目次

略号一覧表 2
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 4
2.7.1.1 背景及び概観 4
2.7.1.1.1 生物薬剤学試験の概観 4
2.7.1.1.2 製剤の概観 4
2.7.1.1.3 生体試料中濃度分析法 5
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 6
2.7.1.2.1 Biopharmaceutics Classification System 分類 6
2.7.1.2.2 バイオアベイラビリティ 6
2.7.1.2.3 食事の影響 8
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 10
2.7.1.4 参考文献 11

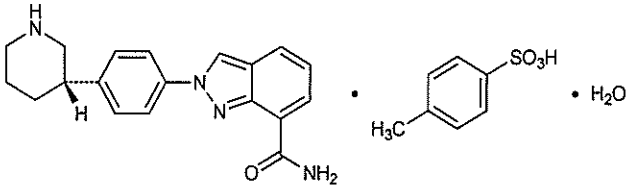
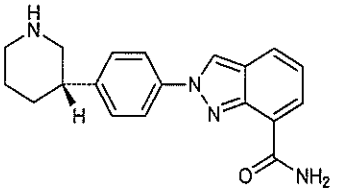
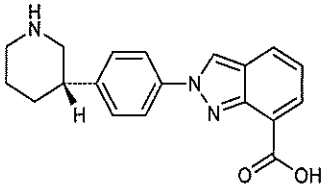
表

表 2.7.1.1-1　生物薬剤学試験の概略一覧 4
表 2.7.1.1-2　本剤 100 mg カプセルの製剤組成 5
表 2.7.1.2-1　がん患者に本剤を単回経口又は ^{14}C 標識した本剤を静脈内投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ（PR-30-5015-C 試験のパート 1） 8
表 2.7.1.2-2　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に関する統計解析（PR-30-5015-C 試験のパート 1） 8
表 2.7.1.2-3　がん患者に本剤を絶食下及び食後に単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ（PR-30-5011-C2-FE 試験） 10
表 2.7.1.2-4　がん患者に本剤を絶食下及び食後に単回経口投与したときのバイオアベイラビリティに関する統計解析（PR-30-5011-C2-FE 試験） 10

図

図 2.7.1.2-1　がん患者に本剤を単回経口又は ^{14}C 標識した本剤を静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度－時間推移（PR-30-5015-C 試験のパート 1） 7
図 2.7.1.2-2　がん患者に本剤を絶食下及び食後に単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度－時間推移（PR-30-5011-C2-FE 試験） 9

略号一覧表

略号	一般名（略称）	化学構造式	由来
MK-4827 （原薬）	ニラパリブトシル酸塩水和物		原薬
MK-4827	ニラパリブ （フリー体）		未変化体
M1	カルボン酸体		主要 代謝物

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
μCi	microcurie（マイクロキューリー）
AME	absorption, metabolism, and excretion（吸収、代謝及び排泄）
AMS	accelerator mass spectrometry（加速器質量分析）
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 from 0 to infinity（0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積）
AUC_{24}	area under the plasma concentration-time curve from 0 to 24 hours postdose（0 時間から投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積）
AUC_{last}	area under the plasma concentration-time curve from 0 to last quantifiable time（0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積）
AUC_{τ}	area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval（投与間隔における血漿中濃度－時間曲線下面積）
BCS	Biopharmaceutics Classification System
CI	confidence interval（信頼区間）
C_{max}	maximum concentration（最高濃度）
CV	coefficient of variation（変動係数）
HPLC	high performance liquid chromatography（高速液体クロマトグラフィ）
IC_{50}	inhibitory concentration at 50% of control or the concentration that inhibits 50% of the initial enzyme activity（対照の 50%阻害濃度又は初期酵素活性の 50%阻害濃度）
IC_{90}	inhibitory concentration at 90% of control or the concentration that inhibits 90% of the initial enzyme activity（対照の 90%阻害濃度又は初期酵素活性の 90%阻害濃度）
IV	intravenous（静脈内）
LC/MS/MS	liquid chromatography – tandem mass spectrometry（液体クロマトグラフィ／タンデム質量分析）
PARP	poly(ADP-ribose) polymerase（ポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ）
PO	oral administration（経口）
$t_{1/2}$	terminal half-life（終末相の半減期）
T_{max}	time to maximum concentration（最高血漿中濃度到達時間）

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

ニラパリブ（フリー体、MK-4827）は、ポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ（PARP）-1及びPARP-2阻害剤であり、原薬は、そのトシル酸塩水和物である。本モジュールでは、特に記載がない限り、トシル酸塩水和物及びフリー体を「本剤」と表記し、用量及び濃度はフリー体換算値として示した。

本剤は、経口投与可能なPARP-1及びPARP-2阻害剤として、海外では、卵巣癌等の悪性腫瘍患者に対する単剤療法並びに細胞傷害性薬剤及びがん免疫療法のチェックポイント阻害剤との併用による増感剤として開発が進められている。国内では、卵巣癌患者に対する単剤療法として開発中である。

本剤はPARP-1及びPARP-2に対して強力かつ選択的な阻害作用を示す。PARP-1及びPARP-2活性に対する50%阻害濃度（IC_{50}）はそれぞれ3.8 nmol/L及び2.1 nmol/Lであり、他のPARPファミリー分子阻害剤と比較して少なくとも100倍以上高い選択性を示した。本剤は様々な細胞株において、過酸化水素の添加により引き起こされるDNA損傷の結果として刺激されたPARP活性を阻害し、HeLa細胞でのIC_{50}及び90%阻害濃度（IC_{90}）はそれぞれ4 nmol/L及び37 nmol/Lであった。

2.7.1.1.1 生物薬剤学試験の概観

本剤の生物薬剤学試験の一覧を表2.7.1.1-1に示した。本剤の生物薬剤学試験は、海外において臨床試験2試験が実施され、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（PR-30-5015試験）及び食事の影響［PR-30-5011-C試験（NOVA試験）のサブスタディとして実施したPR-30-5011-C2-FE試験］を評価した。

表2.7.1.1-1　生物薬剤学試験の概略一覧

地域	評価／参考	試験番号［添付資料番号］	試験の目的	対象（薬物動態解析）	用法・用量
海外	参考	PR-30-5015-C [5.3.1.1-1]	絶対的バイオアベイラビリティ並びに吸収、代謝及び排泄（AME）の評価	パート1：進行性固形がん患者6名 パート2：進行性固形がん患者6名	パート1:300 mg経口及び放射標識体100 μg静注 パート2：放射標識体300 mg経口
海外	参考	PR-30-5011-C2-FE（PR-30-5011-Cサブスタディ）[5.3.3.4-1]	クロスオーバー法による食事の影響の評価	再発卵巣癌の女性患者16名	絶食下又は食後に300 mg経口

2.7.1.1.2 製剤の概観

製剤は、ニラパリブ（フリー体）100 mgを含有する即放性カプセル剤として開発された。カプセル剤は、カプセル充てん機を用いてニラパリブトシル酸塩水和物と添加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。開発段階において、製造場所の変更及び製造スケール変更以外に製剤の製造工程は変更されていない。カプセルの色を除き、すべての臨床試験において同一の製剤処方及び製造工程を使用しており、臨床試験に用いた製剤は市販

予定の製剤と同一である。カプセルの色の相違は、本製剤の品質及び安定性に影響を及ぼすものではなかった。本剤 100 mg カプセルの製剤組成を表 2.7.1.1-2 に示した。

表 2.7.1.1-2　本剤 100 mg カプセルの製剤組成

Components	Function	mg/capsule
Niraparib tosylate monohydrate [a] (Niraparib free base)	Active	159.4 (100.0)
Lactose monohydrate	[redacted]	[redacted]
Magnesium stearate (Spray-dried)	[redacted]	[redacted]
Printed hard gelatin capsule shell	[redacted]	[redacted] [b]
Total Filled Capsule Weight		[redacted]

a, Niraparib drug substance is supplied as the tosylate salt monohydrate. The molecular conversion factor from the niraparib (free base) to niraparib tosylate monohydrate is: MW (niraparib tosylate monohydrate) / MW (niraparib free base) = 510.61/320.39 = 1.594. b, Value represents an approximate capsule shell weight.

国内臨床試験〔第 1 相（Niraparib-1001 試験）並びに第 2 相試験（Niraparib-2001 試験及び Niraparib-2002 試験）〕及び海外第 3 相試験〔NOVA 試験及び PR-30-5017-C 試験（PRIMA 試験）〕用の本剤 100 mg カプセルの処方は、申請する市販用予定製剤と同一処方あるいはカプセルの色を除き申請する市販用予定製剤の処方と同一処方であったことから、生物学的同等性の検討は実施しなかった。本剤の予定される最高臨床用量はニラパリブ（フリー体）として 300 mg（トシル酸塩水和物として 478.2 mg 相当）である。

2.7.1.1.3 生体試料中濃度分析法

：添付資料番号 5.3.1.4-1（評価）、-2（評価）、-3（評価）、-4（評価）、-5（評価）

PN001 試験では、本剤の当初の開発会社である Merck Sharpe and Dohme 社においてヒト血漿中及び尿中未変化体（ニラパリブ）濃度を液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC/MS/MS）法により測定した。ヒト血漿中未変化体濃度測定において検量線範囲は 1～1000 ng/mL に設定し、バッチ内での真度及び精度の範囲は、それぞれ 102.5%～105.2%及び 1.7%～3.0%であった（5.3.1.4-1）。ヒト尿中未変化体濃度測定において、検量線範囲は 0.05～25 µg/mL に設定し、バッチ内での真度及び精度の範囲は、それぞれ 99.7%～105.1%及び 1.2%～2.3%であった（5.3.1.4-2）。いずれの分析法も、ヒト血漿中及び尿中未変化体の分析において高い感度、選択性、真度及び再現性を示した。

本剤の開発が TESARO 社に移行された後、NOVA 試験及び PR-30-5020-C 試験（QUADRA 試験）では、[redacted] 社（現 [redacted] 社）において、ヒト血漿中未変化体濃度及び代謝物 M1 を LC/MS/MS 法により測定した。NOVA 試験の食事の影響サブスタディ（PR-30-5011-C2 試験）では、検量線範囲を 1～500 ng/mL に設定して血漿中未変化体濃度のみを測定し、バッチ内及びバッチ間の両方で真度及び精度を評価した。バッチ内での真度及び精度の範囲は、それぞれ-17.2%（定量下限）～14.0%及び 1.2%～5.4%であった。バッチ間での真度及び精度の範囲は、それぞれ-6.3%～-2.7%及び 2.9%～15.4%（定量下限）であった（5.3.1.4-3）。NOVA 試験の主試験及び QUADRA 試験では、検量線範囲を 1～500 ng/mL に設定してヒト血漿中未変化体及び代謝物 M1 を測定し、バッチ内及びバッチ間の両方で真度及び精度を評価した。血漿中未変化体濃度測定におけるバッチ内での真度及び精度の範囲は、それぞれ-6.6%～4.0%及び 1.6%～6.7%であった。バッチ間での真度及び精度

の範囲は、それぞれ-1.8%～-1.0%及び2.1%～6.7%であった。血漿中M1濃度測定におけるバッチ内での真度及び精度の範囲は、それぞれ1.3%～7.0%及び1.2%～6.0%であった。バッチ間での真度及び精度の範囲は、それぞれ2.7%～6.0%及び2.4%～4.7%であった（5.3.1.4-4）。いずれの分析法も、ヒト血漿中未変化体及びM1分析において高い感度、選択性、真度及び再現性を示した。

PRIMA試験、Niraparib-1001試験、Niraparib-2001試験及びNiraparib-2002試験では、[redacted]社において、ヒト血漿中未変化体及びM1濃度をLC/MS/MS法により測定した。検量線範囲は5～2500 ng/mLに設定し、バッチ内とバッチ間の両方で真度及び精度を評価した。血漿中未変化体濃度測定におけるバッチ内での真度及び精度の範囲は、それぞれ-6.0%～4.4%及び1.1%～8.8%であった。バッチ間での真度及び精度の範囲は、それぞれ-2.7%～1.5%及び3.3%～5.7%であった。血漿中M1濃度測定におけるバッチ内での真度及び精度の範囲は、それぞれ-8.4%～12.0%及び1.4%～9.9%であった。バッチ間での真度及び精度の範囲は、それぞれ0.7%～5.0%及び4.0%～11.0%であった（5.3.1.4-5）。本分析法もヒト血漿中未変化体及びM1分析において高い感度、選択性、真度及び再現性を示した。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1 Biopharmaceutics Classification System 分類

Biopharmaceutics Classification System（BCS）に関する米国FDAガイドライン[1]に従い、本剤の卵巣癌の単剤療法での最高用量に相当するニラパリブ（フリー体）300 mgにおける本剤の膜透過性試験及び溶解性試験を実施した。その結果、本剤は高膜透過性化合物に分類された。一方、ニラパリブトシル酸塩水和物の平衡状態における飽和溶解度を温度37±1°C、pH1.0～6.8の範囲内で測定した結果、溶解度は1.05～1.77 mg/mL［ニラパリブ（フリー体）0.67～1.11 mg/mL相当］であり、BCSクラス1（高膜透過性及び高溶解性化合物）の基準［ニラパリブ（フリー体）の溶解度：1.20 mg/mL超］を満たさなかった。

以上のことから、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。なお、本剤のpKaは9.95であることから、生理的なpH範囲内では本剤はイオン化していると考えられた。

2.7.1.2.2 バイオアベイラビリティ

2.7.1.2.2.1 経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ（PR-30-5015-C試験）

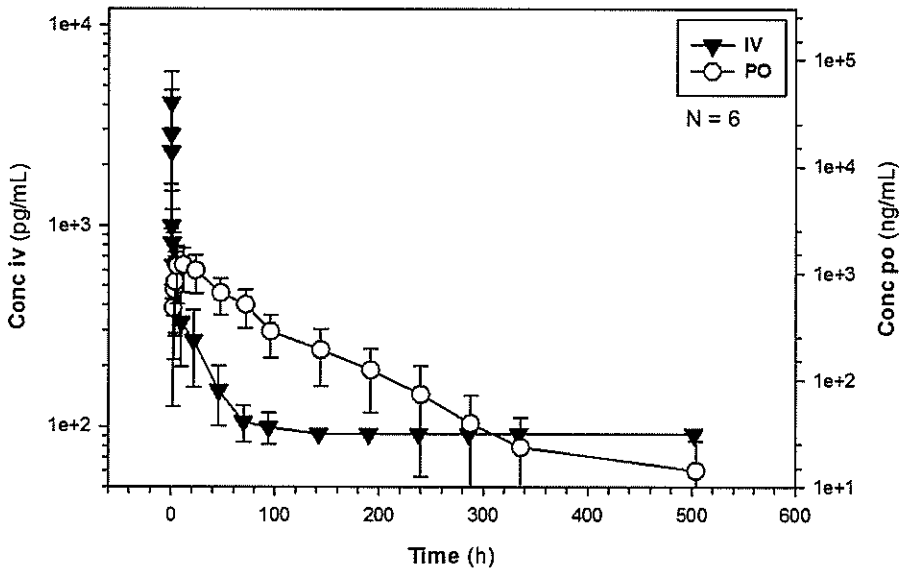
：添付資料番号 5.3.1.1-1（参考）

PR-30-5015-C試験は、外国人の進行性固形がん患者を対象として本剤の絶対的バイオアベイラビリティ並びに吸収、代謝及び排泄の評価を目的とした2パートからなる非無作為化、非盲検、単施設、単回投与試験である。パート1では、進行性固形がん患者6名を対象に、本剤100 mgカプセルを3カプセル経口投与し、その2時間後に^{14}C標識した本剤をマイクロドーズ（100 μg）で静脈内投与することにより、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を評価した。パート2では、^{14}C標識した本剤100 mgカプセルを3カプセル（約100 μCiの放射能を含有）単回経口投与したときの吸収、代謝及び排泄を評価した。なお、パート2の結果についてはモジュール2.7.2.2.2.3に要約した。

パート 1 において、用量で正規化した本剤の経口（非標識体）及び静脈内投与後（^{14}C-標識体）の血漿中未変化体の曝露量を比較し、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を算出した。がん患者に本剤 100 mg カプセルを 3 カプセル単回経口投与し、その 2 時間後に ^{14}C 標識した本剤 100 μg（約 1 μCi の放射能を含有）を 15 分かけて点滴静注した。なお、静脈内投与の開始時間は、本剤を経口投与したときの他の臨床試験で認められた最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）に基づいて、経口投与 2 時間後と設定した。薬物動態評価用の血液検体を投与前（0 時間）並びに投与後 1、1.5、2（点滴静注前）、2.125、2.25、2.33、2.66、3、4、6、12、24、48、72、96、144、192、240、288、336 及び 504 時間に採取した。

血漿中未変化体濃度は、バリデートされた LC/MS/MS 法により測定した。抽出した血漿試料中の未変化体由来の放射標識体の定量は、最初に高速液体クロマトグラフィー（HPLC）により分離した画分を収集し、次いで加速器質量分析（AMS）法により各画分中の ^{14}C 含量を測定することにより実施した。

本剤を経口及び静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度推移及び薬物動態パラメータをそれぞれ図 2.7.1.2-1 及び表 2.7.1.2-1 に示した。本剤は経口投与後速やかに吸収され、血漿中ニラパリブ濃度は投与後約 4 時間（T_{max}）に最高濃度に達した後、二相性の緩やかな消失を示した。本剤を経口投与したときの血漿中未変化体の見かけの終末相の半減期（$t_{1/2}$）の平均値は 95.6 時間であった。一方、マイクロドーズの ^{14}C 標識した本剤を静脈内投与したときの $t_{1/2}$ の平均値は 28.2 時間であった。



Source: PR-30-5015-C CSR, Figure 1 and Figure 2.
Presented as Mean ± SD. Abbreviations: IV = intravenous administration; PO = oral administration.

図 2.7.1.2-1　がん患者に本剤を単回経口又は ^{14}C 標識した本剤を静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度－時間推移（PR-30-5015-C 試験のパート 1）

表 2.7.1.2-1　がん患者に本剤を単回経口又は ^{14}C 標識した本剤を静脈内投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ（PR-30-5015-C 試験のパート 1）

Treatment (Dose)	N	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{last}/Dose (h*ng/mL/mg)	AUC_{∞}/Dose (h*ng/mL/mg)	$t_{1/2}$ (h)
Oral (300 mg)	6	1270 (48.1)	4.01 (3.07, 6.03)	156 (43.8)	158 (44.2)	95.6 (16.9)
Intravenous (100 μg)	6	4.19 (45.0)	0.25 (0.12, 0.25)	164 (53.1)	215 (49.3)	28.2 (43.9)

Source: PR-30-5015-C CSR, Table 20 and Table 21.

Presented as Mean (%CV) with T_{max} as Median (Range). Abbreviations: AUC = area under the plasma concentration-time curve; C_{max} = maximum concentration; CV = coefficient of variation; $t_{1/2}$ = terminal half-life; T_{max} = time to maximum concentration.

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を算出するために実施した統計解析の結果を表 2.7.1.2-2 に示した。経口及び静脈内投与後の用量で正規化した血漿中未変化体の AUC_{∞}の最小二乗平均値の比から、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は 71.73%と算出された。なお、算術平均値の比から算出した本剤の絶対的バイオアベイラビリティは 72.7%であった。

表 2.7.1.2-2　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に関する統計解析（PR-30-5015-C 試験のパート 1）

PK Parameter	N	LS Mean [a] (90% CI)		Intra- Subject CV (%)	Treatment Comparison	Ratio Estimate (%)	90% CI [a]
		Oral	Intravenous (IV)				
AUC_{∞}/Dose (h*ng/mL/mg)	6	140.6 (88.15, 224.41)	196.1 (122.90, 312.87)	13.0	Oral vs. IV	71.73	(61.69, 83.40)
C_{max}/Dose (ng/mL/mg)	6	3.8 (2.60, 5.56)	39.1 (26.78, 57.15)	51.9	Oral vs. IV	9.72	(5.50, 17.17)

Source: PR-30-5015-C CSR, Tables 23.

a, Model-based (least squares) geometric mean: analysis of variance extracting the effects due to treatment and subject. Abbreviations: AUC = area under the plasma concentration-time curve; CI = confidence interval; C_{max} = maximum concentration; CV = coefficient of variation; LS = least square.

2.7.1.2.3 食事の影響

NOVA 試験のサブスタディ（PR-30-5011-C2-FE 試験）において、本剤を単回経口投与したときの薬物動態に対する食事の影響を検討した。本試験では、海外第 3 相試験（NOVA 試験）の主要パートで使用されたものと同一処方製剤及び用量（300 mg）で評価した。

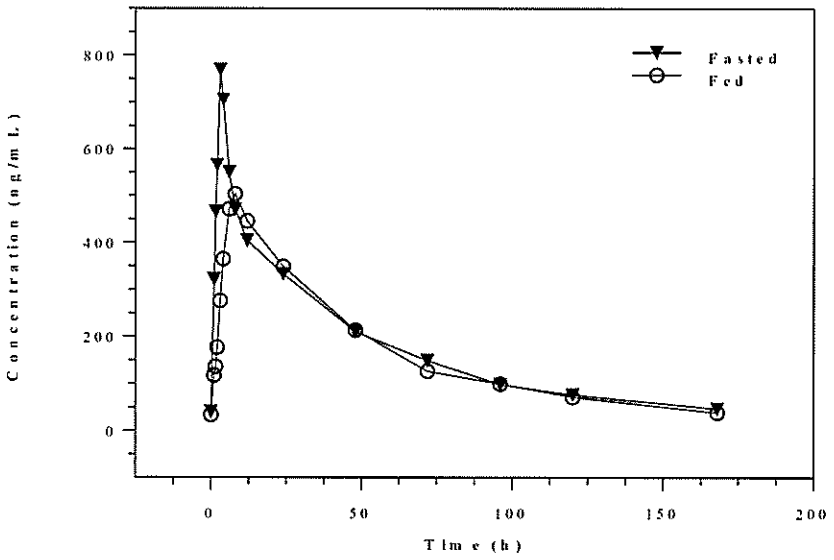
2.7.1.2.3.1 単回経口投与したときの薬物動態に対する食事の影響（PR-30-5011-C2-FE 試験）

：添付資料番号 5.3.3.4-1（参考）

PR-30-5011-C2-FE 試験は、外国人のプラチナ製剤感受性の再発卵巣癌患者を対象とする第 3 相、無作為化、二重盲検試験のサブスタディであり、本剤を単回経口投与したときの食事の影響を評価した。高脂肪食を摂取してから 12 時間にわたり絶食可能であることを必須条件として、プラチナ製剤感受性を問わず 18 歳以上の再発卵巣癌の女性患者を組み入れた。本試験では、申請製剤と同一処方の本剤 100 mg カプセルを 3 カプセル投与した。

本剤を単回経口投与したときの曝露量に対する高脂肪食の影響を検討するため、被験者 17 名を 14 日間、非盲検、2 治療、クロスオーバー試験に登録し、A 群又は B 群に無作為化した。A 群では、本剤 300 mg の単回投与前に 10 時間以上絶食した。さらに、投与後 2 時間以上絶食を継続した。一方、B 群では、10 時間以上絶食した後、高脂肪食摂取後 5 分以内に本剤 300 mg を単回経口投与し、被験者は再度絶食を 4 時間以上持続した。7 日間にわたる薬物動態評価及びウォッシュアウト期間の後、8 日目に他方の条件下ですべての被験者に 2 回目の投与を実施した。登録した 17 名のうち、1 名は最初の投与後の嘔吐により試験を中止したことから、薬物動態解析対象集団は 16 名であった。薬物動態評価用の血液検体を、1 日目及び 8 日目の投与前（0 時間）、投与後 1、1.5、2、3、4、6、8、12、24、48、72、96 及び 120 時間に採取した。血漿中未変化体濃度は、バリデートされた LC/MS/MS 法により測定した。

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濃度推移を図 2.7.1.2-2 に、血漿中未変化体の薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-3 に示した。絶食下で経口投与したときの血漿中未変化体の T_{max} の中央値は 3.1 時間であったのに対し、食後に経口投与したときの T_{max} の中央値は 6.1 時間であったことから、高脂肪食により吸収速度が若干低下したと考えられた。一方、血漿中未変化体の $t_{1/2}$ の平均値は絶食下投与では 50.5 時間、食後投与では 47.9 時間であったことから、消失速度は絶食下及び食後投与で同程度と推察された。食後投与したときの血漿中未変化体の C_{max} の平均値は 582.1 ng/mL であり、絶食下投与したときの値（803.7 ng/mL）と比較して低値を示した。血漿中未変化体の AUC_{∞} には大きな差はみられなかった。血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_{∞} の変動係数（%CV）は 39.3%～63.4%であり、中等度～高度の被験者間変動を示した。



Source: PR-30-5011-C2-FE CSR, Figure 1.
Presented as Mean values.

図 2.7.1.2-2　がん患者に本剤を絶食下及び食後に単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度－時間推移（PR-30-5011-C2-FE 試験）

表 2.7.1.2-3　がん患者に本剤を絶食下及び食後に単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ（PR-30-5011-C2-FE 試験）

Condition	N	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{∞} (h*ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)
Fasted	16	803.7 (50.2)	3.1 (1.7, 6.1)	29016.1 (63.4) [b]	50.5 (35.4)
Fed	15	582.1 (39.3)	6.1 (1.2, 23)	31194.0 (54.2) [c]	47.9 (36.7) [c]

Source: PR-30-5011-C2-FE CSR, Table 8.

Presented as Mean (%CV) with T_{max} as Median (Range); b, N = 15; c, N=14. Abbreviations: AUC = area under the plasma concentration-time curve; C_{max} = maximum concentration; CV = coefficient of variation; $t_{1/2}$ = terminal half-life; T_{max} = time to maximum concentration.

本剤を絶食下及び食後に単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータについて統計解析を実施した結果を表 2.7.1.2-4 に示した。絶食下投与に対する食後投与における血漿中未変化体の AUC_{last} の比の 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、絶食下投与に対する食後投与における血漿中未変化体の C_{max} の比の点推定値（90% CI）は 78.5（69.5～88.6）%であった。

以上のことから、本剤を経口投与したときの薬物動態は、食事により血漿中未変化体の C_{max} は約 20%低下したものの、臨床的に意味のある影響を受けないと考えられた。

表 2.7.1.2-4　がん患者に本剤を絶食下及び食後に単回経口投与したときのバイオアベイラビリティに関する統計解析（PR-30-5011-C2-FE 試験）

Parameters	LS Mean		Treatment Comparison	Ratio Estimate (90%CI) [a]
	Fasted (N=16)	Fed (N=15)		
C_{max} (ng/mL)	677.1	531.3	Fed vs. Fasted	78.5 (69.5, 88.6)
AUC_{last} (h*ng/mL)	22488.6	24018.1	Fed vs. Fasted	106.8 (97.8, 116.6)
AUC_{∞} (h*ng/mL)	23822.2 [b]	26231.3 [c]	Fed vs. Fasted	110.1 (99.7, 121.6)

Source: PR-30-5011-C2-FE CSR, Table 9.

a, Ratio and 90% CI were based on analysis of variance (ANOVA). b, N=15; c, N=14. Abbreviations: AUC = area under the plasma concentration-time curve; CI = confidence interval; C_{max} = maximum concentration; LS = least square.

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

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の影響を評価した。

その結果、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は約 72%と算出された（PR-30-5015-C 試験）。

本剤を絶食下及び食後に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} の比の点推定値（90% CI）は 106.8（97.8, 116.6）%であり、生物学的同等性の判定基準（80%～125%）の範囲内であった。一方、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 C_{max} の比の点推定値（90% CI）は 78.5（69.5, 88.6）%であり、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）。AUC_{last} の 90% CI は生物学的同等性の判定基準内であったこと、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。なお、市販予定製剤（本剤 100 mg カプセル）は、海外第 3 相臨床試験である NOVA 試験及び NOVA 試験において食事の影響を検討したサブスタディ（PR-30-5011-C2-FE 試験）で使用した製剤と同一処方である。

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）。日本人の進行性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、モジュール 2.7.2.2.2.2）。同様に、外国人の進行性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未変化体の C_{max} 及び AUC の%CV は概ね 75%未満であった（PN001 試験、モジュール 2.7.2.2.2.1）。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。

2.7.1.4 参考文献

[1] Guidance for Industry, Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms, August 1997.（添付なし）

目次

略号一覧表 4
2.7.2 臨床薬理試験 7
2.7.2.1 背景及び概観 7
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 9
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験 9
2.7.2.2.2 薬物動態及び薬力学を検討した臨床試験 11
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 25
2.7.2.3.1 母集団薬物動態解析 25
2.7.2.3.2 薬物動態特性 35
2.7.2.3.3 薬力学特性 39
2.7.2.3.4 曝露－反応解析 40
2.7.2.3.5 臨床薬理試験の結論 55
2.7.2.4 特別な試験 57
2.7.2.5 参考文献 57

表

表 2.7.2.1-1　薬物動態及び薬力学を検討した臨床試験の概略 8
表 2.7.2.2-1　がん患者に本剤を 1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ（パート A 及びパート B） 14
表 2.7.2.2-2　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血漿中未変化体の薬物動態パラメータ（Niraparib-1001 試験） 17
表 2.7.2.2-3　がん患者にカルボプラチン併用下で本剤を反復経口投与したときの血漿中未変化体濃度（PN008 試験） 23
表 2.7.2.3-1　Base PRIMA PPK モデルのパラメータ推定値 33
表 2.7.2.3-2　構築された PRIMA PPK モデル 34
表 2.7.2.3-3　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 1 日目の用量で正規化した薬物動態パラメータ 36
表 2.7.2.3-4　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最終日の用量で正規化した薬物動態パラメータ 37
表 2.7.2.3-5　構築された Grade 3 以上の血小板減少の最終モデル 42
表 2.7.2.3-6　本剤を 1 日 1 回反復投与したときの体重及び血小板数ごとの血漿中未変化体の C_{max} 及び Grade 3 以上の血小板減少の可能性のシミュレーション 43
表 2.7.2.3-7　投与群別、Grade 3 以上の血小板減少発生率と本剤曝露量の要約統計量 46
表 2.7.2.3-8　本剤を 1 日 1 回反復経口投与したときの曝露量でサブグループ化した PFS のハザード比 50
表 2.7.2.3-9　PFS 解析に用いた本剤の曝露量（C_{ave}、C_{max} 及び C_{min}）の要約統計量 52

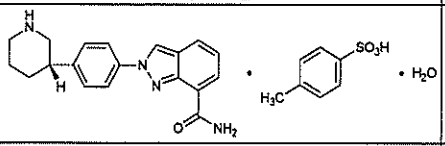
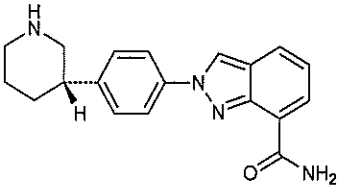
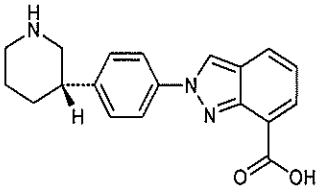
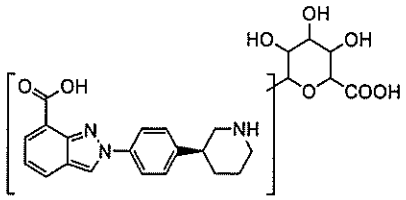
表 2.7.2.3-10　投与群別、サブグループ別、C_{ave} の要約統計量 53

図

図 2.7.2.2-1　がん患者に本剤を 1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中未変化体濃度－時間推移（平均値、片対数プロット、PN001 試験） 13
図 2.7.2.2-2　がん患者に本剤を 1 日 1 回反復経口投与したときの最終日における用量で正規化した血漿中未変化体の AUC_{24} (A)及び C_{max} (B) (PN001 試験) 15
図 2.7.2.2-3　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 1 日目の血漿中未変化体濃度－時間推移（平均値+SD、Niraparib-1001 試験） 17
図 2.7.2.2-4　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 21 日目の血漿中未変化体濃度－時間推移（平均値+SD、Niraparib-1001 試験） 17
図 2.7.2.2-5　がん患者に ^{14}C 標識した本剤を単回経口投与したときの尿及び糞中累積放射能排泄率の推移（平均値、PR-30-5015-C 試験） 19
図 2.7.2.2-6　がん患者に ^{14}C 標識した本剤を単回経口投与したときの放射能、未変化体及び M1 の累積尿中排泄量の推移（平均値±SD、PR-30-5015-C 試験） 20
図 2.7.2.2-7　がん患者に ^{14}C 標識した本剤 300 mg（約 100 μCi）を単回経口投与したときの排泄プロファイル [a] 21
図 2.7.2.2-8　がん患者に本剤を経口投与したときの推定代謝経路 22
図 2.7.2.2-9　がん患者に本剤 300 mg 又はプラセボを経口投与したときの QTcF のベースラインからの変化量（平均値±両側 90%信頼区間、NOVA 試験及び QTc サブスタディの患者集団） 24
図 2.7.2.2-10　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 25
図 2.7.2.3-1　構築された NOVA PPK モデル 26
図 2.7.2.3-2　構築された QUADRA PPK モデル 28
図 2.7.2.3-3　QUADRA PPK モデルにおける共変量（連続変数）と CL/F の変量効果との相関 29
図 2.7.2.3-4　QUADRA PPK モデルにおける共変量（カテゴリカル変数）と CL/F の変量効果との相関 30
図 2.7.2.3-5　QUADRA PPK モデルにおいて統計学的に有意であった共変量の定常状態時の AUC に対する影響 31
図 2.7.2.3-6　QUADRA PPK モデルを用いてベイズ推定により日本人患者の血漿中未変化体濃度を推定したときの診断プロット 32
図 2.7.2.3-7　QUADRA PPK モデルを用いてベイズ推定により日本人患者の血漿中未変化体濃度を推定したときの NPDE 分布 32
図 2.7.2.3-8　日本人及び外国人がん患者に本剤 300 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態時の AUC_{24} の推定値 37
図 2.7.2.3-9　QTc サブグループにおける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（QUADRA 試験） 40

図 2.7.2.3-10　本剤を 1 日 1 回反復投与したときの体重及び血小板数ごとの Grade 3 以上の血小板減少の可能性のシミュレーション 43
図 2.7.2.3-11　Grade 3 以上の血小板減少と AUC のロジスティック回帰プロット 45
図 2.7.2.3-12　gBRCA 変異を有する患者に本剤を 1 日 1 回反復経口投与したときの曝露量でサブグループ化した PFS の Kaplan-Meier プロット 47
図 2.7.2.3-13　gBRCA 変異のない患者に本剤を 1 日 1 回反復経口投与したときの曝露量でサブグループ化した PFS の Kaplan-Meier プロット 48
図 2.7.2.3-14　gBRCA 変異のない HRD 陽性の患者に本剤を 1 日 1 回反復経口投与したときの曝露量でサブグループ化した PFS の Kaplan-Meier プロット 49
図 2.7.2.3-15　C_{ave}の四分位点でサブグループ化した PFS の Kaplan-Meier プロット（上図：HRD 陽性患者サブセット、下図：全評価可能症例） 54

略号一覧表

略号	一般名（略称）	化学構造式	由来
MK-4827	ニラパリブトシル酸塩水和物		原薬
MK-4827	ニラパリブ（フリー体）		未変化体
M1	カルボン酸体		主要代謝物
M10	M1 のグルクロン酸抱合体		主要代謝物

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
ΔQTcF	change from baseline in QTcF（QTcF のベースラインからの変化量）
μCi	microcurie（マイクロキューリー）
ALP	alkaline phosphatase（アルカリホスファターゼ）
ALT	alanine aminotransferase（アラニンアミノ基転移酵素）
AST	aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノ基転移酵素）
AME	absorption, metabolism, and excretion（吸収、分布及び排泄）
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 from 0 to infinity（0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積）
AUC_{24}	area under the plasma concentration-time curve from 0 to 24 hours postdose（0 時間から投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積）
AUC_{τ}	area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval（投与間隔における血漿中濃度－時間曲線下面積）
BCRP	breast cancer resistance protein
BILI	bilirubin（ビリルビン）
BRCA	breast cancer susceptibility gene
BSEP	bile salt export pump
CES	carboxylesterase（カルボキシエステラーゼ）
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 concentration（最高濃度）
C_{min}	minimum concentration（最小濃度）
C_{24}	trough concentration（トラフ濃度）
CV	coefficient of variation（変動係数）
CYP	cytochrome P450（チトクローム P450）
C1Dx	Cycle 1 Day x（サイクル 1 の x 日目）
DILI	drug-induced liver injury（薬剤性肝障害）
ECG	electrocardiographic or electrocardiogram（心電図）
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
F	oral bioavailability (%)（経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ）(%)
FSD	fixed starting dose（固定開始用量）
gBRCA	germline BRCA mutation（生殖細胞系列 BRCA 変異）
HRD	homologous recombination deficiency（相同組換え修復異常）
HRDpos	HRD-positive status determined by the myChoice™ HRD test. Any tumor that scores ≥42 or has a deleterious or suspected deleterious BRCA-1/BRCA-2 mutation (germline or somatic) would be considered HRD-positive via this test.（myChoice™ HRD 検査によって判定された HRD 陽性状態。スコアが 42 以上、又は病的変異若しくは病的変異が疑われる BRCA-1/BRCA-2 変異（生殖細胞系列又は体細胞）がある腫瘍は、本検査で HRD 陽性状態とみなされる。）
IC_{50}	inhibitory concentration at 50% of control or the concentration that inhibits 50% of the initial enzyme activity（対照の 50%阻害濃度又は初期酵素活性の 50%阻害濃度）
ISD	individualized starting dose（個別化開始用量）
LC/MS/MS	liquid chromatography – tandem mass spectrometry（液体クロマトグラフィ／タンデム質量分析）
LSS	liquid scintillation spectrometry（液体シンチレーションスペクトロメトリー）
MS^2	collision-induced mass fragmentation（衝突誘起マスフラグメンテーション）

略号	略していない表現又は説明
MS^3	collision-induced mass fragmentation of the MS^2 product ions (MS^2 プロダクトイオンの衝突誘起マスフラグメンテーション)
MTD	maximum tolerated dose (最大耐量)
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸)
non-gBRCA	without a germline BRCA mutation (生殖細胞系列 BRCA 変異なし)
OAT	organic anion transporter
OATP	organic anion transporting polypeptide
OCT	organic cation transporter
PARP	poly(ADP-ribose) polymerase (ポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼ)
PFS	progression-free survival (無増悪生存期間)
P-gp	P-glycoprotein (P-糖蛋白質)
PLT	blood platelet count (血小板数)
PPK	population pharmacokinetics (母集団薬物動態)
Q/F	intercompartmental clearance (a population pharmacokinetic term) (コンパートメント間クリアランス (母集団薬物動態の用語))
QD	once daily (1 日 1 回)
QT	interval between the start of the Q wave and the end of the T wave (Q 波の開始点から T 波の終了点までの間隔)
QTc	corrected QT duration (補正 QT 間隔)
QTcB	QT interval corrected using Bazett's formula (Bazett 法による補正 QT 間隔)
QTcF	QT interval corrected using Fridericia's formula (Fridericia 法による補正 QT 間隔)
R	accumulation ratio (蓄積率)
RP2D	recommended phase 2 dose (第 2 相試験推奨用量)
RSE	relative standard error (相対標準誤差)
SD	standard deviation (標準偏差)
$t_{1/2}$	terminal half-life (終末相半減期)
T_{max}	time to maximum concentration (最高血漿中濃度到達時間)
UGT	UDP-glucuronosyltransferases (UDP-グルクロン酸転移酵素)
Vc/F	apparent volume of distribution of central compartment (a population pharmacokinetic term) (中央コンパートメントの見かけの分布容積 (母集団薬物動態の用語))
Vp/F	apparent volume of distribution of peripheral compartment (a population pharmacokinetic term) (末梢コンパートメントの見かけの分布容積 (母集団薬物動態の用語))
V_d/F	apparent volume of distribution (見かけの分布容積)
WT	body weight (体重)

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

ニラパリブ（フリー体、MK-4827）は、ポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ（PARP）-1及びPARP-2阻害剤であり、原薬は、そのトシル酸塩水和物である。本モジュールでは、特に記載がない限り、トシル酸塩水和物及びフリー体を「本剤」と表記し、用量及び濃度はすべてフリー体換算値として示した。また、一部の臨床試験成績については、試験総括報告書に基づき血漿中濃度をモル単位で示しているが、ニラパリブ（フリー体）の分子量は320.4 g/molである。

本剤を経口投与したときの薬物動態及び薬力学を検討した臨床試験の一覧を表2.7.2.1-1に示した。なお、本剤のチトクロームP450（CYP）及び薬物トランスポーターにおける薬物相互作用の可能性については、in vitro試験（[redacted]試験、[redacted]試験、[redacted]試験、[redacted]試験及び[redacted]試験）において評価した（モジュール2.6.4.7）。

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。なお、上記臨床試験以外に、進行性固形がん患者を対象とした第1相試験2試験（PN008試験及びPN014試験）並びに進行性固形がん患者及びプラチナ製剤抵抗性高悪性度漿液性卵巣癌患者を対象とした第1相試験（PN011試験）を実施したが、いずれも試験途中で中止しており、PN011試験及びPN014試験では薬物動態に関する成績は得られなかった。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）、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患者を対象とした第2相試験（Niraparib-2001試験）及びHRD陽性の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。

また、海外において、がん患者を対象に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〔PR-30-5015-C試験（パート1）〕及びNOVA試験のサブスタディとして食事の影響（PR-30-5011-C2試験）についても評価した。これらの試験成績についてはモジュール2.7.1に要約した。

表 2.7.2.1-1　薬物動態及び薬力学を検討した臨床試験の概略

地域	評価／参考	試験番号 開発の相 [添付資料番号]	試験の目的 (臨床薬理)	対象 (被験者数)	本剤の用法・用量
海外	評価	PN001 第 1 相 [卵巣癌維持療法 5.3.5.2-1]	薬物動態及び薬力学の評価	男性及び女性の進行性固形がん患者 (104 例)	30 mg～400 mg 1 日 1 回反復経口
国内	評価	Niraparib-1001 第 1 相 [卵巣癌維持療法 5.3.5.2-2]	日本人患者における薬物動態	日本人男性及び女性の局所進行性及び／又は転移性固形がん患者 (9 例)	200 mg 又は 300 mg 1 日 1 回反復経口
海外	評価	PR-30-5020-C (QUADRA) 第 2 相 [進行又は再発卵巣癌 5.3.5.2-1]	母集団薬物動態並びに曝露量と有効性及び安全性との相関	女性の進行・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 (463 例)	300 mg 1 日 1 回反復経口
国内	評価	Niraparib-2001 第 2 相 [卵巣癌維持療法 5.3.5.2-3]	日本人患者における母集団薬物動態	日本人女性の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患者 (19 例)	300 mg 1 日 1 回反復経口
国内	評価	Niraparib-2002 第 2 相 [進行又は再発卵巣癌 5.3.5.2-2]	日本人患者における母集団薬物動態	日本人女性の HRD 陽性の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患者(20 例)	300 mg 1 日 1 回反復経口
海外	評価	PR-30-5011-C (NOVA) 第 3 相 [卵巣癌維持療法 5.3.5.1-1]	母集団薬物動態並びに曝露量と有効性及び安全性との相関	女性の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患者 (546 例)	300 mg 1 日 1 回反復経口
海外	評価	PR-30-5017-C (PRIMA) [卵巣癌維持療法 5.3.5.1-2]	母集団薬物動態並びに曝露量と有効性及び安全性との相関	女性の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) (728 例)	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) : 300 mg 1 日 1 回反復経口 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が 150×10^9/L 以上であった場合は 300 mg 1 日 1 回反復経口、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 150×10^9/L 未満の場合は 200 mg 1 日 1 回反復経口
海外	参考	PR-30-5015-C 第 1 相 [5.3.1.1-1]	絶対的バイオアベイラビリティ (パート 1) 並びに吸収、代謝及び排泄 (パート 2) の評価	男性及び女性の転移性及び局所進行性固形がん患者 (パート 1 : 6 例、パート 2 : 6 例)	パート 1 : 300 mg 単回経口及び放射標識体 100 μg 単回静脈内 パート 2 : 放射標識体 300 mg 単回経口

表 2.7.2.1-1　薬物動態及び薬力学を検討した臨床試験の概略（続き）

地域	評価／参考	試験番号 開発の相 ［添付資料番号］	試験の目的 （臨床薬理）	対象 （被験者数）	本剤の用法・用量
海外	参考	PR-30-5011-CI （PR-30-5011-C サブスタディ） [5.3.4.2-1]	QT/QTc 評価	女性の卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌患者（26 例）	300 mg 1 日 1 回反復経口
海外	参考	PN008 第 1 相 [卵巣癌維持療法 5.3.5.4-1]	薬物動態	男性及び女性の進行性固形がん患者（12 例）	各サイクル 40、60、80 又は 110 mg 1 日 1 回 4 日間反復経口（3 日目にカルボプラチン投与）
海外	参考	PN011 第 1 相 [卵巣癌維持療法 5.3.5.4-2]	薬物動態（試験成績なし）	パート A：男性及び女性の進行性固形がん患者 パート B：女性のプラチナ製剤抵抗性高悪性度漿液性卵巣癌患者（6 例）	各サイクル 30 又は 40 mg 1 日 1 回 16 日間反復経口（3 日目にドキソルビシン内包リポソーム 40 mg/m^2 静脈内）
海外	参考	PN014 第 1 相 [卵巣癌維持療法 5.3.5.4-3]	薬物動態（試験成績なし）	男性及び女性の進行性固形がん患者（19 例）	各サイクル 30、40 又は 70 mg 1 日 1 回 8 日間反復経口（4～8 日目にテモゾロミド 150 mg/m^2 静脈内）

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

2.7.2.2.1.1 In vitro 透過試験

：添付資料番号 4.2.2.2-2（参考）

Caco-2 細胞を用いた in vitro 透過性試験において、見かけの A-to-B 透過性（P_{app}）の平均値は、排出トランスポーターに対する典型的阻害剤であるシクロスポリン A（CsA）の有無にかかわらず、高透過性化合物であるミノキシジルと比較して高値であったことから、本剤の細胞膜透過性が高いことが示された。CsA の存在下において、B-to-A に対する A-to-B の P_{app} の比が 1.97 から 1.05 に低下したことから、本剤は P-糖蛋白質（P-gp）等の排出トランスポーターの弱い基質であることが示唆された。しかしながら、本剤の細胞膜透過性が非常に高かったことから、Caco-2 細胞に高発現した P-gp 及び breast cancer resistance protein（BCRP）による排出効果が限定的であることが示唆された（モジュール 2.6.4.3.2）。

2.7.2.2.1.2 血漿蛋白結合

添付資料番号：4.2.2.3-3（評価）、-4（評価）

In vitro において、ヒト血漿に対する蛋白結合を検討した結果、ヒト血漿における本剤の非結合型分率は約 17%であった。血漿蛋白に対する結合は、1～50 μmol/L の範囲内で、本剤の濃度によらず概ね一定であった（モジュール 2.6.4.4.2.1）。

本剤のヒト血漿における結合蛋白質を検討した。その結果、本剤のヒト血清アルブミンに対する結合率は 56.5%～57.2%であり、α1-酸性糖蛋白質に対する結合率（15.2%～20.4%）と比較して高値を示した（モジュール 2.6.4.4.2.1）。

2.7.2.2.1.3 In vitro 代謝

添付資料番号：4.2.2.3-3（評価）

^{14}C 標識した本剤をニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（NADPH）産生系共存下でヒト肝ミクロソームと代謝させた結果、本剤は代謝的に安定であった。ごく微量のアミド加水分解生成物（M1）及び酸化代謝物が検出された（モジュール 2.6.4.5.1.1）。ヒト肝ミクロソームでの M1 の生成は、既知のカルボキシエステラーゼ（CES）阻害剤の存在により、ほぼ完全に阻害された。一方、パラオキソナーゼ阻害剤及びブチルコリンエステラーゼ阻害剤による影響はほとんどみられなかった。これらのことから、本剤の加水分解には、主に CES が関与していることが示唆された。本剤をヒト新鮮血液と 30 分間反応させた結果、M1 は検出されなかった（モジュール 2.6.4.5.1.3）。

ヒト肝細胞を用いた検討においても、ヒト肝ミクロソームを用いた検討と同様に、M1 及び酸化代謝物に代謝された。さらに、ごく微量の M1 のグルクロン酸抱合体（M10）が検出された（モジュール 2.6.4.5.1.2）。

2.7.2.2.1.4 CYP 阻害

添付資料番号：4.2.2.3-3（評価）、4.2.2.6-2（評価）

本剤の CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5 に対する可逆的阻害作用について、ヒト肝ミクロソームを用いて検討した。その結果、いずれの CYP に対しても可逆的阻害作用を示さなかった（IC_{50}：70 μmol/L 超）。本剤 300 mg を経口投与したときの血漿中未変化体濃度よりも約 100 倍高値である 400 μmol/L の濃度では、本剤は CYP3A4 活性を阻害したものの、その阻害率は 50%未満であった（モジュール 2.6.4.7.1.1）。本剤は CYP3A に対する時間依存的阻害作用も示さなかった。

2.7.2.2.1.5 CYP 誘導

添付資料番号：4.2.2.3-3（評価）

ヒト凍結肝細胞を用いて、本剤の CYP3A4 及び CYP1A2 に対する誘導能を、mRNA 量及び酵素活性を指標として検討した。その結果、本剤（0.1～20 μmol/L）は、CYP3A4 に対する誘導を示さなかった。一方、CYP1A2 の mRNA 量及び活性は、本剤の濃度に依存して誘導されたものの、その最大誘導割合は陽性対照（オメプラゾール 50 μmol/L）のそれぞれ約 13%及び約 26%であった（モジュール 2.6.4.7.1.2）。

2.7.2.2.1.6 UDP-グルクロン酸転移酵素の阻害

添付資料番号：4.2.2.6-3（参考）

発現系 UGT 酵素を用いて、本剤の各 UDP-グルクロン酸転移酵素（UGT）分子種（UGT1A1、UGT1A4、UGT1A9 及び UGT2B7）に対する阻害作用を検討した結果、本剤によるこれらの UGT 分子種に対する明らかな阻害は認められなかった（モジュール 2.6.4.7.1.3）。

2.7.2.2.1.7 薬物トランスポーターに対する相互作用

添付資料番号：4.2.2.3-2（参考）、-3（評価）、4.2.2.6-4（評価）

In vitro 試験において、本剤の薬物トランスポーターに対する相互作用について検討した。その結果、本剤は P-gp 及び BCRP の基質であることが示唆された。一方、本剤は OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OAT1、OAT3、OCT2 又は BSEP の基質ではなかった（モジュール 2.6.4.7.2）。

本剤は、検討した濃度範囲においては OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2 又は BSEP に対して阻害作用を示さなかった。一方、本剤は、BCRP に対し阻害作用を示し、IC_{50} は 5.8 μmol/L であった。OCT1 及び P-gp に対する IC_{50} はそれぞれ 34.1 μmol/L 及び 161 μmol/L（平均値）であった（モジュール 2.6.4.7.2）。

2.7.2.2.2 薬物動態及び薬力学を検討した臨床試験

外国人及び日本人がん患者を対象として、本剤を経口投与したときの薬物動態及び薬力学を評価した各臨床試験の試験結果の要約を以下に記載した。また、外国人がん患者を対象とした PN001 試験、NOVA 試験、QUADRA 試験及び PRIMA 試験で得られたデータを用いた母集団薬物動態解析については 2.7.2.3.1 に、曝露量と有効性及び安全性との相関を検討した曝露－反応解析の結果についてはそれぞれ 2.7.2.3.4.1 及び 2.7.2.3.4.2 に記載した（NOVA 試験、QUADRA 試験及び PRIMA 試験の概略はそれぞれモジュール 2.7.6.4、モジュール 2.7.6.11 及びモジュール 2.7.6.13 参照）。日本人がん患者を対象とした Niraparib-1001 試験、Niraparib-2001 試験及び Niraparib-2002 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については 2.7.2.3.1.3 に記載した（Niraparib-2001 試験及び Niraparib-2002 試験の概略はそれぞれモジュール 2.7.6.7 及びモジュール 2.7.6.12 参照）。

2.7.2.2.2.1 がん患者に単回漸増及び反復漸増投与したときの薬物動態（PN001 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

（1）試験の概略

PN001 試験は、外国人の進行性固形がん患者に本剤を経口投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学の評価並びに第 2 相試験推奨用量（RP2D）の確立を目的とした多施設共同、非盲検、非無作為化、用量漸増確認試験である。本試験は 4 つのパートからなる試験であった。最初のパート（パート A）では、進行性固形がん患者を対象に、用量漸増により本剤の最大耐量（MTD）及び RP2D を確認した。60 名の患者に対して、本剤 30～400 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与した。その結果、本剤を 1 日 1 回反復経口投与したときの MTD は 300 mg であった。パート B では、拡大コホートとして、局所進行性又は転移を有する前立腺癌、プラチナ製剤抵抗性散発性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に、パート A で確立された MTD の用量で投与したときの安全性及び薬物動態を評価した。40 名の患者に対して、MTD（300 mg）の用量で 1 日 1 回反復経口投与した。パート A 及びパート B で得られた成績から、RP2D は 300 mg 1 日 1 回反復経口投与に決定した。パート C では、T 細胞性前リンパ性白血病又は B 細胞性慢性リンパ性白血病患者を対象に本剤を反復経口投与したときの本剤の評価を実施する予定であったが、最初の患者が登録される前に中止した。なお、中止理由は安全性によるものではなかった。パート D では、4 名の大腸癌、

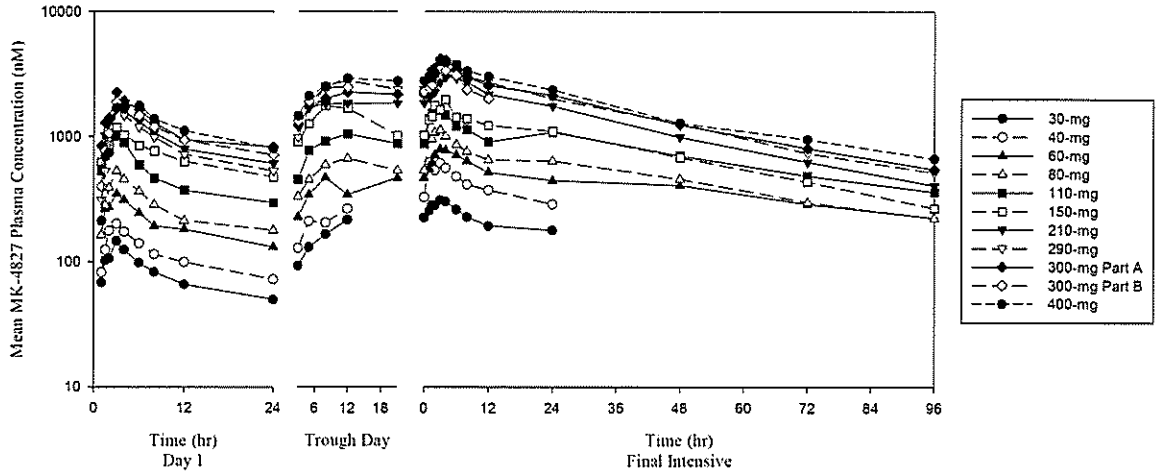
子宮内膜癌及びプラチナ製剤部分感受性散発性再発性上皮性卵巣癌、あるいは乳癌患者を対象に、RP2D（300 mg）の用量で1日1回反復経口投与した。

本試験では、パートA及びパートBにおいて、薬物動態解析のための高頻度の採血をサイクル1の1日目及び最終日（21日目又はサイクル2の1日目）に実施した。また、パートDでは、サイクル1及びサイクル2の1日目の投与前及び投与3時間後並びにサイクル1の15日目の投与8時間後に採血を実施した。血漿中ニラパリブ（未変化体）濃度の定量は、バリデートされた液体クロマトグラフィ／タンデム質量分析（LC/MS/MS）法を用いて実施した（モジュール2.7.1.2）。なお、パートAの21日目において、本剤300 mgを1日1回反復経口投与した患者から薬物動態解析のための尿検体を採取したものの、尿量が記録された被験者は3例のみであった。

（2）薬物動態の結果

パートA及びパートBにおいて、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濃度推移を図2.7.2.2-1に、薬物動態パラメータを表2.7.2.2-1に示した。本剤30～400 mgを1日1回反復経口投与したとき、本剤は速やかに吸収され、1日目及び最終日の血漿中未変化体のT_{max}の中央値はそれぞれ3.0～3.6時間及び2.0～4.0時間であった。血漿中未変化体濃度は、最高濃度に到達した後、二相性の消失を示した。血漿中未変化体のトラフ濃度（C_{24}）は、12日目には概ね一定の値に到達していたことから、本剤を1日1回反復経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は、12日目までに定常状態に達すると考えられた。21日目の投与後96時間までの血漿中未変化体濃度を測定した結果、本剤60～400 mgを1日1回反復経口投与したときの21日目の終末相半減期（$t_{1/2}$）の幾何平均値は32.8～46.0時間と算出された。本剤を1日1回反復経口投与したとき、最終日の血漿中未変化体のC_{max}及びAUC_{24}は、用量によらず1日目の値のそれぞれ1.55～3.62倍及び1.99～4.22倍（幾何平均比）であった。

本剤を1日1回反復経口投与したときの最終日における用量で正規化した血漿中未変化体のC_{max}及びAUC_{24}を図2.7.2.2-2に示した。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血漿中未変化体のC_{max}及びAUC_{24}は、用量によらず概ね一定の値であったことから、検討した用量範囲において、概ね用量に比例して増加することが示唆された。本剤を1日1回反復投与したときの血漿中未変化体のT_{max}及び$t_{1/2}$は、用量によらずそれぞれほぼ一定の値を示したことも考慮すると、本剤を経口投与したときの吸収過程及び消失過程の線形性が示唆された。血漿中未変化体のC_{max}及びAUC_{24}の変動係数（CV%）は概ね75%未満であったことから、本剤を経口投与したときの薬物動態は中等度～高度の個体間変動を示すと考えられた。



Source: PN001 CSR MK-4827-001 Pharmacokinetic Analysis, Figure 2.

