとめた。

PN001 試験では、計 104 例の被験者が登録され、1 回以上本剤の投与を受けた全 104 例を安全性解析対象集団とした。

年齢の中央値は 59.0 歳（範囲：35～75 歳）で、被験者の 70.2%が女性であった。化学療法歴の中央値は 5.0 ライン（範囲：0～14 ライン）であった。

（4）PR-30-5017-C（PRIMA）試験

PR-30-5017-C（PRIMA）試験は、プラチナ製剤を含む一次治療が奏効〔完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）〕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）を対象とした第 3 相ランダム化プラセボ対照（2:1）二重盲検試験である。PR-30-5017-C（PRIMA）試験の試験計画の概略を 2.7.4.1.1.7 に、治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性を 2.7.4.1.3.7 にまとめた。

PR-30-5017-C（PRIMA）試験では、733 例がランダム化され、1 回以上治験薬の投与を受けた 728 例（本剤投与群 484 例及びプラセボ投与群 244 例）を安全性解析対象集団とした。PR-30-5017-C（PRIMA）試験では、試験開始当初は治験薬の開始用量を 300 mg（固定開始用量）としていたが、治験実施計画書改訂第 2 版（20[redacted]年 11 月 16 日作成）から個別化開始用量を導入し、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 以上の場合は 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した。本剤投与群 484 例のうち、固定開始用量で投与された被験者は 315 例、個別化開始用量で投与された被験者は 169 例であった。

安全性解析対象集団における被験者の人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性は、本剤投与群とプラセボ投与群で概ね均衡がとれており、人口統計学的特性は進行卵巣癌の患者集団と一致していた。

年齢の中央値は、本剤投与群及びプラセボ投与群ともに 62.0 歳であり、各投与群の約 60%が 18～64 歳の範囲であった。ベースライン時の ECOG performance status は、各投与群の約 70%が 0 であり、残りの約 30%が 1 であった。

2.5.5.1.2 曝露状況

（1）PR-30-5011-C（NOVA）試験

PR-30-5011-C（NOVA）試験の全般的な曝露状況を 2.7.4.1.2.3 にまとめた。

PR-30-5011-C（NOVA）試験の総括報告書初版のデータカットオフ日（2016 年 5 月 30 日）時点で、投与サイクル数の中央値は本剤投与群（9 サイクル）の方がプラセボ投与群（6 サイクル）と比べて長かった。同様に、曝露期間の中央値は、本剤投与群が 250.0 日（範囲：1.0～815.0 日）、プラセボ投与群が 163.0 日（範囲：12.0～926.0 日）で、本剤投与群で長かった。1 日平均投与量の中央値は、本剤投与群で 195.12 mg/day（範囲：45.10～360.00 mg/day）、プラセボ投与群で 297.73 mg/day（範囲：141.05～340.35 mg/day）であった。

PR-30-5011-C（NOVA）試験では、特定の血液毒性又は非血液毒性が発現した場合は、治験実施計画書に従って治験薬の投与中断や減量することが規定されていた。総括報告書初版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 80.4%の被験者で何らかの理由により投与を中断しており、72.5%の被験者が治験薬を減量していた。この割合は、プラセボ投与群の方が低かった（19.0%及び 6.1%）。

減量は早期に発生する傾向があり、大部分の被験者は投与開始 4 ヵ月目までに被験者ごとに調整された投与量に至ったと考えらえた。

(2) PR-30-5020-C（QUADRA）試験

PR-30-5020-C（QUADRA）試験の全般的な曝露状況を 2.7.4.1.2.5 にまとめた。

PR-30-5020-C（QUADRA）試験のデータカットオフ日時点で、安全性解析対象集団の曝露期間の中央値は 2.5 ヵ月（範囲：0.03～31.57 ヵ月）、試験期間の中央値は 7.4 ヵ月（範囲：0.2～32.5 ヵ月）であった。5 サイクル以上投与された被験者は約 30%であった。1 日平均投与量の中央値は 233.9 mg/day（範囲：66.7～1328.6 mg/day）であった。

治験薬の投与を中断した被験者は 77.1%であり、50.3%が減量した。治験薬の投与中断の多くはサイクル 1 で発現し、減量はサイクル 2 で最も頻繁に発生した。

(3) PN001 試験

PN001 試験の全般的な曝露状況を 2.7.4.1.2.1 にまとめた。

PN001 試験では、パート A、B 及び D の計 104 例に本剤 30～400 mg を 1 日 1 回投与した。

試験終了時点（2011 年 9 月 14 日）で、投与期間の中央値は 58.5 日（範囲：10.0～590.0 日）、投与サイクル数の中央値は 3.0 サイクル（範囲：1～28 サイクル）であった。卵巣癌患者 50 例（原発性腹膜癌患者 2 例を含む）の投与サイクル数の中央値は同様に 3 サイクルであった。

(4) PR-30-5017-C（PRIMA）試験

PR-30-5017-C（PRIMA）試験の全般的な曝露状況を 2.7.4.1.2.7 にまとめた。

PR-30-5017-C（PRIMA）試験のデータカットオフ日時点で、投与サイクル数の中央値は本剤投与群（12.5 サイクル）の方がプラセボ投与群（9.0 サイクル）と比べて長かった。同様に、曝露期間の中央値は、本剤投与群で 11.1 ヵ月（範囲：0～29 ヵ月）、プラセボ投与群で 8.3 ヵ月（範囲：0～28 ヵ月）であり、本剤投与群で長かった。1 日平均投与量の中央値は、本剤投与群で 181.3 mg/day（範囲：31～350 mg/day）、プラセボ投与群で 290.6 mg/day（範囲：58～327 mg/day）であった。本剤投与群のうち、固定開始用量を受けた被験者及び個別化開始用量を受けた被験者の 1 日平均投与量の中央値は同様であった（それぞれ 181.8 mg/day 及び 178.6 mg/day）。

PR-30-5017-C（PRIMA）試験では、特定の血液毒性又は非血液毒性が発現した場合は、治験実施計画書に従って治験薬の投与中断や減量することが規定されていた。総括報告書のデータカットオフ日時点で、本剤投与群の 79.5%の被験者が何らかの理由により治験薬の投与を中断しており、74.8%の被験者が治験薬を減量していた。この割合は、プラセボ投与群の方が低かった（それぞれ 23.8%及び 12.3%）。投与中断はサイクル 1 で最も多く発現した。

2.5.5.2 有害事象

(1) PR-30-5011-C (NOVA) 試験

PR-30-5011-C (NOVA) 試験の有害事象を 2.7.4.2.1.3 に示した。

PR-30-5011-C (NOVA) 試験の総括報告書補遺のデータカットオフ日 (2017 年 9 月 15 日) 時点で、本剤投与群の 367 例 (100%) 及びプラセボ投与群の 171 例 (95.5%) に有害事象が認められた。プラセボ投与群と比べて本剤投与群で 10%以上高頻度に認められた有害事象は、悪心 (本剤投与群 74.1%及びプラセボ投与群 35.8%、以降同順)、貧血 (49.3%及び 6.7%)、疲労 (46.9%及び 32.4%)、血小板減少症 (46.3%及び 3.4%)、便秘 (41.4%及び 21.2%)、嘔吐 (35.7%及び 17.3%)、頭痛 (26.7%及び 10.6%)、食欲減退 (25.9%及び 14.5%)、不眠症 (24.8%及び 8.4%)、血小板数減少 (21.0%及び 1.7%)、高血圧 (21.0%及び 5.0%)、呼吸困難 (19.6%及び 8.4%)、好中球減少症 (18.0%及び 3.4%)、咳嗽 (16.6%及び 5.0%) 及び好中球数減少 (13.9%及び 2.8%) であった。本剤投与群と比べてプラセボ投与群で 10%以上高頻度に認められた有害事象はなかった。本剤投与群で比較的よく見られた有害事象は、骨髄抑制関連事象及び胃腸障害関連事象などであり、本剤及び他のポリ〔アデノシン二リン酸 (ADP) -リボース〕ポリメラーゼ (PARP) 阻害剤の安全性プロファイルと整合していた。

Grade 3 又は 4 の有害事象は、本剤投与群で 278 例 (75.7%)、プラセボ投与群で 42 例 (23.5%) に認められた。その多くは骨髄抑制関連事象であった。プラセボ投与群と比べて本剤投与群で 10%以上高頻度に認められた Grade 3 又は 4 の有害事象は、血小板減少症 (本剤投与群 28.9%及びプラセボ投与群 0.6%、以降同順)、貧血 (25.1%及び 0%) 及び好中球減少症 (11.4%及び 0.6%) であった。本剤投与群と比べてプラセボ投与群で 10%以上高頻度に認められた Grade 3 又は 4 の有害事象はなかった。

試験期間中に本剤投与群の 1 例で死亡が認められた〔注：試験期間中 (同意取得日～治験薬の最終投与 30 日後) に重篤な有害事象として報告され、その後死亡に至った〕。死因は、急性骨髄性白血病 (AML) であり、治験責任医師により治験薬との因果関係あり (related) と判断された。

重篤な有害事象は、本剤投与群で 117 例 (31.9%)、プラセボ投与群で 27 例 (15.1%) に認められた。プラセボ投与群と比べて本剤投与群で高頻度に認められた重篤な有害事象は、血小板減少症 (本剤投与群 10.9%及びプラセボ投与群 0%、以降同順)、貧血 (4.1%及び 0%) 及び便秘 (1.1%及び 0.6%) であった。その他の重篤な有害事象の発現頻度はプラセボ投与群よりも低く、いずれも 2%未満であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤投与群で 60 例 (16.3%)、プラセボ投与群で 4 例 (2.2%) に認められた。いずれかの投与群で 1%以上の被験者に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、疲労 (本剤投与群 2.7%及びプラセボ投与群 0%、以降同順)、血小板減少症 (1.9%及び 0.6%)、悪心及び血小板数減少 (各 1.6%及び 0%)、貧血 (1.4%及び 0%)、並びに好中球数減少 (1.1%及び 0%) であった。

PR-30-5011-C (NOVA) 試験では、特定の血液毒性又は非血液毒性が発現した場合は、治験実施計画書に従って治験薬の投与中断や減量することが規定されていた。治験薬の投与中断に至った有害事象は、本剤投与群で 251 例 (68.4%)、プラセボ投与群で 26 例 (14.5%) に認められた。本剤投与群で 5%以上の被験者に認められた治験薬の投与中断に至った有害事象は、血小板減少症 (本剤投与群 31.3%及びプラセボ投与群 0.6%、以降同順)、貧血 (19.6%

及び 0%）、好中球減少症（10.4%及び 2.1%）、血小板数減少（9.0%及び 0%）、悪心（7.6%及び 2.2%）、嘔吐（6.0%及び 2.2%）及び好中球数減少（5.2%及び 0%）であった。これらの事象は、治験実施計画書で投与中断が規定されていた事象と一致していた。

治験薬の減量に至った有害事象は、本剤投与群で 254 例（69.2%）、プラセボ投与群で 9 例（5.0%）に認められた。本剤投与群で 5%以上の被験者に認められた治験薬の減量に至った有害事象は、血小板減少症（本剤投与群 30.5%及びプラセボ投与群 0.6%、以降同順）、貧血（18.0%及び 0%）、血小板数減少（10.4%及び 0%）及び悪心（5.2%及び 0%）であった。これらの事象は、治験実施計画書で減量が規定されていた事象と一致していた。

(2) PR-30-5020-C（QUADRA）試験

PR-30-5020-C（QUADRA）試験の有害事象を 2.7.4.2.1.5 に示した。

PR-30-5020-C（QUADRA）試験のデータカットオフ日時点で、有害事象は安全性解析対象集団の 463 例中 461 例（99.6%）で認められた。20%以上の被験者に認められた有害事象は、悪心（312 例、67.4%）、疲労（237 例、51.2%）、貧血（229 例、49.5%）、嘔吐（205 例、44.3%）、血小板減少症及び便秘（各 159 例、34.3%）、食欲減退（122 例、26.3%）、血小板数減少（101 例、21.8%）、不眠症（98 例、21.2%）及び腹痛（97 例、21.0%）であった。

Grade 3 以上の有害事象は、安全性解析対象集団の 338 例（73.0%）に認められた。安全性解析対象集団で 10%以上の被験者に認められた Grade 3 以上の有害事象は、貧血（122 例、26.3%）及び血小板減少症（95 例、20.5%）であった。

試験期間中に 1 例が死亡した。当該被験者は、初回投与後 32 日目に急性呼吸不全の有害事象を発現し、投与期間中に死亡に至った。当該事象は治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、安全性解析対象集団の 197 例（42.5%）に認められた。安全性解析対象集団の 5%以上に認められた重篤な有害事象は、小腸閉塞及び血小板減少症（各 34 例、7.3%）、並びに嘔吐（27 例、5.8%）であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、安全性解析対象集団の 98 例（21.2%）に認められた。安全性解析対象集団の 1%超の被験者に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、嘔吐（18 例、3.9%）、血小板減少症（16 例、3.5%）、悪心（14 例、3.0%）、小腸閉塞（12 例、2.6%）及び貧血（7 例、1.5%）であった。

PR-30-5020-C（QUADRA）試験では、特定の血液毒性又は非血液毒性が発現した場合は、治験実施計画書に従って本剤の投与中断や減量することが規定されていた。治験薬の投与中断に至った有害事象は、安全性解析対象集団の 288 例（62.2%）に認められた。安全性解析対象集団の 10%以上の被験者に認められた投与中断に至った有害事象は、血小板減少症（109 例、23.5%）、血小板数減少（59 例、12.7%）及び貧血（57 例、12.3%）であった。これらの事象は、治験実施計画書で投与中断が規定された事象と一致していた。

治験薬の減量に至った有害事象は、安全性解析対象集団の 218 例（47.1%）に認められた。安全性解析対象集団で 5%以上の被験者に認められた減量に至った主な有害事象は、血小板減少症（65 例、14.0%）、貧血（60 例、13.0%）及び血小板数減少（36 例、7.8%）であった。これらの事象は、治験実施計画書で減量が規定された事象と一致していた。

(3) PN001 試験

PN001 試験の有害事象を 2.7.4.2.1.1 に示した。

PN001 試験では、本剤の投与を受けた全ての被験者（104 例）に、1 件以上の有害事象が認められた。30%以上の被験者に認められた有害事象は、悪心（59 例、56.7%）、疲労（58 例、55.8%）、貧血（52 例、50.0%）、嘔吐（41 例、39.4%）、便秘（40 例、38.5%）、血小板減少症（36 例、34.6%）及び食欲減退（35 例、33.7%）であった。本剤 300 mg 投与を受けた集団でも同様であった。

Grade 3 以上の有害事象は、58 例（55.8%）に認められた。10%以上の被験者に認められた Grade 3 以上の有害事象は、血小板減少症（15 例、14.4%）及び貧血（13 例、12.5%）であった。本剤 300 mg 投与を受けた集団でも同様であった。

試験期間中に発現した有害事象による死亡は 6 例に認められた。死因は、4 例が悪性新生物〔疾患の進行（PD）〕、残りの 2 例が敗血症及び脳梗塞であった。死亡に至った有害事象は全て、治験薬との因果関係なしと判断された。6 例のうち、2 例（敗血症及び脳梗塞）は本剤 300 mg を投与された被験者であった。

