目次

略号一覧表 3
2.7.3 臨床的有効性 4
2.7.3.1 背景及び概観 4
2.7.3.1.1 各試験の試験デザインの概要 4
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 13
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 13
2.7.3.3.1 試験対象集団 13
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 27
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 41
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 44
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 44
2.7.3.6 参考文献 44

表

表 2.7.3.1-1　有効性評価に用いた臨床試験の一覧 5
表 2.7.3.1-2　試験期間中に実施した主な選択基準の変更〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験〕 9
表 2.7.3.3-1　主要な有効性解析の解析対象集団〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験〕 14
表 2.7.3.3-2　被験者の内訳〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験：all enrolled patients〕 16
表 2.7.3.3-3　治験薬への曝露状況の要約〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験：安全性解析対象集団〕 18
表 2.7.3.3-4　人口統計学的特性〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験：安全性解析対象集団及び biomarker-defined population〕 19
表 2.7.3.3-5　ベースライン時の疾患特性〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験：安全性解析対象集団及び biomarker-defined population〕 21
表 2.7.3.3-6　卵巣癌に対する前治療〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験：安全性解析対象集団及び biomarker-defined population〕 22
表 2.7.3.3-7　人口統計学的特性及び基準値特性〔Niraparib-2002 試験：full analysis set〕 25
表 2.7.3.3-8　*BRCA* 及び HRD ステータス、プラチナ製剤への反応別による部分集団の ORR〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験：PARP 阻害剤による治療歴がなく、少なくとも 3 ラインの治療歴がある ITT population の被験者〕 28
表 2.7.3.3-9　治験責任医師評価による ORR〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験：biomarker-defined population〕 29
表 2.7.3.3-10　治験責任医師評価による部分集団の ORR〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験：biomarker-defined population〕 31

表 2.7.3.3-11　治験責任医師評価による DOR〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験：biomarker-defined population〕 32
表 2.7.3.3-12　治験責任医師評価による DOR の部分集団解析〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験：biomarker-defined population〕 34
表 2.7.3.3-13　*BRCA* 及び HRD ステータス、プラチナ製剤感受性の有無による CBR24 の部分集団解析〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験：PARP 阻害剤による治療歴がなく、少なくとも 3 ラインの治療歴がある ITT population の被験者〕 38
表 2.7.3.3-14　ORR の概要（Niraparib-2002 試験：full analysis set） 40
表 2.7.3.3-15　年齢及び原発巣別の ORR〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験：primary analysis population、ITT population 及び biomarker-defined population〕 42
表 2.7.3.3-16　HRD ステータス、*BRCA* ステータス、プラチナ製剤への奏効及び PARP 阻害剤による治療歴別の ORR〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験：primary analysis population 及び ITT population〕 43
表 2.7.3.3-17　サブグループの ORR（Niraparib-2002 試験：full analysis set） 44

図

図 2.7.3.3-1　事前及び事後に規定した被験者集団〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験〕 15
図 2.7.3.3-2　標的部位のベースラインからの最良変化率〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験：biomarker-defined population、評価可能な標的部位を有する被験者、n=85〕 30
図 2.7.3.3-3　治験責任医師評価による DOR の Kaplan-Meier 曲線〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験：biomarker-defined population〕 33
図 2.7.3.3-4　PFS の Kaplan-Meier 曲線〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験：ITT population〕 35
図 2.7.3.3-5　PFS の Kaplan-Meier 曲線〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験：biomarker-defined population〕 35
図 2.7.3.3-6　OS の Kaplan-Meier 曲線〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験：biomarker-defined population〕 36
図 2.7.3.3-7　標的部位のベースラインからの最良変化率（Niraparib-2002 試験：full analysis set） 40

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明	
	英語	日本語
AML	acute myeloid leukemia	急性骨髄性白血病
BRCA	breast cancer (gene)	—
CBR	clinical benefit rate	クリニカルベネフィット率
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
DCR	disease control rate	疾患コントロール率
DOR	duration of response	奏効期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	—
FAS	full analysis set	—
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬局
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
IRC	Independent Review Committee	独立評価委員会
ITT	intent-to-treat	—
MDS	myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像
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
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PR	partial response	部分奏効
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定基準
SAP	statistical analysis plan	統計解析計画書
s*BRCA*	somatic breast cancer gene	体細胞系 *BRCA*
SD	stable disease	安定
TFST	time to first subsequent treatment	—

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）の進行又は再発卵巣癌に対する有効性は、主に海外第 2 相試験〔以下、PR-30-5020-C（QUADRA）試験〕及び国内第 2 相試験（以下、Niraparib-2002 試験）の結果に基づき評価した。

PR-30-5020-C（QUADRA）試験は、3 ライン以上の化学療法歴のある進行又は再発性の高悪性度漿液性上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の患者を対象とした第 2 相、多施設共同、非盲検、単群試験である。Niraparib-2002 試験は、日本人再発卵巣癌患者に対する本剤の有効性を評価する第 2 相、多施設共同、非盲検、単群試験である。PR-30-5020-C（QUADRA）試験の結果と比較可能するため、Niraparib-2002 試験では PR-30-5020-C（QUADRA）試験の primary analysis population と同様の患者を対象とした。

また、本剤の単剤投与による再発卵巣癌における本剤の維持療法を評価した第 3 相試験である PR-30-5011-C（NOVA）試験及び様々な癌種における本剤の単剤療法を評価した第 1 相試験である PN001 試験の被験者のうち、PR-30-5020-C（QUADRA）試験において事後に規定した臨床的及び分子的バイオマーカーの特徴を有する biomarker-defined population と同様の特徴を有する部分集団における有効性も評価した。

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。

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-30-5020-C （QUADRA） 第 2 相 59 施設 海外／評価	非盲検、単群試験 18 歳以上の女性 3 ライン又は 4 ラインの化学療法歴のある進行・再発性の高悪性度漿液性上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌 注：治験実施計画書改訂 1 版の前は 3 ライン以上の化学療法歴がある患者の登録を可能としていた	ORR	Niraparib 300 mg PO QD	463 例 実施中	5.3.5 進行又は再発卵巣癌 5.3.5.2-1
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
PN001 第 1 相 3 施設 海外／評価	非盲検、非無作為化、反復投与用量漸増試験 18 歳以上の男女 進行性固形癌	Tumor activity	Niraparib 30～ 400 mg PO QD	104 例 完了	5.3.5 卵巣癌維持療法 5.3.5.2-1
Niraparib-2002 第 2 相 17 施設 国内／評価	非盲検、単群試験 20 歳以上の日本人女性 HRD 陽性で 3 又は 4 ラインの化学療法歴のあるプラチナ製剤感受性の進行・再発性の高悪性度漿液性上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌	ORR	Niraparib 300 mg PO QD	20 例 実施中	5.3.5 進行又は再発卵巣癌 5.3.5.2-2

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

2.7.3.1.1.1 PR-30-5020-C（QUADRA）試験

（1）試験デザイン及び方法

PR-30-5020-C（QUADRA）試験は、3 ライン以上の化学療法歴のある進行又は再発性の高悪性度漿液性上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の患者を対象として本剤の安全性及び有効性を評価する、第 2 相、多施設共同、非盲検、単群試験である。

PN001 試験では、生殖細胞系列 breast cancer gene（g*BRCA*）変異陰性でプラチナ製剤感受性の患者においても本剤の臨床的活性が示された。また、その他の新しい結果が本試験実施

中に得られたことを考慮し、相同組換え修復欠損（HRD）陽性でプラチナ製剤感受性の患者を対象とするため治験実施計画書及び統計解析計画書（SAP）を改訂するに至った。

さらに、本試験の登録がまだ終了していない段階でPR-30-5011-C（NOVA）試験の結果が得られ、プラチナ製剤感受性再発卵巣癌の患者に対する本剤の1日1回投与による維持療法で、*BRCA*変異腫瘍を有さない患者の無増悪生存期間（PFS）が、プラセボ投与群と比較して延長することが示された。PR-30-5011-C（NOVA）試験では、本剤の段階的で連続する臨床的ベネフィットが得られた。最も大きいベネフィットが認められたのはg*BRCA*変異陽性の被験者〔本剤投与群のPFSの中央値21.0ヵ月に対し、プラセボ投与群で5.5ヵ月、ハザード比（HR）は0.27、p<0.0001〕であり、次にHRD陽性かつ*BRCA*野生型の腫瘍の被験者（本剤投与群のPFSの中央値12.9ヵ月に対し、プラセボ投与群で3.8ヵ月、HRは0.38、p<0.0001）、そしてHRD陰性腫瘍の被験者（本剤投与群のPFSの中央値6.9ヵ月に対し、プラセボ投与群で3.8ヵ月、HRは0.58、p=0.0226）であった。これらの結果を踏まえ、プラチナ製剤感受性で*BRCA*変異若しくはHRD陽性で、かつポリ（アデノシン二リン酸[ADP]-リボース）ポリメラーゼ（PARP）阻害剤による治療歴がない患者に対して、後期治療における本剤の治療が臨床的ベネフィットをもたらすという仮説を検証するためにSAPを改訂した。

初回用量は300 mgを1日1回とし、被験者には各28日サイクルの1日目から1日1回経口投与し、疾患の進行（PD）、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。28日以内の投与の中断や段階的な減量（始めに200 mgを1日1回、次に100 mg 1日1回への減量）は可能とした（それ以上の減量は認められない）。被験者に忍容不能な毒性が認められた場合は、投与の中断や減量を可能とした。

腫瘍評価には固形がんの治療効果判定基準（RECIST）（第1.1版）を用いた。腹部、骨盤及び臨床的に示唆された部位のコンピュータ断層撮影（CT）又は磁気共鳴画像（MRI）による評価を、サイクル1の1日目から6ヵ月間は8週（±7日）ごと、その後のサイクルでは12週ごとに病勢の進行が認められるまで実施した。

（2）主な選択基準／除外基準

それぞれの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

・腫瘍HRD検査及びg*BRCA*遺伝子変異検査の実施に同意した患者

a. 腫瘍HRD検査で陽性を示す患者（*BRCA*遺伝子病的変異又は病的変異の疑いあり、あるいはゲノム不安定性が陽性と定義）

b. 本試験前に既に実施されていたg*BRCA*検査にてg*BRCA*変異陽性の場合は、登録前に腫瘍HRD検査結果を要しない。しかしながら、HRD検査自体は実施を要する。

注：治験実施計画書改訂2版の前は、HRD検査の結果にかかわらず登録可能であった（a及びbは治験実施計画書改訂2版で追加された）。

・高悪性度（Grade 2 又は 3）の漿液性上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌と組織学的に診断された化学療法歴を有する再発例で、プラチナ製剤を含む一次治療で少なくとも 6 ヵ月以上持続する奏効が認められた患者
・3 又は 4 ラインの化学療法歴がある患者。治験薬投与開始 4 週間前までに最後の化学療法を終了していなければならない。

注：治験実施計画書改訂 1 版の前は 3 ライン以上の化学療法歴がある患者の登録を可能としていた。

・Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status が 1 以下の患者

主な除外基準

主な除外基準は以下のとおりであった。

・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
・直近の化学療法中に 4 週間を超えて持続する Grade 3 以上の血液毒性が認められた患者
・直近の化学療法中に 4 週間を超えて持続する Grade 3 以上の疲労が認められた患者
・治験薬投与開始前 1 年以内に、原発又は再発病変に対する治療の目的で、骨盤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
・本剤の成分に対して過敏症である患者
・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
・試験開始前 3 週間以内に大手術（治験医師の判断による）を施行した患者。患者は大手術のあらゆる影響に対し回復していなければならない
・骨髄異形成症候群（MDS）、急性骨髄性白血病（AML）又は MDS/AML 以外の原発性悪性疾患の既往歴若しくは現病歴を有する患者

（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。

Intent-to-treat（ITT）population

ITT population は、ベースライン時に治験責任医師評価による測定可能病変を有し、本剤が投与された全ての被験者集団とした。

ベースライン時の測定可能病変とは、RECIST（第 1.1 版）に基づき、治験責任医師評価によるベースライン時における腫瘍スキャンで少なくとも 1 つの標的部位が存在することである。この集団を主要解析集団とし、全ての有効性評価項目をこの対象集団で解析した。

事前に規定した主要解析及び主要副次解析の対象集団の定義を以下に示した。

・Primary analysis population は、3 又は 4 ラインの化学療法歴があり、HRD 陽性かつプラチナ製剤感受性、PARP 阻害剤による治療歴がない被験者とする。
・Key secondary analysis population（#1）は、3 又は 4 ラインの化学療法歴があり、プラチナ製剤感受性、PARP 阻害剤による治療歴がない被験者とする。

・Key secondary analysis population（#2）は、3 又は 4 ラインの化学療法歴があり、プラチナ製剤感受性あるいはプラチナ製剤抵抗性、PARP 阻害剤による治療歴がない被験者とする。
・Key secondary analysis population（#3）は、ITT population の全ての被験者とする。

Biomarker-defined population

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

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

2）解析方法

主要評価項目の解析では、全奏効率（ORR）が 10%以下であるとする帰無仮説に対して ORR が 30%以上であるという対立仮説を設定した。ORR とその両側 95%信頼区間（CI）及び片側 p 値を二項分布に基づいて算出した。第一種の過誤確率を片側 0.025 に制御するために、主要評価項目、主要な副次評価項目の順に、階層的に検定した。

主要な有効性副次評価項目の解析では、プラチナ製剤抵抗性又は HRD 陰性／不明の被験者を含めたサブグループで検定するため、ORR が 10%以下であるとする帰無仮説に対して ORR が 25%以上であるという対立仮説を設定した。ORR とその両側 95% CI 及び片側 p 値を二項分布に基づいて算出した。両側 95% CI は、正確法（Clopper-Pearson 法）を用いて算出した。

その他の副次評価項目〔奏効期間（DOR）、疾患コントロール率（DCR）、PFS、time to first subsequent treatment（TFST）及び全生存期間（OS）〕の解析では、主要評価対象集団及び ITT population を対象に、3 又は 4 ラインの前治療歴があり直近のプラチナ製剤を含む化学療法に抵抗性を示した被験者の HRD のステータス別の部分集団解析並びに前治療歴のライン数にかかわらず、PARP 阻害剤の治療歴のある患者を除いた被験者を対象とした部分解析（HRD のステータス別、プラチナ製剤感受性の有無）を実施した。

（4）有効性の評価項目

本試験の主要評価項目は、RECIST（第 1.1 版）による治験責任医師評価による確定 ORR である。副次評価項目は、DOR、DCR、PFS、TFST、OS であった。

（5）主な試験デザインの特徴の検討

1）事前に規定した primary analysis population

本試験の治験実施計画書初版は、オラパリブが *BRCA* 変異陽性かつ 3 ライン以上の治療歴がある卵巣癌患者に対して承認される以前の 20[redacted] 年に承認された。本試験の当初の目的は、再発性高悪性度漿液性卵巣癌で少なくとも 3 ライン以上の治療歴を有する患者全てを対象と

し、PARP 阻害剤の活性を評価することであった。PR-30-5011-C（NOVA）試験の結果より、プラチナ製剤感受性の被験者の中でも、*BRCA* 変異陽性疾患の被験者集団で最も効果が高く、次に HRD 陽性かつ *BRCA* 野生型腫瘍を有する被験者で臨床的ベネフィットが段階的に持続することが示された。

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

表 2.7.3.1-2　試験期間中に実施した主な選択基準の変更〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験〕

選択基準の番号	治験実施計画書　第 1 版（初版）	治験実施計画書 第 2 版（改訂版 1）変更箇所を斜体で示した。	治験実施計画書　第 3 版（改訂版 2）変更箇所を斜体で示した。
3	腫瘍 HRD 検査及び血液による g*BRCA* 検査の実施に同意した患者	変更なし	腫瘍 HRD 検査及び血液による g*BRCA* 検査の実施に同意し、*かつその結果が陽性を示す患者（BRCA 遺伝子病的変異又は病的変異の疑いあり、あるいはゲノム不安定性が陽性と定義）*
4	高悪性度（Grade 2 又は 3）の漿液性上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌と組織学的に診断された患者	高悪性度（Grade 2 又は 3）の漿液性上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌と組織学的に診断され、*かつ化学療法歴を有する再発例で、直近のプラチナ製剤を含む治療の最終日から少なくとも 6 ヵ月以上持続する奏効が認められた患者*	変更なし
5	少なくとも 3 レジメンの化学療法歴を有する患者	少なくとも 3 *又は 4* レジメンの化学療法歴を有する患者	変更なし

出典：PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Appendix 16.1.1　治験実施計画書第 1 版（初版）、第 2 版（改訂版 1）及び第 3 版（改訂版 2）

BRCA：breast cancer gene、g*BRCA*：生殖細胞系列 *BRCA*、HRD：相同組換え修復欠損

注：試験の選択基準及び試験の実施に関しては治験実施計画書第 3 版から最終版（治験実施計画書第 8 版）まで変更はなかった。

2）Biomarker-defined population

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

3）単群試験とした根拠

再発卵巣癌患者対する後期治療における標準治療は確立されていないため、本試験を非盲検単群試験とした。

4）ORR を主要評価項目と設定した根拠

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

2.7.3.1.1.2 Niraparib-2002 試験

（1）試験デザイン及び方法

本試験は、HRD 陽性で 3 又は 4 ラインの化学療法歴のある進行・再発性の高悪性度漿液性上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の日本人患者を対象に本剤の有効性及び安全性を評価する、第 2 相、多施設共同、非盲検、単群試験である。

腫瘍組織検体を用い HRD 検査を実施して被験者の適格性を判断した。HRD 検査には PR-30-5020-C（QUADRA）試験と同様、米国 Myriad Genetics 社の Myriad myChoice®HRD 検査（以下、Myriad myChoice®HRD 検査）を用いた。既に g*BRCA* 変異が検出されている場合を除き、中央検査機関による HRD 検査結果が判明するまで、被験者の登録を行うことはできないこととした。既に g*BRCA* 変異検査で g*BRCA* 変異が判明している場合は、HRD 検査の結果を待たずに登録可能であるが、その場合も確定用の中央検査機関による HRD 検査は必須とした。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。被験者は、サイクル 1 の期間中に週 1 回、その後のサイクルでは 4 週間（±3 日）に 1 回来院した。RECIST（第 1.1 版）による腫瘍評価は、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 1 の 1 日目から 6 ヵ月間（すなわちサイクル 6 まで）は 8 週間（±7 日）に 1 回、その後は 12 週間に 1 回、PD を認めるまで継続した。

（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
・腫瘍 HRD 検査の実施に同意しかつ腫瘍 HRD 検査で陽性を示す患者（*BRCA* 遺伝子病的変異又は病的変異の疑いあり、あるいはゲノム不安定性が陽性と定義）

注 1：HRD 検査結果は本試験組入れ前に受領しなければならない。患者が他の選択除外基準に合致すると考えられる場合、HRD 検査用の腫瘍検体はスクリーニング期間前に提出してもよい。本試験の同意取得前に、HRD 検査に特化した患者同意文書への署名を要することがある。

注 2：本試験前に既に実施されていた g*BRCA* 検査にて g*BRCA* 変異が陽性の場合は、本試験への登録前に腫瘍 HRD 検査結果を要しない。しかしながら、HRD 検査自体は実施を要する。

- 高悪性度（Grade 2 又は 3）の漿液性上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌と組織学的に診断された化学療法歴を有する再発例で、直近のプラチナ製剤を含む治療の最終日から少なくとも 6 ヵ月以上持続する奏効が認められた患者
- 3 又は 4 ラインの化学療法歴がある患者。治験薬投与開始 4 週間前までに最後の化学療法を終了していなければならない。
- ECOG performance status が 1 以下の患者

主な除外基準

主な除外基準は以下のとおりであった。

- 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
- 直近の化学療法中に 4 週間を超えて持続する Grade 3 以上の血液毒性が認められた患者
- 直近の化学療法中に 4 週間を超えて持続する Grade 3 以上の疲労が認められた患者
- 治験薬投与開始前 1 年以内に、原発又は再発病変に対する治療の目的で、骨盤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
  コントロール良好と判断されるためには、登録の 1 ヵ月以上前に中枢神経病変に対し放射線治療や外科治療が実施されていなければならない。
  中枢神経病変に関連した新規又は進行性の臨床徴候がなく、ステロイドは一定した用法・用量にて投与されていなければならない（ステロイドは組入れ 4 週間以上前から投与開始されているか、全く投与されていない状態に限る）。脳転移がないことを確定する画像診断は要しない。脊髄圧迫病変を有する患者は、当該病変に対する確実な治療を受けかつ 28 日間にわたり臨床的な安定を示唆する根拠がある場合に、組入れ可能とする。
- 本剤の成分に対する過敏症である患者
- PARP 阻害剤による治療歴のある患者
- 初回投与前 3 週間以内に大手術（治験医師の判断による）を施行した患者。患者は大手術のあらゆる影響に対し回復していなければならない。
- MDS、AML 又は MDS/AML 以外の原発性悪性疾患の既往歴若しくは現病歴を有する患者

（3）統計手法

1）解析対象集団の定義

本試験では、本剤の投与を 1 回でも受けた被験者のうち、ベースライン腫瘍病変のある被験者を full analysis set（FAS）とした。

2）解析方法

主要評価項目であるORRについて、FASを対象としてORRとその両側90% CIを算出した。両側90% CIは、二項分布に基づく方法により算出した。副次評価項目であるDCR及びDORは、主要評価項目と同様の解析を実施した（両側95% CIとした）。PFS及びOSについては、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。

（4）有効性の評価項目

本試験の主要評価項目は、治験責任医師によりRECIST（第1.1版）に従って評価された確定ORRである。副次評価項目は、DOR、DCR、PFS、OSであった。

2.7.3.1.1.3 PN001試験

本試験の主要目的は、進行性固形癌患者を対象として、本剤の安全性、忍容性、薬物動態、薬力学的作用及び第2相推奨用量を決定することであった。副次目的は、進行性／難治性癌、及び高悪性度漿液性プラチナ製剤抵抗性散発性上皮性卵巣癌患者において、RECIST（第1.1版）による治験責任医師評価若しくはGynecologic Cancer Intergroup基準に基づく腫瘍抗原-125（CA-125）の評価に基づいて、本剤の抗腫瘍効果を検討することであった。g*BRCA*変異のステータスは各試験施設で確認された。本試験は、HRD検査が可能となる前にMerck Sharp and Dohme社で実施されたため、HRD検査は行われなかった。本試験には、104例の被験者が登録し、本剤の30～400 mg/日が投与された。

PN001試験の部分集団で規定されたbiomarker-defined populationの基準を満たした被験者は以下のとおりであった。

- ベースライン時に治験責任医師によりRECIST（第1.1版）で規定する測定可能病変を有する卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の患者
- 少なくとも3ライン以上の治療歴がある患者
- *BRCA*変異腫瘍を有する患者（プラチナ製剤感受性を問わない）
- 本剤を投与開始量80～300 mg/日で治療を受けた患者
- PAPR阻害剤による治療歴がない

この解析対象集団において、本試験の目的である奏効評価は、治験責任医師による腫瘍部位の評価をRECIST（第1.1版）に基づいて行われた。ORR及びDORを含む有効性をこの対象集団で評価した。

2.7.3.1.1.4 PR-30-5011-C（NOVA）試験

PR-30-5011-C（NOVA）試験は、g*BRCA*変異陽性あるいはg*BRCA*変異陰性で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プラチナ製剤感受性の再発卵巣癌患者を対象とした二重盲検、ランダム化、プラセボ対照試験である。被験者は、本剤投与群及びプラセボ投与群で2:1の割合で割付けされ、本剤の300 mgを1日1回経口投与した。選択基準は、直近の治療がプラチナ製剤を含む化学療法で少なくとも2ライン以上のプラチナ製剤を含む化学療法がある、最後から2番目のプラチナ製剤を含む化学療法に感受性がある、直近

の治療で RECIST（第 1.1 版）による奏効（CR 又は PR）が得られた被験者とした。ただし、ベースライン時の測定可能病変が≤2 cm であった被験者は適格とした。

本試験は、本剤の単剤による維持療法がプラセボと比較して PFS を延長するかどうかを検討する試験であった。試験目的は、g*BRCA* 変異陽性コホート及び g*BRCA* 変異陰性コホートを独立して評価することであった。HRD 及び g*BRCA* 変異検査は中央検査機関で行われた。各コホートへの割付けは、中央検査機関による g*BRCA* 変異検査結果に基づき、ランダム化する前に決定した。HRD 及び *BRCA* 変異ステータスは Myriad myChoice®HRD 検査で決定した。

本試験には 553 例の被験者が登録し、g*BRCA* 変異コホート及び g*BRCA* 変異陰性コホートにはそれぞれ 203 例及び 350 例が含まれた。HRD 陽性グループには、g*BRCA* 変異を有する被験者及び g*BRCA* 変異陰性で HRD 陽性腫瘍を有する被験者の両方が含まれた。

PR-30-5011-C（NOVA）試験の部分集団で biomarker-defined population の基準を満たした被験者は以下のとおりであった。

- ベースライン時に治験責任医師評価により RECIST（第 1.1 版）で規定する測定可能病変を有する
- 少なくとも 3 ライン以上の治療歴がある
- HRD 陽性かつプラチナ製剤感受性
- PAPR 阻害剤による治療歴がない

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-30-5020-C（QUADRA）試験のデータベースロック時（2018 年 4 月 11 日）及び Niraparib-2002 試験のデータカットオフ時（2019 年 7 月 1 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-30-5020-C（QUADRA）試験

（1）被験者の内訳

データベースロック時（2018 年 4 月 11 日）、本試験への被験者登録は完了していた。図 2.7.3.3-1 に被験者集団のダイアグラムを示す。本剤の投与を受けた 463 例は安全性解析対象集団とした。ベースライン時に治験責任医師の評価による測定可能病変が認められなかった 2 例を除いた 461 例を ITT population とした。事前に規定した primary 及び key secondary analysis populations を表 2.7.3.3-1 に示した。事前に規定した primary analysis population（3 又は 4 ラインの治療歴があり、HRD 陽性かつプラチナ製剤感受性、PARP 阻害剤による治療歴がない被験者）は 47 例、biomarker-defined population は 98 例、また、3 ライン以上の治療歴があり、*BRCA* 変異（プラチナ製剤感受性の有無を問わない）又は HRD 陽性かつプラチナ製剤感受性、PARP 阻害剤による治療歴がない ITT population は 419 例であった。

この biomarker-defined population は、PARP 阻害剤の作用機序を示す非臨床試験の結果及び *BRCA* の病的変異を有する、あるいは病的変異が疑われる若しくは HRD 陽性疾患で直前のプ

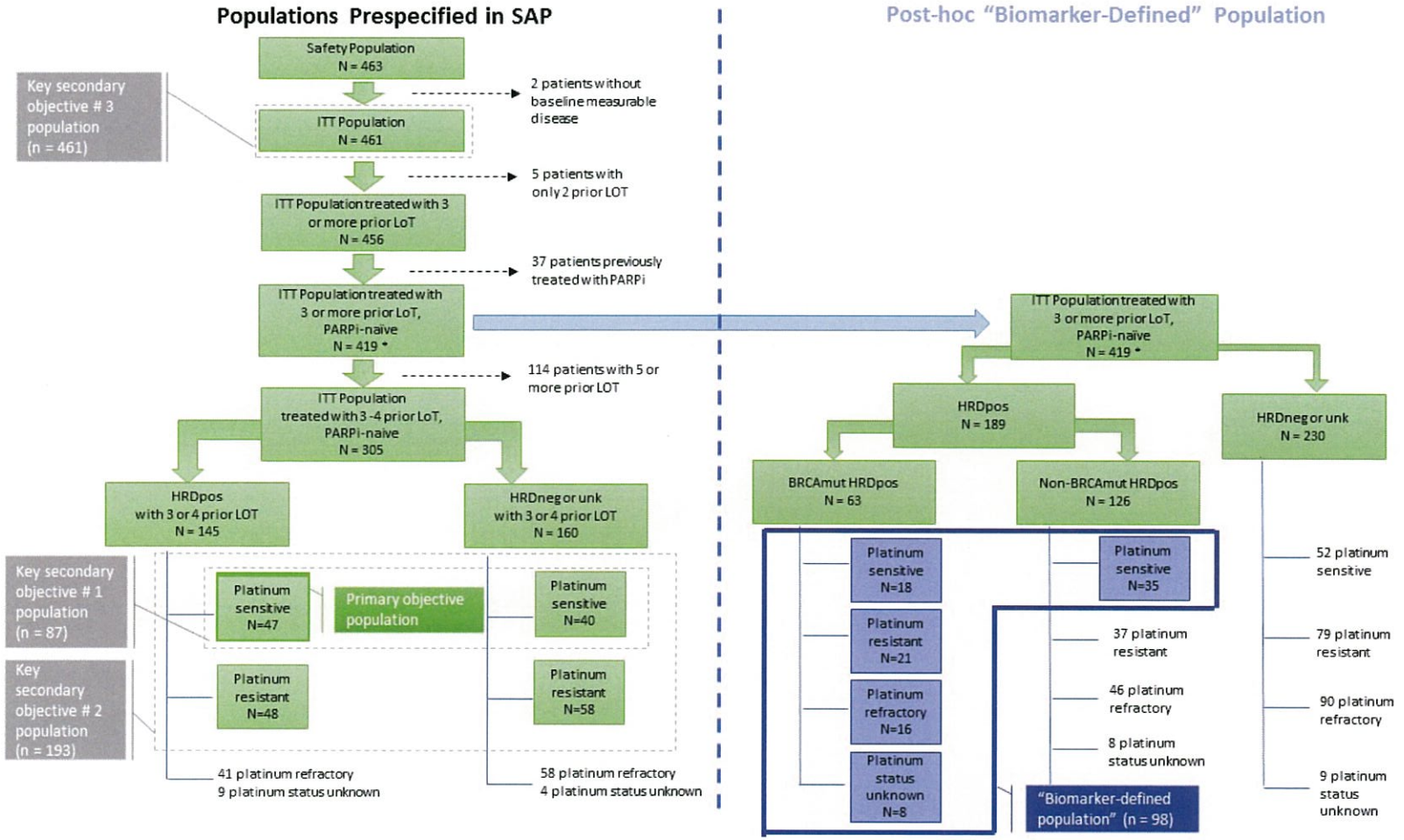
ラチナ製剤による化学療法から 6 ヵ月経過後に PD となった被験者を対象とした PR-30-5020-C（QUADRA）試験、PN001 試験及び PR-30-5011-C（NOVA）試験からの結果並びに本剤又はその他の PARP 阻害剤の活性を支持する他の臨床試験の結果から得られた条件を反映した被験者集団である。

表 2.7.3.3-1　主要な有効性解析の解析対象集団〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験〕

対象集団	対象集団の特徴	対象集団の人数
事前に規定した解析対象集団		
Primary analysis population	3 又は 4 ラインの化学療法歴があり、HRD 陽性かつプラチナ製剤感受性、PARP 阻害剤による治療歴がない被験者	47
Key secondary analysis population #1	3 又は 4 ラインの化学療法歴があり、プラチナ製剤感受性、PARP 阻害剤による治療歴がない被験者	87
Key secondary analysis population #2	3 又は 4 ラインの化学療法歴があり、プラチナ製剤感受性あるいはプラチナ製剤抵抗性、PARP 阻害剤による治療歴がない被験者	193
Key secondary analysis population #3	ITT population の全ての被験者	461
事後に規定した解析対象集団		
Biomarker-defined population	少なくとも 3 ラインの化学療法の治療歴があり、*BRCA* 変異（プラチナ製剤感受性を問わない）あるいは HRD 陽性かつプラチナ製剤感受性であり、PARP 阻害剤による治療歴がない被験者	98

出典：PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.2.1.1 及び Table 14.2.1.2

BRCA：breast cancer gene、HRD：相同組換え修復欠損、ITT：intent-to-treat、PARP：ポリ（アデノシン二リン酸[ADP]-リボース）ポリメラーゼ



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

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

図 2.7.3.3-1　事前及び事後に規定した被験者集団〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験〕

表 2.7.3.3-2 に登録された全ての被験者の内訳を示した。データベースロック（2018 年 4 月 11 日）時点で、登録され本剤が投与された 463 例のうち、442 例（95.5%）が本剤の投与を中止し、21 例（4.5%）が投与を継続していた。主な中止理由は、PD の被験者が 62.9%であり、有害事象の発現により本剤の投与中止に至った被験者が 20.1%であった。

全体で 341 例（73.7%）が試験を中止した。主な中止理由は、死亡（463 例中 170 例、36.7%）であった。死亡以外の理由で試験中止した被験者のうち 2 例で、試験中止後に死亡が報告された。死亡した 170 例（36.7%）中 1 例は投与中に死亡し、治験責任医師により本剤との因果関係はないと判断された。残りの 169 例は追跡期間中に死亡が報告された。合計 116 例が“その他”の理由により試験を中止しており、このうちの大部分の被験者（81 例）は PD による中止であった。

図 2.7.3.3-1 に示したように、合計 98 例の被験者が biomarker-defined population に含まれ、63 例が *BRCA* 変異陽性（プラチナ製剤感受性の有無を問わない）であり、35 例は *BRCA* 変異陰性かつ HRD 陽性でプラチナ製剤感受性の腫瘍を有していた。この 98 例のうち、データベースロック（2018 年 4 月 11 日）時点で、87 例（88.8%）が治験薬の投与を中止していた。投与を中止した理由は、PD が 62 例（63.3%）、有害事象の発現が 17 例（17.3%）、同意撤回が 5 例（5.1%）、その他の理由が 3 例（3.1%）であった。また、98 例のうち 60 例（61.2%）が試験を中止した。試験を中止した理由は、死亡が 32 例（32.7%）、その他の理由が 19 例（19.4%）、同意撤回が 6 例（6.1%）、追跡不能が 3 例（3.1%）であった〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.1.26〕。

表 2.7.3.3-2　被験者の内訳〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験：all enrolled patients〕

	Number of Patients (%)
Screened	729
Safety population	463
ITT population	461 (99.6)
RE population	391 (84.4)
Treatment ongoing at time of data cutoff	21 (4.5)
Discontinuations from treatment	442 (95.5)
Disease progression	291 (62.9)
Adverse event	93 (20.1)
Patient withdrew consent	42 (9.1)
Other	10 (2.2)
Risk to patient as judged by Investigator and/or Sponsor	6 (1.3)
Discontinuations from study	341 (73.7)
Death	168 (36.3)
Other	116 (25.1)[a]
Withdrawal of consent	51 (11.0)
Lost to follow-up	6 (1.3)
Number of deaths	170 (36.7)
On treatment	1 (0.2)
During follow-up[b]	169 (36.5)

出典：PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.1.1

ITT=intent-to-treat; RE=response-evaluable.

a. The majority of patients (81 patients) who discontinued from the study due to "Other" reasons discontinued due to disease progression (CSR PR-30-5020-C Listing 16.2.1.2).

b. Two patients had death reported after the patients had discontinued from the study for other reasons.