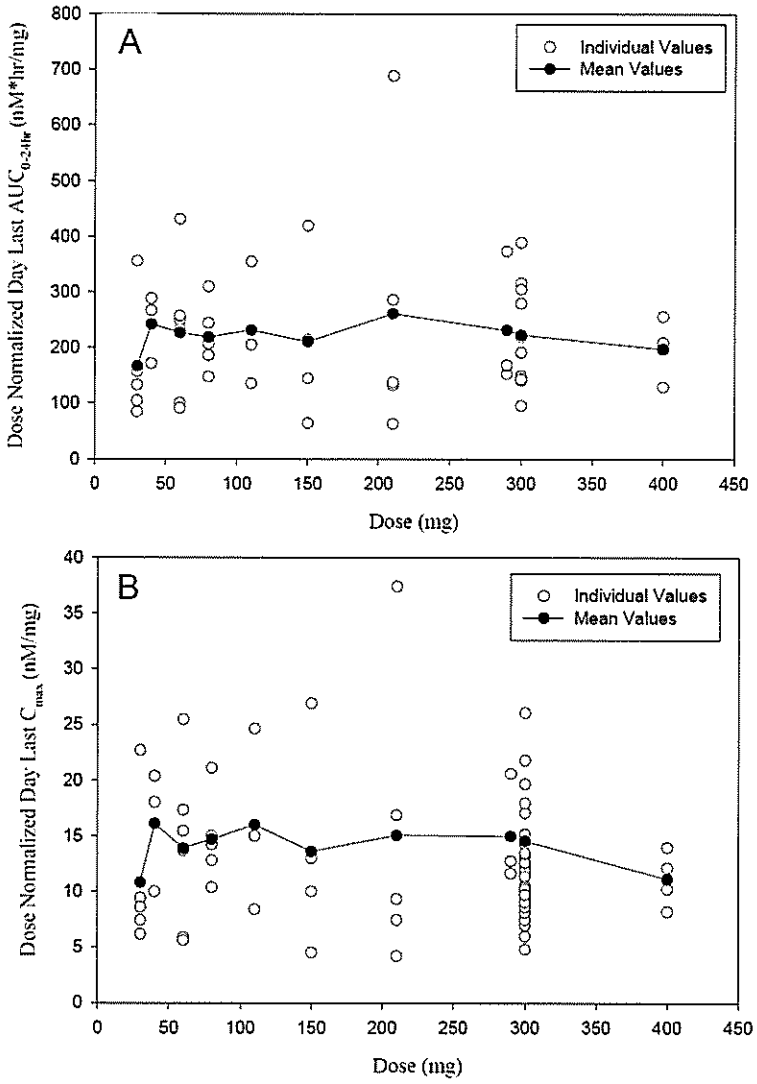
図 2.7.2.2-1　がん患者に本剤を 1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中未変化体濃度－時間推移（平均値、片対数プロット、PN001 試験）

表 2.7.2.2-1　がん患者に本剤を１日１回反復経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ（パートＡ及びパートＢ）

Dose (mg)	N C1D1 /Final	AUC_{24} (h·nM) [a]		Ratio AUC_{24} [d]	C_{max} (nM) [a]		Ratio C_{max} [d]	C_{24} (nM) [a]		Ratio C_{24} [d]	T_{max} (h) [b]		Apparent $t_{1/2}$ (h) [c]
		C1D1	Final	Final/C1D1	C1D1	Final	Final/C1D1	C1D1	Final	Final/C1D1	C1D1	Final	Final
30	6/5	1777.86 (1038.54)	5003.12 (3266.54)	3.21 (1.98, 4.18)	147.81 (93.13)	325.68 (201.50)	2.54 (1.64, 3.68)	49.93 (26.92)	178.47 (96.97) [f]	3.71 (2.11, 5.67) [f]	3.0 (1.5, 4.1)	3.0 (1.5, 4.0)	-- [e]
40	3/3	2545.86 (1338.90)	9680.95 (2491.82)	4.22 (2.98, 6.64)	200.83 (114.92)	644.84 (217.59)	3.62 (2.50, 5.65)	72.29 (35.38)	287.76 (55.40)	4.38 (2.98, 7.19)	3.0 (3.0, 3.1)	2.0 (1.0, 3.0)	-- [e]
60	7/6	4559.04 (1675.85)	13600.13 (7465.88)	2.85 (2.24, 5.07)	354.88 (129.25)	833.86 (449.13)	2.27 (1.65, 4.19)	131.38 (53.95)	445.93 (276.75)	3.36 (2.79, 5.80)	3.1 (1.5, 4.0)	3.0 (1.5, 4.0)	44.3 (78.9) [g]
80	6/5	6099.31 (2569.75)	17487.54 (4932.58)	2.96 (2.29, 3.57)	531.75 (223.34)	1174.96 (318.97)	2.21 (1.74, 2.78)	178.30 (72.97)	636.53 (222.36)	3.62 (2.76, 5.52)	3.0 (3.0, 3.2)	3.0 (1.0, 3.0)	40.9 (7.6) [h]
110	5/3	10998.45 (4424.52)	25465.69 (12306.74)	2.93 (2.73, 3.19)	1029.69 (487.45)	1760.36 (898.19)	2.39 (1.90, 2.91)	296.14 (103.89)	1087.50 (563.78)	3.46 (2.87, 4.42)	3.3 (3.0, 4.0)	2.0 (1.5, 3.0)	36.8 (12.4) [i]
150	6/4	16036.09 (5926.22)	31550.04 (22782.34)	1.99 (0.91, 3.77)	1346.51 (477.69)	2041.34 (1430.26)	1.55 (0.85, 2.93)	475.60 (219.53)	1104.14 (876.70)	2.31 (0.87, 4.77)	3.0 (1.5, 4.1)	3.5 (2.0, 4.0)	35.1 (22.4)
210	6/5	21697.65 (14235.63)	54849.02 (52949.96)	2.52 (1.69, 3.44)	1844.72 (1077.27)	3160.19 (2799.43)	1.71 (0.94, 2.46)	611.66 (416.10)	1753.10 (1707.20)	2.99 (2.23, 4.14)	3.0 (2.0, 4.1)	4.0 (2.0, 6.0)	32.8 (30.9)
290	5/3	19151.76 (8320.65)	67142.32 (35665.02)	2.90 (2.27, 3.37)	1858.70 (978.90)	4345.86 (1413.13)	1.88 (1.74, 2.22)	532.30 (221.81)	2004.67 (1267.57)	3.09 (2.52, 3.88)	3.0 (3.0, 6.2)	3.0 (3.0, 6.1)	34.6 (14.7)
300 Part A	10/10	27067.67 (10542.56)	66813.70 (28612.71)	2.41 (1.70, 5.34)	2400.83 (1087.76)	4367.55 (1898.54)	1.79 (1.13, 3.97)	828.45 (370.42)	2143.93 (945.66)	2.60 (1.71, 5.92)	3.0 (1.5, 4.1)	3.5 (2.0, 4.2)	36.2 (14.6)
300 Part B	38/26	14117.66 (6200.04) [k]	28709.16 (9074.57) [k]	2.24 (0.62, 4.00) [k]	1921.60 (862.01)	3102.65 (854.52)	1.82 (0.53, 3.27)	922.46 (439.74) [k]	1980.32 (752.14) [k]	2.49 (0.72, 4.41) [k]	3.1 (2.0, 6.1)	4.0 (2.0, 12.0)	-- [e]
400	6/4	26581.46 (5494.01)	79055.48 (20899.21)	3.16 (2.47, 5.38)	2121.55 (552.76)	4448.42 (990.00)	2.37 (1.67, 4.88)	806.80 (184.44)	2546.66 (830.49)	3.35 (2.80, 4.80)	3.6 (1.5, 6.0)	3.5 (3.0, 6.0)	46.0 (44.3) [j]

Source: PN001 CSR MK-4827-001 Pharmacokinetic Analysis, Table 1.

a, Arithmetic mean (SD); b, Median (min, max); c, Geometric mean (CV% of geometric mean); d, Geometric mean ratio (min, max) calculated by PPDM; e, Intensive PK sampling was not collected; f, N=4; g, N=2; h, N=4; i, N=2; j, N=2; k, AUC_{12} and C_{12} reported due to PK sampling ending at 12 hours for C2D1; C1D1, Cycle 1 Day 1, Final, Final day. All treatments other than "300 Part B" were for patients in Part A.



Source: PN001 CSR MK-4827-001 Pharmacokinetic Analysis, Figure 26 and Figure 28.
Abbreviations: $AUC_{0\text{-}24hr}$ = area under the plasma concentration-time curve from 0 to 24 hours; C_{max} = maximum concentration.

図 2.7.2.2-2　がん患者に本剤を 1 日 1 回反復経口投与したときの最終日における用量で正規化した血漿中未変化体の AUC_{24} (A)及び C_{max} (B) (PN001 試験)

パート A において、本剤 300 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの 21 日目の投与後 24 時間における尿中未変化体排泄率は 6.59%、定常状態における腎クリアランスは 16.35 mL/min と算出された。しかしながら、尿量が記録された被験者は 3 例のみであったことから尿中薬物動態を評価するには不十分であった。

パート D において、サイクル 1 及びサイクル 2 の投与 3 時間後の血漿中未変化体濃度の平均値(SD)はそれぞれ 1813 (508)及び 3266 (1103) nM であり、パート A 及びパート B での値と同程度であった〔パート A：それぞれ 2260 (844)及び 4205 (1928) nM、パート B：それぞれ 1888 (892)及び 3526 (2503) nM〕。

2.7.2.2.2.2 日本人がん患者に単回及び反復経口投与したときの薬物動態（Niraparib-1001試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-2（評価）

（1）試験の概略

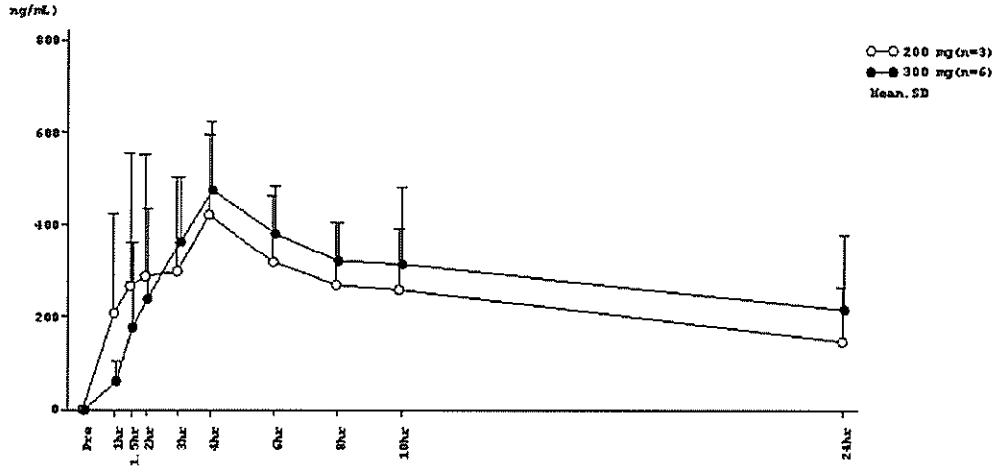
Niraparib-1001 試験は、日本人の進行性固形がん患者を対象に本剤の安全性、忍容性及び薬物動態の評価を目的とした非盲検、非無作為化、用量漸増試験である。用量漸増は 3＋3 デザインに従って実施した。コホート 1 では、日本人の進行性固形がん患者 3 名に本剤 200 mg（本剤 100 mg カプセル 2 カプセル）を 1 日 1 回反復経口投与した。コホート 1 において、本剤の安全性及び忍容性が確認されたことから、コホート 2 では、本剤 300 mg（本剤 100 mg カプセル 3 カプセル）を 1 日 1 回反復経口投与した。コホート 2 では 6 名の患者に本剤を反復経口投与した。

本試験では、薬物動態解析のための高頻度の採血をサイクル 1 の 1 日目及び 21 日目に実施した。血漿中未変化体及び代謝物 M1 濃度の定量は、バリデートされた LC/MS/MS 法を用いて実施した（モジュール 2.7.1.2）。

（2）薬物動態の結果

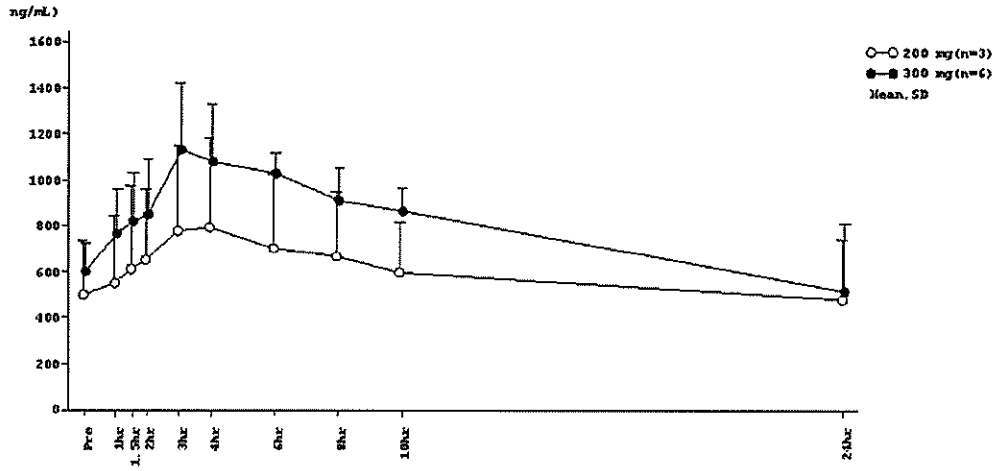
日本人がん患者に本剤を 1 日 1 回反復経口投与したときのサイクル 1 の 1 日目及び 21 日目の血漿中未変化体濃度推移をそれぞれ図 2.7.2.2-3 及び図 2.7.2.2-4 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-2 に示した。本剤 200 mg 及び 300 mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき、1 日目及び 21 日目の血漿中未変化体濃度は、いずれも投与後約 3～4 時間（T_{max}）に到達した後、緩やかに消失した。1 日目の血漿中未変化体の C_{max} に対する 21 日目の C_{max} の比（蓄積率）の幾何平均値は 1.643～2.385、1 日目の血漿中未変化体の AUC_{24} に対する 21 日目の AUC_{24} の比（蓄積率）の幾何平均値は 2.644～3.654 であった。本剤を反復経口投与したときの血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_{24} は、概して用量に比例して増加した。

本剤 200 mg 及び 300 mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき、1 日目及び 21 日目の血漿中代謝物 M1 濃度は、投与後約 4～10 時間（T_{max}）に到達した。1 日目の血漿中 M1 の C_{max} 及び AUC_{24} に対する 21 日目の C_{max} 及び AUC_{24} の比（蓄積率）の幾何平均値はそれぞれ 2.776～3.278 及び 3.240～3.770 であった。



Source: Niraparib-1001 CSR, Figure 11.a.

図 2.7.2.2-3　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 1 日目の血漿中未変化体濃度－時間推移（平均値+SD、Niraparib-1001 試験）



Source: Niraparib-1001 CSR, Figure 11.b.

図 2.7.2.2-4　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 21 日目の血漿中未変化体濃度－時間推移（平均値+SD、Niraparib-1001 試験）

表 2.7.2.2-2　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血漿中未変化体の薬物動態パラメータ（Niraparib-1001 試験）

Parameters	200 mg		300 mg	
	Day 1	Day 21	Day 1	Day 21
N	3	3	6	4
C_{max} (ng/mL) [a]	476.0 (195.09)	791.7 (387.50)	550.2 (149.22)	1180 (194.94)
T_{max} (h) [b]	4.000 (1.52, 4.07)	3.950 (3.83, 4.03)	4.035 (2.05, 10.2)	2.890 (2.88, 6.00)
AUC_{24} (h·ng/mL) [a]	5500 (2905.0)	14080 (6493.3)	6660 (2631.2)	19750 (3117.2)
C_{min} (ng/mL) [a]	NA	459.3 (267.79)	NA	605.8 (138.23)
R_{AUC24} [c]	NA	2.644 (2.46, 3.03)	NA	3.654 (2.50, 6.12)
R_{Cmax} [c]	NA	1.643 (1.24, 2.02)	NA	2.385 (1.90, 4.05)

Source: Niraparib-1001 CSR, Table 11.e.

a, Arithmetic mean (SD); b, Median (min, max); c, Geometric mean ratio (min, max).

Abbreviations: R_{AUC24} = Accumuration ratio based on AUC_{24}, R_{Cmax} = Accumuration ratio based on C_{max}, NA = Not applicable.

2.7.2.2.2.3 がん患者に単回経口投与したときの吸収、代謝及び排泄（PR-30-5015-C 試験）：添付資料番号 5.3.1.1-1（参考）

（1）試験の概略

PR-30-3015-C 試験は、外国人の進行性がん患者を対象として本剤の絶対的バイオアベイラビリティ並びに吸収、代謝及び排泄を評価することを目的とした 2 つのパートからなる非無作為化、非盲検、単施設、単回投与試験である。パート 1 では進行性がん患者 6 名を対象に、本剤 100 mg カプセルを 3 カプセル経口投与し、その 2 時間後に ^{14}C 標識した本剤をマイクロドーズ（100 μg）で静脈内投与することにより、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を評価した。パート 2 では、^{14}C 標識した本剤 100 mg カプセル 3 カプセル（約 100 μCi の放射能を含有）を単回経口投与したときの吸収、代謝及び排泄を評価した。パート 1 の結果についてはモジュール 2.7.1.2.2.1 に要約した。なお、パート 1 及びパート 2 ともに、組み入れ基準及びスクリーニング評価を満たした場合、試験終了後に継続投与コホートに参加可能であった。

パート 2 において、約 100 μCi の放射能を含有する本剤 300 mg〔^{14}C 標識した本剤 100 mg カプセル 3 個（放射能 33.3 μCi×3）〕を進行性がん患者に絶食下で単回経口投与した。本剤投与後 4 時間まで被験者は絶食を継続した。本剤投与後 10 日目まで実施医療機関に入院し、薬物動態解析及び代謝物検索用の血液、尿及び糞検体を採取した。退院後も 11 日目、15 日目及び 22 日目に来院し、薬物動態解析及び代謝物検索用の採血を実施した。また、退院後の尿及び糞検体は 24 時間ごとに採取し、検体中の放射能が終了の基準に適合するまで継続した。

血漿中の未変化体及び主要代謝物 M1 濃度は、バリデートされた LC/MS/MS 法により測定した。全血、血漿、尿及び糞中の放射能量は、液体シンチレーションスペクトロメトリー（LSS）により測定した。一部の血漿、尿及び糞検体は代謝物の探索及び同定に使用した。

（2）薬物動態の結果

1）血液中及び血漿中薬物動態

進行性がん患者に本剤 300 mg を単回経口投与したとき、本剤は速やかに吸収され、投与後 2.49 時間（T_{max}）に最高濃度に到達した後、緩やかに体内から消失した。血漿中未変化体の C_{max} 及び $t_{1/2}$ の平均値はそれぞれ 540 ng/mL 及び 87.4 時間であった。見かけの分布容積（Vd/F）は 2170 L と算出されたことから、本剤は経口投与後、血管外組織に広範に分布することが示唆された。本剤を経口投与したときの AUC_{∞} は 18500 h·ng/mL、見かけの全身クリアランス（CL/F）は 17.2 L/h と算出された。なお、パート 1 において、本剤を単回経口投与したときの Vd/F 及び CL/F はそれぞれ 1220 L 及び 8.39 L/h であった。血漿中 M1 の C_{max}、AUC_{∞} 及び $t_{1/2}$ の平均値はそれぞれ 476 ng/mL、41200 h·ng/mL 及び 78.4 時間であり、未変化体の C_{max}、AUC_{∞} 及び $t_{1/2}$ と比較して、同程度かわずかに高値を示した。T_{max} の中央値は約 9 時間であった。

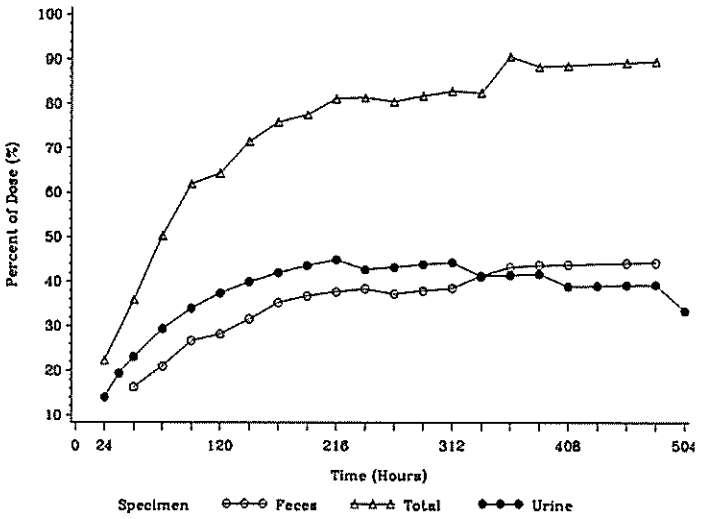
血漿中総放射能の AUC は全血中総放射能の AUC の約 1.7 倍であったことから、未変化体及び代謝物の血球移行率は比較的小さいことが示唆された。

血漿中総放射能に対する血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_{∞} の比はそれぞれ 17%及び 3%であった。同様に、血漿中総放射能に対する血漿中 M1 の C_{max} 及び AUC_{∞} の比はそれぞれ 15%

及び 7%であった。これらのことから、本剤を経口投与したとき、体内において広範に代謝されていることが示唆された。

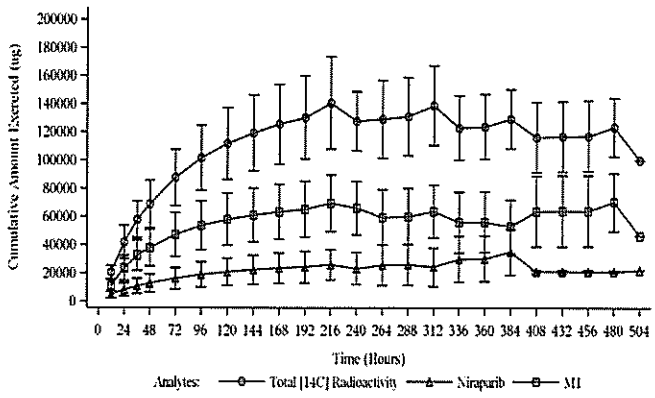
2）マスバランス

^{14}C 標識した本剤 300 mg を単回経口投与したときの尿及び糞中放射能の累積排泄率の推移を図 2.7.2.2-5 に、放射能、未変化体及び M1 の累積尿中排泄量の推移を図 2.7.2.2-6 に示した。^{14}C 標識した本剤 300 mg を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総放射能量の平均値（範囲）は、それぞれ投与した放射能の 47.5%（33.4%～60.2%）及び 38.8%（28.3%～47.0%）であり、投与した放射能の 86.2%（71.1%～91.0%）が尿糞中から回収された。投与後 21 日目までに投与した放射能の大部分の回収は完了していると考えられた。放射能が尿及び糞中から同程度回収されたことから、本剤を経口投与したとき、未変化体及び代謝物の主要な消失経路には、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。



Source: PR-30-5015-C CSR, Figure 5.

図 2.7.2.2-5　がん患者に ^{14}C 標識した本剤を単回経口投与したときの尿及び糞中累積放射能排泄率の推移（平均値、PR-30-5015-C 試験）



Source: PR-30-5015-C CSR, Figure 4.

図 2.7.2.2-6　がん患者に ^{14}C 標識した本剤を単回経口投与したときの放射能、未変化体及び M1 の累積尿中排泄量の推移（平均値±SD、PR-30-5015-C 試験）

3）代謝物の同定及び定量

放射能による本剤の代謝物の定量は、全患者（6 例）について実施した。一方、代謝物の同定については、プールした尿糞検体あるいは T_{max} 近傍及び終末相等、被験者ごとに異なる血漿検体を用いた。

血漿検体中の放射能は比較的低値であった。投与後 4 時間の血漿検体中には、未変化体、M1 及び M1 のグルクロン酸抱合体〔M10（複数の異性体として存在）〕が検出された。グルクロン酸抱合体におけるグリコシド結合が不安定であるため、MS^2（衝突誘起マスフラグメンテーション）又は MS^3（MS2 プロダクトイオンの衝突誘起マスフラグメンテーション）スペクトルからグルクロン酸抱合部位を明確にすることはできなかった。投与後 48 時間の血漿検体中の未変化体濃度は低値であった。一部の患者において M1 のメチル化体が検出された。グルクロン酸抱合体（M10）の AUC は総放射能の約 55.7%（異性体 1、2 及び 3 はそれぞれ 6.0%、26.8%及び 22.9%）であった、M1、未変化体及び M1 のメチル化体の AUC は総放射能のそれぞれ 9.3%、2.4%及び 2.5%であった。総放射能の約 70%相当の放射能については代謝物の定量が可能であったが、残り（約 29%）の画分については、検体前処理中に喪失したため回収できなかった。

全患者（6 例）から採取した本剤投与後 144 時間までの尿中には、主に未変化体、M1 及び M10 が検出され、これらの放射能量は投与した放射能量のそれぞれ 10.5%、20.0%及び 6.2%であった。M10 及び M1 の一酸化／脱水素体は定量下限未満であった。これらの代謝物プロファイルは時間によらず同様と推察された。

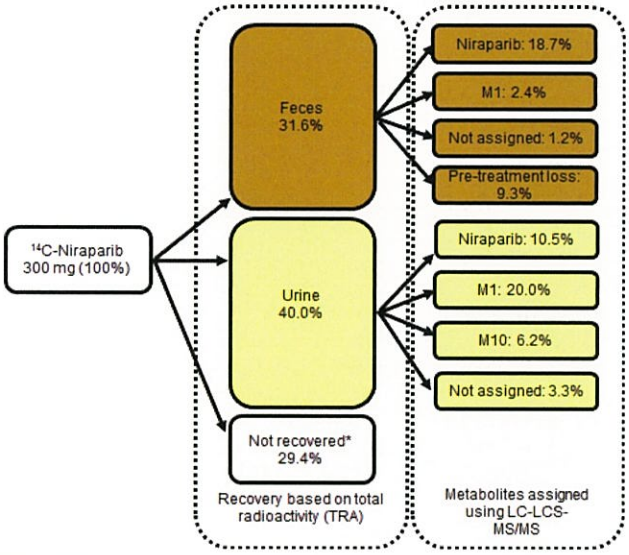
全患者（6 例）から採取した本剤投与後 144 時間までの糞中には、主として未変化体が検出され、その放射能量は投与した放射能量の 18.7%であった。検出された代謝物は M1（総放射能の 2.4%）のみであった。

以上のことから、がん患者に本剤を経口投与したときの血漿中の主要代謝物は M1 及び M10 であり、未変化体は主にカルボキシエステラーゼによりアミド加水分解された後、グルクロン酸抱合を受けると考えられた。いずれの患者の血漿検体からも酸化代謝物は検出されなかったことから、ヒトにおける酸化的代謝は限定的であることが示された。また、M1 は

大部分が尿中に排泄されたのに対し、未変化体は糞中からも回収された。これらの知見は非臨床試験でみられたラット及びイヌの結果と同様であった。

本剤 300 mg を単回経口投与したときの投与後 144 時間（6 日間）までの成績から、本剤の排泄プロファイルを図 2.7.2.2-7 に示した。なお、図 2.7.2.2-5 に示したとおり、本剤を経口投与したときの体内からの排泄は、投与後 504 時間（21 日間）までに完了することから、投与後 144 時間では排泄が完了していない可能性が高い。

本剤 300 mg を単回経口投与したときの血漿中及び尿糞中代謝物から推定したヒトにおける代謝経路を図 2.7.2.2-8 に示した。本剤は CYP による代謝を受ける可能性が小さいことが示唆された。



Source: PR-30-5015-C N14NIR/FIN/312.
a Collected from 0 to 144 hours.
* Recovery from 0 to 504 hours: 38.8% in feces, 47.5% in urine; and 13.7% unrecovered.

図 2.7.2.2-7　がん患者に ^{14}C 標識した本剤 300 mg（約 100 μCi）を単回経口投与したときの排泄プロファイル [a]

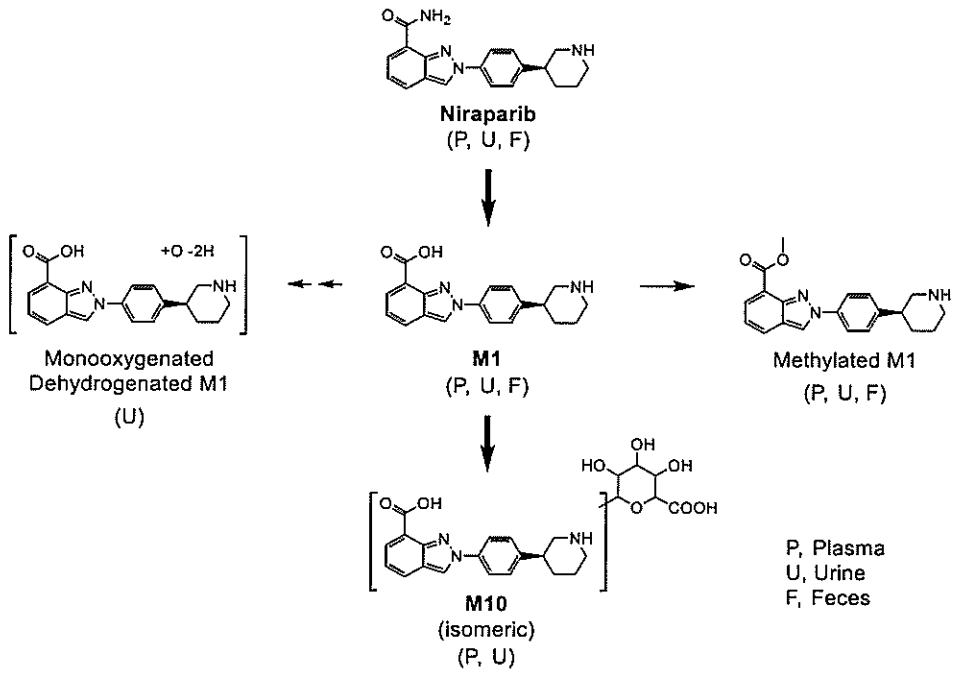


図 2.7.2.2-8　がん患者に本剤を経口投与したときの推定代謝経路

2.7.2.2.2.4 がん患者にカルボプラチン併用下で反復経口投与したときの薬物動態（PN008 試験）

：添付資料番号 5.3.5.4-1（参考）

（1）試験の概略

PN008 試験は、外国人の進行性固形がん患者を対象として本剤と他の化学療法剤（カルボプラチン、カルボプラチンとパクリタキセル、又はカルボプラチンとドキソルビシン塩酸塩リポソーム製剤）を併用投与したときの本剤の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学の評価並びに第 2 相試験推奨用量（RP2D）の確立を目的とした 2 つのパートからなる多施設共同、非盲検、非無作為化、用量漸増確認試験である。本試験のパート 1 では、カルボプラチン併用下で、21 日間を 1 サイクルとして、各サイクルの最初の 4 日間に本剤を経口投与したときの MTD 及び安全性プロファイルを検討した（第 1 群）。カルボプラチンは、各サイクルの 3 日目に静脈内投与した。12 名の患者に対して、本剤 40、60、80 及び 110 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与した。カルボプラチン併用下で、生物学的に有効な用量において本剤の忍容性が良好であった場合は、本試験のパート 2 として、本剤とカルボプラチン及びパクリタキセル（第 2 群）あるいは、カルボプラチン及びドキソルビシン塩酸塩リポソーム製剤（第 3 群）の併用下で本剤の MTD 及び安全性プロファイルも検討する予定であった。しかしながら、本試験は試験途中で中止したため、被験者が組み入れられたのは第 1 群のみであった。なお、試験中止は安全性の懸念によるものではなかった。

本試験では、カルボプラチン投与前後の曝露量を確認するため、第 1 群において検討した 4 用量（40、60、80 及び 110 mg）において、各用量のサイクル 1 の 1 日目及び 3 日目に投与前及び投与後 3 時間の時点で血漿中未変化体濃度を測定した。

（2）薬物動態の結果

第1群において、がん患者に本剤を1日1回4日間反復経口投与したときの血漿中未変化体濃度を表2.7.2.2-3に示した。1日目の投与後3時間の時点において、血漿中に未変化体が検出されたことから、この時点における本剤の曝露が確認できた。本試験における投与後3時間での血漿中未変化体濃度は、PN001試験で得られた1日目の血漿中未変化体のC_{max}と同程度であった。本剤60 mgを反復経口投与したときの投与後3時間の血漿中未変化体濃度は、本剤80 mgを反復経口投与したときの血漿中未変化体濃度よりも高値を示した。しかしながら、この結果は、本試験では各用量あたりの被験者数が限られていること及び個体間変動が比較的大きかったことによるものと考えられた。

本剤を反復経口投与したときの3日目の投与後3時間における血漿中未変化体濃度は、投与前の血漿中未変化体濃度よりも高値を示した。このことから、カルボプラチン併用下においても、本剤への曝露が確認された。

表2.7.2.2-3　がん患者にカルボプラチン併用下で本剤を反復経口投与したときの血漿中未変化体濃度（PN008試験）

Dose	Plasma Concentration (nM)					
	Day 1 3 h Post-dose		Day 3 Pre-dose		Day 3 3 h Post-dose	
	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
40 mg	3	193.0 (50.9)	3	216.9 (136.6)	3	380.1 (45.2)
60 mg	3	530.5 (544.8)	3	355.3 (156.3)	3	871.9 (596.4)
80 mg	2	381.8 (186.5)	2	195.8 (100.6)	3	591.5 (477.9)
110 mg	3	964.4 (356.7)	3	454.0 (71.9)	3	1339.5 (523.0)

Source: PN008 CSR, Table 17.

2.7.2.2.2.5 がん患者におけるQT/QTc評価（PR-30-5011-C1試験）

：添付資料番号5.3.4.2-1（参考）

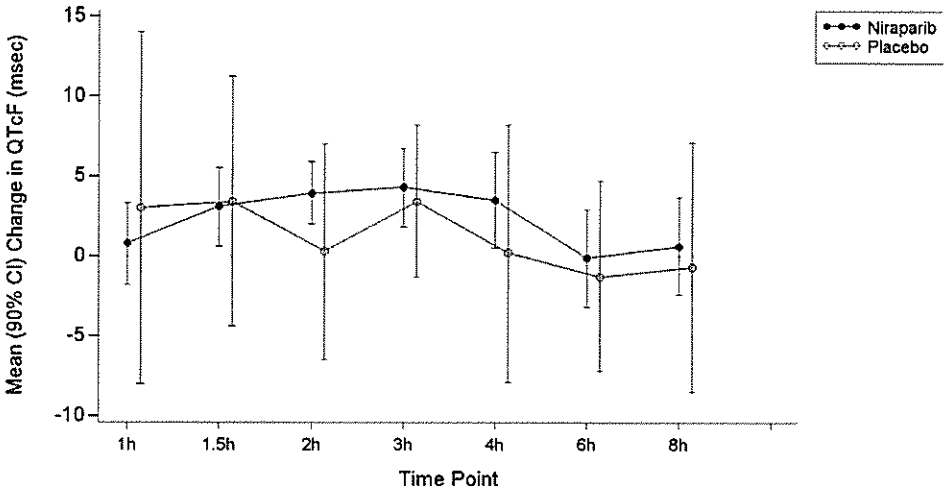
（1）試験の概略

PR-30-5011-C1試験は、海外第3相試験であるNOVA試験（PR-30-5011-C試験）の心電図に関するサブスタディとして、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推奨用量（300 mg）を経口投与したときの潜在的な心臓への影響の評価を目的とした非盲検試験である。本試験の主要目的は、QT/QTc間隔に基づく心筋再分極に対する本剤の影響及び経口投与後のベースラインからの変化量を評価することであった。本試験に組み入れられた患者26例のデータとともに、NOVA試験及びNOVA試験のサブスタディとして実施された食事の影響試験（PR-30-5011-C2試験）に組み入れられたそれぞれ15例及び17例のデータを追加した計58例の補正QT間隔（QTc）データ及び時間をマッチさせた薬物濃度データを用いて解析した。QT/QTcの評価は、サイクル1の1日目の投与前、投与後1、1.5、2、3、4、6及び8時間に心電図を3回測定し、Fridericia法による補正QT間隔（QTcF）の平均値の変化量を用いて実施した。同時に薬物濃度測定用の採血を実施した。血漿中未変化体濃度は、バリデートされたLC/MS/MS法を用いて測定した。

（2）QT/QTc の結果

がん患者に本剤 300 mg 又はプラセボを経口投与したときの QTcF のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.2.2-9 に示した。本剤 300 mg を経口投与したとき、投与後の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。本剤投与後に QTcF のベースラインからの変化量の片側 95%信頼区間（one-sided 95% CI）の上限が 6.7 msec 超及び QTcF のベースラインからの変化量の点推定値が 4.3 msec 超の時点はなかった。

QTcF のカテゴリカル解析の結果、本剤又はプラセボ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。Bazett 法による補正 QT 間隔（QTcB）及び未補正 QTc による検討においても QTcF と同様の結果であった。

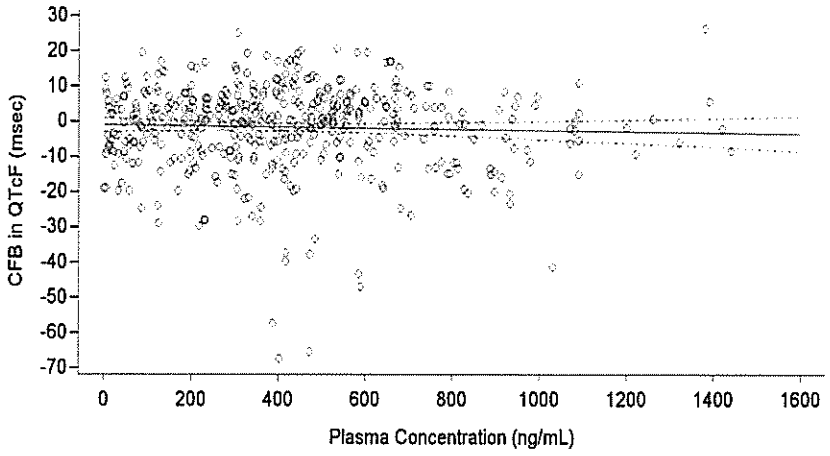


Source: PR-30-5011-C1-CARDIAC Safety Expert Report, Figure 1.
Abbreviation: 90% CI, two-sided 90% confidence interval.

図 2.7.2.2-9　がん患者に本剤 300 mg 又はプラセボを経口投与したときの QTcF のベースラインからの変化量（平均値±両側 90%信頼区間、NOVA 試験及び QTc サブスタディの患者集団）

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関係を図 2.7.2.2-10 に示した。血漿中未変化体濃度と QTcF の平均値又は QTcF のベースラインからの変化量（ΔQTcF）との間に正の相関の傾向はみられなかった。また、血漿中未変化体濃度と QTcF のベースラインからの変化量について、線形混合効果モデルを用いて解析した結果、ΔQTcF と血漿中未変化体濃度との間に統計学的に有意な相関はみられなかった〔傾きの点推定値（95% CI）：0.0049（-0.0020, 0.0117）〕。

以上のことから、本剤を推奨用量で経口投与したとき、QT 間隔の延長の可能性は小さいと考えられた。また、本剤を経口投与したとき、他の心電図パラメータについて、本剤の投与が原因と考えられる臨床的に重要な変化や心電図の異常所見はみられなかった。



Regression line (95% CI): Intercept = -2.2, Slope = 0.0049(-0.0020, 0.0117), p=0.164 for the slope of CFB in QTc against plasma concentration,which are calculated from a mixed effects model with a fixed effect for plasma concentration and random effect for subject.
Program: f_scatter_qtpc.sas Date/time of run: 25AUG2016:15:59

Source: PR-30-5011-C1-CARDIAC Safety Expert Report, Figure 7.
Abbreviation: CFB = Change from baseline.

図 2.7.2.2-10　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

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 母集団薬物動態解析

本剤を反復経口投与したときの本剤の薬物動態特性及び本剤の薬物動態に影響を及ぼす要因を明らかにする目的で、母集団薬物動態解析を実施した。また、得られた母集団薬物動態モデルから、本剤を反復経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ（C_{max} 及び AUC 等）を推定して、本剤の曝露量と安全性及び有効性との相関を探索的に検討した。本剤の曝露量と安全性及び有効性との相関についてはそれぞれ 2.7.2.3.4.1 及び 2.7.2.3.4.2 に記載した。

2.7.2.3.1.1 初期モデル（NOVA PPK モデル）

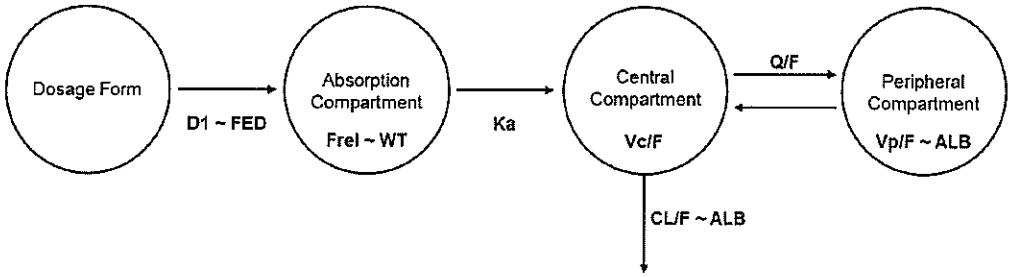
：添付資料番号 5.3.3.5-1（評価）

外国人がん患者を対象とした臨床試験〔PN001 試験及び NOVA 試験（QT/QTc 評価サブスタディ PR-30-5011-C1 試験及び食事の影響サブスタディ PR-30-5011-C2 試験を含む）〕で得られた血漿中未変化体濃度データ〔480 例（PN001 試験：104 例及び NOVA 試験：376 例）3923 ポイント〕を用いて母集団薬物動態解析を実施した。基本モデルを構築した後、本剤の薬物動態に影響を及ぼす因子を明らかにする目的で共変量を組み込んだ共変量モデル〔最終モデル（NOVA PPK モデル）〕を構築した。検討した共変量候補は以下のとおりであった。

Baseline body weight, Baseline BMI, Sex, Race, Prandial state, germline breast cancer gene (gBRCA) mutation status, homologous recombination deficient positive (HRDpos) status, Cancer diagnosis, Creatinine clearance capped at 150 mL/min, Age, Liver function tests [aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP), and bilirubin (BILI)], albumin (ALB), Baseline platelet count, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status

構築した基本モデルは、線形（1 次）の消失過程及びラグタイムのある 0 次の薬物の吸収コンパートメントへの放出後、1 次過程で中央コンパートメントに吸収される 2-コンパート

メントモデル（図 2.7.2.3-1）であった。共変量解析の結果、アベイラビリティ（Frel）に対して体重が、CL/F 及び、末梢コンパートメントの見かけの分布容積（Vp/F）に対してアルブミンが、0 次の薬物の放出時間（D1）に対して食事の有無が統計学的に有意な共変量として選択された（図 2.7.2.3-1）。



ALB = albumin; CL/F = apparent clearance; D1 = duration of zero-order drug release; FED = prandial state; Frel = relative bioavailability; Ka = first-order absorption rate constant; Q/F = apparent inter--compartmental clearance; Vc/F = apparent central volume of distribution; Vp/F = apparent peripheral volume of distribution; WT = weight.

Parameter	Estimate (RSE%)	BSV CV% (RSE%)
CL/F (L/h)	17.7 (2.5)	25.5 (9.8)
Vc/F (L)	165 (17.1)	65.2 (5.3)
Q/F (L/h)	102 (5.2)	22.6 (39.3)
Vp/F (L)	988 (4.5)	39.1 (6.1)
Ka (h^{-1})	0.363 (12.7)	
Tlag (h)	0.451 (3.9)	
Frel	1 FIXED	36.3 (5.8)
CL/F ~ ALB exponent	1.01 (18.3)	
D1, fasted (h)	0.177 (0.3)	179 (12.7)
D1, fed fractional change	17.7 (34.5)	
D1, unknown prandial state fractional change	1.98 (20.3)	
Frel ~ body weight exponent	-0.330 (26.6)	
Vp/F ~ albumin exponent	1.18 (25.8)	
Correlation (CL/F, Q/F)	-0.704 (21.2)	
Correlation (Vc/F, Q/F)	-0.629 (25.7)	
Correlation (Vc/F, D1)	-0.249 (30.6)	
Additive residual, PN001 (ng/mL)	0.001 FIXED	
Proportional residual, PN001 (%)	20.3 (0.9)	
Additive residual, NOVA (ng/mL)	6.78 (10.2)	
Proportional residual, PN001 (%)	30.1 (1.5)	

Source: NOVA PPK report, Table 7.

Abbreviations: BSV = between-subject variability; CV = coefficient of variation; RSE = relative standard error; Tlag = absorption lag time.