重篤な有害事象は、36 例（34.6%）に認められた。2 例以上の被験者に認められた重篤な有害事象は、嘔吐（5 例、4.8%）、貧血、血小板減少症及び悪性新生物（PD）（各 4 例、3.8%）、悪心及び胸水（各 3 例、2.9%）、並びに、小腸閉塞、好中球減少症、尿路感染、敗血症及び低カリウム血症（各 2 例、1.9%）であった。本剤 300 mg 投与を受けた集団でも同様であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、9 例（8.7%）に認められた。その内訳は、血小板減少症及び QT 延長（各 2 例）、疲労、嘔吐、肺臓炎、視神経乳頭浮腫及び腸閉塞（各 1 例）であった。これらの事象のうち、7 件は治験薬との因果関係が否定できず、3 件は重篤と判定された。4 件（30 mg 投与群の疲労、60 mg 投与群の肺臓炎、400 mg 投与群の血小板減少症 2 件）はサイクル 1 で報告された治験実施計画書で規定されている用量制限毒性であった。

本剤 300 mg 投与を受けた集団では、治験薬の投与中止に至った有害事象は、4 例（7.4%）に認められた。その内訳は、QT 延長（2 例）、嘔吐及び腸閉塞（各 1 例）であった。

治験薬の減量に至った有害事象は 19 例（18.3%）に、投与中断に至った有害事象は 45 例（43.3%）に認められた。

(4) PR-30-5017-C（PRIMA）試験

PR-30-5017-C（PRIMA）試験の有害事象を 2.7.4.2.1.7 に示した。

データカットオフ日時点で、本剤投与群の 484 例中 478 例（98.8%）及びプラセボ投与群の 244 例中 224 例（91.8%）に有害事象が認められた。プラセボ投与群と比べて本剤投与群で 10%以上高頻度に認められた有害事象は、悪心（本剤投与群 57.4%及びプラセボ投与群 27.5%、以降同順）、貧血（63.4%及び 17.6%）、血小板減少症（45.9%及び 3.7%）、便秘（39.0%及び 18.9%）、嘔吐（22.3%及び 11.9%）、頭痛（26.0%及び 14.8%）、不眠症（24.6%及び 14.3%）、血小板数減少（27.5%及び 1.2%）、食欲減退（19.0%及び 8.2%）、好中球減少症（26.4%及び 6.6%）、好中球数減少（16.9%及び 2.0%）及び白血球数減少（15.3%及び 3.3%）であった。本剤投与群と比べてプラセボ投与群で 10%以上高頻度に認められた有害事象はなかった。本

剤投与群で比較的よく見られた有害事象は、骨髄抑制関連事象及び胃腸障害関連事象などであり、本剤及び他の PARP 阻害剤の安全性プロファイルと整合していた。

Grade 3 以上の有害事象は、本剤投与群で 341 例(70.5%)及びプラセボ投与群で 46 例(18.9%)に認められた。その多くは骨髄抑制関連事象であった。プラセボ投与群と比べて本剤投与群で 10%以上高頻度に認められた Grade 3 以上の有害事象は、血小板減少症（本剤投与群 28.7%及びプラセボ投与群 0.4%、以降同順）、貧血（31.0%及び 1.6%）、好中球減少症（12.8%及び 1.2%）及び血小板数減少（13.0%及び 0%）であった。本剤投与群と比べてプラセボ投与群で 10%以上高頻度に認められた Grade 3 以上の有害事象はなかった。

投与期間中の死亡は報告されなかった。死亡に至った有害事象は、本剤投与群で 2 例、プラセボ投与群で 1 例報告された。その内訳は、本剤投与群では腸管穿孔及び胸水、プラセボ投与群ではモルヒネの企図的過量投与（PT は企図的過量投与）であり、いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、本剤投与群で 156 例（32.2%）、プラセボ投与群で 32 例（13.1%）に認められた。プラセボ投与群と比べて本剤投与群で高頻度に認められた重篤な有害事象は、血小板減少症（本剤投与群 12.2%及びプラセボ投与群 0%、以降同順）、貧血（5.6%及び 0%）、小腸閉塞（2.9%及び 2.0%）及び血小板数減少（4.1%及び 0%）であった。その他の多くの重篤な有害事象の発現頻度はプラセボ投与群よりも低く、いずれも 2%未満であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤投与群で 58 例（12.0%）、プラセボ投与群で 6 例（2.5%）に認められた。いずれかの投与群で 1%以上の被験者に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、血小板減少症（本剤投与群 3.7%及びプラセボ投与群 0%、以降同順）、貧血（1.9%及び 0%）、好中球減少症（1.2%及び 0%）及び悪心（1.2%及び 0%）であった。

PR-30-5017-C（PRIMA）試験では、特定の血液毒性又は非血液毒性が発現した場合は、治験実施計画書に従って治験薬の投与中断や減量することが規定されていた。治験薬の投与中断に至った有害事象は、本剤投与群で 385 例（79.5%）、プラセボ投与群で 44 例（18.0%）に認められた。本剤投与群で 5%以上の被験者に認められた治験薬の投与中断に至った有害事象は、血小板減少症（本剤投与群 37.2%及びプラセボ投与群 0%、以降同順）、貧血（31.2%及び 0.8%）、好中球減少症（11.4%及び 0.8%）、血小板数減少（22.5%及び 0%）及び好中球数減少（7.4%及び 0%）であった。これらの事象は、治験実施計画書で投与中断が規定されていた事象と一致していた。

治験薬の減量に至った有害事象は、本剤投与群で 343 例（70.9%）、プラセボ投与群で 20 例（8.2%）に認められた。本剤投与群で 5%以上の被験者に認められた治験薬の減量に至った有害事象は、血小板減少症（本剤投与群 30.8%及びプラセボ投与群 0%、以降同順）、貧血（27.1%及び 0.8%）、好中球減少症（8.1%及び 1.2%）、血小板数減少（18.6%及び 0%）及び好中球数減少（5.0%及び 0%）であった。これらの事象は、治験実施計画書で減量が規定されていた事象と一致していた。

本剤投与群において、固定開始用量を投与された被験者と個別化開始用量を投与された被験者の有害事象の発現頻度を比較した。有害事象は、固定開始用量を投与された被験者の 315 例中 313 例（99.4%）、個別化開始用量を投与された被験者の 169 例中 165 例（97.6%）に認

められた。比較的よく見られる有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、概ね固定開始用量を投与された被験者と比較して個別化開始用量を投与された被験者で低かった。

Grade 3 以上の有害事象の発現頻度は、固定開始用量を投与された被験者と比較して個別化開始用量を投与された被験者で低かった（固定開始用量を投与された被験者の 75.9%、個別化開始用量を投与された被験者の 60.4%、以降同順）。Grade 3 以上の血小板減少症、貧血及び好中球減少症の発現頻度はそれぞれ 36.2%及び 14.8%、35.6%及び 22.5%、並びに、14.6%及び 9.5%であった。重篤な有害事象は固定開始用量を投与された被験者の 35.2%、個別化開始用量を投与された被験者の 26.6%に発現した。貧血を除く多くの重篤な有害事象の発現頻度は、固定開始用量を投与された被験者と比較して個別化開始用量を投与された被験者で低かった。

投与中止に至った有害事象の発現頻度は、固定開始用量を投与された被験者で 11.1%、個別化開始用量を投与された被験者で 13.6%であった。個別化開始用量の導入により、治験薬の投与中断に至った有害事象及び減量に至った有害事象は減少した。本剤投与群における治験薬の投与中断に至った有害事象の発現頻度は固定開始用量を投与された被験者で 83.8%、個別化開始用量を投与された被験者で 71.6%であり、治験薬の減量に至った有害事象の発現頻度は固定開始用量を投与された被験者で 75.9%、個別化開始用量を投与された被験者で 61.5%であった。

2.5.5.3 重要な安全性の観点

2.5.5.3.1 特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象として骨髄異形成症候群（MDS）/AML、二次癌、肺臓炎及び胚・胎児毒性を設定した。

2.5.5.3.1.1 MDS/AML

PR-30-5011-C（NOVA）試験では、MDS/AML の発現頻度は、本剤投与群で 5/367 例（1.4%）、プラセボ投与群で 2/179 例（1.1%）であった（2.7.4.2.1.3 (5) 1））。追跡期間中に 3 例が MDS/AML により死亡し（本剤投与群 1 例、プラセボ投与群 2 例）、うち 2 例は、治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判定された（各投与群 1 例、いずれも likely related）。

PR-30-5020-C（QUADRA）試験では、MDS/AML が 463 例中 1 例（0.2%）に認められた（2.7.4.2.1.5 (5) 1））。当該事象は、本剤の投与開始 65 日後に発現し、治験薬との因果関係が否定されなかった。当該被験者は PD 及び AML で死亡した（データベースロック時点では AML の転帰は ongoing とされていたが、その後 fatal に更新された）。本症例は前治療として化学療法剤への著しい曝露により交絡を受けており、この化学療法歴が本被験者にとって MDS 及び AML になりやすい素因となったと考えられる。

PN001 試験では、MDS/AML は報告されなかった（2.7.4.2.1.1 (5)）。

PR-30-5017-C（PRIMA）試験では、MDS/AML が本剤投与群で 484 例中 1 例（0.2%）に認められ、プラセボ投与群では認められなかった（2.7.4.2.1.7 (5) 1））。本剤投与群の 1 例は、相同組換え修復欠損（HRD）陽性腫瘍を有しており、試験期間中に Grade 4 の MDS を発現し

た。本事象は、治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。その後、当該被験者はGrade 5の腸管穿孔により死亡した。

本剤の臨床試験に登録された全ての被験者はDNAを損傷する化学療法や放射線療法の前治療歴を有しており、それらはMDS/AMLのリスク因子であることが知られている[1]。本剤の臨床試験の被験者がMDS/AMLを発現しやすくなるその他のリスク因子としてp53や*BRCA*などの遺伝子変異が考えられる[2]。

データカットオフ日（2019年5月17日）時点で本剤の臨床試験で報告されたMDS/AMLの全症例を網羅的に評価した（REVIEW OF CLINICAL CASES OF MDS AND/OR AML FOR SUBJECTS EXPOSED TO NIRAPARIB）。その結果、本剤の臨床試験で報告されたMDS/AMLの発現頻度は、本剤を投与された被験者で0.8%（1,785例中15例）、プラセボ又は医師が選択した治療を受けた被験者で0.6%（488例中3例）であった。この結果は、他のPARP阻害剤で報告されている数値と同様であった〔オラパリブの単剤投与臨床試験（長期追跡調査を含む）：1.5%未満（2,258例中26例）、rucaparib：1.1%（1,100例中12例）〕[3][4]。

2.5.5.3.1.2 二次癌

PR-30-5011-C（NOVA）試験の本剤投与群では、総括報告書初版のデータカットオフ日（2016年5月30日）時点で二次癌は認められなかった。

PR-30-5020-C（QUADRA）試験では、1例に二次癌（乳癌）が発現した（2.7.4.2.1.5 (5) 2））。当該被験者は対側の乳癌の既往を有しており、この事象は治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。

PR-30-5017-C（PRIMA）試験では、被験者7例にMDS/AML以外の新たな悪性腫瘍が報告されており（2.7.4.2.1.7 (5) 2））、発現頻度は両投与群で同様であった〔本剤投与群484例中4例（0.8%）、プラセボ投与群244例中3例（1.2%）〕。

2.5.5.3.1.3 肺臓炎関連事象

PR-30-5011-C（NOVA）試験では、肺臓炎関連事象〔MedDRA基本語（PT）「肺臓炎」及び「急性間質性肺臓炎」〕は全体で3例〔本剤投与群2例（0.5%）及びプラセボ投与群1例（0.6%）〕に認められた（2.7.4.2.1.3 (5) 2））。これらの事象はGrade 1又は2で、本剤投与群の1例は本事象により投与を中断した。本剤投与群の1例に重篤な有害事象であるGrade 2の肺臓炎が発現したが、治験薬との関連性は低い（unlikely to be related）と判断された。本事象は4日後に回復した。

PR-30-5020-C（QUADRA）試験及びPN001試験では、肺臓炎を発現した被験者はいなかった（2.7.4.2.1.1 (5)及び2.7.4.2.1.5 (5) 3））。

PR-30-5017-C（PRIMA）試験では、肺臓炎関連事象は本剤投与群5例（1.0%）に認められ、プラセボ投与群では認められなかった（2.7.4.2.1.7 (5) 3））。その内訳は、肺臓炎が4例、誤嚥性肺炎が1例であった。これらの事象はいずれもGrade 1又は2であり、肺臓炎の4例は治験実施計画書の規定に従って重篤な有害事象として報告された。肺臓炎の4例のうち、2例は試験計画内で行われた画像診断で肺臓炎と診断され、他の2例は呼吸困難、咳嗽又は胸痛の症状によって肺臓炎と診断された。肺臓炎により、1例は本剤の投与を中止し、1例は本剤の投与を中断／減量し、他の2例では投与調整は不要であった。3例から報告されたGrade 2

の肺臓炎は、いずれも治験薬との因果関係あり（related）又は因果関係がある可能性がある（possibly related）と判断された。

2.5.5.3.1.4 胚・胎児毒性

いずれの試験でも試験期間中の妊娠の報告はなかった（2.7.4.5.4）。PR-30-5017-C（PRIMA）試験では、MedDRA 標準検索式（SMQ）「妊婦と新生児のトピック」を用いて胚・胎児毒性を検討した結果、乳癌と診断されたプラセボ投与群の 1 例で Grade 3 の乳腺炎が特定されたが、当該事象は胚・胎児毒性とはみなされなかった（2.7.4.2.1.7 (5) 4））。

2.5.5.3.2 骨髄抑制関連事象

2.5.5.3.2.1 血小板減少関連事象

PR-30-5011-C（NOVA）試験では、総括報告書補遺のデータカットオフ日（2017 年 9 月 15 日）時点で、血小板減少関連事象は、本剤投与群の 227 例（61.9%）、プラセボ投与群の 9 例（5.0%）に認められた（2.7.4.2.1.3 (5) 3）①）。また、Grade 3 又は 4 の血小板減少関連事象はそれぞれ 126 例（34.3%）及び 1 例（0.6%）に認められた。

本剤投与群の血小板減少関連事象全体及び Grade 3 以上の血小板減少関連事象は概ね本剤の投与開始後早期に発現し、発現頻度は経時的に低下した。本事象により投与を中止した被験者は少数であり、本事象の発現頻度の経時的な低下は、個々の被験者の忍容性に基づき投与中断及び減量することで毒性の管理が可能であったことを示唆している。総括報告書初版のデータカットオフ日（2016 年 5 月 30 日）時点で、本剤投与群における血小板減少関連事象全体及び Grade 3 又は 4 の血小板減少関連事象の初回発現までの期間の中央値は、それぞれ 22.0 日及び 23.0 日であった。Grade 3 又は 4 の血小板減少関連事象の多くは一過性であり、持続期間の中央値は 10.0 日であった。