Note: percentages based on the Safety population.

（2）治験薬の曝露状況

安全性解析対象集団において、投与開始から最後の投与までの本剤への曝露期間の中央値は2.5ヵ月、試験期間の中央値は7.4ヵ月であった（表2.7.3.3-3）。投与サイクル数で分類した際、被験者の19.9%は1サイクル、26.3%は2サイクル、8.0%は3サイクル、15.8%は4サイクル、約30%の被験者は5サイクルあるいはそれ以上のサイクル数の投与を受けていた〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.3.5.16〕。用量強度の中央値は233.9 mg/日であり、相対用量強度は78.0%であった。

本試験の治験実施計画書では、特定の血液毒性及び非血液毒性を発現した被験者に対する本剤の投与の中断及び減量を規定した。何らかの理由により本剤の投与を中断した被験者は全体で77.1%であり、50.3%の被験者が減量を実施した。投与の中断はサイクル1で最も高頻度で認められ、減量はサイクル2で最も高頻度で認められた〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.3.5.18〕。

Biomarker-defined populationにおいて、投与開始から最後の投与までの本剤への曝露期間の中央値は3.8ヵ月、試験期間の中央値は10.2ヵ月であり、安全性解析対象集団と比較して長かった。投与サイクル数で分類した際、被験者の12.2%は1サイクル、19.4%は2サイクル、8.2%は3サイクル、10.2%は4サイクル、約50%の被験者は5サイクルあるいはそれ以上のサイクル数の投与を受けていた。用量強度の中央値は230.6 mg/日、相対用量強度は76.9%であり、安全性解析対象集団の結果と同様であった〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.3.5.25〕。何らかの理由により本剤の投与を中断した被験者は79.6%であり、55.1%の被験者は減量を実施した。

表 2.7.3.3-3　治験薬への曝露状況の要約〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験：安全性解析対象集団〕

Exposure Parameter	Safety Population (N=463)[a]	Biomarker-Defined Population (N=98)[b]
Overall Treatment Exposure (months)[c]		
Mean (StD)	4.157 (4.8540)	5.892 (5.9078)
Median	2.464	3.795
Min, Max	0.03, 31.57	0.13, 30.42
Time on Study (months)[d]		
Mean (StD)	9.54 (7.914)	11.98 (8.458)
Median	7.39	10.18
Min, Max	0.2, 32.5	0.5, 31.3
Dose Intensity (mg/day)[e]		
Mean (StD)	233.47 (86.894)	229.60 (70.573)
Median	233.93	230.55
Min, Max	66.7, 1328.6	91.6, 400.0
Relative Dose Intensity (%)[f]		
Mean (StD)	77.82 (28.965)	76.53 (23.524)
Median	77.98	76.85
Min, Max	22.2, 442.9	30.5, 133.3
Overall Dose Interruptions, n (%)	357 (77.1)	78 (79.6)
Overall Dose Reductions, n (%)	233 (50.3)	54 (55.1)

出典：PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.3.5.16、Table 14.3.5.18、Table 14.3.5.24 及び Table 14.3.5.25

*BRCA*mut=breast cancer gene mutation positive; HRDpos=Myriad myChoice®HRD positive; Max=maximum; Min=minimum; PARPi=poly (adenosine diphosphate-ribose) polymerase inhibitor; StD=standard deviation.

a. Safety population includes patients with all lines of prior chemotherapy (including the 5 patients with ≤2 prior lines) and patients without measurable disease at baseline.

b. Biomarker-defined population includes patients who had received at least 3 prior lines of therapy, had *BRCA*mut (regardless of platinum sensitivity) or HRDpos platinum-sensitive disease, and were PARPi-naïve.

c. Overall treatment exposure is calculated as last dose date minus first dose date plus 1/30.4375.

d. Time on study is defined as the last dose date or date of death minus first dose date plus 1/30.4375.

e. Dose intensity is calculated as sum of the daily doses actually consumed divided by overall treatment exposure. Daily doses consumed is calculated based on the number of capsules dispensed minus the number of capsules returned. The maximum value for dose intensity (1328.6 mg/day) occurred in a patient who returned fewer capsules than expected due to lost study drug (CSR PR-30-5020-C Listing 16.2.2.3).

f. Relative dose intensity=dose intensity (mg/day)/intended dose intensity (mg/day) × 100, where intended dose is 300 mg/day. Note: Dose interruption is defined as the dose consumed is 0 mg, and dose reduction is defined as the dose consumed is less than the dose prescribed.

（3）人口統計学的特性及び基準値特性

人口統計学的特性は安全性解析対象集団及び biomarker-defined population で要約し、表 2.7.3.3-4 に示した。

安全性解析対象集団において、年齢の中央値は 65 歳（範囲：29～91 歳）であり、75 歳以上の被験者は 13.4%であった。大部分の被験者が白人（85.1%）であり、登録時の ECOG performance status は 0（57.7%）又は 1（42.3%）であった。

Biomarker-defined population において、年齢の中央値は 63 歳（範囲：39～91 歳）であり、75 歳以上の被験者は 10.2%であった。大部分の被験者が白人（81.6%）であり、登録時の ECOG performance status は 0（59.2%）又は 1（40.8%）であった。421 例（90.9%）の被験者は米国の実施医療機関で、42 例（9.1%）の被験者はカナダの実施医療機関で本剤の投与を受けた。

表 2.7.3.3-4　人口統計学的特性〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験：安全性解析対象集団及び biomarker-defined population〕

Demographic/Baseline Characteristic	Safety Population (N=463)[a]	Biomarker-Defined Population (N=98)[b]
Age (years)		
Mean (StD)	64.3 (9.28)	63.0 (9.51)
Median	65.0	63.0
Min, Max	29, 91	39, 91
Age (years), n (%)		
18 to <65	231 (49.9)	52 (53.1)
65 to <75	170 (36.7)	36 (36.7)
≥65	232 (50.1)	46 (46.9)
≥75	62 (13.4)	10 (10.2)
Race, n (%)		
White	394 (85.1)	80 (81.6)
Black	20 (4.3)	5 (5.1)
Asian	16 (3.5)	5 (5.1)
American Indian or Alaska Native	1 (0.2)	0
Other	14 (3.0)	4 (4.1)
Unknown	18 (3.9)	4 (4.1)
Weight (kg)		
Mean (StD)	72.2 (18.13)	73.5 (16.33)
Median	70.1	72.9
Min, Max	36, 147	36, 124
ECOG PS at baseline, n (%)		
0	267 (57.7)	58 (59.2)
1	196 (42.3)	40 (40.8)
2+	0	0
Geographic Region, n (%)		
US	421 (90.9)	88 (89.8)
Canada	42 (9.1)	10 (10.2)

出典：PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.1.3.1、Table 14.1.5.1、Table 14.1.27 及び Table 14.1.29

*BRCA*mut=breast cancer gene mutation positive; ECOG PS=Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HRD=homologous recombination deficiency; HRDpos=Myriad myChoice®HRD positive; LOT=line(s) of therapy; Max=maximum; Min=minimum; PARPi=poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor; StD=standard deviation; US=United States.

a. The safety population included patients with all lines of prior chemotherapy (including the 5 patients with ≤2 prior lines) and patients without measurable disease at baseline.

b. The biomarker-defined population included patients who received 3 or more prior LOT, had either HRDpos platinum sensitive tumors or *BRCA*mut tumors regardless of platinum sensitivity, and were PARPi-naïve.

（4）ベースライン時の疾患特性

本試験の被験者集団におけるベースライン時の疾患特性は、本剤による治療が適格な被験者集団と一致していた（表 2.7.3.3-5）。安全性解析対象集団（79.3%）及び biomarker-defined population（90.8%）ともに原発巣は主に卵巣であった。初回診断から治験薬投与開始まで期間の中央値は、安全性解析対象集団で 4.0 年、biomarker-defined population で 4.9 年であった。

安全性解析対象集団では、腫瘍別で HRD 陽性が 222 例（47.9%）、HRD 陰性が 195 例（42.1%）、不明が 46 例（9.9%）であった。*BRCA* 変異陽性の腫瘍は 87 例（18.8%）で検出され、そのうち g*BRCA* 変異陽性は 58 例（12.5%）、体細胞系 *BRCA*（s*BRCA*）変異陽性は 29 例（6.3%）であった。*BRCA* 野生型の腫瘍は 319 例（68.9%）で検出され、*BRCA* 変異不明は 57 例（12.3%）であった。

Biomarker-defined population では、集団の定義のとおり、全ての被験者で HRD 陽性であった。*BRCA* 変異陽性の腫瘍は 63 例（64.3%）で検出され、そのうち g*BRCA* 変異陽性は 36 例（36.7%）、s*BRCA* 変異陽性は 27 例（27.6%）であった。*BRCA* 変異陰性かつ HRD 陽性である腫瘍は 35 例（35.7%）であった。

表 2.7.3.3-5　ベースライン時の疾患特性〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験：安全性解析対象集団及び biomarker-defined population〕

Baseline Disease Characteristic	Safety Population (N=463)[a]	Biomarker-Defined Population (N=98)[b]
Time from first diagnosis to first dose (years)		
n	437	93
Mean (StD)	4.6 (2.65)	5.6 (2.80)
Median	4.0	4.9
Min, Max	1, 15	1, 14
Primary tumor site, n (%)		
Ovarian	367 (79.3)	89 (90.8)
Primary peritoneal	47 (10.2)	7 (7.1)
Fallopian Tube	49 (10.6)	2 (2.0)
Histologic subtype, n (%)		
Serous	445 (96.1)	94 (95.9)
Endometrioid	0	0
Mucinous	0	0
Other	7 (1.5)	0
HRD status, n (%)		
HRDpos[c]	222 (47.9)	98 (100)
*BRCA*mut	87 (18.8)	63 (64.3)
*BRCA*wt/*BRCA*unk and HRDpos[c]	135 (29.2)	35 (35.7)
HRDneg	195 (42.1)	0
HRDunk	46 (9.9)	0
BRCA status, n (%)		
*BRCA*mut	87 (18.8)	63 (64.3)
g*BRCA*mut	58 (12.5)	36 (36.7)
s*BRCA*mut	29 (6.3)	27 (27.6)
*BRCA*wt	319 (68.9)	28 (28.6)
*BRCA*unk	57 (12.3)	7 (7.1)[e]
g*BRCA*mut variant, n (%)	58 (12.5)	36 (36.7)
*BRCA*1	35 (7.6)	20 (20.4)
*BRCA*2	18 (3.9)	12 (12.2)
*BRCA*1/2 large rearrangement[d]	11 (2.4)	8 (8.2)
t*BRCA*mut variant, n (%)	78 (16.8)	56 (57.1)
t*BRCA*1	53 (11.4)	38 (38.8)
t*BRCA*2	25 (5.4)	18 (18.4)

出典：PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.1.4.1、Table 14.1.8.1、Table 14.1.9.1、Table 14.1.28、Table 14.1.31 及び Table 14.1.32

BRCA=breast cancer gene; *BRCA*mut=*BRCA* mutation positive; *BRCA*unk=*BRCA* mutation status unknown; *BRCA*wt=*BRCA* wild type; g*BRCA*mut=germline *BRCA* mutation positive; g*BRCA*wt=germline *BRCA* wild type; HRD=homologous recombination deficiency; HRDneg=Myriad myChoice®HRD negative; HRDpos=Myriad myChoice®HRD positive; HRDunk=HRD status unknown; Max=maximum; Min=minimum; PARPi=poly (adenosine diphosphate-ribose) polymerase inhibitor; s*BRCA*mut=somatic *BRCA* mutation; StD=standard deviation; t*BRCA*mut=tumor *BRCA* mutation positive; t*BRCA*unk=tumor *BRCA* mutation status unknown.

a. Safety population includes patients with all lines of prior chemotherapy (including the 5 patients with ≤2 prior lines) and patients without measurable disease at baseline.
b. Biomarker-defined population includes patients who had received at least 3 prior lines of therapy, had *BRCA*mut (regardless of platinum sensitivity) or HRDpos platinum sensitive disease, and were PARPi-naïve.
c. HRDpos was defined as any tumor that scored ≥42 or had a deleterious or suspected deleterious *BRCA*mut.
d. Including patients reported *BRCA*1 or *BRCA*2 variant and large rearrangement in *BRCA*1/2
e. The 7 patients in the Biomarker-Defined Population classified as *BRCA*unk were documented to be g*BRCA*wt but t*BRCA*unk (CSR PR-30-5020-C Listing 16.2.4.14).

表 2.7.3.3-6 に示したように、安全性解析対象集団では 458 例が 3 ライン以上の前治療を受けており、そのうち 188 例（40.6%）は 3 ライン、144 例（31.1%）は 4 ライン、126 例（27.2%）

は5ライン以上の前治療歴があった。前治療歴の中央値は4ライン（範囲：2～16ライン）であった。

直近の化学療法から本剤投与開始までの期間の中央値は2.0ヵ月であった。全ての被験者が1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、大部分（80%超）は2又は3ラインのプラチナ製剤を含む化学療法を受けていた。被験者集団の3分の2はプラチナ製剤抵抗性あるいは不応性であり、その中には最初のプラチナ製剤に抵抗性あるいは不応性であった被験者も含まれていた。25.9%の被験者がプラチナ製剤感受性、32.6%の被験者がプラチナ製剤抵抗性、34.8%の被験者がプラチナ製剤不応性であった。直近のプラチナ製剤の投与後からPDが記録されるまでの期間が180日以上であればプラチナ製剤感受性、28日超から180日未満であればプラチナ製剤抵抗性、28日以下であればプラチナ製剤不応性と定義した。

全ての被験者のうち、前治療の一部としてタキサン系抗癌剤を投与された被験者は99.6%、ドキソルビシン塩酸塩リポソーム製剤を投与された被験者は70.2%、ベバシズマブを投与された被験者は62.2%、ゲムシタビンを投与された被験者は58.5%であった。

Biomarker-defined populationでは、全98例が3ライン以上の前治療を受けており、そのうち49例（50%）は3ライン、30例（30.6%）は4ライン、19例（19.4%）は5ライン以上の前治療歴があった。前治療ライン数の中央値は3.5ライン（範囲：3～9ライン）であった。

直近の化学療法から本剤投与開始までの期間の中央値は3.6ヵ月であった。大部分（80%超）は2又は3ラインのプラチナ製剤を含む化学療法を受けていた。Biomarker-defined populationの被験者は、HRD陽性かつプラチナ製剤感受性の腫瘍又はプラチナ製剤感受性の有無にかかわらず*BRCA*変異陽性の腫瘍を有しており、定義の特性と一致していた。*BRCA*変異陽性の63例中18例はプラチナ製剤感受性、21例はプラチナ製剤抵抗性、16例はプラチナ製剤不応性、8例はプラチナ製剤感受性が不明であった。

Biomarker-defined populationの被験者全て（100%）において、前治療の一部としてタキサン系抗癌剤による治療歴があり、ドキソルビシン塩酸塩リポソーム製剤を投与された被験者は80.6%、ゲムシタビンを投与された被験者は59.2%、ベバシズマブを投与された被験者は58.2%であった。

表2.7.3.3-6　卵巣癌に対する前治療〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験：安全性解析対象集団及びbiomarker-defined population〕

Prior Treatment Parameter	Safety Population (N=463)[a]	Biomarker-Defined Population (N=98)[b]
Number of prior lines of chemotherapy		
Mean (StD)	4.3 (1.79)	4.0 (1.47)
Median	4.0	3.5
Min, Max	2, 16	3, 9
Number of prior lines of chemotherapy, n (%)		
2	5 (1.1)	0
3	188 (40.6)	49 (50.0)
4	144 (31.1)	30 (30.6)
≥5	126 (27.2)	19 (19.4)

表 2.7.3.3-6　卵巣癌に対する前治療〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験：安全性解析対象集団及び biomarker-defined population〕（続き）

Prior Treatment Parameter	Safety Population (N=463)[a]	Biomarker-Defined Population (N=98)[b]
Time from last chemotherapy regimen to first dose (months)		
Mean (StD)	4.3 (6.84)	7.4 (12.00)
Median	2.0	3.6
Min, Max	1, 73	1, 73
Number of prior platinum-containing courses		
Mean (StD)	2.4 (0.84)	2.6 (0.80)
Median	2.0	2.0
Min, Max	1, 7	1, 6
Number of prior platinum-containing courses, n (%)		
1	37 (8.0)	4 (4.1)
2	235 (50.8)	46 (46.9)
3	147 (31.7)	38 (38.8)
4	37 (8.0)	9 (9.2)
≥5	7 (1.5)	1 (1.0)
Time from last platinum-based therapy to first dose (months)		
Mean (StD)	17.0 (15.38)	20.7 (15.95)
Median	14.3	16.8
Min, Max	1, 116	1, 80
Platinum-free interval from last platinum-based therapy (months)		
n	432	90
Mean (StD)	4.9 (7.59)	9.0 (10.97)
Median	2.3	6.8
Min, Max	0, 71	0, 71
Prior taxane, n (%)	461 (99.6)	98 (100.0)
Prior bevacizumab, n (%)	288 (62.2)	57 (58.2)
Prior doxorubicin, n (%)	373 (80.6)	79 (80.6)
Prior liposomal doxorubicin, n (%)	325 (70.2)	68 (69.4)
Prior gemcitabine, n (%)	271 (58.5)	58 (59.2)
Prior PARPi treatment, n (%)		
Yes	37 (8.0)	NC[c]
No	426 (92.0)	NC[c]

出典：PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.1.7.1、Table 14.3.1.1E、Table 14.1.25、Table 14.1.30 及び Table 14.1.34

*BRCA*mut=breast cancer gene mutation positive; HRD=homologous recombination deficiency; HRDpos=Myriad myChoice®HRD positive; LOT=line(s) of therapy; Max=maximum; Min=minimum; NC=not calculated; PARPi=poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor; StD=standard deviation.

a. The safety population included patients with all lines of prior chemotherapy (including the 5 patients with ≤2 prior lines) and patients without measurable disease at baseline.

b. The biomarker-defined population included patients who received 3 or more prior LOT, had either HRDpos platinum sensitive tumors or *BRCA*mut tumors regardless of platinum sensitivity, and were PARPi-naïve.

c. Patients in the biomarker-defined population were, by definition, PARPi-naïve.

2.7.3.3.1.2 Niraparib-2002 試験

（1）被験者の内訳

国内 17 の治験実施施設で合計 20 例の被験者が登録された。データカットオフ時点（2019 年 7 月 1 日）で、1 例が有害事象の発現、3 例が PD により、合計 4 例の被験者が治験薬の投

与を中止した。20 例全てを FAS 及び安全性解析対象集団に含めた（Niraparib-2002 試験　総括報告書　Table 15.1.1.3 及び Table 15.1.1.4.2.2）。

（2）人口統計学的特性及び基準値特性

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

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

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

原発巣は、卵巣が 13 例（65.0%）、腹膜が 5 例（25.0%）及び卵管が 2 例（10.0%）であった（表 2.7.3.3-7）。治験実施計画書の規定どおり、全ての被験者が HRD 陽性であった。*BRCA* 変異腫瘍は 13 例（65.0%）であった（Niraparib-2002 試験　総括報告書　Table 15.1.2.2）。

表 2.7.3.3-7　人口統計学的特性及び基準値特性〔Niraparib-2002 試験：full analysis set〕

	Niraparib 300 mg (N=20)
Age (years) (N[%])	
18≤ - <65	11 (55.0)
65≤ - <75	6 (30.0)
75≤ -≤Max	3 (15.0)
Mean (SD) (years)	62.4 (10.69)
Median (years)	62.0
Minimum, Maximum (years)	47, 85
Gender (N[%])	
Female	20 (100.0)
Height (cm)	
Mean (SD)	155.5 (6.57)
Median	155.0
Minimum, Maximum	141, 169
Weight (kg) (N[%])	
Min≤ - <58	14 (70.0)
58≤ - <77	5 (25.0)
77≤ - ≤Max	1(5.0)
Mean (SD)	53.70 (9.701)
Median	54.50
Minimum, Maximum	36.4, 80.2
BMI (kg/m^2)	
Mean (SD)	22.23 (3.936)
Median	22.61
Minimum, Maximum	17.3, 34.3
Germline *BRCA*1 Mutant (N[%])	
Yes	0
No	3 (15.0)
Unknown	17 (85.0)
Germline *BRCA*2 Mutant (N[%])	
Yes	0
No	3 (15.0)
Unknown	17 (85.0)
Time to Progression after the Last Platinum Therapy (N[%])	
6-12 Months	12 (60.0)
More Than 12 Months	8 (40.0)
Response to Last Platinum-based Therapy (N[%])	
CR	9 (45.0)
PR	8 (40.0)
SD	2 (10.0)
Unknown	1 (5.0)
Duration between the end Date of the Last Chemotherapy Regimen and the First Dose of Study Treatment (months)	
Mean (SD)	5.0 (6.63)
Median	2.1
Minimum, Maximum	1, 27
ECOG Performance Status (N[%])	
0	15 (75.0)
1	5 (25.0)
Primary Tumor Site (N[%])	
Ovarian	13 (65.0)
Primary Peritoneal	5 (25.0)
Fallopian Tube	2 (10.0)

表 2.7.3.3-7　人口統計学的特性及び基準値特性〔Niraparib-2002 試験：full analysis set〕（続き）

	Niraparib 300 mg (N=20)
Time from First Diagnosis to First Dose (years)	
Mean (SD)	5.91 (3.350)
Median	4.71
Minimum, Maximum	2.5, 16.2
Cancer Stage at time of Initial Diagnosis (N[%])	
IA	1 (5.0)
IC	1 (5.0)
IIB	1 (5.0)
IIC	1 (5.0)
IIIA	1 (5.0)
IIIC	12 (60.0)
IV	3 (15.0)
Number of Prior Lines of Chemotherapy (N[%])	
3	12 (60.0)
4	8 (40.0)
5≤- ≤Max	0 (0.0)
Duration between the End Date of the Last Chemotherapy Regimen and the First Dose of Study Treatment (months)	
Mean (SD)	5.0 (6.63)
Median	2.1
Minimum, Maximum	1, 27
Duration between the End Date of the Last Platinum-based Therapy and the First Dose of Study Treatment (months)	
Mean (SD)	17.9 (8.82)
Median	16.3
Minimum, Maximum	1, 36
Prior Radiation Therapy (N[%])	
Yes	2 (10.0)
No	18 (90.0)
Prior Surgery/Procedure for Study Indication (N[%])	
Yes	20 (100.0)
No	0
Number of Prior Surgery/Procedure for Study Indication (N[%])	
1	7 (35.0)
2	5 (25.0)
3≤ - ≤Max	8 (40.0)
Mean (SD)	2.3 (1.34)
Median	2.0
Minimum, Maximum	1, 6
Ovarian Cancer Pathology, Histological, Histologic Subtype (N[%])	
Serous	20 (100.0)
Tumor Grade (N[%])	
Grade 2	1 (5.0)
Grade 3	6 (30.0)
High Grade	13 (65.0)

出典: Niraparib-2002 試験　総括報告書　Tables 15.1.2.2

BMI=body mass index; *BRCA*=breast cancer gene; CR=complete response; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; FIGO=International Federation of Gynecology and Obstetrics; Max=maximum; PR=partial response SD=standard deviation.

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-30-5020-C（QUADRA）試験

（1）主要評価項目

1）治験責任医師評価による ORR

本試験は主要評価項目を満たした。Primary analysis population である HRD 陽性で 3 又は 4 ラインの化学療法歴があり、プラチナ製剤感受性、かつ PARP 阻害剤の治療歴がない被験者 47 例において、RECIST（第 1.1 版）により定義される ORR は 27.7%（95% CI : [15.6, 42.6]）であった。全ての奏効は PR であった〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 24 及び Table 14.2.1.1〕。主要評価項目の p 値は 0.0005 であった（帰無仮説 ORR≤10%は棄却された）。

主要評価項目における解析対象集団で統計学的に有意な結果が得られたため、主要な副次解析対象集団について、階層的に解析を実施したが、統計学的に有意差は得られなかった。

表 2.7.3.3-8 に示すように、臨床的ベネフィットは分子的（*BRCA* 変異及び HRD ステータス）及び臨床的バイオマーカー（プラチナ製剤感受性ステータス）にかかわらず連続して認められた。*BRCA* 変異及び HRD ステータスの分子的バイオマーカー、並びにプラチナ製剤感受性の臨床的バイオマーカーで分析した際、ORR は *BRCA* 変異腫瘍を有する被験者で最も高く、次に HRD 陽性被験者で高かった。プラチナ製剤感受性の被験者はプラチナ製剤抵抗性及び不応性の被験者と比較して ORR が高かった。

表 2.7.3.3-8　*BRCA* 及び HRD ステータス、プラチナ製剤への反応別による部分集団の ORR〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験：PARP 阻害剤による治療歴がなく、少なくとも 3 ラインの治療歴がある ITT population の被験者〕

	BRCA/HRD Status														
	*BRCA*mut			HRDpos[a]			HRDpos and Non-*BRCA*mut[b]			HRDneg			All[c]		
Platinum Response	N	Responders, n (%)	95% CI, %	N	Responders, n (%)	95% CI, %	N	Responders, n (%)	95% CI, %	N	Responders, n (%)	95% CI, %	N	Responders, n (%)	95% CI, %
Platinum sensitive	18	7 (38.89)	17.3, 64.3	53	14 (26.42)	15.3, 40.3	35	7 (20.00)	8.4, 36.9	41	1 (2.44)	0.1, 12.9	105	16 (15.24)	9.0, 23.6
Platinum resistant	21	7 (33.33)	14.6, 57.0	58	8 (13.79)	6.1, 25.4	37	1 (2.70)	0.1, 14.2	59	2 (3.39)	0.4, 11.7	137	11 (8.03)	4.1, 13.9
Platinum refractory	16	3 (18.75)	4.0, 45.6	62	4 (6.45)	1.8, 15.7	46	1 (2.17)	0.1, 11.5	78	2 (2.56)	0.3, 9.0	152	6 (3.95)	1.5, 8.4
Platinum sensitive, resistant, or refractory	55	17 (30.91)	19.1, 44.8	173	26 (15.03)	10.1, 21.2	118	9 (7.63)	3.5, 14.0	178	5 (2.81)	0.9, 6.4	394	33 (8.38)	5.8, 11.6
All[d]	63	18 (28.57)	17.9, 41.3	189	29 (15.34)	10.5, 21.3	126	11 (8.73)	4.4, 15.1	186	5 (2.69)	0.9, 6.2	419	37 (8.83)	6.3, 12.0

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

BRCA=breast cancer gene; *BRCA*mut=*BRCA* mutation positive; *BRCA*unk=*BRCA* mutation status unknown; *BRCA*wt=*BRCA* wild type; CI=confidence interval; CR=complete response; HRD=homologous recombination deficiency; HRDneg=HRD negative; HRDpos=HRD positive; ITT=intent-to-treat; ORR=objective response rate; PARPi=poly (adenosine diphosphate-ribose) polymerase inhibitor; PR=partial response; RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

Note: "Responders" refers to the number of patients achieving confirmed CR or PR as assessed by the Investigator per RECIST (version 1.1). Note: The population included in the table are patients in the ITT population who had received ≥3 prior lines of therapy and were PARPi-naïve.

a. The HRDpos group includes patients with *BRCA*mut tumors and those with non-*BRCA*mut/HRDpos tumors.

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

c. The "All" group includes patients who were HRDunknown (n=44).

d. The platinum response "All" group includes patients who were platinum sensitive, resistant, or refractory, as well as those for whom the platinum status was unknown (n=25).

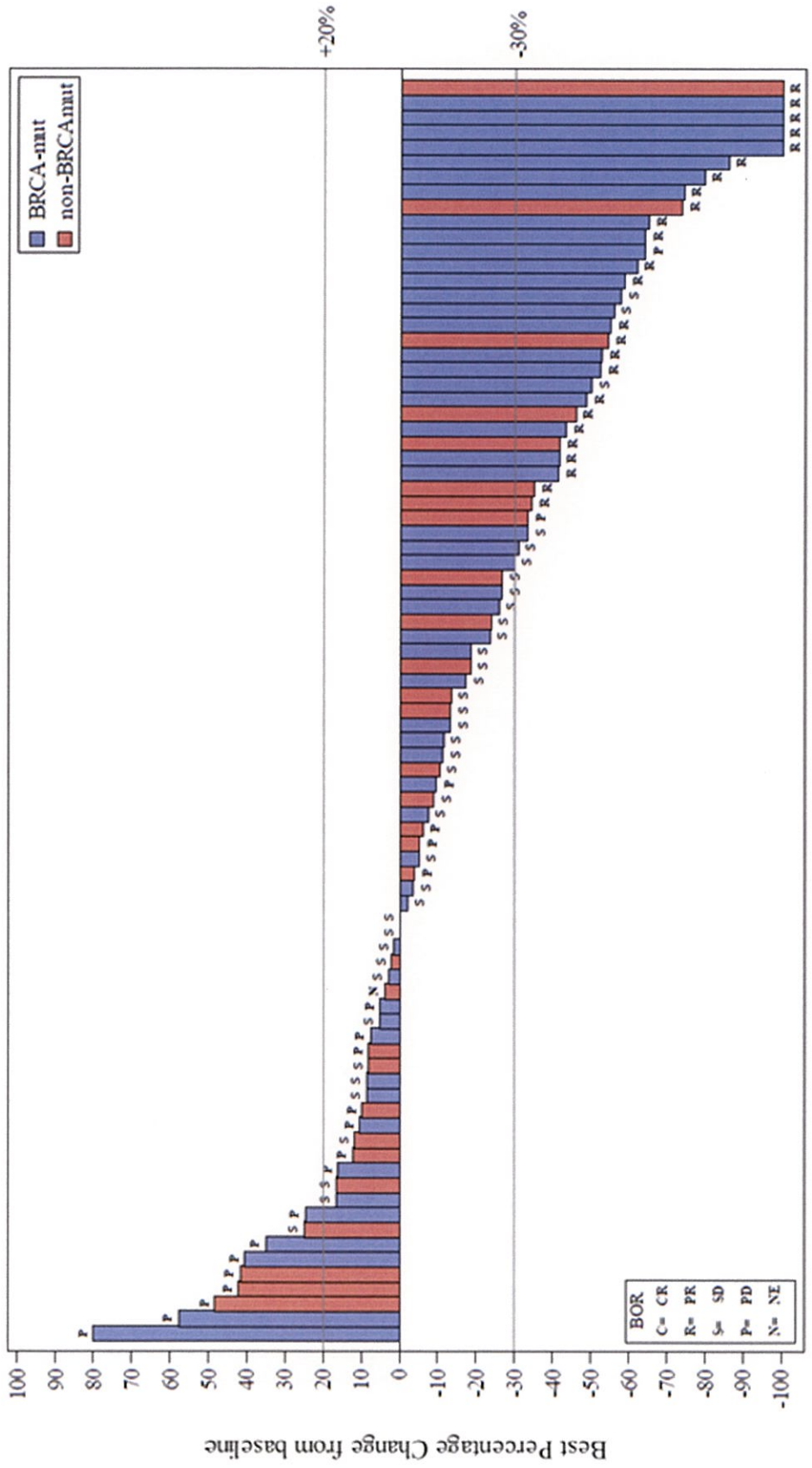
Biomarker-defined population における ORR は、25.5%（95% CI：[17.2, 35.3]）であった（表 2.7.3.3-9）。得られた全ての奏効は PR であった〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　表 14.2.17〕。Biomarker-defined population における waterfall plot から、PR が得られた被験者の他にも腫瘍の縮小が認められたことが示された（図 2.7.3.3-2）。

表 2.7.3.3-9　治験責任医師評価による ORR〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験：biomarker-defined population〕

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

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

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



出典：PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Figure 14.2.7F

BOR=best overall response; *BRCA*mut=breast cancer gene mutation positive; CR=complete response; NE=not evaluable; PR=partial response; PD=progressive disease; SD=stable disease.