図 2.7.2.3-1　構築された NOVA PPK モデル

2.7.2.3.1.2 QUADRA 試験成績の追加によるアップデートモデル（QUADRA PPK モデル）：添付資料番号 5.3.3.5-2（評価）

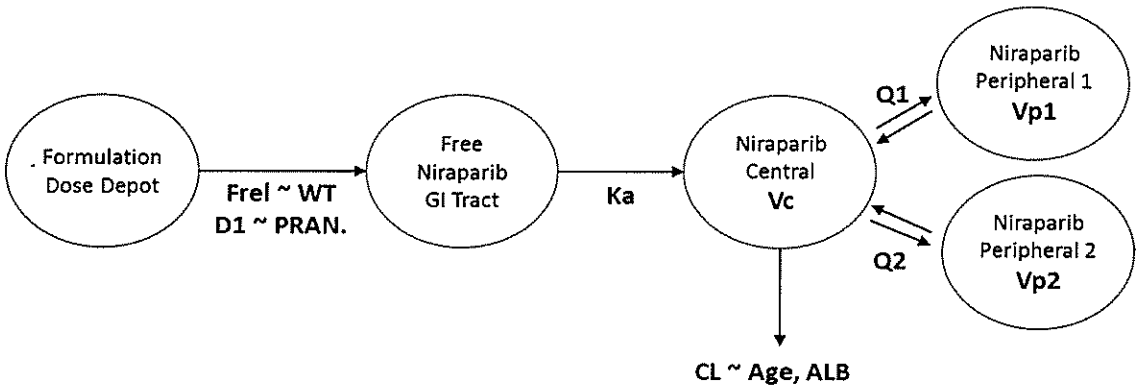
外国人女性の進行・再発性の高悪性度漿液性上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌患者を対象とした QUADRA 試験で得られた血漿中未変化体濃度データを追加して、NOVA PPK モデルをアップデートした。本解析には、臨床試験 3 試験（PN001、NOVA 試験及び QUADRA 試験）で得られた 962 例 5540 ポイントの血漿中未変化体濃度データを用いた。NOVA PPK

モデルと同様に、基本モデルを構築した後、本剤の薬物動態に影響を及ぼす因子を明らかにする目的で共変量を組み込んだ共変量モデル〔最終モデル（QUADRA PPK モデル）〕を構築した。検討した共変量候補は以下のとおりであった。

Baseline body weight, Baseline BMI, Sex, Race, Prandial state, germline breast cancer gene (gBRCA) mutation status, homologous recombination deficient positive (HRDpos) status, Cancer type, Creatinine clearance capped at 150 mL/min, Age, Liver function tests [aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP), and bilirubin (BILI)], albumin (ALB), Baseline platelet count, Baseline lactate dehydrogenase, Hemoglobin, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status

構築した基本モデルは、線形（1 次）の消失過程及びラグタイムのある 0 次の薬物の吸収コンパートメントへの放出後、1 次過程で中央コンパートメントに吸収される 3-コンパートメントモデル（図 2.7.2.3-2）であった。NOVA PPK モデルでは 2-コンパートメントモデルが選択されたのに対し、QUADRA PPK モデルでは 3-コンパートメントモデルが選択された。これは、NOVA PPK モデル構築時においても、3-コンパートメントモデルの検討を実施したものの、投与後の経過時間が 200 時間以上のデータが限られていたこともあり、結果を得ることができなかったのに対し、QUADRA PPK モデルの構築時には、QUADRA 試験のデータを追加することにより評価が可能になったためと考えられた。なお、CL/F 及び見かけの分布容積（Vd/F、各コンパートメントの見かけの分布容積の総和）の母集団平均値は、NOVA PPK モデルと QUADRA PPK モデルで同程度（CL/F : 17.7 L/h vs. 16.1 L/h、Vd/F : 1153 L vs. 1155 L）であった。

共変量解析の結果、アベイラビリティ（Frel）に対して体重が、CL/F に対してアルブミン及び年齢が、0 次の薬物の放出時間（D1）に対して食事の有無が統計学的に有意な共変量として選択された（図 2.7.2.3-2）。QUADRA PPK モデルにおける CL/F の変量効果（η）と共変量候補との間に特定の傾向はみられなかった（図 2.7.2.3-3 及び図 2.7.2.3-4）。QUADRA PPK モデルにおいて統計学的に有意な共変量の影響について、フォレストプロットにより視覚化した結果を図 2.7.2.3-5 に示した。その結果、本母集団薬物動態解析に組み入れられた患者のうち、アルブミンが顕著に低値の患者を除き、本剤の曝露量（定常状態時の AUC）に対する各共変量の影響は比較的小さく、これらの共変量が本剤の薬物動態に及ぼす影響は限定的と考えられた。なお、本母集団薬物動態解析に組み入れられた患者の約 95%がアルブミン値は 3 mg/dL 以上であった。



ALB = albumin; CL = clearance; D1 = duration of zero-order drug release; GI = gastrointestinal; Ka = firstorder absorption rate constant; PRAN. = prandial state; Q1 = first inter-compartmental clearance; Q2 = second inter-compartmental clearance; Vc = central volume of distribution; Vp1 = first peripheral volume of distribution; Vp2 = second peripheral volume of distribution; WT = weight.

Parameter	Estimate (RSE%)	BSV CV% (RSE%)
CL/F (L/h)	16.1 (2.2)	28.3 (3.5)
Vc/F (L)	365 (6.7)	
Q1/F (L/h)	1.06 (11.9)	
Vp1/F (L)	226 (6.0)	
Q2/F (L/h)	80.3 (7.6)	
Vp2/F (L)	564 (6.3)	44.1 (8.3)
Ka (h^{-1})	0.849 (9.6)	61.7 (6.1)
Tlag (h)	0.425 (3.3)	
Frel	1 FIXED	35.0 (3.9)
CL/F ~ ALB exponent	0.644 (16.3)	
CL/F ~ age exponent	-0.348 (20.1)	
D1, fasted (h)	0.197 (10.9)	151 (5.8)
D1, fed fractional change	16.1 (27.7)	
D1, unknown prandial state fractional change	2.04 (7.5)	
Frel ~ WT slope, WT ≤60 kg [a] (1/kg)	-0.0155 (32.1)	
Frel ~ WT slope, WT >60 kg [a] (1/kg)	-0.00300 (29.2)	
Additive residual, QUADRA (ng/mL)	0.001 FIXED	
Proportional residual, QUADRA (%)	34.0 (2.1)	
Additive residual, PN001 (ng/mL)	0.001 FIXED	
Proportional residual, PN001 (%)	20.7 (0.9)	
Additive residual, NOVA (ng/mL)	0.001 FIXED	
Proportional residual, NOVA (%)	30.0 (1.4)	

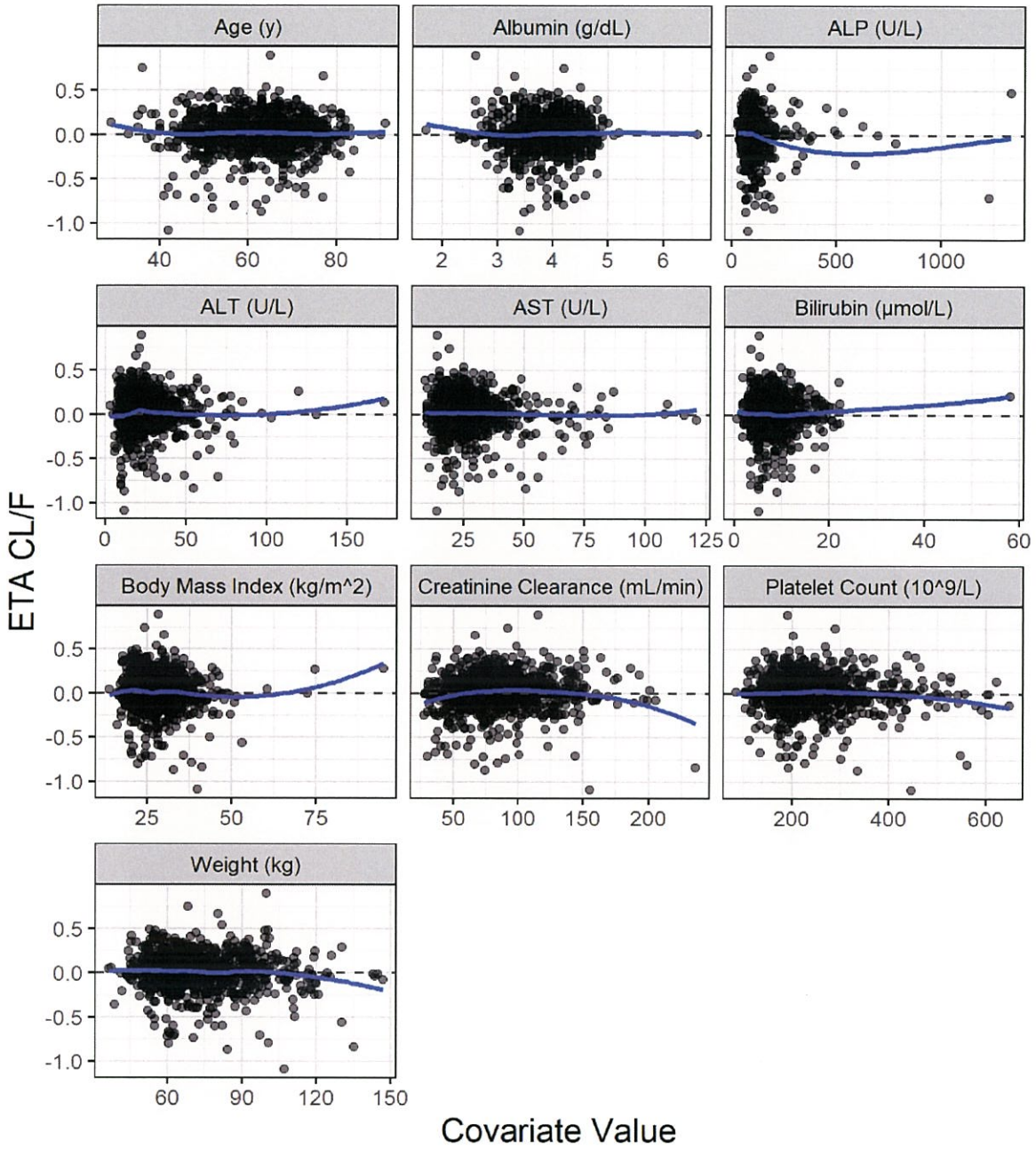
Source: QUADRA PPK report, Table 7.

a, Weight ≤60kg: Frel = 1 − 0.0155 × (weight in kg − 60) − 0.00300 × (60 − 68.92)

a, Weight >60kg: Frel = 1 − 0.003 × (weight in kg − 68.92)

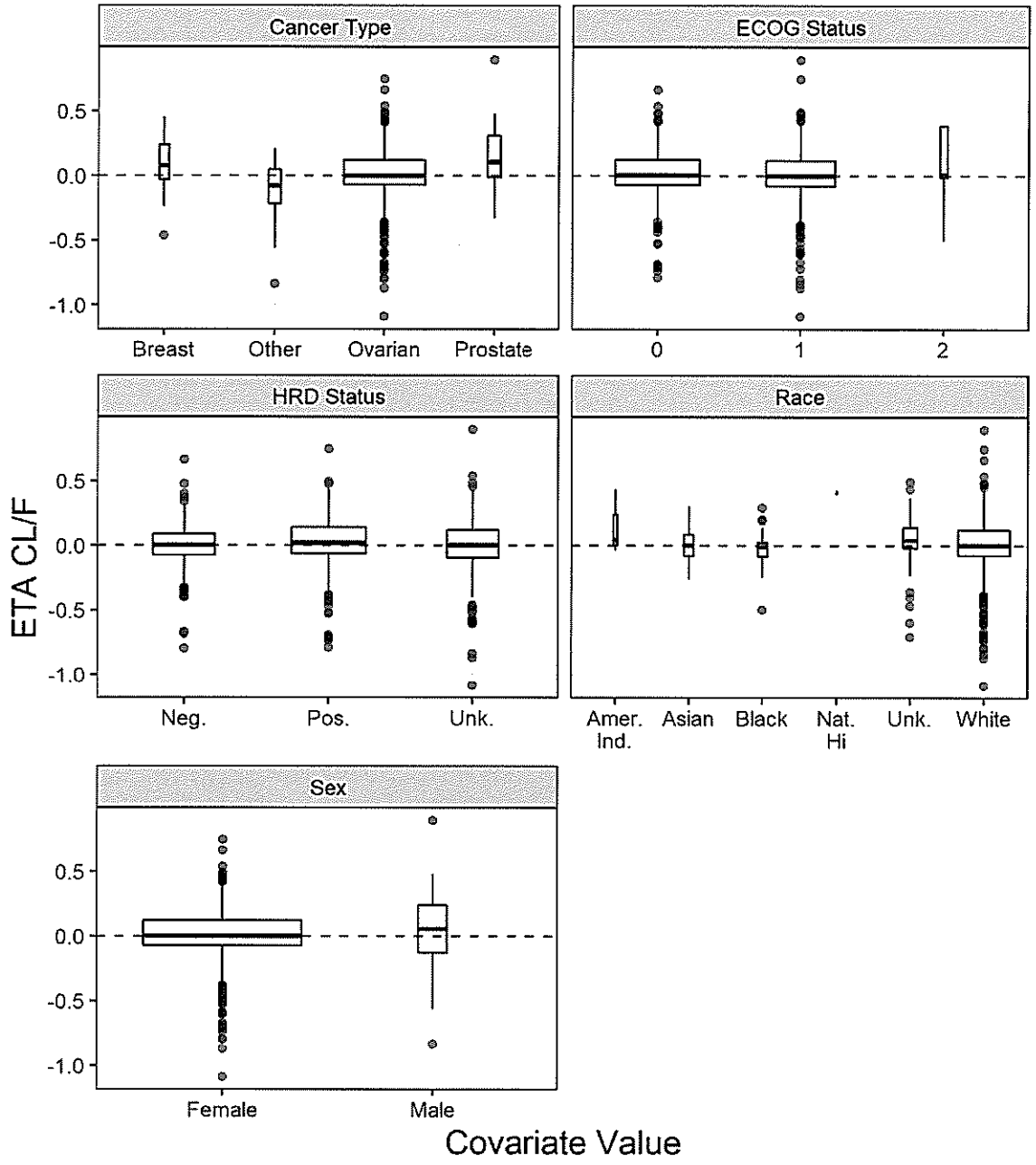
Abbreviations: BSV = between-subject variability; CV = coefficient of variation; RSE = relative standard error; Tlag = absorption lag time.

図 2.7.2.3-2　構築された QUADRA PPK モデル



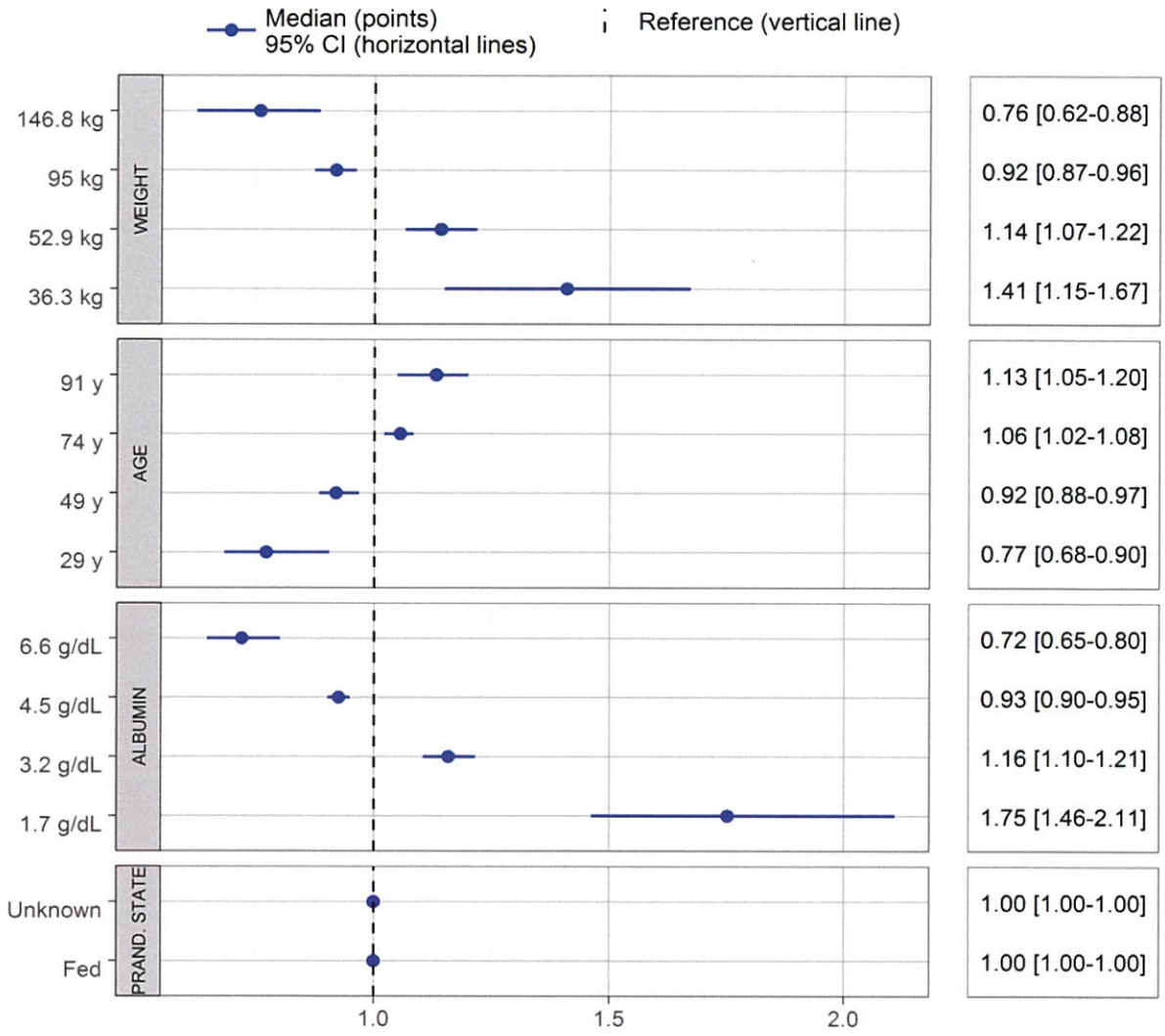
Source: QUADRA PPK report, Figure 26.
Closed circles represent individual data points. Blue lines represent LOESS smooth regression lines.
Abbreviations: ALP = alkaline phosphatase; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; ETA CL/F = individual random effect on apparent clearance; LOESS = local regression

図 2.7.2.3-3　QUADRA PPK モデルにおける共変量（連続変数）と CL/F の変量効果との相関



Source: QUADRA PPK report, Figure 26.
Closed circles represent individual data points.
Abbreviations: ECOG = Eastern Oncology Cooperative Group; ETA CL/F = individual random effect on apparent clearance; HRD= homologous recombination deficient; Nat. Hi = native Hawaiian or other Pacific islander; Neg. = negative; Pos. = positive; Unk. = unknown.

図 2.7.2.3-4　QUADRA PPK モデルにおける共変量（カテゴリカル変数）と CL/F の変量効果との相関



Source: QUADRA PPK report, Figure 6.
For all covariate scenarios, all other covariates were maintained at values for the reference patient (68.92 kg body weight, age 63.0 years, baseline ALB of 4.00 g/dL taking niraparib in the fasted state); median 300 mg QD typical steady-state AUC from bootstrap estimates = 18636 ng·h/mL). For bodyweight, age and albumin, the covariate effects are presented at the minimum, 10th and 90th percentiles, and maximum values in the analysis dataset. Numbers in the right panel represent median [95% CI].
ALB = albumin; AUC = area under the concentration-time curve; CI = confidence interval; QD = once daily.

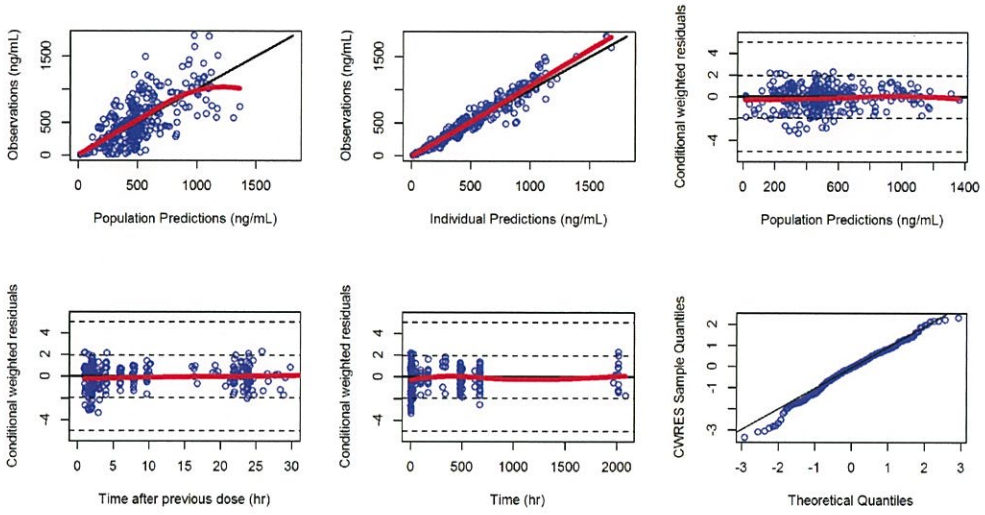
図 2.7.2.3-5　QUADRA PPK モデルにおいて統計学的に有意であった共変量の定常状態時の AUC に対する影響

2.7.2.3.1.3 QUADRA PPK モデルを用いた日本人がん患者における薬物動態パラメータの推定

：添付資料番号 5.3.3.5-3（評価）

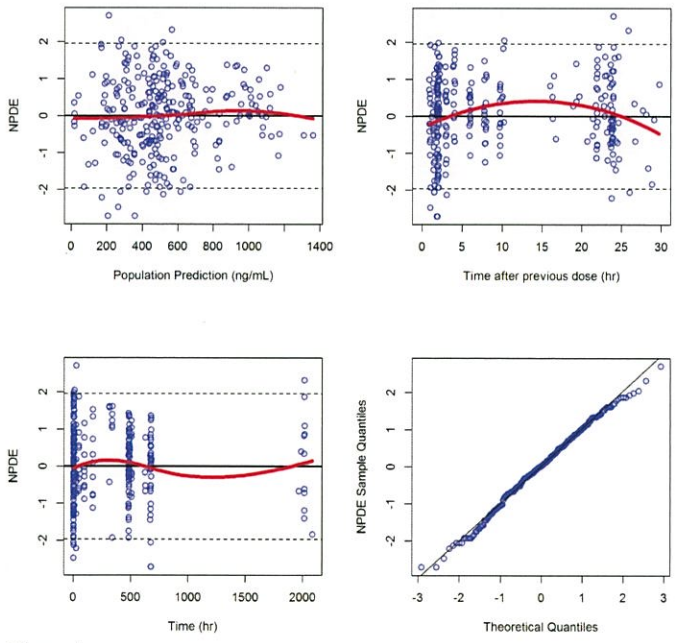
日本人がん患者に本剤を 1 日 1 回反復経口投与したとき（Niraparib-1001 試験、Niraparib-2001 試験及び Niraparib-2002 試験）の薬物濃度データ、並びに外国人がん患者に本剤を 1 日 1 回反復経口投与したときの薬物濃度データ（PN001 試験、NOVA 試験及び QUADRA 試験）を用いて構築した母集団薬物動態モデル（QUADRA PPK モデル）を用いたベイズ推定により、日本人がん患者における薬物動態パラメータを推定した。診断プロット及び normalized prediction distribution errors（NPDE）分布の結果は良好であり、QUADRA PPK モデルは日本

人患者における血漿中未変化体濃度についても説明可能であることが示された（図 2.7.2.3-6 及び図 2.7.2.3-7）。QUADRA PPK モデルを用いて、日本人患者における血漿中未変化体の定常状態時の AUC_{24} を推定した（図 2.7.2.3-8）。日本人患者における血漿中未変化体の定常状態時の AUC_{24} の推定値の幾何平均値は 20.5 μg·h/mL（CV%：28.6%）であった。



Source: Japanese PPK report, Figure 3.

図 2.7.2.3-6　QUADRA PPK モデルを用いてベイズ推定により日本人患者の血漿中未変化体濃度を推定したときの診断プロット



Source: Japanese PPK report, Figure 5.

図 2.7.2.3-7　QUADRA PPK モデルを用いてベイズ推定により日本人患者の血漿中未変化体濃度を推定したときの NPDE 分布

2.7.2.3.1.4 PRIMA 試験成績の追加によるアップデートモデル（PRIMA PPK モデル）

：添付資料番号 5.3.3.5-4（評価）

外国人女性の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 PRIMA 試験で得られた血漿中未変化体濃度データを追加して QUADRA PPK モデルをアップデートした。本解析には、臨床試験 4 試験（PN001、NOVA 試験、QUADRA 試験及び PRIMA 試験）で得られた 1442 例 7418 ポイントの血漿中未変化体濃度データを用いた。

QUADRA PPK モデルと同様に、PRIMA PPK モデルにおいても線形（1 次）の消失過程及びラグタイムのある 0 次の薬物の吸収コンパートメントへの放出後、1 次過程で中央コンパートメントに吸収される 3-コンパートメントモデルが選択され、得られたパラメータの推定値は QUADRA PPK モデルと同様であった（表 2.7.2.3-1）。

表 2.7.2.3-1　Base PRIMA PPK モデルのパラメータ推定値

PK Parameters	Base Model PRIMA PPK モデル			
	Estimate	RSE%	BSV (%)	Shrinkage (%)
CL/F (L/h)	16.3	1.36	24.10	41.4
Vc/F (L)	388	2.10	0 FIX	N/A
Q1/F (L/h)	1.39	6.96	0 FIX	N/A
Vp1/F (L)	312	4.39	0 FIX	N/A
Q2/F (L/h)	77.7	4.23	0 FIX	N/A
Vp2/F (L)	608	6.76	115	51.9
Ka (1/h)	0.848	4.55	71.0	54.1
D1 (h)	0.441	8.82	260	45.4
Tlag (h)	0.472	1.01	0 FIX	N/A
Frel (-)	1 FIX	-	33.6	31.3
Residual error SD PN001	0.214	0.678	-	-
Residual error SD NOVA	0.396	0.783	-	-
Residual error SD QUADRA	0.373	1.47	-	-
Residual error SD PRIMA	0.459	1.34	-	-

Source: PRIMA Pop PK Report, Table 6.

An additive residual error model on log-transformed concentrations was used for the current model.

BSV % was calculated as sqrt(exp(OMEGA) - 1) × 100%.

Forty one (0.6%) observations had |CWRES| >4 and were removed from the base model.

Abbreviations: BSV = between-subject variability; CL/F = apparent central clearance; CV = coefficient of variation; D1 = duration of zero-order drug release; Frel = relative bioavailability; Ka = first-order absorption rate constant; N/A = not applicable; PK = pharmacokinetic; Q1/F = apparent first inter-compartmental clearance; Q2/F = apparent second inter-compartmental clearance; res. = residual; RSE = relative standard error; SD = standard deviation; Tlag = lag time; Vc/F = apparent central volume of distribution; Vp1/F = apparent first peripheral volume of distribution; Vp2/F = apparent second peripheral volume of distribution.

共変量解析の結果、QUADRA PPK モデルと同様に、アベイラビリティ（Frel）に対して体重が、CL/F に対してアルブミン及び年齢が、0 次の薬物の放出時間（D1）に対して食事の有無が統計学的に有意な共変量として選択され、いずれの推定値についても、QUADRA PPK モデル（Frel については NOVA PPK モデル）での値と同程度であった。

表 2.7.2.3-2　構築された PRIMA PPK モデル

PK Parameters	PRIMA PPK モデル Estimate (BSV %)
CL/F (L/h)	**16.5 (23.5)** × (Age/62.5 years)$^{-0.211}$ ×(ALBBL/4g/dL)$^{0.503}$ × (WTBL/70 kg)$^{-0.0818}$ × (NCRCL/80.6 mL/min/1.73 m^2) $^{0.214}$
Vc/F (L)	**429** × (WTBL/70)$^{0.308}$
Q1/F (L/h)	**1.36**
Vp1/F (L)	**312**
Q2/F (L/h)	**66.4**
Vp2/F (L)	**579 (117)**
Ka (1/h)	**1.03 (72.1)**
D1 (h)	**0.274 (244)** × 13.6 if high fat meal × 0.911 if unkn. prandial state
Tlag (h)	**0.472**
Frel (-)	**1 (30.3)** × (WTBL/70)$^{-0.171}$
Res. error SD PN001	**0.214**
Res. error SD NOVA	**0.331**
Res. error SD QUADRA	**0.379**
Res. error SD PRIMA	**0.459**

Source: PRIMA Pop PK Report, Table 7.
An additive residual error model on log-transformed concentrations was used for the current model.
BSV % was calculated as sqrt(exp(OMEGA) - 1) × 100%.
There were 41 (0.6%) observations with CWRES >4 in the base model and were excluded from the final model.
Abbreviations: ALBBL = baseline albumin; BSV = between-subject variability; CL/F = apparent central clearance; CV = coefficient of variation; D1 = duration of zero-order drug release; Frel = relative bioavailability; Ka = firstorder absorption rate constant; N/A = not applicable; PK = pharmacokinetic; NCRCL = body surface areanormalized creatinine clearance; Q1/F = apparent first inter-compartmental clearance; Q2/F = apparent second inter-compartmental clearance; res. = residual; RSE = relative standard error; SD = standard deviation; Tlag = lag time; unkn. = unknown; Vc/F = apparent central volume of distribution; Vp1/F = apparent first peripheral volume of distribution; Vp2/F = apparent second peripheral volume of distribution; WTBL = baseline body weight.

一方、新たな共変量として、CL/F に対して体表面積で正規化したクレアチニンクリアランス（NCRCL）及び体重が、中心コンパートメントの見かけの分布容積（Vc/F）に対して体重が選択された（表 2.7.2.3-2）ため、NCRCL 及び体重が未変化体の定常状態での AUC 及び C_{max} に及ぼす影響について検討した。その結果、NCRCL 値が 80.6 mL/min/1.73 m^2 の患者を基準としたとき、NCRCL 値が 30.8 mL/min/1.73 m^2 及び 198.7 mL/min/1.73 m^2 の患者（それぞれ本解析対象集団における最小値及び最大値）において、定常状態での AUC はそれぞれ 24%上昇及び 18%低下することが予測された。同様に、C_{max} はそれぞれ 17%上昇及び 13%低下することが予測された。一方、体重 70 kg の患者を基準としたとき、本解析対象集団における体重の範囲内（体重：36.3～146.8 kg）における定常状態での AUC 及び C_{max} は基準の±15%以内であった。これらのことから、本剤を投与したときの曝露量に対する NCRCL 及び体重の影響はほとんどないと推察された。

全体として、極端に低値のアルブミンを除いて、PRIMA PPK モデル構築に用いた患者集団における中央値もしくは参照値における本剤の曝露量に対して、共変量が与える影響は軽微である（≤32%）ことが予測された。

2.7.2.3.2 薬物動態特性

日本人及び外国人のがん患者を対象として本剤の薬物動態について評価した。また、生物薬剤学試験として、外国人のがん患者を対象として本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響及び^{14}C標識した本剤を用いて本剤の絶対的バイオアベイラビリティについても評価した（モジュール 2.7.1）。

2.7.2.3.2.1 吸収

日本人（Niraparib-1001 試験）及び外国人（PN001 試験）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、試験及び用量において約 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$t_{1/2}$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$t_{1/2}$についても、用量によらず 32.8～46.0 時間でほぼ一定であった（本剤 30 mg 及び 40 mg 投与時は算出せず、PN001 試験）。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（PR-30-5015-C 試験）。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。また、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（PR-30-5011-C2 試験）。

2.7.2.3.2.2 分布

In vitro 試験における検討から、本剤のヒト血漿蛋白結合率は 83%であった。本剤を経口投与したときのV_d/Fは 1220～2170 L であり（PR-30-5015-C 試験）、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（QUADRA PPK モデル）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（PR-30-5015-C 試験）と概ね一致していた。

2.7.2.3.2.3 代謝

本剤をがん患者に経口投与したときの本剤の推定代謝経路を図 2.7.2.2-8 に示した。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 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（PR-30-5015-C 試験）。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。

2.7.2.3.2.4 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、それぞれ投与量の 47.5%（33.4%～60.2%）及び 38.8%（28.3%～47.0%）であり、合計で 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）までに、投与量の 10.5%が未変化体として尿中に排泄された（PR-30-5015-C 試験）。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。

2.7.2.3.2.5 内因性要因の影響

（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（Niraparib-1001 試験）及び外国人（PN001 試験）のがん患者に本剤を 1 日 1 回反復経口投与したときの 1 日目における用量で正規化した C_{max} 及び AUC_{24} を表 2.7.2.3-3 に、反復投与最終日におけるこれらのパラメータを表 2.7.2.3-4 に示した。なお、日本人がん患者における結果は、ニラパリブ（フリー体）の分子量（320.4 g/mol）を用いてモル換算した。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。

表 2.7.2.3-3　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 1 日目の用量で正規化した薬物動態パラメータ

Dose (mg)	Dose-normalized C_{max} (nM/mg)		Dose-normalized AUC_{24} (h·nM/mg)	
	Japanese (Niraparib-1001)	Non-Japanese (PN001)	Japanese (Niraparib-1001)	Non-Japanese (PN001)
30	ND	4.93 (3.10)	ND	59.26 (34.62)
40	ND	5.02 (2.87)	ND	63.65 (33.47)
60	ND	5.91 (2.15)	ND	75.98 (27.93)
80	ND	6.65 (2.79)	ND	76.24 (32.12)
110	ND	9.36 (4.43)	ND	99.99 (40.22)
150	ND	8.98 (3.18)	ND	106.91 (39.51)
200	7.428 (3.0455)	ND	85.83 (45.334)	ND
210	ND	8.78 (5.13)	ND	103.32 (67.79)
290	ND	6.41 (3.38)	ND	66.04 (28.69)
300 [a]	5.724 (1.5524)	8.00 (3.63)	69.29 (27.374)	90.23 (35.14)
300 [b]	ND	6.41 (2.87)	ND	ND
400	ND	5.30 (1.38)	ND	66.45 (13.74)

Mean (SD); ND = No data; a, 300 mg Part A for non-Japanese; b, 300 mg Part B for non-Japanese.

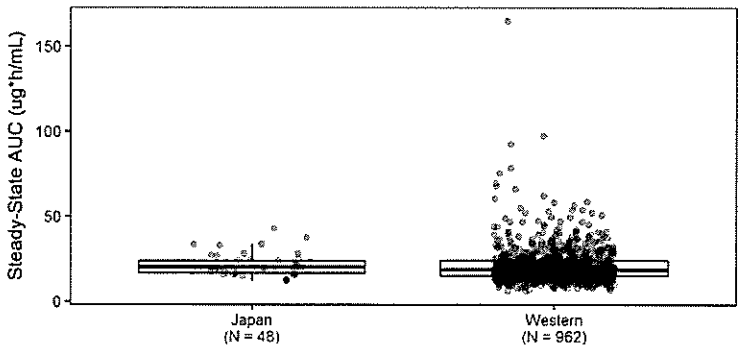
表 2.7.2.3-4　日本人及び外国人のがん患者に本剤を 1 日 1 回反復経口投与したときの最終日の用量で正規化した薬物動態パラメータ

Dose (mg)	Dose-normalized C_{max} (nM/mg)		Dose-normalized AUC_{24} (h·nM/mg)	
	Japanese (Niraparib-1001)	Non-Japanese (PN001)	Japanese (Niraparib-1001)	Non-Japanese (PN001)
30	ND	10.86 (6.72)	ND	166.77 (108.88)
40	ND	16.12 (5.44)	ND	242.02 (62.30)
60	ND	13.90 (7.49)	ND	226.67 (124.43)
80	ND	14.69 (3.99)	ND	218.59 (61.66)
110	ND	16.00 (8.17)	ND	231.51 (111.88)
150	ND	13.61 (9.54)	ND	210.33 (151.88)
200	12.35 (6.0471)	ND	219.7 (101.33)	ND
210	ND	15.05 (13.33)	ND	261.19 (252.14)
290	ND	14.99 (4.87)	ND	231.53 (122.98)
300 [a]	12.28 (2.0281)	14.56 (6.33)	205.5 (32.430)	222.71 (95.38)
300 [b]	ND	10.34 (2.85)	ND	ND
400	ND	11.12 (2.48)	ND	197.64 (52.25)

Mean (SD); ND = No data; a, 300 mg Part A for non-Japanese; b, 300 mg Part B for non-Japanese.

さらに、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（Niraparib-1001 試験、Niraparib-2001 試験及び Niraparib-2002 試験）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（PN001 試験、NOVA 試験及び QUADRA 試験）で構築した母集団薬物動態モデル（QUADRA PPK 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定常状態時の AUC_{24} を推定した。QUADRA PPK モデルを用いて推定した日本人及び外国人のがん患者に本剤を 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態時の AUC_{24} を図 2.7.2.3-8 に示した。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。



Source: Japanese Population PK report, Figure 8.

図 2.7.2.3-8　日本人及び外国人がん患者に本剤 300 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態時の AUC_{24} の推定値

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（PN001、NOVA 試験及び QUADRA 試験）におけるデータを用いた母集団薬物動態解析（QUADRA PPK モデル）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（2.7.2.3.1）。また、QUADRA PPK モデルにおいて推定された CL/F の変量効果（η）の分布は、人種間で差はみられなかった（図 2.7.2.3-4）。

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）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（QUADRA PPK モデル）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（2.7.2.3.1）。また、これらの肝機能の指標と QUADRA PPK モデルにおいて推定された CL/F の変量効果（η）との間で明確な相関はみられなかった（図 2.7.2.3-3）。QUADRA PPK モデルにおいて、アルブミンは CL/F に対する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 に差はみられなかった（2.7.2.3.1）。これらのことから、軽度及び中等度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。

（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（QUADRA PPK モデル）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（2.7.2.3.1）。また、クレアチニンクリアランスと QUADRA PPK モデルにおいて推定された CL/F の変量効果（η）との間で明確な相関はみられなかった（図 2.7.2.3-3）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、軽度及び中等度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。

（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（PN001、NOVA 試験及び QUADRA 試験）におけるデータを用いた母集団薬物動態解析（QUADRA PPK モデル）の結果、体重はアベイラビリティに対して、年齢は CL/F に対して統計学的に有意な共変量であった。しかしながら、本剤の曝露量（定常状態時の AUC）に対する各共変量の影響は比較的小さく、これらの要因が本剤の薬物動態に及ぼす影響は小さいと考えられた（図 2.7.2.3-5）。

2.7.2.3.2.6 外因性要因の影響

（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、CYP の関与の可能性は小さいと考えられた。

本剤は各 CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 又は CYP3A4/5）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、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OAT1、OAT3、OCT2 又は 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。特に、BSEP は肝毒性との関連が報告されているものの[1]、本剤は BSEP の基質及び阻害剤ではなかったことから、本剤が BSEP の関与による肝毒性を引き起こす可能性は小さいことが示された。このことは、本剤を経口投与したこれまでの臨床試験において薬剤性肝障害（DILI）はみられていないことを支持するものと考えられた。

一方、本剤は P-gp 及び BCRP の基質であった。しかしながら、本剤は高膜透過性の薬物であることから、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[2][3]。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）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（PN001 試験、NOVA 試験及び QUADRA 試験）におけるデータを用いた母集団薬物動態解析（QUADRA PPK モデル）の結果、食事の摂取により薬物の放出時間（D1）が 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かったことから、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。

2.7.2.3.3 薬力学特性

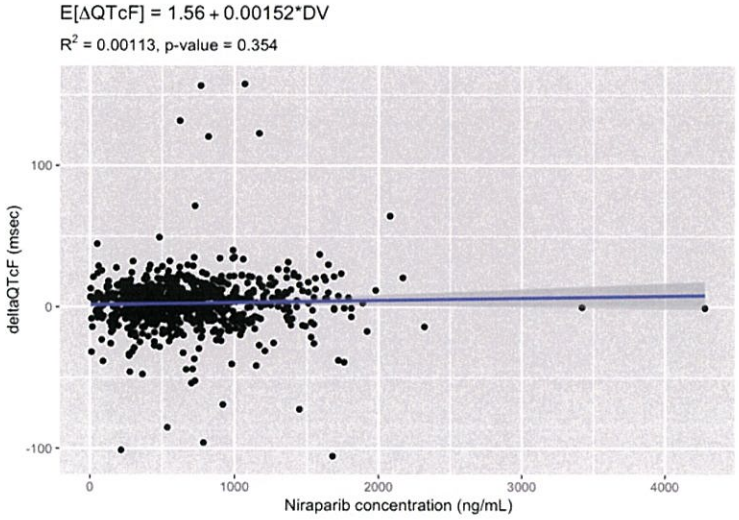
2.7.2.3.3.1 QT/QTc 評価

がん患者に本剤 300 mg を経口投与したときの 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（PR-30-5011-C1 試験）。

QUADRA 試験では、12 例の患者において、頻回の心電図及び心電図の中央判定並びに血漿中未変化体濃度測定を実施した。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関係を図 2.7.2.3-9 に示した。線形混合効果モデルを用いて QTcF のベースラインからの変化量と時間をマッチングさせた血漿中未変化体濃度との相関について解析した。QTcF のベースラインからの変化量の平均値は、QTc を測定したいずれの時点においても平均すると 5 msec 以内であった。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直線回帰の傾きは 0 に対して統計学的に有意ではなかった（p>0.05）。したがって、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ないことが示された。

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。



Source: QUADRA QTc report, Figure 7-5.
Abbreviations: QTc = corrected QT duration; QTcF = QT interval corrected using Fridericia's formula.

図 2.7.2.3-9　QTc サブグループにおける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（QUADRA 試験）

2.7.2.3.4 曝露－反応解析

：添付資料番号 5.3.3.5-1（評価）、-2（評価）、-4（評価）

2.7.2.3.4.1 曝露量と安全性との相関

（1）NOVA 試験における曝露量と安全性との相関

1）有害事象との相関

女性の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 3 相試験（NOVA 試験）における本剤投与群 361 例及びプラセボ群 179 例、計 540 例のデータを用いて本剤の曝露量と安全性との相関について検討した。本剤の曝露量の指標には、本剤との因果関係が

否定できない有害事象を発現した患者では有害事象発現までの期間、有害事象を発現しなかった患者では治療終了までの期間における血漿中未変化体の AUC、C_{max} 及び C_{min} の平均値を NOVA PPK モデルにより推定して用いた。有害事象として、プラセボ群と比較して本剤群で発現頻度の高かった非血液学的有害事象も考慮し、全 Grade の血小板減少、貧血、好中球減少、悪心、不眠及び不安並びに Grade 3 以上の血小板減少、貧血、好中球減少及び悪心を選択した。これらの有害事象が生じる可能性について単変量ロジスティック回帰により検討した結果、全 Grade の不安を除き、検討した全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象が生じる可能性と血漿中未変化体の AUC、C_{max} 及び C_{min} との間には統計学的に有意な強い正の相関がみられた（Grade 3 以上の悪心：$p \leq 0.0040$、その他の有害事象：$p < 0.0001$）。また、AIC を用いた評価では、検討した本剤の曝露量の指標のうち、C_{max} が最も良好な指標であった。

2）Grade 3 以上の血小板減少に関する曝露－反応解析

① Grade 3 以上の血小板減少モデルの構築

NOVA 試験で得られた 540 例のデータを用いて、本剤の重要な有害事象である Grade 3 以上の血小板減少と本剤の曝露量との相関について検討した。本剤の曝露量の指標として、NOVA PPK モデルを用いて推定した有害事象の発生又は治療の終了までの血漿中未変化体の C_{max} の平均値を用い、血漿中未変化体の C_{max} を組み込んだ単変量ロジスティック回帰モデルを基本モデルとして選択した。Grade 3 以上の血小板減少に影響を及ぼす因子を明らかにする目的で共変量を組み込んだ共変量モデルを構築した。検討した共変量候補は以下のとおりであった。

age, baseline body weight, baseline platelet count, baseline neutrophil count, baseline hemoglobin count, prior thrombocytopenia, prior myelosuppression, cumulative duration of prior platinum therapies, number of prior platinum therapies, time from last platinum therapy, and gBRCA mutation status

共変量探索の結果、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。Grade 3 以上の血小板減少の最終モデルを表 2.7.2.3-5 に示した。血漿中未変化体の C_{max} の係数は正数であり、オッズ比は 1 超であったことから、血漿中未変化体の C_{max} の上昇により、Grade 3 以上の血小板減少の可能性は上昇することが示唆された。一方、ベースライン時の体重及びベースライン時の血小板数の係数は負数であり、オッズ比は 1 未満であったことから、ベースライン時の体重及びベースライン時の血小板数の低下により、Grade 3 以上の血小板減少の可能性は上昇することが示唆された。

表 2.7.2.3-5　構築された Grade 3 以上の血小板減少の最終モデル

$$log\left(\frac{p_{thrG3}}{1-p_{thrG3}}\right) = -0.557 + 0.00429 \times C_{max} - 0.0307 \times WT - 0.00606 \times PLT$$

Parameters	Units	Estimate (RSE%)	p-value	Odds Ratio (95% CI)
Intercept		-0.557 (140.6)	0.4770	
C_{max}	1/(ng/mL)	0.00429 (10.1)	<0.0001	1.004 (1.003, 1.005)
Baseline body weight	1/kg	-0.0307 (30.3)	0.0010	0.97 (0.951, 0.987)
Baseline platelet count	$1/(10^9/L)$	-0.00606 (29.7)	0.0008	0.994 (0.990, 0.997)

Source: NOVA PPK report, Table 11.
Odds ratios represent the fold-change in odds for one unit change in the independent variable.
CI = confidence interval; C_{max} = model-predicted average C_{max} up to the time of event or end of treatment;
Gr3+ = Grade 3 or higher; RSE = relative standard error.

② NOVA PPK モデル及び Grade 3 以上の血小板減少モデルを用いたシミュレーション

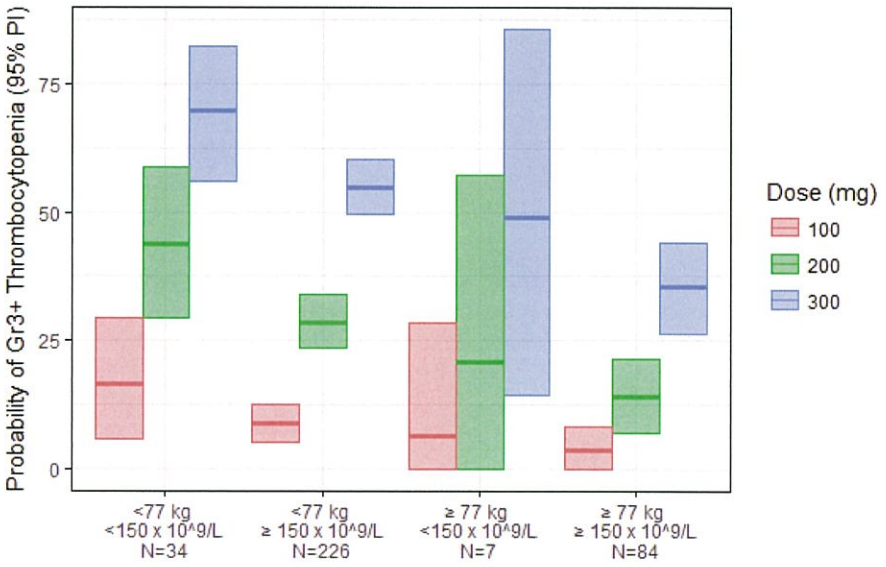
Grade 3 以上の血小板減少モデルを構築した結果、Grade 3 以上の血小板減少の可能性に影響を及ぼす要因として、血漿中未変化体の C_{max}、ベースライン時の体重及びベースライン時の血小板数が示された（2.7.2.3.4.1（1）2）①）。そこで、NOVA PPK モデル及び Grade 3 以上血小板減少モデル並びに NOVA 試験の患者データを用いて、本剤を 1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ及び Grade 3 以上の血小板減少の可能性に対する投与量、体重及び血小板数の影響についてシミュレーションした。体重及び血小板減少の閾値としてそれぞれ 77 kg 及び 150×10^9/L を用いて、閾値未満及び閾値以上の患者に本剤 100 mg、200 mg 又は 300 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 C_{max} 及び血小板減少の可能性をシミュレーションした。なお、本閾値については NOVA 試験成績を用いた classification tree 解析の結果（モジュール 2.7.4.2.1.7）を基に選択した。また、本シミュレーションでは、試験途中での用量調整は実施しないこととし、Grade 3 以上の血小板減少の可能性に関するシミュレーションは 1000 回実施した。

NOVA 試験における患者データ並びに NOVA PPK モデル及び Grade 3 以上の血小板減少モデルを用いて、本剤 100 mg、200 mg 又は 300 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定常状態時の C_{max} 及び Grade 3 以上の血小板減少の可能性をシミュレーションした結果を表 2.7.2.3-6 及び図 2.7.2.3-10 に示した。なお、NOVA 試験では、体重 77 kg 以上及び血小板数 150×10^9/L 未満のグループは 7 例のみであったことから予測区間が大きかった。

表 2.7.2.3-6　本剤を 1 日 1 回反復投与したときの体重及び血小板数ごとの血漿中未変化体の C_{max} 及び Grade 3 以上の血小板減少の可能性のシミュレーション

Dose (mg)	WT (kg)	PLT (10^9/L)	N	Mean (SD) WT (kg)	Mean (SD) PLT (10^9/L)	Mean (SD) C_{maxSS} (ng/mL)	Probability of Gr3+ Thrombocytopenia (95% PI)
300	<77	<150	34	61 (9)	125 (16)	1027 (324)	69.8% (55.9%, 82.4%)
	<77	≥150	226	62 (8)	252 (80)	1017 (340)	54.7% (49.6%, 60.2%)
	≥77	<150	7	93 (10)	132 (15)	969 (148)	48.9% (14.3%, 85.7%)
	≥77	≥150	84	92 (13)	241 (72)	948 (263)	35.6% (26.2%, 44.0%)
200	<77	<150	34	61 (9)	125 (16)	684 (216)	43.8% (29.4%, 58.8%)
	<77	≥150	226	62 (8)	252 (80)	678 (227)	28.5% (23.5%, 34.1%)
	≥77	<150	7	93 (10)	132 (15)	646 (99)	20.8% (0%, 57.1%)
	≥77	≥150	84	92 (13)	241 (72)	632 (175)	14.2% (7.1%, 21.4%)
100	<77	<150	34	61 (9)	125 (16)	342 (108)	16.5% (5.9%, 29.4%)
	<77	≥150	226	62 (8)	252 (80)	339 (113)	8.9% (5.3%, 12.4%)
	≥77	<150	7	93 (10)	132 (15)	323 (49)	6.3% (0%, 28.6%)
	≥77	≥150	84	92 (13)	241 (72)	316 (88)	3.8% (0%, 8.3%)

Source: NOVA PPK report, Table 16.
Predictions assume no dose modifications.
Abbreviations: C_{maxSS} = steady-state maximum concentration; Gr3+ = Grade 3 or higher; N = number of patients; PI = prediction interval; PLT = platelet count; SD = standard deviation; WT = weight.



Source: NOVA PPK report, Figure 13.
Predictions assume no dose modifications.
Gr3+ = Grade 3 or higher; N = number of patients; PI = prediction interval.