本剤投与群の血小板減少症の既往がある被験者（172 例中 121 例、70.3%）は、血小板減少症の既往がない被験者（195 例中 104 例、53.3%）に比べて、血小板減少症の発現リスクが高かった。また、Grade 3 又は 4 の血小板減少関連事象は、Grade 3 又は 4 の血小板減少症の既往がある被験者の 45 例中 21 例（46.7%）、Grade 3 又は 4 の血小板減少症の既往がない被験者の 322 例中 103 例（32.0%）に認められた。さらに、本剤の投与期間中の血小板減少関連事象の発現頻度は、ベースラインの血小板数が低い（125×10^9/L 未満）被験者（15 例中 14 例、93.3%）の方が、ベースラインの血小板数が高い（125×10^9/L 以上）被験者（352 例中 211 例、59.9%）に比べて高かった。

試験期間中、血小板減少関連事象の治療のために血小板輸血を受けた被験者は、本剤投与群では 367 例中 73 例（19.9%）、プラセボ投与群ではいなかった。血小板輸血は現行のガイドラインに従って行われたため、本剤投与群で血小板数が 10×10^9/L 以上であった被験者で血小板輸血を受けたのは 8%のみであった。血小板減少関連事象の治療のためにステロイドを併用した被験者はわずかであった（1.6%）。

本剤投与群では、367 例中 47 例（12.8%）に血小板減少症と出血関連事象の併発がみられた。血小板減少症を併発した出血関連事象はいずれも Grade 1 又は 2 であった。1 例に、重篤な汎血球減少症を伴う Grade 3 の点状出血及び血腫が認められた。

血小板減少関連事象は概ね管理可能であり、これらの有害事象により治験薬の投与を中止した被験者はごく少数であった。血小板減少関連事象による治験薬の投与中止は、本剤投与群では12例（3.3%）、プラセボ投与群では1例（0.6%）に認められた。本剤投与群では、血小板減少関連事象による治験薬の投与中断及び減量は、それぞれ138例（37.6%）及び148例（40.3%）に認められた。サイクル3終了までに、ほとんどの被験者に対して本剤の適切な用量調整を行った。用量調整後、Grade 3又は4の血小板減少関連事象の発現頻度は大幅に減少した。サイクル4以降の投与サイクルにおいて本剤300、200及び100 mgを投与したときの血小板減少関連事象の発現頻度は、それぞれ1.2%、2.2%及び3.9%であった。

PR-30-5020-C（QUADRA）試験の安全性解析対象集団（463例）では、血小板減少関連事象は239例（51.6%）、Grade 3又は4の血小板減少関連事象は131例（28.3%）に認められた（2.7.4.2.1.5 (5) 5）①）。

血小板減少関連事象全体及びGrade 3又は4の血小板減少関連事象は概ね本剤の投与開始後早期に発現し、発現頻度は経時的に低下した。初回発現までの期間の中央値は、血小板減少関連事象全体では0.6ヵ月（範囲：0～19ヵ月）、Grade 3以上の事象では0.7ヵ月（範囲：0～11ヵ月）であった。初回の血小板減少関連事象の発現時期は、サイクル1が最も多く（41.9%）、その後は経時的に低下した。ほとんどの事象は一過性であり、持続期間の中央値は、血小板減少関連事象全体では0.7ヵ月（範囲：0～29ヵ月）、Grade 3以上の事象では0.3ヵ月（範囲：0～7ヵ月）であった。

血小板減少関連事象は概ね管理可能であり、血小板減少関連事象により治験薬の投与を中止した被験者はごく少数であった。安全性解析対象集団では、血小板減少関連事象による投与中止は19例（4.1%）であった。血小板減少関連事象による治験薬の投与中断及び減量は、それぞれ157例（33.9%）及び100例（21.6%）に認められた。血小板減少関連事象を発現した被験者239例のうち47例は血小板輸血を受けた。出血に関連する重篤な有害事象が7例に認められた。このうち4例は、血小板減少関連事象と併発していた。残りの3例に発現した出血に関連する重篤な有害事象は、血小板減少関連事象とは関連しなかった。

PR-30-5017-C（PRIMA）試験の安全性解析対象集団728例（本剤投与群484例及びプラセボ投与群244例）では、血小板減少関連事象は、本剤投与群の321例（66.3%）、プラセボ投与群の12例（4.9%）に認められた（2.7.4.2.1.7 (5) 7）①）。Grade 3以上の血小板減少関連事象は本剤投与群の188例（38.8%）、プラセボ投与群の1例（0.4%）に認められた。また、Grade 3以上の血小板減少関連事象は、固定開始用量で投与された被験者の48.3%（315例中152例）、個別化開始用量で投与された被験者の21.3%（169例中36例）に発現した。

重篤な血小板減少関連事象は、本剤投与群では79例（16.3%）に認められ、プラセボ投与群では認められなかった。

血小板減少関連事象は概ね本剤の投与開始後早期に発現し、その後、発現頻度は急速に低下した。本剤の投与1ヵ月目の血小板減少関連事象全体の発現頻度は53.3%（484例中258例）で、2ヵ月目には7.5%（454例中34例）に低下し、3、4、5並びに6ヵ月目及びそれ以降は5%未満となった。

血小板減少関連事象は概ね管理可能であり、これらの有害事象により治験薬の投与を中止した被験者はごく少数であった。血小板減少関連事象による治験薬の投与中止は、本剤投与群では21例（4.3%）に認められ、プラセボ投与群では認められなかった。本剤投与群では、血小板減少関連事象による治験薬の投与中断及び減量は、それぞれ269例（55.6%）及び229例（47.3%）に認められた。

2.5.5.3.2.2 貧血関連事象

PR-30-5011-C（NOVA）試験では、総括報告書補遺のデータカットオフ日（2017年9月15日）時点で、貧血関連事象は、本剤投与群の187例(51.0%)及びプラセボ投与群の12例(6.7%)に認められた（2.7.4.2.1.3 (5) 3）②）。Grade 3又は4の貧血関連事象は、本剤投与群では94例（25.6%）に認められ、プラセボ投与群では認められなかった。

貧血関連事象は、本剤の投与開始後早期に発現する傾向がみられ、発現頻度は経時的に低下した。本事象により投与を中止した被験者は少なかった（5例、1.4%）ことから、貧血関連事象の経時的な発現頻度の低下は、本剤の投与中断や減量により本剤の毒性が管理可能であったことを示唆している。総括報告書初版のデータカットオフ日（2016年5月30日）時点で、本剤投与群における貧血関連事象全体の初回発現までの期間の中央値は42.0日、Grade 3又は4の貧血関連事象の初回発現までの期間の中央値は85.0日であった。本剤投与群における貧血関連事象全体の持続期間の中央値は63.0日であるが、Grade 3又は4の貧血関連事象の持続期間の中央値は極めて短く（8.0日）、28日以上持続したGrade 3又は4の貧血関連事象はまれ（6例、1.6%）であった。

試験期間中の貧血関連事象全体の発現頻度は、ベースラインのヘモグロビン値が低い（10 g/dL未満）被験者（22例中18例、81.8%）の方が、ベースラインのヘモグロビン値が高い（12 g/dL以上）被験者（154例中63例、40.9%）よりも高かった。また、貧血の既往歴がある被験者（236例中126例、53.4%）の方が、貧血の既往歴がない被験者（131例中58例、44.3%）よりもやや高かった。試験期間中、本剤投与群では、Grade 3又は4の貧血関連事象は、Grade 3又は4の貧血の既往歴がある被験者36例中12例（33.3%）に、Grade 3又は4の貧血の既往歴がない被験者331例中81例(24.5%)に認められた。本剤投与群では、Grade 3又は4の貧血関連事象は、卵管癌患者（14.8%）又は原発性腹膜癌患者（16.1%）と比較して、卵巣癌患者（27.2%）で多く認められた。年齢、人種、プラチナ製剤を含む化学療法の前治療数又は骨髄抑制の既往歴別の貧血関連事象全体及びGrade 3又は4の貧血関連事象の発現頻度に、大きな差は認められなかった。

本剤投与群では、102例（27.8%）が赤血球輸血を受けており、このうち1例（0.3%）は貧血の治療のためにエリスロポエチンの投与も受けていた。本剤投与群では、61例（16.6%）に貧血関連事象とGrade 2以上の疲労関連事象の併発がみられた。

貧血関連事象は概ね管理可能であり、本剤投与群でこれらの有害事象により治験薬の投与を中止した被験者はごく少数であった（5例、1.4%）。また、本剤投与群では、貧血関連事象による治験薬の投与中断は74例（20.2%）、治験薬の減量は68例（18.5%）に認められた。

サイクル4の開始までに、ほとんどの被験者で本剤の適切な用量調整が行われた。他のPARP阻害剤と同様、本剤投与群では68件の貧血関連事象がサイクル3以降も持続した。サ

イクル 4 以降の投与サイクルにおいて本剤 300、200 及び 100 mg を投与したときの Grade 3 又は 4 の貧血関連事象の発現頻度は、それぞれ 23.2%、18.1%及び 7.8%であった。

PR-30-5020-C（QUADRA）試験の安全性解析対象集団全体では、貧血関連事象は 234 例（50.5%）、Grade 3 以上の貧血関連事象は 126 例（27.2%）に認められた（2.7.4.2.1.5 (5) 5) ②）。

貧血関連事象全体及び Grade 3 以上の貧血関連事象は概して本剤の投与開始後早期に発現した。貧血関連事象の初回発現までの期間の中央値は、貧血関連事象全体では 1.0 ヵ月（範囲：0～11 ヵ月）、Grade 3 以上の事象では 1.9 ヵ月（範囲：0～11 ヵ月）であった。初回の貧血関連事象の発現時期は、サイクル 1 が最も多かった（23.3%）。また、持続期間の中央値は、貧血関連事象全体では 2.2 ヵ月（範囲：0～27 ヵ月）であり、Grade 3 以上の事象では 0.3 ヵ月（範囲：0～15 ヵ月）であった。

貧血関連事象により治験薬の投与を中止した被験者はごく少数であった（8 例、1.7%）。貧血関連事象による治験薬の投与中断及び減量は、それぞれ 60 例(13.0%)及び 61 例(13.2%)に認められた。また、貧血関連事象を発現した被験者 234 例のうち、99 例が赤血球輸血又はエリスロポエチンの投与を受けた。

PR-30-5017-C（PRIMA）試験の安全性解析対象集団では、貧血関連事象は、本剤投与群の 311 例（64.3%）及びプラセボ投与群の 43 例（17.6%）に認められた（2.7.4.2.1.7 (5) 7) ②）。Grade 3 以上の貧血関連事象は、本剤投与群の 150 例(31.0%)、プラセボ投与群の 4 例(1.6%)に認められた。また、Grade 3 以上の貧血関連事象は、固定開始用量で投与された被験者の 35.6%（315 例中 112 例）、個別化開始用量で投与された被験者の 22.5%（169 例中 38 例）に発現した。

重篤な貧血関連事象は、本剤投与群では 27 例（5.6%）に認められ、プラセボ投与群では認められなかった。

貧血関連事象は、本剤の投与開始後早期に発現する傾向がみられ、発現頻度は経時的に低下した。本剤の投与 1 ヵ月目の貧血関連事象全体の発現頻度は 30.6%（484 例中 148 例）で、2 ヵ月目は 11.0%（454 例中 50 例）、3 ヵ月目は 12.6%（437 例中 55 例）に低下し、4、5 並びに 6 ヵ月目及びそれ以降はそれぞれ 8.1%、1.3%及び 5.6%であった。

貧血関連事象は概ね管理可能であり、これらの有害事象により治験薬の投与を中止した被験者はごく少数であった。貧血関連事象による治験薬の投与中止は、本剤投与群では 9 例（1.9%）に認められ、プラセボ投与群では認められなかった。本剤投与群では、貧血関連事象による治験薬の投与中断は 152 例（31.4%）、貧血関連事象による治験薬の減量は 131 例（27.1%）に認められた。

2.5.5.3.2.3 好中球減少関連事象

PR-30-5011-C（NOVA）試験では、総括報告書補遺のデータカットオフ日（2017 年 9 月 15 日）時点で、好中球減少関連事象は、本剤投与群の 112 例（30.5%）、プラセボ投与群の 11 例（6.1%）に認められた（2.7.4.2.1.3 (5) 3) ④）。また、Grade 3 又は 4 の好中球減少関連事象は本剤投与群の 73 例（19.9%）、プラセボ投与群の 3 例（1.7%）に認められた。

好中球減少関連事象は概して本剤の投与開始後早期に発現し、発現頻度は経時的に低下した。総括報告書初版のデータカットオフ日（2016 年 5 月 30 日）時点で、初回発現までの期間の中央値は、好中球減少関連事象全体では 27.0 日、Grade 3 又は 4 の好中球減少関連事象では 29.0 日であった。また、持続期間の中央値は、好中球減少関連事象全体では 26.0 日、Grade 3 又は 4 の好中球減少関連事象では 13.0 日であった。

本剤投与群において、試験期間中の好中球減少関連事象全体の発現頻度は、Grade 4 の好中球減少症の既往歴がある被験者（36 例中 20 例、55.6%）では好中球減少症の既往歴がない被験者（161 例中 36 例、22.4%）よりも高かった。また、Grade 3 又は 4 の好中球減少関連事象は、Grade 3 又は 4 の好中球減少症の既往歴がある被験者では 115 例中 36 例（31.3%）に、Grade 3 又は 4 の好中球減少症の既往歴がない被験者では 252 例中 36 例（14.3%）に認められた。Grade 3 又は 4 の好中球減少関連事象の発現頻度は、ベースラインの体重が軽い被験者（23.8%）の方が、ベースラインの体重が重い被験者（15.6%）に比べて高かった。また、骨髄抑制の既往歴がある被験者で 20.8%、骨髄抑制の既往歴がない被験者で 14.7%であった。年齢、人種、プラチナ製剤を含む化学療法の前治療数又は原発巣別の好中球減少関連事象全体及び Grade 3 又は 4 の好中球減少関連事象の発現頻度に、大きな差は認められなかった。

本剤投与群で好中球減少症の治療のために顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）を投与されていた被験者は 20 例（5.4%）であり、ほとんどの被験者は好中球減少関連事象の治療を受けなかった。Grade 4 の好中球減少関連事象と感染関連事象を併発した被験者は、本剤投与群では 5 例（1.4%）のみであり、本剤投与群の 1 例（0.3%）のみが発熱性好中球減少症を発現した。

好中球減少関連事象は概ね管理可能であり、これらの有害事象により治験薬の投与を中止した被験者はごく少数であった（7 例、1.9%）。本剤投与群では、治験薬の投与中断は 56 例（15.3%）、減量は 32 例（8.7%）に認められた。

サイクル 3 の終了までに、ほとんどの被験者に対して本剤の適切な用量調整が行われた。Grade 3 又は 4 の好中球減少関連事象の発現頻度は用量調整後に大幅に低下した。サイクル 4 以降の投与サイクルにおいて本剤 300、200 及び 100 mg を投与したときの好中球減少関連事象の発現頻度は、それぞれ 4.9%、2.9%及び 0%であった。サイクル 3 以降は、Grade 4 の好中球減少症は 1 例のみに認められ、本被験者は当該事象により治験薬の投与を中止した。