図 2.7.3.3-2　標的部位のベースラインからの最良変化率〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験：biomarker-defined population、評価可能な標的部位を有する被験者、n=85〕

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

BRCA 変異腫瘍を有する部分集団の被験者及び *BRCA* 変異陰性かつ HRD 陽性でプラチナ製剤感受性の腫瘍を有する部分集団の被験者において以下の結果が得られた（表 2.7.3.3-10）。

- *BRCA* 変異腫瘍を有する被験者（63 例）における ORR は全体で 28.6%、プラチナ製剤感受性（18 例）で 38.9%、プラチナ製剤抵抗性（21 例）で 33.3%、プラチナ製剤不応性（16 例）で 18.8%であった。
- *BRCA* 変異陰性かつ HRD 陽性でプラチナ製剤感受性の被験者（35 例）における ORR は 20.0%であった。

表 2.7.3.3-10　治験責任医師評価による部分集団の ORR〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験：biomarker-defined population〕

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

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

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

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

（2）副次評価項目

1）奏効期間（DOR）

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

Biomarker-defined population における DOR の中央値は 8.3 ヵ月（95% CI：[6.6, not estimated; NE]）であった（表 2.7.3.3-11）。図 2.7.3.3-3 に示したように 76%の奏効が 6 ヵ月以上持続し、39%の奏効が 12 ヵ月以上持続すると考えられた。

表 2.7.3.3-11　治験責任医師評価による DOR〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験：biomarker-defined population〕

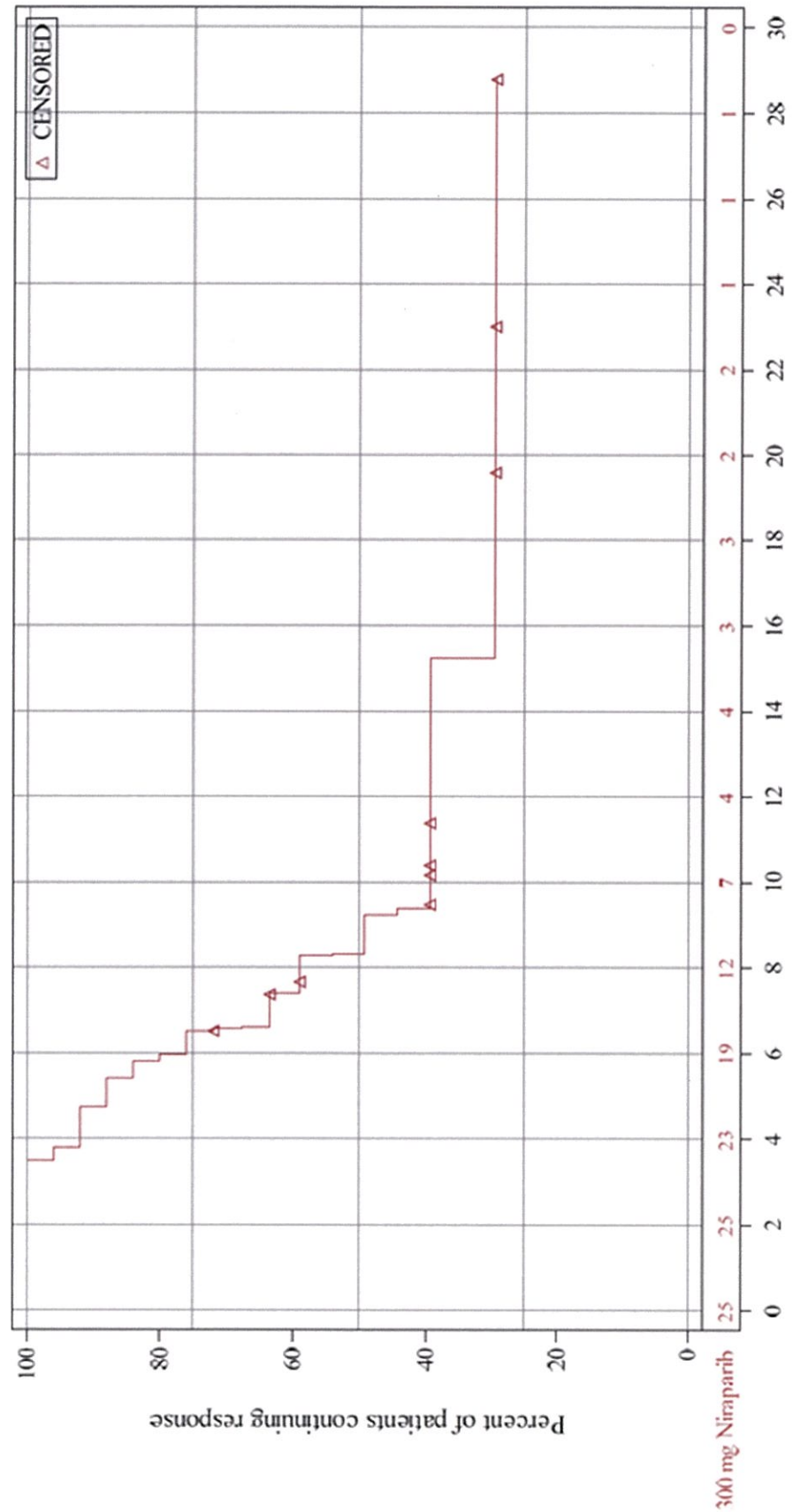
		DOR (months)	SDF (95% CI)	
Population	N	Median (95% CI)	6-month	12-month
Patients who had received at least 3 prior lines of therapy, had *BRCA*mut (regardless of platinum sensitivity) or HRDpos platinum-sensitive disease, and were PARPi-naïve	25	8.3 (6.6, NE)	0.76 (0.54, 0.88)	0.39 (0.20, 0.59)

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

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

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

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



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

図 2.7.3.3-3　治験責任医師評価による DOR の Kaplan-Meier 曲線［PR-30-5020-C（QUADRA）試験：biomarker-defined population］

Biomarker-defined population における DOR について、*BRCA* 変異及び HRD ステータス並びにプラチナ製剤感受性ステータス別に検討した結果、以下の結果が得られた（表 2.7.3.3-12）。

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

表 2.7.3.3-12　治験責任医師評価による DOR の部分集団解析〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験：biomarker-defined population〕

BRCA/HRD status	N	DOR (months)	SDF (95% CI)	
		Median (95% CI)	6-month	12-month
*BRCA*mut	18	9.2 (7.4, NE)	0.83 (0.57, 0.94)	0.43 (0.18, 0.65)
Non-*BRCA*mut[a]/HRDpos/platinum-sensitive	7	6.6 (3.5, 15.2)	0.57 (0.17, 0.84)	0.29 (0.04, 0.61)

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

BRCA=breast cancer gene; *BRCA*mut=*BRCA* mutation positive; *BRCA*unk=*BRCA* mutation status unknown; *BRCA*wt=*BRCA* wild type; CI=confidence interval; CR=complete response; DOR=duration of response; HRD=homologous recombination deficiency; HRDpos=Myriad myChoice®HRD positive; NE=not estimable; PD=progressive disease; PR=partial response; RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SDF=survival distribution function.

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

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

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

2）疾患コントロール率（DCR）

Primary analysis population の DCR は 68.1%（95% CI：[0.529, 0.809]）であった〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.2.3.1〕。

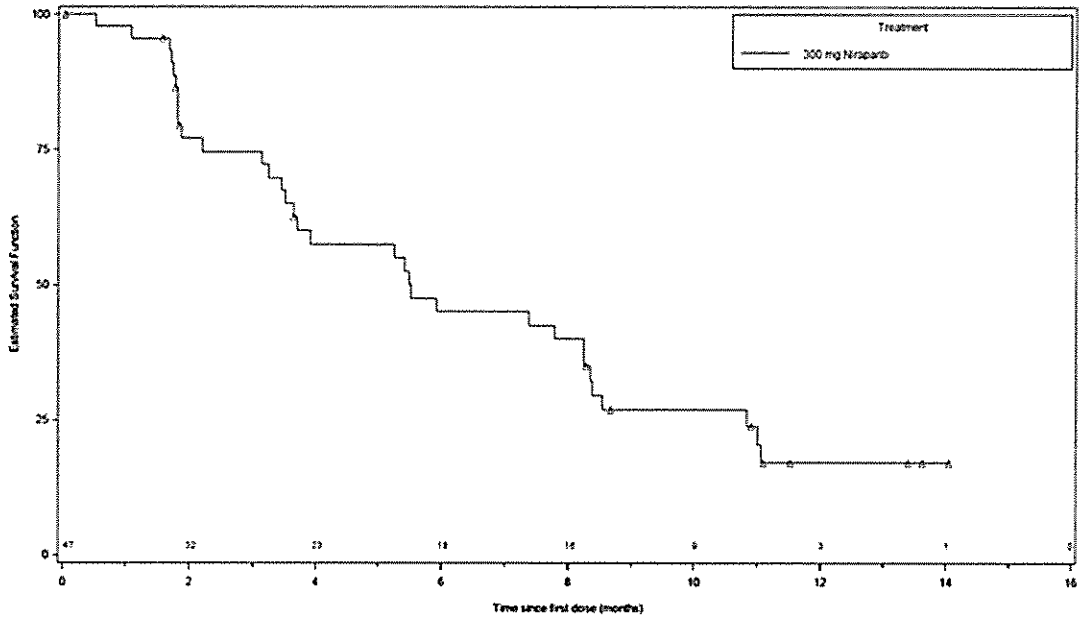
Biomarker-defined population の DCR は 64.3%（95% CI：[0.540, 0.737]）であった〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.2.11G〕。

3）無増悪生存期間（PFS）

Primary analysis population の PFS の中央値は 5.5 ヵ月（95% CI：[3.5, 8.2]）であった〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.2.4〕。

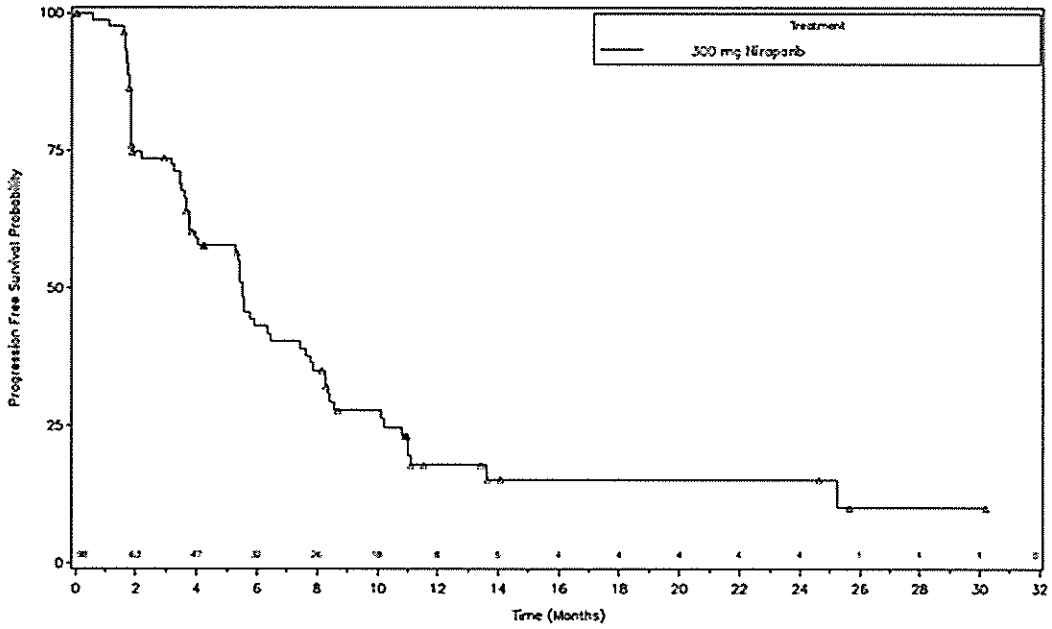
Biomarker-defined population の PFS の中央値は 5.5 ヵ月（95% CI：[3.7, 7.4]）であった〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.2.13C〕。

ITT population 及び biomarker-defined population における PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-4 及び図 2.7.3.3-5 に示した。



出典：PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Figure 14.2.4A
ITT=intent-to-treat; PFS= progression-free survival.

図 2.7.3.3-4　PFS の Kaplan-Meier 曲線〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験：ITT population〕



出典：PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Figure 14.2.9H
PFS= progression-free survival.

図 2.7.3.3-5　PFS の Kaplan-Meier 曲線〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験：biomarker-defined population〕

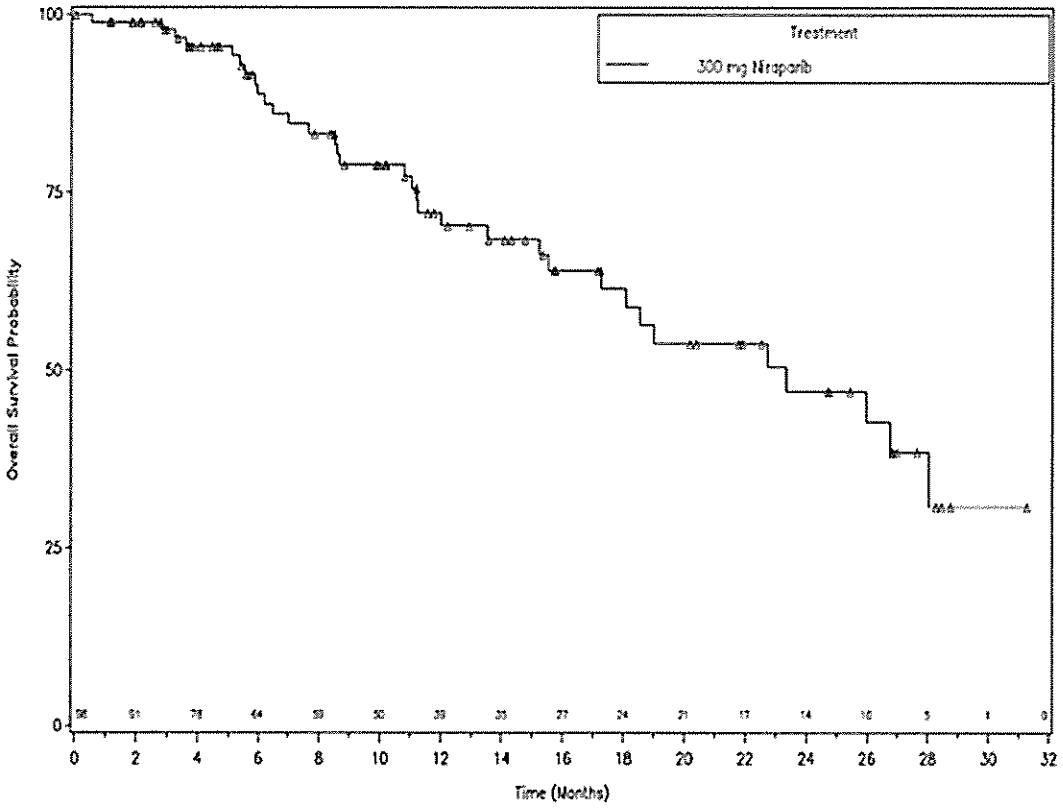
4）TFST

Primary analysis population の TFST（治験薬投与開始から最初の次治療の開始まで又は死亡までの期間）の中央値は 8.6 ヵ月（95% CI：[6.8, 11.4]）であった〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.2.5〕。

5）全生存期間（OS）

Primary analysis population の OS は未達（95% CI：[18.5, NE]）であった〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.2.6〕。

Biomarker-defined population の OS は 23.3 ヵ月（95% CI:[17.2, 28.0]）であった（図 2.7.3.3-6）〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.2.14C〕。



出典：PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Figure 14.2.10H
OS= overall survival.

図 2.7.3.3-6　OS の Kaplan-Meier 曲線〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験：biomarker-defined population〕

（3）探索的評価項目

1）クリニカルベネフィット率（CBR）

探索的項目の事後解析として、24 週時におけるクリニカルベネフィット率（CBR24）、つまり、少なくとも 24 週時において治験責任医師評価による CR/PR 又は安定（SD）が認められた被験者の割合を算出した。臨床的にベネフィットを示した被験者の割合は、疾患が進行していない期間が 6 ヵ月あるいはそれ以上の期間の被験者において、OS と明らかに関連していた[1][2]。

CBR24 で評価したクリニカルベネフィットは、分子的（*BRCA* 変異及び HRD ステータス）及び臨床的バイオマーカー（プラチナ製剤感受性ステータス）にかかわらず連続して認められた（表 2.7.3.3-13）。Biomarker-defined population において、CBR24 は 35.7%（95% CI: [26.3, 46.0]）であった〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.2.11G〕。

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

表 2.7.3.3-13　*BRCA* 及び HRD ステータス、プラチナ製剤感受性の有無による CBR24 の部分集団解析〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験：PARP 阻害剤による治療歴がなく、少なくとも 3 ラインの治療歴がある ITT population の被験者〕

	BRCA/HRD Status														
	*BRCA*mut			HRDpos[a]			HRDpos and Non-*BRCA*mut[b]			HRDneg			All[c]		
Platinum Response	N	CBR24, n (%)	95% CI, %	N	CBR24, n (%)	95% CI, %	N	CBR24, n (%)	95% CI, %	N	CBR24, n (%)	95% CI, %	N	CBR24, n (%)	95% CI, %
Platinum sensitive	18	10 (55.56)	30.8, 78.5	53	21 (39.62)	26.5, 54.0	35	11 (31.43)	16.9, 49.3	41	9 (21.95)	10.6, 37.6	105	31 (29.52)	21.0, 39.2
Platinum resistant	21	7 (33.33)	14.6, 57.0	58	14 (24.14)	13.9, 37.2	37	7 (18.92)	8.0, 35.2	59	5 (8.47)	2.8, 18.7	137	23 (16.79)	11.0, 24.1
Platinum refractory	16	5 (31.25)	11.0, 58.7	62	10 (16.13)	8.0, 27.7	46	5 (10.87)	3.6, 23.6	78	8 (10.26)	4.5, 19.2	152	19 (12.50)	7.7, 18.8
Platinum sensitive, resistant, or refractory	55	22 (40.00)	27.0, 54.1	173	45 (26.01)	19.6, 33.2	118	23 (19.49)	12.8, 27.8	178	22 (12.36)	7.9, 18.1	394	73 (18.53)	14.8, 22.7
All[d]	63	24 (38.10)	26.1, 51.2	189	50 (26.46)	20.3, 33.3	126	26 (20.63)	13.9, 28.8	186	26 (13.98)	9.3, 19.8	419	83 (19.81)	16.1, 24.0

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

BRCA=breast cancer gene; *BRCA*mut=*BRCA* mutation positive; *BRCA*unk=*BRCA* mutation status unknown; *BRCA*wt=*BRCA* wild-type; CBR24=clinical benefit rate (complete response, partial response, or stable disease for at least 24 weeks); CI=confidence interval; HRD=homologous recombination deficiency; HRDneg=Myriad myChoice®HRD negative; HRDpos=Myriad myChoice®HRD positive; ITT=intent-to-treat; PARPi=poly (adenosine diphosphate-ribose) polymerase inhibitor.

Note: The population included in the table are patients in the ITT population who had received ≥3 prior lines of therapy and were PARPi-naïve.

a. The HRDpos group includes patients with *BRCA*mut tumors and those with non-*BRCA*mut/HRDpos tumors

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

c. The "All" group includes patients who were HRDunknown (n=44).

d. The platinum response "All" group includes patients who were platinum sensitive, resistant, or refractory, as well as those for whom the platinum status was unknown (n=25).

2）その他の試験の結果

① PN001 試験の結果

PN001 試験の部分集団 13 例は、PR-30-5020-C（QUADRA）試験の biomarker-defined population と同様の特徴をもっており、以下の基準を満たしていた。

・治験責任医師評価によりベースライン時の RECIST（第 1.1 版）で規定された測定可能病変を有する卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の患者
・少なくとも 3 ラインの化学療法の治療歴がある患者
・*BRCA* 変異腫瘍を有する患者（プラチナ製剤感受性を問わない）
・本剤を投与開始量 80～300 mg/日を受けた患者
・PAPR 阻害剤による治療歴がない

人口統計学的特性、ベースライン時の疾患特性及び PN001 試験の総括報告書に記載した結果は 5.3.5.3-2 Cross Study Report of Efficacy in the Indicated Population, 2.1 章及び 2.3 章に示した。

RECIST（第 1.1 版）に基づいた治験責任医師評価による ORR は、30.8%（95% CI: [9.1, 61.4]）であり、DOR の中央値は 12.3 ヵ月（95% CI: [3.6, 15.0]）であった。本試験では中央機関による画像診断ができないことから Independent central read による評価は実施しなかった。

② PR-30-5011-C（NOVA）試験の結果

PR-30-5011-C（NOVA）試験は、プラチナ製剤を含む化学療法で CR 又は PR が得られた再発性疾患に対してプラセボと比較する本剤の維持療法試験であり、疾患による負担が最小限であった被験者が登録した。主要評価項目は、盲検下の IRC 評価による PFS であった。CR 又は測定可能病変を有さない被験者は RECIST（第 1.1 版）による評価対象外であった。ベースライン時に測定可能病変を有し、本剤による治療を受けた被験者のうち、5.3.5 卵巣癌維持療法 5.3.5.1-1 の Figure 1 に示してあるように、28 例が PR-30-5020-C（QUADRA）試験の biomarker-defined population と同様の特徴をもっており、以下の基準を満たしていた。

・治験責任医師評価により RECIST（第 1.1 版）で規定するベースライン時の測定可能病変を有する
・少なくとも 3 ライン以上の化学療法の治療歴がある
・HRD 陽性かつプラチナ製剤感受性
・PAPR 阻害剤による治療歴がない

この 28 例の人口統計学的特性、ベースライン時の疾患特性及び試験結果を 5.3.5.3-2 Cross Study Report of Efficacy in the Indicated Population, 2.1 章及び 2.4 章に示した。RECIST（第 1.1 版）に基づいた治験責任医師評価による ORR は、28.6%（95% CI: [13.2, 48.7]）であり、DOR の中央値は 8.3 ヵ月（95% CI: [5.3, 10.3]）であった（5.3.5.3-2 Cross Study Report of Efficacy in the Indicated Population, Table 1.2.6 及び Table 1.2.10］。

2.7.3.3.2.2 Niraparib-2002 試験

（1）主要評価項目

1）ORR

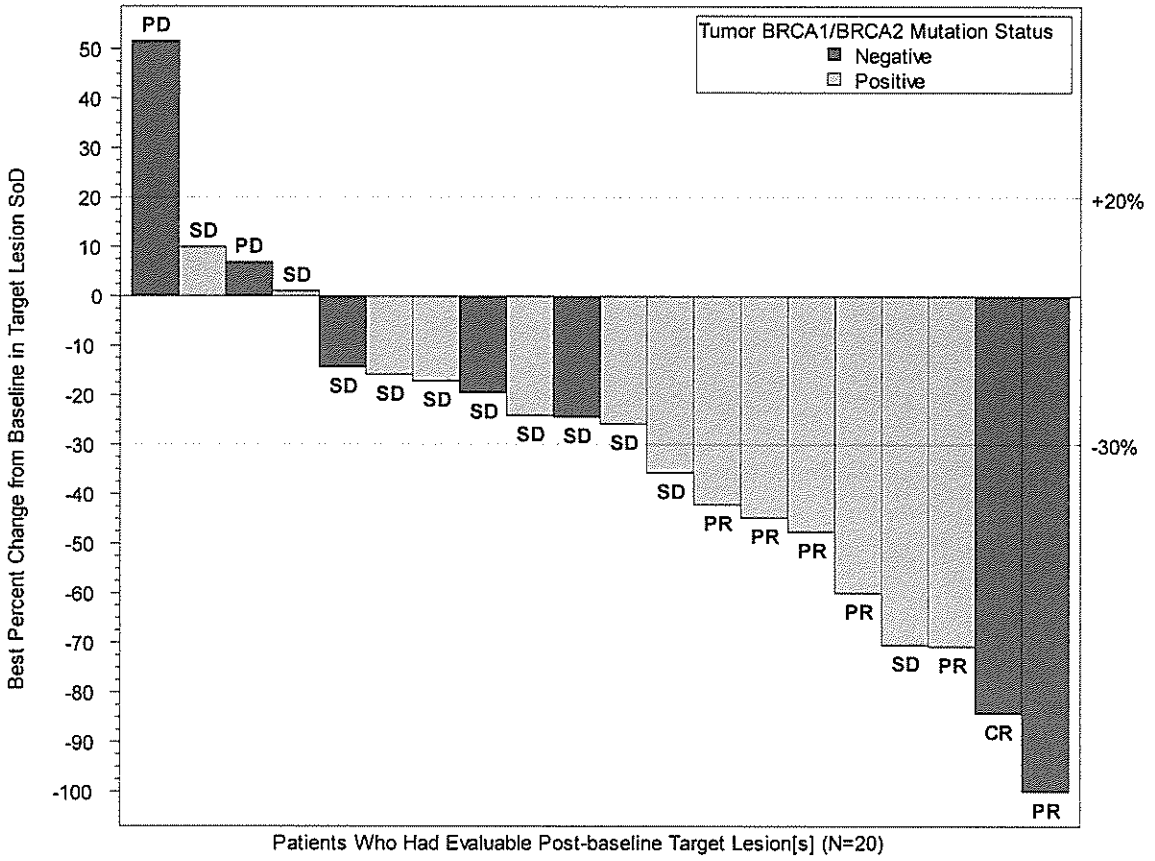
ORR は 35.0%（90% CI：[17.731, 55.803]）であり（表 2.7.3.3-14）、最良総合効果は CR が 1 例(5.0%)、PR が 6 例(30.0%)であった(Niraparib-2002 試験　総括報告書　Table 15.2.1.1.2)。ORR の 90% CI の下限は閾値奏効率の 5%よりも高かった。また、waterfall plot から、CR 及び PR が得られた被験者の他にも腫瘍の縮小が認められていたことが示された(図 2.7.3.3-7)。

表 2.7.3.3-14　ORR の概要（Niraparib-2002 試験：full analysis set）

Treatment	Response	Non-response	Total	90% CI		95% CI	
	n (%)	n (%)		Lower	Upper	Lower	Upper
Niraparib 300 mg	7 (35.0)	13 (65.0)	20	17.731	55.803	15.391	59.219

出典: Niraparib-2002 試験　総括報告書　Table 15.2.1.1.1

CI=confidence interval; ORR=overall response rate.



出典：Niraparib-2002 試験　総括報告書　Figure 15.2.3.1.1

BRCA=breast cancer gene mutation positive; CR=complete response; PR=partial response; SD=stable disease; PD=progressive disease; SoD=sum of diameters.

Note: Tumor *BRCA1/BRCA2* mutation status is dichotomized as "Positive" or "Negative" ("Negative" or "Unknown"); "Unknown" is combined with "Negative".

図 2.7.3.3-7　標的部位のベースラインからの最良変化率(Niraparib-2002 試験：full analysis set)

（2）副次評価項目

1）DOR

データカットオフ時、CR 又は PR が確定された 7 例で打ち切りとなったため、DOR は達成されなかった（Niraparib-2002 試験　総括報告書　Table 15.2.2.2.1）。

2）DCR

DCR は 90.0%（95% CI：[68.302, 98.765]）であった（Niraparib-2002 試験　総括報告書 Table 15.2.2.1.1）。

3）PFS

PFS の中央値は 4.3 ヵ月（95% CI：[NE, NE]）であった（Niraparib-2002 試験　総括報告書 Table 15.2.2.3.1）。

4）OS

データカットオフ時、全ての被験者は生存していた。

5）TFST

データカットオフ時、TFST は未達であった（Niraparib-2002 試験　総括報告書 Table 15.2.3.2.1）。

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-30-5020-C（QUADRA）試験

PR-30-5020-C（QUADRA）試験では、ORR の部分集団解析として、年齢、原発巣、*BRCA* ステータス、HRD ステータス、直近のプラチナ製剤を含む化学療法への奏効及び PARP 阻害剤による治療歴を因子として検討した。白人以外の人種は 5%未満であったため、人種についての解析は実施しなかった。

Biomarker-defined population の部分集団解析において、65 歳未満（n=52）における ORR は 26.9%、65 歳以上（n=46）では 23.9%であった。原発巣で解析した場合の奏効例は、卵管癌及び原発性腹膜癌の被験者に限られ、卵巣癌の被験者（n=89）における ORR は 27.0%、原発性腹膜癌の被験者（n=7）における ORR は 14.3%であった。卵管癌が原発巣の被験者（n=2）では奏効例は認められなかった（表 2.7.3.3-15）。

表 2.7.3.3-15　年齢及び原発巣別の ORR〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験：primary analysis population、ITT population 及び biomarker-defined population〕

Subgroup Category	Primary Analysis Population (N=47)			ITT Population (N=461)			Biomarker-Defined Population (N=98)		
	N	Responders, n (%)	95% CI	N	Responders, n (%)	95% CI	N	Responders, n (%)	95% CI
Age, n									
<65 years	18	6 (33.3)	13.3, 59.0	229	24 (10.5)	6.8, 15.2	52	14 (26.92)	15.6, 41.0
≥65 years	29	7 (24.1)	10.3, 43.5	232	15 (6.5)	3.7, 10.4	46	11 (23.91)	12.6, 38.8
Cancer Subtype									
Ovarian	43	13 (30.2)	17.2, 46.1	366	34 (9.3)	6.5, 12.7	89	24 (26.97)	18.1, 37.4
Primary peritoneal	2	0	0.0, 84.2	47	3 (6.4)	1.3, 17.5	7	1 (14.29)	0.4, 57.9
Fallopian tube	2	0	0.0, 84.2	48	2 (4.2)	0.5, 14.3	2	0	NA

出典：PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.2.9.1、Table 14.2.9.2 及び Table 14.2.20

CI=confidence interval; CR=complete response; ITT=intent-to-treat; NA=not applicable; ORR=objective response rate; PR=partial response; RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

Note: "Responders" refers to the number of patients achieving confirmed CR or PR as assessed by the Investigator per RECIST (version 1.1).