図 2.7.2.3-10　本剤を 1 日 1 回反復投与したときの体重及び血小板数ごとの Grade 3 以上の血小板減少の可能性のシミュレーション

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定常状態時の C_{max} は、同一用量ではグループ間で大きな差はみられなかった。一方、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 未満のグループで顕著に高値を示した。体重 77 kg 未満及び血小板数 150×10^9/L

以上のグループと比較しても、体重 77 kg 未満及び血小板数 150×10^9/L 未満のグループの方が Grade 3 以上の血小板減少の可能性は高値を示した。いずれのグループも用量の減量により Grade 3 以上の血小板減少の可能性は低下した。なお、安全性成績を用いた初回用量の検討についてはモジュール 2.7.4.2.1.7 に記載した。

(2) QUADRA 試験における曝露量と安全性との相関

女性の進行・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に本剤を 1 日 1 回反復経口投与した第 2 相試験（QUADRA 試験）で得られた 455 例のデータを用いて本剤の曝露量と安全性との相関を検討した。本剤の曝露量の指標には、本剤との因果関係が否定できない有害事象を発現した患者では有害事象発現までの期間、有害事象を発現しなかった患者では治療終了までの期間における血漿中未変化体の AUC、C_{max} 及び C_{min} の平均値を QUADRA PPK モデルにより推定して用いた。血小板減少、貧血、好中球減少、悪心及び疲労に関する全 Grade 又は Grade 3 以上の有害事象が生じる可能性について単変量ロジスティック回帰により検討した。

全 Grade 及び Grade 3 以上の貧血及び血小板減少、全 Grade の悪心及び疲労が生じる可能性と血漿中未変化体の AUC、C_{max} 及び C_{min} との間には統計学的に有意な強い正の相関がみられた（$p\leq0.00558$）。一方、全 Grade 及び Grade 3 以上の好中球減少、Grade 3 以上の悪心並びに Grade 3 以上の疲労については、本剤の曝露量との間には弱い相関あるいは相関はみられなかった。

女性の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 3 相試験（NOVA 試験）においても、本剤の曝露量と全 Grade 及び Grade 3 以上の貧血、血小板減少、好中球減少及び悪心との間に統計学的に強い相関が見られているものの（2.7.2.3.4.1（1）1））、血液学的な有害事象との相関の傾きは QUADRA 試験の方が緩やかな相関であった。QUADRA 試験と NOVA 試験の差は臨床試験における対象患者の差異による可能性が考えられた。

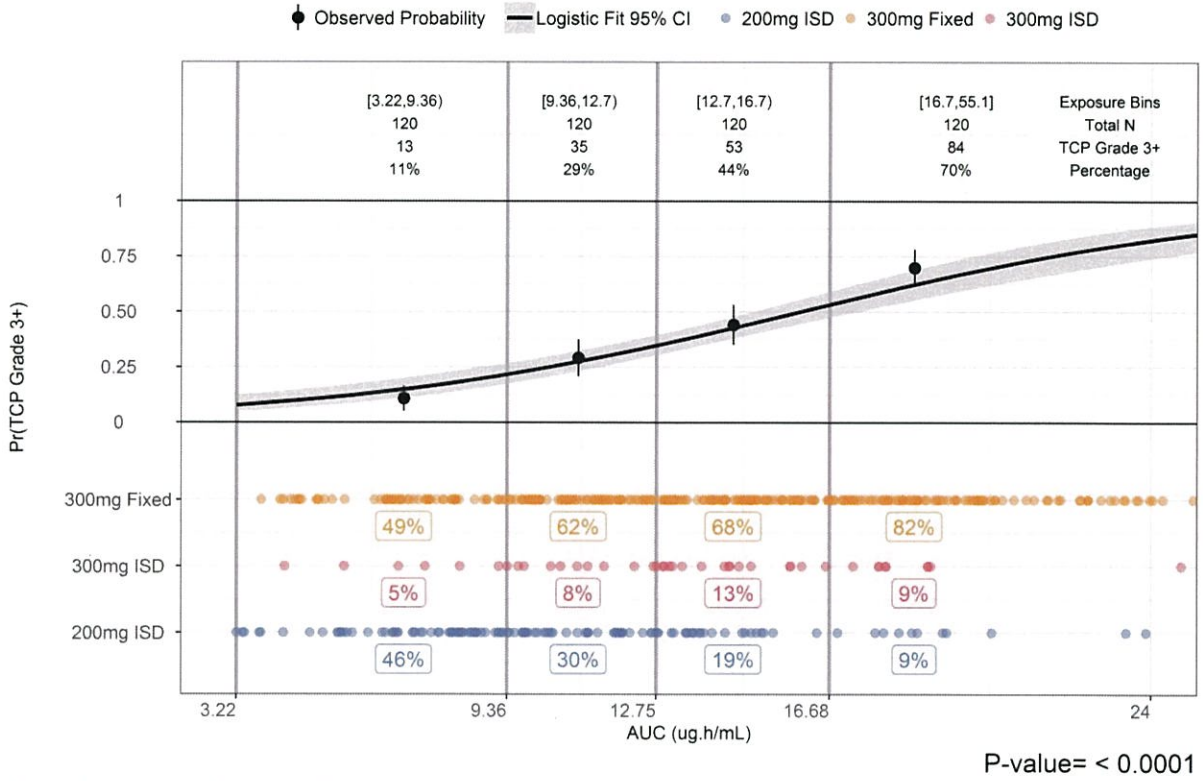
(3) PRIMA 試験における曝露量と安全性との相関

女性の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（PRIMA 試験）で得られた 480 例のデータを用いて本剤の曝露量と安全性との相関を検討した。本剤の曝露量の指標には、本剤との因果関係が否定できない有害事象を発現した患者では有害事象発現までの期間、有害事象を発現しなかった患者では治療終了までの期間における血漿中未変化体の AUC に加えて、探索的な解析として、吸収過程及び分布容積のパラメータに shrinkage がみられていたものの、C_{max} 及び C_{min} の平均値についても PRIMA PPK モデルにより推定して用いた。血小板減少、貧血、好中球減少、高血圧及び疲労に関する全 Grade 又は Grade 3 以上の有害事象が生じる可能性について単変量ロジスティック回帰により検討した。

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並びに Grade 3 未満の高血圧が生じる可能性と血漿中未変化体の AUC、C_{max} 及び C_{min} との間には統計学的に有意な強い正の相関がみられた（$p\leq0.0128$）。一方、Grade 3 以上の高血圧については、本剤の曝露量との間には弱い相関あるいは相関はみられなかった（C_{max}：$p=0.0394$、AUC 及び C_{min}：$p\geq0.0940$）。

Grade 3 以上の血小板減少が生じる可能性と血漿中未変化体の AUC との相関を図 2.7.2.3-11 に示した。Grade 3 以上の血小板減少が生じる可能性と血漿中未変化体の AUC との間には統計学的に有意な強い正の相関がみられ（p≤0.0001）、低曝露量群と比較して、高曝露量群に Grade 3 以上の血小板減少が生じる可能性が高いことが示された。

全 Grade 及び Grade 3 以上の血小板減少が生じる可能性は 200 mg 個別化開始用量（ISD）群が最も低かった（表 2.7.2.3-7）。同様に、全 Grade 及び Grade 3 以上の貧血が生じる可能性は 200 mg ISD 群が最も低く、全 Grade 及び Grade 3 以上の好中球減少症が生じる可能性は 200 mg 及び 300 mg ISD 群で低かった。



Source: PRIMA Pop PK Report, Figure 10.

The p-value of the logistic regression slope is presented at the bottom of the figure. Niraparib exposure was divided into 4 equally sized rank-ordered groups. Black points and error bars represent the observed proportions and 95% CIs for each exposure group (plotted at the mean exposure within each exposure group), respectively. The black curve represents the prediction of the logistic regression model, and the gray shaded region represents the 95% CI of the prediction. The orange, red, and blue points represent individual exposures in each dosing group. Percentages in the box represent the fraction of patients in the exposure group arising from each dose group.

AUC = model-predicted average area under the concentration-time curve up to the time of event or end of treatment; CI = confidence interval; Gr3+ = grade 3 or higher; N = number of patients in each AUC group; Pr = probability; TCP = thrombocytopenia.

図 2.7.2.3-11　Grade 3 以上の血小板減少と AUC のロジスティック回帰プロット

表 2.7.2.3-7　投与群別、Grade 3 以上の血小板減少発生率と本剤曝露量の要約統計量

Parameter	FSD 300 mg (n = 312)	ISD 300 mg (n = 43)	ISD 200 mg (n = 125)
TCP G3+			
Yes	150 (48.1%)	14 (32.6%)	21 (16.8%)
No	162 (51.9%)	29 (67.4%)	104 (83.2%)
Cmin (ng/mL)			
Mean (SD)	463 (215)	463 (174)	346 (144)
Median [Min, Max]	444 [119, 2020]	451 [156, 995]	324 [94.1, 850]
Cmax (ng/mL)			
Mean (SD)	834 (323)	800 (276)	613 (227)
Median [Min, Max]	816 [242, 2930]	774 [285, 1580]	582 [205, 1290]
AUC (μg·h/mL)			
Mean (SD)	14.3 (5.98)	14.0 (5.06)	10.6 (4.11)
Median [Min, Max]	14.0 [3.79, 55.1]	13.3 [4.32, 29.2]	9.80 [3.22, 23.9]

Source: PRIMA Pop PK Report, Table 10.

AUC = area under the concentration-time curve; C_{max} = maximum concentration; C_{min} = minimum concentration; FSD = fixed starting dose; Gr3+ = grade 3 or higher; ISD = individualized starting dose; Max = maximum; Min = minimum; n = number of patients; SD = standard deviation; TCP = thrombocytopenia.

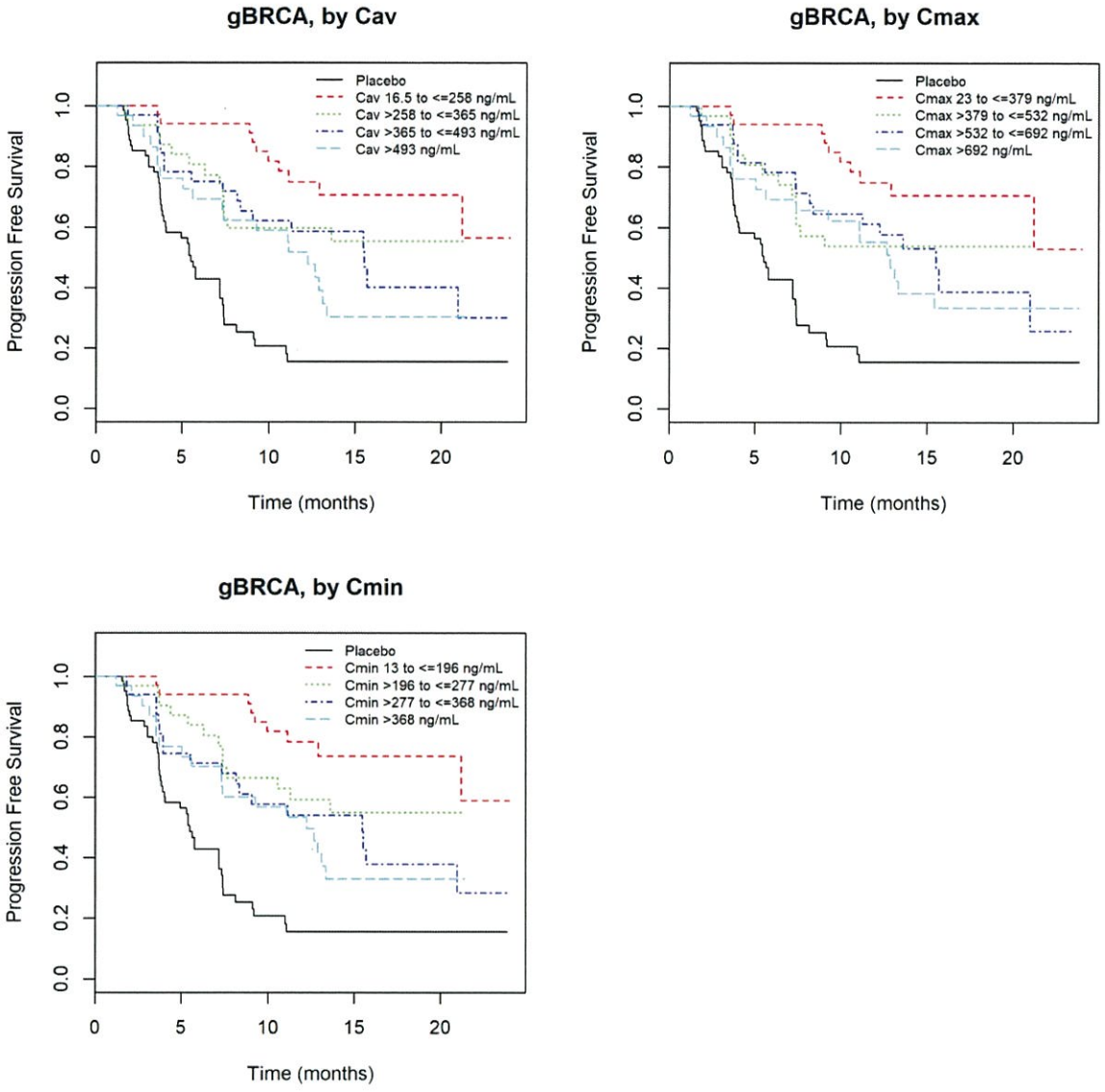
2.7.2.3.4.2 曝露量と有効性との相関

(1) NOVA 試験における曝露量と有効性との相関

女性の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 3 相試験（NOVA 試験）における本剤投与群 356 例のデータを用いて本剤の曝露量と無増悪生存期間（PFS）との相関について曝露－反応解析を実施した。356 例中 gBRCA 変異を有する患者及び gBRCA 変異のない患者はそれぞれ 135 例及び 221 例であり、gBRCA 変異のない患者のうち、HRD 陽性の患者は 101 例であった。本剤の曝露量には NOVA PPK モデルを用いて推定したイベント発生又は打ち切り時点までの血漿中未変化体の C_{max}、C_{min} 及び平均血漿中未変化体濃度（C_{av}）を用いた。gBRCA 変異を有する患者、gBRCA 変異のない患者及び gBRCA 変異のない HRD 陽性の患者のそれぞれについて、本剤の曝露量の四分位点（Q1～Q4）でサブグループ化した PFS の Kaplan-Meier プロットをプラセボ投与した患者の PFS とともに図 2.7.2.3-12、図 2.7.2.3-13 及び図 2.7.2.3-14 に示した。また、Cox 回帰により算出したハザード比を表 2.7.2.3-8 に示した。なお、ハザード比は、本剤の曝露量の四分位点でサブグループ化したときの曝露量が最も低値であった群（Q1 サブグループ）に対する比として算出した。

gBRCA 変異を有する患者、gBRCA 変異のない患者及び gBRCA 変異のない HRD 陽性の患者のいずれも PFS の生存曲線は、本剤群とプラセボ群との間で明らかな差がみられたことから、プラセボを経口投与した患者と比較して、本剤を経口投与した患者において PFS の改善が示された。一方、本剤を経口投与した患者について本剤の曝露量の四分位点でサブグループ化したときの PFS をサブグループ間で比較した結果、gBRCA 変異のない患者及び gBRCA 変異のない HRD 陽性の患者では、PFS の生存曲線はサブグループ間で重なっており、Q1 サブグループに対する他のサブグループのハザード比は 1 に近い値であった。また、gBRCA 変異を有する患者では、Q1 サブグループに対する他のサブグループのハザード比は 1 よりも大きかった。これは、本剤の曝露量が高値であった患者には有害事象の発現等により早期に中止した患者が含まれていたため及び本剤の曝露量が低値であった患者には有害事象の発現に

よる減量の結果、本剤の曝露量が低下した患者が含まれていたために、結果的にハザード比が 1 より大きくなった可能性が考えられた。

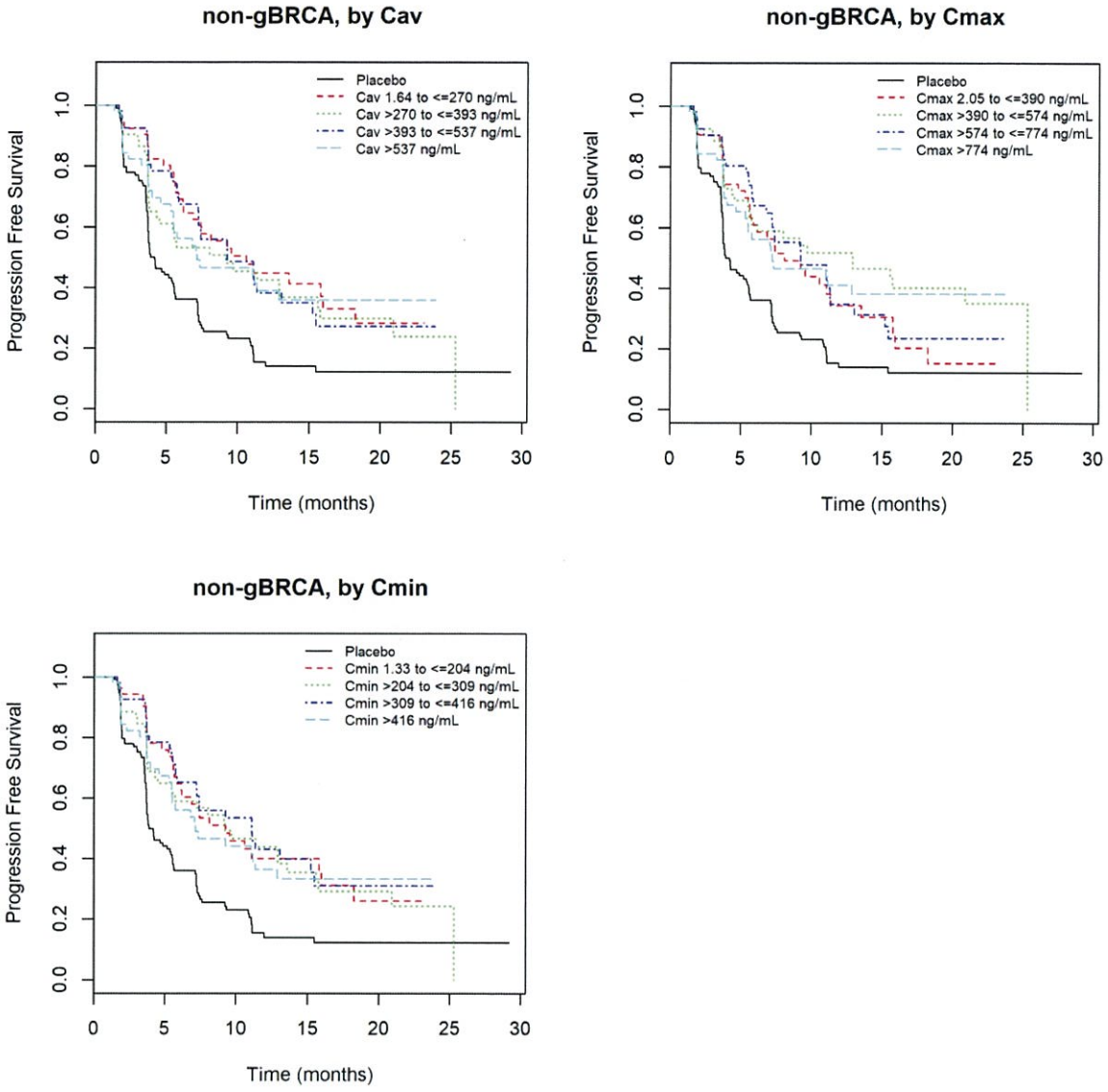


Source: NOVA PPK report, Figure 9.

All exposures are model-predicted average exposures up to the time of disease progression/death or censoring.

Abbreviations: C_{av} = average concentration; C_{max} = maximum concentration; C_{min} = minimum concentration; gBRCA = germline breast cancer gene.

図 2.7.2.3-12　gBRCA 変異を有する患者に本剤を 1 日 1 回反復経口投与したときの曝露量でサブグループ化した PFS の Kaplan-Meier プロット

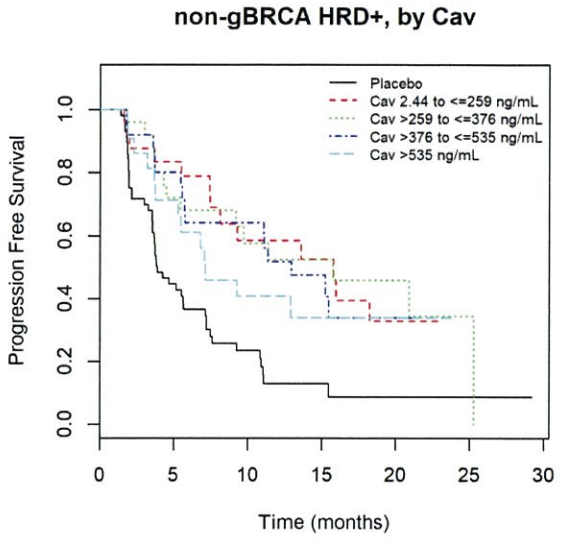


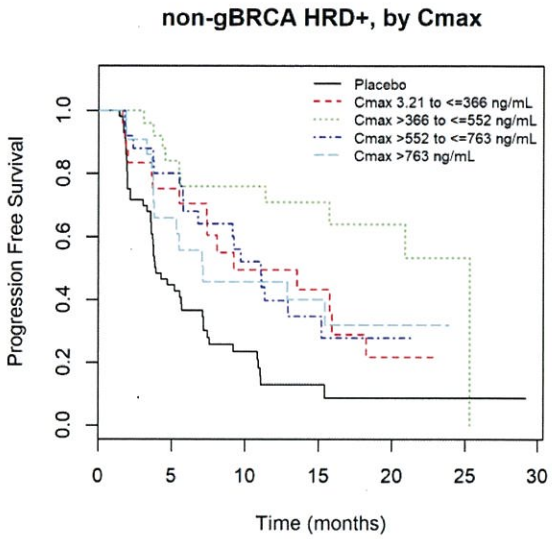
Source: NOVA PPK report, Figure 10.

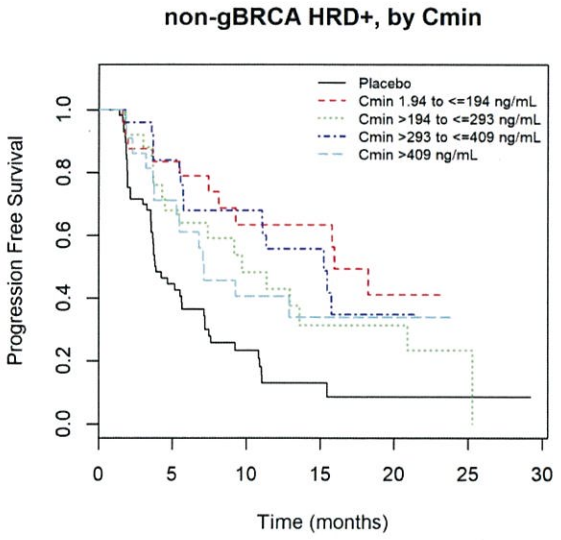
All exposures are model-predicted average exposures up to the time of disease progression/death or censoring.

Abbreviations: C_{av} = average concentration; C_{max} = maximum concentration; C_{min} = minimum concentration; gBRCA = germline breast cancer gene.

図 2.7.2.3-13　gBRCA 変異のない患者に本剤を 1 日 1 回反復経口投与したときの曝露量でサブグループ化した PFS の Kaplan-Meier プロット







Source: NOVA PPK report, Figure 11.

All exposures are model-predicted average exposures up to the time of disease progression/death or censoring.

Abbreviations: C_{av} = average concentration; C_{max} = maximum concentration; C_{min} = minimum concentration; gBRCA = germline breast cancer gene.

図 2.7.2.3-14　gBRCA 変異のない HRD 陽性の患者に本剤を 1 日 1 回反復経口投与したときの曝露量でサブグループ化した PFS の Kaplan-Meier プロット

表 2.7.2.3-8　本剤を 1 日 1 回反復経口投与したときの曝露量でサブグループ化した PFS のハザード比

Cohort	Exposure	Hazard Ratio Relative to Q1 (95% CI), p-value		
		Q2	Q3	Q4
gBRCA	C_{av}	1.56 (0.674, 3.61) p=0.2990	2.24 (0.991, 5.05) p=0.0525	2.87 (1.28, 6.44) p=0.01050
	C_{max}	1.78 (0.783, 4.04) p=0.1690	2.13 (0.953, 4.76) p=0.0652	2.63 (1.17, 5.89) p=0.0189
	C_{min}	1.55 (0.654, 3.67) p=0.3200	2.60 (1.13, 5.98) p=0.0244	3.26 (1.42, 7.48) p=0.0054
Non-gBRCA	C_{av}	1.16 (0.685, 1.96) p=0.5810	1.08 (0.641, 1.82) p=0.7720	1.06 (0.617, 1.82) p=0.8310
	C_{max}	0.694 (0.401, 1.2) p=0.1910	0.842 (0.509, 1.39) p=0.5050	0.843 (0.494, 1.44) p=0.5290
	C_{min}	1.02 (0.604, 1.72) p=0.9440	0.928 (0.547, 1.57) p=0.7810	1.02 (0.604, 1.73) p=0.9310
Non-gBRCA, HRDpos	C_{av}	0.833 (0.358, 1.94) p=0.6730	1.25 (0.573, 2.74) p=0.5730	1.17 (0.465, 2.93) p=0.7420
	C_{max}	0.339 (0.136, 0.846) p=0.0205	0.835 (0.385, 1.81) p=0.6480	1.12 (0.495, 2.54) p=0.7840
	C_{min}	1.61 (0.71, 3.65) p=0.2550	1.26 (0.538, 2.93) p=0.5990	1.40 (0.556, 3.52) p=0.4760

Source: NOVA PPK report, Table 14.

All exposures are model-predicted average exposures up to the time of disease progression/death or censoring.

Abbreviations: C_{av} = average concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum concentration; C_{min} = minimum concentration; gBRCA = germline breast cancer gene; HRDpos = homologous recombination deficient-positive; p = p-value of hazard ratio; PFS = progression-free survival; Qn = nth quartile (where n = 1, 2, 3, or 4).

(2) QUADRA 試験における曝露量及びその他の要因と有効性との相関

女性の進行・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に本剤を 1 日 1 回反復経口投与した第 2 相試験（QUADRA 試験）における主要評価項目である客観的奏効率（ORR）並びに副次評価項目である奏効期間（DOR）及び PFS について曝露－反応解析を実施した。本解析は、QUADRA 試験の全患者（ORR 及び DOR：450 例、PFS：448 例）並びに、PARP 阻害剤を除く 3 剤以上の化学療法で治療経験があり、プラチナ製剤感受性／抵抗性の gBRCA 変異を有する（プラチナ製剤感受性及び抵抗性）又は HRD 陽性でプラチナ製剤感受性の患者として定義されたバイオマーカーで規定された患者（いずれも 94 例）を対象に実施した。

1) ORR

客観的奏効の可能性と本剤の曝露量を含む選択された共変量候補との相関について多変量ロジスティック回帰により検討した。本剤の曝露量の指標には、客観的奏効を示すまでの期間（奏効患者）又は治療終了までの期間（非奏効患者）の血漿中未変化体の AUC の平均値を QUADRA PPK モデルにより推定して用いた。全患者及びバイオマーカーで規定された患者のいずれも本剤の曝露量と客観的奏効との間には相関がみられなかった。なお、本解析のデータセットでは、バイオマーカーで規定された患者の ORR は 26.7%（94 例中 25 例）であり、全患者の ORR〔8.4%（450 例中 38 例）〕と比較して高値を示した。客観的奏効の可能性に対して統計学的に有意な共変量は以下のとおりであった。

全被験者

・客観的奏効の上昇：gBRCA 変異陽性［オッズ比（95% CI）：3.94（1.69, 9.67）、p=0.0019］、HRD 陽性［オッズ比（95% CI）：3.44（1.18, 11.39）、p=0.0290］、最後のプラチナ製剤の使用から再発までのプラチナ製剤無治療期間［オッズ比（95% CI）：1.05（1.01, 1.08）、p=0.0084］

・客観的奏効の低下：PARP 阻害剤による治療経験［オッズ比（95% CI）：0.09（0.01, 0.49）、p=0.0248］

バイオマーカーで定義された患者

・客観的奏効の上昇：ベースライン時の年齢［オッズ比（95% CI）：1.06（1.01, 1.13）、p=0.0399］、ベースライン時の体重［オッズ比（95% CI）：1.03（1.00, 1.07）、p=0.0486］

2）PFS

PFS と本剤の曝露量を含む選択された共変量候補との相関について Cox 比例ハザードモデルにより検討した。本剤の曝露量の指標には、疾患の進行または死亡までの期間又は打ち切りまでの期間の血漿中未変化体の C_{av} を QUADRA PPK モデルにより推定して用いた。連続変数は四分位点を用いてカテゴリカル変数（Q1～Q4）とし、Q1 に対するハザード比を算出した。全患者では、本剤の曝露量と PFS との間に相関がみられなかったものの、本剤の曝露量が最も高値であった患者（Q4）のハザード比は 1 超〔ハザード比（95% CI）=2.09（1.51, 2.88）〕であり、統計学的に有意（p<0.001）であった。PFS に対して統計学的に有意なその他の共変量は以下のとおりであった。

・PFS の改善：gBRCA 変異〔ハザード比（95% CI）：0.53（0.39, 0.73）、p<0.001〕、最後のプラチナ製剤の使用から再発までのプラチナ製剤無治療期間〔Q4 のハザード比（95% CI）：0.65（0.47, 0.89）、p=0.007〕

・PFS の悪化：PARP 阻害剤による治療経験〔ハザード比：2.06（1.39, 3.06）、p<0.001〕

バイオマーカーで規定された患者では、本剤の曝露量が最も高値であった患者（Q4）〔ハザード比（95% CI）=3.12（1.47, 6.60）〕、並びに非白人又は人種不明の患者〔ハザード比（95% CI）=2.56（1.30, 5.00）〕が統計学的に有意な共変量であり、いずれも PFS が悪化した。客観的奏効とは異なり、年齢及び体重は統計学的に有意な共変量ではなかった。

3）DOR

奏効患者及び非奏効患者に対して期待奏効期間（eDOR：奏効患者における DOR の平均値と ORR の積）を算出して本剤の曝露量と eDOR との相関を検討した。本剤の曝露量の指標には、疾患の進行または死亡までの期間又は打ち切りまでの期間の血漿中未変化体の C_{av} を QUADRA PPK モデルにより推定して用いた。全患者及びバイオマーカーで規定された患者において、本剤の曝露量の増加に伴い eDOR は低下した。本剤の曝露量が最も低値であった患者に対する他の患者の eDOR の比は 1 未満であり、統計学的に有意であった（p≤0.0293）。

本剤の曝露量が高値の患者の方がPFS及びeDORは低値を示したが、これは、曝露量が高値であった患者には有害事象の発現等により早期に中止した患者が含まれていたため及び曝露量が低値であった患者には有害事象の発現による減量の結果、曝露量が低下した患者が含まれていたために生じた可能性が考えられた。

(3) PRIMA試験における曝露量と有効性との相関

女性の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（PRIMA試験）における全評価可能症例480例のデータセット、並びに、全評価可能症例の51%にあたるHRD陽性の患者243例のデータセット（HRD陽性患者サブセット）を用いて本剤の曝露量と無増悪生存期間（PFS）との相関について曝露－反応解析を実施した。

PRIMA PPKモデルにより推定した本剤の曝露量（C_{ave}、C_{max}及びC_{min}）の要約統計量を表2.7.2.3-9に示した。さらに、C_{ave}について、四分位点でサブグループ化（Q1～Q4）したときの要約統計量並びに各用量群での被験者数及び割合を表2.7.2.3-10に示した。200 mg ISD群は開始用量が低かったにも関わらず、C_{ave}はQ1～Q3の各サブグループには33～34例、Q4には25例含まれていた。300 mg 固定開始用量（FSD）群の被験者は、C_{ave}の各サブグループにほぼ均等（73～83例）に含まれていた。

表2.7.2.3-9 PFS解析に用いた本剤の曝露量（C_{ave}、C_{max}及びC_{min}）の要約統計量

	300 mg FSD (n=312)	200 mg ISD (n=125)	300 mg ISD (n=43)
C_{min} (ng/mL)			
Mean (SD)	340 (179)	317 (140)	386 (126)
Median [Min, Max]	298 [64.8, 1590]	292 [94.1, 850]	386 [168, 599]
C_{max} (ng/mL)			
Mean (SD)	612 (277)	560 (221)	664 (200)
Median [Min, Max]	548 [186, 2180]	538 [205, 1220]	699 [368, 1030]
C_{ave} (ng/mL)			
Mean (SD)	437 (213)	403 (167)	488 (153)
Median [Min, Max]	389 [130, 1790]	368 [134, 976]	497 [237, 749]

Source: PRIMA Pop PK Report, Table 12.

C_{ave} = average concentration; C_{max} = maximum concentration; C_{min} = minimum concentration; FSD = fixed starting dose; ISD = individualized starting dose; Max = maximum; Min = minimum; n = number of patients in category; PFS = progression-free survival; SD = standard deviation.

表 2.7.2.3-10　投与群別、サブグループ別、C_{ave} の要約統計量

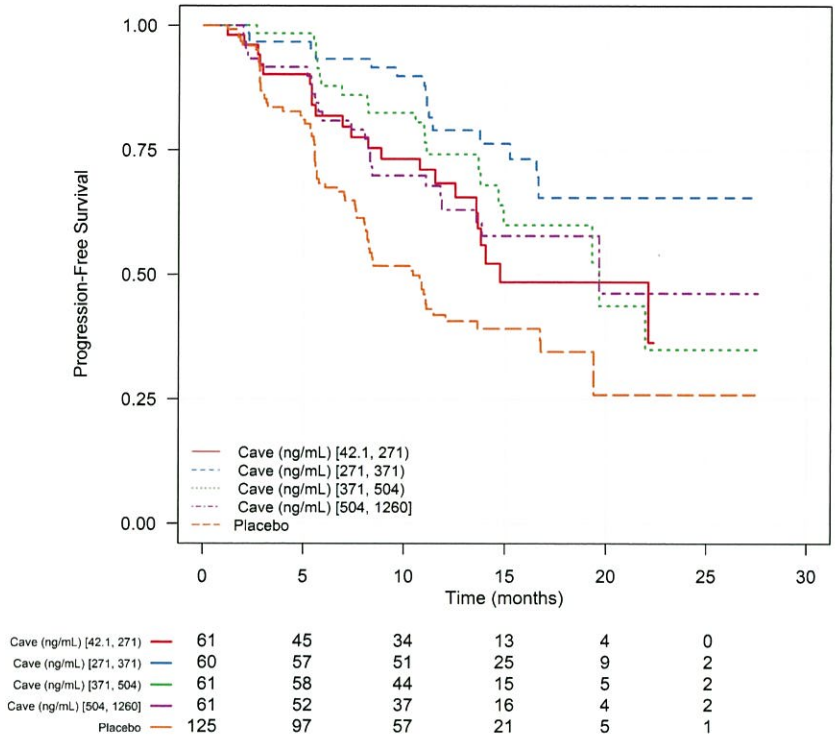
	C_{ave} Q1 (ng/mL) [130, 286) (n=120)	C_{ave} Q2 (ng/mL) [286, 394) (n=120)	C_{ave} Q3 (ng/mL) [394, 538) (n=120)	C_{ave} Q4 (ng/mL) [538, 1790] (n=120)
C_{ave} (ng/mL)				
Mean (SD)	232 (43.0)	334 (30.7)	462 (43.5)	703 (167)
Median [Min, Max]	241 [130, 285]	332 [286, 393]	457 [394, 538]	668 [539, 1790]
n (%) of patients from each dose group				
300 mg FSD	83 (69.2%)	77 (64.2%)	73 (60.8%)	79 (65.8%)
200 mg ISD	33 (27.5%)	33 (27.5%)	34 (28.3%)	25 (20.8%)
300 mg ISD	4 (3.3%)	10 (8.3%)	13 (10.8%)	16 (13.3%)

Source: PRIMA Pop PK Report, Table 13.

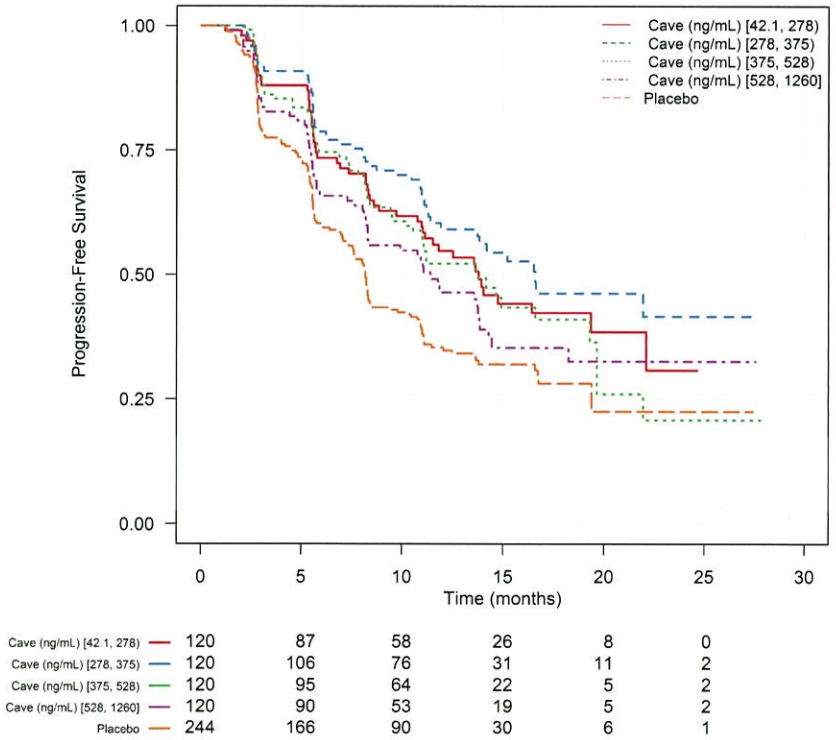
C_{ave} = average concentration; FSD = fixed starting dose; ISD = individualized starting dose; Max = maximum; Min = minimum; n = number of patients in category; Q1 = values ≤first quartile; Q2 = values >first quartile to ≤median; Q3 = values >median to ≤third quartile; Q4 = values >third quartile; SD = standard deviation.

本剤の曝露量の四分位点でサブグループ化（Q1～Q4）した Kaplan-Meier プロットを用いて本剤の曝露量と PFS との相関を検討した。さらに、ネオアジュバント化学療法（NACT）の施行有無並びにプラチナ製剤治療後の最良総合効果（CR 又は PR）で層別化し、本剤の曝露量と PFS との相関を検討するために層別 Cox 比例ハザードモデルを用いた。

全評価可能症例又は HRD 陽性患者サブセットについて、本剤の曝露量の四分位点でサブグループ化（Q1～Q4）した PFS の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.2.3-15 に示した。プラセボ群を除くと、全体的に、本剤を投与した全評価可能症例及び HRD 陽性患者サブセット間で PFS の生存曲線は大きく重なっており、PRIMA 試験において、本剤の曝露量は PFS に影響しないことが確認された。



Cave (ng/mL) [42.1, 271)	61	45	34	13	4	0
Cave (ng/mL) [271, 371)	60	57	51	25	9	2
Cave (ng/mL) [371, 504)	61	58	44	15	5	2
Cave (ng/mL) [504, 1260]	61	52	37	16	4	2
Placebo	125	97	57	21	5	1



Cave (ng/mL) [42.1, 278)	120	87	58	26	8	0
Cave (ng/mL) [278, 375)	120	106	76	31	11	2
Cave (ng/mL) [375, 528)	120	95	64	22	5	2
Cave (ng/mL) [528, 1260]	120	90	53	19	5	2
Placebo	244	166	90	30	6	1

Source: PRIMA Pop PK Report, Figure 12.

Note: The numbers below the figures represent the number of patients at each time point for each group.

Cave = average concentration; HRD = homologous recombination deficient.

図 2.7.2.3-15　C_{ave} の四分位点でサブグループ化した PFS の Kaplan-Meier プロット（上図：HRD 陽性患者サブセット、下図：全評価可能症例）

1）HRD 陽性患者サブセット

HRD 陽性患者サブセットの生存曲線において、本剤投与群では、曝露量と PFS との曝露—反応関係に特定の傾向はみられなかった。HRD 陽性患者サブセットを対象とした PFS に対する層別 Cox 回帰により算出したハザード比（HR）［C_{ave} Q1〔(42.1, 271) ng/mL〕に対する 95%信頼区間[CI]］は以下のとおりであった：

・Q2, (271, 371) ng/mL: 0.46 (0.24 - 0.9), p = 0.023

・Q3, (371, 504) ng/mL: 0.73 (0.39 - 1.3), p = 0.309

・Q4, (504, 1260) ng/mL: 0.74 (0.4 - 1.4), p = 0.342

Q3 及び Q4 のハザード比は 1 を含んでいた。開始用量に基づいた C_{ave} を曝露—反応解析に用いても、PFS に対する結果は同様であった。

2）全評価可能症例

HRD 陽性患者サブセットの場合と同様に、全評価可能症例の生存曲線においても、本剤投与群では曝露量と PFS との曝露—反応関係に特定の傾向はみられなかった。全評価可能症例を対象とした PFS に対する層別 Cox 回帰により算出したハザード比（HR）［C_{ave} Q1〔(42.1, 278) ng/mL〕に対する 95%信頼区間[CI]］は以下のとおりであった：

・Q2, (278, 375) ng/mL: 0.80 (0.54 - 1.18), p = 0.254

・Q3, (375, 528) ng/mL: 1.13 (0.77 - 1.65), p = 0.530

・Q4, (528, 1260) ng/mL: 1.37 (0.94 - 2.00), p = 0.103

全てのカテゴリーのハザード比は 1 を含んでおり（p>0.05）、全てのサブグループにおいてハザードに明確な差がないことが示された。HRD 陽性患者サブセットの場合と同様に、開始用量に基づいた C_{ave} を曝露—反応解析に用いても、PFS に対する結果は同様であった。

2.7.2.3.5 臨床薬理試験の結論

本剤をがん患者に経口投与したとき、本剤は速やかに吸収され、投与後 2～4 時間（T_{max}）に最高血漿中濃度に到達した後、緩徐に消失した。本剤 30～400 mg を経口投与したときの曝露量（C_{max} 及び AUC）は概ね用量に比例して増加した。また、本剤 60～400 mg を経口投与したときの T_{max} 及び $t_{1/2}$ は用量によらずほぼ一定であった（本剤 30 mg 及び 40 mg では算出せず）。さらに、本剤を反復経口投与したときの蓄積率は $t_{1/2}$ からの予測値と同程度であった。これらのことから、本剤を経口投与したときの本剤の吸収過程及び消失過程には非線形性がみられず、本剤の薬物動態は線形性を示すと考えられた。本剤を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 75%未満であったことから、本剤の薬物動態の個体間変動は比較的大きいことが示された。本剤は P-gp の基質であったものの、Caco-2 細胞を用いた検討では、対照として用いた高透過性化合物よりも膜透過性が高値であったことから、本剤の細胞膜透過性は高いことが示された。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。

本剤を経口投与したときの分布容積は 1000 L 以上と高値を示したことから、本剤は体内に吸収された後、広範に分布することが示唆された。

本剤は体内に吸収された後、主としてカルボキシエステラーゼによるアミド結合の分解によりカルボン酸体に代謝された。カルボン酸体はさらにグルクロン酸抱合体に代謝された。

^{14}C 標識した本剤を経口投与したときの投与後 504 時間までの累積尿及び糞中放射能排泄率はそれぞれ投与量の 47.5%及び 38.8%であった。このことから、本剤を経口投与したとき、未変化体及び代謝物は尿及び糞中の両方に排泄されることが示された。投与後 144 時間までの尿中未変化体排泄率は 10.5%であった。

本剤を経口投与したときの本剤の薬物動態は日本人と外国人がん患者との間で大きな差はないことが明らかとなった。また、母集団薬物動態解析の結果、人種は統計学的に有意な共変量ではなかった。

母集団薬物動態解析の結果、体重、アルブミン、食事の摂取及び年齢が統計学的に有意な共変量として選択された。しかしながら、影響の程度は小さく、これらの因子が本剤の薬物動態に対して臨床的意味のある影響は小さいと考えられた。

本剤は肝及び腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験は実施していない。しかしながら、第 2 相試験及び第 3 相試験には軽度及び中等度の肝又は腎機能障害患者も組み入れられており、これらの患者データも含めた母集団薬物動態解析の結果、肝機能障害の指標（AST、ALT 及び総ビリルビン）及び腎機能障害の指標（クレアチニンクリアランス）は統計学的に有意な共変量ではなかった。これらのことから、軽度及び中等度の肝又は腎機能障害が本剤の薬物動態に臨床的意味のある影響を及ぼす可能性は小さいと考えられた。

本剤は主要な CYP 分子種並びに、P-gp 及び BCRP を除く薬物トランスポーターの基質ではなく、また阻害作用も示さなかった。本剤は P-gp の基質であったものの、高膜透過性化合物であることから、P-gp 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。したがって、これらの CYP 分子種及び薬物トランスポーターにおいて、本剤が薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

本剤は、CYP3A4 に対する誘導作用も示さなかった。一方、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。

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。

NOVA 試験では、全 Grade 及び Grade3 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 以上の貧血及び血小板減少、全 Grade の悪心及び疲労が、並びに 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 以上の血小板減少に対して、血漿中未変化体の C_{max}、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減量により Grade 3 以上の血小板減少の可能性は低下した。

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。プラセボを経口投与した患者と比較して本剤を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。

2.7.2.4 特別な試験

該当資料なし。

2.7.2.5 参考文献

[1] Morgan RE, Trauner M, van Staden CJ, Lee PH, Ramachandran B, Eschenberg M, et al. Interference with bile salt export pump function is a susceptibility factor for human liver injury in drug development. Toxicol Sci. 2010; 118: 485-500.

[2] 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.

[3] 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.

目次

略号一覧表 5
2.7.3 臨床的有効性 7
2.7.3.1 背景及び概観 7
2.7.3.1.1 各試験の試験デザインの概要 7
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 21
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 22
2.7.3.3.1 試験対象集団 22
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 36
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 72
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 79
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 82
2.7.3.6 参考文献 82
2.7.3.7 付録 83

表

表 2.7.3.1-1　有効性評価に用いた臨床試験の一覧 8
表 2.7.3.3-1　コホート別の被験者の内訳〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：all randomized patients〕 23
表 2.7.3.3-2　コホート別の人口統計学的特性及び基準値特性〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：ITT population〕 25
表 2.7.3.3-3　コホート別のベースライン時の疾患〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：ITT population〕 26
表 2.7.3.3-4　コホート別の卵巣癌に対する前治療〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：ITT population〕 26
表 2.7.3.3-5　人口統計学的特性及び基準値特性（Niraparib-2001 試験：安全性解析対象集団） 27
表 2.7.3.3-6　被験者の内訳〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験：All Enrolled Subjects〕 31
表 2.7.3.3-7　人口統計学的特性及び基準値特性〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験：ITT Population〕 33
表 2.7.3.3-8　ベースライン時の疾患特性〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験：ITT Population〕 34
表 2.7.3.3-9　卵巣癌に対する前治療〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験：ITT Population〕 35
表 2.7.3.3-10　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〕 37
表 2.7.3.3-11　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〕 51

表 2.7.3.3-12　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（IRC 評価）〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：ITT population〕 54
表 2.7.3.3-13　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副次評価項目（IRC 評価）〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：ITT population〕 56
表 2.7.3.3-14　g*BRCA* 変異陽性コホート及び g*BRCA* 変異陰性コホートの腫瘍 *BRCA* 変異を有する被験者の PFS（IRC 評価）〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：ITT population、N=250〕 58
表 2.7.3.3-15　PFS（BICR 評価）〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験：ITT Population〕 60
表 2.7.3.3-16　PFS の感度分析〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験：ITT Population〕 62
表 2.7.3.3-17　OS の中間解析〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験：ITT Population〕 64
表 2.7.3.3-18　TFST の要約〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験：ITT Population〕 66
表 2.7.3.3-19　PFS2 の要約〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験：ITT Population〕 67
表 2.7.3.3-20　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〕 79
表 2.7.3.4-1　投与開始用量別の PFS（BICR 評価）〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験：ITT Population〕 81

図

図 2.7.3.1-1　PR-30-5011-C（NOVA）試験の概略 10
図 2.7.3.1-2　PR-30-5017-C（PRIMA）試験の概略 18
図 2.7.3.3-1　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〕 38
図 2.7.3.3-2　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〕 38
図 2.7.3.3-3　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〕 39
図 2.7.3.3-4　g*BRCA* 変異陽性コホートにおける PFS 感度分析の forest plot〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：ITT population、N=203〕 40
図 2.7.3.3-5　g*BRCA* 変異陰性コホートの HRD 陽性グループにおける PFS 感度分析の forest plot〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：ITT population、N=162〕 41
図 2.7.3.3-6　g*BRCA* 変異陰性コホート全体における PFS の感度分析の forest plot〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：ITT population、N=350〕 42
図 2.7.3.3-7　Visit 別の FOSI 及び EQ-5D-5L の調整平均（±SE）〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：ITT population-g*BRCA* 変異陽性コホート〕 45
図 2.7.3.3-8　Visit 別の FOSI 及び EQ-5D-5L の調整平均（±SE）〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：ITT population-g*BRCA* 変異陰性コホート〕 46
図 2.7.3.3-9　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〕 48

図 2.7.3.3-10　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〕 48
図 2.7.3.3-11　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〕 49
図 2.7.3.3-12　治療期間中の月ごとにおける本剤の投与量レベル 50
図 2.7.3.3-13　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〕 52
図 2.7.3.3-14　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〕 53
図 2.7.3.3-15　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（IRC 評価）〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：ITT population、N=553〕 55
図 2.7.3.3-16　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 PFS2-PFS の Kaplan-Meier プロット〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：ITT population、N=553〕 57
図 2.7.3.3-17　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〕 58
図 2.7.3.3-18　g*BRCA* 変異陽性コホート及び g*BRCA* 変異陰性コホートの腫瘍 *BRCA* 変異を有する被験者の PFS の Kaplan-Meier 曲線（IRC 評価）〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：ITT population、N=250〕 59
図 2.7.3.3-19　HRDpos population における PFS の Kaplan-Meier 曲線（BICR 評価）〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験：ITT Population〕 61
図 2.7.3.3-20　Overall Population における PFS の Kaplan-Meier 曲線（BICR 評価）〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験：ITT Population〕 62
図 2.7.3.3-21　HRDpos Population における OS の Kaplan-Meier 曲線〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験：ITT Population〕 65
図 2.7.3.3-22　Overall Population における OS の Kaplan-Meier 曲線〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験：ITT Population〕 65
図 2.7.3.3-23　Overall population における Visit 別の FOSI 調整平均（±SE）〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験：ITT Population〕 68
図 2.7.3.3-24　Overall population における症状が悪化するまでの FOSI の Kaplan-Meier 曲線〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験：ITT Population〕 69
図 2.7.3.3-25　Overall population における Visit 別の EQ-5D-5L の調整平均（±SE）〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験：ITT Population〕 70
図 2.7.3.3-26　Overall population における Visit 別の EQ-5D-5L VAS の調整平均（±SE）〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験：ITT Population〕 70
図 2.7.3.3-27　Overall population における EORTC-QLQ-OV28 腹部／胃腸スコアの悪化の Kaplan-Meier 曲線〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験：ITT Population〕 72

図 2.7.3.3-28　PFS の HR（95% CI）の forest plot：g*BRCA* 変異陽性コホート部分集団別〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：ITT population、N=203〕 73
図 2.7.3.3-29　PFS の HR（95% CI）の forest plot：g*BRCA* 変異陰性コホート部分集団別〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：ITT population、N=350〕 74
図 2.7.3.3-30　直近のプラチナ製剤による治療の最良効果別 PFS〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：ITT population-g*BRCA* 変異陽性コホート〕 74
図 2.7.3.3-31　PFS 部分集団解析の HRDpos population における HR（95% CI）の forest plot 〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験：ITT Population〕 76
図 2.7.3.3-32　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〕 77

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明	
	英語	日本語
BICR	Blinded Independent Central Review	盲検下独立中央判定
BRCA	breast cancer (gene)	—
CA-125	cancer antigen-125	腫瘍抗原-125
CFI	chemotherapy-free interval	—
CI	confidence interval	信頼区間
CR	complete response	完全奏効
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	—
EORTC-QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30	—
EORTC-QLQ-OV28	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire- ovarian module	—
EQ-5D-5L	European Quality of Life Scale, 5-Dimensions	—
EU	European Union	欧州連合
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics	
FOSI	Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian Symptom Index	—
FAS	full analysis set	—
g*BRCA*	germline breast cancer gene	生殖細胞系列 *BRCA*
HR	hazard ratio	ハザード比
HRD	homologous recombination deficiency	相同組換え修復欠損
HUI	health utility index	健康効用尺度
IDS	interval debulking surgery	—
IRC	Independent Review Committee	独立評価委員会
ITT	intent-to-treat	—
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NACT	neoadjuvant chemotherapy	ネオアジュバント化学療法
NE	not estimated	—
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	—
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PR	partial response	部分奏効
PRO	patient-reported outcomes	患者報アウトカム
QOL	quality of life	生活の質
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定基準

略号	略していない表現又は説明	
	英語	日本語
SD	stable disease	安定
s*BRCA*	somatic breast cancer gene	体細胞系 *BRCA*
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	—
TSST	time to second subsequent treatment	—
ULN	upper limit of normal	基準値上限
VAS	visual analogue scale	—
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 各試験の試験デザインの概要

ニラパリブトシル酸塩水和物（MK-4827。以下、本剤）の維持療法としての有効性は、再発卵巣癌患者に対して実施した海外第3相試験〔以下、PR-30-5011-C（NOVA）試験〕、国内第2相試験（以下、Niraparib-2001試験）及び初発卵巣癌患者に対して実施した海外第3相試験〔以下、PR-30-5017-C（PRIMA）試験〕の結果に基づいて評価した。有効性評価に用いた臨床試験の一覧を表2.7.3.1-1に示した。

PR-30-5011-C（NOVA）試験は、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を有する患者を対象とした第3相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験であり、本剤は、本試験結果をもって2017年3月に米国で、2017年11月に欧州連合（EU）で再発卵巣癌の維持療法として承認されている。

Niraparib-2001試験ではPR-30-5011-C（NOVA）試験と同様の患者を対象に実施した。

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を有する患者を対象とした第3相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験であり、米国において維持療法の効能追加のために申請し、2020年4月に承認を取得した。

表 2.7.3.1-1　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
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
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

CR：完全奏効、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

2.7.3.1.1.1 PR-30-5011-C（NOVA）試験

（1）試験デザイン及び方法

PR-30-5011-C（NOVA）試験は、再発卵巣癌における維持療法として、直近に受けた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の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。

本試験の主要目的は、プラセボと比較し本剤による無増悪生存期間（PFS）延長を評価することにより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、生殖細胞系列breast cancer gene（g*BRCA*）変異を有する患者のコホート（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*変異を有さない患者のコホート（g*BRCA*変異陰性コホート）のそれぞれにおいて、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。

副次目的は、患者報告アウトカム（PRO）、time to first subsequent treatment（TFST）、chemotherapy-free interval（CFI）、progression-free survival 2（PFS2）、time to second subsequent treatment（TSST）及び全生存期間（OS）を含む臨床的ベネフィットの評価であった。

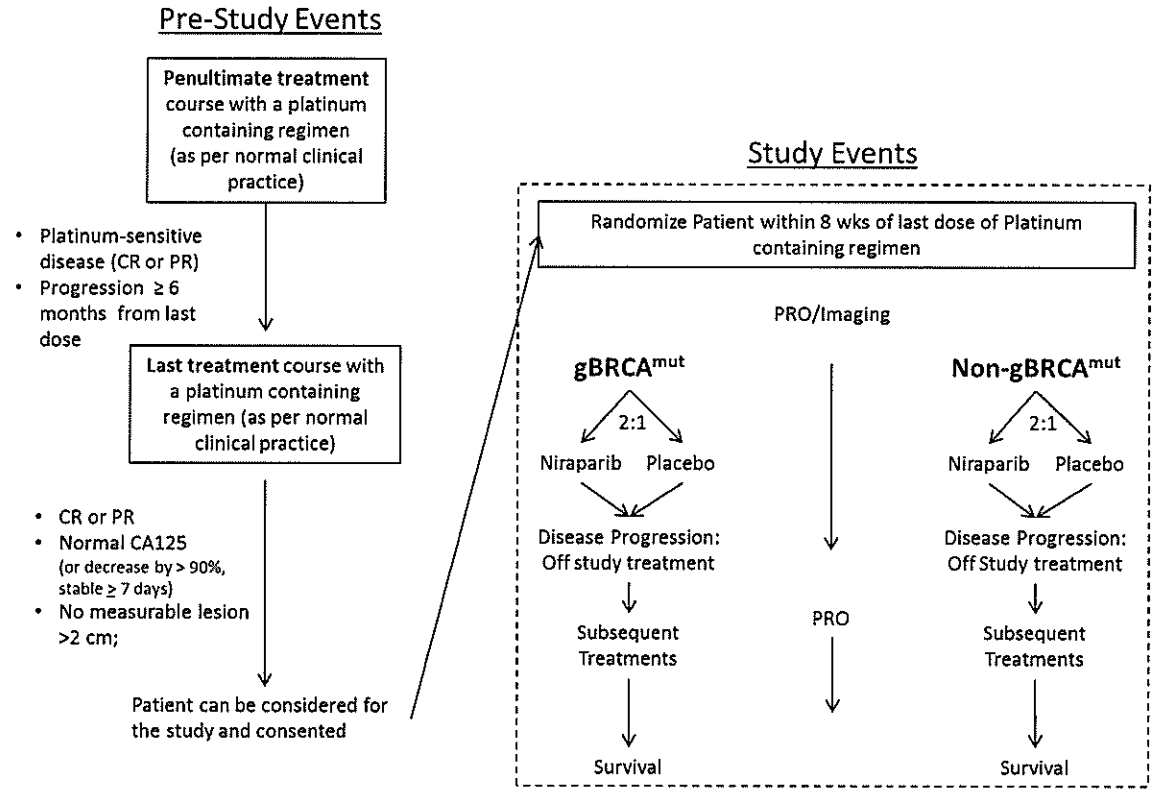
g*BRCA*変異陽性コホート及びg*BRCA*変異陰性コホートへの組入れは、米国Myriad社のIntegrated *BRAC* Analysis®検査の結果に基づき事前に決定した。本試験では、本剤の有効性をg*BRCA*変異変異コホート及びg*BRCA*変異陰性コホートで個別に評価した。g*BRCA*変異陰性コホートの主要評価項目（PFS）の解析は、まず相同組換え修復欠損（HRD）陽性のグループの検定を実施し、その結果で統計学的な有意差が示された場合にg*BRCA*変異陰性コホート全体の検定を実施することとした。

被験者には28日サイクルで1日目から本剤300 mgを1日1回、連日経口投与し、疾患の進行、忍容不能な毒性、死亡、同意撤回、追跡不能のいずれかに該当するまで投与を継続した。被験者はサイクル（4週間±3日）ごとに来院した。

腫瘍評価は、腹部／骨盤及び臨床的に必要な部位のコンピュータ断層撮影（CT）又は磁気共鳴画像（MRI）を用いて、サイクル14までは2サイクル終了ごと〔8週間（来院日の±7日）〕に1回、その後は3サイクル終了ごと〔12週間（来院日の±7日）〕に1回、疾患の進行を認めるまで継続した。

治療効果は、治験責任医師及びIRCによって評価された。主要評価項目であるPFSは、盲検下で画像及び臨床データを用いてIRCにより評価された。PRO及びニューロパチーに関する質問票は、治験薬の投与期間中及び投与中止時に固形がんの治療効果判定基準（RECIST）（第1.1版）に基づく腫瘍評価と合わせて収集した。また、PROの追跡調査は次治療の有無にかかわらず、投与終了8±2週間後に実施した。

PR-30-5011-C（NOVA）試験の概略を図2.7.3.1-1に示した。



出典：PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書　Figure 1
BRCA=breast cancer gene; CA125=cancer antigen 125; CR=complete response; g*BRCA*mut=germline *BRCA* mutation; non-g*BRCA*mut=without a germline *BRCA* mutation; PR=partial response; PRO=patient-reported outcome.