PR-30-5020-C（QUADRA）試験の安全性解析対象集団全体では、好中球減少関連事象は 93 例（20.1%）、Grade 3 以上の好中球減少関連事象は 60 例（13.0%）に認められた（2.7.4.2.1.5 (5) 5）④）。

好中球減少関連事象は概して本剤の投与開始後早期に発現した。好中球減少関連事象の初回発現までの期間の中央値は、全事象では 0.9 ヵ月（範囲：0～22 ヵ月）であり、Grade 3 以上の事象では 1.0 ヵ月（範囲：0～11 ヵ月）であった。初回の好中球減少症関連事象の発現時期は、サイクル 1 が最も多く（12.7%）、経時的に低下した。ほとんどの事象は一過性であり、持続期間の中央値は、全事象では 0.5 ヵ月（範囲：0～14 ヵ月）であり、Grade 3 以上の事象では 0.3 ヵ月（範囲：0～2 ヵ月）であった。

好中球減少関連事象は概ね管理可能であり、好中球減少関連事象により治験薬の投与を中止した被験者はごく少数であった（4 例、0.9%）。好中球減少関連事象による治験薬の投与

中断及び減量は、それぞれ27例（5.8%）及び28例（6.0%）に認められた。また、好中球減少関連事象を発現した被験者93例のうち、17例がG-CSF投与を受けた。

PR-30-5017-C（PRIMA）試験の安全性解析対象集団では、好中球減少関連事象は、本剤投与群の205例（42.4%）、プラセボ投与群の19例（7.8%）に認められた（2.7.4.2.1.7 (5) 7) ④）。Grade 3以上の好中球減少関連事象は、本剤投与群の100例（20.7%）、プラセボ投与群の3例（1.2%）に認められた。また、Grade 3以上の好中球減少関連事象は、固定開始用量で投与された被験者の23.8%(315例中75例)、個別化開始用量で投与された被験者の14.8%（169例中25例）に発現した。

重篤な好中球減少関連事象は、本剤投与群の11例（2.3%）に認められ、プラセボ投与群では認められなかった。

好中球減少関連事象は、本剤の投与開始後早期に発現する傾向がみられ、発現頻度は経時的に低下した。本剤の投与1ヵ月目の好中球減少関連事象の発現頻度は26.4%（484例中128例）で、2ヵ月目には13.0%（454例中59例）に低下し、3、4、5並びに6ヵ月目及びそれ以降は2%以下となった。

好中球減少関連事象は概ね管理可能であり、これらの有害事象により治験薬の投与を中止した被験者はごく少数であった。好中球減少関連事象による治験薬の投与中止は、本剤投与群では9例（1.9%）に認められ、プラセボ投与群では認められなかった。本剤投与群では、治験薬の投与中断は93例（19.2%）、減量は65例（13.4%）に認められた。

2.5.5.3.2.4 汎血球減少関連事象

PR-30-5011-C（NOVA）試験では、総括報告書補遺のデータカットオフ日（2017年9月15日）時点で報告された汎血球減少症はごくわずかであり、いずれも本剤投与群（6例、1.6%）で認められた。その内訳は、MDSが4例、汎血球減少症が2例であった。そのうち1例はGrade 3の点状出血を併発していた（2.7.4.2.1.3 (5) 3）⑤）。

PR-30-5020-C（QUADRA）試験の安全性解析対象集団全体では、汎血球減少関連事象は6例（1.3%）に認められた（2.7.4.2.1.5 (5) 5）⑤）。その内訳は、汎血球減少症（3例、0.6%）、再生不良性貧血（1例、0.2%）、骨髄機能不全（1例、0.2%）及びMDS（1例、0.2%）であった。

汎血球減少関連事象の初回発現までの期間の中央値は、全事象では1.7ヵ月（範囲：1～2ヵ月）であり、Grade 3以上の事象では1.7ヵ月（範囲：2～2ヵ月）であった。また、持続期間の中央値は、全事象では0.5ヵ月（範囲：0～7ヵ月）であり、Grade 3以上の事象では0.9ヵ月（範囲：0～7ヵ月）であった。汎血球減少関連事象を発現した6例のうち、3例は骨髄抑制の既往を有していた。汎血球減少関連事象による治験薬の投与中止は2例（0.4%）に認められた。また、汎血球減少関連事象による治験薬の投与中断は1例（0.2%）に認められ、減量は認められなかった。

PR-30-5017-C(PRIMA)試験の安全性解析対象集団では、汎血球減少関連事象は2例(0.4%)に認められ、いずれも本剤投与群のHRD陽性腫瘍を有する被験者で、固定開始用量の投与

を受けていた（2.7.4.2.1.7 (5) 7）⑤）。1 例は MDS、もう 1 例は汎血球減少症であり、いずれも Grade 3 又は 4 の重篤な有害事象として報告された。

2.5.5.3.3 その他の注目すべき有害事象

2.5.5.3.3.1 高血圧

PR-30-5011-C（NOVA）試験では、総括報告書補遺のデータカットオフ日（2017 年 9 月 15 日）時点で、高血圧（PT）は、本剤投与群の 367 中 77 例（21.0%）、プラセボ投与群の 179 例中 9 例（5.0%）に認められ、重篤な有害事象はみられなかった（2.7.4.2.1.3 (5) 6））。本剤投与群では、Grade 3 以上の高血圧は 367 例中 32 例（8.7%）に認められ、このうち 15 例（46.9%）には高血圧の既往歴があった。プラセボ投与群では、Grade 3 の高血圧は 4 例（2.2%）に認められた。

治験薬の投与中止に至った高血圧は報告されなかった。本剤投与群では、高血圧による治験薬の投与中断は 5 例（1.4%）、減量は 5 例（1.4%）に認められた。

本剤投与群の 2 例に Grade 3 以上の高血圧クリーゼが認められ、このうち 1 例には高血圧も認められた。高血圧クリーゼの 1 件は重篤な有害事象として報告され、治験薬の投与中止に至った。もう 1 件の高血圧クリーゼは、高血圧クリーゼの医学的基準を満たしておらず、高血圧に対する治療は実施されなかった。

収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの最大の変化量について検討したところ、両投与群間に大きな差は認められなかったが、治験薬投与期間中の最大の変化量の中央値は、本剤投与群ではプラセボ投与群よりも高かった（収縮期血圧：本剤投与群 22.0 mmHg 及びプラセボ投与群 16.0 mmHg、拡張期血圧：本剤投与群 15.0 mmHg 及びプラセボ投与群 11.0 mmHg）。また、投与終了時のベースラインからの変化量の平均値及び中央値は両投与群とも小さかった（収縮期血圧の変化量の中央値：本剤投与群 5.0 mmHg 及びプラセボ投与群 0.0 mmHg、拡張期血圧の変化量の中央値：本剤投与群 3.0 mmHg 及びプラセボ投与群 0.0 mmHg）。

PR-30-5020-C（QUADRA）試験の安全性解析対象集団では、61 例（13.2%）が高血圧を、2 例（0.4%）が血圧上昇を発現した（2.7.4.2.1.5 (5) 6））。Grade 3 以上の高血圧は 23 例（5.0%）、Grade 3 以上の血圧上昇は 1 例（0.2%）に認められた。1 例（0.2%）は高血圧のため治験薬の投与を中止したが、この事象は治験薬との因果関係は否定された。8 例（1.7%）の高血圧関連事象が重篤な有害事象として報告された。

血圧のベースラインからの最大の変化量を検討したところ、有意なパターンは見られなかった。試験期間を通じてベースラインから徐々に上昇している傾向はみられたが、試験終了時のベースラインからの変化量の平均値及び中央値は収縮期血圧、拡張期血圧ともにわずかであった。

PR-30-5017-C（PRIMA）試験の安全性解析対象集団では、高血圧関連事象は、本剤投与群の 484 例中 87 例（18.0%）、プラセボ投与群の 244 例中 17 例（7.0%）に発現した（2.7.4.2.1.7 (5) 5））。本剤投与群では、30 例（6.2%）が Grade 3 以上の高血圧関連事象を発現したが、いずれも治験薬の投与中止には至らなかった。プラセボ投与群では、3 例（1.2%）が Grade 3

以上の高血圧関連事象を発現したが、いずれも治験薬の投与中止には至らなかった。個別化開始用量を投与された被験者における Grade 3 以上の高血圧関連事象の発現頻度は、本剤投与群で 169 例中 9 例（5.3%）、プラセボ投与群で 86 例中 2 例（2.3%）であった。

本剤投与群で Grade 3 の高血圧関連事象を発現した 1 例（0.2%）が、重篤な有害事象と判断された。プラセボ投与群では、重篤な高血圧関連事象は報告されなかった。

本剤投与群の 8 例（1.7%）は高血圧のために治験薬の投与を中断し、4 例（0.8%）は治験薬を減量した。高血圧関連事象により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

高血圧クリーゼは報告されなかった。

収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの最大の変化量について検討した結果、両投与群間に大きな差は認められなかった。ベースラインからの変化量の平均値はプラセボ投与群と比較して本剤投与群で大きく、収縮期及び拡張期血圧は治験薬投与開始から 15 日間に大きく変化した。

2.5.5.3.3.2 疲労関連事象

PR-30-5011-C（NOVA）試験では、総括報告書補遺のデータカットオフ日（2017 年 9 月 15 日）時点で、疲労関連事象は、本剤投与群の 221 例（60.2%）、プラセボ投与群の 74 例（41.3%）に認められた（2.7.4.2.1.3 (5) 4)）。Grade 3 以上の疲労関連事象は、本剤投与群の 30 例（8.2%）、プラセボ投与群の 1 例（0.6%）に認められた。Grade 2 以上の疲労関連事象と貧血関連事象の併発は、本剤投与群では 61 例（16.6%）に認められ、プラセボ投与群では認められなかった。

重篤な疲労関連事象は認められなかった。本剤投与群での疲労関連事象による治験薬の投与中止は、ほとんどなかった（12 例、3.3%）。

総括報告書初版のデータカットオフ日（2016 年 5 月 30 日）時点で、疲労関連事象は、ほとんどの被験者において治験薬の投与開始後早期に認められた。疲労関連事象全体の発現頻度は本剤投与群の方がプラセボ投与群よりも高かったが、これらの事象の発現時期及び持続期間は両投与群とも類似していた。疲労関連事象の初回発現までの期間の中央値は、本剤投与群で 23.0 日、プラセボ投与群で 30.0 日であった。本剤投与群では、Grade 3 の疲労関連事象の初回発現までの期間の中央値は 34.0 日であった。プラセボ投与群では、投与 166.0 日後に Grade 3 の疲労関連事象が 1 例に認められた。

疲労関連事象の持続期間の中央値は、本剤投与群で 347.0 日、プラセボ投与群で 432.0 日であり、両投与群とも長かった。本剤投与群では、Grade 3 の疲労関連事象の持続期間の中央値が 16.5 日であったことから、長期間持続した疲労関連事象のほとんどが Grade 1 又は 2 であったことが示唆された。

総括報告書初版のデータカットオフ日（2016 年 5 月 30 日）時点で、年齢、人種、プラチナ製剤による前治療の回数又は骨髄抑制の既往歴別の疲労関連事象の発現頻度に、大きな差は認められなかった。本剤投与群では、疲労関連事象は、ベースラインの体重が重い（67 kg 以上）被験者（53.9%）と比較して、ベースラインの体重が軽い（67 kg 未満）被験者（64.9%）で多く認められ、また、卵管癌患者（48.1%）と比較して、卵巣癌患者（60.5%）及び原発性腹膜癌患者（58.1%）で多く認められた。

疲労関連事象は概ね管理可能であり、これらの有害事象により治験薬の投与を中止した被験者はごく少数であった。総括報告書補遺のデータカットオフ日（2017 年 9 月 15 日）時点で、疲労関連事象による治験薬の投与中止は、本剤投与群では 12 例（3.3%）に認められ、プラセボ投与群では認められなかった。また、本事象により用量調整した被験者もごく少数であった。本剤投与群では、治験薬の投与中断及び減量は、それぞれ 23 例（6.3%）及び 20 例（5.4%）に認められた。プラセボ投与群では、疲労関連事象により治験薬の投与を中断及び減量した被験者はごく少数であった（それぞれ 1.7%及び 1.1%）。

サイクル 3 の終了までに、ほとんどの被験者に対して本剤の適切な用量調整が行われた。サイクル 4 以降の投与サイクルにおいて本剤 300、200 及び 100 mg を投与したときの Grade 3 又は 4 の疲労関連事象の発現頻度は、それぞれ 6.1%、2.9%及び 0%であった。

2.5.5.3.3.3 胃腸障害関連事象

PR-30-5011-C（NOVA）試験では、総括報告書補遺のデータカットオフ日（2017 年 9 月 15 日）時点で、被験者の大半〔本剤投与群では 367 例中 338 例（92.1%）、プラセボ投与群では 179 例中 131 例（73.2%）〕に胃腸障害（SOC）に含まれる有害事象が発現した（2.7.4.2.1.3 (5) 5））。本剤投与群では、35 例（9.5%）に Grade 3 又は 4 の胃腸障害関連事象が発現したが、その発現頻度はプラセボ投与群（16 例、8.9%）と同程度であった。

悪心、便秘及び嘔吐の発現頻度は、本剤投与群の方がプラセボ投与群より 10%以上高かった。試験期間中、Grade 3 又は 4 の悪心、嘔吐及び便秘の発現頻度は概ね両投与群とも低かった。重篤な事象及び治験薬の用量調整に至った事象もわずかであった。本剤投与群で治験薬の投与中止に至った胃腸障害関連事象は 13 例（3.5%）に認められた。

PR-30-5017-C（PRIMA）試験の安全性解析対象集団では、胃腸障害（SOC）に含まれる事象の発現頻度はプラセボ投与群と比較して本剤投与群で高かった〔本剤投与群 484 例中 398 例（82.2%）及びプラセボ投与群 244 例中 173 例（70.9%）〕（2.7.4.2.1.7 (5) 8））。多くの事象は Grade 1 又は 2 であり、重篤な有害事象や治験薬の投与中止に至った胃腸障害関連事象の多くは 1%未満であった。

治験薬の投与中止に至った胃腸障害関連事象は本剤投与群の 9 例（1.9%）及びプラセボ投与群の 1 例（0.4%）に認められた。

2.5.5.3.3.4 血栓・塞栓関連事象

PR-30-5017-C（PRIMA）試験の安全性解析対象集団では、血栓・塞栓関連事象は本剤投与群の 484 例中 3 例（0.6%）及びプラセボ投与群の 244 例中 1 例（0.4%）に発現した（2.7.4.2.1.7 (5) 6））。本剤投与群で発現した 3 例はいずれも Grade 3 以上の事象であった。プラセボ投与群では Grade 3 以上の事象は報告されなかった。Grade 3 の有害事象はいずれも単発の肺塞栓症、塞栓症及び血栓症であった。これらの事象はいずれも治験責任医師により本剤との因果関係は否定された。