また、primary analysis population 及び ITT population における ORR の部分集団解析で、ORR は *BRCA* 変異陽性の被験者で最も高く、次に HRD 陽性腫瘍を有する被験者であった。また、プラチナ製剤感受性ステータスで検討した場合、プラチナ製剤不応性及びプラチナ製剤抵抗性の被験者よりも、プラチナ製剤感受性の被験者で高い ORR が得られた（表 2.7.3.3-16）。

表 2.7.3.3-16　HRD ステータス、*BRCA* ステータス、プラチナ製剤への奏効及び PARP 阻害剤による治療歴別の ORR［PR-30-5020-C（QUADRA）試験：primary analysis population 及び ITT population］

Subgroup Category	Primary Analysis Population (N=47)			ITT Population (N=461)		
	N	Responders n (%)	95% CI	N	Responders n (%)	95% CI
HRD Status						
HRDpos	47	13 (27.7)	15.6, 42.6	221	31 (14.0)	9.7, 19.3
*BRCA*mut	18	7 (38.9)	17.3, 64.3	87	20 (23.0)	14.6, 33.2
*BRCA*wt/*BRCA*unk and HRDpos	29	6 (20.7)	8.0, 39.7	134	11 (8.2)	4.2, 14.2
HRDneg	0	0	NA	195	5 (2.6)	0.8, 5.9
HRDunk	0	0	NA	45	3 (6.7)	1.4, 18.3
BRCA Status						
*BRCA*mut	18	7 (38.9)	17.3, 64.3	87	20 (23.0)	14.6, 33.2
g*BRCA*mut	14	6 (42.9)	17.7, 71.1	58	11 (19.0)	9.9, 31.4
s*BRCA*mut	4	1 (25.0)	0.6, 80.6	29	9 (31.0)	15.3, 50.8
*BRCA*wt	24	4 (16.7)	4.7, 37.4	317	16 (5.0)	2.9, 8.1
*BRCA*unk	5	2 (40.0)	5.3, 85.3	57	3 (5.3)	1.1, 14.6
Response to Last Platinum-Based Therapy						
Platinum-sensitive	47	13 (27.7)	15.6, 42.6	120	18 (15.0)	9.1, 22.7
Platinum-resistant	0	0	NA	150	11 (7.3)	3.7, 12.7
Platinum-refractory	0	0	NA	160	6 (3.8)	1.4, 8.0
Response unknown	0	0	NA	31	4 (12.9)	3.6, 29.8
Patients with Prior PARPi Treatment						
Yes	0	0	NA	37	1 (2.7)	0.1, 14.2
No	47	13 (27.7)	15.6, 42.6	424	38 (9.0)	6.4, 12.1

出典：PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.2.9.1 及び Table 14.2.9.2

BRCA=breast cancer gene; *BRCA*mut=*BRCA* mutation positive; *BRCA*unk=*BRCA* mutation status unknown; *BRCA*wt=*BRCA* wild type; CI=confidence interval; g*BRCA*mut=germline *BRCA* mutation positive; HRD=homologous recombination deficiency; HRDneg=Myriad myChoice®HRD negative; HRDpos=Myriad myChoice®HRD positive; HRDunk=Myriad myChoice®HRD status unknown; ITT=intent-to-treat; NA=not applicable; ORR=objective response rate; PARPi=poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor; s*BRCA*mut=somatic *BRCA* mutation positive.

2.7.3.3.3.2 Niraparib-2002 試験

Niraparib-2002 試験では FAS において、ORR の部分集団解析を、年齢、原発巣、*BRCA* ステータスを因子として検討した。65 歳未満（n=11）における奏効例は 27.3%、65 歳以上（n=9）では 44.4%であった。原発巣で解析した場合は、卵巣癌の被験者（n=13）における ORR は 23.1%、原発性腹膜癌の被験者（n=5）における ORR は 60.0%、卵管癌の被験者（n=2）における ORR は 50.0%であった。*BRCA* 変異ステータスで検討した場合、*BRCA* 変異陽性の被験者（n=13）における ORR は 38.5%、*BRCA* 変異陰性の被験者（n=7）における ORR は 28.6%であり、*BRCA* 変異陰性の被験者においても奏効が得られた（表 2.7.3.3-17）。

表 2.7.3.3-17　サブグループの ORR（Niraparib-2002 試験：full analysis set）

		Response (%)	Non-response (%)	Total	90% CI	
					Lower	Upper
Age (years)	18 ≤ - <65	3 (27.3)	8 (72.7)	11	7.882	56.437
	65≤ - ≤Max	4 (44.4)	5 (55.6)	9	16.875	74.863
Primary Tumor Site	Ovarian	3 (23.1)	10 (76.9)	13	6.605	49.465
	Primary Peritoneal	3 (60.0)	2 (40.0)	5	18.926	92.356
	Fallopian Tube	1 (50.0)	1 (50.0)	2	2.532	97.468
Tumor *BRCA1*/*BRCA2* Mutation Status	Negative	2 (28.6)	5 (71.4)	7	5.338	65.874
	Positive	5 (38.5)	8 (61.5)	13	16.566	64.520

出典：Niraparib-2002 試験　総括報告書　Table 15.2.4.1.1

BRCA=breast cancer gene; CI=confidence interval; Max=maximum; ORR=overall response rate.

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本剤は当初、開始用量を 300 mg とし、1 日 1 回の経口投与にてプラチナ製剤による治療で CR 又は PR を示した再発性上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の患者に対する維持療法で米国及び欧州で承認された。本 PR-30-5020-C（QUADRA）試験においても、本剤の 300 mg を 1 日 1 回、経口投与した。PR-30-5020-C（QUADRA）試験では、HRD 陽性かつプラチナ製剤感受性腫瘍を有する被験者、又はプラチナ製剤感受性の有無にかかわらず *BRCA* 変異陽性腫瘍を有する被験者において、最も高い奏効率が得られた。本試験の 3 ライン以上の前治療がある biomarker-defined population において、ORR は 25.5%であり、前治療歴の多い被験者において既承認の化学療法で予想される ORR と比べて高く[3]、本剤の 3 ライン以降の治療薬としての有効性が証明された。国内で実施した Niraparib-2002 試験における ORR は 35.0%であり、PR-30-5020-C（QUADRA）試験の ORR（27.7%）と同等であった。

本剤の推奨用法・用量については、2.7.3　卵巣癌維持療法の項に記載した。

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。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] Amiri-Kordestani L, Cheng J, Zhang L,Tang L, Sridhara R, Ibrahim A et al. Association of clinical benefit rate (CBR) with survival: A pooled-analysis of metastatic breast cancer (MBC) trials submitted to the U.S. Food and Drug Administration (FDA). J Clin Oncol. 2016;34(15_suppl):e18091- e18091.

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

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

目次

略号一覧表 8
2.7.4 臨床的安全性 10
2.7.4.1 医薬品への曝露 15
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 15
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 31
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 44
2.7.4.2 有害事象 62
2.7.4.2.1 有害事象の解析 62
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 192
2.7.4.3 臨床検査値の評価 192
2.7.4.3.1 PN001 試験 192
2.7.4.3.2 Niraparib-1001 試験 192
2.7.4.3.3 PR-30-5011-C（NOVA）試験 192
2.7.4.3.4 Niraparib-2001 試験 193
2.7.4.3.5 PR-30-5020-C（QUADRA）試験 193
2.7.4.3.6 Niraparib-2002 試験 193
2.7.4.3.7 PR-30-5017-C（PRIMA）試験 193
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 194
2.7.4.4.1 PN001 試験 194
2.7.4.4.2 Niraparib-1001 試験 194
2.7.4.4.3 PR-30-5011-C（NOVA）試験 194
2.7.4.4.4 Niraparib-2001 試験 198
2.7.4.4.5 PR-30-5020-C（QUADRA）試験 198
2.7.4.4.6 Niraparib-2002 試験 200
2.7.4.4.7 PR-30-5017-C（PRIMA）試験 200
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 201
2.7.4.5.1 内因性要因 201
2.7.4.5.2 外因性要因 202
2.7.4.5.3 薬物相互作用 202
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 203
2.7.4.5.5 過量投与 203
2.7.4.5.6 薬物乱用 204
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 204
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 204
2.7.4.6 市販後データ 204
2.7.4.7 参考文献 204
2.7.4.8 付録 205

表

表 2.7.4-1　安全性評価に使用した臨床試験の一覧 11
表 2.7.4.1-1　曝露状況（PN001 試験：安全性解析対象集団） 32
表 2.7.4.1-2　曝露状況（Niraparib-1001 試験：安全性解析対象集団） 33
表 2.7.4.1-3　曝露状況〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：安全性解析対象集団〕 35
表 2.7.4.1-4　曝露状況（Niraparib-2001 試験：安全性解析対象集団） 37
表 2.7.4.1-5　曝露状況〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験： 安全性解析対象集団及び biomarker-defined population〕 40
表 2.7.4.1-6　曝露状況（Niraparib-2002 試験：安全性解析対象集団） 41
表 2.7.4.1-7　曝露状況 〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験：安全性解析対象集団〕 44
表 2.7.4.1-8　人口統計学的及び他の基準値の特性、並びにベースライン時の疾患特性（PN001 試験：安全性解析対象集団） 45
表 2.7.4.1-9　人口統計学的及び他の基準値の特性、並びにベースライン時の疾患特性（Niraparib-1001 試験：安全性解析対象集団） 47
表 2.7.4.1-10　人口統計学的及び他の基準値の特性 〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：ITT population〕 49
表 2.7.4.1-11　ベースライン時の疾患特性〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：ITT population〕 50
表 2.7.4.1-12　人口統計学的及び他の基準値の特性、並びにベースライン時の疾患特性（Niraparib-2001 試験：安全性解析対象集団） 51
表 2.7.4.1-13　人口統計学的及び他の基準値の特性 〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験：安全性解析対象集団及び biomarker-defined population〕 55
表 2.7.4.1-14　ベースライン時の疾患特性 〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験：安全性解析対象集団及び biomarker-defined population〕 56
表 2.7.4.1-15　人口統計学的及び他の基準値の特性、並びにベースライン時の疾患特性（Niraparib-2002 試験：安全性解析対象集団） 57
表 2.7.4.1-16　人口統計学的及び他の基準値の特性 〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験：ITT population〕 61
表 2.7.4.1-17　ベースライン時の疾患特性 〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験：ITT population〕 62
表 2.7.4.2-1　有害事象の概要（PN001 試験：安全性解析対象集団） 63
表 2.7.4.2-2　有害事象（全被験者で 5%以上）　（PN001 試験：安全性解析対象集団） 64
表 2.7.4.2-3　治験薬との因果関係が否定できない有害事象　（全被験者で 2 例以上）（PN001 試験：安全性解析対象集団） 66
表 2.7.4.2-4　重篤な有害事象（PN001 試験：安全性解析対象集団） 68
表 2.7.4.2-5　治験薬の投与中止に至った有害事象（PN001 試験：安全性解析対象集団） 70
表 2.7.4.2-6　有害事象の概要（Niraparib-1001 試験：安全性解析対象集団） 71

表 2.7.4.2-7　有害事象（いずれかのコホートで 2 例以上）　(Niraparib-1001 試験：安全性解析対象集団）..... 72
表 2.7.4.2-8　治験薬との因果関係が否定できない有害事象　(Niraparib-1001 試験：安全性解析対象集団）..... 73
表 2.7.4.2-9　Grade 3 以上の有害事象（Niraparib-1001 試験：安全性解析対象集団）..... 74
表 2.7.4.2-10　重篤な有害事象（Niraparib-1001 試験：安全性解析対象集団）..... 76
表 2.7.4.2-11　治験薬の投与中止に至った有害事象　(Niraparib-1001 試験：安全性解析対象集団）..... 76
表 2.7.4.2-12　治験薬の投与中断に至った有害事象　(Niraparib-1001 試験：安全性解析対象集団）..... 77
表 2.7.4.2-13　治験薬の減量に至った有害事象　(Niraparib-1001 試験：安全性解析対象集団）..... 77
表 2.7.4.2-14　有害事象の概要〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：安全性解析対象集団〕..... 79
表 2.7.4.2-15　有害事象（いずれかの投与群で 10%以上）　〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：安全性解析対象集団〕..... 80
表 2.7.4.2-16　治験薬との因果関係が否定できない有害事象　(いずれかの投与群で 10%以上）　〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：安全性解析対象集団〕..... 81
表 2.7.4.2-17　Grade 3 又は 4 の有害事象(いずれかの投与群で 5%以上）〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：安全性解析対象集団〕..... 82
表 2.7.4.2-18　有害事象発現時の用量別の有害事象の発現頻度　(本剤投与群のいずれかの用量で 10%以上）　〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：安全性解析対象集団〕..... 83
表 2.7.4.2-19　有害事象発現時の用量別の有害事象の発現頻度（Grade 3 又は 4 の事象、本剤投与群の いずれかの用量で 5%以上）〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：安全性解析対象集団〕..... 83
表 2.7.4.2-20　重篤な有害事象(いずれかの投与群で 1%以上）〔PR-30-5011-C(NOVA）試験：安全性解析対象集団〕..... 84
表 2.7.4.2-21　治験薬の投与中止に至った有害事象（いずれかの投与群で 1%以上）〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：安全性解析対象集団〕..... 85
表 2.7.4.2-22　治験薬の投与中断に至った有害事象（いずれかの投与群で 1%以上）〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：安全性解析対象集団〕..... 86
表 2.7.4.2-23　治験薬の減量に至った有害事象（いずれかの投与群で 1%以上）〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：安全性解析対象集団〕..... 87
表 2.7.4.2-24　骨髄抑制関連事象の概要〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：安全性解析対象集団〕..... 90
表 2.7.4.2-25　サイクル 4 以降に認められた Grade 3 又は 4 の骨髄抑制関連事象〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：安全性解析対象集団〕..... 90
表 2.7.4.2-26　部分集団における血小板減少関連事象の発現頻度（全体及び Grade 3 又は 4）〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：安全性解析対象集団〕..... 95
表 2.7.4.2-27　部分集団における貧血関連事象の発現頻度（全体及び Grade 3 又は 4）〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：安全性解析対象集団〕..... 100

表 2.7.4.2-28　部分集団における好中球減少関連事象の発現頻度（全体及び Grade 3 又は 4）〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：安全性解析対象集団〕 105
表 2.7.4.2-29　疲労関連事象の概要 〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：安全性解析対象集団〕 106
表 2.7.4.2-30　部分集団における疲労関連事象の発現頻度（全体及び Grade 3 又は 4）〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：安全性解析対象集団〕 108
表 2.7.4.2-31　胃腸障害（SOC）の発現頻度 （いずれかの投与群で 5%以上）〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：安全性解析対象集団〕 109
表 2.7.4.2-32　悪心、嘔吐及び便秘の概要 〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：安全性解析対象集団〕 110
表 2.7.4.2-33　部分集団における高血圧の発現頻度（全体及び Grade 3 又は 4）〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：安全性対象集団〕 115
表 2.7.4.2-34　有害事象の概要（Niraparib-2001 試験：安全性解析対象集団） 118
表 2.7.4.2-35　有害事象（Niraparib-2001 試験：安全性解析対象集団） 118
表 2.7.4.2-36　治験薬との因果関係が否定できない有害事象 （Niraparib-2001 試験：安全性解析対象集団） 120
表 2.7.4.2-37　Grade 3 以上の有害事象（Niraparib-2001 試験：安全性解析対象集団） 121
表 2.7.4.2-38　重篤な有害事象（Niraparib-2001 試験：安全性解析対象集団） 121
表 2.7.4.2-39　治験薬の投与中断に至った有害事象 （Niraparib-2001 試験：安全性解析対象集団） 122
表 2.7.4.2-40　治験薬の減量に至った有害事象（Niraparib-2001 試験：安全性解析対象集団） 123
表 2.7.4.2-41　有害事象の概要 〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験：安全性解析対象集団及び biomarker-defined population〕 125
表 2.7.4.2-42　有害事象（いずれかの解析対象集団で 10%以上） 〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験：安全性解析対象集団及び biomarker-defined population〕 126
表 2.7.4.2-43　治験薬との因果関係が否定できない有害事象 （いずれかの解析対象集団で 10%以上） 〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験：安全性解析対象集団及び biomarker-defined population〕 127
表 2.7.4.2-44　Grade 3 以上の有害事象（いずれかの解析対象集団で 5%以上）〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験：安全性解析対象集団及び biomarker-defined population〕 128
表 2.7.4.2-45　死亡に至った有害事象 〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験：安全性解析対象集団及び biomarker-defined population〕 129
表 2.7.4.2-46　重篤な有害事象（いずれかの解析対象集団で 1%超） 〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験：安全性解析対象集団及び biomarker-defined population〕 130
表 2.7.4.2-47　治験薬の投与中止に至った有害事象（いずれかの解析対象集団で 1%超）〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験：安全性解析対象集団及び biomarker-defined population〕 131

表 2.7.4.2-48　治験薬の投与中断に至った有害事象（いずれかの解析対象集団で 1%超）〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験：安全性解析対象集団及び biomarker-defined population〕 132
表 2.7.4.2-49　治験薬の減量に至った有害事象（いずれかの投与群で 1%超）〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験：安全性解析対象集団及び biomarker-defined population〕 133
表 2.7.4.2-50　骨髄抑制関連事象の概要 〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験：安全性解析対象集団〕 135
表 2.7.4.2-51　血小板減少関連事象のサイクルごとの発現頻度及び有病率〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験：安全性解析対象集団〕 136
表 2.7.4.2-52　有害事象の概要（Niraparib-2002 試験：安全性解析対象集団） 148
表 2.7.4.2-53　有害事象（Niraparib-2002 試験：安全性解析対象集団） 148
表 2.7.4.2-54　治験薬との因果関係が否定できない有害事象 （Niraparib-2002 試験：安全性解析対象集団） 150
表 2.7.4.2-55　Grade 3 以上の有害事象（Niraparib-2002 試験：安全性解析対象集団） 152
表 2.7.4.2-56　重篤な有害事象（Niraparib-2002 試験：安全性解析対象集団） 152
表 2.7.4.2-57　治験薬の投与中止に至った有害事象 （Niraparib-2002 試験：安全性解析対象集団） 153
表 2.7.4.2-58　治験薬の投与中断に至った有害事象 （Niraparib-2002 試験：安全性解析対象集団） 154
表 2.7.4.2-59　治験薬の減量に至った有害事象（Niraparib-2002 試験：安全性解析対象集団） 155
表 2.7.4.2-60　有害事象の概要〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験：安全性解析対象集団〕 .. 156
表 2.7.4.2-61　有害事象（いずれかの投与群で 10%以上） 〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験：安全性解析対象集団〕 157
表 2.7.4.2-62　治験薬との因果関係が否定できない有害事象 （いずれかの投与群で 10%以上） 〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験：安全性解析対象集団〕 159
表 2.7.4.2-63　Grade 3 以上の有害事象（いずれかの投与群で 5%以上）〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験：安全性解析対象集団〕 160
表 2.7.4.2-64　重篤な有害事象（いずれかの投与群で 2%以上）〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験：安全性解析対象集団〕 161
表 2.7.4.2-65　治験薬の投与中止に至った有害事象（いずれかの投与群で 1%以上）〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験：安全性解析対象集団〕 162
表 2.7.4.2-66　治験薬の投与中断に至った有害事象（いずれかの投与群で 5%以上）〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験：安全性解析対象集団〕 163
表 2.7.4.2-67　治験薬の減量に至った有害事象（いずれかの投与群で 5%以上）〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験：安全性解析対象集団〕 164
表 2.7.4.2-68　血圧のベースラインからの変化量 〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験：安全性解析対象集団〕 166

表 2.7.4.2-69　骨髄抑制関連事象の概要 〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験：安全性解析対象集団〕 168
表 2.7.4.2-70　胃腸障害（SOC）の発現頻度（いずれかの群で 5%以上）〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験：安全性解析対象集団〕 174
表 2.7.4.2-71　有害事象の概要 〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：安全性解析対象集団〕 185
表 2.7.4.2-72　有害事象発現時の用量別の有害事象の発現頻度(本剤投与群で 10%以上)〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：安全性解析対象集団〕 186
表 2.7.4.2-73　ベースラインの体重及び血小板数別の投与開始後 30 日以内に発現した有害事象の概要〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：安全性解析対象集団、本剤投与群〕 188
表 2.7.4.2-74　ベースラインの体重及び血小板数別の投与開始後 30 日以内に発現した Grade 3 又は 4 以上の骨髄抑制関連事象の発現頻度 〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：安全性解析対象集団、本剤投与群〕 189
表 2.7.4.2-75　ベースラインの体重及び血小板数別の投与開始後 30 日以内に発現した Grade 3 又は 4 の骨髄抑制関連事象の発現頻度 〔PR-30-5020（QUADRA）試験：安全性解析対象集団〕 190
表 2.7.4.4-1　QTcF のカテゴリー解析 〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：安全性解析対象集団〕 197
表 2.7.4.4-2　QTcF のカテゴリー解析 〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験：安全性解析対象集団〕 200

図

図 2.7.4.1-1　曝露状況〔PR-30-5011-C（NOVA）試験、安全性解析対象集団〕 35
図 2.7.4.1-2　曝露状況（Niraparib-2001 試験：安全性解析対象集団） 38
図 2.7.4.1-3　曝露状況（Niraparib-2002 試験：安全性解析対象集団） 42
図 2.7.4.2-1　本剤の投与中断及び減量の経時的推移 〔PR-30-5011（NOVA）試験：安全性解析対象集団、本剤投与群〕 88
図 2.7.4.2-2　月別の血小板減少関連事象の発現頻度及び有病率〔PR-30-5011-C(NOVA)試験：安全性解析対象集団、本剤投与群〕 92
図 2.7.4.2-3　血小板数（10^9/L）のベースラインからの変化量の経時的推移（平均値±SE）〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：安全性解析対象集団〕 93
図 2.7.4.2-4　月別の貧血関連事象の発現頻度及び有病率（全事象及び Grade 3 又は 4）〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：安全性解析対象集団、本剤投与群〕 97
図 2.7.4.2-5　ヘモグロビン値のベースラインからの変化量の経時的推移（平均値±SE）〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：安全性解析対象集団〕 98
図 2.7.4.2-6　月別の好中球減少症の発現頻度及び有病率（全事象及び Grade 3 又は 4）〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：安全性解析対象集団、本剤投与群〕 102

図 2.7.4.2-7　好中球数（10^9/L）のベースラインからの変化量の経時的推移（平均値±SE）〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：安全性解析対象集団〕 103
図 2.7.4.2-8　月別の悪心の発現頻度及び有病率（全 Grade）〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：安全性解析対象集団〕 111
図 2.7.4.2-9　月別の嘔吐の発現頻度及び有病率（全 Grade）〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：安全性解析対象集団〕 111
図 2.7.4.2-10　収縮期血圧（mmHg）のベースラインからの変化量の経時的推移（平均値±SE）〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：安全性解析対象集団〕 114
図 2.7.4.2-11　拡張期血圧（mmHg）のベースラインからの変化量の経時的推移（平均値±SE）〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：安全性解析対象集団〕 114
図 2.7.4.2-12　血小板数（10^9/L）のベースラインから変化量の経時的推移（平均値±SE）〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験：安全性解析対象集団〕 137
図 2.7.4.2-13　ヘモグロビン値（g/L）のベースラインからの変化量の経時的推移（平均値±SE）〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験：安全性解析対象集団〕 139
図 2.7.4.2-14　白血球数（10^9/L）のベースラインからの変化量の経時的推移（平均値±SE）〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験：安全性解析対象集団〕 141
図 2.7.4.2-15　好中球数（10^9/L）のベースラインからの変化量の経時的推移（平均値±SE）〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験：安全性解析対象集団〕 143
図 2.7.4.2-16　収縮期血圧（mmHg）のベースラインからの変化量の経時的推移（平均値±SE）〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験：安全性解析対象集団〕 146
図 2.7.4.2-17　拡張期血圧（mmHg）のベースラインからの変化量の経時的推移（平均値±SE）〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験：安全性解析対象集団〕 147
図 2.7.4.2-18　収縮期血圧（mmHg）のベースラインからの変化量の経時的推移（平均値±SE）〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験：安全性解析対象集団〕 166
図 2.7.4.2-19　拡張期血圧（mmHg）のベースラインからの変化量の経時的推移（平均値±SE）〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験：安全性解析対象集団〕 167
図 2.7.4.2-20　好中球数（10^9/L）のベースラインからの変化量の経時的推移（平均値±SE）〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験：安全性解析対象集団〕 173
図 2.7.4.4-1　全患者における心拍数（拍/分）のベースラインからの変化量の経時的推移（平均値±SE）〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：安全性解析対象集団〕 195
図 2.7.4.4-2　全患者における体重のベースラインからの変化量の経時的推移（平均値±SE）〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：安全性解析対象集団〕 195
図 2.7.4.4-3　Niraparib 血漿中濃度（ng/mL）と QTcF（msec）の変化〔PR-30-5011-C1（NOVA 試験の QTc サブスタディ）試験〕 196
図 2.7.4.4-4　Niraparib 血漿中濃度（ng/mL）と QTcF（msec）の変化〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験 QTc サブスタディ〕 199
図 2.7.4.4-5　心拍数（拍/分）のベースラインからの変化量の経時的推移　（平均値±SE）〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験：安全性解析対象集団〕 201

略号一覧表

略号	英語表記	日本語表記
ADP	adenosine diphosphate	アデノシン二リン酸
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AME	absorption, metabolism, and excretion	吸収、代謝及び排泄
AML	acute myeloid leukemia	急性骨髄性白血病
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	－
BRCA	breast cancer (gene)	－
BSEP	bile salt export pump	－
CA-125	cancer antigen-125	腫瘍抗原-125
CI	confidence interval	信頼区間
C_{max}	maximum observed concentration	最高血漿中濃度
C_{min}	minimum observed concentration	最低血漿中濃度
CR	complete response	完全奏効
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	－
ER	estrogen receptor	エストロゲン受容体
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics	国際産婦人科連合
G-CSF	granulocyte-colony stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
g*BRCA*	germline breast cancer gene	生殖細胞系列 *BRCA*
HER2	human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮増殖因子受容体 2
HLGT	high level group term	高位グループ語
HLT	high level term	高位語
HRD	homologous recombination deficiency/deficient	相同組換え修復欠損
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IDS	interval debulking surgery	－
ITT	intent-to-treat	－
MDS	myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NACT	neoadjuvant chemotherapy	ネオアジュバント化学療法
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
OATP	organic anion transporting polypeptide	－
OCT	organic cation transporter	－
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白質
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
PAVA	Pool Adjacent Violators Algorithm	－
PD	progressive disease (disease progression)	（疾患の）進行
PDS	primary debulking surgery	－
PEG	polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PgR	progesterone receptor	プロゲステロン受容体
PR	partial response	部分奏効
PSA	prostate-specific antigen	前立腺特異抗原
PT	preferred term	基本語

略号一覧表（続き）

略号	英語表記	日本語表記
PTEN	phosphatase and tensin homolog deleted from chromosome 10	－
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	Fridericia's corrected QT interval	Fridericia 法による補正 QT 間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定基準
RP2D	recommended Phase 2 dose	第 2 相試験推奨用量
s*BRCA*	somatic breast cancer gene	体細胞系 *BRCA*
SD	stable disease	安定
SMQ	Standardized MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
StD	standard deviation	標準偏差
t*BRCA*	tumor breast cancer gene	腫瘍 *BRCA*
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与後に発現した有害事象
UDP	uridine diphosphate	ウリジン二リン酸
UGT	UDP-glucuronosyltransferase	UDP－グルクロン酸転移酵素
ULN	upper limit of normal	基準値上限

2.7.4 臨床的安全性

ニラパリブトシル酸塩水和物（MK-4827。以下、本剤）の安全性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.4-1 に示した。

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

この他に、参考資料として PR-30-5011-C（NOVA）試験のサブスタディ 2 試験〔PR-30-5011-C1（NOVA 試験の QTc サブスタディ）試験及び PR-30-5011-C2（NOVA 試験の食事の影響サブスタディ）試験〕、海外臨床薬理試験 1 試験（PR-30-5015-C 試験）及び本剤を他の化学療法剤と併用した海外第 1 相試験 3 試験（PN008 試験、PN011 試験及び PN014 試験）の結果も参照した。

また、各試験の安全性の検討に加え、PR-30-5011-C（NOVA）試験の総括報告書補遺（データカットオフ日：2017 年 9 月 15 日）及び PR-30-5020-C（QUADRA）試験の中間報告書（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）のデータを用いて、本剤の開始用量に関する検討を行った。

表 2.7.4-1　安全性評価に使用した臨床試験の一覧

試験番号 相 国内／海外 評価／参考	対象 試験デザイン	主目的 安全性評価項目	用法・用量	登録被験者数	実施状況	添付資料 番号
PN001 第 1 相 海外 評価	18 歳以上の男女 進行固形がん 非盲検、非無作為化、反復投与用量漸増試験	安全性、忍容性、薬物動態、薬力学的作用及び RP2D DLT、MTD 有害事象、臨床検査値、ECOG performance status、心電図、身体所見及びバイタルサイン	Niraparib 30～400 mg PO QD	104 例	完了	5.3.5 卵巣癌維持療法 5.3.5.2-1
Niraparib-1001 第 1 相 国内 評価	20 歳以上の日本人の男女 標準治療が無効又は標準治療がない局所進行性及び／又は転移性固形がん患者 非盲検、非無作為化、用量漸増試験	安全性及び忍容性 DLT、有害事象、 臨床検査値、ECOG performance status、心電図及びバイタルサイン	Niraparib 200 又は 300 mg PO QD	9 例	実施中	5.3.5 卵巣癌維持療法 5.3.5.2-2
PR-30-5011-C（NOVA） 第 3 相 海外 評価	18 歳以上の女性 プラチナ製剤を含む化学療法歴が 2 レジメン以上あるプラチナ製剤感受性の卵巣癌 二重盲検、無作為化（2：1）、プラセボ対照試験	有効性（無増悪生存期間） 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、身体所見及び併用薬	Niraparib 300 mg 又は プラセボ PO QD	553 例	実施中	5.3.5 卵巣癌維持療法 5.3.5.1-1
Niraparib-2001 第 2 相 国内 評価	20 歳以上の日本人女性 プラチナ製剤を含む化学療法歴で CR 又は PR が得られたプラチナ製剤感受性の再発性上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌 非盲検、単群試験	安全性（治験薬投与開始後 30 日以内に発現する Grade 3 又は 4 の血小板減少症の例数及び割合） 治験薬投与開始後 30 日以内に発現する Grade 3 又は 4 の血小板減少症、 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、ECOG performance status、心電図	Niraparib 300 mg PO QD	19 例	実施中	5.3.5 卵巣癌維持療法 5.3.5.2-3

表 2.7.4-1　安全性評価に使用した臨床試験の一覧（続き）

試験番号 相 国内／海外 評価／参考	対象 試験デザイン	主目的 安全性評価項目	用法・用量	登録被験者数	実施状況	添付資料 番号
PR-30-5020-C（QUADRA） 第 2 相 海外 評価	18 歳以上の女性 3 ライン又は 4 ラインの化学療法歴のある進行・再発性の高悪性度漿液性上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌 注：治験実施計画書改訂 1 版の前は 3 ライン以上の化学療法歴がある患者の登録を可能としていた 非盲検、単群試験	有効性（全奏効率） 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、身体所見、併用薬	Niraparib 300 mg PO QD	463 例	実施中	5.3.5 進行又は再発卵巣癌 5.3.5.2-1
Niraparib-2002 第 2 相 国内 評価	20 歳以上の日本人女性 HRD 陽性で 3 又は 4 ラインの化学療法歴のあるプラチナ製剤感受性の進行・再発性の高悪性度漿液性上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌 非盲検、単群試験	有効性（全奏効率） 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、ECOG performance status、心電図	Niraparib 300 mg PO QD	20 例	実施中	5.3.5 進行又は再発卵巣癌 5.3.5.2-2
PR-30-5017-C（PRIMA） 第 3 相 海外 評価	18 歳以上の女性 プラチナ製剤を含む一次治療が奏効した高悪性度漿液性上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌 二重盲検、無作為化（2：1）、プラセボ対照試験	有効性（無増悪生存期間）	固定開始用量（治験実施計画書初版～治験実施計画書改訂第 1 版）：Niraparib 300 mg 又はプラセボ 個別化開始用量（治験実施計画書改訂第 2 版～）：ベースラインの体重が 77 kg 以上かつベースラインの血小板数が 150,000/μL 以上の場合は Niraparib 300 mg 又はプラセボ、ベースラインの体重が 77 kg 未満又はベースラインの血小板数が 150,000/μL 未満の場合は Niraparib 200 mg 又はプラセボ PO QD	733 例	実施中	5.3.5 卵巣癌維持療法 5.3.5.1-2