図 2.7.3.1-1　PR-30-5011-C（NOVA）試験の概略

（2）主な選択基準／除外基準

詳細な選択基準及び除外基準は 2.7.6 項の個々の試験のまとめの記述又は総括報告書（第 5 部）を参照することとし、本項には含めない。

主な選択基準

主な選択基準は以下のとおりであった。

・18 歳以上の女性患者
・g*BRCA* 検査に同意する患者（g*BRCA* ステータスの結果は、本試験への登録前に受領しなければならない。同意取得後でかつ患者が他の選択基準に合致すると考えられる場合、g*BRCA* 検査用の検体はスクリーニング期間前に提出してもよい。）
・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患者
・高悪性度（又は Grade 3）の漿液性若しくは高悪性度の漿液性組織型が優位を占める、又は g*BRCA* 変異を有することが判明している患者
・プラチナ製剤を含む化学療法を 2 ライン以上完了した患者
　a. 登録前、最後から 2 番目のプラチナレジメン：
　・プラチナ製剤感受性を示した患者〔プラチナ製剤感受性とは完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）を達成し、かつプラチナ製剤の最終投与から 6 ヵ月を超えてから進行（PD）となる場合と定義する。最終投与から PD までの期間については、6～12 ヵ月又は 12 ヵ月超のいずれかを記録し、かつその根拠資料が必要である。〕

b. 登録前、最後のプラチナレジメンで以下の基準に該当する患者：
  i）プラチナレジメンを 4 サイクル以上受けた患者
  ii）CR 又は PR を達成した患者
  iii）最後のプラチナレジメン後、以下のいずれかを満たす患者
    ・腫瘍抗原-125（CA-125）が実施医療機関の基準値上限（ULN）以下である
    ・最後のプラチナレジメン施行中に CA-125 が 90%を超える低下を示し、7 日間以上その状態が安定している（すなわち、15%を超える上昇がみられない）
  iv）最後のプラチナレジメン後、本試験への登録時に 2 cm を超える測定可能病変を有しない患者
c. 最後のプラチナレジメン後、本試験への登録まで 8 週間以内の患者

主な除外基準

主な除外基準は以下のとおりであった。

・直近の化学療法の最終 2 サイクル開始時以降に腹水ドレナージを受けた患者
・治験薬投与開始前 1 週間以内に、骨髄の 20%を超える範囲に緩和的放射線療法を受けた患者
・症候性でコントロール不良の脳転移又は軟膜髄膜転移を有する患者
・治験薬又はその関連化合物の成分に対して過敏症である患者
・初回投与前 3 週間以内に大手術を施行した患者、又は大手術のあらゆる影響から回復していない患者
・コントロール不良の重篤な疾患、非悪性全身性疾患、又はコントロール不良の活動性感染症により、医学的リスクが高いと考えられる患者
・過去にポリ〔アデノシン二リン酸（ADP）-リボース〕ポリメラーゼ（PARP）阻害剤の投与を受けた患者

（3）統計手法

本試験に登録し、本剤の投与の有無に関わらず無作為化されたすべての被験者を有効性の解析対象集団とした〔intent-to-treat（ITT）population〕。

Time-to-event 型の有効性の主要評価項目と副次評価項目については、層別割付因子を層とした層別ログランク検定を用いて比較した。カイ二乗 log rank 統計量を用いて両側有意水準で p 値を算出し、p 値が 0.05 未満の場合に統計学的に有意であるとした。層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて、ハザード比（HR）及び両側 95%信頼区間（CI）を算出した。Kaplan-Meier 法を用いて中央値とその両側 95% CI、6、12、18、24 及び 30 ヵ月での生存関数とその両側 95% CI を算出するとともに、イベント数及び打ち切り数を算出した。中央値の両側 95% CI は Brookmeyer-Crowley 法を用いて算出した。

有効性の主要評価項目である PFS について、各コホート（g*BRCA* 変異陽性コホート及び g*BRCA* 変異陰性コホート）内で、第一種の過誤確率を片側有意水準 0.025 に制御した。g*BRCA* 変異陰性コホート内で、次のような階層的な検定手順を適用し、HRD 陽性腫瘍を有すると判定された患者群において、片側有意水準 0.025 の層別 log rank 検定を用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。

ITT population の PFS に対して、IRC 評価による PD の日付を用いて、感度分析として、層別化しない log rank 検定、IRC による RECIST（第 1.1 版）に基づく画像評価での PD のみをイベントとした解析、打ち切り（次治療開始による投与の打ち切り、何らかの理由による投与中止又は腫瘍評価の未実施）をイベントとした解析、規定評価日を PD の日付とした解析（PD であることを示した実際の評価が規定日以降に実施された場合）を実施した。治験責任医師判定による PD の日付に基づいた PFS の解析も、感度分析として実施した。

PFS の解析は、年齢、人種、地域及び前治療歴を含む人口統計学的特性及びベースライン特性ごとに実施した。さらに、米国 Myriad Genetics 社の Myriad myChoice®HRD 検査（以下、Myriad myChoice®HRD 検査）及び腫瘍の *BRCA* 変異の有無に基づく g*BRCA* 変異陰性コホート内のサブグループについて、PFS を評価した。

PRO の評価には、Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian Symptom Index（FOSI）、European Quality of Life Scale, 5-Dimensions（EQ-5D-5L）及びニューロパチーに関する質問票を用いた。FOSI スコアの解析は、固定共変量及びランダム共変量に対して調整した混合効果成長曲線モデル（個々の変化、ベースラインの被験者背景及び 3 つの層別因子）を用いた。EQ-5D-5L 及び visual analogue scale（VAS）のスコアの解析には、FOSI と同様の方法を用いた。治験薬投与と順序応答との関連性については、Pearson のカイ二乗検定を用いて、ニューロパチーに関する質問票の個々の項目ごとに解析した。

（4）有効性の評価項目

主要評価項目は、RECIST（第 1.1 版）に基づく盲検下 IRC 評価による PFS であり、副次評価項目は、TFST、CFI、PFS2、TSST、PRO（FOSI、EQ-5D-5L 及びニューロパチーに関する質問票を含む）及び OS であった。

（5）主な試験デザインの特徴の検討

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、同じ薬剤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ため、OS が著しく長いプラチナ製剤感受性及び g*BRCA* 変異に関連した卵巣癌でより大きな課題となる[2][3]。g*BRCA* 変異を有する患者では、OS が非常に長くなる可能性があり、診断時から最大 8 年までとされる[3]。

卵巣癌について生存率の差を示すために多数の患者が必要であるという認識の下、Food and Drug Administration、American Society of Clinical Oncology 及び American Association for Cancer Research workshop は、卵巣癌の評価項目について、毒性が少なく、特に盲検下で OS も評価する試験においては PFS を維持療法の評価項目にすることが可能であると示した[4]。

Society of Gynecologic Oncology が最近出した声明では、OS を評価項目とすることは、大規模な試験を要し、最終解析への期間が延長され、PD 後の治療により意図しない治療効果が消失する恐れがあり、PFS の大幅な改善により臨床的ベネフィットが証明されるであろうと繰り返し述べられている[5][6]。

PFS は患者の観点から臨床的に意義のある評価項目である。Havrilesky らが実施した卵巣癌の女性患者を対象とした調査では、患者は他のどの要因よりも PFS を重要視していた[7]。A discrete-choice experiment において、患者は、たった 3 ヵ月の違いであっても、PFS が 15 ヵ月から 18 ヵ月に延長することより、PFS が 15 ヵ月から 21 ヵ月に延長することを選択した。女性患者は健康関連の生活の質（QOL）を改善するためには、より短い PFS を選ぶ傾向がある。それほど重要視していない PFS であっても、吐き気や嘔吐、神経障害あるいは腹部症状などの治療関連の副作用が重症化することになる。しかし、卵巣癌の再発又は進行時に起きる疾患症状は重大であり、PD までの期間が延長されることは患者にとって有益である。特に、維持療法下における PFS の延長は、疾患の進行を遅らせるばかりでなく、追加のプラチナ製剤や他の化学療法の静脈注射による毒性負担の軽減や QOL 悪化までの時間を延長するなどの臨床上の利益をもたらす。

以上のことから、本試験では PFS を主要評価項目とした。

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卵巣癌患者に対する承認された維持療法は存在していなかった。したがって、プラチナ製剤による治療後の維持療法として投与されるオラパリブと、化学療法との併用後に維持療法として単独継続投与されるベバシズマブの 2 薬剤が対照群の候補として挙げられた。

PR-30-5011-C（NOVA）試験開始後、オラパリブはプラチナ製剤感受性、再発性、高悪性度漿液性の卵巣癌、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奏効（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 EU で承認された。しかしながら、*BRCA* 変異が確実である患者に限られた（生殖細胞系列又は *BRCA* 変異腫瘍のどちらか）。承認は、第 2 相のランダム化試験で、オラパリブが *BRCA* 変異腫瘍を有する女性患者において、プラセボ投与群と比較して PFS を改善した結果に基づいたものであった（11.2 ヵ月対 4.3 ヵ月、HR は 0.18）[8]。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、PR-30-5011-C（NOVA）試験開始後に承認されたため、EU ではコントロール対照とすることは適切ではないと判断された。さらに、米国では維持療法として承認されていないため、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。

ベバシズマブと他のプラチナ製剤による化学療法との併用は、現在、卵巣癌の一部の治療として EU 及び米国で承認されている。米国で承認された適応症は、プラチナ製剤抵抗性の再発卵巣癌で、2 レジメンを超える化学療法歴がない患者に対する治療であり、PR-30-5011-C（NOVA）試験での対象集団とは異なる。したがって、ベバシズマブを対照群とすることは、米国の試験施設を含めたグローバル試験には適さないと考えた。一方、EU では、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最初の再発後の患者の治療として承認された。これは、ベバシズマブを化学療法（カルボプラチン及びゲムシ

タビン）と併用した後に、ベバシズマブのみ又は化学療法のみを継続投与する試験（OCEANS試験）に基づいたものであった[9]。

OCEANS試験では、PFSが4ヵ月延長した（12.4ヵ月対8.4ヵ月、HR：0.484）。この適応症に対するベバシズマブの承認にもかかわらず、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であった。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った。

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。

2.7.3.1.1.2 Niraparib-2001 試験

本試験は、直近のプラチナ製剤を含む化学療法でCR又はPRが得られたプラチナ製剤感受性の再発性上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌を対象に本剤の維持療法の有効性を検証したPR-30-5011-C（NOVA）試験のブリッジング試験という位置づけで実施したため、本試験の対象集団はPR-30-5011-C（NOVA）試験における対象集団と概ね同等な日本人患者とした。しかしながら、本試験はPR-30-5011-C（NOVA）試験と異なり安全性の検討を主目的とするため、選択基準及び除外基準等を一部変更した。

PR-30-5011-C（NOVA）試験では、選択基準としてg*BRCA*検査の実施に同意することを求めているが、Niraparib-2001試験ではg*BRCA*検査は不要とした。

（1）試験デザイン及び方法

Niraparib-2001試験は、直近のプラチナ製剤を含む化学療法でCR又はPRが得られたプラチナ製剤感受性の再発性上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の日本人患者を対象とし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。

被験者に、本剤300 mgを1サイクル28日として1日目から1日1回連日経口投与し、治験実施計画書に規定する投与中止理由に該当するまで投与を継続した。

腫瘍評価は、腹部／骨盤及び臨床的に必要な部位のCT又はMRIを用いて、サイクル14までは2サイクル終了ごと〔8週間（来院日の±7日）〕に1回、その後は3サイクル終了ごと〔12週間（来院日の±7日）〕に1回、疾患の進行を認めるまで継続した。腫瘍評価は治験薬の投与中断の如何にかかわらず、評価スケジュールに従って実施した。被験者が臨床的進行や治験実施計画書に定義する基準に該当しない理由で治験薬投与を中止した場合、画像検査及びCA-125検査は、進行又は後治療として抗悪性腫瘍療法を開始するまで、治験実施計画書に定められた投与中止前の画像評価の間隔で引き続き実施することとした。

（2）主な選択基準／除外基準

主な選択基準

主な選択基準は以下のとおりであった。

・20歳以上の日本人女性患者

・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

・高悪性度（又はGrade 3）の漿液性若しくは高悪性度の漿液性組織型が優位を占める、又は、g*BRCA*変異を有することが判明している患者
・プラチナ製剤を含む化学療法を2ライン以上完了した患者
  a. 登録前、最後から2番目のプラチナ製剤を含む化学療法に対して、プラチナ製剤感受性であった患者（プラチナ製剤感受性は、CR又はPRを達成し、かつプラチナ製剤を含む化学療法の最終投与から6ヵ月を超えてPDとなる場合と定義する。最終投与からPDまでの期間については6～12ヵ月又は12ヵ月超のいずれかを記録し、かつその根拠資料が必要である。）
  b. 登録前、最後（直近）の化学療法で以下の基準に該当する患者：
    i）プラチナ製剤を含むレジメンを4サイクル以上受けた患者
    ii）CR又はPRを達成した患者
    iii）最後のプラチナレジメン後、以下のいずれかを満たす患者
      ・CA-125が実施医療機関のULN以下である
      ・最後のプラチナ製剤を含むレジメン施行中CA-125が90%を超える低下を示し、7日間以上その状態が安定している（すなわち、15%を超える上昇がみられない）
    iv）最後のプラチナレジメン後、本試験への登録時に2 cmを超える測定可能病変を有しない患者
  c. 最後のレジメンの最終投与後、本試験への登録まで8週間以内の患者

主な除外基準

主な除外基準は以下のとおりであった。

・直近の化学療法の最終2サイクル開始時以降に腹水ドレナージを受けた患者
・治験薬投与開始1週間以内に、骨髄の20%を超える範囲に緩和的放射線療法を受けた患者
・症候性でコントロール不良の脳転移又は軟膜髄膜転移を有する患者
・本剤の成分に対する過敏症である患者
・登録前24ヵ月以内に、卵巣癌以外の浸潤癌の診断、検出あるいは治療を受けた患者（確実に治療された皮膚の基底細胞癌又は扁平上皮癌を除く）
・コントロール不良の重篤な疾患、非悪性全身性疾患、又はコントロール不良の活動性感染症により、医学的リスクが高いと考えられる患者
・過去にPARP阻害剤による治療を受けた患者

（3）統計手法

本剤を1回以上投与された被験者をfull analysis set（FAS）と定義した。

FASを対象として、PFS及びOSについてKaplan-Meier法を適用して、四分位点及び特定の時点での割合とその両側95% CIを算出し、Kaplan-Meierプロットを作成した。

本剤を1回以上投与されかつベースライン時に測定可能病変のある被験者をresponse-evaluable setと定義した。Response-evaluable setを対象として、全奏効率（ORR）とその両側95% CIを算出した。両側95% CIは、二項分布に基づく正確な方法により算出した。

（4）有効性の評価項目

本試験では、副次評価項目として PFS、OS 及び ORR を評価した。

2.7.3.1.1.3 PR-30-5017-C（PRIMA）試験

（1）試験デザイン及び方法

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 相試験であり、データカットオフは 2019 年 5 月 17 日であった。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（CR 又は PR）が得られた、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。ランダム化は、ネオアジュバント化学療法（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 Myriad myChoice®HRD 検査に基づく HRD ステータス（陽性又は陰性／不明）により層別化した。本試験の主要評価項目は、PFS であり、治療のランダム化割付時から PD〔盲検下独立中央判定（BICR）による評価〕又は PD 以外の要因による死亡のいずれか早い方までの期間、として定義した。

PR-30-5011-C（NOVA）試験の安全性解析により、治験実施計画書改訂第 2 版（20[redacted] 年 11 月 16 日作成）において後述する個別化開始用量が導入されるまで、全ての被験者は本剤又はプラセボの 300 mg QD を開始用量とした（固定開始用量）。治験実施計画書改訂第 2 版以降、開始用量は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 300 mg QD（被験者のベースライン体重が 77 kg 以上かつベースライン血小板数が 150,000/μL 以上）又は 200 mg QD（被験者のベースライン体重が 77 kg 未満又はベースライン血小板数が 150,000/μL 以下）とした（個別化開始用量）。開始用量が 200 mg QD の被験者において、投与開始後の 2 サイクルで投与中断又は中止が認められなければ 300 mg QD への増量は許容した。

Myriad myChoice®HRD 検査は中央検査機関で実施した。この検査により、腫瘍 *BRCA* 遺伝子の病的変異又は病的変異の疑いがある、若しくはゲノム不安定性スコア（large-scale state transitions、telomeric-allelic imbalance 及び loss of heterozygosity に基づく）が 42 以上の場合、HRD 陽性とした。バイアスを最小限にするため、患者、治験責任医師及び実施医療機関の治験スタッフは HRD ステータス及び治療の割付けについて盲検化された。

ランダム化 28 日以内にスクリーニングを実施し、適格基準を満たした被験者に、本剤を 28 日サイクルで 1 日 1 回連日経口投与（本剤又はプラセボ）した。血小板減少症、貧血、好中球減少症などの血液学的検査の異常は、いかなる Grade の毒性が認められた場合にはいつでも投与中断又は減量することができるとした〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書 Section 9.4.5.1〕。

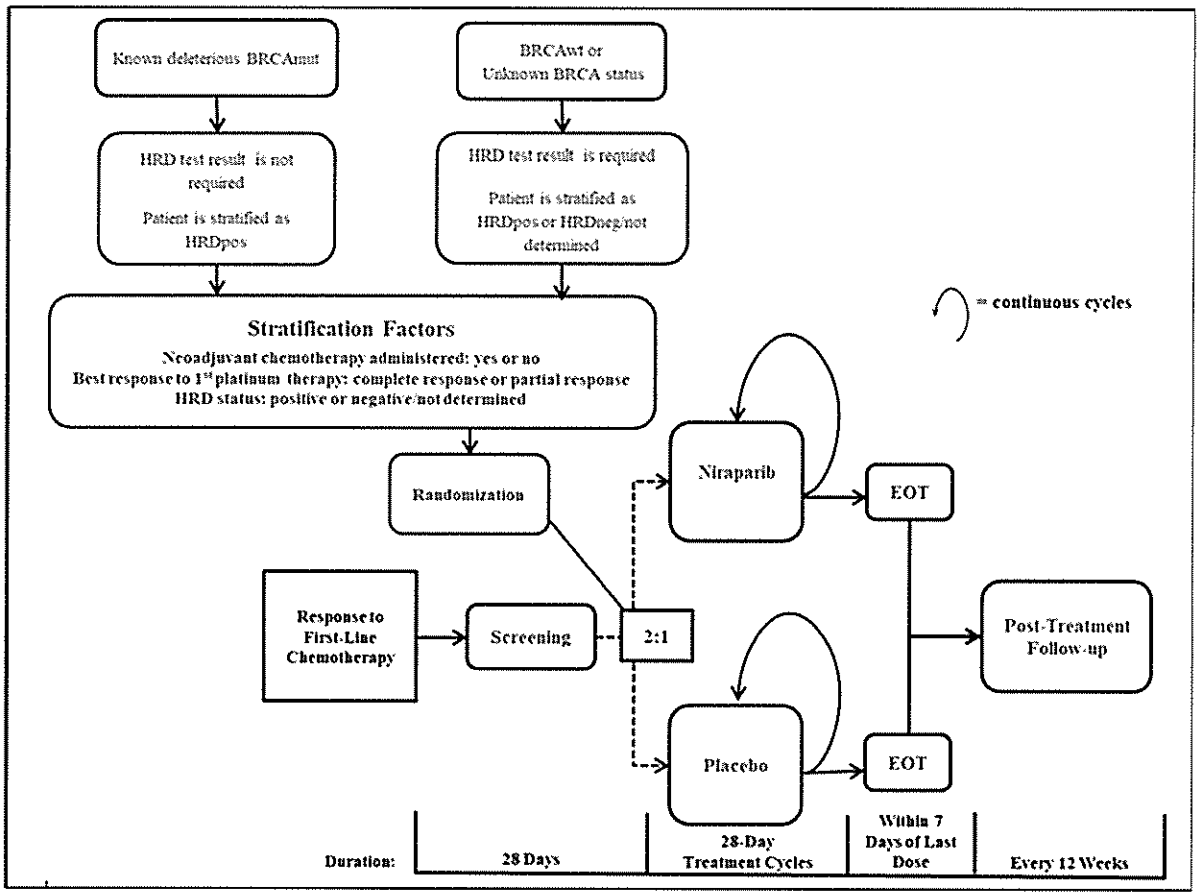
被験者は、28 日間±3 日に 1 回来院した（サイクル 1 を除く）。PK 及び探索的バイオマーカーの評価のために血液検体を収集し、Myriad myChoice®HRD 検査のために腫瘍組織検体を採取し中央検査機関に提供した。また、探索的バイオマーカーの評価のための腫瘍組織検体は任意で採取することとした。全ての被験者に対し、次治療に伴う奏効及び忍容性、PFS2 及び OS を引き続き調査することとした。

治療効果は、放射線及び臨床腫瘍学的 review により治験実施施設の治験責任医師及び BICR の双方により評価された。腫瘍評価には、RECIST（第 1.1 版）を用いた。CT 又は MRI は、スクリーニング時及びサイクル 1 の 1 日目から 12 週ごと（±7 日）に BICR による評価で PD

が認められるまで実施し、CA-125 評価は PD が認められるまでサイクル終了ごと（4 週間±3 日）に実施した。投与中断によるサイクルの遅延は行わず、規定のスケジュールに従って腫瘍評価を実施した。PD、死亡、同意撤回又は追跡不能以外の理由で投与を中止した場合、PD が確認されるまで又は次治療が開始されるまで、規定された時期に CT／MRI 及び CA-125 検査を実施することとした。

PRO〔FOSI、EQ-5D-5L、European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30（EORTC-QLQ-C30）及び EORTC-QLQ ovarian module（EORTC-QLQ-OV28）〕は、スクリーニング時及びサイクル 1 の 1 日目から 56 週までは 8 週間（±7 日）ごと、その後は 12 週間（±7 日）ごとに収集した。追跡期間中は、次治療の状況に関係なく 4、8、12 及び 24 週目（各時点で±1 週間）に評価を実施した。

PR-30-5017-C（PRIMA）試験の概略を図 2.7.3.1-2 に示した。



出典：PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Figure 1

BRCA=breast cancer gene; *BRCA*mut=breast cancer gene mutation; *BRCA*wt=breast cancer gene wild type; EOT=end of treatment; HRD=homologous recombination deficiency; HRDneg=homologous recombination deficiency test negative (homologous recombination proficient tumor tumors); HRDpos=homologous recombination deficiency test positive (homologous recombination deficient tumors).

Note 1: Per Protocol Amendment 2, the starting dose of study treatment was based upon the patient's baseline body weight or baseline platelet count. Patients with a baseline body weight ≥77 kg and baseline platelet count ≥150,000/μL were to receive 300 mg; patients with a baseline body weight <77 kg or baseline platelet count <150,000/μL were to receive 200 mg.

Note 2: Treatment was continuous (in 28-day cycles) until patient discontinued. Post-treatment follow-up was continuous (every 12 weeks) until patient discontinued study.

図 2.7.3.1-2　PR-30-5017-C（PRIMA）試験の概略

（2）主な選択基準／除外基準

主な選択基準

主な選択基準は以下のとおりであった。

- 18 歳以上の女性患者であり、本治験の手順を理解し参加することを文書による同意が得られた患者
- 次の組織学的及び病期基準を満たす患者
- 組織学的に高悪性度の漿液性又は類内膜性が優位を占める卵巣癌、卵管癌、又は原発性腹膜癌であり、国際産科婦人科連合（FIGO）の進行期分類ステージ III 又は IV と診断された患者
- 以下の手術基準を満たす患者
  a. 手術不可能なステージ III 又は IV と診断された患者

b. 手術可能なステージ IV の全ての患者
c. NACT 及び interval debulking surgery（IDS）を実施したステージ III 又は IV の患者
d. Primary debulking surgery（PDS）後に残存病変が認められているステージ III の患者

・以下の化学療法基準満たす患者
a. 腹腔内化学療法を受けた患者
b. プラチナ製剤を含む化学療法を 6～9 サイクル受けた患者
c. IDS 後にプラチナ製剤を含む術後化学療法を 2 サイクル以上受けた患者
d. 3 サイクル以上の化学療法後に CR 又は PR を達成した患者
e. CA-125 値が正常範囲以内又は一次治療中に 90%を超える低下を示して 7 日間以上その状態が安定している患者（すなわち、15%を超える上昇がみられない）

・プラチナ製剤を含む化学療法の最終サイクルの初日から本試験へのランダム化時まで 12 週間以内の患者
・中央判定による HRD 検査の実施に同意した患者

主な除外基準

主な除外基準は以下のとおりであった。

・粘液性又は明細胞型の上皮性卵巣癌、癌肉腫、未分化卵巣癌の患者
・ステージ III の患者で、PDS 後、腫瘍細胞が完全に縮小した患者（目に見える残存病変がない者）
・2 回を超える debulking surgery を受けた患者
・前治療として PARP 阻害薬の投与を受けた患者
・維持療法としてベバシズマブの投与を受けた患者。プラチナ製剤を含む一次療法においてベバシズマブを投与されたが、有害事象又はその他の理由により維持療法としてベバシズマブの投薬を続けられなかった患者で、同意取得時にベバシズマブの最終投与後 28 日以上経過した患者は除外されない。
・以前の化学療法による Grade 3 以上の貧血、好中球減少症又は血小板減少症が 4 週間を超えて持続した患者
・本試験登録前 4 週間以内に腹水ドレナージを行った患者
・治験薬の投与開始前 1 週間以内に、骨髄の 20%を超える範囲に緩和的放射線療法を受けた患者
・本試験の登録前 5 年以内に浸潤癌（本試験の対象疾患以外）の既往がある又は治療を受けた患者
・無治療若しくはコントロール不良の脳転移又は軟膜髄膜転移を有する患者
・コントロール不良の重篤な疾患、非悪性全身性疾患、又はコントロール不良の活動性感染症により、医学的リスクが高いと考えられる患者
・免疫抑制状態にある患者（脾臓摘出を受けた患者は許容される）

（3）統計手法

1）解析対象集団の定義

本試験の有効性解析で用いた解析対象集団を以下に示した。

Homologous recombination deficient population（HRDpos population）：

Myriad myChoice®HRD 検査で HRD ステータスが陽性の被験者と定義した。

Intent-to-Treat（ITT）population：

本試験にランダム化割付けされた全ての被験者とし、有効性解析の主要対象集団であり、以降 overall population と同義で用いた。本試験の結果は overall population として記述した。

2）解析方法

Time-to-event 型の有効性の主要評価項目と副次評価項目については、層別割付因子〔NACT 施行の有無、プラチナ製剤による治療への最良総合効果（CR 又は PR）、HRD ステータス〕を因子とした層別 log-rank 検定を用いて比較した。

PFS 解析は、試験全体の第一種の過誤確率を片側有意水準 0.025 に制御するために、階層的な検定手順を用いた。主要評価項目の PFS は、HRDpos population において、本剤がプラセボと比較して統計学的に有意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、ITT population を評価した。PFS 解析は、層別 log-rank 検定（両側 p 値<0.05）を用いて実施した。層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて、HR 及び 95% CI を算出し、Kaplan-Meier プロットを作成した。

また、PFS 解析は、年齢、人種、地域及び Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status 等を含む人口統計学的特性及びベースライン特性ごとに実施した。さらに、HRD ステータス及び *BRCA* 変異の有無に基づくサブグループについて、PFS を評価した。

OS の中間解析は、PFS の解析時点で統計学的な有意差が示された場合にのみ実施することとし、O'Brien-Fleming 法を用いた。OS の検定は ITT population、HRDpos population の順に実施することとした。OS、TFST 及び PFS2 の解析は、PFS 解析と同様の方法を用いて実施した。

本試験では、PRO（FOSI、EQ-5D-5L、EORTC-QLQ-C30 及び EORTC-QLQ-OV28）を用いた。同一被験者内で繰り返し測定されるデータの時点間の相関を考慮し、ベースラインからの差の群間比較を、混合効果モデルを用いて実施した。

（4）有効性の評価項目

主要評価項目は、BICR 評価による PFS であり、副次評価項目は、TFST、outcomes for the next anticancer therapy following study treatment、PFS2、PRO（FOSI、EQ-5D-5L、EORTC-QLQ-C30 及び EORTC-QLQ-OV28）及び OS であった。

（5）主な試験デザインの特徴の検討

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 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[10][11][12]。

2.7.3.1.1.1（5）1）に記載しているように、PFS は患者の観点から臨床的に意義のある評価項目である。健康関連の QOL の観点から、卵巣癌の再発又は進行時に起きる疾患症状は重大であり、PD までの期間が延長されることは患者にとって有益である。したがって、維持療法下における PFS の延長は、疾患の進行を遅らせるばかりでなく、追加のプラチナ製剤や他の化学療法の静脈注射による毒性負担の軽減や QOL 悪化までの時間を延長するなどの臨床上の利益をもたらす。

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。

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。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

評価試験の試験結果は 2.7.3.3 に記述した。個々の試験の詳細は 2.7.6 個々の試験のまとめの試験概要を参照のこと。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

PR-30-5011-C（NOVA）試験のデータカットオフ時（2016 年 5 月 30 日）及び Niraparib-2001 試験のデータカットオフ時（2019 年 3 月 17 日）のデータ並びに PR-30-5017-C（PRIMA）試験のデータカットオフ時（2019 年 5 月 17 日）のデータを用いて検討した。

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 PR-30-5011-C（NOVA）試験

（1）被験者の内訳

全被験者の内訳を表 2.7.3.3-1 に示す。

本試験では 553 例が登録され、372 例が本剤投与群、181 例がプラセボ投与群に割り付けられた。そのうち 203 例が g*BRCA* 変異陽性コホート、350 例が g*BRCA* 変異陰性コホートであった。g*BRCA* 変異陰性コホート 350 例のうち、162 例が HRD 陽性、134 例が HRD 陰性であった。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点（2016 年 5 月 30 日）で、本剤投与群の 372 例中 274 例（73.7%）、プラセボ投与群の 181 例中 163 例（90.1%）に投与中止が認められた。主な投与中止理由は PD であり、本剤投与群で 192 例(51.6%)、プラセボ投与群で 147 例(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：63 例（45.7%）、プラセボ投与群：49 例（75.4%）、以降同順〕及び g*BRCA* 変異陰性コホート〔129 例（55.1%）、98 例（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、HRD 陽性グループにおいても同様の結果であった〔106 例中 50 例（47.2%）、56 例中 49 例（87.5%）〕〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書　Table 14.1.1.1〕。

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。観察期間中において、合計 95 例の死亡例が報告された。内訳は、本剤投与群の 372 例中 60 例（16.1%）、プラセボ投与群の 181 例中 35 例（19.3%）であった。

本試験は、g*BRCA* 変異陽性コホート及び g*BRCA* 変異陰性コホートの被験者それぞれについて 3 つの層別因子により層別してランダム化割付（2:1）を行った。g*BRCA* 変異陽性コホート及び g*BRCA* 変異陰性コホートのいずれも、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、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〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書　Table 14.1.7〕。

表 2.7.3.3-1　コホート別の被験者の内訳〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：all randomized patients〕

Disposition	g*BRCA*mut Cohort		non-g*BRCA*mut Cohort		All Randomized Patients	
	Niraparib n (%)	Placebo n (%)	Niraparib n (%)	Placebo n (%)	Niraparib n (%)	Placebo n (%)
Randomized	138	65	234	116	372	181
Randomized but not treated	2 (1.4)	0	3 (1.3)	2 (1.7)	5 (1.3)	2 (1.1)
Ongoing at data cutoff	105 (76.1)	40 (61.5)	161 (68.8)	76 (65.5)	266 (71.5)	116 (64.1)
Discontinued from treatment	89 (64.5)	61 (93.8)	185 (79.1)	102 (87.9)	274 (73.7)	163 (90.1)
Adverse event	17 (12.3)	1 (1.5)	33 (14.1)	2 (1.7)	50 (13.4)	3 (1.7)
Disease progression	63 (45.7)	49 (75.4)	129 (55.1)	98 (84.5)	192 (51.6)	147 (81.2)
Risk to patient	0	2 (3.1)	2 (0.9)	0	2 (0.5)	2 (1.1)
Severe non-compliance	0	0	2 (0.9)	0	2 (0.5)	0
Patient request	8 (5.8)	8 (12.3)	11 (4.7)	1 (0.9)	19 (5.1)	9 (5.0)
Pregnancy	0	0	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	0	0	0
Other	1 (0.7)	1 (1.5)	8 (3.4)	1 (0.9)	9 (2.4)	2 (1.1)
Discontinued from study	33 (23.9)	25 (38.5)	73 (31.2)	40 (34.5)	106 (28.5)	65 (35.9)
Withdrawal of consent	9 (6.5)	9 (13.8)	18 (7.7)	8 (6.9)	27 (7.3)	17 (9.4)
Lost to follow-up	1 (0.7)	1 (1.5)	4 (1.7)	0	5 (1.3)	1 (0.6)
Death	16 (11.6)	8 (12.3)	44 (18.8)	27 (23.3)	60 (16.1)	35 (19.3)
Other	7 (5.1)	7 (10.8)	7 (3.0)	5 (4.3)	14 (3.8)	12 (6.6)

出典：PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書　Table 14.1.1.1

BRCA=breast cancer gene; g*BRCA*mut=germline *BRCA* mutation; non-g*BRCA*mut=without a germline *BRCA* mutation.

（2）曝露状況

投与を開始したサイクル数の中央値は、本剤投与群（9 サイクル）がプラセボ投与群（6 サイクル）と比較して長く、これは投与開始から最終投与までの曝露期間全体の中央値において、本剤投与群（250 日）がプラセボ投与群（163 日）と比較して長かったことと一致する。これらの結果は、本剤の臨床的ベネフィットを示唆するものであり、かつ本剤の忍容性を支持するものであった。コホート別の投与サイクル数の中央値は、本剤投与群において g*BRCA* 変異陽性コホート（14 サイクル）が g*BRCA* 変異陰性コホート（8 サイクル）と比べて長かった。また、プラセボ投与群においても、g*BRCA* 変異陽性コホート（7 サイクル）で g*BRCA* 変異陰性コホート（5 サイクル）と比べて長かった〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書　Table 14.3.5.13〕。

（3）人口統計学的特性及び基準値特性

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 g*BRCA* 変異陰性コホートの 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いた（表 2.7.3.3-2）。治療群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。両コホートの大部分の患者は 18～64 歳であった。g*BRCA* 変異陽性コホートで被験者の 20.3%～24.6%は 65 歳以上で、g*BRCA* 変異陰性コートで 40.5%～44.4%が 65 歳以上であった。両投与群の両コホートをとおして被験者の大部分（80%超）は白人であった。全体として、本試験でランダム化された 553 例中 221 例（40.0%）は北米、332 例（60.0%）は EU 及びイスラエルからの被験者であった。

ベースライン時の疾患特性は、g*BRCA* 変異陽性コホート及び g*BRCA* 変異陰性コホートの本剤投与群及びプラセボ投与群で概ね均衡がとれており、同様に HRD 陽性グループでも均衡がとれていた〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書　Table 14.1.5、Table 14.1.9、Table 14.1.10.1 及び Table 14.1.10.2〕。

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 FIGO の進行期分類でステージ III 又は IV であった。g*BRCA* 変異陽性コホートの両投与群において 60%超の被験者が *BRCA*1 変異を有していた（表 2.7.3.3-3）。

卵巣癌に対する治療歴に関しても g*BRCA* 変異陽性コホート及び g*BRCA* 変異陰性コホートの本剤投与群及びプラセボ投与群をとおして概ね均衡がとれており、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傾向がみられた〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書　Table 14.1.8、Table 14.1.14 及び Table 14.1.15〕。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* 変異陰性コホートの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。g*BRCA* 変異陽性コホートの両投与群の 40%を超える被験者は 3 ライン以上のプラチナ製剤を含む化学療法を受けており、g*BRCA* 変異陰性コホートの両投与群の 24%以上の被験者で 3 ライン以上のプラチナ製剤

を含む化学療法を受けていた（表 2.7.3.3-4）。直近のプラチナ製剤を含む化学療法の終了時から本試験のランダム化割付までの期間の中央値は、両コホートの両投与群ともに約 6 週間であった。

表 2.7.3.3-2　コホート別の人口統計学的特性及び基準値特性〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：ITT population〕

	g*BRCA*mut Cohort (N=203)		Non-g*BRCA*mut Cohort (N=350)	
Demographic/Baseline Characteristic	Niraparib (N=138)	Placebo (N=65)	Niraparib (N=234)	Placebo (N=116)
Age (years), n	138	65	234	116
Mean (StD)	56.9 (9.25)	57.2 (9.24)	62.3 (9.25)	61.3 (9.52)
Median	57.0	58.0	63.0	60.5
Min, Max	36, 83	38, 73	33, 84	34, 82
Age Group (years), n (%)				
18-64	110 (79.7)	49 (75.4)	130 (55.6)	69 (59.5)
65-74	24 (17.4)	16 (24.6)	85 (36.3)	39 (33.6)
≥65	28 (20.3)	16 (24.6)	104 (44.4)	47 (40.5)
≥75	4 (2.9)	0	19 (8.1)	8 (6.9)
Race, n (%)				
White	123 (89.1)	55 (84.6)	201 (85.9)	101 (87.1)
Black	1 (0.7)	1 (1.5)	4 (1.7)	1 (0.9)
Asian	2 (1.4)	3 (4.6)	10 (4.3)	4 (3.4)
American Indian/Alaska Native	1 (0.7)	0	0	0
Native Hawaiian/Pacific Islander	0	0	0	0
Unknown	11 (8.0)	6 (9.2)	19 (8.1)	10 (8.6)
BMI (kg/m^2), n	138	64	229	114
Mean (StD)	26.06 (5.749)	26.78 (6.003)	26.29 (5.606)	26.31 (4.859)
Median	24.70	25.50	25.48	25.71
Min, Max	14.0, 44.6	19.0, 50.4	16.8, 45.6	18.1, 45.7
ECOG PS, n (%)				
0	91 (65.9)	48 (73.8)	160 (68.4)	78 (67.2)
1	47 (34.1)	17 (26.2)	74 (31.6)	38 (32.8)
2	0	0	0	0
Geographic Region, n (%)				
United States and Canada	53 (38.4)	28 (43.1)	96 (41.0)	44 (37.9)
Europe and Israel	85 (61.6)	37 (56.9)	138 (59.0)	72 (62.1)

出典：PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書　Table 14.1.3 及び Table 14.1.4

BMI=body mass index; *BRCA*=breast cancer gene; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; g*BRCA*mut=germline *BRCA* mutation; ITT=intent-to-treat; Max=maximum; Min=minimum; non-g*BRCA*mut=without a germline *BRCA* mutation; PS=performance status; StD=standard deviation.

表 2.7.3.3-3　コホート別のベースライン時の疾患〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：ITT population〕

Baseline Disease Characteristic	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)
Primary tumor site, n (%)				
Ovarian	122 (88.4)	53 (81.5)	192 (82.1)	96 (82.8)
Primary peritoneal	7 (5.1)	6 (9.2)	24 (10.3)	8 (6.9)
Fallopian tube	9 (6.5)	6 (9.2)	18 (7.7)	11 (9.5)
Histologic subtype[a]				
Serous	117 (88.6)	59 (90.8)	215 (96.4)	110 (99.1)
Endometrioid	8 (6.1)	3 (4.6)	1 (0.4)	1 (0.9)
Mucinous	0	0	0	0
Other	13 (9.8)	3 (4.6)	11 (4.9)	3 (2.7)
g*BRCA* variant, n (%)[b]				
*BRCA*1	85 (61.6)	43 (66.2)	NA	NA
*BRCA*2	51 (37.0)	18 (27.7)	NA	NA
*BRCA*1/2 rearrangement	9 (6.5)	4 (6.2)	NA	NA
Duration since diagnosis (years), n	135	61	225	109
Mean (StD)	4.37 (2.564)	4.07 (2.999)	3.33 (2.210)	3.59 (1.991)
Median	3.66	3.02	2.69	2.99
Min, Max	0.3, 13.6	1.8, 19.5	0.1, 19.2	0.1, 9.3
Number of metastatic sites, n (%)				
<3	89 (64.5)	40 (61.5)	157 (67.1)	79 (68.1)
≥3	49 (35.5)	25 (38.5)	77 (32.9)	36 (31.0)

出典：PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書　Table 14.1.5、Table 14.1.9 及び Table 14.1.10.1

BRCA=breast cancer gene; g*BRCA*mut=germline *BRCA* mutation; ITT=intent-to-treat; Max=maximum; Min=minimum; NA=not applicable; non-g*BRCA*mut=without a germline *BRCA* mutation; StD=standard deviation.

a Some patients had only cytology results available for confirmation of histologic subtype (see Listing 16.2.4.6). Patients can be included in more than 1 category. Denominators for percent calculations are based on patients with data available, see Table 14.1.9.

b Based on centralized (Myriad) laboratory test; patients can report *BRCA*1/2 rearrangement and *BRCA*1 and *BRCA*2.

表 2.7.3.3-4　コホート別の卵巣癌に対する前治療〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：ITT population〕

Prior Treatment Parameter	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)
Number of lines of chemotherapy, n (%)				
1	1 (0.7)	0	0	0
2	70 (50.7)	30 (46.2)	155 (66.2)	77 (66.4)
3	40 (29.0)	20 (30.8)	55 (23.5)	17 (14.7)
4	13 (9.4)	10 (15.4)	11 (4.7)	12 (10.3)
≥5	14 (10.1)	5 (7.7)	13 (5.6)	9 (7.8)
Missing	0	0	0	1 (0.9)
Number of lines of platinum therapy, n (%)				
1	1 (0.7)	0	0	0
2	79 (57.2)	37 (56.9)	174 (74.4)	87 (75.0)
>2	58 (42.0)	28 (43.1)	60 (25.6)	28 (24.1)
Missing	0	0	0	1 (0.9)

出典：PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書　Table 14.1.8 及び Table 14.1.15

BRCA=breast cancer gene; g*BRCA*mut=germline *BRCA* mutation; ITT=intent-to-treat; non-g*BRCA*mut=without a germline *BRCA* mutation.

2.7.3.3.1.2 Niraparib-2001 試験

（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 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）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の（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（表 2.7.3.3-5）。

表 2.7.3.3-5　人口統計学的特性及び基準値特性（Niraparib-2001 試験：安全性解析対象集団）

	Niraparib 300 mg (N=19)
Age (years) (N[%])	
18≤ - ≤64	11 (57.9)
65≤ - ≤74	6 (31.6)
75≤ -≤Max	2 (10.5)
Mean (SD) (years)	60.9 (9.64)
Median (years)	62.0
Minimum, Maximum (years)	44, 79
Gender (N[%])	
Female	19 (100.0)
Height (cm)	
Mean (SD)	156.7 (4.82)
Median	157.0
Minimum, Maximum	147, 165
Weight (kg) (N[%])	
Min≤ - <58	11 (57.9)
58≤ - <77	7 (36.8)
77≤ - ≤Max	1 (5.3)
Mean (SD) (kg)	57.47 (10.445)
Median (kg)	53.90
Minimum, Maximum (kg)	40.8, 79.1
BMI (kg/m^2)	
Mean (SD)	23.46 (4.471)
Median	22.73
Minimum, Maximum	17.4, 32.9

表 2.7.3.3-5　人口統計学的特性及び基準値特性（Niraparib-2001 試験：安全性解析対象集団）
（続き）

	Niraparib 300 mg (N=19)
*BRCA*1 Mutant (N[%])	
Yes	0 (0.0)
No	1 (5.3)
Unknown	18 (94.7)
*BRCA*2 Mutant (N[%])	
Yes	0 (0.0)
No	1 (5.3)
Unknown	18 (94.7)
Time to Progression after the Penultimate (Next to Last) Platinum Therapy (N[%])	
6-12 Months	5 (26.3)
More Than 12 Months	14 (73.7)
Best Response during the Last Platinum Regimen (N[%])	
CR	9 (47.4)
PR	10 (52.6)
Time from Last Platinum Therapy to Start of Study Drug (days)	
Mean (SD)	38.2 (13.77)
Median	42.0
Minimum, Maximum	14, 65
ECOG Performance Status (N[%])	
0	17 (89.5)
1	2 (10.5)
Primary Tumor Site (N[%])	
Ovarian	10 (52.6)
Primary Peritoneal	5 (26.3)
Fallopian Tube	4 (21.1)
Duration since Initial Diagnosis of Primary Cancer (years)	
Mean (SD)	4.18 (3.875)
Median	3.35
Minimum, Maximum	1.2, 19.6
Cancer Stage at time of Initial Diagnosis (N[%])	
IC	1 (5.3)
IIC	1 (5.3)
IIIB	2 (10.5)
IIIC	10 (52.6)
IV	4 (21.1)
Unknown	1 (5.3)
Sites of Metastatic Disease	
Ascites or pleural effusion (N[%])	1 (5.3)
Peritoneum (N[%])	4 (21.1)
Lymph Nodes (N[%])	1 (5.3)
Other (N[%])	1 (5.3)
Number of Metastatic Sites (N[%])	
Min≤ - < 3	7 (100.0)
3≤ - ≤Max	0 (0.0)
Number of Metastatic Sites (N[%])[a]	
Mean (SD)	1.0 (0.00)
Median	1.0
Minimum, Maximum	1, 1
Prior Radiation Therapy (N[%])	
Yes	1 (5.3)
No	18 (94.7)

表 2.7.3.3-5　人口統計学的特性及び基準値特性（Niraparib-2001 試験：安全性解析対象集団）
（続き）

	Niraparib 300 mg (N=19)
Prior Surgery/Procedure (N[%])	
Yes	19 (100.0)
No	0 (0.0)
Prior Chemotherapy (N[%])	
Yes	19 (100.0)
No	0 (0.0)
Number of Prior Surgery/Procedure for Study Indication (N[%])	
1	6 (31.6)
2	6 (31.6)
3≤ - ≤Max	7 (36.8)
Number of Prior Surgery/Procedure for Study Indication	
Mean (SD)	2.3 (1.38)
Median	2.0
Minimum, Maximum	1, 6
Prior History of Myelosuppression (N[%])	
Yes	19 (100.0)
No	0 (0.0)
Any Prior Myelosuppression Prior Thrombocytopenia (N[%])	
Grade 1	12 (66.7)
Grade 2	2 (11.1)
Grade 3	3 (16.7)
Grade 4	1 (5.6)
Prior Leukopenia (N[%])	
Grade 2	6 (37.5)
Grade 3	9 (56.3)
Grade 4	1 (6.3)
Prior Anemia (N[%])	
Grade 1	1 (5.9)
Grade 2	5 (29.4)
Grade 3	11 (64.7)
Prior Neutropenia (N[%])	
Grade 2	1 (5.3)
Grade 3	6 (31.6)
Grade 4	12 (63.2)
Baseline Platelet Count (10^9/L)	
Mean (SD)	214.1 (58.06)
Median	212.0
Minimum, Maximum	129, 343
Ovarian Cancer Pathology, Histological, Histologic Subtype (N[%])	
Serous	19 (100.0)
Tumor Grade (N[%])	
Grade 3	5 (26.3)
High Grade	14 (73.7)

出典: Niraparib-2001 試験　総括報告書　Table 15.1.2

BMI=body mass index; *BRCA*=breast cancer gene; CR=complete response; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; Max=maximum; Min=minimum; PR=partial response; SD=standard deviation.

a N=7 (the subjects with metastatic site).