2.5.5.3.4 特別な患者集団

PR-30-5011-C（NOVA）試験及びPR-30-5020-C（QUADRA）試験では、一部の安全性解析で人口統計学的特性及びその他の特性による部分集団解析を実施した（2.7.4.5.1 及び 2.7.4.5.2）。有害事象全体、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、骨髄抑制関連事象（全体及びGrade 3 又は 4）、高血圧（全体及びGrade 3 又は 4）において、検討した部分集団間の発現頻度に臨床的に意味のある差はみられなかった。被験者数が限られているため、いくつかの部分集団間の比較には限界があった。

本剤のin vitro 及び／又はin vivo 試験の結果から、臨床的に意味のある薬物相互作用が生じる可能性は低く、各種薬剤との併用時に本剤の用量調整は不要と考えられた（2.7.4.5.3）。

2.5.5.4 日本人患者における安全性

本剤の日本人患者における安全性は、固形癌患者を対象とした国内第 1 相試験（Niraparib-1001 試験）、再発卵巣癌患者の維持療法を検討した国内第 2 相試験（Niraparib-2001 試験）及び進行又は再発卵巣癌患者を対象とした国内第 2 相試験（Niraparib-2002 試験）で評価した。

Niraparib-1001 試験は、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 試験の試験計画の概略を 2.7.4.1.1.2 に、全体的な曝露状況を 2.7.4.1.2.2 に、治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性を 2.7.4.1.3.2 にまとめた。

Niraparib-1001 試験では、9 例（200 mg コホート 3 例及び 300 mg コホート 6 例）が登録され、1 回以上本剤の投与を受けた全 9 例を安全性解析対象集団とした。年齢の中央値は、67.0 歳（範囲：41～75 歳）であった。体重の中央値は 62.8 kg（範囲：58.1～76.4 kg）、body mass index の中央値は 23.6（範囲：21.1～26.5）であった。

データカットオフ日時点で、投与日数の中央値は、200 mg コホートで 41.0 日（範囲：33～45 日）、300 mg コホートで 47.5 日（範囲：7～138 日）であった。

Niraparib-1001 試験の有害事象を 2.7.4.2.1.2 に示した。

Niraparib-1001 試験では、全例に有害事象が発現した。200 mg コホートで 2 例以上に認められた有害事象は、嘔吐、食欲減退及び疲労各 2 例（66.7%）であった。300 mg コホートで 2 例以上に認められた有害事象は、血小板数減少 5 例（83.3%）、悪心及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各 4 例（66.7%）、血中アルカリホスファターゼ増加及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加各 3 例（50.0%）、嘔吐、倦怠感、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、貧血、下痢及び高血圧各 2 例（33.3%）であった。

Grade 3 以上の有害事象は、200 mg コホートで 1 例（33.3%）、300 mg コホートで 4 例（66.7%）に認められた。200 mg コホートで認められた Grade 3 の有害事象は、血中アルカリホスファターゼ増加、白血球数減少であった。300 mg コホートで認められた Grade 3 の有害事象は、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 2 例（33.3%）、貧血、発熱性好中球減少症、腎盂腎炎、血中アルカリホスファターゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び糖尿病各 1 例（16.7%）、Grade 4 の有害事象は、血小板減少症及び血小板数減少各 1 例（16.7%）であった。

試験期間中の死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、300 mg コホートの 1 例（16.7%）に腎盂腎炎が認められた。当該事象は、治験責任医師により治験薬との因果関係が否定された。200 mg コホートでは、重篤な有害事象は認められなかった。

本剤の投与中止に至った有害事象は、300 mg コホートの 1 例（16.7%）に倦怠感が認められた。200 mg コホートでは、本剤の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

投与中断に至った有害事象は、200 mg コホートでは 1 例（33.3%）に計 2 件（悪心及び食欲減退）が認められた。300 mg コホートでは全 6 例に認められ、2 例以上に認められた事象は、血小板数減少（3 例、50.0%）及び倦怠感（2 例、33.3%）であった。

減量に至った有害事象は、300 mg コホートの 3 例（50.0%）に 3 件〔発熱性好中球減少症、血小板減少症及び血小板数減少（各 1 例、16.7%）〕が認められた。200 mg コホートでは、治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

Niraparib-2001 試験は、直近のプラチナ製剤を含む化学療法で完全奏効又は部分奏効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を評価する、第 2 相、多施設共同、非盲検、単群試験である。Niraparib-2001 試験の試験計画の概略を 2.7.4.1.1.4 に、全体的な曝露状況を 2.7.4.1.2.4 に、治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性を 2.7.4.1.3.4 にまとめた。

Niraparib-2001 試験では、19 例が登録され、1 回以上本剤の投与を受けた全 19 例を安全性解析対象集団とした。年齢の中央値は、62.0 歳（範囲：44～79 歳）で、卵巣癌が主に 50 歳以上の女性で報告されていることと一致していた。体重の平均値は 57.5 kg であり、PR-30-5011-C（NOVA）試験の体重の平均値（69.7 kg）と比べて低かった。

データカットオフ日時点で、曝露期間の平均値（StD）は 50.6 日（9.16 日）、1 日平均投与量の中央値は 183.33 mg/day（範囲：103.8～300.0 mg/day）であった。サイクル 2 の開始時点で、19 例中 11 例（57.9%）が本剤 200 mg、5 例（26.3%）が本剤 300 mg、3 例（15.8%）が本剤 100 mg の投与を受けていた。

Niraparib-2001 試験の有害事象を 2.7.4.2.1.4 に示した。

Niraparib-2001 試験では、主要評価項目として、治験薬投与開始後 30 日以内に発現した Grade 3 又は 4 の血小板減少関連事象を発現した被験者の例数及び割合を評価した。Grade 3 又は 4 の血小板減少関連事象には、PT の「血小板減少症」及び「血小板数減少」を含めた。

19 例中 6 例（31.6%）に、投与開始後 30 日以内に Grade 3 又は 4 の血小板減少関連事象が認められた。このうち、4 例（21.1%）が Grade 3、2 例（10.5%）が Grade 4 であった。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、PR-30-5011-C（NOVA）試験におけるベースラインの体重が 58 kg 未満の被験者での発現頻度（44.8%）と比べて低く、PR-30-5011-C（NOVA）試験における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 未満の被験者での発現頻度（34.6%）又は PR-30-5011-C（NOVA）試験の全集団での発現頻度（29.3%）と同程度であった。

データカットオフ時点で、有害事象は全 19 例で認められた。20%以上の被験者に認められた主な有害事象は、悪心（68.4%）、血小板数減少（63.2%）、好中球数減少（47.4%）、嘔吐及び食欲減退（各 36.8%）、白血球数減少及び頭痛（各 31.6%）であった。

Grade 3 以上の有害事象は、19 例中 9 例（47.4%）に認められた。10%以上の被験者に認められた Grade 3 以上の有害事象は、血小板数減少（26.3%）、好中球数減少（21.1%）及び白血球数減少（10.5%）であった。

データカットオフ時点で、死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、1 例に血小板減少症が認められた。当該事象は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

データカットオフ時点で、本剤の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

投与中断に至った有害事象は、19 例中 15 例（78.9%）に認められた。10%以上の被験者に認められた投与中断に至った有害事象は、血小板数減少（52.6%）、好中球数減少（21.1%）、悪心（15.8%）及び嘔吐（10.5%）であった。

減量に至った有害事象は、19 例中 15 例（78.9%）に認められた。10%以上の被験者に認められた減量に至った有害事象は、血小板数減少（47.4%）、好中球数減少（21.1%）、悪心（15.8%）及び嘔吐（10.5%）であった。

Niraparib-2002 試験は、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、第 2 相、多施設共同、非盲検、単群試験である。Niraparib-2002 試験の試験計画の概略を 2.7.4.1.1.6 に、全体的な曝露状況を 2.7.4.1.2.6 に、治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性を 2.7.4.1.3.6 にまとめた。

Niraparib-2002 試験では、20 例が登録され、1 回以上本剤の投与を受けた全 20 例を安全性解析対象集団とした。年齢の中央値は、62.0 歳（範囲：47～85 歳）で、卵巣癌が主に 50 歳以上の女性で報告されていることと一致していた。体重の平均値は 53.70 kg であり、PR-30-5020-C（QUADRA）試験の体重の平均値（72.2 kg）と比べて低かった。ECOG performance status は、75.0%が 0、25.0%が 1 であった。

曝露期間の平均値（StD）は 109.0 日（32.85 日）であり、1 日平均投与量の中央値は 202.94 mg/day（範囲：122.0～300.0 mg/day）であった。サイクル 2 の開始時点で、19 例中 11 例（57.9%）が本剤 300 mg、8 例（42.1%）が本剤 200 mg の投与を受けていた。サイクル 4 では、15 例が治験薬の投与を受けており、3 例（20.0%）が本剤 300 mg、10 例（66.7%）が本剤 200 mg、2 例（13.3%）が本剤 100 mg の投与を受けていた。

Niraparib-2002 試験の有害事象を 2.7.4.2.1.6 に示した。

データカットオフ時点で、有害事象は全 20 例で認められた。20%以上の被験者に認められた主な有害事象は、貧血（70.0%）、悪心（60.0%）、血小板数減少（55.0%）、便秘及び嘔吐（各 35.0%）、好中球数減少、倦怠感及び頭痛（各 30.0%）、食欲減退（25.0%）、動悸、血中クレアチニン増加及び白血球数減少（各 20.0%）であった。

Grade 3 以上の有害事象は、20 例中 15 例（75.0%）に認められた。10%以上の被験者に認められた Grade 3 以上の有害事象は、貧血（55.0%）、血小板数減少（30.0%）、好中球数減少（20.0%）及び白血球数減少（10.0%）であった。

データカットオフ時点で、死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、4 例（20.0%）に 6 件が認められ（貧血及び血小板数減少各 2 件、腹水及び呼吸困難各 1 件）、6 件中 4 件の事象は本剤との因果関係が否定されなかった。

本剤の投与中止に至った有害事象は、20 例中 1 例（5.0%）に 3 件（好中球数減少、血小板数減少及び白血球数減少）が認められた。

投与中断に至った有害事象は、20 例中 15 例（75.0%）に認められた。10%以上の被験者に認められた投与中断に至った有害事象は、貧血（50.0%）、血小板数減少（45.0%）、好中球数減少（20.0%）及び白血球数減少（10.0%）であった。

減量に至った有害事象は、20 例中 14 例（70.0%）に認められた。10%以上の被験者に認められた減量に至った有害事象は、貧血（45.0%）、血小板数減少（40.0%）、好中球数減少（15.0%）及び悪心（10.0%）であった。

日本人患者では、特に注目すべき有害事象として設定した MDS/AML、二次癌、肺臓炎及び胚・胎児毒性は報告されなかった（2.7.4.2.1.2 (5) 1）、2.7.4.2.1.4 (5) 1）及び 2.7.4.2.1.6 (5) 1））。

日本人患者では、血小板減少症は 2 例〔Niraparib-1001 試験 1 例（11.1%）、Niraparib-2001 試験 1 例（5.3%）及び Niraparib-2002 試験 0 例、以降同順〕、血小板数減少は 28 例〔5 例（55.6%）、12 例（63.2%）及び 11 例（55.0%）〕で認められた（2.7.4.2.1.2 (5) 2）①、2.7.4.2.1.4 (5) 2）①及び 2.7.4.2.1.6 (5) 2）①）。Grade 3 以上の血小板減少症は 2 例〔1 例（11.1%）、1 例（5.3%）及び 0 例〕、Grade 3 以上の血小板数減少は 12 例〔1 例（11.1%）、5 例（26.3%）及び 6 例（30.0%）〕に認められた。本剤の投与中止に至った血小板減少症は認められず、血小板数減少は 1 例〔0 例、0 例及び 1 例（5.0%）〕であった。投与中断に至った血小板減少症は 2 例〔1 例（11,1%）、1 例（5.3%）及び 0 例〕、血小板数減少は 22 例〔3 例（33.3%）、10 例（52.6%）及び 9 例（45.0%）〕、減量に至った血小板減少症は 2 例〔1 例（11.1%）、1 例（5.3%）及び 0 例〕、血小板数減少は 18 例〔1 例（11.1%）、9 例（47.4%）及び 8 例（40.0%）〕であった。

貧血は 19 例〔2 例（22.2%）、3 例（15.8%）及び 14 例（70.0%）〕に認められた（2.7.4.2.1.2 (5) 2）②、2.7.4.2.1.4 (5) 2）②及び 2.7.4.2.1.6 (5) 2）②）。Grade 3 以上の貧血は 13 例〔1 例（11.1%）、1 例（5.3%）及び 11 例（55.0 例）〕に認められた。本剤の投与中止に至った貧血は認められなかった。投与中断に至った貧血は 11 例〔0 例、1 例（5.3%）及び 10 例（50.0%）〕、減量に至った貧血は 10 例〔0 例、1 例（5.3%）及び 9 例（45.0%）〕であった。ヘモグロビン減少は報告されなかった。

好中球減少症は 3 例〔0 例、3 例（15.8%）及び 0 例〕、好中球数減少は 16 例〔1 例（11.1%）、9 例（47.4%）及び 6 例（30.0%）〕に認められた（2.7.4.2.1.2 (5) 2）③、2.7.4.2.1.4 (5) 2）③及び 2.7.4.2.1.6 (5) 2）③）。Grade 3 以上の好中球減少症は 1 例〔0 例、1 例（5.3%）及び 0 例〕、Grade 3 以上の好中球数減少は 8 例〔0 例、4 例（21.1%）及び 4 例（20.0%）〕に認められた。本剤の投与中止に至った好中球減少症は認められず、好中球数減少は 1 例〔0 例、0 例及び 1 例（5.0%）〕であった。投与中断に至った好中球減少症は 1 例〔0 例、1 例（5.3%）及び 0 例〕、好中球数減少は 8 例〔0 例、4 例（21.1%）及び 4 例（20.0%）〕、減量に至った好中球減少症は 1 例〔0 例、1 例（5.3%）及び 0 例〕、好中球数減少は 7 例〔0 例、4 例（21.1%）及び 3 例（15.0%）〕であった。

発熱性好中球減少症は 1 例〔1 例（11.1%）、0 例及び 0 例〕に認められた。この事象は Grade 3 であり、投与中断後に減量して再開した。

2.5.5.5 体重及び血小板数と有害事象の関係

PR-30-5011-C（NOVA）試験の事後解析結果を踏まえた、ベースラインの体重及び血小板と有害事象の関係並びに開始用量の検討を 2.7.4.2.1.8 に示した。

PR-30-5011-C（NOVA）試験及び PN001 試験を用いた母集団薬物動態解析の一部として実施した安全性共変量の解析結果から、ベースラインの血小板数が、血小板数の最低値及び Grade 3 又は 4 の血小板減少関連事象の発現に影響することが特定され、本剤投与前の血小板数が低い被験者では血小板減少関連事象の発現頻度が高いことが示唆された。ベースラインの体重を含め、本剤の薬物動態に重大な影響を与える共変量は認められなかったので、有害事象データを確認するために追加の探索的解析を実施した。