表 2.7.4-1　安全性評価に使用した臨床試験の一覧（続き）

試験番号 相 国内／海外 評価／参考	対象 試験デザイン	主目的 安全性評価項目	用法・用量	登録被験者数	実施状況	添付資料番号
PN-008 第 1b 相 海外 参考	18 歳以上の男女 進行性固形がん 非盲検、反復投与	安全性、忍容性、DLT、MTD 及び RP2D DLT、MTD	Niraparib 40、60、80 又は 110 mg、PO QD、各サイクルの 4 日間投与（3 日目に投与されるカルボプラチンの 2 日前から開始）	12 例	中止	5.3.5.4-1
PN-011 第 1b 相 海外 参考	18 歳以上の男女 パート A：進行性固形がん パート B：プラチナ製剤抵抗性高悪性度漿液性卵巣癌 非盲検、反復投与	パート A：安全性及び忍容性 パート B：抗腫瘍活性 DLT、MTD 有害事象、臨床検査値、ECOG performance status、バイタルサイン及び身体所見	Niraparib 30 又は 40 mg、PO QD、各 28 日サイクルの 1～16 日目に投与 ドキソルビシン塩酸塩 PEG 化リポソーム製剤 40 mg/m^2、IV、各 28 日サイクルの 3 日目に投与	6 例	中止	5.3.5.4-2
PN-014 第 1 相 海外 参考	18 歳以上の男女 標準治療が無効、標準治療を受けたにもかかわらず進行、又は標準治療がない進行性固形がん 非盲検、反復投与	DLT 及び MTD DLT、MTD 有害事象、臨床検査値、ECOG performance status、心電図、バイタルサイン及び身体所見	Niraparib 30、40 又は 70 mg、PO QD、各 28 日サイクルの 1～8 日目に投与 テモゾロミド 150 mg/m^2、PO、各 28 日サイクルの 4～8 日目に投与	19 例	中止	5.3.5.4-3
PR-30-5015-C 第 1 相 海外 参考	18 歳以上の男女 転移性又は局所進行固形がん 2 パートの非盲検試験+パート 1 又は 2 終了後の継続投与試験	バイオアベイラビリティ 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、身体所見及び併用薬	パート 1： Niraparib 300 mg PO 及び [^{14}C] niraparib 100 µg IV パート 2： [^{14}C] niraparib 300 mg PO 継続投与： Niraparib 300 mg PO QD	パート 1：6 例 パート 2：6 例	実施中	5.3.1.1-1
PR-30-5011-C1 （NOVA 試験の QTc サブスタディ） 第 3 相 海外 参考	18 歳以上の女性 卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌（プラチナ製剤感受性は問わない） 非盲検試験	QTc、抗腫瘍効果、DNA 修復不全に関連するバイオマーカーの探索 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、身体所見及び併用薬	Niraparib 300 mg PO QD	26 例	実施中	5.3.4.2-1

表 2.7.4-1　安全性評価に使用した臨床試験の一覧（続き）

試験番号 相 国内／海外 評価／参考	対象 試験デザイン	主目的 安全性評価項目	用法・用量	登録被験者数	実施状況	添付資料 番号
PR-30-5011-C2 （NOVA 試験の食事の影響サブスタディ） 第 3 相 海外 参考	18 歳以上の女性 卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌（プラチナ製剤感受性は問わない） 非盲検試験	高脂肪食が niraparib 単回投与の薬物動態に及ぼす影響 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、身体所見及び併用薬	Niraparib 300 mg PO 単回 継続投与：Niraparib 300 mg PO QD	17 例	完了	5.3.3.4-1

CR：完全奏効、DLT：用量制限毒性、DNA：デオキシリボ核酸、ECOG：Eastern Cooperative Oncology Group、HRD：相同組換え修復欠損、IV：静脈内投与、MTD：最大耐量、PEG：ポリエチレングリコール、PO：経口投与、PR：部分奏効、RP2D：第 2 相試験推奨用量、QD：1 日 1 回、QTc：心拍数で補正した QT 間隔

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

本概要では、原則として本剤の投与後新たに発現又は悪化した有害事象（treatment-emergent adverse event）を、有害事象と表示する。

各試験のデザイン及び安全性評価の解析方法の詳細は、各試験の 2.7.6 に記載した。

2.7.4.1.1.1 PN001 試験

試験デザイン

PN001 試験は、進行固形がん患者を対象とした、第 1 相、多施設共同、非盲検、非無作為化、コホートベース、用量漸増確認試験である。

本試験のパート A は、進行固形がん患者を対象として、本剤の最大耐量（MTD）及び第 2 相試験推奨用量（RP2D）を決定するための用量漸増期及び用量確認期パートである。パート B は、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卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌患者を対象として、RP2D を決定した。パート D は、phosphatase and tensin homolog deleted from chromosome 10（PTEN）欠失大腸線癌、持続性又は再発性子宮内膜癌、プラチナ製剤部分感受性散発性再発性上皮性卵巣癌、エストロゲン受容体（ER）、プロゲステロン受容体（PgR）及びヒト上皮増殖因子受容体 2（HER2）が陰性、若しくは高悪性度 ER 陽性及び HER2 陰性再発性乳癌患者を対象として RP2D を決定した。パート C は、特定の造血器腫瘍患者を登録する予定であったが、試験中止時には登録した被験者はいなかった。

パート A の用量漸増期は、加速漸増デザイン及び修正 3＋3 デザインを用いて、本剤 30、40、60、80、110、150、210、290、300 及び 400 mg を 1 日 1 回投与した。21 日間を 1 サイクルとして本剤を 1 日 1 回投与し、サイクル 1 のみ 22 日目から 28 日目まで休薬期間を設けた。

パート B では、パート A で決定された RP2D である 300 mg を 1 日 1 回投与した。21 日間を 1 サイクルとして、休薬期間を設けずに本剤を継続投与した。

パート D では、パート A 及びパート B で決定された RP2D である 300 mg を 1 日 1 回投与した。28 日間を 1 サイクルとして、休薬期間を設けずに本剤を継続投与した。

疾患の進行（PD）又は忍容不能な毒性が認められるまで、治験薬を投与した。

PN001 試験は 2011 年 9 月 14 日に終了し、全ての結果を総括報告書としてまとめた。

対象被験者

以下の選択除外基準に合致する進行性固形がん患者を対象として実施した。

主な選択基準：

- 文書による同意が得られた 18 歳以上の男女
- ベースライン血清テストステロンを 50 ng/dL（2.0 nM）未満に維持するため、睾丸摘除術を受けていない前立腺癌患者は黄体形成ホルモン放出ホルモンアナログの投与を継続していること。
- その他、各パートの疾患の基準を以下とした。

パートA：

・組織学的又は細胞学的に局所進行性又は転移を有する固形がんと確定診断されており、標準治療が存在しない又は標準治療を拒否している患者。

・測定可能病変（1 方向以上で長さが 15 mm 以上）を 1 つ以上有する前立腺癌患者を除く固形がん患者。測定可能病変を有する前立腺癌で、Prostate-Specific Antigen Working Group II に基づく前立腺特異抗原（PSA）検査により進行が確認されており、PSA 値が 2.0 ng/mL 超及び／又は固形がんの治療効果判定基準（RECIST）（第 1.1 版）に基づき客観的な進行が認められている患者。

パートB：

・組織学的又は細胞学的に確定診断された局所進行性又は転移を有する前立腺癌を有し、標準治療が存在しない又は標準治療を拒否している患者、又は、プラチナ製剤抵抗性散発性〔生殖細胞系列 breast cancer gene（g*BRCA*）1 又は g*BRCA2* 遺伝子変異陽性と判明していない〕高悪性度漿液性再発性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌を有する患者。

・測定可能病変（15 mm 以上）が 1 つ以上ある、又は本試験登録前 2 週間以内に測定された腫瘍抗原-125（CA-125）が施設基準値上限（ULN）の 2 倍以上ある卵巣癌患者。

パートD：

被験者は以下のうちの 1 つに該当しなければならない。

・組織学的又は細胞学的に確定診断された局所進行性又は転移を有する大腸腺癌を有し、免疫組織化学検査により PTEN 欠失が認められた患者。転移を有する大腸癌に対して、過去にフルオロウラシルをベースとした併用化学療法レジメン（オキサリプラチン又はイリノテカンを含む）による前治療を 1 回以上受けており、RECIST（第 1.1 版）による評価が可能な測定可能病変を有している。

・組織学的又は細胞学的に確定診断された持続性又は再発性子宮内膜癌を有し、化学療法による前治療を 1 回のみ受けている患者。本試験登録 1 週間以上前にがん治療のために受けていたホルモン療法を中止している患者。測定可能病変（15 mm 以上）を 1 つ以上有する子宮内膜腺癌患者。

・組織学的又は細胞学的に確定診断された局所進行性又は転移を有する散発性（g*BRCA*1 又は g*BRCA2* 遺伝子変異陽性と判明していない）プラチナ製剤部分感受性再発性上皮性卵巣癌を有している患者。測定可能病変（15 mm 以上）が 1 つ以上ある、又は本試験登録前 2 週間以内に測定された CA-125 が ULN の 2 倍以上ある卵巣癌患者。

・組織学的又は細胞学的に確定診断された局所進行性又は転移を有する乳癌を有し、実施医療機関の病理検査により ER、PgR 及び HER2 が陰性（トリプルネガティブ）であることが判明している、若しくは高悪性度の ER 陽性及び HER2 陰性の患者。根治治療が適さない再発性又は局所進行性癌患者。再発性／進行性癌の治療のために 1 ライン以上のホルモン療法を受けたことがある ER 陽性の患者、又は再発／進行が判明した時点でホルモン療法を受けていた患者。ER 陽性又はトリプルネガティブの腫瘍を有し、再発癌の治療のために 1 ライン以上の化学療法を受けたことがない患者。アジュバント化学療法を受けた場合は、当該療法の終了後 6 ヵ月以上の無病期間があり、かつ測定可能病変を 1 つ以上有している患者。

主な除外基準：

・サイクル1の1日目前4週間以内（ニトロソウレア又はマイトマイシンCの場合は6週間以内）に、化学療法、放射線療法、ホルモン療法又は生物学的製剤による治療を受けた患者。
・臨床試験の一環として又は標準治療として、ベバシズマブの投与を受けた患者。ベバシズマブ関連の毒性が回復した場合は、ベバシズマブの最終投与から4週間後以降に試験に参加してもよいこととする。
・悪性腫瘍の既往がある患者。ただし、子宮頸部上皮内腫瘍、皮膚の基底細胞癌、PSAが1.0未満で適切に治療された限局性前立腺癌、これらの治療を受け、5年間臨床的に安定している、又は医師により再発リスクが低いと判断された患者は登録可能とする。
・中枢神経系転移及び／又は癌性髄膜炎の既往がある患者。
・原発性中枢神経系腫瘍の既往がある患者。
・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。
・症候性の腹水又は症候性の胸水を有する患者。ただし、これらの治療を受け、臨床的に安定している患者は登録可能とする。
・自己免疫性溶血性貧血を合併したT細胞性前リンパ球性白血病又は慢性リンパ性白血病の患者。

<u>安全性の評価</u>

本剤の安全性及び忍容性は、有害事象、臨床検査値、Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG） performance status、心電図、身体所見及びバイタルサインにより評価した。

治験責任医師による治験薬と有害事象の因果関係は、definitely related、probably related、possibly related、probably not related、definitely not relatedの5段階で行い、このうちdefinitely related、probably related、possibly relatedに分類された有害事象を治験薬と因果関係が否定できないとした。

<u>安全性の解析</u>

治験薬の投与を1回以上受けた全ての被験者を安全性データ解析に用いた。また、パートAの終了時までに登録した全ての評価可能例を、安全性の主要評価項目である用量制限毒性（DLT）発現頻度の対象集団に組み入れた。

DLTは一覧にし、その発現頻度及びMTDのための因果関係が否定できない毒性の発現頻度を要約した。有害事象は医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）を用いて読み替え、発現例数及び発現頻度を器官別大分類（SOC）、基本語（PT）、米国国立がん研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）第3.0版に基づく重症度及び治験薬との因果関係別に要約した。

パートAでは、Pool Adjacent Violators Algorithm（PAVA）を用いて用量反応曲線を推定し、目標とする毒性発現確率を約20%としてMTDを決定した。

2.7.4.1.1.2 Niraparib-1001 試験

試験デザイン

Niraparib-1001 試験は、日本人の進行性固形がん患者を対象に本剤の安全性及び忍容性を評価する、第 1 相、非盲検、非無作為化、用量漸増試験である。

サイクル 1 では本剤を 1 日 1 回、21 日間継続投与し、休薬期間は設けなかった。サイクル 2 以降も同様に、本剤を 1 日 1 回、21 日間継続して投与した。サイクル 1 では、21 日以内の DLT の有無により、次の用量に移行するか否かを決定した。

用量漸増は 3＋3 デザインに従って行った。本剤の開始用量は 200 mg 1 日 1 回投与（コホート 1）とし、200 mg の安全性及び忍容性が確認できた場合に、300 mg 1 日 1 回投与（コホート 2）に移行した。

サイクル 1 で PD 又は忍容不能な毒性が認められなかった被験者、並びに同意を撤回しなかった被験者は、登録時に割り付けた用量（200 mg 1 日 1 回又は 300 mg 1 日 1 回）と同一の用量で本剤を継続投与できることとした。サイクル 1 では DLT の場合のみ、サイクル 2 以降のサイクルでは、いずれの毒性でも、用量調整（すなわち、100 mg 1 日 1 回までの減量）が認められた。また、DLT が認められた個々の被験者も、毒性発現後の本剤の投与再開基準を満たせばサイクル 2 以降の投与継続を可とした。

Niraparib-1001 試験の結果は、各用量の DLT 評価を完了後、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点のデータを総括報告書としてまとめた。

対象被験者

以下の選択除外基準に合致する進行性固形がん患者を対象として実施した。

主な選択基準：

・同意取得時に 20 歳以上の日本人の男性又は女性患者
・組織学的又は細胞学的に転移性又は局所進行性固形がんと確定診断され、標準治療が無効又は標準治療後に進行、あるいは、治験担当医師によって適切な標準治療がないと判断された患者

主な除外基準：

・サイクル 1 の 1 日目前 14 日以内（抗悪性腫瘍薬のモノクローナル抗体の場合は 28 日以内、ニトロソウレア又はマイトマイシン C の場合は 42 日以内）に化学療法、放射線療法、ホルモン療法又は生物学的製剤による治療を受けたことのある患者。前治療の化学療法による毒性が残存している場合、その毒性が Grade 1 以下であること（ただし、Grade 2 の脱毛症を有する患者は、登録可能とする）。ベバシズマブの場合は、全ての毒性が消失していること。前立腺癌患者は、黄体形成ホルモン放出ホルモンアナログによる治療を受けていてもよい。
・臨床試験の一環として又は標準治療として、ポリ〔アデノシン二リン酸（ADP）-リボース〕ポリメラーゼ（PARP）阻害剤又は PARP を阻害する可能性がある薬剤の投与を受けた患者
・サイクル 1 の 1 日目前 30 日以内にビスホスホネート製剤による治療を開始した者又は同剤の投与量／投与方法を調整中の者。ビスホスホネート製剤による治療を安定した投与方法で受けている患者は登録可能とし、同剤による治療を継続してもよい。

・症候性の腹水又は症候性の胸水を有する者。ただし、これらの治療を受け、臨床的に安定している患者は登録可能とする。
・原発性中枢神経系腫瘍の既往がある者。
・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。

安全性の評価

本剤の安全性及び忍容性は、有害事象、臨床検査値、ECOG performance status、心電図及びバイタルサインにより評価した。

以下の有害事象を、安全性の主要評価項目として設定した。
・サイクル 1 中に DLT が認められた被験者の例数及び割合
・有害事象が発現した被験者の例数及び割合
・Grade 3 以上の有害事象が発現した被験者の例数及び割合
・重篤な有害事象が発現した被験者の例数及び割合
・有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者の例数及び割合

治験責任医師又は治験分担医師による治験薬と有害事象の因果関係は、はい（因果関係あり）、いいえ（因果関係なし）の 2 段階で行った。

安全性の解析

サイクル 1 で計画された投与回数の 80%以上（21 日のうち少なくとも 17 日）の治験薬の投与を受け（治験薬に関連する毒性による投与中断を除く）、かつ DLT が発現したか否かを治験依頼者と治験責任医師が判断するうえで十分なデータが得られた被験者を DLT-evaluable set と定義して、この集団を用いてサイクル 1 中に DLT が認められた被験者の例数及び割合を算出した。

また、治験薬の投与を 1 回でも受けた被験者を安全性解析対象集団と定義して、この集団を用いて安全性の評価を行った。

有害事象は MedDRA 第 21.0 版を用いて読み替え、SOC、PT、NCI CTCAE 第 4.03 版に基づく重症度及び治験薬との因果関係別に要約した。

2.7.4.1.1.3 PR-30-5011-C（NOVA）試験

試験デザイン

PR-30-5011-C（NOVA）試験は、再発卵巣癌における維持療法として、直近のプラチナ製剤を含む化学療法が奏効した、プラチナ製剤感受性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）、プラセボ対照試験である。

本試験は 2 つのコホート（g*BRCA* 変異コホート及び g*BRCA* 変異陰性コホート）で構成され、各コホートへの組入れは、Myriad Genetics 社（米国）の Integrated *BRAC*Analysis®検査の結果に基づき事前に決定した。本試験への登録前の最後から 2 番目のプラチナ製剤による治療後の無増悪期間（6～12 ヵ月未満又は 12 ヵ月以上）、最後から 2 番目又は最後のプラチナ

製剤＋ベバシズマブ併用療法の有無及び最後のプラチナ製剤による治療の最良効果〔完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）〕を因子とした、層別割付を実施した。

スクリーニング評価後に登録された被験者は、本剤 300 mg 又はプラセボに割り付けられ、1 サイクル 28 日として 1 日目から 1 日 1 回連日経口投与した。

PR-30-5011-C（NOVA）試験の結果は、主要評価項目である無増悪生存期間を評価するため 2016 年 5 月 30 日時点のデータを総括報告書初版としてまとめた後、2017 年 9 月 15 日時点のデータを用いて総括報告書補遺として安全性結果を更新した。

<u>対象被験者</u>

以下の選択除外基準に合致する卵巣癌、卵管癌、又は原発性腹膜癌患者を対象とした。

主な選択基準：

・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 CR 又は 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 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
      ・CA-125 が実施医療機関の 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：

・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

・試験開始前 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 PARP 阻害剤の投与を受けた患者

安全性の評価

安全性は、有害事象、臨床検査値、身体所見、バイタルサイン、心電図及び併用薬に基づき評価した。

独立データモニタリング委員会を設置し、独立したレビュー及び安全性データの評価を体系的に実施し、本試験に参加している被験者のベネフィット及び安全性を確保した。

治験責任医師による治験薬と有害事象の因果関係は、related、likely related、unlikely to be related、unrelated の 4 段階で行い、このうち related、likely related に分類された有害事象を治験薬と因果関係が否定できないとした。

特に注目すべき有害事象として、骨髄抑制関連事象（血小板減少関連事象、貧血関連事象、白血球減少関連事象、好中球減少関連事象、汎血球減少関連事象）、骨髄異形成症候群（MDS）／急性骨髄性白血病（AML）、疲労関連事象、肺臓炎及び過量投与を設定した。

安全性の解析

治験薬を投与された（用量は問わず）全ての被験者を安全性解析対象集団と定義し、安全性の主要な評価に用いた。

有害事象は、MedDRA 第 18.0 版を用いて読み替え、発現例数及び発現頻度を SOC、PT、NCI CTCAE 第 4.02 版に基づく重症度及び治験薬との因果関係別に要約した。さらに、一部の安全性解析では、年齢（65 歳未満／65 歳以上）、人種（白人／非白人）、プラチナ製剤を含む化学療法の前治療数（2 ライン／3 ライン以上）、最後から 2 番目のプラチナ製剤を含む化学療法の期間（6 ヵ月未満、6～12 ヵ月未満、12 ヵ月以上）、原発巣（卵巣癌／卵管癌／原発性腹膜癌）骨髄抑制の既往歴（あり／なし）及び体重（67 kg 未満／67 kg 以上）別の発現頻度を検討した。

血液学的検査及び血液生化学的検査の結果を、ベースラインからの変化量及びグレードの変化に基づき解析した。Hy's Law 該当例である可能性があるものの一覧を作成した。

バイタルサインのベースラインからの変化量については要約統計量を求めた。Fridericia 法による補正 QT 間隔（QTcF）が規定値の上限を超えた被験者及び QTcF のベースラインからの変化量が規定値を超えた被験者の例数及び割合を示した。

2.7.4.1.1.4 Niraparib-2001 試験

試験デザイン

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。

本試験では、2 ライン以上のプラチナ製剤を含む化学療法（以下、プラチナレジメン）を完了しており、直近のプラチナレジメンで CR 又は PR を達成し、2 cm を超える測定可能病変がなく、CA-125 が基準値上限以下又は 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に対して、維持療法として本剤を投与したときの安全性を、治験薬投与開始後 30 日以内に発現する Grade 3 又は 4 の血小板減少症の発現頻度を指標として評価した。

適格性が確認された被験者に、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。

試験期間中、毒性に伴う治験薬の投与中断（28 日以内）及び減量（100 mg 1 日 1 回まで）はいつでも可能とした。有効性又は安全性の評価タイミングは投与中断及び減量に左右されない。

Niraparib-2001 試験の結果は、主要評価項目である治験薬投与開始後 30 日以内に発現する Grade 3 又は 4 の血小板減少症が認められた被験者の例数及び割合を評価するため 2019 年 3 月 17 日時点のデータを総括報告書としてまとめた。

<u>対象被験者</u>

以下の選択除外基準に合致する卵巣癌、卵管癌、又は原発性腹膜癌患者を対象とした。

主な選択基準：

- 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. 組入れ前、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 となる場合と定義される。CR 又は PR 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. 組入れ前、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化学療法を 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. 最後のプラチナ製剤を含む化学療法後、以下のいずれかを満たす患者
      1. CA-125 が ULN 以下である
      2. 最後のプラチナ製剤を含む化学療法施行中に 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. 最後のレジメン後、試験組入れ時に 2 cm を超える測定可能病変を有しない患者
  c. 最後のプラチナ製剤を含む化学療法の最終投与後、試験組入れまで 8 週間以内の患者

主な除外基準：

- 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
・組入れ前 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

安全性の評価

安全性は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び ECOG performance status に基づいて評価した。

主要評価項目として、治験薬投与開始後 30 日以内に発現する Grade 3 又は 4 の血小板減少症が認められた被験者の例数及び割合を評価した。

また、安全性副次評価項目として、以下の有害事象を検討した。

○ 有害事象が認められた被験者の例数及び割合
○ 治験薬との因果関係が否定できない有害事象が認められた被験者の例数及び割合
○ Grade 3 以上の有害事象が認められた被験者の例数及び割合
○ 治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象が認められた被験者の例数及び割合
○ 重篤な有害事象が認められた被験者の例数及び割合
○ 有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者の例数及び割合
○ 有害事象により治験薬の投与中断に至った被験者の例数及び割合
○ 有害事象により治験薬の減量に至った被験者の例数及び割合

有害事象は、同意取得時から治験薬最終投与 30 日後又は次治療開始のいずれか早い時点まで収集した。各患者に発現した全ての有害事象及び重篤な有害事象について、治験薬との因果関係の有無にかかわらず、有害事象又は重篤な有害事象が回復して臨床検査値異常がベースライン値又は基準値に戻るまで、観察された変化が十分に説明されるまで、患者が追跡不能となるまで、若しくは患者が死亡するまで、モニタリングを行った。

治験責任医師による治験薬と有害事象の因果関係は、はい（因果関係あり）、いいえ（因果関係なし）の 2 段階で行った。特に注目すべき有害事象として、MDS、AML、二次癌（MDS/AML 以外の新たな原発性悪性腫瘍）、肺臓炎及び胚・胎児毒性を設定した。

安全性の解析

治験薬を 1 回以上投与された被験者を安全性解析対象集団と定義して、安全性の評価に用いた。

有害事象は、MedDRA 第 21.0 版を用いて読み替え、SOC、PT、NCI CTCAE 第 4.03 版に基づく重症度及び治験薬との因果関係別に要約した。

主要評価項目である治験薬投与開始後 30 日以内に発現した Grade 3 又は 4 の血小板減少症は、安全性解析対象集団を用いて頻度集計を行った。

2.7.4.1.1.5 PR-30-5020-C（QUADRA）試験

試験デザイン

PR-30-5020-C（QUADRA）試験は、3 ライン以上の化学療法歴のある進行・再発性の高悪性度漿液性上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の患者を対象として本剤の安全性及び有効性を評価する、第 2 相、多施設共同、非盲検、単群試験である。

20[redacted] 年、PR-30-5011-C（NOVA）試験においてプラチナ製剤に奏効した *BRCA* 変異陽性被験者の枠を超えて本剤の活性が示されたことから、試験デザインを改訂し、対象被験者が変更された。

被験者の適格性を決定するため、相同組換え修復欠損（HRD）検査用の腫瘍サンプル（保存検体又は新鮮検体）を速やかに中央検査機関に送付することとした。患者は、事前に g*BRCA* 変異が確認されていない限り、中央検査機関からの結果を待って登録することとした。g*BRCA* 変異の状態を特定するため、スクリーニング期間中に全ての患者から血液検体を収集した。以前に g*BRCA* 変異陽性が特定されている場合は、試験登録のために HRD 検査結果を待つ必要はないが、確認のための HRD 検査の実施は必須とした。

本剤は各 28 日サイクルの 1 日目から 1 日 1 回経口投与し、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継続した。開始用量は 300 mg（100 mg カプセルを 3 カプセル）を 1 日 1 回とした。28 日以内の投与の中断や段階的な減量〔2 カプセル（200 mg）1 日 1 回、次に 1 カプセル（100 mg）1 日 1 回への減量〕は許容した（それ以上の減量は認められない）。被験者に忍容不能な毒性が認められた場合は、いつでもどのような Grade でも投与中断や減量を可能とした。有効性及び安全性の評価のタイミングは、投与中断又は減量により変更しないこととした。

被験者は、医師の判断で被験者が治療からベネフィットを受けており、その他の中止基準に合致しない限り、PD まで治験薬投与を継続した。

一部の実施医療機関では、サイクル 1 の 1 日目の薬物動態測定と同日に集中的な 3 回の心電図検査を実施した。これらの被験者は、試験期間中はその他全ての評価を実施した。

PR-30-5020-C（QUADRA）試験の結果は、本剤の開始用量の検討のために 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点のデータを中間報告書としてまとめた後、主要評価項目である全奏効率を評価するため 2018 年 4 月 11 日時点のデータを総括報告書としてまとめた。

対象被験者

以下の選択除外基準に合致する卵巣癌、卵管癌、又は原発性腹膜癌患者を対象とした。

主な選択基準：

・18 歳以上の女性患者

・腫瘍 HRD 検査及び g*BRCA* 遺伝子変異検査の実施に同意した患者

a. 腫瘍 HRD 検査で陽性を示す患者（*BRCA* 遺伝子病的変異又は病的変異の疑いあり、あるいはゲノム不安定性が陽性と定義）

b. 本試験前に既に実施されていた *gBRCA* 検査にて *gBRCA* 変異陽性の場合は、登録前に腫瘍 HRD 検査結果を要しない。しかしながら、HRD 検査自体は実施を要する。

注：治験実施計画書改訂 2 版の前は、HRD 検査の結果にかかわらず登録可能であった（a 及び b は治験実施計画書改訂 2 版で追加された）。

・高悪性度（Grade 2 又は 3）の漿液性上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌と組織学的に診断された化学療法歴を有する再発例で、プラチナ製剤を含む一次治療で少なくとも 6 ヵ月以上持続する奏効が認められた患者

・3 又は 4 ラインの化学療法歴がある患者。治験薬投与開始 4 週間前までに最後の化学療法を終了していなければならない。

注：治験実施計画書改訂 1 版の前は 3 ライン以上の化学療法歴がある患者の登録を可能としていた。

・ECOG performance status が 1 以下の患者

主な除外基準：

・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

・直近の化学療法中に 4 週間を超えて持続する Grade 3 以上の血液毒性が認められた患者

・直近の化学療法中に 4 週間を超えて持続する Grade 3 以上の疲労が認められた患者

・治験薬投与開始前 1 年以内に、原発又は再発病変に対する治療の目的で、骨盤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

・本剤の成分に対して過敏症である患者

・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

・試験開始前 3 週間以内に大手術（治験医師の判断による）を施行した患者。患者は大手術のあらゆる影響に対し回復していなければならない

・MDS、AML 又は MDS/AML 以外の原発性悪性疾患の既往歴若しくは現病歴を有する患者

<u>安全性の評価</u>

安全性は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、身体所見及び併用薬に基づき評価した。

同意書に署名をした日から治験終了の来院時まで、各被験者の全ての有害事象及び重篤な有害事象を収集した。死亡を含む重篤な有害事象は治験薬の投与終了後 30 日まで収集した。全ての有害事象及び重篤な有害事象は、因果関係にかかわらず、回復するまで、全ての臨床検査値異常がベースライン値又は標準値に戻るまで、又は観察された変化が十分に説明できるまで、追跡不能となるまで、又は死亡するまでモニタリングを行った。

治験責任医師による治験薬と有害事象の因果関係は、related、likely related、unlikely to be related、unrelated の 4 段階で行い、このうち related、likely related に分類された有害事象を治験薬と因果関係が否定できないとした。特に注目すべき有害事象として、MDS、AML、MDS/AML 以外の二次癌、肺臓炎及び胚・胎児毒性を設定した。

安全性の解析

治験薬を1回以上投与された被験者を安全性解析対象集団と定義して、安全性の評価に用いた。また、安全性プロファイルを網羅的に評価するために、事前に規定した解析対象集団に加え、事後解析のためにbiomarker-defined populationを統計解析計画書補遺に定義し、安全性の評価に用いた。

有害事象はMedDRA（第20.0版又はそれ以降）を用いて読み替え、発現例数及び発現頻度をSOC、PT、NCI CTCAE第4.03版に基づく重症度及び治験薬との因果関係別に要約した。さらに、一部の安全性解析では、年齢（65歳未満／65歳以上）、原発巣（卵巣癌／卵管癌／原発性腹膜癌）、直近のプラチナ製剤を含む化学療法に対する感受性（プラチナ製剤感受性／プラチナ製剤抵抗性／プラチナ製剤不応性／不明）、PARP阻害剤治療歴（あり／なし）別の発現頻度を検討した。

臨床検査値は最悪のNCI CTCAE（第4.03版）グレード別に要約した。ベースラインからの変化量及びシフトテーブルを用いて解析し、心電図は記述的に要約した。

2.7.4.1.1.6 Niraparib-2002試験

試験デザイン

Niraparib-2002試験は、HRD陽性で3又は4ラインの化学療法歴のある進行・再発性の高悪性度漿液性上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の日本人患者を対象に本剤の有効性及び安全性を評価する、第2相、多施設共同、非盲検、単群試験である。

本試験では、過去に3又は4ラインの化学療法を受けており、直近に受けたプラチナ製剤を含む化学療法でプラチナ製剤感受性を示した（6ヵ月間疾患のPDがみられなかった）患者に対する本剤の有効性を、全奏効率により評価した。また、本試験の日本人患者集団における本剤の安全性も評価した。

患者の適格性を判断するために、腫瘍組織検体を用いてHRD検査を行った。本試験への登録には保存組織検体又は新鮮組織検体を必須とした。速やかにスクリーニング及び登録を進めるため、同意取得後であれば他の検査に先立ち治験薬投与開始日の40日前から検体を採取できることとした。既にg*BRCA*変異が検出されている場合を除き、中央検査機関によるHRD検査結果が判明するまで、患者の登録を行うことはできない。既にg*BRCA*変異検査でg*BRCA*変異が判明している場合は、HRD検査の結果を待たずに登録可能であるが、その場合も確定用の中央検査機関によるHRD検査は必須とした。

適格性が確認された被験者に、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。

試験期間中、毒性に伴う治験薬の投与中断（28日以内）及び減量（100 mg 1日1回まで）はいつでも可能とした。有効性又は安全性の評価タイミングは投与中断及び減量に左右されない。

Niraparib-2002試験の結果は、2019年7月1日時点のデータを総括報告書としてまとめた。

対象被験者

以下の選択除外基準に合致する卵巣癌、卵管癌、又は原発性腹膜癌患者を対象とした。

主な選択基準：

・20 歳以上の日本人女性患者

・腫瘍 HRD 検査の実施に同意しかつ腫瘍 HRD 検査で陽性を示す患者（*BRCA* 遺伝子病的変異又は病的変異の疑いあり、あるいはゲノム不安定性が陽性と定義）