2.7.3.3.1.3 PR-30-5017-C（PRIMA）試験

（1）被験者の内訳

データカットオフ時点（2019 年 5 月 17 日）の被験者の内訳を表 2.7.3.3-6 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（以下、HRDpos とする）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 例が本剤投与群、126 例がプラセボ投与群に割り付けられた。ランダム化されたが治験薬を投与されなかった 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。Overall population において投与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 による投与中止の割合が本剤投与群で低いことは HRDpos population 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、有害事象により投与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。有害事象による投与中止の割合は HRDpos population においても同様であった（11.0%対 1.6%）。試験期間中の死亡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。

表 2.7.3.3-6　被験者の内訳〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験：All Enrolled Subjects〕

	HRDpos		Overall	
Population Disposition	Niraparib n (%)	Placebo n (%)	Niraparib n (%)	Placebo n (%)
Randomized	247	126	487	246
Randomized but not treated	2	1	3	2
Safety population[a]	245 (100)	125 (100)	484 (100)	244 (100)
Treatment ongoing at time of data cutoff	121 (49.4)	42 (33.6)	177 (36.6)	69 (28.3)
Discontinued from treatment	124 (50.6)	83 (66.4)	307 (63.4)	175 (71.7)
Adverse event	27 (11.0)	2 (1.6)	58 (12.0)	5 (2.0)
Disease progression	80 (32.7)	76 (60.8)	218 (45.0)	162 (66.4)
Severe non-compliance	0	0	1 (0.2)	0
Death	0	0	0	0
Platelet count not reverted within 28 days of dose interruption	0	0	0	0
Subject withdrew consent	8 (3.3)	0	12 (2.5)	1 (0.4)
Other	9 (3.7)	5 (4.0)	18 (3.7)	7 (2.9)
Discontinued from study	36 (14.7)	20 (16.0)	90 (18.6)	55 (22.5)
Withdrawal of consent	17 (6.9)	7 (5.6)	36 (7.4)	18 (7.4)
Lost to follow-up	1 (0.4)	1 (0.8)	1 (0.2)	1 (0.4)
Death	16 (6.5)	9 (7.2)	48 (9.9)	30 (12.3)
Sponsor decision to terminate study	0	0	1 (0.2)	0
Other	2 (0.8)	3 (2.4)	4 (0.8)	6 (2.5)
Number of Deaths	16 (6.5)	10 (8.0)[b]	48 (9.9)	31 (12.7)[b]
On treatment	0	0	0	0
During follow-up	16 (6.5)	10 (8.0)[b]	48 (9.9)	31 (12.7)[b]

出典：PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.1.1A

HRDpos=homologous recombination deficiency test positive, referring to homologous recombination deficient tumors.

a Percentages were based on safety population.

b As permitted by regulation, survival data were collected for 1 subject after study discontinuation.

(2) 曝露状況

本剤の投与を一度でも受けた全ての被験者集団と定義された安全性解析対象集団において、投与開始から最終投与までの本剤への曝露期間の中央値は、本剤投与群で 11.1 ヵ月、プラセボ投与群で 8.3 ヵ月であり、試験期間の中央値は、本剤投与群で 14.8 ヵ月、プラセボ投与群で 14.7 ヵ月であった。投与サイクル数の中央値は、本剤投与群で 12.5 サイクル、プラセボ投与群で 9.0 サイクルであり、本剤投与群の 50.0%、プラセボ投与群の 39.8%は 12 サイクルを超えていた。用量強度（1 日平均投与量）の中央値は本剤投与群で 181.3 mg/日、プラセボ投与群で 290.6 mg/日であり、相対用量強度の中央値は本剤投与群で 62.6%、プラセボ投与群で 98.9%であった〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.3.5.13A〕。

本試験の治験実施計画書では、本剤投与により血液毒性及び非血液毒性を発現した被験者に対し、投与中断及び減量を許容していた。本剤投与群で 79.5%、プラセボ投与群で 23.8%の被験者が何らかの理由で投与中断に至り、本剤投与群で 74.8%、プラセボ投与群で 12.3%の被験者が投与量を減量した。投与中断は Cycle 1 で頻繁に行われた〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.3.5.14A〕。

治験実施計画書改訂第 2 版（20[redacted] 年 11 月 16 日作成）において、個別化開始用量を導入したことにより、個別化開始用量のグループは固定開始用量のグループと比較してデータカットオフ時の観察期間が短かった。したがって、個別化開始用量グループの被験者は、投与サ

イクル数がより短く、総曝露期間が短く実曝露量も少なかった。用量強度（1 日平均投与量）の中央値は、個別化開始用量グループの本剤投与群で 178.6 mg/日、固定開始用量グループでは 181.8 mg/日であった。相対用量強度の中央値は、個別化開始用量グループの本剤投与群で 66.4%、プラセボ投与群で 99.1%であるのに対し、固定開始用量グループの本剤投与群で 60.6%、プラセボ投与群で 98.8%であった〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.3.5.13B〕。個別化開始用量グループ及び固定開始用量グループの曝露の結果は HRDpos population と overall population で同様であった。

（3）人口統計学的特性及び基準値特性

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、進行卵巣癌の患者集団と一致していた（表 2.7.3.3-7）。全体の年齢の中央値は 62.0 歳（範囲：32～88 歳）であり 10.4%は 75 歳以上であった〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.1.3A〕。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く、妊娠の可能性がある女性被験者はほとんどいなかった。試験参加時、本剤投与群の 69.2%、プラセボ投与群の 70.7%は ECOG performance status が 0 であり、本剤投与群の 30.8%、プラセボ投与群の 29.3%は ECOG performance status が 1 であった。

全体として、本試験でランダム化された 733 例中 333 例（45.4%）は北米、400 例（54.6%）は欧州からの被験者であった〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.1.11〕。

HRDpos population と overall population で、固定開始用量と個別化開始用量の被験者間で顕著な差は認められなかった〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.1.3B 及び Table 14.1.5B〕。

表 2.7.3.3-7　人口統計学的特性及び基準値特性〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験：ITT Population〕

	HRDpos		Overall	
Parameter	Niraparib (N=247) n (%)	Placebo (N=126) n (%)	Niraparib (N=487) n (%)	Placebo (N=246) n (%)
Age at time of screening				
Median	58.0	58.0	62.0	62.0
Min, Max	32, 83	33, 82	32, 85	33, 88
18 to <65	173 (70.0)	88 (69.8)	297 (61.0)	147 (59.8)
65 to <75	49 (19.8)	32 (25.4)	136 (27.9)	77 (31.3)
≥65	74 (30.0)	38 (30.2)	190 (39.0)	99 (40.2)
≥75	25 (10.1)	6 (4.8)	54 (11.1)	22 (8.9)
Reproductive Status				
Childbearing potential	1 (0.4)	0	2 (0.4)	0
Non-childbearing potential	246 (99.6)	126 (100)	485 (99.6)	246 (100)
Race				
White	218 (88.3)	108 (85.7)	436 (89.5)	219 (89.0)
Black	5 (2.0)	1 (0.8)	10 (2.1)	2 (0.8)
Asian	10 (4.0)	8 (6.3)	14 (2.9)	11 (4.5)
American Indian or Alaska Native	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
Unknown	5 (2.0)	0	6 (1.2)	1 (0.4)
Not reported	7 (2.8)	9 (7.1)	19 (3.9)	13 (5.3)
Ethnicity				
Hispanic or Latino	18 (7.3)	5 (4.0)	28 (5.7)	10 (4.1)
Not Hispanic or Latino	220 (89.1)	114 (90.5)	432 (88.7)	223 (90.7)
Unknown	6 (2.4)	5 (4.0)	17 (3.5)	9 (3.7)
Not reported	3 (1.2)	2 (1.6)	10 (2.1)	4 (1.6)
Weight (kg)				
Median	65.30	65.10	66.00	65.55
Min, Max	38.0, 137.0	38.5, 136.5	38.0, 137.0	37.8, 146.5
ECOG PS				
0	182 (73.7)	97 (77.0)	337 (69.2)	174 (70.7)
1	65 (26.3)	29 (23.0)	150 (30.8)	72 (29.3)
Geographic Region, n (%)				
US and Canada	ND	ND	218 (44.8)	115 (46.7)
Eastern Europe	ND	ND	61 (12.5)	27 (11.0)
Western Europe	ND	ND	208 (42.7)	104 (42.3)

出典：PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.1.3A, Table 14.1.5A 及び Table 14.1.11.
ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; HRDpos=homologous recombination deficiency test positive, referring to homologous recombination deficient tumors; ITT=intent-to-treat; Max=maximum; Min=minimum; ND=not determined; PS=performance status; US=United States.

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（表 2.7.3.3-8）。Overall population では、被験者の大部分が卵巣を原発巣とし（本剤投与群で 79.7%、プラセボ投与群で 81.7%）、大部分の被験者（93.4%超）で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、両投与群ともに 7.7 ヵ月であった。本剤投与群及びプラセボ投与群の全ての被験者が、診断時点で FIGO の進行期分類でステージ III（64.2%）又は IV（35.8%）であり、大部分の被験者（92.0%超）はベースライン CA-125 値が ULN 以下であった。大部分の被験者（67.0%）は NACT を受けており、33.0%の被験者は PDS を実施していた

〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.1.8〕。治験責任医師評価では、32.9%の被験者がプラチナ製剤による一次化学療法でPR、67.1%の被験者でCRが認められた。HRDpos populationおいても、同様のベースライン時の疾患特性が認められた。

プラチナ製剤による一次化学療法でCRであった被験者は、本剤投与群の固定開始用量グループ（73.5%）と比較して個別化開始用量グループ（61.2%）で少なく、HRDpos populationにおいても同様の傾向がみられた（固定開始用量グループ及び個別化開始用量グループでそれぞれ78.8%及び67.8%）（Niraparib Dosing Report　Table 1）。

表 2.7.3.3-8　ベースライン時の疾患特性〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験：ITT Population〕

	HRDpos		Overall	
Parameter	Niraparib (N=247) n (%)	Placebo (N=126) n (%)	Niraparib (N=487) n (%)	Placebo (N=246) n (%)
Time from diagnosis to first dose (median in months)	7.680	7.440	7.680	7.740
Primary tumor site				
Ovarian	201 (81.4)	105 (83.3)	388 (79.7)	201 (81.7)
Primary peritoneal	14 (5.7)	8 (6.3)	34 (7.0)	13 (5.3)
Fallopian tube	32 (13.0)	13 (10.3)	65 (13.3)	32 (13.0)
Cancer stage (FIGO) at time of diagnosis				
III, not otherwise specified	7 (2.8)	1 (0.8)	10 (2.1)	4 (1.6)
IIIA	4 (1.6)	1 (0.8)	7 (1.4)	4 (1.6)
IIIB	10 (4.0)	9 (7.1)	16 (3.3)	12 (4.9)
IIIC	140 (56.7)	67 (53.2)	285 (58.5)	138 (56.1)
IV	86 (34.8)	48 (38.1)	169 (34.7)	88 (35.8)
Baseline CA-125 level				
≤ULN	236 (95.5)	120 (95.2)	450 (92.4)	226 (91.9)
>ULN	9 (3.6)	5 (4.0)	34 (7.0)	18 (7.3)
Missing	2 (0.8)	1 (0.8)	3 (0.6)	2 (0.8)
Histological subtype				
Serous	234 (94.7)	116 (92.1)	465 (95.5)	230 (93.5)[a]
Endometrioid	5 (2.0)	6 (4.8)	11 (2.3)	9 (3.7)
Other	8 (3.2)	4 (3.2)	11 (2.3)	6 (2.4)

出典：PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.1.4A, Table 14.1.5A及びTable 14.1.13A
CA-125=cancer antigen-125; FIGO=International Federation of Gynecology and Obstetrics; HRDpos=homologous recombination deficiency test positive, referring to homologous recombination deficient tumors; ITT=intent-to-treat; ULN=upper limit of normal.
a One subject with missing histology information but cytology result was reported as serous.

表2.7.3.3-9にHRDpos population及びoverall populationの卵巣癌に対する治療歴を要約した。

治験実施計画書の適格基準のとおり、全ての被験者は1ラインのプラチナ製剤を含む化学療法を受けており、大部分の被験者はプラチナ製剤による一次治療を6サイクル受けていた（治験実施計画書初版では少なくとも4サイクルと規定していたが、治験実施計画書改訂第1版では6サイクル以上9サイクル以下とした）。Overall populationにおいて、97.3%の被験者はタキサン系抗がん剤、96.0%の被験者はカルボプラチン、7.6%の被験者はシスプラチンによる前治療を受けていた〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.1.18A〕。

卵巣癌に対し手術又は処置を受けた被験者は99%を超えていた。プラチナ製剤を含む一次治療の終了時から本試験のランダム化までの期間の中央値は、本剤投与群で8週間、プラセボ投与群で8.1週間であった。

HRDpos population においても同様の結果であり、全ての被験者は 1 ラインのプラチナ製剤を含む化学療法を受けており、約 67%の被験者はプラチナ製剤による一次治療を 6 サイクル受けていた。97.1%の被験者はタキサン系抗がん剤、94.6%の被験者はカルボプラチン、10.5%の被験者はシスプラチンによる前治療を受けていた〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.1.18A〕。また、全ての被験者は卵巣癌に対する手術又は処置を受けていた。プラチナ製剤を含む一次治療の終了時から本試験のランダム化までの期間の中央値は、本剤投与群で 8.43 週間、プラセボ投与群で 7.93 週間であった。

HRDpos population 及び overall population の両方で、固定開始用量と個別化開始用量との間で卵巣癌に対する前治療に顕著な差は認められなかった〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.1.12B 及び Table 14.1.18B〕。

表 2.7.3.3-9　卵巣癌に対する前治療〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験：ITT Population〕

	HRDpos		Overall	
Parameter	Niraparib (N=247) n (%)	Placebo (N=126) n (%)	Niraparib (N=487) n (%)	Placebo (N=246) n (%)
Number of prior lines of platinum therapy				
1	247 (100)	126 (100)	487 (100)	246 (100)
Surgeries/procedures related to study indication				
Yes	247 (100)	126 (100)	481 (98.8)	245 (99.6)
No	0	0	6 (1.2)	1 (0.4)
Number of surgeries				
1	179 (72.5)	86 (68.3)	339 (69.6)	167 (67.9)
2	62 (25.1)	33 (26.2)	129 (26.5)	68 (27.6)
≥3[a]	6 (2.4)	7 (5.6)	13 (2.7)	10 (4.1)
Radiotherapy prior to enrollment[b]				
Yes	8 (3.2)	3 (2.4)	12 (2.5)	7 (2.8)
No	239 (96.8)	123 (97.6)	475 (97.5)	239 (97.2)
Duration (months) of first line platinum therapy				
Mean (StD)	5.22 (1.461)	5.11 (1.365)	5.25 (1.400)	5.32 (1.475)
Median	5.09	5.04	5.09	5.22
Q1, Q3	4.14, 6.01	3.94, 5.78	4.17, 6.01	4.17, 5.98
Min, Max	1.2, 10.7	3.1, 10.8	1.2, 10.7	3.1, 10.8
Total number of cycles in first line platinum therapy				
6	165 (66.8)	84 (66.7)	333 (68.4)	170 (69.1)
7	24 (9.7)	15 (11.9)	57 (11.7)	31 (12.6)
8	17 (6.9)	8 (6.3)	46 (9.4)	24 (9.8)
9	11 (4.5)	5 (4.0)	21 (4.3)	7 (2.8)
Missing[c]	30 (12.1)	14 (11.1)	30 (6.2)	14 (5.7)
Duration (weeks) from end date of first line platinum therapy to date of randomization				
Mean (StD)	8.70 (3.648)	8.29 (3.763)	8.41 (3.209)	8.22 (3.340)
Median	8.43	7.93	8.00	8.14
Q1, Q3	6.14, 11.00	5.57, 10.86	6.14, 10.57	5.86, 10.86
Min, Max	0.3, 28.0	1.1, 26.1	0.3, 28.0	1.1, 26.1

表 2.7.3.3-9　卵巣癌に対する前治療〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験：ITT Population〕（続き）

	HRDpos		Overall	
Parameter	Niraparib (N=247) n (%)	Placebo (N=126) n (%)	Niraparib (N=487) n (%)	Placebo (N=246) n (%)
Prior taxane	240 (97.2)	122 (96.8)	476 (97.7)	237 (96.3)
Prior carboplatin	234 (94.7)	119 (94.4)	469 (96.3)	235 (95.5)
Prior cisplatin	23 (9.3)	16 (12.7)	34 (7.0)	22 (8.9)
Prior doxorubicin	5 (2.0)	1 (0.8)	7 (1.4)	2 (0.8)
Prior gemcitabine	2 (0.8)	2 (1.6)	6 (1.2)	3 (1.2)
Prior bevacizumab	5 (2.0)	0	6 (1.2)	1 (0.4)
Prior cyclophosphamide	4 (1.6)	1 (0.8)	5 (1.0)	3 (1.2)
Prior other	6 (2.4)	1 (0.8)	11 (2.3)	3 (1.2)

出典：PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.1.12A 及び Table 14.1.18A

HRDpos=homologous recombination deficiency test positive, referring to homologous recombination deficient tumors; ITT=intent-to-treat; Max=maximum; Min=minimum; Q1=first quartile; Q3=third quartile; StD=standard deviation.

Note: Bevacizumab was not continued in maintenance once subject enrolled on the study.

a Per protocol, ≥3 debulking surgeries were prohibited. The inconsistency is due to all types of surgeries/procedures being recorded/counted instead of only the debulking surgeries. CSR PR-30-5017-C Listing 16.2.4.11 provides details of prior surgeries for each subject.

b Prior radiotherapy included treatment for ovarian cancer and/or other indications in subjects' medical history. CSR PR-30-5017-C Listing 16.2.4.12 provides the indication for prior radiotherapy for each subject.

c Per original protocol, with only subjects with homologous recombination deficient status were enrolled, the number of cycles was not collected, but was estimated from start and end date of chemotherapy for eligibility review.

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 PR-30-5011-C（NOVA）試験

（1）主要評価項目

1）PFS

主要評価項目の PFS は RECIST（第 1.1 版）又は臨床徴候・症状及び CA-125 上昇に基づき IRC により評価された。表 2.7.3.3-10 に事前に規定した 3 つの主要解析対象集団（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）の結果を示した。

g*BRCA* 変異陽性コホートにおいて、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。IRC 評価による 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、プラセボ投与群と比較して本剤投与群で 15.5 ヵ月延長し、死亡又は PD のリスクが 73%低下した（HR：0.27、95% CI：[0.173, 0.410]、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、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。PFS の中央値は本剤投与群で 12.9 ヵ月、プラセボ投与群で 3.8 ヵ月であり、プラセボ投与群と比較して本剤投与群で 9.1 ヵ月延長し、死亡又は PD のリスクが 62%低下した（HR：0.38、95% CI：[0.243, 0.586]、p<0.0001）、g*BRCA* 変異陰性コホート全体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。PFS の中央値は本剤投与群で 9.3 ヵ月、プラセボ投与群で 3.9 ヵ月であり、プラセボ投与群と比較して本剤投与群で 5.4 ヵ月延長し、死亡又は PD のリスクが 55%低下した（HR：0.45、95% CI：[0.338, 0.607]、p<0.0001）。

表 2.7.3.3-10　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)	80%	62%	50%	42%
Placebo (n=65)	5.5 (3.8, 7.2)	p<0.0001	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)	69%	51%	37%	31%
Placebo (n=56)	3.8 (3.5, 5.7)	p<0.0001	35%	13%	9%	9%
Non-g*BRCA*mut Cohort						
Niraparib (n=234)	9.3 (7.2, 11.2)	0.45 (0.338, 0.607)	61%	41%	30%	27%
Placebo (n=116)	3.9 (3.7, 5.5)	p<0.0001	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.

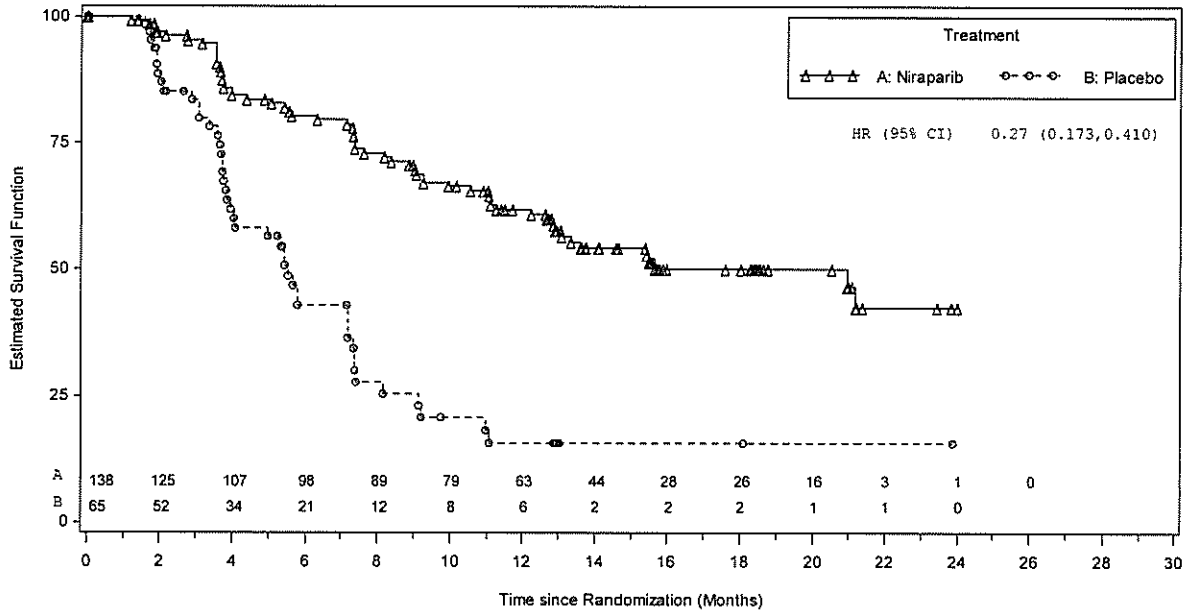
a Progression-free survival is defined as the time in months from the date of randomization to progression or death.

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 2.7.3.3-1、図 2.7.3.3-2 及び図 2.7.3.3-3）に示したように、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、Kaplan-Meier 曲線と一致していた。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、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 3～4 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、Kaplan Meier 曲線と一致していた。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 倍の被験者が進行せずに生存しており（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。

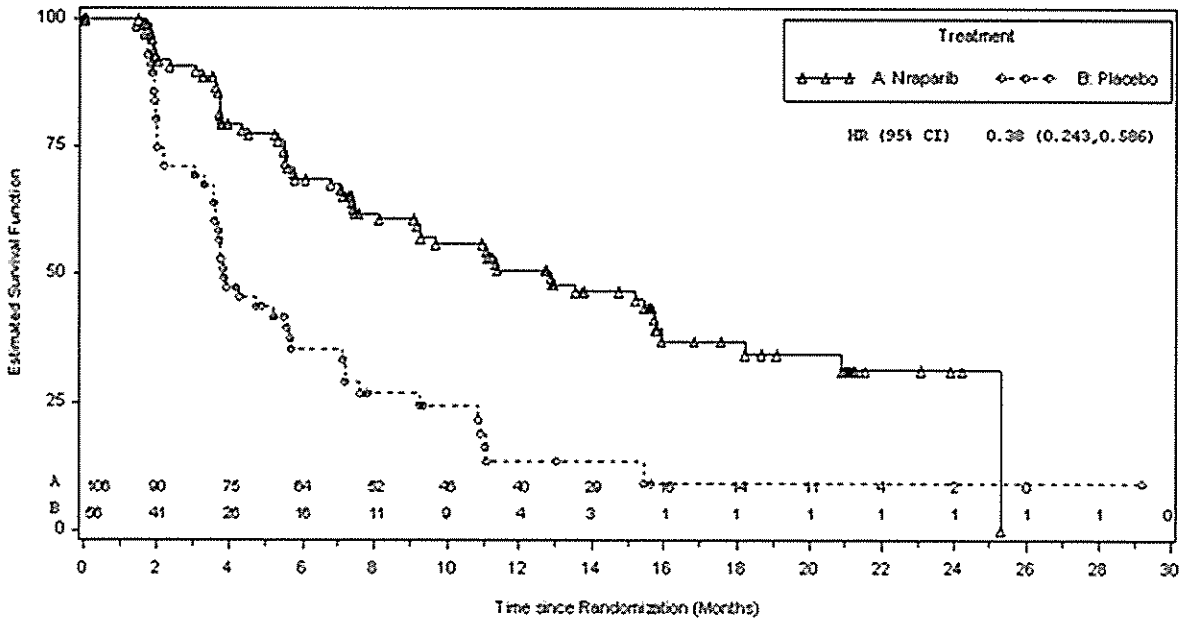


出典：PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書　Figure 14.2.1A

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 2.7.3.3-1　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〕

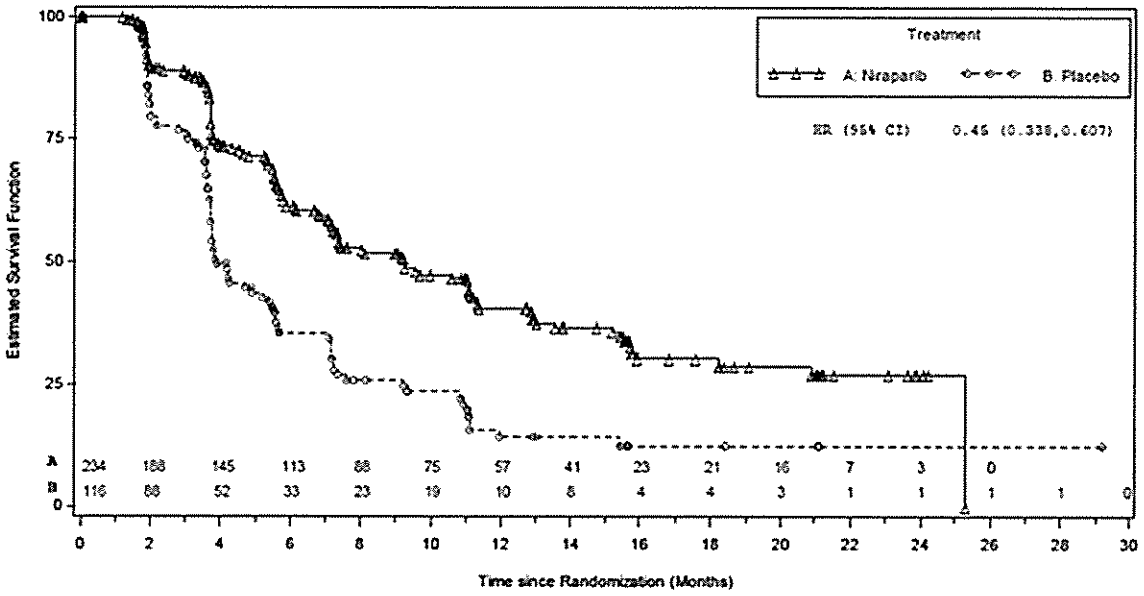


出典：PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書　Figure 14.2.1A

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 2.7.3.3-2　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-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; 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).

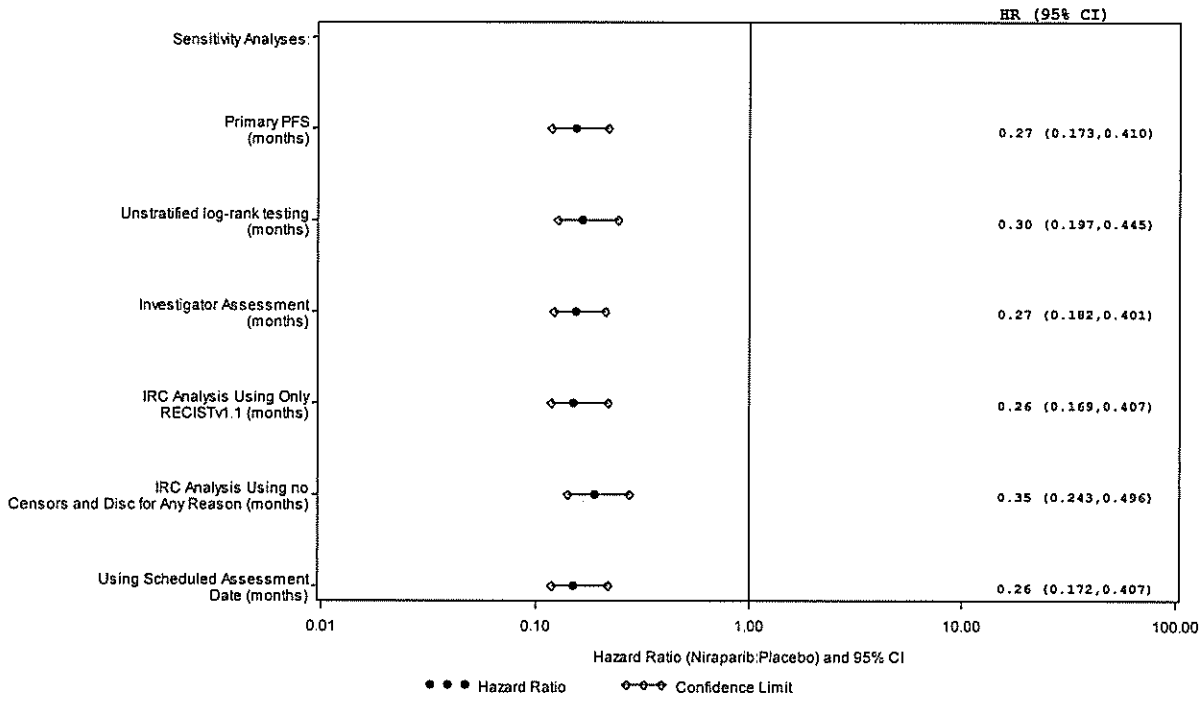
図 2.7.3.3-3　g*BRCA* 変異陰性コホートにおける PFS（IRC 評価）の Kaplan-Meier 曲線
〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：ITT population、N=350〕

2）感度分析

有効性の主要評価の頑健性を確認するために ITT population を用いて感度分析を実施した（図 2.7.3.3-4、図 2.7.3.3-5 及び図 2.7.3.3-6）。g*BRCA* 変異陽性コホートでは、本剤投与群はプラセボ投与群と比較して顕著な PFS の延長がみられ（いずれの感度分析においても HR の点推定値≤0.35、p<0.0001）、95% CI 及び HR は重なっており主要評価の結果と一致していた。

g*BRCA* 変異陰性コホートの HRD 陽性グループでは、いずれの解析項目においても 95% CI 及び HR は重なっており、本剤投与群はプラセボ投与群と比較して顕著な PFS の延長がみられた（全ての感度分析の HR の点推定値<0.5、p<0.0001）。

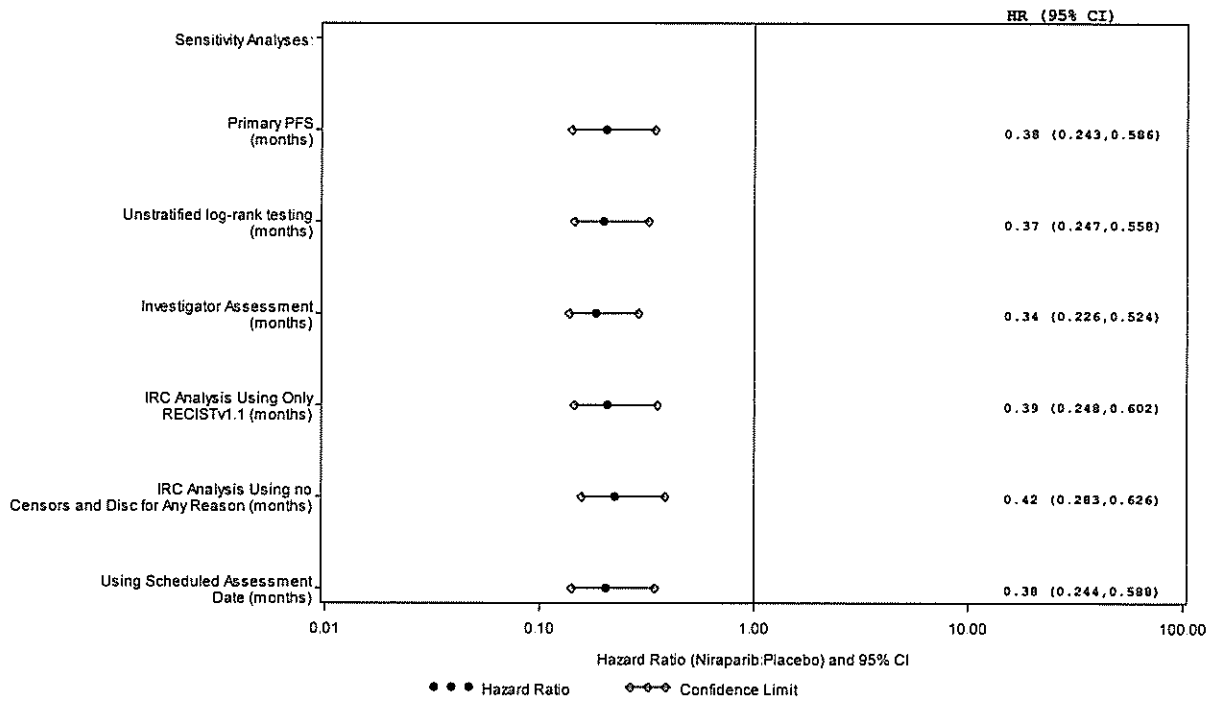
g*BRCA* 変異陰性コホート全体においても、いずれの解析項目においても 95% CI 及び HR は重なっており、本剤投与群はプラセボ投与群と比較して顕著な PFS の延長がみられた（全ての感度分析の HR の点推定値≤0.66、p≤0.0013）〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書　Table 14.2.3.1、Table 14.2.3.2、Table 14.2.3.3、Table 14.2.3.4 及び Table 14.2.3.5〕。



出典：PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書　Figure 14.2.9

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; RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

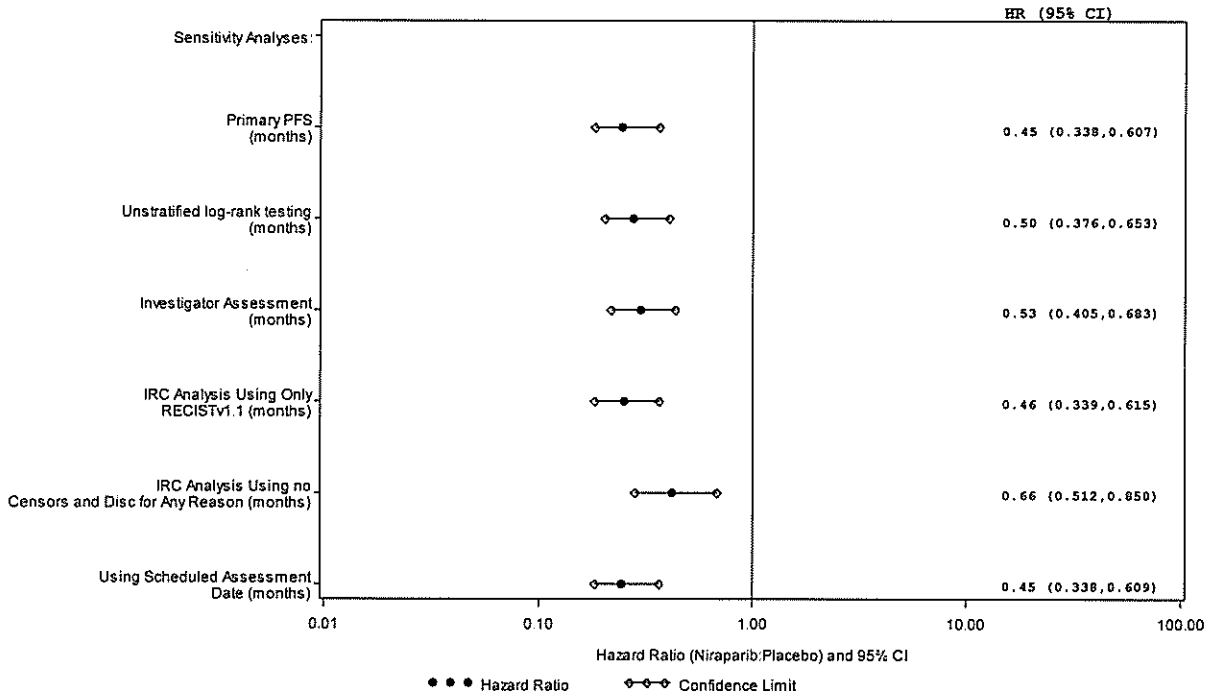
図 2.7.3.3-4　g*BRCA* 変異陽性コホートにおける PFS 感度分析の forest plot〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：ITT population、N=203〕



出典：PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書　Figure 14.2.9

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; RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

図 2.7.3.3-5　g*BRCA* 変異陰性コホートの HRD 陽性グループにおける PFS 感度分析の forest plot〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：ITT population、N=162〕



出典：PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書　Figure 14.2.9

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; RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

図 2.7.3.3-6　g*BRCA* 変異陰性コホート全体における PFS の感度分析の forest plot
〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：ITT population、N=350〕

（2）副次評価項目

1）TFST

TFST は、ランダム化日から最初の次治療開始まで又は死亡までの期間とした。

g*BRCA* 変異陽性コホートにおいて、本剤投与群ではプラセボ投与群と比較して TFST を 12.6 ヵ月延長した。TFST の中央値は、本剤投与群で 21.0 ヵ月（95% CI：[17.5, not estimated; NE]）、プラセボ投与群で 8.4 ヵ月（95% CI：[6.6, 10.6]）、HR は 0.31（95% CI：[0.205, 0.481]）（p<0.0001）であった。

g*BRCA* 変異陰性コホートにおいて、本剤投与群ではプラセボ投与群と比較して TFST を 4.6 ヵ月延長した。TFST の中央値は、本剤投与群で 11.8 ヵ月（95% CI：[9.7, 13.1]）、プラセボ投与群で 7.2 ヵ月（95% CI：[5.7, 8.5]）、HR は 0.55（95% CI：[0.412, 0.721]）（p<0.0001）であった。また、HRD 陽性グループにおいて、TFST の中央値は、本剤投与群で 15.9 ヵ月（95% CI：[12.4, NE]）、プラセボ投与群で 6.0 ヵ月（95% CI：[4.7, 9.8]）、HR は 0.36（95% CI：[0.233, 0.568]）（p<0.0001）であった〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書　Table 14.2.11〕。

2）CFI

CFI は、直近のプラチナ製剤による治療終了から次治療（維持療法を除く）開始までの期間とした。

g*BRCA* 変異陽性コホートにおいて、本剤投与群ではプラセボ投与群と比較して CFI を 13.4 ヵ月延長した。CFI の中央値は、本剤投与群で 22.8 ヵ月（95% CI：[17.9, NE]）、プラセボ投与群で 9.4 ヵ月（95% CI：[7.9, 10.6]）、HR は 0.26（95% CI：[0.166, 0.409]）（p<0.0001）であった。

g*BRCA* 変異陰性コホートにおいて、本剤投与群ではプラセボ投与群と比較して CFI を 4.1 ヵ月延長した。CFI の中央値は、本剤投与群で 12.7 ヵ月（95% CI：[11.0, 14.7]）、プラセボ投与群で 8.6 ヵ月（95% CI：[6.9, 10.0]）、HR は 0.50（95% CI：[0.370, 0.666]）（p<0.0001）であった。また、HRD 陽性グループにおいて CFI の中央値は、本剤投与群で 18.2 ヵ月（95% CI：[14.2, 24.3]）、プラセボ投与群で 7.7 ヵ月（95% CI：[6.3, 10.6]）、HR は 0.31（95% CI：[0.190, 0.493]）（p<0.0001）であった〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書　Table 14.2.8〕。

3）PFS2

PFS2 は、ランダム化日から治験薬投与終了後の次治療で進行又は死亡（死因は問わない）が確認されるまでのいずれか早い時点までの期間とした。

本試験では両コホートの 50%～70%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。

g*BRCA* 変異陽性コホートでは、PFS2 の中央値は、本剤投与群で 25.8 ヵ月（95% CI：[20.3, NE]）、プラセボ投与群で 19.5 ヵ月（95% CI：[13.3, NE]）、HR は 0.48（95% CI：[0.280, 0.821]）（p=0.0062）であった。

g*BRCA* 変異陰性コホートでは、PFS2 の中央値は、本剤投与群で 18.6 ヵ月（95% CI：[16.2, 21.7]）、プラセボ投与群で 15.6 ヵ月（95% CI：[13.2, 20.9]）、HR は 0.69（95% CI：[0.494, 0.964]）（p=0.0293）であった。また、HRD 陽性グループにおいて、PFS2 の中央値は、本剤投与群で 22.3 ヵ月（95% CI：[18.6, NE]）、プラセボ投与群で 17.6 ヵ月（95% CI：[12.9, NE]）、HR は 0.65（95% CI：[0.372, 1.224]）（p=0.1200）であった〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書　Table 14.2.5.1〕。

4）TSST

TSST は、ランダム化日から 2 番目の次治療開始まで又は死亡までの期間とした。

TSST は 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主要有効性項目及びその他の副次評価項目と一貫した傾向を示していた。

g*BRCA* 変異陽性コホートで打ち切りの割合が高く（本剤投与群で 76.1%、プラセボ投与群で 64.5%）、データカットオフ時に両投与群で報告されたイベント数は限られた。g*BRCA* 変異陽性コホートでは、TSST の中央値は、本剤投与群で 25.8 ヵ月（95% CI：[22.4, NE]）、プラセボ投与群で 20.5 ヵ月（95% CI：[16.0, NE]）、HR は 0.48（95% CI：[0.272, 0.851]）（p=0.0103）であった。

g*BRCA* 変異陰性コホートにおいても打ち切りの割合が高く（本剤投与群で 63.7%、プラセボ投与群で 57.8%）、データカットオフ時に両投与群で報告されたイベント数は限られた。g*BRCA* 変異陰性コホートでは、TSST の中央値は、本剤投与群で 21.1 ヵ月（95% CI：[18.5, NE]）、プラセボ投与群で 20.3 ヵ月（95% CI：[15.1, NE]）、HR は 0.74（95% CI：[0.519, 1.006）（p=0.1063）であった。また、HRD 陽性グループにおいて、TSST の中央値は、本剤投与群では推定不能

（95% CI: [20.3, NE]）、プラセボ投与群では 20.8 ヵ月（95% CI: [15.4, NE]）、HR は 0.66（95% CI: [0.359, 1.226]）（p=0.1873）であった。本剤投与群で 70.8%、プラセボ投与群で 66.1%の打ち切りが報告された〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書　Table 14.2.12〕。

5）OS

OS はランダム化日から死亡（死因は問わない）までの期間とした。

PFS の解析時のデータカットオフ時点（2016 年 5 月 30 日）において、OS は immature であった。g*BRCA* 変異陽性コホートの 24 例が死亡し、内訳は本剤投与群で 138 例中 16 例（11.6%）、プラセボ投与群で 65 例中 8 例（12.3%）であり、両投与群の 85%超の被験者が打ち切りとなった。g*BRCA* 変異陽性コホートの両投与群で、ITT population の OS の中央値は推定不能であり、HR は 0.91（95% CI：[0.360, 2.282]）であった。

一方、g*BRCA* 変異陰性コホートでは 71 例が死亡し、内訳は本剤投与群で 234 例中 44 例（18.8%）、プラセボ投与群で 116 例中 27 例（23.3%）であり、両投与群の 75%超の被験者が打ち切りとなった。g*BRCA* 変異陰性コホートの両投与群においても、ITT population の OS の中央値は推定不能であり、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〕。

6）PRO

本試験では、FOSI を用いて被験者の臨床症状を、EQ-5D-5L の健康効用尺度及び VAS を用いて被験者の QOL を評価した。

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、図 2.7.3.3-7 及び図 2.7.3.3-8 に示すように 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）。

出典：PR-30-5011-C（NOVA）試験　PRO　Figure 1.1 及び Figure 1.2

BRCA=breast cancer gene; C=cycle; D=day; EQ-5D-5L=European Quality of Life scale, 5-Dimensions; FOSI=Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian Symptom Index; g*BRCA*mut=germline *BRCA* mutation; ITT=intent-to-treat; PRO=patient-reported outcomes; SE=standard error.

Note: Values displayed are the adjusted means. A higher score on the FOSI indicates fewer symptoms and on the EQ-5D-5L indicates better health.

図 2.7.3.3-7　Visit 別の FOSI 及び EQ-5D-5L の調整平均（±SE）〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：ITT population-g*BRCA* 変異陽性コホート〕

出典：PR-30-5011-C（NOVA）試験　PRO　Figure 1.1 及び Figure 1.2

BRCA=breast cancer gene; C=cycle; D=day; EQ-5D-5L=European Quality of Life scale, 5-Dimensions; FOSI=Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian Symptom Index; non-g*BRCA*mut=without a germline *BRCA* mutation; ITT=intent-to-treat; PRO=patient-reported outcomes; SE=standard error.

Note: Values displayed are the adjusted means. A higher score on the FOSI indicates fewer symptoms and on the EQ-5D-5L indicates better health.

図 2.7.3.3-8　Visit 別の FOSI 及び EQ-5D-5L の調整平均（±SE）〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：ITT population-g*BRCA* 変異陰性コホート〕

（3）探索的解析

1）PFS

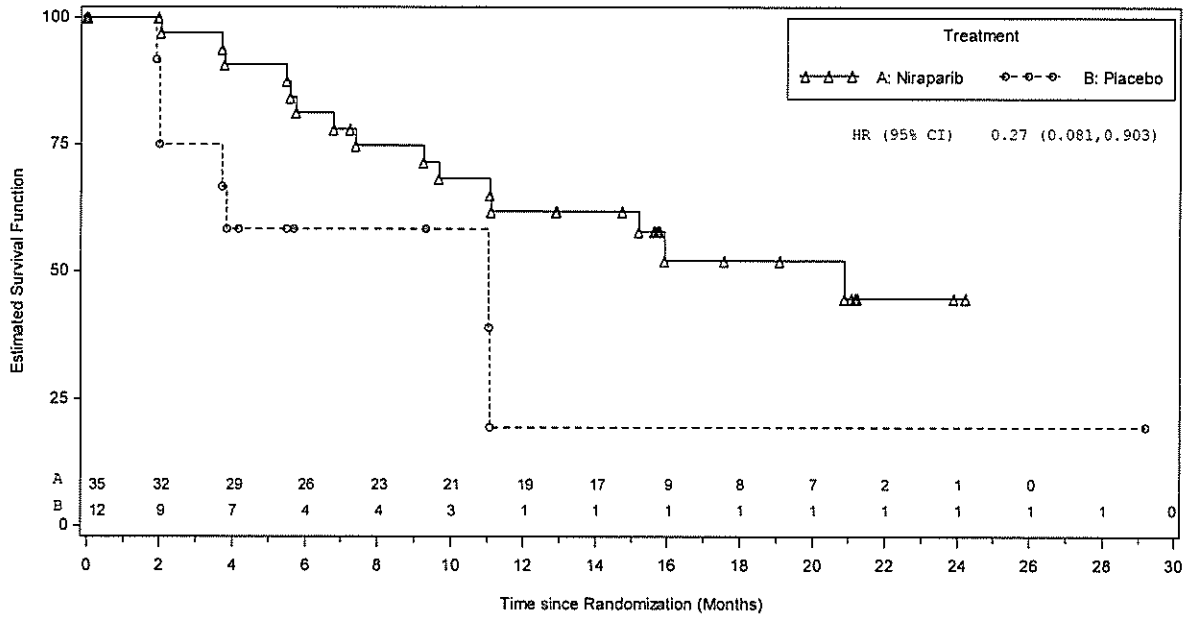
g*BRCA* 変異陰性コホートを Myriad myChoice®HRD 検査及び腫瘍の *BRCA* 変異の有無に基づき設定した部分集団を用いて PFS の探索的解析を行った。

g*BRCA* 変異陰性コホートには、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、さらに体細胞系 *BRCA*（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 を示した。

① *BRCA* 変異陰性コホートの HRD 陽性グループにおける *BRCA* 腫瘍別（s*BRCA* 対野生型）の PFS

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。HRD 陽性かつ s*BRCA* 変異を有する被験者の PFS 中央値は、本剤投与群で 20.9 ヵ月（95% CI : [9.7, NE]）、プラセボ投与群で 11.0 ヵ月（95% CI : [2.0, NE]）、HR は 0.27（95% CI : [0.081, 0.903]）（p=0.0248）であり、本剤投与群において有意に PFS が延長した。12 ヵ月時点で PD 又は死亡に至らなかった被験者の割合は本剤投与群で 62%、プラセボ投与群で 19%、18 ヵ月時点で PD 又は死亡に至らなかった被験者の割合は、本剤投与群で 52%、プラセボ投与群で 19%であった（図 2.7.3.3-9）〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書　Table 14.2.2.1〕。

HRD 陽性かつ *BRCA* 野生型腫瘍を有する被験者の PFS 中央値は、本剤投与群で 9.3 ヵ月（95% CI : [5.8, 15.4]）、プラセボ投与群で 3.7 ヵ月（95% CI : [3.3, 5.6]）、HR は 0.38（95% CI : [0.231, 0.628]）（p=0.0001）であり、本剤投与群において有意に PFS が延長した。12 ヵ月時点で PD 又は死亡に至らなかった被験者の割合は本剤投与群で 45%、プラセボ投与群で 11%、18 ヵ月時点で PD 又は死亡に至らなかった被験者の割合は、本剤投与群で 27%、プラセボ投与群で 6%であった（図 2.7.3.3-10）〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書　Table 14.2.2.1〕。

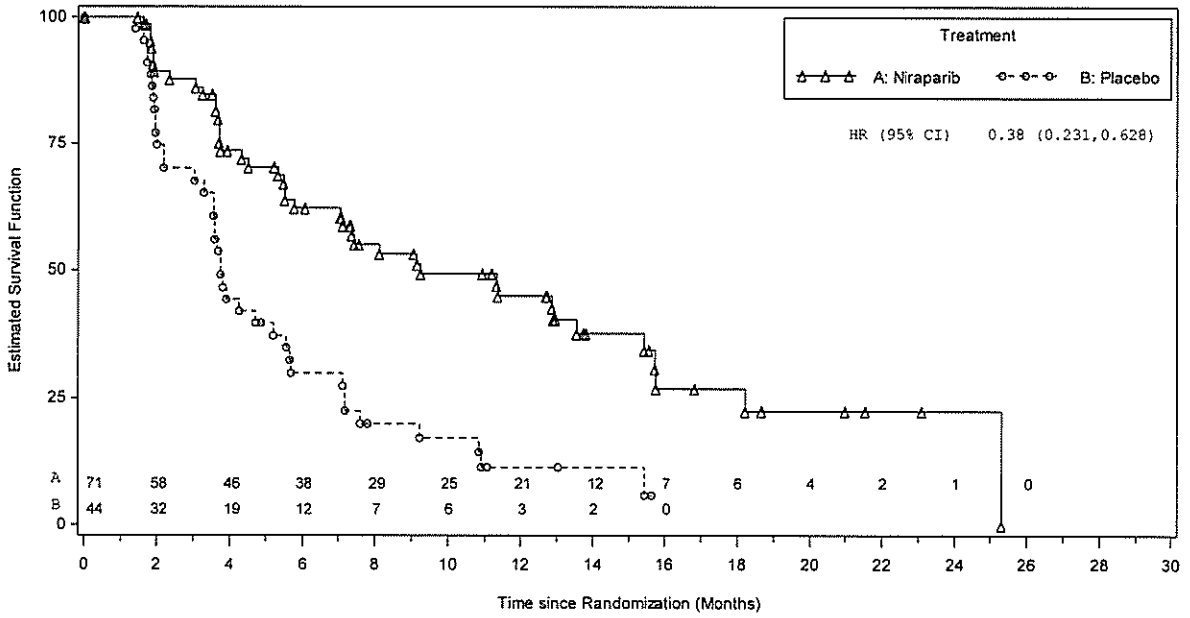


出典：PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書　Figure 14.2.1A

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 2.7.3.3-9　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

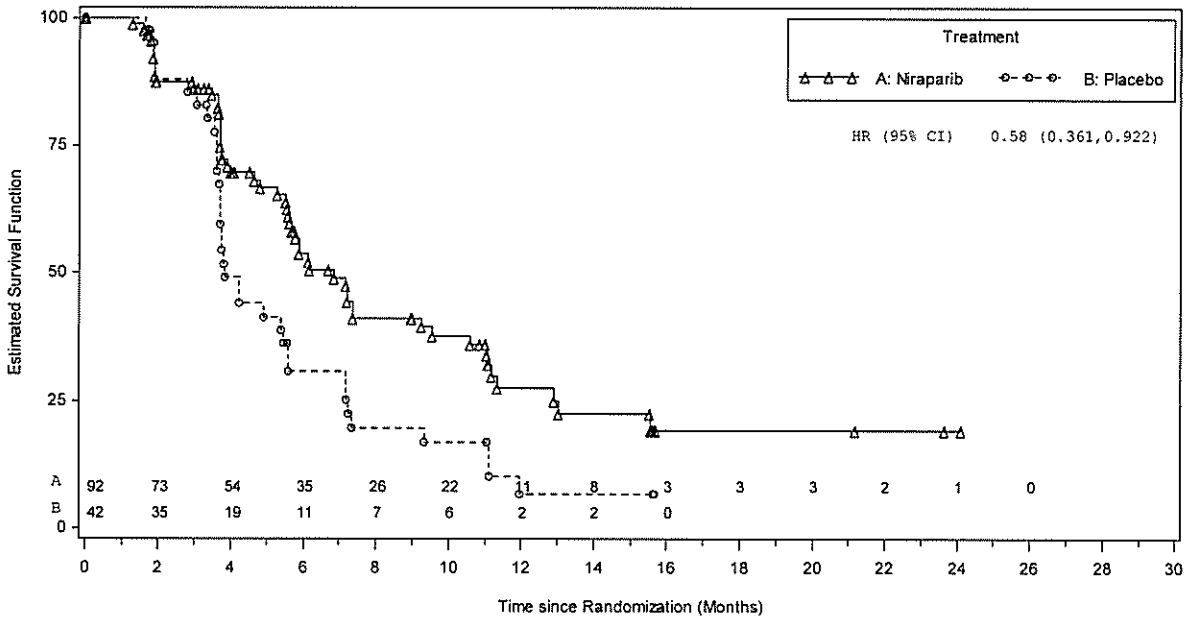
BRCA=breast cancer gene; CI=confidence interval; HR=hazard ratio; HRDpos=homologous recombination deficiency positive; IRC=Independent Review Committee; ITT=intent-to-treat; non-g*BRCA*mut=without a germline *BRCA* mutation; PFS=progression-free survival.