ベースラインの体重の四分位別に有害事象の発現頻度を解析した結果、ベースラインの体重が低いほど有害事象の発現頻度が高くなる傾向が示唆された。そこで、体重と投与開始後 30 日以内の血小板減少関連事象の発現が関連しているかどうかを探索的に検討するため、ベースラインの体重に対する投与開始後 30 日以内の血小板数の最低値をプロットした。PR-30-5011-C（NOVA）試験の投与サイクルが 28 日であるため、検討する発現期間を 30 日と設定した。後続投与期間の本剤の用量は概ね 1 ヵ月目に発現する有害事象によって調整されているため、投与開始後 30 日以内の血小板数の最低値を後続の解析の主要評価項目とした。ベースラインの体重が 77 kg 以上の被験者では、77 kg 未満の被験者と比較して投与開始後 30 日以内に発現した Grade 3 又は 4 の血小板減少関連事象（血小板数の最低値が 50,000/μL 未満又は 25,000/μL 未満）の発現頻度がかなり低かった（Integrated Clinical Report　Figure 4）。

Grade 3 又は 4 の血小板減少関連事象の発現頻度の増加に関連する因子として、ベースラインの体重とベースラインの血小板数が特定されたことから、PR-30-5011-C（NOVA）試験の結果を用いて classification tree analysis を実施した。Classification tree analysis の結果、本剤の投与後に Grade 3 又は 4 の血小板減少関連事象が発現する被験者を予測するための閾値は、体重 77 kg、血小板数 175,000/μL であると示唆された。しかしながら臨床現場での利便性を踏まえて、血小板数については基準値下限として汎用される 150,000/μL を以降の検討に用いる閾値とした。

Grade 3 又は 4 の血小板減少関連事象の発現頻度をもとに、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 未満の被験者と、発現頻度が低いと見込まれる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 以上の被験者に分類した。開始用量と有害事象の関係を評価するために、投与開始後 30 日以内に発現した有害事象に注目した。

2.5.5.5.1 PR-30-5011-C（NOVA）試験におけるベースラインの体重及びベースラインの血小板数別の有害事象の解析

ベースラインの体重及び血小板数別の投与開始後 30 日以内に発現した有害事象及び骨髄抑制関連事象を検討した（表 2.7.4.2-62 及び表 2.7.4.2-63）。有害事象は両グループともに発現したが、その発現頻度は、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 未満の被験者の方が高かった。特に、重篤な有害事象及び因果関係が否定できない重篤な有害事象は、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 未満の被験者の方が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 以上の被験者と比較して多くみられた（重篤な有害事象はそれぞれ 16.4%及び 1.2%、因果関係が否定できない重篤な有害事象はそれぞれ 14.6%及び 1.2%）。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 未満の被験者の方が、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 以上の被験者と比較して高かった（それぞれ 34.6%及び 11.8%）。

2.5.5.5.2 PR-30-5020-C（QUADRA）試験におけるベースラインの体重及びベースラインの血小板数別の有害事象の解析

PR-30-5011-C（NOVA）試験とは異なる患者を対象とした PR-30-5020-C（QUADRA）試験の中間解析データを用いて、ベースラインの体重及びベースラインの血小板数に基づいて、Grade 3 又は 4 の血小板減少関連事象を含む投与開始後 30 日以内に発現した有害事象の発現頻度を評価した。PR-30-5020-C（QUADRA）試験では、PR-30-5011-C（NOVA）試験と同様に全被験者が 300 mg から投与を開始し、同様の用量調整基準に従って試験を実施した。PR-30-5011-C（NOVA）試験と同じ解析を行い、ベースラインの体重及びベースラインの血小板数に基づいて、Grade 3 又は 4 の血小板減少関連事象を含む投与開始後 30 日以内に発現した有害事象の発現頻度を評価した。

PR-30-5020-C（QUADRA）試験では、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 未満の被験者が 458 例中 311 例（67.9%）であった。PR-30-5011-C（NOVA）試験と同様に、投与開始後 30 日以内に発現した有害事象、Grade 3 以上の有害事象（全体及び因果関係が否定できない）、重篤な有害事象（全体及び因果関係が否定できない）、並びに治験薬の減量、投与中断及び投与中止に至った有害事象の発現頻度は、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。投与開始後 30 日以内の Grade 3 又は 4 の血小板減少関連事象も、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 未満の被験者の方が、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 以上の被験者と比較して高かった（それぞれ 30.2%及び 13.6%）。PR-30-5011-C（NOVA）試験と PR-30-5020-C（QUADRA）試験で同様の結果が得られたことから、ベースラインの体重及びベースラインの血小板数とその閾値が本剤の開始用量 300 mg を投与したときの重度の有害事象の起こりやすさを予測する臨床的因子として使用できると考えられた。

2.5.5.5.3 PR-30-5011-C（NOVA）試験における開始用量 200 mg の影響

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 未満の被験者が開始用量を減量する場合、有効性への影響が懸念される。PR-30-5011-C（NOVA）試験で本剤の用量と有効性の関係を評価するため、(ほとんどの減量及び投与中断が起こっている) 最初の 2 ヵ月に投与された実投与量をグループごとに算出した。投与開始 2 ヵ月間の 1 日平均投与量の中央値は、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 以上の被験者では 294.6 mg であったが、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 未満の被験者ではわずか 207.1 mg であった。開始用量は

300 mg であるにもかかわらず、体重又は血小板数が低い被験者の実投与量は 200 mg に近かった。しかし、PR-30-5011-C（NOVA）試験では投与開始 4 ヵ月目以降の無増悪生存期間（PFS）の評価から有効性の減弱はみられなかった（2.5.4.5.2.3）。

2.5.5.5.4 PR-30-5017-C（PRIMA）試験における開始用量の影響

2.5.5.1.1（4）に示したとおり、PR-30-5017-C（PRIMA）試験では、被験者のベースラインの体重及び血小板数に応じて治験薬の開始用量として 300 mg 又は 200 mg が選択された。本剤の安全性に対する開始用量の影響を検討するために、固定開始用量で投与された被験者及び個別化開始用量で投与された被験者の安全性を検討した。なお、個別化開始用量は治験実施計画書改訂第 2 版（20[redacted] 年 11 月 16 日作成）から導入したため、総括報告書のデータカットオフ時点では、個別化開始用量で投与された被験者の追跡調査期間の中央値は固定開始用量で投与された被験者と比較して短かった（それぞれ 11.1 ヵ月及び 16.6 ヵ月）（Niraparib PR-30-5017-C Summary Dosing Report　Table 3）。

貧血を除く多くの重篤な有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の発現頻度は、固定開始用量を投与された被験者と比較して個別化開始用量を投与された被験者で低かった（2.5.5.2（4））。特に、Grade 3 以上の骨髄抑制関連事象は、固定開始用量を投与された被験者と比較して個別化開始用量を投与された被験者で低く、本剤投与群の個別化開始用量で投与された被験者における血小板減少関連事象、貧血関連事象及び好中球減少関連事象の発現頻度はそれぞれ 21.3%、22.5%及び 14.8%であった（固定開始用量ではそれぞれ 48.3%、35.6%及び 23.8%）。また、個別化開始用量の導入により、治験薬の投与中断に至った有害事象及び治験薬の減量に至った有害事象は減少した。

PR-30-5017-C（PRIMA）試験では、進行卵巣癌の被験者の多くが投与群を問わず有害事象を発現したが、個別化開始用量を導入することにより、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が低下した。本試験の多くの被験者が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 未満の基準に合致していることから、開始用量を 200 mg とすることにより本剤投与に関連する忍容性が改善すると考えられた。このことは、安全性の観点から、進行卵巣癌の維持療法における本剤の個別化開始用量を支持するものであった。

2.5.5.5.5 日本人患者におけるベースラインの体重及び血小板数と有害事象の関係

海外試験におけるベースラインの体重及び血小板数と有害事象の関係を踏まえて、国内試験におけるベースラインの体重及び血小板数と有害事象の関係を検討した。

卵巣癌患者を対象とした国内第 2 相試験 2 試験（Niraparib-2001 試験及び Niraparib-2002 試験）は、PR-30-5011-C（NOVA）試験及び PR-30-5020-C（QUADRA）試験と同様に全被験者が 300 mg から投与を開始し、同様の用量調整基準に従って試験を実施した。

Niraparib-2001 試験の被験者 19 例の体重の平均値は 57.5 kg であり、海外で同様の患者集団を対象に実施した PR-30-5011-C（NOVA）試験の体重の平均値（69.7 kg）と比べて低かった。また、ベースラインの血小板数の平均値は 214.1×10^9/L であった。サイクル 2 の開始時点で、大半（73.7%）が本剤 200 mg 以下まで減量していた。データカットオフ日時点で、投与中断に至った有害事象は 19 例中 15 例（78.9%）、減量に至った有害事象は 19 例中 15 例（78.9%）

に認められた。血小板数減少による投与中断及び減量が多かった。有害事象による投与中断及び減量に至った頻度は、PR-30-5011-C（NOVA）試験と比較して高かった（それぞれ 68.4%及び 69.2%）。一方で、データカットオフ時点での投与期間は短かったものの、本剤の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

Niraparib-2001 試験では、主要評価項目として、治験薬投与開始後 30 日以内に発現した Grade 3 又は 4 の血小板減少関連事象を発現した被験者の例数及び割合を評価した(2.5.5.4)。その結果、投与開始後 30 日以内に発現した血小板減少関連事象の発現頻度（31.6%）は、PR-30-5011-C（NOVA）試験におけるベースラインの体重が 58 kg 未満の被験者での発現頻度（44.8%）と比べて低く、PR-30-5011-C（NOVA）試験における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 未満の被験者での発現頻度（34.6%）又は PR-30-5011-C（NOVA）試験の全集団での発現頻度（29.3%）と同程度であった。

Niraparib-2002 試験の被験者 20 例の体重の平均値は 53.70 kg であり、海外で同様の患者集団を対象に実施した PR-30-5020-C（QUADRA）試験の体重の平均値（72.2 kg）と比べて低かった。また、ベースラインの血小板数の平均値は 238.2×10^9/L であった。サイクル 2 の開始時点で、約半数（42.1%）が本剤 200 mg の投与を受けていた。データカットオフ日時点で、投与中断に至った有害事象は 20 例中 15 例（75.0%）、減量に至った有害事象は 20 例中 14 例（70.0%）に認められた。貧血及び血小板数減少による投与中断及び減量が多かった。有害事象による本剤の投与中止及び減量に至った頻度は、PR-30-5020-C（QUADRA）試験と比較して高かった（それぞれ 62.2%及び 47.1%）。一方で、本剤の投与中止に至った有害事象は 1 例（5.0%）のみに認められた。

このように、国内第 2 相試験に参加した日本人卵巣癌患者は海外試験に参加した同様の患者集団と比較して本剤投与開始前の体重が低かったものの、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、同様の患者集団で評価した海外試験における発現頻度と同様であった。事前に治験実施計画書に規定した用量調整基準に従って、日本人患者では、本剤 300 mg 投与で投与を開始した場合に本剤の投与中断及び減量の頻度が高く比較的早期に発生する傾向があったものの、本剤の投与中止に至った有害事象はわずかであった。日本人卵巣癌患者で発現した有害事象は、投与中断及び減量などの用量調整により管理可能と考えられた。

2.5.5.6 安全性のまとめ

本剤は再発卵巣癌患者において管理可能な安全性プロファイルを有していた。

本剤の臨床試験でみられた本剤の安全性プロファイルは、他の PARP 阻害剤の安全性プロファイルと一致していた[3]。主な有害事象は、血小板減少症等の骨髄抑制関連事象、悪心、嘔吐及び便秘等の胃腸障害などであった。また、Grade 3 以上の有害事象は貧血、血小板減少症等の骨髄抑制関連事象が多かった。

本剤の特に注目すべき有害事象である MDS/AML は、PR-30-5011-C（NOVA）試験の本剤投与群で 367 例中 5 例（1.4%）、PR-30-5020-C（QUADRA）試験で 463 例中 1 例（0.2%）、PR-30-5017-C（PRIMA）試験の本剤投与群で 484 例中 1 例（0.2%）にみられた。また、これまでに臨床試験で報告された MSD/AML の発現頻度は本剤を投与された被験者で 0.8%であった。これは他の PARP 阻害剤で報告されている発現頻度と同様であった。

本剤の臨床試験では、特定の血液毒性又は非血液毒性が発現した場合は、治験実施計画書に従って治験薬の投与中断や減量することが規定されていた。本剤投与により発現した骨髄抑制関連事象の大半は投与開始早期に発現し、その多くは本剤の投与中断及び減量により回復した。Grade 3 又は 4 の骨髄抑制関連事象は本剤の投与開始後早期に多くみられたが、当該事象のために本剤の投与を中止した被験者はわずかであった。

PR-30-5020-C（QUADRA）試験に参加した被験者は多数の化学療法歴を有していたが、その安全性プロファイルは先行する PR-30-5011-C（NOVA）試験を含む他の本剤の臨床試験と同様であり、新たな安全性シグナルはみられなかった。全体として、安全性プロファイルは進行・再発卵巣癌の患者集団において通常管理される有害事象と一致していた[3]。その他の Grade 3 以上の有害事象は、骨髄抑制関連事象及び特に注目すべき有害事象を含め、減量により総じて管理可能であった。

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 PR-30-5017-C（PRIMA）試験で認められた本剤の安全性プロファイルは、先行する他の臨床試験で認められたプロファイルと同様であり、新たな安全性シグナルはみられなかった。また、発現した有害事象は通常進行卵巣癌患者で管理される事象と整合していた。多くの血液毒性は臨床検査値異常によるものであり、本剤の投与開始後早期（最初の 3 ヵ月）に発現し、本剤の投与中断や減量により概ね短期間で回復し、可逆的であった。骨髄抑制関連事象に蓄積性は認められず、重症又は永続的な臨床的続発症に至ることもなかった。

全体として、日本人患者における本剤を投与したときの安全性プロファイルは忍容可能であり、海外試験で非日本人に本剤を投与したときの安全性プロファイルと一致していた。国内試験で本剤の投与中断及び減量に至った有害事象の発現頻度は海外試験の発現頻度よりも高かったが、本剤の投与中止に至った有害事象はほとんどみられなかった。

PR-30-5011-C (NOVA) 試験データの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が 77 kg 以上かつベースラインの血小板数が 150,000/μL 以上の被験者と比較して、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及びその他の有害事象の発現頻度が高かった。減量は早期に発生する傾向があり、ほとんどの被験者では投与 4 ヵ月までに各被験者で調整された用量に達していたが、本剤の投与開始 4 ヵ月目以降の PFS の評価から、減量しても有効性が減弱することはないことが示された。PR-30-5017-C (PRIMA) 試験では、個別化開始用量の導入により本剤の安全性プロファイルが改善した。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。したがって、これらの事象の発現を低減させるために、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、本剤の投与を 200 mg で開始することが推奨される。

2.5.5.7 参考文献

[1] Morton LM, Dores GM, Schonfeld SJ, Linet MS, Sigel BS, Lam CJK, et al. Association of Chemotherapy for Solid Tumors With Development of Therapy-Related Myelodysplastic Syndrome or Acute Myeloid Leukemia in the Modern Era. JAMA Oncol. 2019;5(3):318-25.