注 1：HRD 検査結果は本試験組入れ前に受領しなければならない。患者が他の選択除外基準に合致すると考えられる場合、HRD 検査用の腫瘍検体はスクリーニング期間前に提出してもよい。本試験の同意取得前に、HRD 検査に特化した患者同意文書への署名を要することがある。

注 2：本試験前に既に実施されていた g*BRCA* 検査にて g*BRCA* 変異が陽性の場合は、本試験への登録前に腫瘍 HRD 検査結果を要しない。しかしながら、HRD 検査自体は実施を要する。

・高悪性度（Grade 2 又は 3）の漿液性上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌と組織学的に診断された化学療法歴を有する再発例で、直近のプラチナ製剤を含む治療の最終日から少なくとも 6 ヵ月以上持続する奏効が認められた患者

・3 又は 4 ラインの化学療法歴がある患者。治験薬投与開始 4 週間前までに最後の化学療法を終了していなければならない。

・ECOG performance status が 1 以下の患者

主な除外基準：

・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

・直近の化学療法中に 4 週間を超えて持続する Grade 3 以上の血液毒性が認められた患者

・直近の化学療法中に 4 週間を超えて持続する Grade 3 以上の疲労が認められた患者

・治験薬投与開始前 1 年以内に、原発又は再発病変に対する治療の目的で、骨盤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

コントロール良好と判断されるためには、登録の 1 ヵ月以上前に中枢神経病変に対し放射線治療や外科治療が実施されていなければならない。

中枢神経病変に関連した新規又は進行性の臨床徴候がなく、ステロイドは一定した用法・用量にて投与されていなければならない（ステロイドは組入れ 4 週間以上前から投与開始されているか、全く投与されていない状態に限る）。脳転移がないことを確定する画像診断は要しない。脊髄圧迫病変を有する患者は、当該病変に対する確実な治療を受けかつ 28 日間にわたり臨床的な安定を示唆する根拠がある場合に、組入れ可能とする。

・本剤の成分に対する過敏症である患者

・PARP 阻害剤による治療歴のある患者

・試験開始前 3 週間以内に大手術（治験医師の判断による）を施行した患者。患者は大手術のあらゆる影響に対し回復していなければならない。

・MDS、AML 又は MDS/AML 以外の原発性悪性疾患の既往歴若しくは現病歴を有する患者

安全性の評価

安全性は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び ECOG performance status に基づいて評価した。

安全性副次評価項目として、以下の有害事象を検討した。

- 有害事象が認められた被験者の例数及び割合
- Grade 3 以上の有害事象が認められた被験者の例数及び割合
- 重篤な有害事象が認められた被験者の例数及び割合
- 有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者の例数及び割合
- 有害事象により治験薬の投与中断に至った被験者の例数及び割合
- 有害事象により治験薬の減量に至った被験者の例数及び割合

有害事象は、同意取得時から治験薬最終投与 30 日後又は次治療開始のいずれか早い時点まで収集した。各患者に発現した全ての有害事象及び重篤な有害事象について、治験薬との因果関係の有無にかかわらず、有害事象又は重篤な有害事象が回復して臨床検査値異常がベースライン値又は基準値に戻るまで、観察された変化が十分に説明されるまで、患者が追跡不能となるまで、若しくは患者が死亡するまで、モニタリングを行った。

治験責任医師による治験薬と有害事象の因果関係は、はい（因果関係あり）、いいえ（因果関係なし）の 2 段階で行った。

特に注目すべき有害事象として、MDS、AML、二次癌（MDS/AML 以外の新たな原発性悪性腫瘍）、肺臓炎及び胚・胎児毒性を設定した。

安全性の解析

治験薬を 1 回以上投与された被験者を安全性解析対象集団と定義して、安全性の評価に用いた。

有害事象は、MedDRA 第 21.0 版を用いて読み替え、SOC、PT、NCI CTCAE 第 4.03 版に基づく重症度及び治験薬との因果関係別に要約した。

2.7.4.1.1.7 PR-30-5017-C（PRIMA）試験

試験デザイン

PR-30-5017-C（PRIMA）試験は、プラチナ製剤を含む一次治療が奏効（CR 又は PR）したステージ III 又は IV の卵巣癌患者（卵管癌及び腹膜癌を含む）を対象とした第 3 相ランダム化プラセボ対照（2:1）二重盲検試験である。層別因子は、ネオアジュバント化学療法（NACT）の施行有無（あり又はなし）、プラチナ製剤後の最良総合効果（CR 又は PR）及び HRD ステータス（陽性又は陰性／不明）とした。プラチナ製剤を含む一次治療後に再発リスクが高い患者を含めることとした。

適格と考えられる全ての被験者について、スクリーニング時に HRD 検査用の腫瘍サンプルを中央検査機関に送付した。HRD ステータスはランダム化前に得られていることとした。以前に *gBRCA* 変異又は体細胞系 *BRCA*（*sBRCA*）変異が特定されている患者は、HRD 陽性としてランダム化されたが、並行して確認のための HRD 検査を実施した。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割付について盲検化された。

治験実施計画書初版（20[redacted]年 10 月 26 日作成）では、治験薬 300 mg（固定開始用量）を、1 サイクル 28 日として 1 日目から 1 日 1 回連日投与したが、PR-30-5011-C（NOVA）試験の毒性に関する新たな解析に基づき、治験実施計画書改訂第 2 版（20[redacted]年 11 月 16 日作成）では開始用量が変更された。治験実施計画書改訂第 2 版以降は、ベースラインの体重が 77 kg 以上かつベースラインの血小板数が 150,000/μL 以上の場合は 300 mg を開始用量として投与し、ベースラインの体重が 77 kg 未満又はベースラインの血小板数が 150,000/μL 未満の場合は 200 mg を開始用量として投与した（個別化開始用量）。

開始用量が 200 mg 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 への増量を許容した。また、被験者に忍容不能な毒性が認められた場合は、いつでもいかなる Grade でも投与中断（28 日以内）や減量（100 mg まで）を可能とした。有効性及び安全性の評価のタイミングは、投与中断又は減量により変更しないこととした。本剤の投与は、疾患の進行、忍容不能な毒性、同意撤回、追跡不能又は死亡のいずれかに該当するまで継続した。

PR-30-5017-C（PRIMA）試験の結果は、主要評価項目である PFS を評価するため 2019 年 5 月 17 日時点のデータを総括報告書としてまとめた。

<u>対象被験者</u>

以下の選択除外基準に合致する卵巣癌、卵管癌、又は原発性腹膜癌患者を対象とした。

主な選択基準：

- 18 歳以上の女性患者
- 中央判定による HRD 検査の実施に同意した患者。ランダム化及び層別化には中央判定の結果を必須とする。
- 組織学的に高悪性度の漿液性若しく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
- 手術基準
  - 手術不可能なステージ III 又は IV と診断された患者
  - 手術可能なステージ IV の全ての患者
  - NACT 及び interval debulking surgery（IDS）を実施したステージ III 又は IV の患者
  - 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
- 化学療法基準
  - 腹腔内化学療法を受けた患者
  - 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
  - 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
  - 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
  - CA-125 値が正常範囲内又は一次治療中に 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患者（すなわち、15%を超える上昇がみられない）
- ECOG performance status が 0 又は 1 の患者
- 適切な臓器機能が保たれている患者

主な除外基準：

・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、腫瘍細胞が完全に切除された患者（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
・同意取得前 28 日以内にベバシズマブの投与を受けた患者。
・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
・MDS 又は AML の既往又は合併症がある患者
・試験開始前 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
・本治験の登録前 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
・治験薬の初回投与前 2 週間以内に輸血（血小板又は赤血球）を受けた患者
・治験薬の初回投与前 2 週間以内にコロニー刺激因子（顆粒球コロニー刺激因子、顆粒球単球コロニー刺激因子又は遺伝子組換えエリスロポエチン）の投与を受けた患者
・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

<u>安全性の評価</u>

安全性は、有害事象、臨床検査値、身体所見、バイタルサイン及び併用薬に基づき評価した。

独立データモニタリング委員会を設置し、独立したレビュー及び安全性データの評価を体系的に実施し、本試験に参加している被験者のベネフィット及び安全性を確保した。

治験責任医師による治験薬と有害事象の因果関係は、related、possibly related、unlikely related、unrelated の 4 段階で行い、このうち related、possibly related に分類された有害事象を治験薬と因果関係が否定できないとした。

特に注目すべき有害事象として、MDS/AML、二次癌（MDS/AML 以外の新たな原発性悪性腫瘍）、肺臓炎及び胚・胎児毒性を設定した。また、その他に骨髄抑制関連事象（血小板減少関連事象、貧血関連事象、白血球減少関連事象、好中球減少関連事象、汎血球減少関連事象）、高血圧関連事象、血栓・塞栓関連事象についても精査した。

<u>安全性の解析</u>

治験薬を 1 回以上投与された被験者を安全性解析対象集団と定義して、安全性の評価に用いた。

有害事象は、MedDRA 第 20.0 版を用いて読み替え、発現例数及び発現頻度を SOC、PT、NCI CTCAE 第 4.03 版に基づく重症度及び治験薬との因果関係別に要約した。さらに、開始用量（固定開始用量又は個別化開始用量）に基づき有害事象の部分集団解析を実施した。

血液学的検査及び血液生化学的検査の結果を、ベースラインからの変化量及びグレードの変化に基づき解析した。Hy's Law 該当例である可能性があるものの一覧を作成した。

バイタルサインのベースラインからの変化量については要約統計量を求めた。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 PN001 試験

PN001 試験の曝露状況を表 2.7.4.1-1 に示した。

PN001 試験では、計 104 例の被験者が登録され、本剤 30～400 mg を 1 日 1 回投与した。1 回以上本剤の投与を受けた全 104 例を安全性解析対象集団とした。

計画当初は 4 パートを設定したが、パート C の被験者登録を開始する前に試験を中止した。パート A では、進行固形がん患者 60 例に本剤 30、40、60、80、150、110、210、290、300 及び 400 mg を 1 日 1 回投与し、RP2D を 300 mg と設定した。パート B では、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 40 例に本剤 300 mg を 1 日 1 回 21 日サイクルで投与した。パート D では、PTEN 欠失大腸腺癌、持続性又は再発性子宮内膜癌、プラチナ製剤部分感受性散発性再発性高悪性度漿液性卵巣癌、ER、PgR 及び HER2 が陰性、若しくは高悪性度 ER 陽性及び HER2 陰性乳癌患者 4 例に本剤 300 mg を 1 日 1 回 28 日サイクルで投与した。

試験終了時点（2011 年 9 月 14 日）で、投与期間の中央値は 58.5 日（範囲：10.0～590.0 日）、投与サイクル数の中央値は 3.0 サイクル（範囲：1～28 サイクル）であった。卵巣癌患者 50 例（原発性腹膜癌患者 2 例を含む）の投与サイクル数の中央値も同様に 3 サイクルであった（本剤の投与サイクル数の中央値は、*BRCA* 変異陽性患者 22 例で 4.5 サイクル、*BRCA* 変異陰性患者 28 例で 2.5 サイクル）（PN001 試験　総括報告書　Section 11.3）。

RP2D に達した後は、有害事象を管理するため、用量調整（投与中断又は減量若しくは両方）を可能とした。さらに、開始用量から増量した被験者についても、用量調整を可能とした。56 例（53.8%）が有害事象を管理するための用量調整を 1 回以上受けた。主な用量調整は、投与中断〔45 例（43.3%）〕であった。開始用量が低用量であった被験者は、高用量であった被験者と比べて用量調整の回数が少なかった（PN001 試験　総括報告書 Table 14.3.3.2）。

開始用量がその後に忍容可能と判明した用量レベルよりも低かった被験者は、治験実施計画書に従い 2 サイクル以上の投与終了後に増量することを可能とした。開始用量が 60～290 mg であった 4 例〔PR が認められた卵巣癌患者 3 例及び安定（SD）が認められた乳癌患者 1 例〕の投与量を増量した。

表 2.7.4.1-1　曝露状況（PN001 試験：安全性解析対象集団）

	30 mg (N=6)	40 mg (N=3)	60 mg (N=7)	80 mg (N=6)	110 mg (N=5)	150 mg (N=6)	210 mg (N=6)	290 mg (N=5)	300 mg (N=54)	400 mg (N=6)	Total (N=104)
Days on Treatment(a)											
n	6	3	7	6	5	6	6	5	54	6	104
Mean	57.5	250.7	142.1	121.2	198.2	52.8	87.7	120.2	118.1	148.2	120.4
(StD)	(33.07)	(145.46)	(204.70)	(183.21)	(151.27)	(43.21)	(35.10)	(133.51)	(112.38)	(215.16)	(128.21)
Median	42.5	316.0	49.0	56.0	175.0	43.0	99.0	51.0	67.0	87.5	58.5
Min, Min	21, 105	84, 352	16, 590	21, 494	49, 365	21, 136	42, 133	21, 347	10, 524	20, 582	10, 590
Number of Cycles											
n	6	3	7	6	5	6	6	5	54	6	104
Mean	3.0	12.0	6.9	5.0	9.0	2.5	4.0	5.6	5.4	6.8	5.6
(StD)	(1.67)	(7.00)	(9.69)	(7.38)	(6.82)	(1.87)	(1.67)	(6.11)	(4.89)	(9.99)	(5.74)
Median	2.5	15.0	2.0	2.0	8.0	2.0	4.5	3.0	3.0	4.0	3.0
Min, Max	1, 5	4, 17	1, 28	1, 20	2, 17	1, 6	2, 6	1, 16	1, 22	1, 27	1, 28

出典：PN001 試験　総括報告書　Table 14.1.3

Max: maximum; Min: minimum; N: number of patients in a group; n: number of patients with a given parameter; StD: standard deviation.

(a)　(Date of last dose) - (date of first dose) + 1.

2.7.4.1.2.2 Niraparib-1001 試験

Niraparib-1001 試験の曝露状況を表 2.7.4.1-2 に示した。

Niraparib-1001 試験では、計 9 例が登録された。1 回以上本剤の投与を受けた全 9 例を安全性解析対象集団とした。

200 mg コホートに 3 例、300 mg コホートに 6 例を登録した。データカットオフ日時点で、300 mg コホートの 4 例が投与を継続していた。200 mg コホートでは、全 3 例が PD により投与を中止し、300 mg コホートでは 2 例が PD 及び有害事象により投与を中止した（Niraparib-1001 試験　総括報告書　Table 15.1.1.4）。

データカットオフ日時点で、サイクル 1 の服薬遵守状況が 80%以上であった被験者は、200 mg コホートで 3 例（100.0%）、300 mg コホートで 5 例（83.3%）であった。投与サイクル数の中央値は、200 mg コホートで 2 サイクル、300 mg コホートで 3 サイクル（範囲：1～7 サイクル）、投与日数の中央値は、200 mg コホートで 41.0 日（範囲：33～45 日）、300 mg コホートで 47.5 日（範囲：7～138 日）であった。

表 2.7.4.1-2　曝露状況（Niraparib-1001 試験：安全性解析対象集団）

	200 mg (N=3)	300 mg (N=6)	Total (N=9)
Treatment Compliance at Cycle 1 (%) (N [%])			
Min ≤ - <80	0	1 (16.7)	1 (11.1)
80≤ - ≤ Max	3 (100.0)	5 (83.3)	8 (88.9)
Treatment Compliance at Cycle 1 (%)			
N	3	6	9
Mean (StD)	98.4 (2.77)	88.1 (26.91)	91.5 (21.93)
Median	100.0	100.0	100.0
Min, Max	95, 100	33, 100	33, 100
Days on Treatment			
N	3	6	9
Mean (StD)	39.7 (6.11)	57.8 (43.85)	51.8 (35.97)
Median	41.0	47.5	43.0
Min, Max	33, 45	7, 138	7, 138
Number of Cycles			
N	3	6	9
Mean (StD)	2.0 (0.00)	3.3 (2.07)	2.9 (1.76)
Median	2.0	3.0	2.0
Min, Max	2, 2	1, 7	1, 7

出典：Niraparib-1001 試験　総括報告書　Table 15.1.5.2

Max: maximum; Min: minimum; N: number of patients in a group; StD: standard deviation.

Days on Treatment was calculated as last dose date - first dose date + 1.

2.7.4.1.2.3 PR-30-5011-C（NOVA）試験

総括報告書初版のデータカットオフ日（2016 年 5 月 30 日）時点で、登録は完了していた〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書　Section 10〕。107 施設から 553 例が登録され、g*BRCA* 変異コホートは 203 例、g*BRCA* 変異陰性コホートは 350 例であった。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 陰性であり、54 例は HRD ステータスが得られなかった。本剤投与群に 372 例、プラセボ投与群に 181 例がランダム化され、それぞれ 367 例及び 179 例が治験薬の投与を受けた。

総括報告書補遺のデータカットオフ日(2017年9月15日)時点で、本剤投与群316例(86.1%)、プラセボ投与群170例（95.0%）が治験薬の投与を中止した（Integrated Summary of Safety Table 1.1.1）。主な投与中止理由はPDであり、本剤投与群で225例（61.3%）、プラセボ投与群で153例（85.5%）に報告された。また、有害事象のために投与中止した患者は、本剤投与群で55例（15.0%）、プラセボ投与群で3例（1.7%）であった。109例が投与を継続していた。

総括報告書補遺のデータカットオフ日(2017年9月15日)時点で、本剤投与群206例(56.1%)、プラセボ投与群105例（58.7%）が試験を中止した。主な試験中止の理由は死亡であった〔本剤投与群136例（37.1%）、プラセボ投与群65例（36.3%）〕。1例が試験期間中に死亡した〔注：試験期間中（同意取得日～治験薬の最終投与30日後）に重篤な有害事象として報告され、その後死亡に至った〕。

PR-30-5011-C（NOVA）試験の曝露状況を表2.7.4.1-3に示した。

本試験に登録された553例のうち、1回以上治験薬の投与を受けた546例（本剤投与群367例、プラセボ投与群179例）を安全性解析対象集団とした。

総括報告書初版のデータカットオフ日（2016年5月30日）時点で、投与サイクル数の中央値は本剤投与群（9サイクル）の方がプラセボ投与群（6サイクル）と比べて長かった。同様に、曝露期間の中央値は、本剤投与群が250.0日（範囲：1～815日）、プラセボ投与群が163.0日（範囲：12.0～926.0日）で、本剤投与群で長かった。用量強度（1日平均投与量）の中央値は、本剤投与群で195.12 mg/day（範囲：45.10～360.00 mg/day）、プラセボ投与群で297.73 mg/day（範囲：141.05～340.35 mg/day）であった。

PR-30-5011-C（NOVA）試験では、特定の血液毒性又は非血液毒性が発現した場合は、治験実施計画書に従って治験薬の投与中断や減量することが規定されていた。総括報告書初版のデータカットオフ日（2016年5月30日）時点で、本剤投与群の80.4%の被験者で何らかの理由により投与を中断しており、72.5%の被験者が治験薬を減量していた〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版　Table 41〕。この割合は、プラセボ投与群の方が低かった（それぞれ19.0%及び6.1%）。

投与期間中の本剤投与量（300 mg、200 mg及び100 mg）ごとの被験者の割合を月別に図2.7.4.1-1に示した。減量は早期に発生する傾向があり、ほとんどの被験者では投与4ヵ月目（サイクル4）までに各被験者で調整された投与量に至ったと考えられた。

表 2.7.4.1-3　曝露状況〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：安全性解析対象集団〕

Exposure Parameter	Niraparib (N=367) n (%)	Placebo (N=179) n (%)
Number of Cycles Started, n	367	179
Mean (StD)	11.0 (7.66)	7.9 (5.93)
Median	9.0	6.0
Min, Max	1.0, 30.0	1.0, 34.0
Overall Treatment Exposure (days)(a), n	367	179
Mean (StD)	299.9 (210.89)	212.5 (163.79)
Median	250.0	163.0
Min, Max	1.0, 815.0	12.0, 926.0
Dose Intensity (mg/day)(b), n	364	178
Mean (StD)	194.98 (69.355)	289.54 (25.656)
Median	195.12	297.73
Min, Max	45.10, 360.00	141.05, 340.35
Relative Dose Intensity (%)(c), n	364	178
Mean (StD)	64.99 (23.118)	96.51 (8.552)
Median	65.04	99.24
Min, Max	15.03, 120.00	47.02, 113.45
Overall Dose Interruptions, n (%)	295 (80.4)	34 (19.0)
Overall Dose Reductions, n (%)	266 (72.5)	11 (6.1)

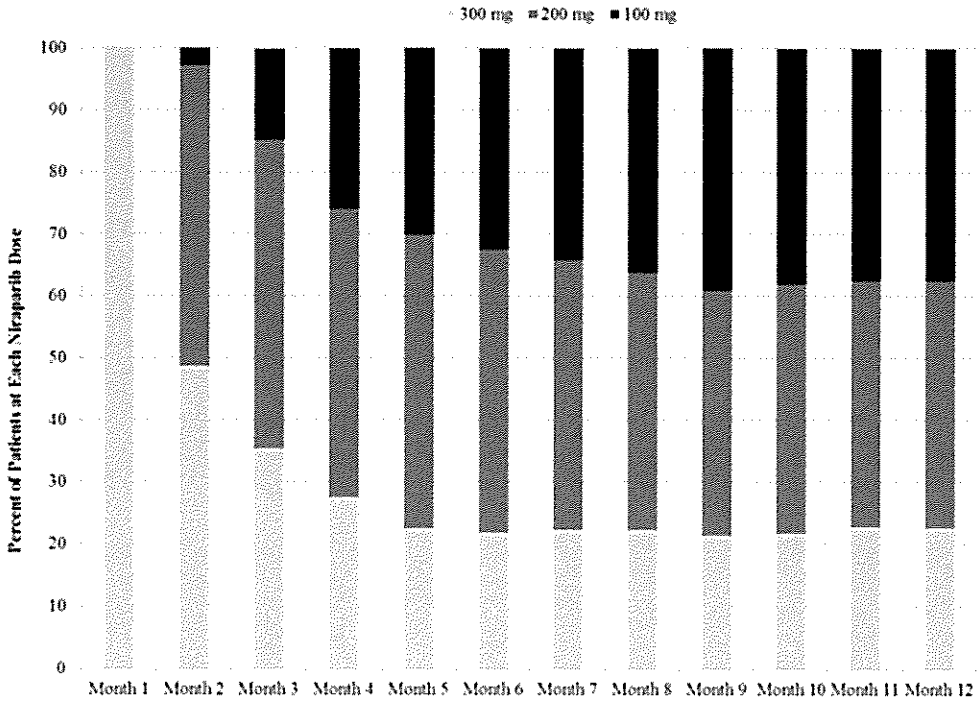
出典：PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版（カットオフ日：2016 年 5 月 30 日）　Table 14.3.5.13 及び Table 14.3.5.15

Max: maximum; Min: minimum; StD: standard deviation.

(a) Overall treatment exposure is calculated as last dose date minus first dose date plus one.

(b) Dose intensity is calculated as sum of the daily doses actually consumed divided by total duration.

(c) Relative dose intensity is calculated as dose intensity (mg/day) divided by intended dose intensity (mg/day) multiplied by 100, where intended dose is 300 mg.



出典：PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版（カットオフ日：2016 年 5 月 30 日）　Table 14.3.5.17

図 2.7.4.1-1　曝露状況〔PR-30-5011-C（NOVA）試験、安全性解析対象集団〕

2.7.4.1.2.4 Niraparib-2001 試験

Niraparib-2001 試験の曝露状況を表 2.7.4.1-4 に示した。

Niraparib-2001 では、国内 15 施設から計 19 例が登録された。データカットオフ日時点で、治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。1 回以上本剤の投与を受けた全 19 例を安全性解析対象集団とした。

データカットオフ日時点で、14 例(73.7%)がサイクル 2 の投与を開始しており、5 例(26.3%)がサイクル 3 の投与を開始していた。投与サイクル数の平均値〔標準偏差（StD）〕は 2.3 サイクル（0.45 サイクル）であった。また、試験期間及び曝露期間の平均値（StD）は、それぞれ 48.2 日（10.94 日）及び 50.6 日（9.16 日）であった。用量強度（1 日平均投与量）の中央値は 183.33 mg/day(範囲:103.8～300.0 mg/day)、用量強度及び相対用量強度の平均値(StD)は、それぞれ 191.59 mg/day（65.738 mg/day）及び 63.86%（21.913%）であった。

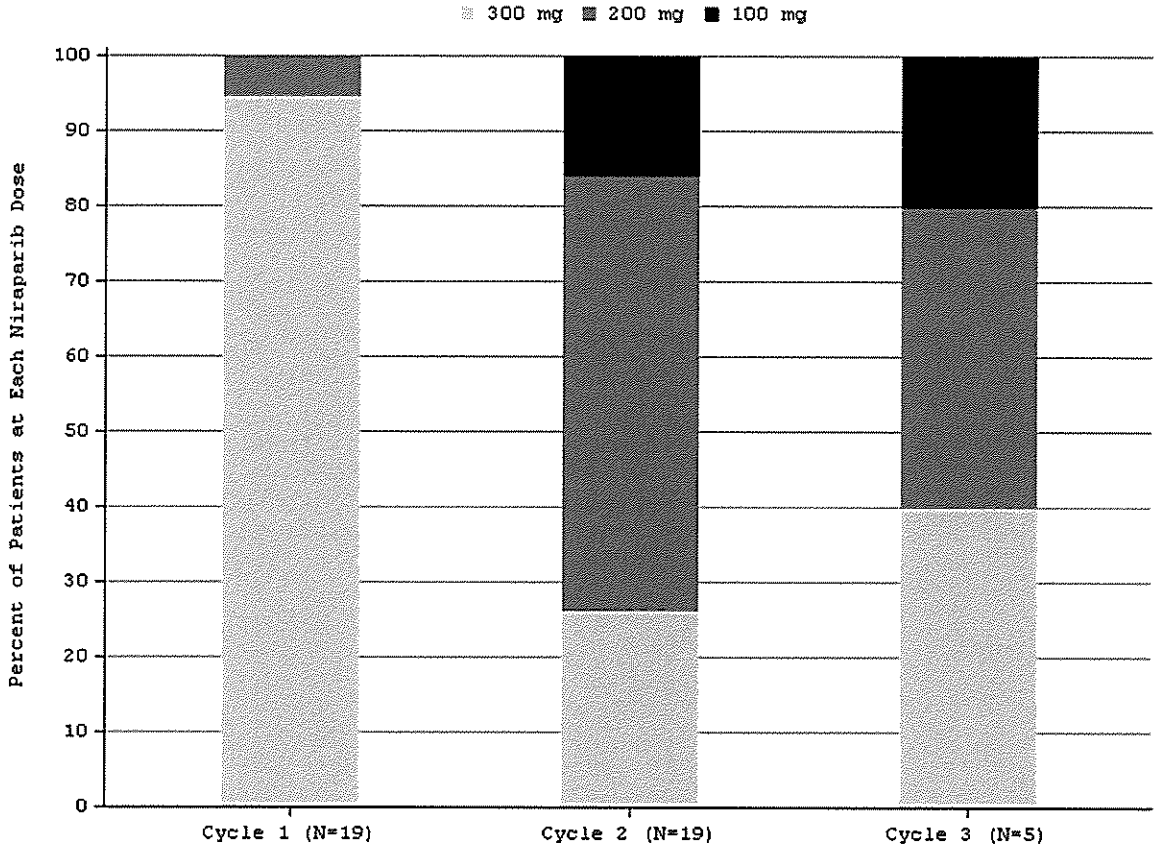
投与期間中の本剤投与量(300 mg、200 mg、100 mg)ごとの被験者の割合を月別に図 2.7.4.1-2 に示した。サイクル 1 の開始用量レベルは、治験実施計画書からの逸脱した 1 例（開始用量が 200 mg）を除く全例が本剤 300 mg を投与された。サイクル 2 の開始時点で、19 例中 11 例（57.9%）が本剤 200 mg、5 例（26.3%）が本剤 300 mg、3 例（15.8%）が本剤 100 mg の投与を受けていた。サイクル 3 では、5 例が治験薬の投与を受けており、うち 2 例（40.0%）が本剤 300 mg、2 例（40.0%）が本剤 200 mg、1 例（20.0%）が本剤 100 mg の投与を受けていた（Niraparib-2001 試験　総括報告書　Table 11.e）。

表 2.7.4.1-4　曝露状況（Niraparib-2001 試験：安全性解析対象集団）

	Niraparib 300 mg (N=19)
Number of Cycles Started (N [%])	
1	0 (0.0)
2	14 (73.7)
3	5 (26.3)
Number of Cycles Started	
Mean (StD)	2.3 (0.45)
Median	2.0
Min, Max	2, 3
Total Study Duration (days)	
Mean (StD)	48.2 (10.94)
Median	51.0
Min, Max	31, 61
Overall Treatment Exposure (days)	
Mean (StD)	50.6 (9.16)
Median	49.0
Min, Max	32, 67
Duration of Exposure to Study Drug (days)	
Mean (StD)	37.9 (13.40)
Median	34.0
Min, Max	18, 67
Dose Intensity (mg/day)	
Mean (StD)	191.59 (65.738)
Median	183.33
Min, Max	103.8, 300.0
Relative Dose Intensity (%)	
Mean (StD)	63.86 (21.913)
Median	61.11
Min, Max	34.6, 100.0

出典：Niraparib-2001 試験　総括報告書　Table 15.1.5.1

Max: maximum; Min: minimum; StD: standard deviation.



出典：Niraparib-2001 試験　総括報告書　Figure 15.1.5.2.2

図 2.7.4.1-2　曝露状況（Niraparib-2001 試験：安全性解析対象集団）

2.7.4.1.2.5 PR-30-5020-C（QUADRA）試験

PR-30-5020-C（QUADRA）試験では、計 729 例の被験者のスクリーニングを実施し、463 例が登録された。データベースロック日（2018 年 4 月 11 日）時点で、投与を受けた 442 例（95.5%）が治験薬の投与を中止しており、投与中止の主な理由は、PD（62.9%）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は全被験者の 20.1%に報告された。データベースロック日時点で、21 例（4.5%）が投与を継続していた〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.1.1〕。

全体で 341 例（73.3%）が試験を中止した。試験中止の主な理由は、死亡（168 例、36.3%）であった。死亡以外の理由で試験を中止した被験者 2 例は、試験中止後に死亡が報告された。死亡した 170 例中 1 例は投与中に死亡し、残りの 169 例は追跡期間中に死亡が報告された。その他の理由で試験を中止した 116 例のうち 81 例は PD による中止であった〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Listing 16.2.1.2〕。

データベースロック日の時点で、biomarker-defined population（98 例）の 87 例（88.8%）が治験薬の投与を中止していた。治験薬の投与を中止した理由は、PD（62 例、63.3%）、有害事象（17 例、17.3%）、同意撤回（5 例、5.1%）、その他（3 例、3.1%）であった。また、biomarker-defined population（98 例）の 60 例（61.2%）が試験を中止した。試験を中止した理

由は、死亡（32 例、32.7%）、その他（19 例、19.4%）、同意撤回（6 例、6.1%）、追跡不能（3 例、3.1%）であった〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.1.26〕。

PR-30-5020-C（QUADRA）試験の曝露状況を表 2.7.4.1-5 に示した。

1 回以上本剤の投与を受けた全 463 例を安全性解析対象集団とした。また、biomarker-defined population には、intent-to-treat（ITT）population のうち 3 ライン以上の化学療法歴があり、PARP 阻害剤の前治療歴がなく、*BRCA* 変異陽性（プラチナ製剤感受性の有無は問わない）又は HRD 陽性でかつプラチナ製剤感受性の全 98 例が含まれた。

安全性解析対象集団では、曝露期間の中央値は 2.5 ヵ月（範囲：0.03～31.57 ヵ月）、試験期間の中央値は 7.4 ヵ月（範囲：0.2～32.5 ヵ月）であった。1 サイクル投与された被験者は 19.9%、2 サイクル投与された被験者は 26.3%、3 サイクル投与された被験者は 8.0%、4 サイクル投与された被験者は 15.8%であり、5 サイクル以上投与された被験者は約 30%であった〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.3.5.16〕。用量強度（1 日平均投与量）の中央値は 233.9 mg/day（範囲：66.7～1328.6 mg/day）、相対用量強度の中央値は 78.0%（範囲：22.2%～442.9%）であった。

治験薬の投与を中断した被験者は 77.1%であり、50.3%が減量した。治験薬の投与中断の多くはサイクル 1 で発現し、減量はサイクル 2 で最も頻繁に発現した〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.3.5.18〕。

Biomarker-defined population では、治験薬の初回投与から最終投与までの曝露期間の中央値は 3.8 ヵ月（範囲：0.13～30.42 ヵ月）、試験期間の中央値は 10.2 ヵ月（範囲：0.5～31.3 ヵ月）であった。1 サイクル投与された被験者は 12.2%、2 サイクル投与された被験者は 19.4%、3 サイクル投与された被験者は 8.2%、4 サイクル投与された被験者は 10.2%であり、5 サイクル以上投与された被験者は約 50%であった〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.3.5.25〕。用量強度（1 日平均投与量）の中央値は 230.6 mg/day（範囲：91.6～400.0 mg/day）、相対用量強度の中央値は 76.9%（範囲：30.5%～133.3%）であった。

治験薬の投与を中断した被験者は 79.6%であり、55.1%の被験者が減量した。

表 2.7.4.1-5　曝露状況〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験：
安全性解析対象集団及び biomarker-defined population〕

Exposure Parameter	Safety Population (N=463)(a)	Biomarker-Defined Population (N=98)(b)
Overall Treatment Exposure (months)(c)		
Mean (StD)	4.157 (4.8540)	5.892 (5.9078)
Median	2.464	3.795
Min, Max	0.03, 31.57	0.13, 30.42
Time on Study (months)(d)		
Mean (StD)	9.54 (7.914)	11.98 (8.458)
Median	7.39	10.18
Min, Max	0.2, 32.5	0.5, 31.3
Dose Intensity (mg/day)(e)		
Mean (StD)	233.47 (86.894)	229.60 (70.573)
Median	233.93	230.55
Min, Max	66.7, 1328.6	91.6, 400.0
Relative Dose Intensity (%)(f)		
Mean (StD)	77.82 (28.965)	76.53 (23.524)
Median	77.98	76.85
Min, Max	22.2, 442.9	30.5, 133.3
Overall Dose Interruptions, n (%)	357 (77.1)	78 (79.6)
Overall Dose Reductions, n (%)	233 (50.3)	54 (55.1)

出典：PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.3.5.16、Table 14.3.5.18、Table 14.3.5.24 及び Table 14.3.5.25

*BRCA*mut: breast cancer gene mutation positive; HRD: homologous recombination deficiency; HRDpos: Myriad myChoice® HRD positive; LOT: line(s) of therapy; Max: maximum; Min: minimum; PARPi: poly (adenosine diphosphate [ADP]-ribose) polymerase inhibitor; StD: standard deviation.