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

図 2.7.3.3-10　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〕

② g*BRCA* 変異陰性コホート HRD 陰性腫瘍グループの PFS

HRD 陰性腫瘍グループの PFS 中央値は、本剤投与群で 6.9 ヵ月（95% CI：[5.6, 9.6]）、プラセボ投与群で 3.8 ヵ月（95% CI：[3.7, 5.6]）であり、本剤投与群で有意な PFS の延長が認められ、死亡又は PD のリスクが 42%低下した（HR：0.58、95% CI：[0.361, 0.922]、p=0.0226）。図 2.7.3.3-11 の Kaplan-Meier 曲線で示したように、試験開始 4 ヵ月目には本剤投与群の推移はプラセボ投与群と乖離しており、期間をとおしてプラセボ投与群の上に位置していた。6 ヵ月目の時点で PD 又は死亡に至らなかった被験者の割合は本剤投与群で 54%、プラセボ投与群で 31%、12 ヵ月目の時点で PD 又は死亡に至らなかった被験者の割合は、本剤投与群で 27%、プラセボ投与群で 7%、18 ヵ月目の時点で PD 又は死亡に至らなかった被験者の割合は、本剤投与群で 19%、プラセボ投与群で 7%であった〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書　Table 14.2.2.1〕。



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.

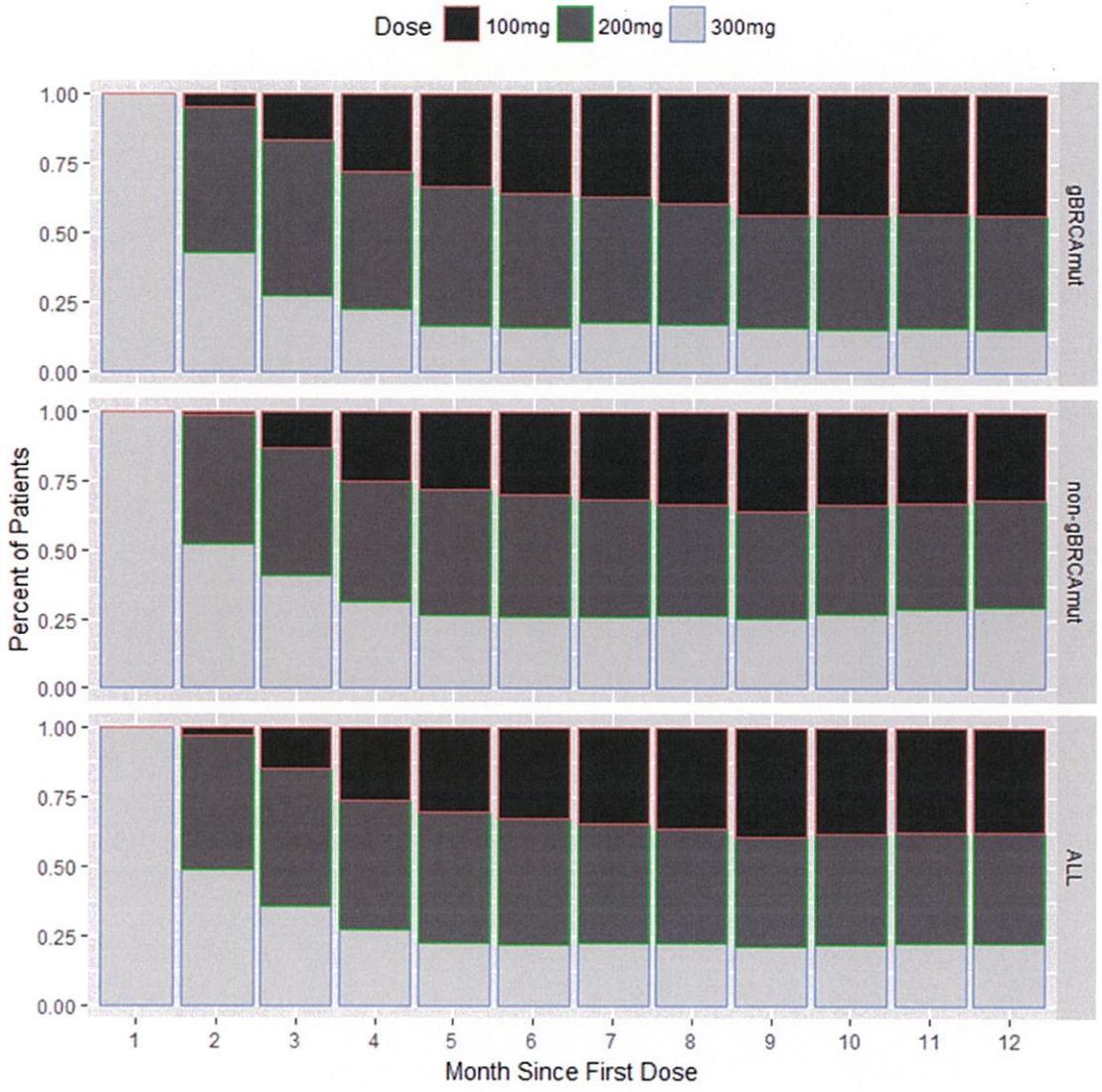
図 2.7.3.3-11　g*BRCA* 変異陰性コホートにおける HRD 陰性グループの PFS（IRC 評価）
Kaplan-Meier 曲線〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：ITT population、N=134〕

2）投与量と有効性の関係

① 本剤の用量調整

本試験の治験実施計画書では、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%）〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書　Table 14.3.5.15〕。

図 2.7.3.3-12 に被験者全体並びに g*BRCA* 変異陽性コホート及び g*BRCA* 変異陰性コホートの治療期間中の月ごとにおける投与量レベル（300 mg、200 mg 及び 100 mg）の被験者の割合を示した。



出典：PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書　Table 14.3.5.17
g*BRCA*mut=germline *BRCA* mutation; non-g*BRCA*mut=without a germline *BRCA* mutation.

図 2.7.3.3-12　治療期間中の月ごとにおける本剤の投与量レベル

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。投与 12 ヵ月目の時点で、本剤による治療を継続している 163 例のうち 37 例（22.7%）のみ投与量 300 mg を維持し、その他の被験者は 200 mg（65 例、39.9%）又は 100 mg（61 例、37.4%）であった。g*BRCA* 変異陽性コホート及び g*BRCA* 変異陰性コホートで検討した場合にも同様の傾向がみられた〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書 Table 14.3.5.17〕。

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2.7.3.3-11に示したように、投与開始2ヵ月間（投与中断及び減量が多く発生した期間）の1日投与量の中央値は、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2.7.3.3-11　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

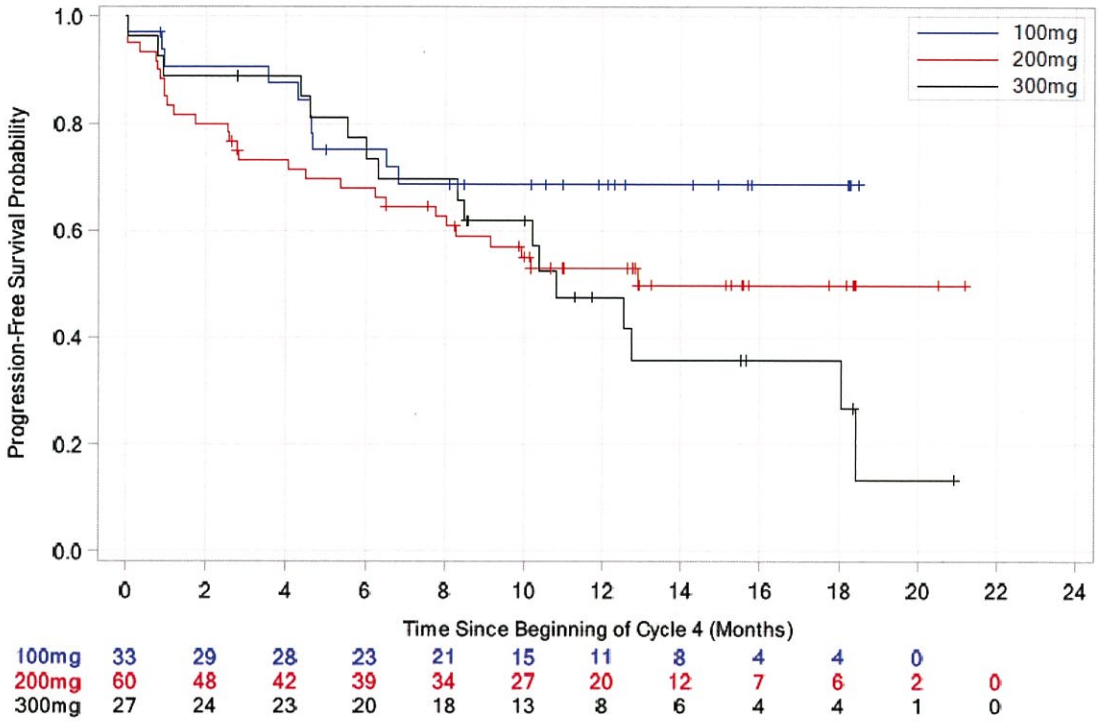
③ 投与量の調整と有効性

有効性の主要評価項目であるPFSの解析結果は本剤の投与量の減量及び投与の中断を反映したものである〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書〕。したがって、得られた結果は、本試験で被験者が投与された調整された用量における有効性を表している。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2.7.3.3-13及び図2.7.3.3-14）。

投与開始から4ヵ月目という時点を設定した理由に、投与量の減量の大半は治療の早期に発生し、大部分の被験者は投与開始4ヵ月目までにそれぞれ調整後の用量に達したと考えられたためである。加えて、投与開始から3ヵ月目までにPDを認めた被験者は減量がない傾向にあり、300 mg投与として表されている。本剤のランダム化時の投与量別のPFSの評価は、早期にPDを認めた被験者が300 mg投与量に含まれ、より低用量を受けた被験者に有利なバイアスの可能性があると考えられた。したがって、投与開始から4ヵ月時点のPFSの解析は、最も適切な解析時点であると考えた。

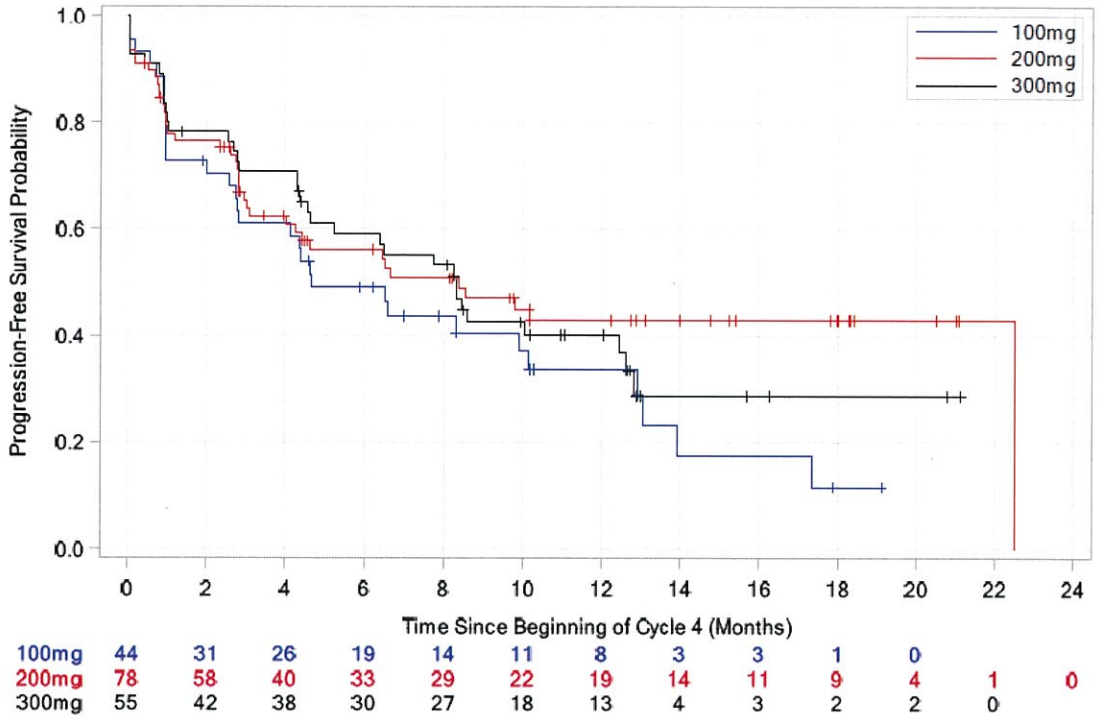
図2.7.3.3-13及び図2.7.3.3-14からは、投与開始4ヵ月目以降のPFSによる評価において、投与量の減量が有効性を減弱しなかったことが示された。12ヵ月時点で曲線の乖離がみられ

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（MTD）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 2.7.3.3-13 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 2.7.3.3-14 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〕

（4）統合解析

g*BRCA* 変異陽性コホート及び g*BRCA* 変異陰性コホートの 553 例について統合解析を行った。主要評価項目及び副次評価項目で用いた方法と同様の解析方法を使用した。

1）主要評価項目：PFS

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]）であり、本剤投与群は、PD 又は死亡に至るリスクが 62%低下した（p<0.0001）。

表 2.7.3.3-12　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（IRC 評価）〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：ITT population〕

	All Subjects: g*BRCA*mut and Non-g*BRCA*mut Cohorts (N=553)	
Parameter Statistic	Niraparib (N=372)	Placebo (N=181)
PFS (months)[a,b]		
75th percentile (95% CI)	25.3 (NE, NE)	9.2 (7.3, 11.1)
Median (95% CI)	11.3 (9.6, 13.5)	4.7 (3.8, 5.6)
25th percentile (95% CI)	5.4 (3.8, 5.7)	3.4 (2.1, 3.6)
Survival distribution function (95% CI)[c]		
6-month	0.69 (0.64, 0.74)	0.38 (0.31, 0.46)
12-month	0.49 (0.43, 0.55)	0.15 (0.09, 0.21)
18-month	0.38 (0.32, 0.44)	0.13 (0.08, 0.20)
24-month	0.33 (0.27, 0.40)	0.13 (0.08, 0.20)
Censored observations, n (%)	188 (50.5)	49 (27.1)
Event rate, n (%)	184 (49.5)	132 (72.9)
p-value[d]	<0.0001	
Hazard ratio (95% CI)[e]	0.38 (0.303, 0.488)	

出典: Integrate summary of efficacy　Table 1.1

BRCA=breast cancer gene; 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; PFS=progression-free survival.

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

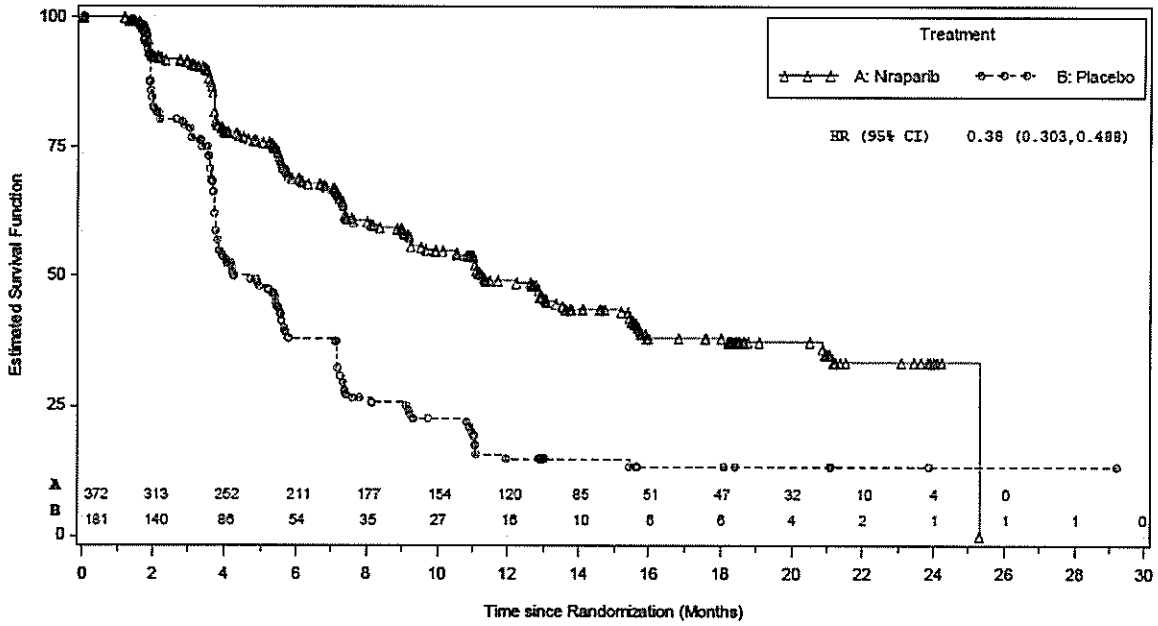
b Quartile estimates from product-limit (Kaplan-Meier) method. Confidence intervals from Brookmeyer and Crowley method with log-log transformation.

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

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

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

Kaplan-Meier 曲線（図 2.7.3.3-15）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 ヵ月間の間隔で進行及び死亡がみと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%であり、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%であり、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: Integrate summary of efficacy Figure 1.1

BRCA=breast cancer gene; CI=confidence interval; g*BRCA*mut=germline *BRCA* mutation; 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 2.7.3.3-15 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（IRC 評価）〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：ITT population、N=553〕

2）副次評価項目

副次評価項目である TFST、CFI 及び PFS2 を統合解析した結果、表 2.7.3.3-13 に示したように、それぞれの項目において本剤投与群はプラセボ投与群に対し、統計学的に有意な治療効果が得られ、主要評価項目である PFS と一致する結果が得られた。データカットオフ時点において本剤投与群で 62.1%、プラセボ投与群で 55.2%が打ち切られたため、PFS2 のデータは immature であった。

表 2.7.3.3-13　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副次評価項目（IRC 評価）〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：ITT population〕

	All Patients: g*BRCA*mut and Non-g*BRCA*mut Cohorts (N=553)	
Parameter[a] Statistic	Niraparib (N=372)	Placebo (N=181)
TFST		
Median, months (95% CI)[b]	14.6 (12.5, 17.4)	7.5 (6.6, 8.7)
Censored observations, n (%)	176 (47.3)	51 (28.2)
Event rate, n (%)	196 (52.7)	130 (71.8)
p-value[c]	<0.0001	
Hazard ratio (95% CI)[d]	0.46 (0.368, 0.583)	
CFI		
Median, months (95% CI)[b]	15.2 (13.7, 18.3)	9.0 (7.7, 10.1)
Censored observations, n (%)	188 (50.5)	58 (32.0)
Event rate, n (%)	184 (49.5)	123 (68.0)
p-value[c]	<0.0001	
Hazard ratio (95% CI)	0.40 (0.317, 0.513)	
PFS2		
Median, months (95% CI)[b]	21.0 (19.3, 25.9)	16.1 (14.2, 20.5)
Censored observations, n (%)	231 (62.1)	100 (55.2)
Event rate, n (%)	141 (37.9)	81 (44.8)
p-value[c]	0.0004	
Hazard ratio (95% CI)	0.61 (0.457, 0.802)	

出典: Integrate summary of efficacy　Table 1.3、Table 1.4 及び Table 1.5

BRCA=breast cancer gene; CFI=chemotherapy-free interval; CI=confidence interval; IRC=Independent Review Committee; ITT=intent-to-treat; non-g*BRCA*mut=without a germline *BRCA* mutation; PFS2=progression-free survival 2; TFST=time to first subsequent therapy.

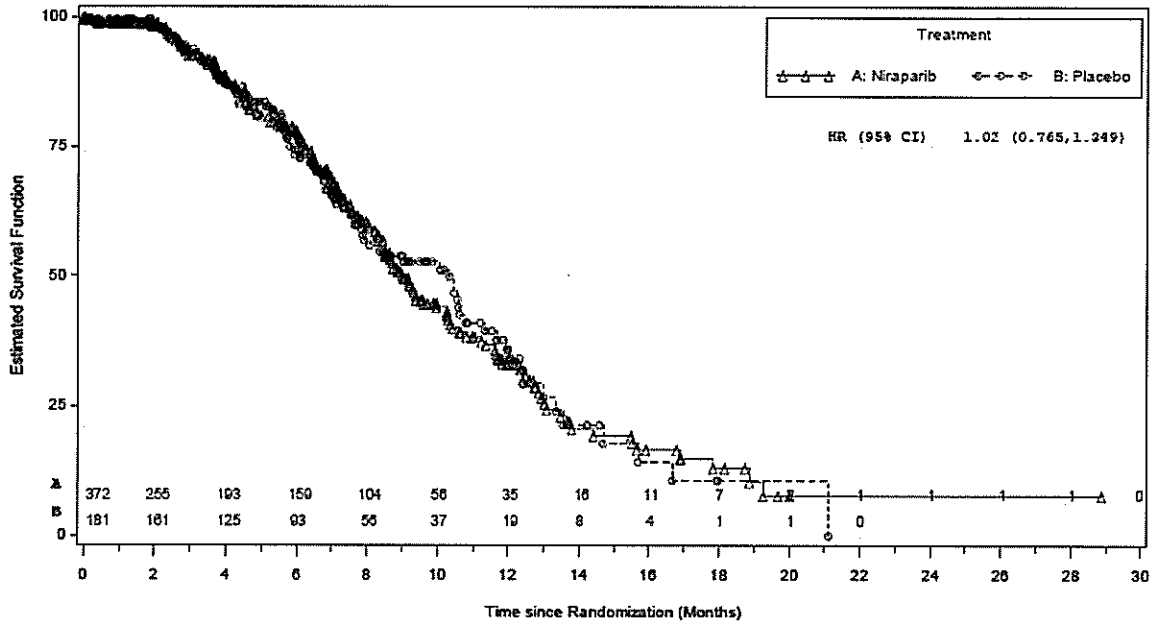
a For parameter definitions, TFST is defined as the date of randomization in the current study to the start date of the first subsequent anti-cancer therapy after maintenance treatment, CFI is defined as the time from the last platinum therapy dose until initiation of the next anti-cancer therapy (excluding maintenance therapy), PFS2 is defined as the date of randomization in the current study to the earlier date of assessment of progression on the next anti-cancer therapy following study treatment or death by any cause.

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.

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

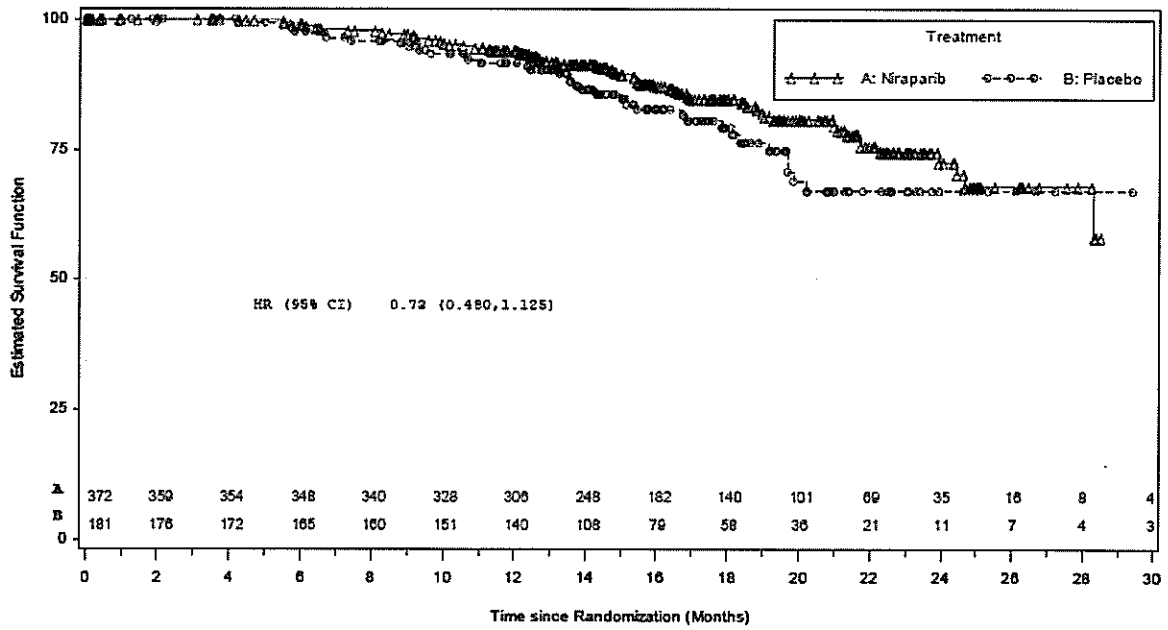
両投与群において 50%を超える被験者が打ち切りとなったため、本剤投与群における最初の PFS が次治療の PFS2 を短くするかどうかを検討するために PFS2 と PFS の差(PFS2-PFS)を全ての被験者で評価した。PFS2 と PFS の差の中央値は本剤投与群で 9.0 ヵ月、プラセボ投与群で 10.3 ヵ月であり（p=0.9183）、本剤による維持療法がその後の治療への感受性を減弱するものではなかった（図 2.7.3.3-16）（Integrate summary of efficacy　Table 1.6）。



出典: Integrate summary of efficacy Figure 1.6
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; PFS=progression-free survival.

図 2.7.3.3-16 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 PFS2-PFS の Kaplan-Meier プロット〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：ITT population、N=553〕

データカットオフ時に 80%を超える被験者が生存していることから打ち切りとなったため、OS の結果は immature であった。両群の OS の中央値は未達であり、HR は 0.73（95% CI: [0.480, 1.125]）（p=0.1545）、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 2.7.3.3-17）。



出典: Integrate 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; OS=overall survival.

図 2.7.3.3-17 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〕

3）g*BRCA* 変異陽性コホート及び g*BRCA* 変異陰性コホートの腫瘍 *BRCA* 変異を有する被験者の解析

BRCA 変異腫瘍を有する被験者の治療効果が PFS に与える影響を追加解析した。g*BRCA* 又は s*BRCA* 変異腫瘍を有する患者の PFS の中央値は、本剤投与群で 20.9 ヵ月（95% CI：[13.1, NE]）、プラセボ投与群で 5.7 ヵ月（95% CI：[3.9, 7.4]）であり、本剤投与群ではプラセボ投与群と比較して PFS を有意に 15.2 ヵ月延長した。HR は 0.26（95% CI：[0.177, 0.393], p=0.0003）であり、本剤投与群は PD 又は死亡のリスクを 74%低下した（表 2.7.3.3-14）。

表 2.7.3.3-14 g*BRCA* 変異陽性コホート及び g*BRCA* 変異陰性コホートの腫瘍 *BRCA* 変異を有する被験者の PFS（IRC 評価）〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：ITT population、N=250〕

Treatment	Median PFS[a] (95% CI) (Months)	Hazard Ratio[b] (95% CI) p-value[c]	% of Patients without Progression or Death at:[d] 6 Months	12 Months	18 Months
Niraparib (N=173)	20.9 (13.1, NE)	0.26 (0.177, 0.393)	81%	62%	51%
Placebo (N=77)	5.7 (3.9, 7.4)	p=0.0003	45%	16%	16%

出典：PR-30-5011-C（NOVA）試験 総括報告書 Table 14.2.1.3

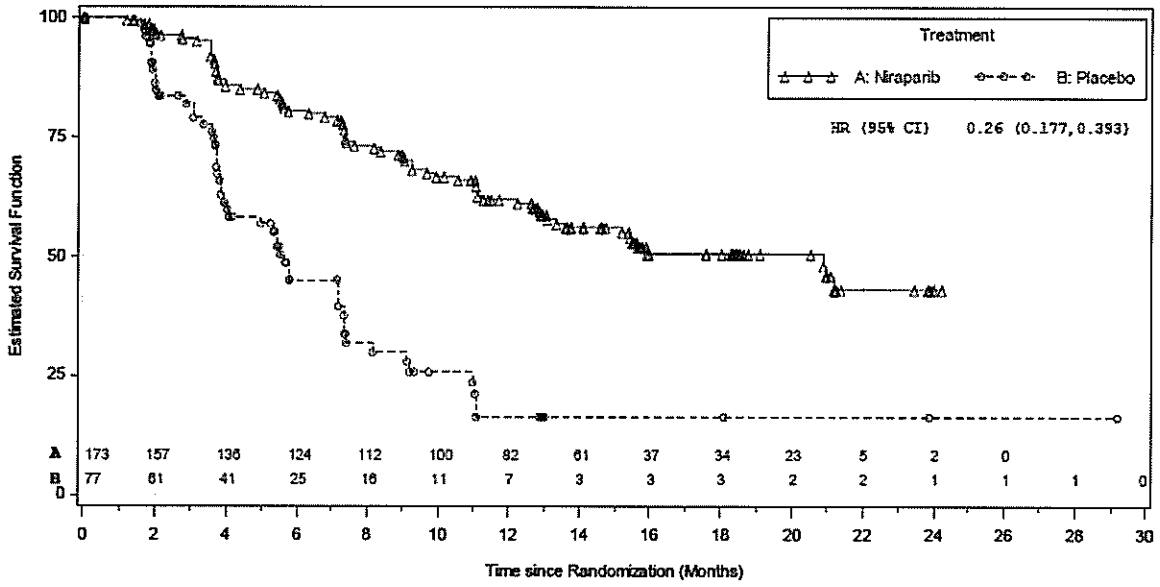
BRCA=breast cancer gene; CI=confidence interval; g*BRCA*mut=germline *BRCA* mutation; IRC=Independent Review Committee; ITT=intent to treat; NE=not estimated; non-g*BRCA*mut=without a germline *BRCA* mutation; PFS=progression-free survival.

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.



出典: Integrate summary of efficacy Figure 1.7

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 2.7.3.3-18 g*BRCA* 変異陽性コホート及び g*BRCA* 変異陰性コホートの腫瘍 *BRCA* 変異を有する被験者の PFS の Kaplan-Meier 曲線（IRC 評価）〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：ITT population、N=250〕

2.7.3.3.2.2 Niraparib-2001 試験

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。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（SD）と判定された。有効性の結論を裏付けるには immature なデータではあるものの、有効性に関する大きな懸念は認められなかった。

2.7.3.3.2.3 PR-30-5017-C（PRIMA）試験

（1）主要評価項目

1）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 2.7.3.3-15）。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。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2.7.3.3-19及び図2.7.3.3-20）。

表2.7.3.3-15　PFS（BICR評価）〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験：ITT Population〕

	HRDpos		Overall	
Parameter	Niraparib (N=247)	Placebo (N=126)	Niraparib (N=487)	Placebo (N=246)
Statistic	n (%)	n (%)	n (%)	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.

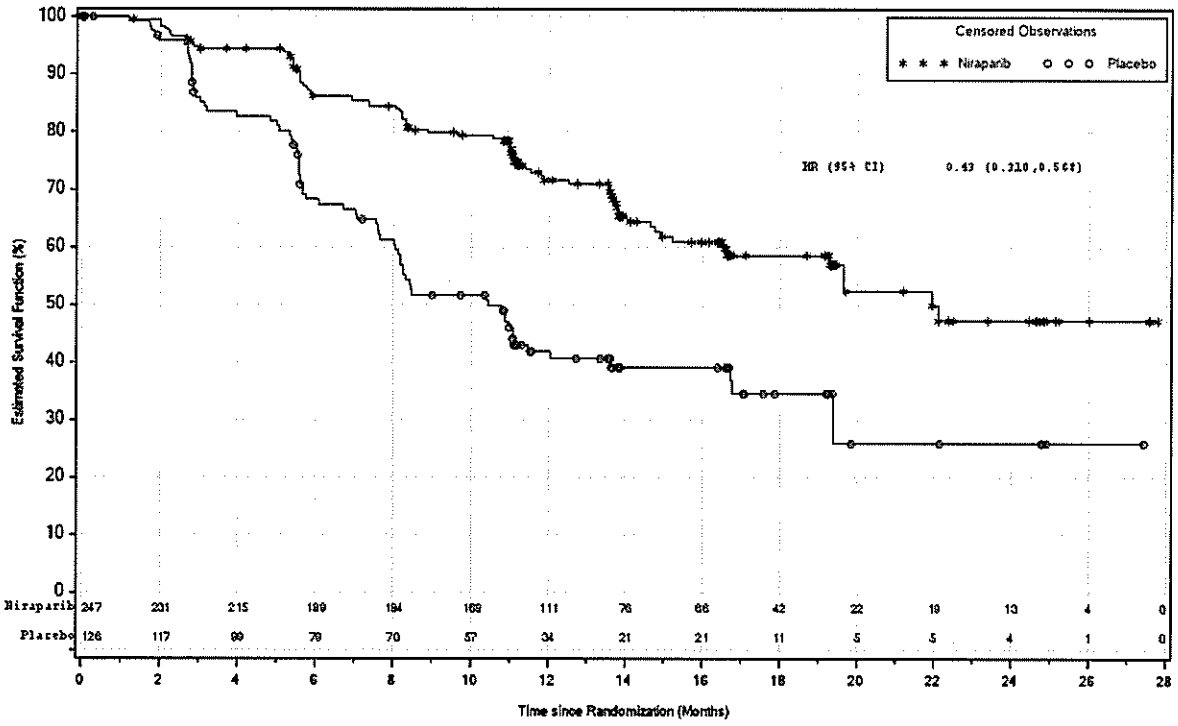
a Progression-free survival is defined as the time in months from the date of randomization to progression or death.

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).

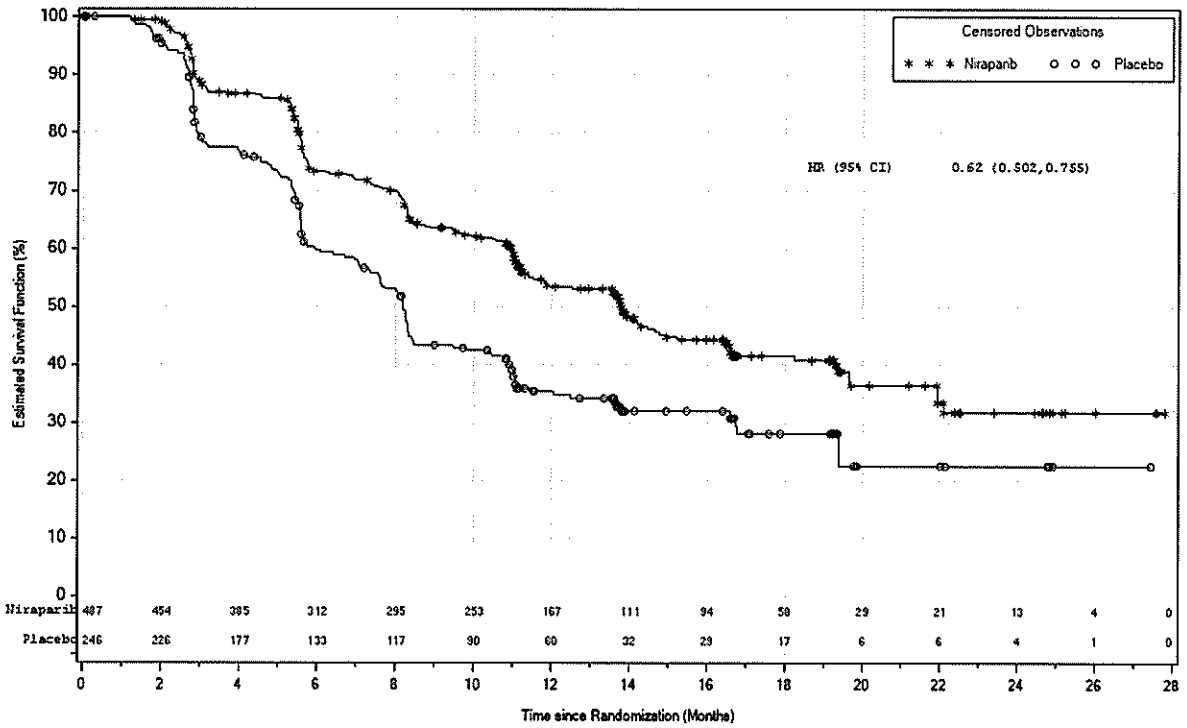
e Based on stratified Cox proportional hazards model using randomization stratification factors.



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 2.7.3.3-19　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 2.7.3.3-20　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）感度分析

PFS の感度分析は、主要解析結果と同様であった（表 2.7.3.3-16）。それぞれの解析項目において、本剤投与群はプラセボ投与群と比較して有意に PFS が延長した（p<0.0001）。

表 2.7.3.3-16　PFS の感度分析〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験：ITT Population〕

	HRDpos		Overall	
Sensitivity Analysis Statistic	Niraparib (N=247)	Placebo (N=126)	Niraparib (N=487)	Placebo (N=246)
Investigator assessment (ITT population)				
Median PFS (months) (95% CI)[a,b]	21.9 (16.5, NE)	11.2 (8.4, 13.1)	13.8 (11.3, 14.2)	8.2 (7.6, 9.8)
p-value[c]	<0.0001		<0.0001	
Hazard ratio (95% CI)[d]	0.46 (0.342, 0.626)		0.63 (0.514, 0.763)	
Alternative censoring rules (ITT population)				
Median PFS (months) (95% CI)[a,b]	21.0 (16.5, NE)	10.8 (8.1, 12.1)	13.8 (11.4, 14,7)	8.2 (7.3, 8.5)
p-value[c]	<0.0001		<0.0001	
Hazard ratio (95% CI)[d]	0.44 (0.325, 0.608)		0.62 (0.505, 0.758)	
Stratification values from the prior treatment eCRF (ITT population)				
Median PFS (months) (95% CI)[a,b]	21.9 (19.3, NE)	10.4 (8.1, 12.1)	13.8 (11.5, 14.9)	8.2 (7.3, 8.5)
p-value[c]	<0.0001		<0.0001	
Hazard ratio (95% CI)[d]	0.43 (0.313, 0.594)		0.60 (0.485, 0.731)	

表 2.7.3.3-16　PFS の感度分析〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験：ITT Population〕（続き）

	HRDpos		Overall	
Sensitivity Analysis Statistic	Niraparib (N=247)	Placebo (N=126)	Niraparib (N=487)	Placebo (N=246)
Alternative event times (ITT population)				
Median PFS (months) (95% CI)[a,b]	22.1 (18.0, NE)	9.4 (8.1,11.5)	13.8 (11.2, 16.4)	8.2 (6.4, 8.5)
p-value[c]	<0.0001		<0.0001	
Hazard ratio (95% CI)[d]	0.43 (0.310, 0.587)		0.62 (0.506, 0.762)	
BICR radiology data (ITT population)				
Median PFS (months) (95% CI)[a,b]	22.1 (19.3, NE)	10.4 (8.1, 12.1)	13.8 (11.8, 15.2)	8.2 (7.3, 8.5)
p-value[c]	<0.0001		<0.0001	
Hazard ratio (95% CI)[d]	0.42 (0.306, 0.581)		0.61 (0.499, 0.753)	
Stratification values from the prior treatment eCRF (PP population)				
Median PFS (months) (95% CI)[a,b]	22.1 (19.3, NE)	10.4 (8.0, 11.5)	13.8 (11.4, 14.9)	8.2 (7.1, 8.4)
p-value[c]	<0.0001		<0.0001	
Hazard ratio (95% CI)[d]	0.42 (0.302, 0.574)		0.60 (0.486, 0.733)	
Subsequent anticancer therapy (ITT population)				
Median PFS (months) (95% CI)[a,b]	17.2 (14.9, 21.8)	8.4 (7.7, 11.1)	11.9 (11.1, 13.9)	8.0 (6.7, 8.3)
p-value[c]	<0.0001		<0.0001	
Hazard ratio (95% CI)[d]	0.47 (0.351, 0.633)		0.64 (0.525, 0.774)	
Alternative Randomization Stratification Factors (ITT population)[e]				
Median PFS (months) (95% CI)[a,b]	21.9 (19.3, NE)	10.4 (8.1, 12.1)	13.8 (11.5, 14.9)	8.2 (7.3, 8.5)
p-value[c]	<0.0001		<0.0001	
Hazard ratio (95% CI)[d]	0.43 (0.312, 0.591)		0.62 (0.503, 0.757)	

出典：PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.2.1.3, Table 14.2.1.4, Table 14.2.1.5, Table 14.2.1.6, Table 14.2.1.7, Table 14.2.1.8, Table 14.2.1.11 及び Table 14.2.1.12.

BICR=Blinded Independent Central Review; CI=confidence interval; eCRF=electronic case report form; HRDpos=homologous recombination deficiency test positive, referring to homologous recombination deficient (HR-deficient) tumors; ITT=intent-to-treat; NE=not estimated; PFS=progression-free survival; PP=per-protocol.

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 result status (for overall population only).

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

e The analysis on the homologous recombination deficient population used one stratification factor: best response to platinum therapy. The overall analysis used two stratification factors: best response to platinum therapy and homologous recombination deficiency status.

(2) 副次評価項目

1) OS

主要な副次評価項目である OS は階層的に解析した。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 ITT 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（表 2.7.3.3-17）。OS の次の解析は、データが mature である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-Miere 曲線を図 2.7.3.3-21 及び図 2.7.3.3-22 に示した。

表 2.7.3.3-17　OS の中間解析〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験：ITT Population〕

	HRDpos		Overall	
Parameter Statistic	Niraparib (N=247)	Placebo (N=126)	Niraparib (N=487)	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

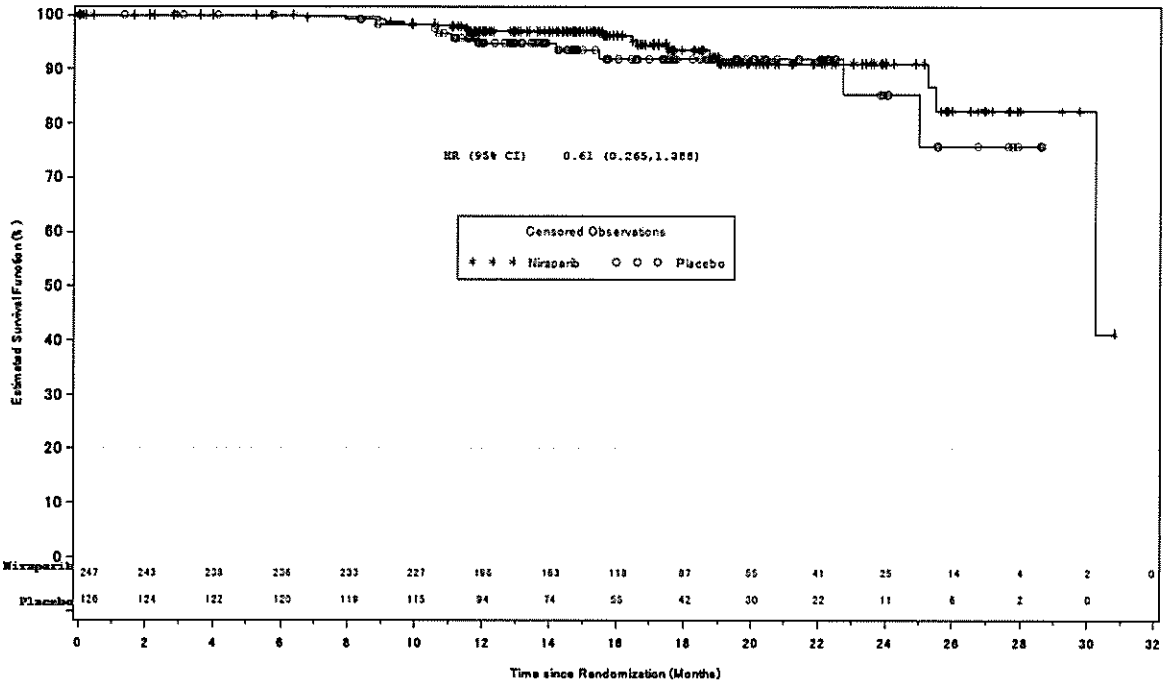
CI=confidence interval; HRDpos=homologous recombination deficiency test positive, referring to homologous recombination deficient tumors; ITT=intent-to-treat; NE=not estimated; OS=overall survival.

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).

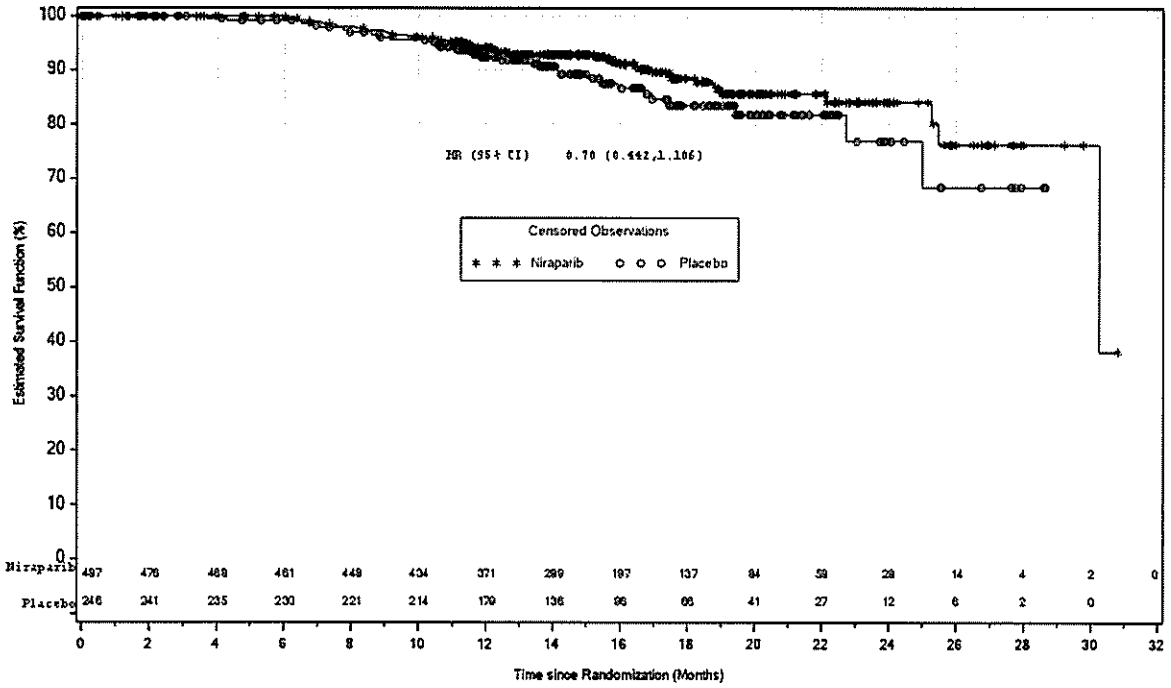
d Based on stratified Cox proportional hazards model using randomization stratification factors.



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 2.7.3.3-21　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 2.7.3.3-22　Overall Population における OS の Kaplan-Meier 曲線〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験：ITT Population〕

2）TFST

HRDpos population 及び overall population における TFST の結果は、主要評価項目の PFS と一致していた（表 2.7.3.3-18）。HRDpos population において、本剤投与群の TFST の中央値は推定不能、プラセボ投与群では 13.7 ヵ月であった。HR が 0.46（95% CI：[0.330, 0.640]）であることを考慮すると、プラセボ投与群で次治療を受ける又は死亡に至るリスクは本剤投与群に比べて 2.2 倍高かった（p<0.0001）。

Overall population において、本剤投与群の TFST の中央値は 18.6 ヵ月、プラセボ投与群で 12.0 ヵ月であり、本剤による治療で TFST が 6.6 ヵ月延長した。HR が 0.65（95% CI：[0.521, 0.802]）であることを考慮すると、プラセボ投与群で次治療を受ける又は死亡に至るリスクは本剤投与群に比べて 1.5 倍高かった（p=0.0001）。

表 2.7.3.3-18　TFST の要約〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験：ITT Population〕

	HRDpos		Overall	
Parameter Statistic	Niraparib (N=247)	Placebo (N=126)	Niraparib (N=487)	Placebo (N=246)
TFST (months)[a,b]				
75th percentile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (20.3, NE)	NE (NE, NE)	NE (20.3, NE)
Median (95% CI)	NE (24.7, NE)	13.7 (11.6, 19.3)	18.6 (15.8, 24.7)	12.0 (10.3, 13.9)
25th percentile (95% CI)	12.6 (10.8, 15.8)	8.2 (6.6, 9.7)	9.1 (7.9, 10.2)	6.7 (6.3, 7.9)
Censored observations, n (%)	171 (69.2)	60 (47.6)	277 (56.9)	108 (43.9)
Event rate, n (%)	76 (30.8)	66 (52.4)	210 (43.1)	138 (56.1)
p-value[c]	<0.0001		0.0001	
Hazard ratio (95% CI)[d]	0.46 (0.330, 0.640)		0.65 (0.521, 0.802)	

出典：PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.2.4.1

CI=confidence interval; CR=complete response; HRDpos=homologous recombination deficiency test positive, referring to homologous recombination deficient tumors; ITT=intent-to-treat; NE=not estimated; PR=partial response; TFST=time to first subsequent therapy.

a Time to first subsequent therapy is defined as the time from the date of randomization to the date of first dose of follow-up anti-cancer treatment or death, whichever occurs first. Subjects alive and not starting a first follow-up anti-cancer treatment will be censored at the date last known alive.