[2] Heck RK, Jr., Peabody TD, Simon MA. Staging of primary malignancies of bone. CA Cancer J Clin. 2006;56(6):366-75.

[3] Olaparib (LYNPARZA) Prescribing Information. AstraZeneca Pharmaceuticals. December 2014. Available at: http://www.azpicentral.com/Lynparza/pi_lynparza.pdf#page=1.

[4] Huang Q, Zhang H, Hai J, et al. 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. Oncoimmunology. 2018;7(12):e1396403.

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

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[1]、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[2]。

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[3][4]。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[4][5]。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[6][7][8]。上皮性卵巣癌の再発率は 62%であるが、進行がんと診断された患者では 85%にも上昇する[7][9][10]。卵巣癌の 5 年生存率は全ステージを通じると 47%である[5]。

2.5.6.1.2 現行の治療

国内外の進行卵巣癌の一次治療及び再発後の治療は類似していると考えられた。

卵巣癌の治療体系としては、組織型の確定と surgical staging を目的として最初に手術療法が行われるが、原則として術後化学療法が行われる[11]。現在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[12]。しかし、卵巣癌の長期予後は依然として不良であり、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いる。再発卵巣癌に対しては、前回化学療法終了後から再発までの期間が 6 ヵ月以上でプラチナ製剤感受性と判断される場合、プラチナ製剤を含む多剤併用療法〔TC 療法、GC 療法（カルボプラチン・ゲムシタビン）及び PLD-C 療法（カルボプラチン・ドキソルビシン塩酸塩リポソーム注射剤）〕が推奨されている。

ベバシズマブも一次治療の選択肢であり、プラチナ製剤を含む化学療法との併用及びその後の単剤投与による維持療法として用いられる[13]。しかし、ベバシズマブに特徴的な重大な有害事象として消化管穿孔、血栓塞栓症、高血圧、創傷治癒遅延、出血、蛋白尿などが報告されており、使用する際には慎重な患者選択と適切な有害事象モニタリングが必要とされている。

また、オラパリブは初回化学療法後の維持療法として承認されているが、その適応は *BRCA* 変異陽性の卵巣癌に限定されている。

進行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[7][10]。この初回化学療法の効果を維持療法によりできる限り維持することは、患者の生命予後の改善につながると考えられる。

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[14]、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）[8]及び PFS の短縮[6]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[15][16]。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。

オラパリブは、プラチナ製剤感受性の再発卵巣癌の維持療法として承認されている。しかし、オラパリブの効果は *BRCA* 遺伝子変異の有無に影響されるとみなされており、卵巣がん治療ガイドラインでは、再発卵巣癌における維持療法についても *BRCA*1/2 遺伝子変異のない、あるいは、*BRCA*1/2 遺伝子変異不明なプラチナ製剤感受性再発症例に対しては、「行うことを考慮してもよいが、未だ科学的根拠が十分でない」と位置付けられている[13]。

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。

2.5.6.2 ベネフィット

2.5.6.2.1 初発卵巣癌の維持療法に対する有効性

- PR-30-5017-C（PRIMA）試験の結果、主要評価項目である PFS において、プラチナ製剤を含む初回化学療法に奏効した卵巣癌患者における維持療法としての本剤の有効性が検証された（2.5.4.5.3.1）。HRDpos population では、本剤の治療により PD 又は死亡のリスクが 57%減少した（HR：0.43、95%信頼区間（CI）：[0.310、0.588]、p<0.0001）。RECIST（第 1.1 版）に基づき盲検下独立中央判定（BICR）により評価された PFS の中央値は、本剤投与群で 21.9 ヵ月、プラセボ投与群で 10.4 ヵ月であった。Overall population においても同様の結果がみられ、本剤の治療により PD 又は死亡のリスクが 38%減少した（HR：0.62、95% CI：[0.502, 0.755]、p<0.0001）。BICR により評価された PFS の中央値は、本剤投与群で 13.8 ヵ月、プラセボ投与群で 8.2 ヵ月であった。
- 本剤による治療上のベネフィットは、HRD ステータス及び *BRCA* 変異ステータスにかかわらず認められた（2.5.4.5.3.5）。HRDneg population において、BICR により評価された PFS の中央値は本剤投与群で 8.1 ヵ月、プラセボ投与群で 5.4 ヵ月であった（HR：0.68、95% CI：[0.492, 0.944]、p=0.0203）。また、HRDpos population のうち、*BRCA* 変異サブグループの HR は 0.40、*BRCA* 野生型サブグループの HR は 0.50 であった。
- 副次評価項目である OS、PFS2 及び TFST のデータは immature であるものの、HRDpos population 及び overall population のいずれにおいても本剤による PFS でみられた治療上のベネフィットを支持する結果が得られ、本剤投与群で持続的な治療効果が示された（2.5.4.5.3.2 及び 2.5.4.5.3.3）。

○ PR-30-5017-C（PRIMA）試験では、試験開始当初は固定開始用量（300 mg）としていたが、その後、被験者のベースラインの体重及び血小板数に基づき 200 mg 又は 300 mg を選択する個別化開始用量を導入した。個別化開始用量を投与された被験者の有効性は、固定開始用量を投与された被験者でみられた結果と同様であった（2.5.4.5.3.5 (3)）。開始用量における交互作用検定では有意差は認められず（p=0.2957）、固定開始用量を投与された被験者と個別化開始用量を投与された被験者の間に違いは認められなかった。また、曝露－反応解析の結果、本剤の曝露量は PFS に影響しないことが確認された（2.7.2.3.4.2 (3)）。

2.5.6.2.2 再発卵巣癌の維持療法に対する有効性

○ PR-30-5011-C（NOVA）試験の結果、3 つの全ての対象集団〔生殖細胞系列 *BRCA*（g*BRCA*）変異陽性コホート、g*BRCA* 変異陰性コホートの HRD 陽性グループ及び g*BRCA* 変異陰性コホート全体〕で、本剤による統計学的に有意なベネフィットが示された（2.5.4.5.1.1）。3 つの対象集団において、本剤投与群の被験者はプラセボ投与群の被験者と比較して、PFS が有意に延長した。PFS の中央値は、g*BRCA* 変異陽性コホートでは本剤投与群 21.0 ヵ月及びプラセボ投与群 5.5 ヵ月（以降同順）、g*BRCA* 変異陰性コホート全体では 9.3 ヵ月及び 3.9 ヵ月、g*BRCA* 変異陰性コホートの HRD 陽性グループでは 12.9 ヵ月及び 3.8 ヵ月であった。

○ Time to first subsequent treatment、chemotherapy-free interval 及び PFS2 を含む副次評価項目においても、両コホートで本剤投与による期間の延長が得られ、次治療への反応性を減弱させず、本剤投与群において持続的な治療効果が示された。本剤による治療が全生存期間に負の影響を与える根拠は認められなかった（2.5.4.5.1.2）。PFS の感度分析では主要な有効性の解析結果との一貫性が示され、結果の頑健性が裏づけされた（2.7.3 卵巣癌維持療法 2.7.3.3.2.1 (1) 2)）。

○ 本剤投与群において、g*BRCA* 変異陰性コホートの HRD 陽性グループ全体の PFS の中央値は 12.9 ヵ月、*BRCA* 野生型腫瘍サブグループの PFS の中央値は 9.3 ヵ月であり、g*BRCA* 変異陰性コホートの HRD 陽性グループで得られたベネフィットは、体細胞系 *BRCA*（s*BRCA*）変異サブグループのみに依存するものではなかった。また、g*BRCA* 変異陽性コホートでみられた PFS の中央値（本剤投与群で 21.0 ヵ月）は、s*BRCA* 変異を有するサブグループの PFS の中央値（本剤投与群で 20.9 ヵ月）と同等であった。この結果から、コホートをとおして同じ腫瘍生物学的背景を有する 2 つの独立した被験者集団で本剤の治療効果が一貫して証明された。g*BRCA* 変異陰性コホートには HRD 陰性腫瘍を有する被験者も含まれており、探索的に解析した結果、HRD 陰性腫瘍を有する被験者においても本剤による治療上のベネフィットが得られた（ハザード比：0.58）。

○ PR-30-5011-C（NOVA）試験の本剤投与群では、80.4%の被験者が投与中断に至り、72.5%の被験者が投与量を減量した。減量は早期に発生し、大部分の被験者は投与開始 4 ヵ月目までに被験者ごとに調整された投与量に至ったと考えられた（2.5.4.5.2.1）。事前に規定した主要評価コホート（g*BRCA* 変異陽性及び g*BRCA* 変異陰性コホート）における投与開始 4 ヵ月目開始時点の投与量レベルに基づいて PFS を解析した結果、総合的に、減量が主要評価項目の PFS に影響を及ぼし、有効性が減弱することはなかった（2.5.4.5.2.3）。

2.5.6.2.3 進行又は再発卵巣癌に対する有効性

- PR-30-5020-C（QUADRA）試験の結果、3 又は 4 ラインの化学療法歴があり、HRD 陽性かつプラチナ製剤感受性腫瘍を有し、ポリ〔アデノシン二リン酸（ADP）-リボース〕ポリメラーゼ（PARP）阻害剤による治療歴がない被験者集団（primary analysis population）において、主要評価項目である全奏効率（ORR）（治験責任医師評価）は 27.7%であった（2.5.4.5.3.1）。奏効は持続的であり、DOR の中央値は 9.2 ヵ月であった（2.5.4.5.3.2）。
- さらに、PR-30-5020-C（QUADRA）試験の事後解析において、3 ライン以上の化学療法歴があり、*BRCA* 変異陽性（プラチナ製剤感受性は問わない）又は HRD 陽性かつプラチナ製剤感受性を有し、PARP 阻害剤による治療歴のない被験者集団（biomarker-defined population）における ORR は 25.5%であり、DOR の中央値は 8.3 ヵ月であった（2.5.4.5.3.1 及び 2.5.4.5.3.2）。臨床的意義のある奏効率は、*BRCA* 変異陽性腫瘍を有する被験者集団（ORR は 28.6%、DOR の中央値は 9.2 ヵ月）及び *BRCA* 変異陰性かつ HRD 陽性のプラチナ製剤感受性腫瘍を有する被験者集団（ORR は 20%、DOR の中央値は 6.6 ヵ月）の両方でみられた。本集団において認められた ORR は、実臨床において後期治療の患者に適用される既承認の化学療法（主に静脈内投与）で予想される ORR と比べて高かった[8]。
- PN001 試験及び PR-30-5011-C（NOVA）試験において、biomarker-defined population の基準を満たす被験者の部分集団を解析した結果、PN001 試験（n=13）及び PR-30-5011-C（NOVA）試験（n=28）の ORR はそれぞれ 30.8%及び 28.6%、DOR の中央値はそれぞれ 12.3 ヵ月及び 8.3 ヵ月であった（2.5.4.5.3.4）。これらの結果は、PR-30-5020-C（QUADRA）試験で得られた進行・再発卵巣癌の後期治療における本剤の抗腫瘍活性が支持された。
- 臨床的ベネフィットは分子的（*BRCA* 変異及び HRD ステータス）及び臨床的バイオマーカー（プラチナ製剤感受性ステータス）にかかわらず連続して認められた（2.5.4.5.3.3）。Primary analysis population において最も奏効率が高く、試験の仮説が検証された。他の PARP 阻害剤の試験結果でみられるように、プラチナ製剤感受性の有無を問わず、*BRCA* 変異陽性を有する被験者で奏効率が高かった。

2.5.6.2.4 日本人卵巣癌患者における本剤の有効性

- 日本人進行又は再発卵巣癌患者に対する本剤の有効性を評価した Niraparib-2002 試験の結果、ORR は 35.0%（90% CI：[17.731, 55.803]）であり、同様の対象集団で実施された PR-30-5020-C（QUADRA）試験の ORR（27.7%）と同等であった（2.5.4.6.2.3）。ORR の 90% CI の下限は閾値奏効率の 5%よりも高かった。また、完全奏効及び部分奏効が得られた被験者の他にも腫瘍の縮小が認められた。この結果は、海外の被験者で得られた本剤のベネフィットが日本の被験者にも外挿できることを裏付けるものであった。
- 日本人卵巣癌患者に対する維持療法としての本剤の有効性を評価した Niraparib-2001 試験の結果、データカットオフ時点（2019 年 3 月 17 日）で、治験期間中に PFS イベントは発生しなかった（2.5.4.6.1.3）。奏効評価が可能な 4 例のうち、1 例がベースライン後の腫瘍評価を受け、安定と判定された。有効性に関する大きな懸念は認められなかった。

2.5.6.3 リスク

2.5.6.3.1 安全性プロファイル

- 本剤は再発卵巣癌患者において管理可能な安全性プロファイルを有していた（2.5.5.2 及び 2.5.5.3）。本剤の臨床試験でみられた本剤の安全性プロファイルは、他の PARP 阻害剤の安全性プロファイルと一致していた[17]。主な有害事象は、血小板減少症等の骨髄抑制関連事象、悪心、嘔吐及び便秘等の胃腸障害等であった。また、Grade 3 以上の有害事象は貧血、血小板減少症等の骨髄抑制関連事象が多かった。
- PR-30-5020-C（QUADRA）試験に参加した被験者は多数の前治療歴を有していたが、その安全性プロファイルは先行する PR-30-5011-C（NOVA）試験を含む他の本剤の臨床試験と同様であり、新たな安全性シグナルはみられなかった。全体として、安全性プロファイルは進行・再発卵巣癌の患者集団において通常管理される有害事象と一致していた。
- プラチナ製剤を含む初回化学療法が奏効した進行卵巣癌患者を対象とした PR-30-5017-C（PRIMA）試験でみられた本剤の安全性プロファイルも、先行する他の臨床試験と同様であり、新たな安全性シグナルはみられなかった。全体として、安全性プロファイルは進行卵巣癌の患者集団において通常管理される有害事象と一致していた。