(a) The safety population included patients with all lines of prior chemotherapy (including the 5 patients with ≤2 prior lines) and patients without measurable disease at baseline.

(b) The biomarker-defined population included patients who received 3 or more prior LOT, had either HRDpos platinum sensitive tumors or *BRCA*mut tumors regardless of platinum sensitivity, and were PARPi-naïve.

(c) Overall treatment exposure is calculated as last dose date minus first dose date plus 1/30.4375.

(d) Time on study is defined as the last dose date or date of death - first dose date + 1/30.4375.

(e) Dose intensity is calculated as sum of the daily doses actually consumed divided by overall treatment exposure. Daily doses consumed is calculated based on the number of capsules dispensed minus the number of capsules returned. The maximum value for dose intensity (1328.6 mg/day). occurred in a patient who returned fewer capsules than expected due to lost study drug (Listing 16.2.2.3).

(f) Relative dose intensity=dose intensity (mg/day)/intended dose intensity (mg/day) × 100, where intended dose is 300 mg/day.

2.7.4.1.2.6 Niraparib-2002 試験

Niraparib-2002 試験の曝露状況を表 2.7.4.1-6 に示した。

Niraparib-2002 では、20 例が登録された。1 回以上本剤の投与を受けた全 20 例を安全性解析対象集団とした。

データカットオフ日時点で、安全性解析対象集団の過半数（65.0%）がサイクル 5 以上の投与を開始していた（サイクル 5：12 例、サイクル 6：1 例）。投与サイクル数の平均値（StD）は、4.4 サイクル（1.27 サイクル）であった。また、試験期間及び曝露期間の平均値（StD）は、それぞれ 118.4 日（19.82 日）及び 109.0 日（32.85 日）であった。用量強度（1 日平均投与量）の中央値は 202.94 mg/day（範囲：122.0～300.0 mg/day）、用量強度及び相対用量強度の平均値（StD）は、それぞれ 220.14 mg/day（62.445 mg/day）及び 73.38%（20.815%）であった。

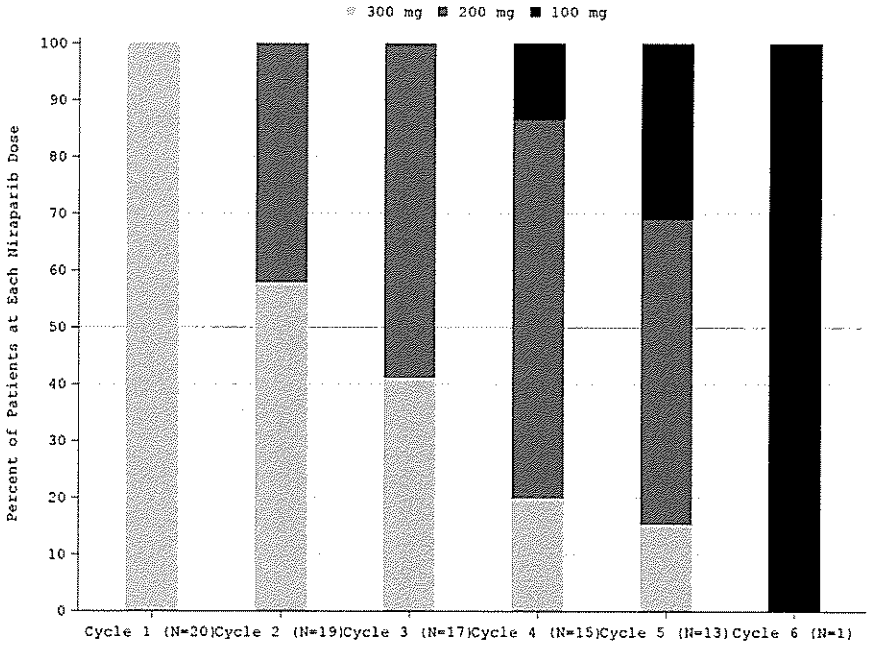
投与期間中の本剤投与量(300 mg、200 mg、100 mg)ごとの被験者の割合を月別に図 2.7.4.1-3 に示した。開始用量レベルは、登録された被験者全例が本剤 300 mg の投与を受けた。サイクル 2 の開始時点で、19 例中 11 例（57.9%）が本剤 300 mg、8 例（42.1%）が本剤 200 mg の投与を受けていた。サイクル 4 では、15 例が治験薬の投与を受けており、3 例（20.0%）が本剤 300 mg、10 例（66.7%）が本剤 200 mg、2 例（13.3%）が本剤 100 mg の投与を受けていた。サイクル 6 では、1 例のみが本剤 100 mg の投与を受けていた（Niraparib-2002 試験　総括報告書　Table 11.e）。

表 2.7.4.1-6　曝露状況（Niraparib-2002 試験：安全性解析対象集団）

	Niraparib 300 mg (N=20)
Number of Cycles Started (N[%])	
1	1 (5.0)
2	2 (10.0)
3	0 (0.0)
4	4 (20.0)
5	12 (60.0)
6	1 (5.0)
7<= - <=Max	0 (0.0)
Number of Cycles Started	
N	20
Mean (StD)	4.4 (1.27)
Median	5.0
Min, Max	1, 6
Total Study Duration (days)	
N	20
Mean (StD)	118.4 (19.82)
Median	120.5
Min, Max	70, 142
Overall Treatment Exposure (days)	
N	20
Mean (StD)	109.0 (32.85)
Median	118.5
Min, Max	14, 144
Dose Intensity (mg/days)	
N	20
Mean (StD)	220.14 (62.445)
Median	202.94
Min, Max	122.0, 300.0
Relative Dose Intensity (%)	
N	20
Mean (StD)	73.38 (20.815)
Median	67.65
Min, Max	40.7, 100.0

出典：Niraparib-2002 試験　総括報告書　Table 15.1.5.1

Max: maximum; Min: minimum; StD: standard deviation.



出典：Niraparib-2002 試験　総括報告書　Figure 15.1.5.2.2

図 2.7.4.1-3　曝露状況（Niraparib-2002 試験：安全性解析対象集団）

2.7.4.1.2.7 PR-30-5017-C（PRIMA）試験

合計 989 例の被験者がスクリーニングを受け、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。このうち、治験薬投与前に治験を中止した 5 例を除く 728 例（本剤投与群 484 例及びプラセボ投与群 244 例、以降同順）が治験薬の投与を受け、安全性解析対象集団に組み入れられた。本剤投与群 484 例のうち、固定開始用量で投与された被験者は 315 例、個別化開始用量で投与された被験者は 169 例であった〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.1.1.A 及び Table 14.1.1.B〕。

データカットオフ時点で、本剤投与群の 484 例中 307 例（63.4%）及びプラセボ投与群の 244 例中 175 例（71.7%）が治験薬の投与を中止した。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〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.1.1.A〕。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。投与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%）が投与を継続していた。

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%及び 12.3%）、同意撤回（両投与群ともに 7.4%）、追跡不能（0.2%及び 0.4%）及びその他（0.8%及び 2.5%）であった。その他に、試験を中止する医療機関から参加していたプラセボ投与群の 1 例(0.2%)が治験依頼者の判断で試験を中止した。

本剤投与群の投与期間の中央値は 11.1 ヵ月であり、固定開始用量を投与された被験者で 11.5 ヵ月、個別化開始用量を投与された被験者で 11.0 ヵ月であった。プラセボ投与群の投与期間の中央値は 8.3 ヵ月であった〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table

14.3.5.13A 及び Table 14.3.5.13B〕。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、それぞれ 50.0%及び 39.8%の被験者が試験開始から 12 サイクルを超えていた。

PR-30-5017-C（PRIMA）試験の曝露状況を表 2.7.4.1-7 に示した。

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/day（範囲：31～350 mg/day、相対用量強度 62.6%）、プラセボ投与群で 290.6 mg/day（範囲：58～327 mg/day、相対用量強度 98.9%）であった。本剤投与群のうち、固定開始用量を投与された被験者及び個別化開始用量を投与された被験者の用量強度の中央値は同様であった〔181.8 mg/day 及び 178.6 mg/day〕。

PR-30-5017-C（PRIMA）試験では、特定の血液毒性又は非血液毒性が発現した場合は、治験実施計画書に従って治験薬の投与中断や減量することが規定されていた。全体として、本剤投与群の 79.5%及びプラセボ投与群の 23.8%の被験者が何らかの理由により治験薬の投与を中断しており、本剤投与群の 74.8%及びプラセボ投与群の 12.3%の被験者が治験薬を減量していた。投与中断はサイクル 1 で最も多く発現した〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.3.5.14A〕。

表 2.7.4.1-7　曝露状況

〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験：安全性解析対象集団〕

	Placebo	Niraparib		
	All	All	Fixed	Individualized
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Parameter	N=244	N=484	N=315	N=169
Number of cycles started, n	244	484	315	169
Mean (StD)	10.8 (6.66)	11.7 (7.38)	12.7 (8.09)	9.8 (5.41)
Median	9.0	12.5	13.0	12.0
Min, Max	1, 31	1, 32	1, 32	1, 18
Overall treatment duration (months)(a), n	244	484	315	169
Mean (StD)	9.5 (5.93)	10.3 (6.63)	11.3 (7.26)	8.6 (4.81)
Median	8.3	11.1	11.5	11.0
Min, Max	0, 28	0, 29	0, 29	0, 16
Actual treatment duration (months)(b), n	244	484	315	169
Mean (StD)	9.4 (5.88)	9.7 (6.50)	10.6 (7.14)	8.2 (4.75)
Median	8.3	10.4	10.7	10.0
Min, Max	0, 28	0, 29	0, 29	0, 16
Dose intensity (mg/day)(c), n	244	481	313	168
Mean (StD)	259.9 (50.66)	174.7 (67.31)	181.4 (70.99)	162.1 (57.98)
Median	290.6	181.3	181.8	178.6
Min, Max	58, 327	31, 350	73, 307	31, 350
Relative dose intensity (%)(d), n	244	481	313	168
Mean (StD)	94.9 (13.74)	64.8 (24.81)	60.5 (23.66)	72.7 (24.99)
Median	98.9	62.6	60.6	66.4
Min, Max	19, 144	16, 175	24, 102	16, 175
Dose reduction (%), n	244	484	315	169
Any reason	30 (12.3)	362 (74.8)	251 (79.7)	111 (65.7)
Dose interruption (%), n	244	484	315	169
Any reason	58 (23.8)	385 (79.5)	265 (84.1)	120 (71.0)

出典：PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.3.5.13A、Table 14.3.5.13B、Table 14.3.5.14A 及び Table 14.3.5.14B

AE: adverse event; Max: maximum; Min: minimum; StD: standard deviation.

(a) Overall treatment duration = last dose date - first dose date + 1 / 30.4375.

(b) Actual treatment duration = last dose date - first dose date - duration of dose interruption(s) + 1 / 30.4375.

(c) Dose intensity (mg/day) = sum of total daily doses actually consumed / overall treatment duration (days).

(d) Relative dose intensity (%) = dose intensity (mg/day) / assigned starting dose (200 or 300 mg/day) × 100.

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 PN001 試験

PN001 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性、並びにベースライン時の疾患特性を表 2.7.4.1-8 に示した。

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

表 2.7.4.1-8　人口統計学的及び他の基準値の特性、並びにベースライン時の疾患特性（PN001 試験：安全性解析対象集団）

	30 mg (N=6)	40 mg (N=3)	60 mg (N=7)	80 mg (N=6)	110 mg (N=5)	150 mg (N=6)	210 mg (N=6)	290 mg (N=5)	300 mg (N=54)	400 mg (N=6)	Total (N=104)
Age											
n	6	3	7	6	5	6	6	5	54	6	104
Mean	63.8	57.7	58.6	56.0	56.8	53.3	51.3	54.4	60.4	52.3	58.3
(StD)	(9.30)	(4.93)	(5.41)	(8.39)	(8.76)	(13.03)	(6.77)	(12.42)	(9.08)	(8.62)	(9.32)
Median	67.0	60.0	56.0	56.0	60.0	54.0	51.0	56.0	62.5	52.0	59.0
Min, Max	50, 74	52, 61	53, 67	44, 67	47, 66	35, 67	43, 60	35, 66	38, 75	40, 65	35, 75
Sex (n [%])											
Female	3 (50.0)	2 (66.7)	6 (85.7)	4 (66.7)	4 (80.0)	5 (83.3)	6 (100.0)	4 (80.0)	34 (63.0)	5 (83.3)	73 (70.2)
Male	3 (50.0)	1 (33.3)	1 (14.3)	2 (33.3)	1 (20.0)	1 (16.7)	0	1 (20.0)	20 (37.0)	1 (16.7)	31 (29.8)
Ethnicity (n [%])											
Not Hispanic or Latino	6 (100.0)	3 (100.0)	7 (100.0)	6 (100.0)	5 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	4 (80.0)	54 (100.0)	6 (100.0)	103 (99.0)
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	1 (1.0)
Race (n [%])											
Asian	0	0	1 (14.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)
Black or African American	0	0	1 (14.3)	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	2 (1.9)
White	6 (100.0)	3 (100.0)	5 (71.4)	6 (100.0)	5 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	4 (80.0)	53 (98.1)	5 (83.3)	99 (95.2)
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)	1 (1.9)	0	2 (1.9)
Primary Cancer (n [%])											
Ovarian Cancer	0	1 (33.3)	3 (42.9)	2 (33.3)	3 (60.0)	2 (33.3)	2 (33.3)	3 (60.0)	29 (53.7)	3 (50.0)	48 (46.2)
Prostate Cancer	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	1 (20.0)	19 (35.2)	1 (16.7)	23 (22.1)
Breast Cancer	0	0	1 (14.3)	1 (16.7)	1 (20.0)	1 (16.7)	4 (66.7)	1 (20.0)	2 (3.7)	2 (33.3)	13 (12.5)
Colorectal Cancer	2 (33.3)	0	1 (14.3)	0	0	0	0	0	2 (3.7)	0	5 (4.8)
Melanoma Cancer	2 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.9)
Non-Small Cell Lung Cancer	0	1 (33.3)	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0	2 (1.9)
Adenoid Cystic Carcinoma of The Lung	0	0	1 (14.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)
Chondrosarcoma	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)
Endometrial	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (1.0)
Hemangiopericytoma	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)
High Grade Peritoneal Carcinoma	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.0)

表 2.7.4.1-8　人口統計学的及び他の基準値の特性、並びにベースライン時の疾患特性（PN001 試験：安全性解析対象集団）（続き）

	30 mg (N=6)	40 mg (N=3)	60 mg (N=7)	80 mg (N=6)	110 mg (N=5)	150 mg (N=6)	210 mg (N=6)	290 mg (N=5)	300 mg (N=54)	400 mg (N=6)	Total (N=104)
Mixed Mullerian Uterine Cancer	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)
Pancreatic Cancer	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)
Peritoneal	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (1.0)
Rectal	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)
Renal Cell Carcinoma	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.0)
Uterine Leiomyosarcoma	0	0	1 (14.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)
Baseline ECOG Performance (n [%])											
0	2 (33.3)	1 (33.3)	2 (28.6)	2 (33.3)	3 (60.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (40.0)	25 (46.3)	2 (33.3)	41 (39.4)
1	4 (66.7)	2 (66.7)	4 (57.1)	4 (66.7)	1 (20.0)	5 (83.3)	5 (83.3)	3 (60.0)	26 (48.1)	4 (66.7)	58 (55.8)
2	0	0	1 (14.3)	0	1 (20.0)	0	0	0	3 (5.6)	0	5 (4.8)
Number of Prior Chemotherapies											
n	6	3	7	6	5	6	6	5	54	6	104
Mean	3.0	6.3	5.6	4.0	3.8	4.5	8.0	4.2	5.2	4.5	5.0
(StD)	(1.90)	(3.51)	(2.44)	(1.79)	(3.35)	(3.51)	(4.47)	(3.11)	(2.37)	(1.76)	(2.72)
Median	3.0	6.0	7.0	4.5	3.0	3.5	6.5	4.0	5.0	5.0	5.0
Min, Max	0, 6	3, 10	3, 8	1, 6	1, 9	0, 10	3, 14	1, 9	1, 10	2, 6	0, 14

出典：PN001 試験　総括報告書　Table 14.1.2

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; Max: maximum; Min: minimum; StD: standard deviation.

2.7.4.1.3.2 Niraparib-1001 試験

Niraparib-1001 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性、並びにベースライン時の疾患特性を表 2.7.4.1-9 に示した。

年齢の中央値は、67.0 歳（範囲：41～75 歳）であった。体重の中央値は 62.8 kg（範囲：58.1～76.4 kg）、body mass index の中央値は 23.6（範囲：21.1～26.5）であった。各コホートのそれぞれ 1 例が膵臓癌を有していた。

表 2.7.4.1-9　人口統計学的及び他の基準値の特性、並びにベースライン時の疾患特性
（Niraparib-1001 試験：安全性解析対象集団）

	200 mg (N=3)	300 mg (N=6)	Total (N=9)
Age (years)			
Mean (StD)	53.0 (13.75)	61.3 (12.99)	58.6 (13.04)
Median	50.0	67.0	67.0
Min, Max	41, 68	45, 75	41, 75
Gender (N[%])			
Male	2 (66.7)	3 (50.0)	5 (55.6)
Female	1 (33.3)	3 (50.0)	4 (44.4)
Weight (kg)			
Mean (StD)	65.57 (8.976)	64.23 (6.575)	64.68 (6.900)
Median	62.80	62.90	62.80
Min, Max	58.3, 75.6	58.1, 76.4	58.1, 76.4
BMI (kg/m^2)			
Mean (StD)	23.56 (2.614)	23.89 (1.887)	23.78 (1.990)
Median	22.79	23.87	23.57
Min, Max	21.4, 26.5	21.1, 26.4	21.1, 26.5
ECOG Performance Status (N[%])			
0	2 (66.7)	3 (50.0)	5 (55.6)
1	1 (33.3)	3 (50.0)	4 (44.4)
Diagnosis (N[%])			
Pancreatic Cancer	1 (33.3)	1 (16.7)	2 (22.2)
Other	2 (66.7)	5 (83.3)	7 (77.8)
Prior Surgery/Procedure (N[%])			
Yes	1 (33.3)	3 (50.0)	4 (44.4)
No	2 (66.7)	3 (50.0)	5 (55.6)
Prior Radiation Therapy (N[%])			
Yes	3 (100.0)	1 (16.7)	4 (44.4)
No	0	5 (83.3)	5 (55.6)
*BRCA*1 Mutant (N[%])			
Yes	0	0	0
No	1 (33.3)	1 (16.7)	2 (22.2)
Unknown	2 (66.7)	5 (83.3)	7 (77.8)
*BRCA*2 Mutant (N[%])			
Yes	1 (33.3)	1 (16.7)	2 (22.2)
No	0	0	0
Unknown	2 (66.7)	5 (83.3)	7 (77.8)

出典：Niraparib-1001 試験　総括報告書　Table 15.1.2

BMI: body mass index; *BRCA*: breast cancer gene; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; Max: maximum; Min: minimum; StD: standard deviation.

2.7.4.1.3.3 PR-30-5011-C（NOVA）試験

PR-30-5011-C（NOVA）試験の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1-10 に、ベースライン時の疾患特性を表 2.7.4.1-11 に示した。

被験者の人口統計学的特性、ベースライン時の疾患特性は ITT population を用いて要約した。ランダム化されたが投与されなかった被験者は 7 例のみであったことから〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版　Table 14.1.1.1〕、ITT population 及び安全性解析対象集団の間で被験者の人口統計学的特性、ベースライン時の疾患特性のデータに意味のある差異はないと考えられた。

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

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

本剤投与群及びプラセボ投与群の被験者の大半（80%超）が卵巣癌であり、組織学的に漿液性の腫瘍を有していた。診断からの期間は約 3 年であった。本剤投与群及びプラセボ投与群の 85%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（Integrated Summary of Safety　Table 1.1.6）。3 ライン以上の治療を受けていた被験者は本剤投与群及びプラセボ投与群でそれぞれ39.0%及び40.8%であった（Integrated Summary of Safety Table 1.1.3）。

表 2.7.4.1-10　人口統計学的及び他の基準値の特性
〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：ITT population〕

Demographic/Baseline Characteristic	Niraparib (N=367)	Placebo (N=179)
Age (years), n		
Mean (StD)	60.2 (9.63)	59.8 (9.64)
Median	61.0	60.0
Min, Max	33, 84	34, 82
Age (years), n (%)		
18-64	238 (64.9)	117 (65.4)
65-74	106 (28.9)	54 (30.2)
≥65	129 (35.1)	62 (34.6)
≥75	23 (6.3)	8 (4.5)
Race, n (%)		
White	321 (87.5)	155 (86.6)
Black	5 (1.4)	2 (1.1)
Asian	11 (3.0)	6 (3.4)
American Indian/Alaska Native	1 (0.3)	0
Native Hawaiian/Pacific Islander	0	0
Other	0	0
Not reported	29 (7.9)	16 (8.9)
Missing, n	0	0
Weight (kg), n	365	178
Mean (StD)	69.71 (16.317)	69.50 (14.128)
Median	66.23	67.25
Min, Max	36.2, 131.4	45.6, 133.2
Missing, n	2	1
BMI (kg/m^2), n	362	177
Mean (StD)	26.20 (5.663)	26.48 (5.302)
Median	25.09	25.56
Min, Max	14.0,45.6	18.1,50.4
Missing, n	5	2
ECOG PS, n (%)		
0	246 (67.0)	125 (69.8)
1	121 (33.0)	54 (30.2)
2	0	0

出典：Integrated Summary of Safety　Table 1.1.2

BMI: body mass index; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status; ITT: intent-to-treat; Max: maximum; Min: minimum; StD: standard deviation.

表 2.7.4.1-11　ベースライン時の疾患特性〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：ITT population〕

Baseline Disease Characteristic	Niraparib (N=367)	Placebo (N=179)
Primary tumor site, n (%)		
Ovarian	309 (84.2)	149 (83.2)
Primary peritoneal	31 (8.4)	14 (7.8)
Fallopian Tube	27 (7.4)	16 (8.9)
Histologic subtype(a), n (%)		
Serous	344 (93.7)	172 (96.1)
Endometrioid	10 (2.7)	4 (2.2)
Mucinous	0	0
Other	29 (7.9)	12 (6.7)
Duration since diagnosis (yrs), n	356	169
Mean (StD)	3.669 (2.4106)	3.702 (2.4101)
Median	2.901	2.965
Min, Max	0.07,19.16	0.02,19.47

出典：Integrated Summary of Safety　Table 1.1.3、Table 1.1.4 及び Table 1.1.6

ITT: intent-to-treat; Max: maximum; Min: minimum; 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.

総括報告書初版のデータカットオフ日（2016 年 5 月 30 日）時点で、両投与群で既往歴に関して均衡がとれていた〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版　Table 14.1.11〕。主な既往歴は、神経系及び胃腸系の症状であり、各投与群の半数以上で報告された。いずれかの投与群で 20%以上の被験者で報告された既往歴（PT）は、末梢性ニューロパチー（本剤投与群 22.6%及びプラセボ投与群 28.2%、以降同順）、便秘（24.2%及び 20.4%）、不眠症（21.5%及び 17.1%）、疲労（28.5%及び 28.7%）及び高血圧（30.9%及び 27.6%）であった。

骨髄抑制の既往も両投与群間で均衡がとれており、本剤投与群で 81.2%、プラセボ投与群で 79.0%に報告された〔PR-30-5011-C (NOVA) 試験　総括報告書初版　Table 14.1.6〕。Grade 3 又は 4 の血小板減少症の既往は本剤投与群で 12.6%、プラセボ投与群で 10.0%、Grade 3 又は 4 の貧血の既往は 9.9%及び 7.7%、Grade 3 又は 4 の好中球減少症の既往は 31.2%及び 32.6%に報告された。

2.7.4.1.3.4 Niraparib-2001 試験

Niraparib-2001 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性、並びにベースライン時の疾患特性を表 2.7.4.1-12 に示した。

年齢の中央値は、62.0 歳（範囲：44～79 歳）で、卵巣癌が主に 50 歳以上の女性で報告されていることと一致していた。体重の平均値は 57.5 kg であり、PR-30-5011-C（NOVA）試験の体重の平均値（69.7 kg）と比べて低かった。

最後から 2 番目のプラチナレジメンから進行までの期間は、12 ヵ月超が 14 例（73.7%）、6～12 ヵ月が 5 例（26.3%）であった。登録された全 19 例で、最後のプラチナレジメンの間に CR（9 例、47.4%）又は PR（10 例、52.6%）が認められた。また、全 19 例で骨髄抑制の既往歴があり、ECOG performance status は 19 例中 17 例（89.5%）が 0、残りの 2 例（10.5%）が 1 であった。登録された被験者の主な原発巣は、卵巣（10 例、52.6%）、腹膜（5 例、26.3%）

及び卵管（4 例、21.1%）であった。ベースライン時の血小板数の平均値（StD）は、214.1×10^9/L（58.06×10^9/L）であった。

表 2.7.4.1-12　人口統計学的及び他の基準値の特性、並びにベースライン時の疾患特性
（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 (StD)	60.9 (9.64)
Median	62.0
Min, Max	44, 79
Gender (N[%])	
Female	19 (100.0)
Weight (kg) (N[%])	
Min<= - <58	11 (57.9)
58<= - <77	7 (36.8)
77<= - <=Max	1 (5.3)
Mean (StD)	57.47 (10.445)
Median	53.90
Min, Max	40.8, 79.1
BMI (kg/m^2)	
Mean (StD)	23.46 (4.471)
Median	22.73
Minimum, Maximum	17.4, 32.9
*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 (StD)	38.2 (13.77)
Median	42.0
Min, Max	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 (StD)	4.18 (3.875)
Median	3.35
Min, Max	1.2, 19.6

表 2.7.4.1-12　人口統計学的及び他の基準値の特性、並びにベースライン時の疾患特性
（Niraparib-2001 試験：安全性解析対象集団）（続き）

	Niraparib 300 mg (N=19)
Sites of Metastatic Disease (N[%])	
Ascites or pleural effusion	1 (5.3)
Peritoneum	4 (21.1)
Lymph Nodes	1 (5.3)
Other	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 (StD)	1.0 (0.00)
Median	1.0
Min, Max	1, 1
Prior Radiation Therapy (N[%])	
Yes	1 (5.3)
No	18 (94.7)
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)
Mean (StD)	2.3 (1.38)
Median	2.0
Min, Max	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 (StD)	214.1 (58.06)
Median	212.0
Min, Max	129, 343

表 2.7.4.1-12　人口統計学的及び他の基準値の特性、並びにベースライン時の疾患特性
（Niraparib-2001 試験：安全性解析対象集団）（続き）

	Niraparib 300 mg (N=19)
Ovarian Cancer Pathology Histological Histologic Subtype (N[%])	
Serous	19 (100.0)

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; StD: standard deviation.