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 (yes/no), best response to platinum therapy (CR or PR), and homologous recombination deficiency test status (for Overall cohort only).

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

3）PFS2

HRDpos population 及び overall population の PFS2 を表 2.7.3.3-19 に要約した。Overall population において、本剤投与群の 81.1%、プラセボ投与群の 78.5%が打ち切られたために、HRDpos population 及び overall population のデータは immature であった。Overall population において、HR が 0.81（95% CI：0.577, 1.139）であることを考慮すると、本剤投与群で次治療後の PD 又は死亡に至るリスクが 19%低下した（p=0.2242）。Kaplan-Meier 曲線では、24 ヵ月目時点まで本剤投与群はプラセボ投与群の上を推移していた〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Figure 14.2.3.1〕。次治療後の PD 又は死亡に至らなかった被験者の割合は、12 ヵ月目の時点（本剤投与群：プラセボ投与群で 88%対 85%、以降同順）及び 24 ヵ月目の時点（70%対 67%）において、本剤投与群はプラセボ投与群と比較して高かった〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.2.3.1〕。

HRDpos population において、本剤投与群及びプラセボ投与群の PFS2 はいずれも推定不能であった（HR：0.84、95% CI：[0.485, 1.453]、p=0.5311）。

表 2.7.3.3-19　PFS2 の要約〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験：ITT Population〕

	HRDpos		Overall	
Parameter Statistic	Niraparib (N=247)	Placebo (N=126)	Niraparib (N=487)	Placebo (N=246)
PFS2 (months)[a,b]				
75th percentile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (25.3, NE)	NE (NE, NE)	27.2 (25.3, NE)	NE (NE, NE)
25th percentile (95% CI)	24.0 (19.0, 27.2)	NE (16.3, NE)	19.8 (17.2, 24.0)	17.3 (14.9, NE)
Censored observations, n (%)	210 (85.0)	106 (84.1)	395 (81.1)	193 (78.5)
Event rate, n (%)	37 (15.0)	20 (15.9)	92 (18.9)	53 (21.5)
p-value[c]	0.5311		0.2242	
Hazard ratio (95% CI)[d]	0.84 (0.485, 1.453)		0.81 (0.577, 1.139)	

出典：PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.2.3.1

CI=confidence interval; CR=complete response; HRDpos=homologous recombination deficiency test positive, referring to homologous recombination deficient tumors; ITT=intent-to-treat; NE=not estimated; PFS2=progression-free survival-2; PR=partial response.

a Progression-free survival 2 is defined as date of randomization to the earlier date of assessment of progression on the next anti-cancer therapy following study treatment or death by any cause.

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 (yes/no), best response to platinum therapy (CR or PR), and homologous recombination deficiency test status (for Overall cohort only).

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

4）PRO（FOSI、EQ-5D-5L、EORTC-QLQ-C30 及び EORTC-QLQ-OV28）

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（HUI）及び VAS 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 を用いて臨床症状、機能及び健康関連の QOL を評価した。

① FOSI

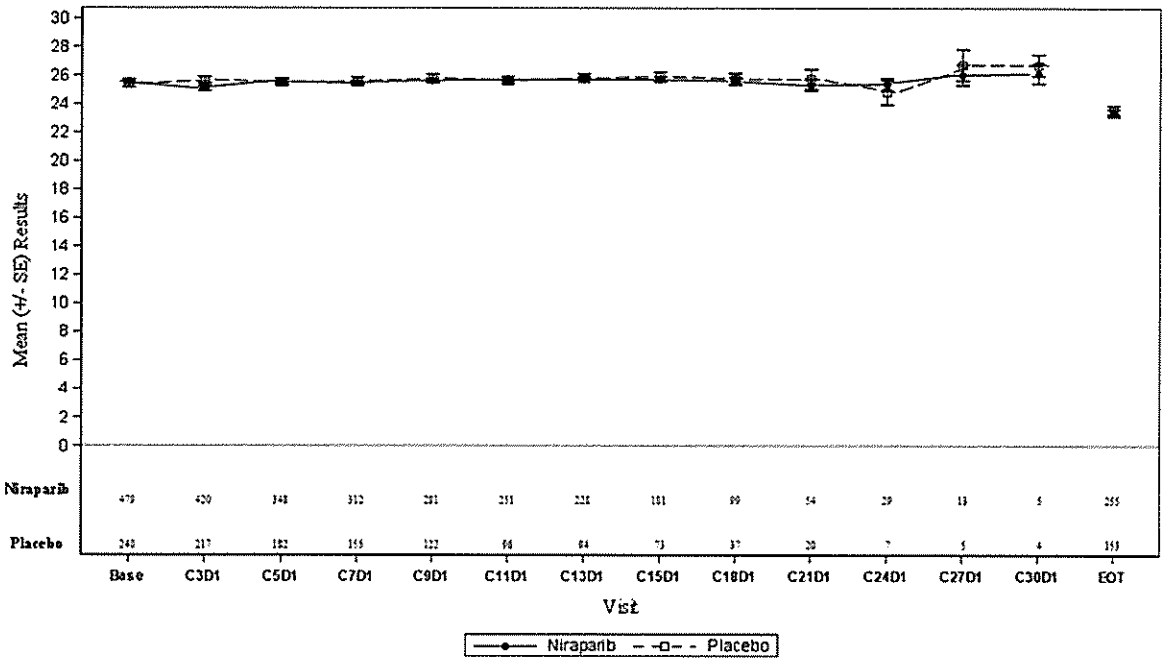
Overall population において、ベースライン時の症状及び QOL は本剤投与群及びプラセボ投与群で同様であった〔本剤投与群の FOSI 平均（標準偏差；StD）：25.6（3.73）対プラセボ投与群の平均：25.4（3.51）、PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.2.5.1A〕。同様の結果は試験期間をとおしてみられ、ベースラインからの変化に差は認められなかった（各投与群の各評価項目において p>0.05 であったが、例外的にプラセボ投与群においてサイクル 3 の FOSI は p=0.0447 であった）。

FOSI の Visit 別の調整平均及び標準誤差（SE）を図 2.7.3.3-23 に示した。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（HR：1.10、95% CI：[0.915, 1.330]、図 2.7.3.3-24）。

HRDpos population において、ベースライン時の症状及び QOL は本剤投与群及びプラセボ投与群の間で同様であった〔本剤投与群の FOSI 平均（StD）：25.6（3.64）対プラセボ投与群の平均（StD）：25.3（3.54）、PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.2.5.1A〕。

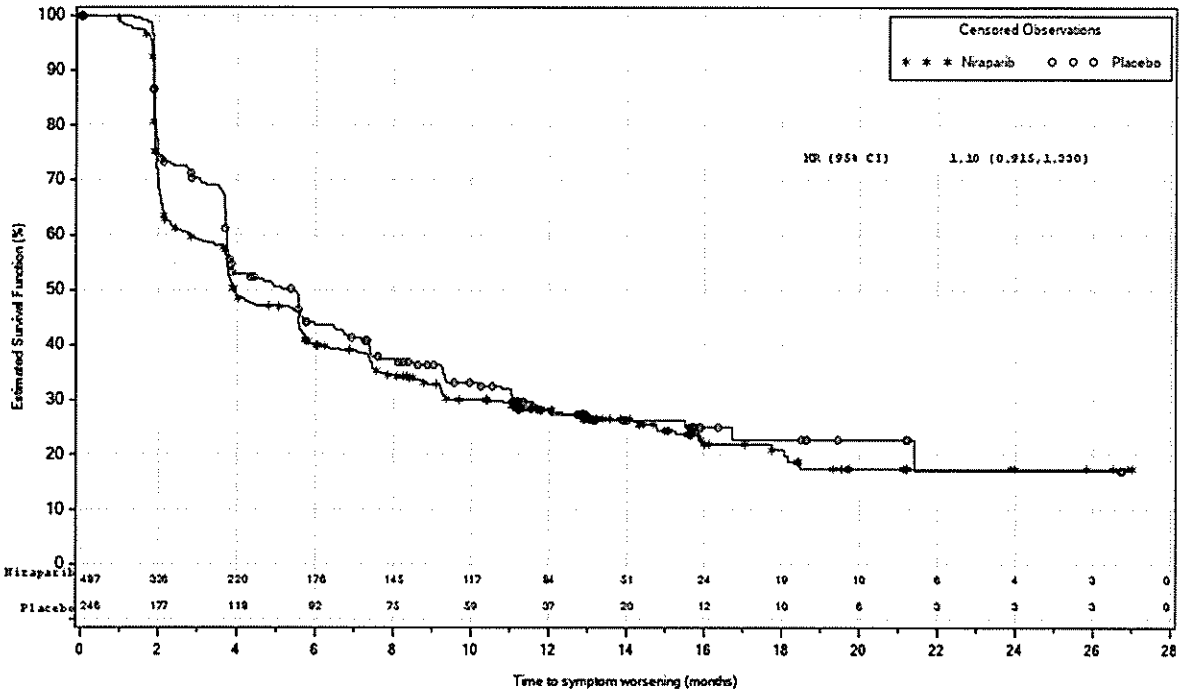
FOSI の Visit 別の調整平均及び SE を PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書 Figure 14.2.5.1 に示した。症状が悪化するまでの FOSI の Kaplan-Meier 曲線において、本剤投

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〔HR：0.99、95% CI：[0.764, 1.291]、PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Figure 14.2.5.9〕。



出典：PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Figure 14.2.5.1
Base=baseline; C=cycle; D=day; EOT=end of treatment; FOSI=Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian Symptom Index; ITT=intent-to-treat; SE=standard error.

図 2.7.3.3-23　Overall population における Visit 別の FOSI 調整平均（±SE）〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験：ITT Population〕



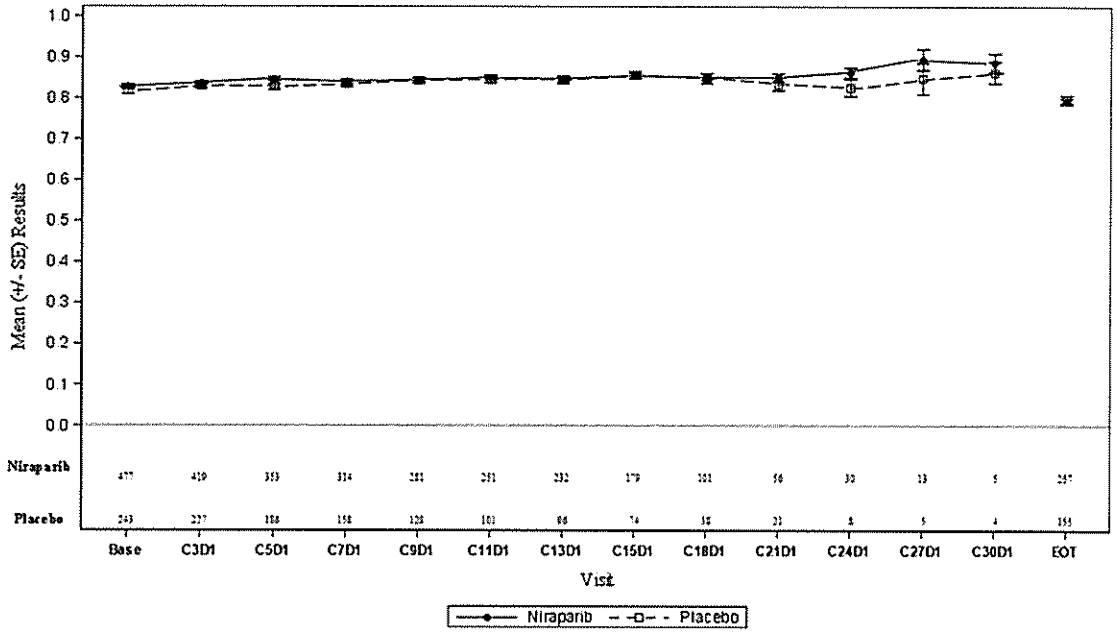
出典：PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Figure 14.2.5.9
CI=confidence interval; FOSI=Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian Symptom Index; HR=hazard ratio; ITT=intent-to-treat.

図 2.7.3.3-24　Overall population における症状が悪化するまでの FOSI の Kaplan-Meier 曲線
〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験：ITT Population〕

② EQ-5D-5L

Overall population において、ベースラインの EQ-5D-5L スコアは本剤投与群及びプラセボ投与群の間で同様であった〔本剤投与群の HUI 平均（StD）：0.827（0.1229）対プラセボ投与群の平均（StD）：0.817（0.1245）、本剤投与群の VAS 平均（StD）：75.5（17.24）対プラセボ投与群の平均（StD）：74.8（17.10）、PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.2.5.2A 及び Table 14.2.5.3A〕。同様の結果は試験期間をとおしてみられ、ベースラインからの変化に差は認められなかった（各投与群の各評価項目において p>0.05 であったが、例外的にプラセボ投与群においてサイクル 5 の HUI が p=0.0234 であった）。HUI 及び VAS の Visit 別の調整平均及び SE をそれぞれ図 2.7.3.3-25 及び図 2.7.3.3-26 に示した。

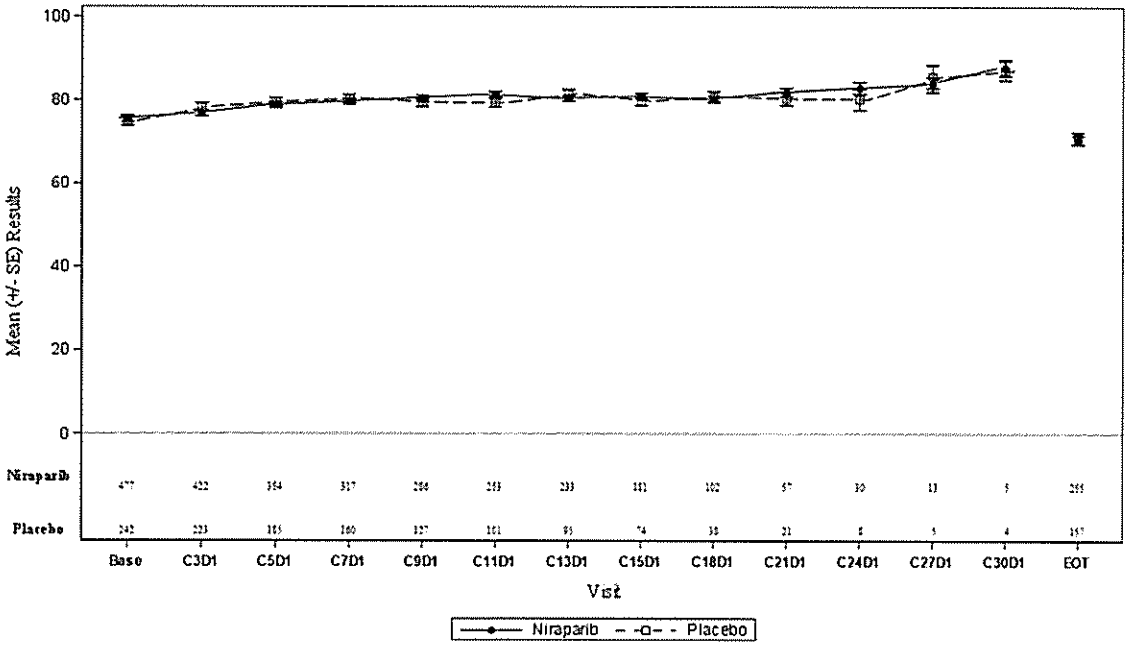
HRDpos population において、ベースラインの EQ-5D-5L スコアは本剤投与群及びプラセボ投与群の間で同様であった〔本剤投与群の HUI 平均（StD）：0.832（0.1207）対プラセボ投与群の平均（StD）：0.818（0.1303）、本剤投与群の VAS 平均（StD）：76.5（17.29）対プラセボ投与群の平均（StD）：75.9（16.74）、PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.2.5.2A 及び Table 14.2.5.3A〕。同様の結果は試験期間をとおしてみられ、ベースラインからの変化に差は認められなかった（各投与群の各評価項目において p>0.05 であったが、例外的にプラセボ投与群においてサイクル 5 の HUI は p=0.0325 であった）。HUI 及び VAS の Visit 別の調整平均及び SE を PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Figure 14.2.5.2 及び Figure 14.2.5.3 に示した。



出典：PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Figure 14.2.5.2

Base=baseline; C=cycle; D=day; EOT=end of treatment; EQ-5D-5L=European Quality of Life Scale, 5-Dimensions; FOSI=Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian Symptom Index; ITT=intent-to-treat; SE=standard error.

図 2.7.3.3-25　Overall population における Visit 別の EQ-5D-5L の調整平均（±SE）
〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験：ITT Population〕



出典：PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Figure 14.2.5.3

Base=baseline; C=cycle; D=day; EOT=end of treatment; EQ-5D-5L=European Quality of Life Scale, 5-Dimensions; FOSI= Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian Symptom Index; ITT=intent-to-treat; SE=standard error; VAS=visual analogue scale.

図 2.7.3.3-26　Overall population における Visit 別の EQ-5D-5L VAS の調整平均（±SE）
〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験：ITT Population〕

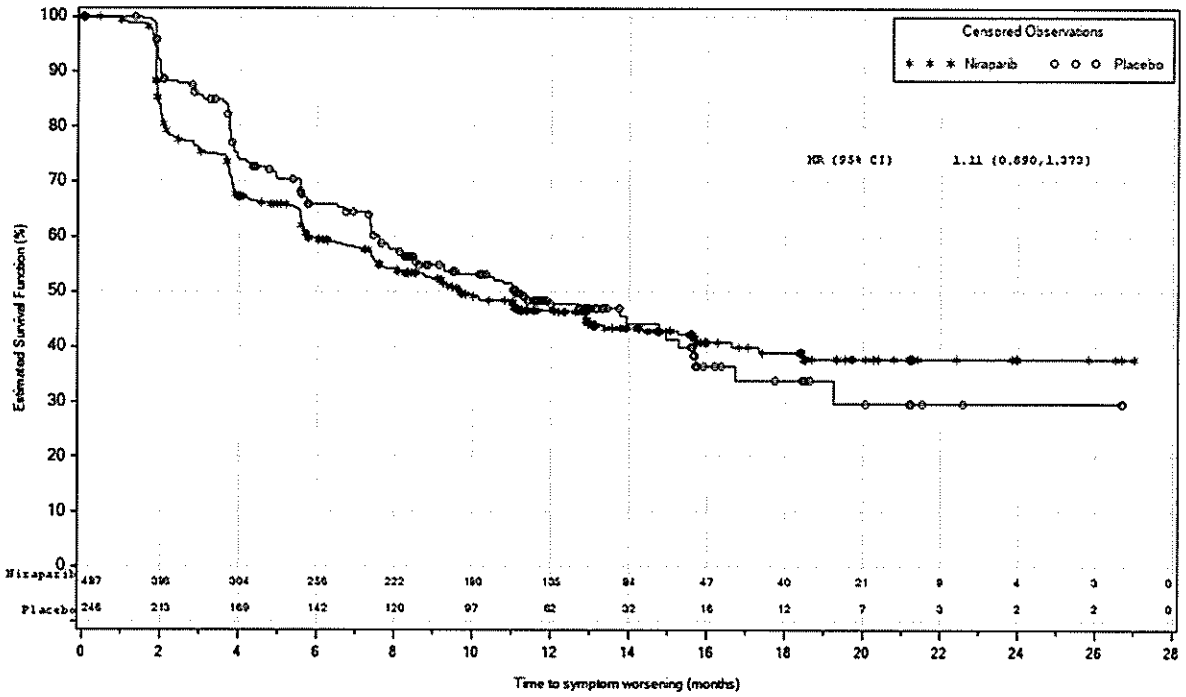
③ EORTC-QLQ-C30

Overall population において、ベースラインの全般的健康は本剤投与群及びプラセボ投与群の間で同様であった〔本剤投与群の EORTC-QLQ-C30 平均（StD）：71.5（18.86）対プラセボ投与群の平均（StD）：70.2（18.66）、PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書 Table 14.2.5.4A〕。同様の結果は試験期間中にみられ、大部分の項目において一貫した差は認められなかった（各 visit の各評価項目において $p>0.05$）。胃腸関連の評価項目で例外がみられた。本剤投与群の被験者において、便秘がサイクル 1 からサイクル 15 そしてサイクル 21 から試験終了時（各 visit で $p<0.05$）で顕著な悪化が認められ、同様の傾向が悪心／嘔吐（サイクル9までの各 visit で $p<0.05$）、食欲不振（サイクル3、サイクル5及び試験終了時で $p<0.05$）及び呼吸困難（サイクル 3 及びサイクル 5 で $p<0.05$）で認められた。一方、プラセボ投与群の被験者において、下痢で顕著な悪化が認められた（サイクル 3、5、11、15 及び 24 で $p<0.05$）。

同様の結果は HRDpos population においても試験期間をとおしてみられ、大部分の項目において一貫した差は認められなかった。

④ EORTC-QLQ-OV28

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〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書 Table 14.2.5.5A〕。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 曲線では、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〔それぞれ（HR：1.11、95% CI：[0.890, 1.373]）、（HR：1.04、95% CI：[0.764, 1.405]）、PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Figure 9 及び Figure 14.2.5.10）。



出典：PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Figure 14.2.5.10
CI=confidence interval; EORTC-QLQ-OV28=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-ovarian module; GI=gastrointestinal; HR=hazard ratio; ITT=intent-to-treat.

図 2.7.3.3-27　Overall population における EORTC-QLQ-OV28 腹部／胃腸スコアの悪化の Kaplan-Meier 曲線〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験：ITT Population〕

5）治験薬投薬後の次治療の結果

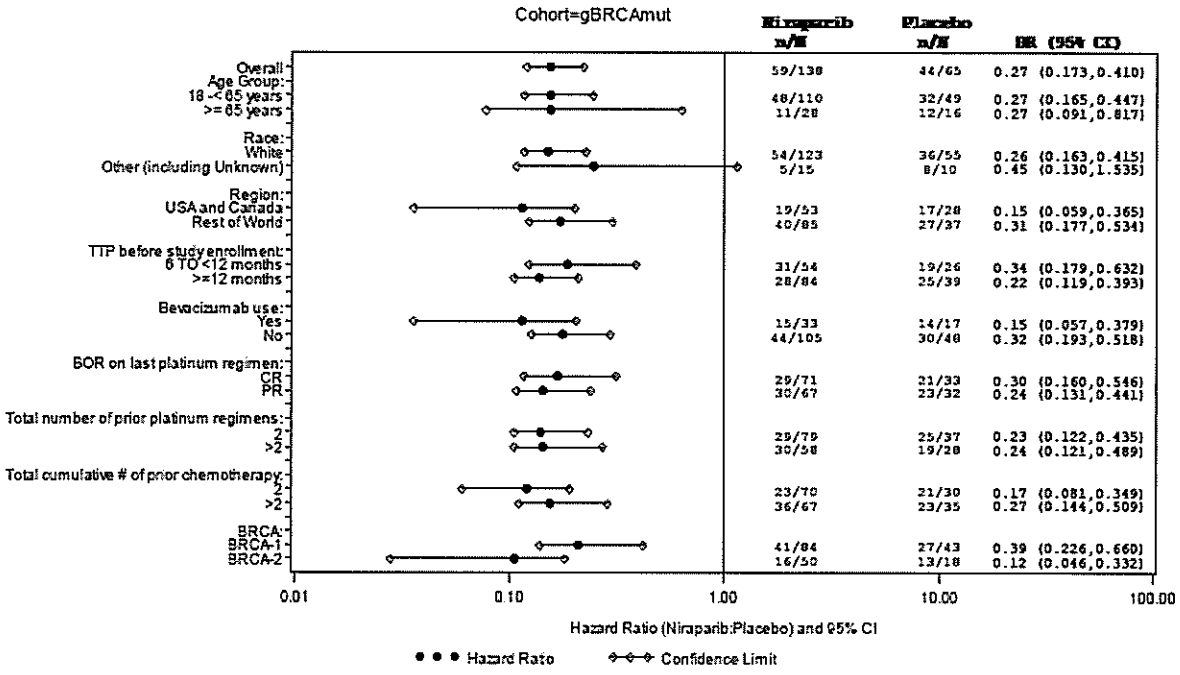
Overall population 及び HRDpos population において、本剤の治療により PFS 及び OS の観察期間への影響は認められなかった〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.2.1.13 及び Table 14.2.2.3〕。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1 PR-30-5011-C（NOVA）試験

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療法の使用、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ついて検討した。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* 変異陽性コホート及び g*BRCA* 変異陰性コホートのいずれも 5%であった（g*BRCA* 変異陽性コホート：203 例中 11 例、g*BRCA* 変異陰性コホート：350 例中 19 例）。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〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書　Listing 16.2.4.4A 及び Listing 16.2.4.4B〕。

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、主要評価項目の結果と一致した（図 2.7.3.3-28 及び図 2.7.3.3-29）。図 2.7.3.3-30 に示したように直近のプラチナ製剤による治療の最良効果別の解析において、本剤投与群の CR と PR はプラセボ投与群の上を推移していた。治療とサブグループ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。

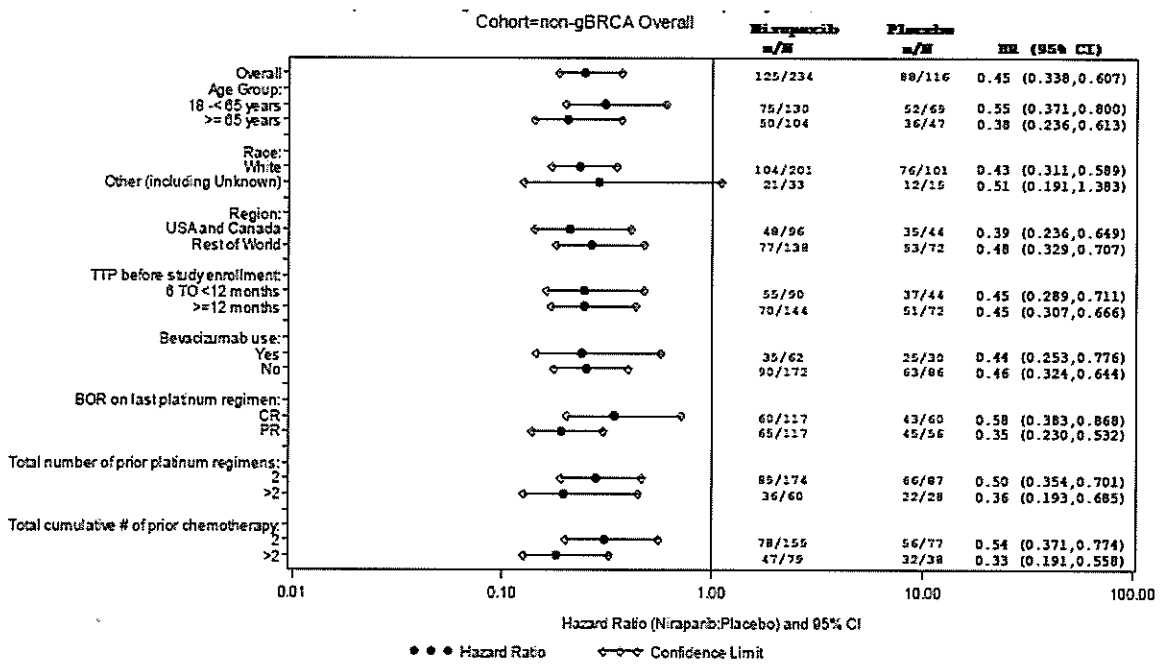


出典: PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書　Figure 14.2.8

BOR=best overall response; *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 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 2.7.3.3-28　PFS の HR（95% CI）の forest plot：g*BRCA* 変異陽性コホート部分集団別
〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：ITT population、N=203〕

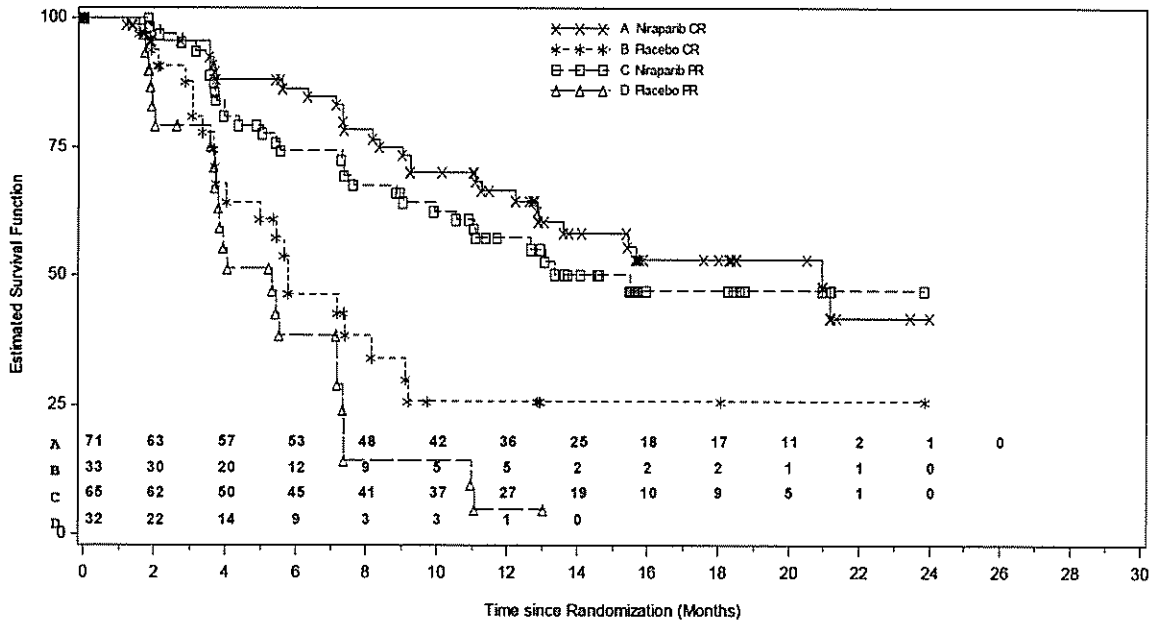


出典: PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書　Figure 14.2.8

BOR=best overall response; *BRCA*=breast cancer gene; CI=confidence interval; CR=complete response; 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 2.7.3.3-29　PFS の HR（95% CI）の forest plot：g*BRCA* 変異陰性コホート部分集団別〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：ITT population、N=350〕



出典：PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書　Figure 14.2.7

CR=complete response; g*BRCA*mut=germline *BRCA* mutation; ITT=intent-to-treat; PFS=progression-free survival; PR=partial response.

図 2.7.3.3-30　直近のプラチナ製剤による治療の最良効果別 PFS〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：ITT population-g*BRCA* 変異陽性コホート〕

2.7.3.3.3.2 PR-30-5017-C（PRIMA）試験

本項では、有効性の主要評価項目及び副次評価項目の部分集団解析を示した。年齢、人種、ECOG performance status、初回診断時の病期、原発巣、NACT、初回プラチナ製剤に対する最良総合効果、ベースライン CA-125 値、地域、本剤への反応に関する開始用量別のサブグループ、*BRCA* 変異ステータス及び HRD ステータスの潜在的影響を評価した。

治験実施計画書改訂第 2 版以降、被験者に対して個別化開始用量が導入されたため（2.7.3.1.1.3（5）3））、有効性の主要評価項目である PFS について、個別化開始用量に基づいた部分集団解析を実施した（2.7.3.4）。

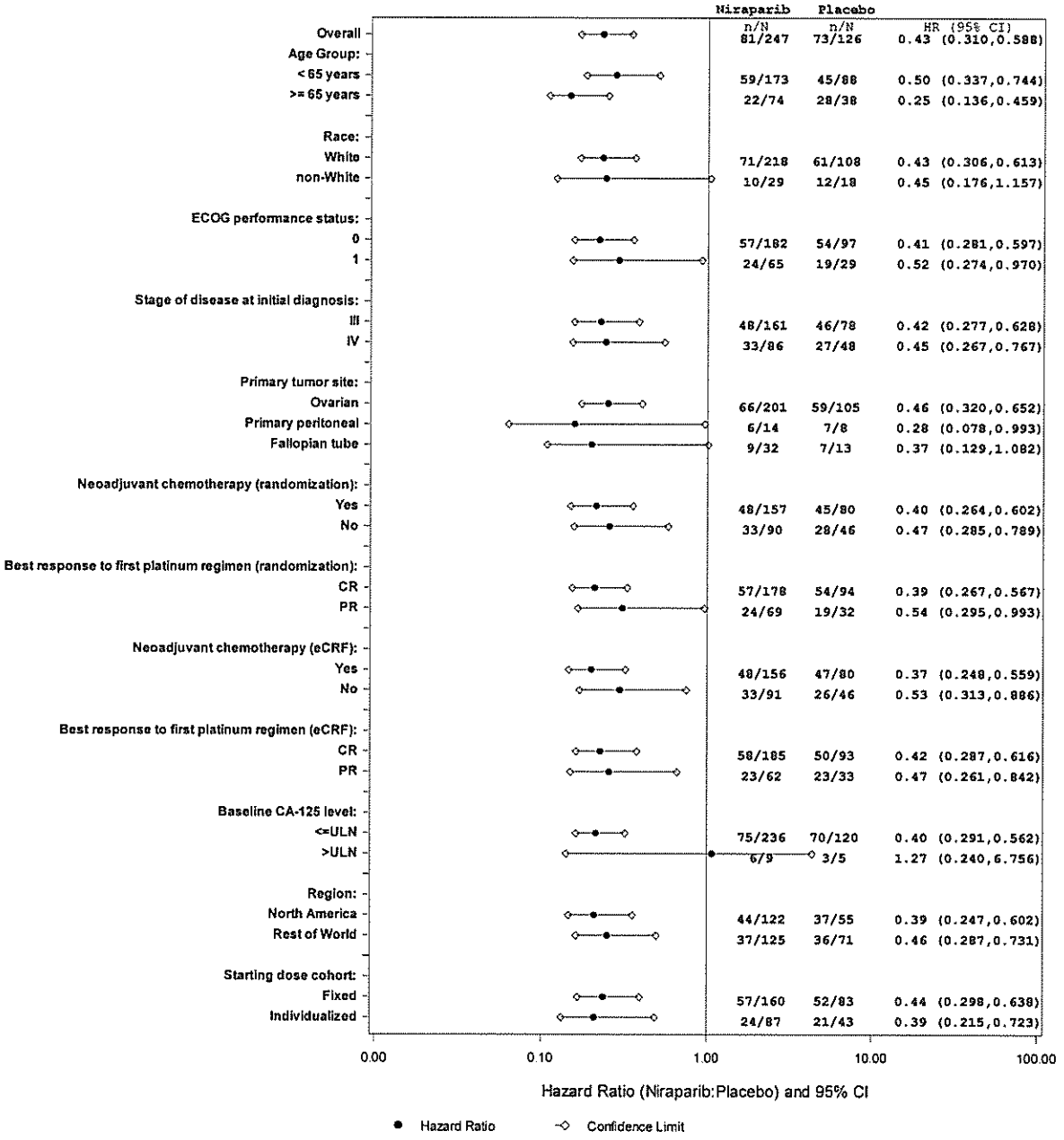
（1）主要評価項目：PFS

HRDpos population と overall population について BICR により評価された PFS（本剤投与群対プラセボ投与群）の HR（95% CI）の forest plot を図 2.7.3.3-31 及び図 2.7.3.3-32 に示した。

HRDpos population において、被験者数が少数（n=14）であったベースライン CA-125 値が ULN 超の部分集団を除き、HR の点推定値は 1.0 を下回った。各部分集団において、HR の 95% CI は概ね重なっており、いずれの部分集団においてもプラセボに対する本剤の治療効果が同様に示された。また、overall population の部分集団解析の結果は、原発性腹膜癌の部分集団を除き（overall population の HR は 0.99、HRDpos population の HR は 0.28）、HRDpos population の結果と一致していた。この相違は、原発性腹膜癌の部分集団の例数が小数であったためと考えられる（overall population は 47 例、HRDpos population は 22 例）。

Overall population において、プラチナ製剤を含む化学治療後の PD のリスクが特に高い被験者、すなわち、NACT を受けた被験者及び化学治療で PR が得られた被験者では、本剤による治療で PFS が有意に延長し、HR はそれぞれ 0.61 及び 0.60 であった。ステージが III の被験者は、疾患がより進行したステージ IV の被験者（HR：0.79）よりも大きな PFS のベネフィットが得られた（HR：0.54）。

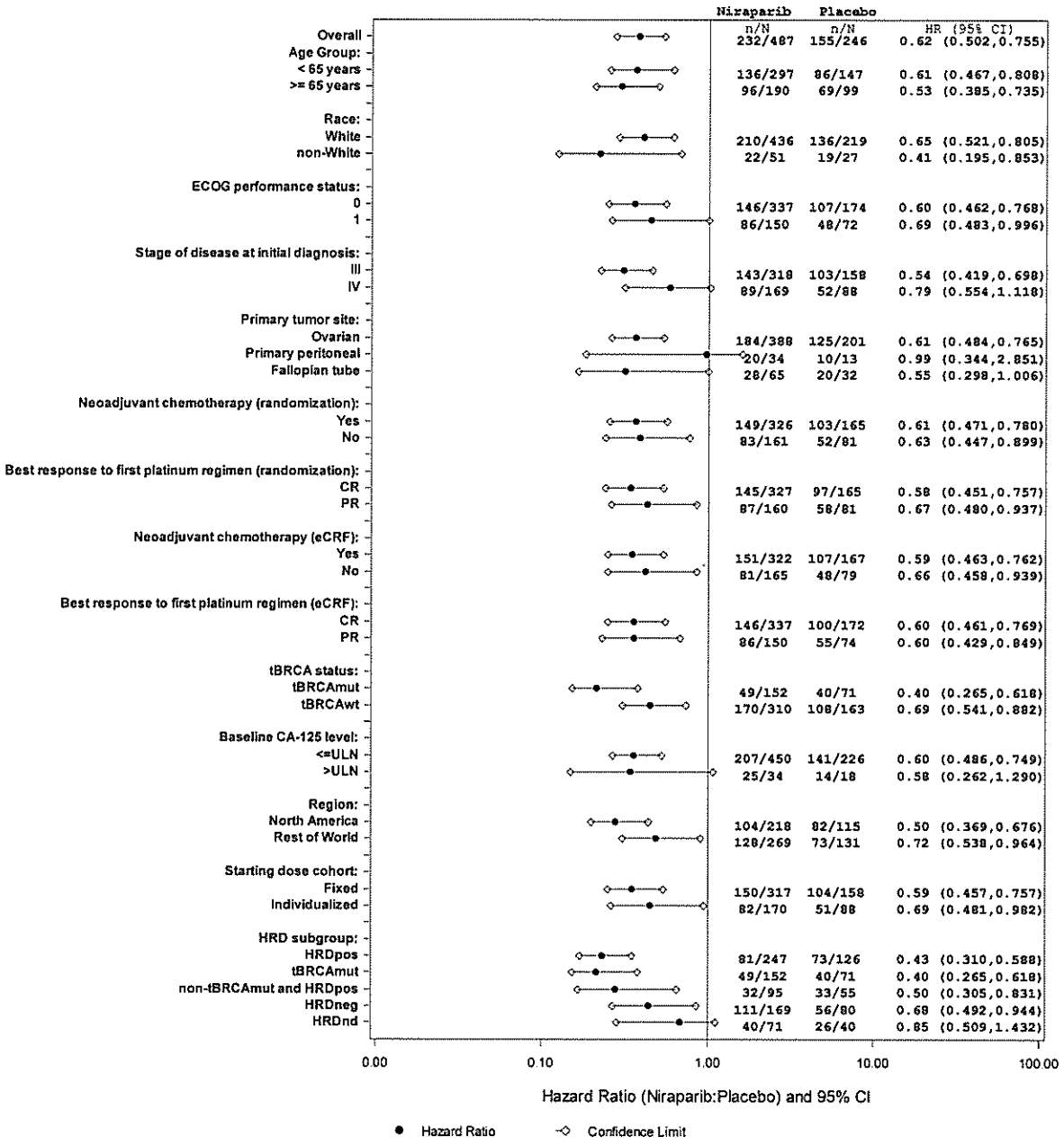
固定開始用量又は個別化開始用量の部分集団の解析では、HRDpos population の固定開始用量グループ及び個別化開始用量グループの HR はそれぞれ 0.44 及び 0.39 であった。Overall population において、固定開始用量グループ及び個別化開始用量グループの HR はそれぞれ 0.59 及び 0.69 であった。Overall population の個別化開始用量グループには、プラチナ製剤を含む一次化学療法に対する奏効者（CR）が少ないなど、ベースライン時の疾患特性がより不良な被験者がこのグループで多く存在していたにもかかわらず、本剤の治療上のベネフィットが維持された。



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

CA-125=cancer antigen-125; CI=confidence interval; CR=complete response; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; eCRF=electronic case report form; HR=hazard ratio; ITT=intent-to-treat; PFS=progression-free survival; PR=partial response; ULN=upper limit of normal.

図 2.7.3.3-31　PFS 部分集団解析の HRDpos population における HR（95% CI）の forest plot
〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験：ITT Population〕



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

t*BRCA*=tumor breast cancer gene; t*BRCA*mut=mutation in *BRCA*; t*BRCA*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 2.7.3.3-32　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）主要副次評価項目: OS

OS について HRDpos population 及び overall population を NACT、プラチナ製剤による一次治療に対する最良総合効果、地域、開始用量別の部分集団で解析した。Forest plot を PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Figure 14.2.2.2 に示した。

HRDpos population 及び overall population において、HR の点推定値は全て 1.0 を下回った。各部分集団において、OS の 95% CI は概ね重なっており、いずれの部分集団においてもプラセボに対する本剤の治療効果が示された。HRDpos population の結果は、overall population の結果と一致していた。

（3）探索的部分集団解析（バイオマーカー別の部分集団）

Myriad myChoice®HRD 検査で評価したバイオマーカー別の部分集団の有効性の解析結果を表 2.7.3.3-20 に示した。部分集団は、HRDpos かつ *BRCA* 変異サブグループ（*BRCA*mut）、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）、HRD ステータスが不明（HRD not determined）グループの被験者とした。

BRCA 変異サブグループでは、HR が 0.40（95% CI：[0.265, 0.618]、p=0.0064）であり本剤による治療が有効であった。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 22.1 ヵ月、プラセボ投与群で 10.9 ヵ月であった。

BRCA 野生型サブグループでは、*BRCA* 変異サブグループと同様に本剤による治療が有効であった（HR：0.50、95% CI：[0.305, 0.831]、p<0.0001）。PFS の中央値は、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。これらの結果は、*BRCA* 変異を有しない卵巣癌患者に対する一次治療における PARP 阻害剤の単独療法の最初の試験結果であり、アンメットメディカルニーズを満たし、この分野の大きな進歩を示している。このデータは、本剤の有効性が *BRCA* 変異腫瘍の被験者のみにみられるものではないことを強調している。

HRDneg サブグループにおいても本剤による治療効果は良好であった（HR：0.68、95% CI：[0.492, 0.944]、p=0.0203）。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。このグループにおける OS の中間解析においても本剤投与群で有意差がみられた（HR：0.51、95% CI：[0.271, 0.973]、p=0.0376）〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.2.2.4〕。これらの結果は、HRDneg の卵巣癌患者に対する一次治療として PARP 阻害剤を単独投与した最初の試験結果であり、アンメットメディカルニーズを満たし、この分野の大きな進歩を示している。このデータは、本剤の有効性が HRDpos の被験者のみにみられるものではないことを強調している。

HRD not determined サブグループにおいて、HR は 0.85（95% CI：[0.509, 1.432]、p=0.5577）であったが、各治療群における HRD ステータスが不均衡であったことが考えられた。また、HRD 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 2.7.3.3-20　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〕

	Overall	
Population	Niraparib	Placebo
Statistic	(N=487)	(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 was 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 (yes/no), best response to platinum therapy (CR or PR).

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

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

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

海外第 1 相試験である PN001 試験において、本剤 300 mg 1 日 1 回の投与は、有害事象の発現を管理でき、安全性で忍容性が認められた。本試験の用量漸増期において、DLT が 30 mg コホート（6 例）で 1 件（Grade 3 の疲労）、60 mg コホート（7 例）で 1 件（Grade 3 の肺臓炎）が認められた。400 mg コホートでは、6 例中 2 例に DLT である Grade 4 の血小板減少症が認められたことから、400 mg は MTD を超える投与用量であると判定された。用量漸増期及び用量確認期に、290 mg の投与を受けた 5 例全例、300 mg の投与を受けた 10 例全例に DLT は認められず、300 mg が MTD であることが確認された。Pooled adjacent violators algorithm

により DLT 発現率は、300 mg で 3.7%、400 mg で 33.3%であったことから、MTD 及び第 2 相試験推奨用量は 300 mg とした。

PR-30-5011-C（NOVA）試験において、本剤の 300 mg QD は再発卵巣癌患者の PFS を有意に延長した。本試験では被験者の安全性の配慮から、治験実施計画書で用量調整（投与中断及び減量）を許容している。本剤投与群で 80.4%の被験者が投与を中断し、72.5%の被験者が投与量の減量に至ったが、減量が本剤の有効性に影響を及ぼすことはなかった。また、本剤の有効性を減弱することなく、Grade 3 以上の有害事象、特に血小板減少症及び血小板数減少の発現が軽減される最適開始用量を特定するため、更に探索的に解析したところ、プラチナ製剤感受性の再発卵巣癌患者で体重が 77 kg 未満又は血小板数が 150,000/μL 未満の被験者では、本剤の減量によって有害事象の発現が実質的に低減し、本剤の有効性も減衰しないことから、被験者の体重又は血小板数によって本剤 200 mg の投与開始を可能とする用法・用量を推奨することとした（2.7.3.3.2.1（3）2））。

PR-30-5017-C（PRIMA）試験は、上述の PN001 試験で決定した第 2 相試験推奨用量 300 mg で試験を開始したが（治験実施計画書初版：20[redacted] 年 10 月 26 日作成）、PR-30-5011-C（NOVA）試験の結果をレトロスペクティブに解析した結果を踏まえ、治験実施計画書改訂 2 版（20[redacted] 年 11 月 16 日作成）において個別化開始用量を導入した。

治験実施計画書改訂第 2 版に基づき、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、開始用量として 200 mg 又は 300 mg を投与した。本剤の有効性に対する開始用量の影響を評価するために、PFS、OS、PFS2、TFST 及び PRO を個別化開始用量のスキームに基づいて解析した（すなわち、治験実施計画書改訂第 2 版前に組み入れた被験者は固定開始用量、治験実施計画書改訂第 2 版以降に組み入れた被験者は個別化開始用量とした）。なお、開始用量（固定開始用量及び個別化開始用量）別の PFS 解析の結果及び 200 mg 又は 300 mg の用量別の分析結果を Niraparib Dosing Report に要約し、副次有効性評価項目の結果を PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　11.1.4.1 項にまとめた。注意すべき点として、治験実施計画書改訂第 2 版より個別化開始用量を導入したため、試験開始時の固定開始用量グループと比較して、データカットオフ時点で個別化開始用量グループの観察期間が短かった（PFS の追跡期間の中央値は、個別化開始用量グループで 11.1 ヵ月、固定開始用量グループで 16.6 ヵ月であった）〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.2.1.14〕。

人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性において、HRDpos population 及び overall population の固定開始用量と個別化開始用量の被験者との間で治療群別に特記すべき差は認められなかった（2.7.3.3.1.3（3））。一方、プラチナ製剤による一次化学療法で CR が得られた被験者は、本剤投与群の固定開始用量グループ（73.5%）と比較して個別化開始用量グループ（61.2%）で少なく、HRDpos population においても同様の傾向がみられ、それぞれ 78.8%及び 67.8%であった（Niraparib Dosing Report　Table 1）。

本試験における PFS の解析では、HRDpos population において固定開始用量グループの HR は 0.44（95% CI: [0.298, 0.638]、p<0.0001）、個別化開始用量グループの HR は 0.39（95% CI：[0.215, 0.723]、p=0.0019）であった（表 2.7.3.4-1）。開始用量における交互作用の検定（固定開始用量対個別化開始用量）では有意差は認められず（p=0.7486）、投与量の変更は PFS に影響を与えなかった〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.2.1.10〕。

Overall population においても同様の結果が得られた。固定開始用量グループの HR は 0.59（95% CI : [0.457, 0.757]、p<0.0001）、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。投与開始用量における交互作用の検定（固定開始用量対個別化開始用量）では有意差は認められず（p=0.2957）、投与量の変更は PFS に影響を与えなかった〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.2.1.10〕。プラチナ製剤を含む一次治療に対する CR 例が少ないなど、より不良なベースラインの疾患特性が個別化開始用量グループで認められたにもかかわらず、overall population の個別化開始用量グループでの本剤による治療のベネフィットは維持された。

表 2.7.3.4-1　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; PR=partial response.

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 (yes/no), best response to platinum therapy (CR or PR), 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.

本剤の母集団薬物動態解析及び曝露量と有効性との相関を検討した曝露-反応解析については、それぞれ 2.7.2.3.1 項及び 2.7.2.3.4.2 項で検討した。曝露量と PFS の解析において、本剤の予測モデルで推定した PD 又は打ち切りの時点までの曝露量は、個別化開始用量グループ及び固定開始用量グループで同様であった。さらに、個別化開始用量グループ及び固定開始用量グループにおける曝露量は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。Overall population 及

び HRDpos population のいずれにおいても、本剤の PFS に明確な曝露-反応関係はみられなかった。したがって、ベースライン体重が 77 kg 未満又は血小板数が 150,000/μL 未満の被験者に対する本剤 200 mg の個別化開始用量は、有効性を減弱することなく血小板減少症を含む有害事象を減少させると考えた。

国内で実施した第 1 相試験、第 2 相試験の 2 試験においても、安全性上の新たな問題は認められなかった。しかしながら、国内第 2 相試験において海外試験と比較して用量調整を必要とする有害事象の発現頻度が高い傾向が認められたことや、日本人被験者の体重が海外試験と比較して軽かったこと等を勘案すると、上述した PR-30-5011-C（NOVA）試験における血小板減少の探索的解析結果に基づく用量調整及び PR-30-5017-C（PRIMA）試験の結果を考慮し、日本人患者に対しても個別化開始用量を導入する必要があると考えた。

以上より、本剤の推奨用法・用量を、「通常、成人にはニラパリブとして 1 日 1 回 200 mg を経口投与する。ただし、本剤初回投与前の体重が 77 kg 以上かつ血小板数が 150,000/μL 以上の成人にはニラパリブとして 1 日 1 回 300 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することは妥当であると考える。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

本剤の投与中止後の効果の持続性を評価する解析は実施されていないものの、*BRCA* 変異又は HRD ステータスに関わらず、プラチナ製剤感受性、再発卵巣癌の女性患者において本剤投与群はプラセボ投与群と比較して臨床的に意義のある PFS 延長が認められた。また、いずれのコホートにおいても、6 ヵ月ごとの生存及び PD が認められていない患者の割合は、少なくとも 18～24 ヵ月の間、プラセボ投与群と比較して本剤投与群で高かった。

本剤への耐薬性は認められていない。

2.7.3.6 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] Herzog TJ, Alvarez RD, Secord A, Goff BA, Mannel RS, Monk BJ, et al. SGO guidance document for clinical trial designs in ovarian cancer: a changing paradigm. Gynecol Oncol. 2014;135(1):3-7.

[6] Herzog TJ, Armstrong DK, Brady MF, Coleman RL, Einstein BJ, Mannel RS, et al. Ovarian cancer clinical trial endpoints: Society of Gynecologic Oncology white paper. Gynecol Oncol. 2014;132(1):8-17.

[7] Havrilesky LJ, Alvarez Secord A, Ehrisman JA, Berchunk A, Valea FA, Lee PS, et al. Patient preferences in advanced or recurrent ovarian cancer. Cancer. 2014;120(23):3651-3659.

[8] Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by *BRCA* status in a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol. 2014;15(8):852- 861.

[9] Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. J Clin Oncol. 2012;30(17):2039-2045.

[10] 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.

[11] 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.

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

2.7.3.7 付録

該当なし