2.5.6.3.2 特に注目すべき有害事象

本剤の特に注目すべき有害事象として、骨髄異形成症候群／急性骨髄性白血病（MDS/AML）、二次癌、肺臓炎及び胚・胎児毒性を設定した。

- MDS/AML は、PR-30-5011-C（NOVA）試験の本剤投与群で 367 例中 5 例（1.4%）、PR-30-5020-C（QUADRA）試験で 463 例中 1 例（0.2%）、PR-30-5017-C（PRIMA）試験の本剤投与群で 484 例中 1 例（0.2%）にみられた（2.5.5.3.1.1）。PR-30-5020-C（QUADRA）試験のように進行がんで多数の化学療法歴を有する患者では、治療に関連する MDS/AML を発現するリスクが増加するが[18]、本剤の試験間の MDS/AML の発現頻度に大きな差はなかった。また、これまでに本剤の臨床試験で報告された MDS/AML の発現頻度は本剤を投与された被験者で 0.8%、プラセボ又は医師が選択した治療を受けた被験者で 0.6%であった。この結果は、他の PARP 阻害剤で報告されている発現頻度と同様であった[17][19]。
- 二次癌は、PR-30-5020-C（QUADRA）試験で 1 例に乳癌が発現した（2.5.5.3.1.2）。当該被験者は対側の乳癌の既往を有しており、この事象は治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。PR-30-5011-C（NOVA）試験では、二次癌を発現した被験者はいなかった。PR-30-5017-C（PRIMA）試験では、被験者 7 例に MDS/AML 以外の新たな悪性腫瘍が報告されており、その発現頻度は両投与群で同様であった。
- 肺臓炎関連事象は、PR-30-5011-C（NOVA）試験で 3 例〔本剤投与群 2 例（0.5%）及びプラセボ投与群 1 例（0.6%）〕に認められた（2.5.5.3.1.3）。これらの事象は Grade 1 又は 2 で、本剤投与群の 1 例は本事象により投与を中断した。本剤投与群の 1 例に重篤な Grade 2 の肺臓炎が発現したが、治験薬との関連性は低いと判断された。本事象は 4 日後に回復した。PR-30-5020-C（QUADRA）試験及び PN001 試験では、肺臓炎を発現した被験者はいなかった。PR-30-5017-C（PRIMA）試験では、本剤投与群 5 例（1.0%）に肺臓炎関連事象が認められた。このうち肺臓炎が報告された 4 例は、治験実施計画書の規定

に従って重篤な有害事象として報告されたが、いずれもGrade 1又は2であり、1例は本事象により投与を中止し、1例は中断／減量し、他の2例では投与調整は不要であった。3例から報告されたGrade 2の肺臓炎は、いずれも治験薬との因果関係が否定できなかった。

- いずれの試験でも試験期間中の妊娠の報告はなく、胚・胎児毒性に関連する事象は発現しなかった（2.5.5.3.1.4）。

2.5.6.3.3 骨髄抑制関連事象

- 本剤の主な有害事象として血小板減少症等の骨髄抑制関連事象が挙げられる(2.5.5.3.2)。本剤が投与された被験者において、血小板減少関連事象はPR-30-5011-C（NOVA）試験で61.9%、PR-30-5020-C（QUADRA）試験で51.6%及びPR-30-5017-C（PRIMA）試験で66.3%（以降同順）、貧血関連事象は51.0%、50.5%及び64.3%、好中球減少関連事象は30.5%、20.1%及び42.4%に認められた。
- 本剤の臨床試験では、特定の血液毒性又は非血液毒性が発現した場合は、治験実施計画書に従って治験薬の投与中断や減量することが規定されていた。本剤投与により発現した骨髄抑制関連事象の大半は投与開始後早期に発現し、その多くは本剤の投与中断及び減量により回復した（2.5.5.3.2）。Grade 3又は4の骨髄抑制関連事象は本剤の投与開始後早期に多くみられたが、当該事象のために本剤の投与を中止した被験者はわずかであった。

2.5.6.3.4 ベースラインの体重及び血小板数と有害事象の関係

- PR-30-5011-C（NOVA）試験データの追加の探索的解析の結果、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未満の被験者の方が、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以上の被験者と比較して高かった（それぞれ34.6%及び11.8%）（2.5.5.5.1）。
- PR-30-5011-C（NOVA）試験とは異なる患者を対象としたPR-30-5020-C（QUADRA）試験の中間解析データでも、投与開始後30日以内の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未満の被験者の方が、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以上の被験者と比較して高かった（それぞれ30.2%及び13.6%）（2.5.5.5.2）。PR-30-5011-C（NOVA）試験とPR-30-5020-C（QUADRA）試験で同様の結果が得られたことから、ベースラインの体重及びベースラインの血小板数及びその閾値が本剤300 mgを投与したときの重度の有害事象の起こりやすさを予測する臨床的因子として使用できると考えられた。
- PR-30-5017-C（PRIMA）試験では、ベースラインの体重及び血小板数に基づき選択する個別化開始用量（200 mg及び300 mg）の導入により、重篤な有害事象及びGrade 3以上の有害事象の発現頻度が低減された（2.5.5.2 (4)）。特に、Grade 3以上の骨髄抑制関連事象（血小板減少関連事象、貧血関連事象及び好中球減少関連事象）の発現頻度は、固定開始用量を投与された被験者と比較して個別化開始用量を投与された被験者で低かっ

た。また、個別化開始用量の導入により、治験薬の投与中断に至った有害事象及び治験薬の減量に至った有害事象は減少した。

2.5.6.3.5 日本人卵巣癌患者における本剤の安全性

- 全体として、日本人患者における本剤を投与したときの安全性プロファイルは忍容可能であり、海外試験で非日本人に本剤を投与したときの安全性プロファイルと一致していた（2.5.5.4）。
- Niraparib-2001 試験では、主要評価項目として、治験薬投与開始後 30 日以内に発現した Grade 3 又は 4 の血小板減少関連事象を発現した被験者の例数及び割合を評価した。19 例中 6 例（31.6%）に、投与開始後 30 日以内に Grade 3 又は 4 の血小板減少関連事象が認められた（2.5.5.4）。この発現頻度は、PR-30-5011-C（NOVA）試験におけるベースラインの体重が 58 kg 未満の被験者での発現頻度（44.8%）と比べて低く、PR-30-5011-C（NOVA）試験における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 未満の被験者での発現頻度（34.6%）又は PR-30-5011-C（NOVA）試験の全集団での発現頻度（29.3%）と同程度であった。
- 投与中断又は減量に至った有害事象の発現頻度は、Niraparib-2001 試験ではいずれも 78.9%、Niraparib-2002 試験ではそれぞれ 75.0%及び 70.0%であり、海外試験の発現頻度よりも高かった〔PR-30-5011-C（NOVA）試験の本剤投与群ではそれぞれ 68.4%及び 69.2%、PR-30-5020-C（QUADRA）試験ではそれぞれ 62.2%及び 47.1%〕（2.5.5.4）。一方、データカットオフ時点での投与期間は短かったものの、国内試験では投与中止に至った有害事象はほとんどみられなかった（Niraparib-2001 試験では 0%、Niraparib-2002 試験では 5.0%）（2.5.5.4）。
- 国内試験で本剤の投与を受けた日本人患者では、MDS/AML、二次癌、肺臓炎及び胚・胎児毒性を発現した被験者はいなかった（2.5.5.4）。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

プラチナ製剤感受性再発卵巣癌患者における維持療法としての本剤の有効性は、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、第 3 相試験である PR-30-5011-C（NOVA）試験で検証された。本試験の結果、3 つの対象集団（g*BRCA* 変異陽性コホート、g*BRCA* 変異陰性コホートの HRD 陽性グループ及び g*BRCA* 変異陰性コホート全体）で、プラチナ製剤を含む化学療法の効果を延長し、その結果、PFS を大幅に改善し、幅広い被験者集団で再発又は死亡のリスクを大幅に低下させた。これらの有効性データは、プラチナ製剤を含む化学療法に奏効を示したプラチナ製剤感受性の再発卵巣癌患者に対する本剤の維持療法の使用を支持するものであった。

また、PR-30-5020-C（QUADRA）試験において、*BRCA* 変異腫瘍又は HRD 陽性かつプラチナ製剤感受性疾患を有する被験者集団に対する後期治療として、本剤単剤療法で意義のある臨床的ベネフィットが証明され、卵巣癌患者における新たな治療選択肢となることが示された。

さらに、PR-30-5017-C（PRIMA）試験では、プラチナ製剤を含む初回化学療法が奏効した卵巣癌患者における維持療法としての本剤の有効性が検証された。PR-30-5017-C（PRIMA）試験は、PR-30-5011-C（NOVA）試験に次ぐ大規模なランダム化第 3 相試験であり、プラチ

ナ製剤を含む初回化学療法が奏効し、疾患進行や再発のリスクが高い卵巣癌患者を組み入れた。初発の進行卵巣癌の治療では、一次治療の効果を維持させることが患者の生命予後の改善につながると考えられる。本剤は、HRD や *BRCA* 変異といったバイオマーカーのステータスにかかわらず、このような再発リスクが高い患者集団の PFS を改善した。本剤維持療法による PFS の延長は、潜在的に致死率の高い本疾患を有する患者に臨床的ベネフィットをもたらし、これら患者のアンメットメディカルニーズを満たすと考えられた。

本剤は再発卵巣癌患者において管理可能な安全性プロファイルを有していた。臨床試験でみられた本剤の安全性プロファイルは、他の PARP 阻害剤の安全性プロファイルと一致しており、総じて進行・再発卵巣癌の患者集団において通常管理される有害事象と一致していた。PR-30-5020-C（QUADRA）試験に参加した被験者は多数の化学療法歴を有していたが、その安全性プロファイルは先行する PR-30-5011-C（NOVA）試験を含む他の本剤の臨床試験と同様であり、新たな安全性シグナルはみられなかった。また、初発の進行卵巣癌の維持療法を検討した PR-30-5017-C（PRIMA）試験でも同様であった。

本剤の国内試験の結果から、日本人卵巣癌患者に対する本剤の有効性及び安全性を確認した。本剤の日本人における有効性を検討した Niraparib-2002 試験では、主要評価項目である ORR において PR-30-5020-C（QUADRA）試験と同等の結果が得られ、海外の被験者で認められた本剤のベネフィットを日本の被験者にも外挿できることを裏付けるものであった。また、日本人患者における本剤を投与したときの安全性プロファイルは Niraparib-2001 試験及び Niraparib-2002 試験で検討され、それらは忍容可能であり、海外試験で非日本人に本剤を投与したときの安全性プロファイルと一致していた。海外と同様に、骨髄抑制関連事象が多くみられたが、ほとんどの事象は投与中断及び減量の用量調整により管理可能であった。

PR-30-5011-C（NOVA）試験の結果に基づき海外で本剤の維持療法が承認された後、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が 77 kg 以上かつベースラインの血小板数が 150,000/μL 以上の被験者と比較して、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及びその他の有害事象の発現頻度が高いことが示された。この結果を踏まえて、PR-30-5017-C（PRIMA）試験ではベースラインの体重及び血小板数に基づき設定する個別化開始用量（200 mg 又は 300 mg）における本剤の有効性及び安全性をプロスペクティブに検討した。その結果、本剤の投与中断や減量に至る有害事象の発現頻度を減少させ、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。一方で、本剤投与による PFS に固定開始用量と個別化開始用量の間で有意差はみられず、曝露－反応解析では本剤の曝露量は PFS に影響しないことが確認された。したがって、有効性を減衰することなく有害事象の発現を低減させるために、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、本剤の投与を 200 mg で開始することが推奨される。

以上より、本剤は再発卵巣癌の維持療法及び進行・再発卵巣癌に対して有効性を示し、かつ、卵巣癌患者への投与は忍容可能であり管理可能な安全性プロファイルを示した。本剤の単独投与は、再発卵巣癌患者の維持療法及び進行・再発卵巣癌患者に対する新たな治療の選択肢として有用であると考える。

2.5.6.5 補遺

該当せず

2.5.6.6 参考文献

[1] 厚生労働省．患者調査．http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/10-20.html.

[2] Cancer Genome Atras Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. Nature 2011;474(7353):609-15.

[3] Vine MF, Calingaert B, Berchuck A, Schildkraut JM. Characterization of prediagnostic symptoms among primary epithelial ovarian cancer cases and controls. Gynecol Oncol. 2003;90(1):75-82.

[4] Goff BA, Mandel LS, Melancon CH, Muntz HG. Frequency of Symptoms of Ovarian Cancer in Women Presenting to Primary Care Clinics. JAMA. 2004;291(22):2705-12.

[5] American Cancer Society. Ovarian Cancer. 2016; http://www.cancer.org/cancer/ovariancancer/index. Accessed 16 August 2016.

[6] Hoskins PJ, Le N. Identifying patients unlikely to benefit from further chemotherapy: A descriptive study of outcome at each relapse in ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2005;97(3):862-9.

[7] Hanker LC, Loibl S, Burchardi N, Pfisterer J, Meier W, Lauraine EP, et al. The impact of second to sixth line therapy on survival of relapsed ovarian cancer after primary taxane/platinum-based therapy. Ann Oncol. 2012;23(10):2605-12.

[8] Bruchim I, Jarchowsky-Dolberg O, Fishman A. Advanced (>second) line chemotherapy in the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian cancer. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013;166(1):94-8.

[9] Birrer MJ, Fujiwara K. Medical treatment for relapsed epithelial ovarian, fallopian tubal, or peritoneal cancer: Platinum-resistant disease. 2016; http://www.uptodate.com/contents/medical-treatment-for-relapsed-epithelial-ovarianfallopian-tubal-or-peritoneal-cancer-platinum-resistant-disease. Accessed 21 September 2016.

[10] Lorusso D, Mancini M, Di Rocco R, Fontanelli R, Raspagliesi F. The Role of Secondary Surgery in Recurrent Ovarian Cancer. Int J Surg Oncol. 2012;2012:613980.

[11] 日本婦人科腫瘍学会．卵巣がん治療ガイドライン 2015 年版．金原出版．https://www.jsgo.or.jp/guideline/ransou2015.html.

[12] 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.

[13] 日本婦人科腫瘍学会．卵巣がん治療ガイドライン 2015 年版　CQ18 アップデイト．金原出版．https://jsgo.or.jp/guideline/ransou2015_cq18.html.

[14] Markman M, Markman J, Webster K, Zanotti K, Kulp B, Peterson G, et al. Duration of response to second-line, platinum-based chemotherapy for ovarian cancer: implications for patient management and clinical trial design. J Clin Oncol. 2004;22(15):3120-5.

[15] Castells MC. Hypersensitivity to antineoplastic agents. Curr Pharm Des. 2008;14(27):2892-901.

[16] Fotopoulou C. Limitations to the use of carboplatin-based therapy in advanced ovarian cancer. EJC Suppl. 2014;12(2):13-6.

[17] Olaparib (LYNPARZA) Prescribing Information. AstraZeneca Pharmaceuticals. December 2014. Available at: http://www.azpicentral.com/Lynparza/pi_lynparza.pdf#page=1.

[18] Morton LM, Dores GM, Schonfeld SJ, Linet MS, Sigel BS, Lam CJK, et al. Association of Chemotherapy for Solid Tumors With Development of Therapy-Related Myelodysplastic Syndrome or Acute Myeloid Leukemia in the Modern Era. JAMA Oncol. 2019;5(3):318-25.

[19] Huang Q, Zhang H, Hai J, Socinski MA, Lim E, Chen H, et al. 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. Oncoimmunology 2018;7(12):e1396403.

2.5.7 参考文献

2.5.7.1 「2.5.1 製品開発の根拠」で使用した参考文献

2.5.1.7 参考文献に記載

2.5.7.2 「2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価」で使用した参考文献

2.5.2.1 参考文献に記載

2.5.7.3 「2.5.3 臨床薬理に関する概括評価」で使用した参考文献

2.5.3.5 参考文献に記載

2.5.7.4 「2.5.4 有効性の概括評価」で使用した参考文献

2.5.4.8 参考文献に記載

2.5.7.5 「2.5.5 安全性の概括評価」で使用した参考文献

2.5.5.7 参考文献に記載

2.5.7.6 「2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論」で使用した参考文献

2.5.6.6 参考文献に記載