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

2.7.4.1.3.5 PR-30-5020-C（QUADRA）試験

PR-30-5020-C（QUADRA）試験の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1-13 に、ベースライン時の疾患特性を表 2.7.4.1-14 に示した。

安全性解析対象集団では、年齢の中央値は 65.0 歳（範囲：29～91 歳）であり、75 歳以上の被験者は 13.4%であった。多くの被験者が白人（85.1%）であった。登録時の ECOG performance status は 0（57.7%）又は 1（42.3%）であった。

Biomarker-defined population では、年齢の中央値は 63.0 歳（範囲：39～91 歳）であり、75 歳以上の被験者は 10.2%であった。多くの被験者が白人（81.6%）であった。登録時の ECOG performance status は 0（59.2%）又は 1（40.8%）であった。

安全性解析対象集団では、多くの被験者で原発巣は卵巣（79.3%）であり、組織学的に漿液性の腫瘍を有する（96.1%）ことが報告されていた。初回診断から治験薬投与開始までの期間の中央値は約 4 年であり、90%以上の被験者で診断時の FIGO の進行期分類でステージ III 又は IV であった〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.1.4.1〕。腫瘍は HRD 陽性が 222 例（47.9%）、HRD 陰性が 195 例（42.1%）、不明が 46 例（9.9%）であった。*BRCA* 変異陽性の腫瘍は 87 例（18.8%）で検出された。そのうち g*BRCA* 変異陽性は 58 例(12.5%)、s*BRCA* 変異陽性は 29 例(6.3%)であった。*BRCA* 野生型の腫瘍は 319 例(68.9%)で検出された。*BRCA* 変異不明は 57 例（12.3%）であった。

Biomarker-defined population では、多くの被験者で原発巣は卵巣（90.8%）であった。初回診断から治験薬投与開始までの期間の中央値は約 4.9 年であった。解析対象集団の定義に基づき、全ての被験者の腫瘍は HRD 陽性であった。*BRCA* 変異陽性の腫瘍は 63 例（64.3%）で検出された。そのうち g*BRCA* 変異陽性は 36 例（36.7%）、s*BRCA* 変異陽性は 27 例（27.6%）であった。*BRCA* 変異陽性ではなくかつ HRD 陽性である腫瘍は 35 例(35.7%)で検出された。

安全性解析対象集団では 458 例が 3 ライン以上の化学療法歴があり、そのうち 188 例(40.6%)は 3 ライン、144 例（31.1%）は 4 ライン、126 例（27.2%）は 5 ライン以上の化学療法歴があった。化学療法歴の中央値は 4.0 ライン（範囲：2～16 ライン）であった。

直近の化学療法から治験薬投与開始までの期間の中央値は 2.0 ヵ月であり、2 ライン以下の患者では 5.1 ヵ月、3 又は 4 ラインの被験者では 2.2 ヵ月、5 ライン以上の被験者では 1.5 ヵ月であった〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.1.7〕。

全ての被験者が 1 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、多く（80%以上）の被験者は 2 又は 3 ラインのプラチナ製剤を含む化学療法を受けていた。全被験者のうち、前治療の一部としてタキサン系抗がん剤を投与された被験者は 99.6%、ドキソルビシン

塩酸塩リポソーム製剤を投与された被験者は70.2%、ベバシズマブを投与された被験者は62.2%、ゲムシタビンを投与された被験者は58.5%であった。

Biomarker-defined populationでは、全98例が3ライン以上の化学療法歴があり、そのうち49例（50.0%）は3ライン、30例（30.6%）は4ライン、19例（19.4%）は5ライン以上の化学療法歴があった。化学療法歴の中央値は3.5ライン（範囲：3～9ライン）であった。

直近の化学療法から治験薬投与開始までの期間の中央値は3.6ヵ月であった。多く（85%を超える）の被験者が2又は3ラインのプラチナ製剤を含む化学療法を受けていた。全被験者が、前治療の一部としてタキサン系抗がん剤を投与されており、ドキソルビシン塩酸塩リポソーム製剤を投与された被験者は69.4%、ゲムシタビンを投与された被験者は59.2%、ベバシズマブを投与された被験者は58.2%であった〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 19〕。

プラチナ製剤への反応性に関して、直近のプラチナ製剤の投与後、PDが記録されるまでの期間が180日以上であればプラチナ製剤感受性、28日超から180日未満であればプラチナ製剤抵抗性（resistant）、28日以内であればプラチナ製剤不応性（refractory）と定義した。

安全性解析対象集団では、25.9%の被験者がプラチナ製剤感受性、32.6%の被験者がプラチナ製剤抵抗性、34.8%の被験者がプラチナ製剤不応性であった。

プラチナ製剤感受性の疾患を有した被験者は、5ライン以上の化学療法歴がある被験者では14.3%であり、3又は4ラインの化学療法歴がある被験者（29.5%）よりも少なかった。一方で、プラチナ製剤不応性の疾患を有した被験者は、5ライン以上の化学療法歴がある被験者では46.0%であり、3又は4ラインの化学療法歴がある被験者（31.0%）よりも多かった〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.1.7〕。プラチナ製剤感受性、抵抗性及び不応性の被験者の割合は、HRD陽性の腫瘍を有する被験者の集団（それぞれ14.0%、14.3%及び15.3%）及び*BRCA*変異陽性の腫瘍を有する被験者の集団（それぞれ5.8%、6.0%及び4.8%）では同程度であった。HRD陰性及び*BRCA*野生型の被験者では、プラチナ製剤感受性の被験者の割合（それぞれ9.5%及び15.6%）と比較して、プラチナ製剤抵抗性（それぞれ13.6%及び23.3%）、プラチナ製剤不応性（それぞれ16.8%及び25.5%）の被験者の割合が多かった。

ITT populationの461例中、プラチナ製剤を含む最終の前治療が、直近のレジメンであった被験者は120例、最後から2番目のレジメンであった被験者は172例、最後から2番目より前のレジメンであった被験者は169例であった〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.1.35〕。

Biomarker-defined populationでは、被験者は、HRD陽性かつプラチナ製剤感受性の腫瘍又はプラチナ製剤感受性の有無にかかわらず*BRCA*変異陽性の腫瘍を有した。*BRCA*変異陽性の63例中18例はプラチナ製剤感受性、21例はプラチナ製剤抵抗性、16例はプラチナ製剤不応性、8例はプラチナ製剤感受性が不明であった。Biomarker-defined populationの98例中、プラチナ製剤を含む化学療法が直近のレジメンであった被験者は33例、最後から2番目のレジメンであった被験者は40例、最後から2番目より前のレジメンであった被験者は25例であった〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 20及びTable 14.1.36〕。

表 2.7.4.1-13　人口統計学的及び他の基準値の特性

〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験：安全性解析対象集団及び biomarker-defined population〕

Demographic/Baseline Characteristic	Safety Population (N=463)(a)	Biomarker-Defined Population (N=98)(b)
Age (years)		
Mean (StD)	64.3 (9.28)	63.0 (9.51)
Median	65.0	63.0
Min, Max	29, 91	39, 91
Age (years), n (%)		
18 to <65	231 (49.9)	52 (53.1)
65 to <75	170 (36.7)	36 (36.7)
≥65	232 (50.1)	46 (46.9)
≥75	62 (13.4)	10 (10.2)
Race, n (%)		
White	394 (85.1)	80 (81.6)
Black	20 (4.3)	5 (5.1)
Asian	16 (3.5)	5 (5.1)
American Indian or Alaska Native	1 (0.2)	0
Other	14 (3.0)	4 (4.1)
Unknown	18 (3.9)	4 (4.1)
Weight (kg)		
n	463	98
Mean (StD)	72.2 (18.13)	73.5 (16.33)
Median	70.1	72.9
Min, Max	36, 147	36, 124
ECOG PS at baseline, n (%)		
0	267 (57.7)	58 (59.2)
1	196 (42.3)	40 (40.8)
2+	0	0

出典：PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.1.3.1、Table 14.1.5.1、Table 14.1.27 及び Table 14.1.29

*BRCA*mut: breast cancer gene mutation positive; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status; HRD: homologous recombination deficiency; HRDpos: Myriad myChoice® HRD positive; LOT: line(s) of therapy; Max: maximum; Min: minimum; PARPi: poly (adenosine diphosphate [ADP]-ribose) polymerase inhibitor; StD: standard deviation.

(a) The safety population included patients with all lines of prior chemotherapy (including the 5 patients with ≤2 prior lines) and patients without measurable disease at baseline.

(b) The biomarker-defined population included patients who received 3 or more prior LOT, had either HRDpos platinum sensitive tumors or *BRCA*mut tumors regardless of platinum sensitivity, and were PARPi-naïve.

表 2.7.4.1-14　ベースライン時の疾患特性

〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験：安全性解析対象集団及び biomarker-defined population〕

Baseline Disease Characteristic	Safety Population (N=463)(a)	Biomarker-Defined Population (N=98)(b)
Time from first diagnosis to first dose (years)		
n	437	93
Mean (StD)	4.6 (2.65)	5.6 (2.80)
Median	4.0	4.9
Min, Max	1, 15	1, 14
Primary tumor site, n (%)		
Ovarian	367 (79.3)	89 (90.8)
Primary peritoneal	47 (10.2)	7 (7.1)
Fallopian Tube	49 (10.6)	2 (2.0)
Histologic subtype, n (%)		
Serous	445 (96.1)	94 (95.9)
Endometrioid	0	0
Mucinous	0	0
Other	7 (1.5)	0
HRD status, n (%)		
HRDpos(c)	222 (47.9)	98 (100.0)
*BRCA*mut	87 (18.8)	63 (64.3)
*BRCA*wt/*BRCA*unk and HRDpos(c)	135 (29.2)	35 (35.7)
HRDneg	195 (42.1)	0
HRDunk	46 (9.9)	0
BRCA status, n (%)		
*BRCA*mut	87 (18.8)	63 (64.3)
g*BRCA*mut	58 (12.5)	36 (36.7)
s*BRCA*mut	29 (6.3)	27 (27.6)
*BRCA*wt	319 (68.9)	28 (28.6)
*BRCA*unk	57 (12.3)	7 (7.1)(d)
g*BRCA*mut variant, n (%)	58 (12.5)	36 (36.7)
*BRCA*1	35 (7.6)	20 (20.4)
*BRCA*2	18 (3.9)	12 (12.2)
*BRCA*1/2 large rearrangement	11 (2.4)	8 (8.2)
t*BRCA*mut variant, n (%)	78 (16.8)	56 (57.1)
t*BRCA*1	53 (11.4)	38 (38.8)
t*BRCA*2	25 (5.4)	18 (18.4)

出典：PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.1.4.1、Table 14.1.8.1、Table 14.1.9.1、Table 14.1.28、Table 14.1.31 及び Table 14.1.32

BRCA: breast cancer gene; *BRCA*mut: *BRCA* mutation positive; *BRCA*unk: *BRCA* mutation status unknown; *BRCA*wt: *BRCA* wild-type; g*BRCA*mut: germline *BRCA* mutation positive; HRD: homologous recombination deficiency; HRDneg: Myriad myChoice® HRD negative; HRDpos: Myriad myChoice® HRD positive; HRDunk: Myriad myChoice® HRD status unknown; LOT: line(s) of therapy; Max: maximum; Min: minimum; PARPi: poly (adenosine diphosphate [ADP]-ribose) polymerase inhibitor; s*BRCA*mut: somatic *BRCA* mutation positive; StD: standard deviation; t*BRCA*: tumor *BRCA*; t*BRCA*mut: tumor *BRCA* mutation positive; t*BRCA*unk: tumor *BRCA* mutation status unknown.

(a) The safety population included patients with all lines of prior chemotherapy (including the 5 patients with ≤2 prior lines) and patients without measurable disease at baseline.

(b) The biomarker-defined population included patients who received 3 or more prior LOT, had either HRDpos platinum sensitive tumors or *BRCA*mut tumors regardless of platinum sensitivity, and were PARPi-naïve.

(c) HRDpos was defined as any tumor that scored ≥42 or had a deleterious or suspected deleterious *BRCA*mut.

(d) The 7 patients in the biomarker-defined population classified as *BRCA*unk were documented to be germline *BRCA*wt but t*BRCA*unk (Listing 16.2.4.14).

2.7.4.1.3.6 Niraparib-2002 試験

Niraparib-2002 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性、並びにベースライン時の疾患特性を表 2.7.4.1-15 に示した。

年齢の中央値は、62.0 歳（範囲：47～85 歳）で、卵巣癌が主に 50 歳以上の女性で報告されていることと一致していた。体重の平均値は 53.70 kg であり、PR-30-5020-C（QUADRA）試験の体重の平均値（72.2 kg）と比べて低かった。

ECOG performance status は、75.0%が 0、25.0%が 1 であった。化学療法歴は、12 例（60.0%）が 3 ライン、8 例（40.0%）が 4 ラインであった。最後の化学療法から本剤の初回投与までの平均期間は、2.1 ヵ月であった。

最後から 2 番目のプラチナレジメンから進行までの期間は、6～12 ヵ月が 12 例（60.0%）、12 ヵ月超が 8 例（40.0%）であった。最後のプラチナレジメンの間に CR が 9 例（45.0%）、PR が 8 例（40.0%）に認められた。登録された被験者の主な原発巣は、卵巣が 13 例（65.0%）、腹膜が 5 例（25.0%）及び卵管が 2 例（10.0%）であった。

表 2.7.4.1-15　人口統計学的及び他の基準値の特性、並びにベースライン時の疾患特性
（Niraparib-2002 試験：安全性解析対象集団）

	Niraparib 300 mg (N=20)
Age (years) (N[%])	
18<= - <65	11 (55.0)
65<= - <75	6 (30.0)
75<= - <=Max	3 (15.0)
Mean (StD)	62.4 (10.69)
Median	62.0
Min, Max	47, 85
Gender (N[%])	
Female	20 (100.0)
Time from First Diagnosis to First Dose (years)	
Mean (StD)	5.91 (3.350)
Median	4.71
Min, Max	2.5, 16.2
Primary Tumor Site (N[%])	
Ovarian	13 (65.0)
Primary Peritoneal	5 (25.0)
Fallopian Tube	2 (10.0)
Cancer Stage (FIGO) at Time of Initial Diagnosis (N[%])	
I	0 (0.0)
IA	1 (5.0)
IB	0 (0.0)
IC	1 (5.0)
II	0 (0.0)
IIA	0 (0.0)
IIB	1 (5.0)
IIC	1 (5.0)
III	0 (0.0)
IIIA	1 (5.0)
IIIB	0 (0.0)
IIIC	12 (60.0)
IV	3 (15.0)
Unknown	0 (0.0)
Other	0 (0.0)

表 2.7.4.1-15　人口統計学的及び他の基準値の特性、並びにベースライン時の疾患特性
（Niraparib-2002 試験：安全性解析対象集団）（続き）

	Niraparib 300 mg (N=20)
Weight (kg) (N[%])	
Min<= - <58	14 (70.0)
58<= - <77	5 (25.0)
77<= - <=Max	1 (5.0)
Mean (StD)	53.70 (9.701)
Median	54.50
Min, Max	36.4, 80.2
BMI (kg/m^2)	
Mean (StD)	22.23 (3.936)
Median	22.61
Min, Max	17.3, 34.3
ECOG Performance Status (N[%])	
0	15 (75.0)
1	5 (25.0)
2<= - <=Max	0 (0.0)
Number of Prior Lines of Chemotherapy (N[%])	
3	12 (60.0)
4	8 (40.0)
5<= - <=Max	0 (0.0)
Prior Taxane (N[%])	
Yes	20 (100.0)
No	0 (0.0)
Prior Bevacizumab (N[%])	
Yes	10 (50.0)
No	10 (50.0)
Prior Doxorubicin (N[%])	
Yes	9 (45.0)
No	11 (55.0)
Prior Liposomal Doxorubicin (N[%])	
Yes	0 (0.0)
No	20 (100.0)
Prior Gemcitabine (N[%])	
Yes	11 (55.0)
No	9 (45.0)
Duration between the End Date of the Last Chemotherapy Regimen and the First Dose of Study Treatment (months)	
Mean (StD)	5.0 (6.63)
Median	2.1
Min, Max	1, 27
Duration between the End Date of the Last Platinum-based Therapy and the First Dose of Study Treatment (months)	
Mean (StD)	17.9 (8.82)
Median	16.3
Min, Max	1, 36
Prior Surgery/Procedure for Study Indication (N[%])	
Yes	20 (100.0)
No	0 (0.0)
Number of Prior Surgery/Procedure for Study Indication (N[%])	
0	0 (0.0)
1	7 (35.0)
2	5 (25.0)
3<= - <=Max	8 (40.0)

表 2.7.4.1-15　人口統計学的及び他の基準値の特性、並びにベースライン時の疾患特性
（Niraparib-2002 試験：安全性解析対象集団）（続き）

	Niraparib 300 mg (N=20)
Number of Prior Surgery/Procedure for Study Indication	
Mean (StD)	2.3 (1.34)
Median	2.0
Min, Max	1, 6
Prior Radiation Therapy Related to the Study Indication (N[%])	
Yes	2 (10.0)
No	18 (90.0)
Response to Last Platinum-based Therapy (N[%])	
CR	9 (45.0)
PR	8 (40.0)
SD	2 (10.0)
PD	0 (0.0)
NE	0 (0.0)
Unknown	1 (5.0)
Time to Progression after the Last Platinum Therapy (N[%])	
6-12 Month	12 (60.0)
More Than 12 Month	8 (40.0)
Other	0 (0.0)
Unknown	0 (0.0)
Ovarian Cancer Pathology, Histological, Histologic Subtype (N[%])	
Serous	20 (100.0)
Endometrioid	0 (0.0)
Mucinous	0 (0.0)
Other	0 (0.0)
Tumor Grade (N[%])	
Low Grade	0 (0.0)
Grade 1	0 (0.0)
Grade 2	1 (5.0)
Grade 3	6 (30.0)
High Grade	13 (65.0)
Not Assessable	0 (0.0)
Germline *BRCA*1 Mutant (N[%])	
Yes	0 (0.0)
No	3 (15.0)
Unknown	17 (85.0)
Germline *BRCA*2 Mutant (N[%])	
Yes	0 (0.0)
No	3 (15.0)
Unknown	17 (85.0)
HRD CDx Test Result (N[%])	
Negative	0 (0.0)
Positive	20 (100.0)
Unknown	0 (0.0)
Genomic Instability Status (N[%])	
Negative	0 (0.0)
Positive	17 (85.0)
Unknown	3 (15.0)
Tumor *BRCA*1/*BRCA*2 Mutation Status (N[%])	
Negative	6 (30.0)
Positive	13 (65.0)
Unknown	1 (5.0)

出典：Niraparib-2002 試験　総括報告書　Table 15.1.2.1

BMI: body mass index; *BRCA*: breast cancer (gene); CR: complete response; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; HRD: homologous recombination deficiency/deficient; Max: maximum; Min: minimum; NE: not estimated; PD: progressive disease (disease progression); PR: partial response; SD: stable disease; StD: standard deviation.

2.7.4.1.3.7 PR-30-5017-C（PRIMA）試験

PR-30-5017-C（PRIMA）試験の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1-16 に、ベースライン時の疾患特性を表 2.7.4.1-17 に示した。被験者の人口統計学的特性、ベースライン時の疾患特性は ITT population を用いて要約した。

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。全体の年齢の中央値は 62.0 歳（範囲：32～88 歳）であり〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.1.3A〕、本剤投与群の 11.1%及びプラセボ投与群の 8.9%は 75 歳以上であった。大部分の被験者は白人であり、ヒスパニック又はラテン系ではなく、妊娠の可能性がある女性被験者ではなかった。ベースライン時の ECOG performance status は、本剤投与群の 69.2%及びプラセボ投与群の 70.7%が 0、本剤投与群の 30.8%及びプラセボ投与群の 29.3%が 1 であった。

ベースライン時の疾患特性は、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。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%、以降同順）、大部分の被験者（95.5%及び 93.5%）で組織学的に漿液性の腫瘍を有していた。初回診断時からの治験薬投与開始までの期間の中央値は、両投与群ともに約 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、初回診断時点で FIGO の進行期分類でステージ III（65.3%及び 64.2%）又は IV（34.7%及び 35.8%）であった。全体として、本剤投与群及びプラセボ投与群の約 67%が前治療として NACT を受けており、約 67%が最初のプラチナ製剤を含む化学療法の最良総合効果が CR であった〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.1.8〕。HRD 陽性腫瘍を有する被験者は本剤投与群及びプラセボ投与群の約 51%であった。本剤投与群の 31.2%及びプラセボ投与群の 28.9%は *BRCA* 変異陽性であった。

表 2.7.4.1-16　人口統計学的及び他の基準値の特性

〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験：ITT population〕

	Placebo	Niraparib		
	All	All	Fixed	Individualized
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Demographic Characteristic	N=246	N=487	N=317	N=170
Age at Time of Screening (years), n				
Mean (StD)	61.3 (10.39)	61.1 (10.79)	60.6 (11.28)	62.0 (9.77)
Median	62.0	62.0	61.0	63.0
Min, Max	33, 88	32, 85	32, 83	39, 85
Age Category (years), n				
18 to <65	147 (59.8)	297 (61.0)	196 (61.8)	101 (59.4)
65 to <75	77 (31.3)	136 (27.9)	84 (26.5)	52 (30.6)
≥65	99 (40.2)	190 (39.0)	121 (38.2)	69 (40.6)
≥75	22 (8.9)	54 (11.1)	37 (11.7)	17 (10.0)
Race, n				
White	219 (89.0)	436 (89.5)	285 (89.9)	151 (88.8)
Black	2 (0.8)	10 (2.1)	8 (2.5)	2 (1.2)
Asian	11 (4.5)	14 (2.9)	8 (2.5)	6 (3.5)
American Indian or Alaska Native	0	1 (0.2)	1 (0.3)	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	1 (0.2)	1 (0.3)	0
Unknown	1 (0.4)	6 (1.2)	3 (0.9)	3 (1.8)
Not reported	13 (5.3)	19 (3.9)	11 (3.5)	8 (4.7)
Ethnicity, n				
Hispanic or Latino	10 (4.1)	28 (5.7)	16 (5.0)	12 (7.1)
Not Hispanic or Latino	223 (90.7)	432 (88.7)	287 (90.5)	145 (85.3)
Unknown	9 (3.7)	17 (3.5)	14 (4.4)	3 (1.8)
Not Reported	4 (1.6)	10 (2.1)	0	10 (5.9)
Weight at baseline (kg), n				
Mean (StD)	68.93 (16.363)	68.92 (14.740)	69.10 (14.407)	68.58 (15.380)
Median	65.55	66.00	66.00	66.00
Min, Max	37.8, 146.5	38.0, 137.0	38.0, 133.5	39.5, 137.0
BMI at Baseline (kg), n				
Mean (StD)	26.43 (6.019)	26.25 (5.133)	26.25 (5.027)	26.26 (5.339)
Median	25.78	25.34	25.34	25.33
Min, Max	16.8, 55.4	16.7, 46.0	16.7, 46.0	17.9, 45.8
Baseline ECOG PS, n				
0	174 (70.7)	337 (69.2)	223 (70.3)	114 (67.1)
1	72 (29.3)	150 (30.8)	94 (29.7)	56 (32.9)

出典：PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.1.3A、Table 14.1.3B、Table 14.1.5A 及び Table 14.1.5B

BMI: body mass index; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ITT: intent-to-treat; Max: maximum; Min: minimum; StD: standard deviation.

表 2.7.4.1-17　ベースライン時の疾患特性
〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験：ITT population〕

	Placebo	Niraparib		
	All	All	Fixed	Individualized
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Baseline Disease Characteristic	N=246	N=487	N=317	N=170
Time from first diagnosis to first dose (months), n	244	484	315	169
Mean (StD)	7.913 (1.8100)	7.854 (1.6521)	7.927 (1.5855)	7.718 (1.7664)
Median	7.740	7.680	7.800	7.320
Min, Max	3.12, 15.00	2.88, 14.04	2.88, 14.04	3.24, 14.04
HRD status				
HRDpos	126 (51.2)	247 (50.7)	160 (50.5)	87 (51.2)
t*BRCA*mut	71 (28.9)	152 (31.2)	99 (31.2)	53 (31.2)
t*BRCA*wt (non-t*BRCA*mut)	55 (22.4)	95 (19.5)	61 (19.2)	34 (20.0)
HRDneg	80 (32.5)	169 (34.7)	108 (34.1)	61 (35.9)
HRDnd	40 (16.3)	71 (14.6)	49 (15.5)	22 (12.9)
Primary tumor site				
Ovarian	201 (81.7)	388 (79.7)	249 (78.5)	139 (81.8)
Primary peritoneal	13 (5.3)	34 (7.0)	20 (6.3)	14 (8.2)
Fallopian tube	32 (13.0)	65 (13.3)	48 (15.1)	17 (10.0)
FIGO cancer stage at initial diagnosis				
III, not otherwise specified	4 (1.6)	10 (2.1)	5 (1.6)	5 (2.9)
IIIA	4 (1.6)	7 (1.4)	3 (0.9)	4 (2.4)
IIIB	12 (4.9)	16 (3.3)	10 (3.2)	6 (3.5)
IIIC	138 (56.1)	285 (58.5)	186 (58.7)	99 (58.2)
IV	88 (35.8)	169 (34.7)	113 (35.6)	56 (32.9)
Histological subtype				
Serous	230 (93.5)	465 (95.5)	305 (96.2)	160 (94.1)
Endometrioid	9 (3.7)	11 (2.3)	7 (2.2)	4 (2.4)
Other	6 (2.4)	11 (2.3)	5 (1.6)	6 (3.5)

出典：PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.1.4A、Table 14.1.4B、Table 14.1.13A、Table 14.1.13B、Table 14.1.14.1A 及び Table 14.1.14.1B

BRCA: breast cancer (gene); FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; HRD: homologous recombination deficiency/deficient: ITT: intent-to-treat; Max: maximum; Min: minimum; StD: standard deviation.

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 PN001 試験

安全性解析対象集団における有害事象の概要を表 2.7.4.2-1 に示した。

PN001 試験の安全性は、安全性解析対象集団及び本剤 300 mg が投与された集団について評価した。

安全性解析対象集団では、全ての被験者に 1 件以上の有害事象が認められ、94 例（90.4%）では本剤との因果関係が否定されなかった。

Grade 3 以上の有害事象は 58 例（55.8%）に認められた。重篤な有害事象は 36 例（34.6%）に認められ、そのうち因果関係が否定できない重篤な有害事象は 10 例（9.6%）に認められた。死亡に至った有害事象は 6 例（5.8%）で認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は 10 例（9.6%）に認められた。

本剤 300 mg が投与された集団でも同様の結果であった。全ての被験者に 1 件以上の有害事象が認められ、51 例（94.4%）では本剤との因果関係が否定されなかった。

Grade 3 以上の有害事象は 32 例（59.3%）に認められた。重篤な有害事象は 18 例（33.3%）に認められ、そのうち因果関係が否定できない重篤な有害事象は 4 例（7.4%）に認められた。死亡に至った有害事象は 2 例（3.7%）で認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は 4 例（7.4%）に認められた。

表 2.7.4.2-1　有害事象の概要（PN001 試験：安全性解析対象集団）

	300 mg (N=54)	Total (N=104)
Any TEAE	54 (100%)	104 (100%)
Treatment-related TEAE	51 (94.4%)	94 (90.4%)
TEAE with CTCAE Grade ≥3	32 (59.3%)	58 (55.8%)
Serious TEAE	18 (33.3%)	36 (34.6%)
Treatment-related SAE	4 (7.4%)	10 (9.6%)
TEAE with Outcome of Death	2 (3.7%)	6 (5.8%)
Treatment-related AE with Outcome of Death	0	0
TEAE Leading to Study Discontinuation(a)	4 (7.4%)	10 (9.6%)

出典：PN-001　総括報告書　Table 14.3.1、Table 14.3.2.9 及び Table 14.3.2.18

AE: adverse event; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; TEAE: treatment-emergent adverse event; SAE: serious adverse event.

(a) Patient [redacted] in the 400 mg dose group is reported as having discontinued due to an AE: malignant neoplasm progression. This patient should have been reported as having discontinued due to progressive disease. Therefore, a total of 9 patients discontinued due to AEs. This table has not been corrected from the source data.

(1) 比較的よく見られる有害事象

安全性解析対象集団の 5%以上の被験者に認められた有害事象を表 2.7.4.2-2 に示した。

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

本剤 300 mg 投与を受けた集団でも同様であった。全ての被験者（54 例）に、1 件以上の有害事象が認められた。30%以上の被験者に認められた有害事象は、悪心（35 例、64.8%）、疲労（32 例、59.3%）、貧血（34 例、63.0%）、便秘（26 例、48.1%）、嘔吐（21 例、38.9%）、血小板減少症（21 例、38.9%）及び食欲減退（19 例、35.2%）であった。

表 2.7.4.2-2　有害事象（全被験者で 5%以上）
（PN001 試験：安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		300 mg (N=54)		Total (N=104)	
		Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
Patients with ≥1 event		54 (100%)	32 (59.3%)	104 (100%)	58 (55.8%)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	46 (85.2%)	8 (14.8%)	89 (85.6%)	12 (11.5%)
悪心	Nausea	35 (64.8%)	1 (1.9%)	59 (56.7%)	2 (1.9%)
嘔吐	Vomiting	21 (38.9%)	3 (5.6%)	41 (39.4%)	4 (3.8%)
便秘	Constipation	26 (48.1%)	0	40 (38.5%)	1 (1.0%)
下痢	Diarrhoea	10 (18.5%)	0	22 (21.2%)	0
腹痛	Abdominal pain	7 (13.0%)	0	15 (14.4%)	1 (1.0%)
腹部膨満	Abdominal distension	3 (5.6%)	1 (1.9%)	11 (10.6%)	1 (1.0%)
下腹部痛	Abdominal pain lower	7 (13.0%)	2 (3.7%)	11 (10.6%)	2 (1.9%)
消化不良	Dyspepsia	3 (5.6%)	1 (1.9%)	9 (8.7%)	1 (1.0%)
口内乾燥	Dry mouth	2 (3.7%)	0	7 (6.7%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	39 (72.2%)	6 (11.1%)	76 (73.1%)	8 (7.7%)
疲労	Fatigue	32 (59.3%)	4 (7.4%)	58 (55.8%)	6 (5.8%)
末梢性浮腫	Oedema Peripheral	6 (11.1%)	0	11 (10.6%)	0
発熱	Pyrexia	6 (11.1%)	0	11 (10.6%)	0
悪寒	Chills	1 (1.9%)	0	7 (6.7%)	0
胸痛	Chest pain	3 (5.6%)	1 (1.9%)	6 (5.8%)	1 (1.0%)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	40 (74.1%)	9 (16.7%)	70 (67.3%)	15 (14.4%)
食欲減退	Decreased appetite	19 (35.2%)	1 (1.9%)	35 (33.7%)	2 (1.9%)
低ナトリウム血症	Hyponatraemia	15 (27.8%)	4 (7.4%)	25 (24.0%)	5 (4.8%)
低カリウム血症	Hypokalaemia	11 (20.4%)	1 (1.9%)	17 (16.3%)	4 (3.8%)
高血糖	Hyperglycaemia	5 (9.3%)	1 (1.9%)	16 (15.4%)	1 (1.0%)
低アルブミン血症	Hypoalbuminaemia	6 (11.1%)	1 (1.9%)	10 (9.6%)	1 (1.0%)
脱水	Dehydration	3 (5.6%)	1 (1.9%)	9 (8.7%)	4 (3.8%)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	37 (68.5%)	15 (27.8%)	63 (60.6%)	25 (24.0%)
貧血	Anaemia	34 (63.0%)	8 (14.8%)	52 (50.0%)	13 (12.5%)
血小板減少症	Thrombocytopenia	21 (38.9%)	7 (13.0%)	36 (34.6%)	15 (14.4%)
好中球減少症	Neutropenia	16 (29.6%)	4 (7.4%)	25 (24.0%)	5 (4.8%)
白血球減少症	Leukopenia	11 (20.4%)	2 (3.7%)	16 (15.4%)	3 (2.9%)
神経系障害	Nervous system disorders	32 (59.3%)	4 (7.4%)	59 (56.7%)	4 (3.8%)
頭痛	Headache	15 (27.8%)	0	26 (25.0%)	0
浮動性めまい	Dizziness	5 (9.3%)	0	11 (10.6%)	0
錯感覚	Paraesthesia	5 (9.3%)	0	8 (7.7%)	0
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	29 (53.7%)	3 (5.6%)	50 (48.1%)	3 (2.9%)
背部痛	Back pain	14 (25.9%)	1 (1.9%)	25 (24.0%)	1 (1.0%)
四肢痛	Pain in extremity	7 (13.0%)	1 (1.9%)	13 (12.5%)	1 (1.0%)
筋骨格痛	Musculoskeletal pain	5 (9.3%)	0	10 (9.6%)	0
筋骨格系胸痛	Musculoskeletal chest pain	5 (9.3%)	0	8 (7.7%)	0
骨痛	Bone pain	4 (7.4%)	0	7 (6.7%)	0
頚部痛	Neck pain	5 (9.3%)	1 (1.9%)	7 (6.7%)	1 (1.0%)
関節痛	Arthralgia	2 (3.7%)	0	6 (5.8%)	0

表 2.7.4.2-2　有害事象（全被験者で 5%以上）
（PN001 試験：安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term		300 mg (N=54)		Total (N=104)	
		Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	19 (35.2%)	4 (7.4%)	48 (46.2%)	8 (7.7%)
咳嗽	Cough	7 (13.0%)	0	23 (22.1%)	1 (1.0%)
呼吸困難	Dyspnoea	5 (9.3%)	1 (1.9%)	22 (21.2%)	5 (4.8%)
口腔咽頭痛	Oropharyngeal pain	3 (5.6%)	1 (1.9%)	6 (5.8%)	1 (1.0%)
臨床検査	Investigations	23 (42.6%)	4 (7.4%)	41 (39.4%)	5 (4.8%)
血中アルカリホスファターゼ増加	Blood alkaline phosphatase increased	6 (11.1%)	2 (3.7%)	12 (11.5%)	2 (1.9%)
心電図 QT 延長	Electrocardiogram QT prolonged	7 (13.0%)	1 (1.9%)	12 (11.5%)	1 (1.0%)
体重減少	Weight decreased	5 (9.3%)	0	8 (7.7%)	0
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	5 (9.3%)	0	7 (6.7%)	1 (1.0%)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	23 (42.6%)	4 (7.4%)	40 (38.5%)	6 (5.8%)
尿路感染	Urinary tract infection	7 (13.0%)	1 (1.9%)	12 (11.5%)	2 (1.9%)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	12 (22.2%)	0	32 (30.8%)	1 (1.0%)
発疹	Rash	3 (5.6%)	0	8 (7.7%)	0
脱毛症	Alopecia	1 (1.9%)	0	7 (6.7%)	0
多汗症	Hyperhidrosis	5 (9.3%)	0	7 (6.7%)	0
血管障害	Vascular disorders	17 (31.5%)	2 (3.7%)	26 (25.0%)	3 (2.9%)
高血圧	Hypertension	10 (18.5%)	1 (1.9%)	12 (11.5%)	2 (1.9%)
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	17 (31.5%)	3 (5.6%)	24 (23.1%)	5 (4.8%)
血尿	Haematuria	5 (9.3%)	0	7 (6.7%)	0
精神障害	Psychiatric disorders	12 (22.2%)	0	22 (21.2%)	1 (1.0%)
不眠症	Insomnia	10 (18.5%)	0	18 (17.3%)	0
心臓障害	Cardiac disorders	8 (14.8%)	0	16 (15.4%)	1 (1.0%)
動悸	Palpitations	4 (7.4%)	0	8 (7.7%)	0
眼障害	Eye disorders	5 (9.3%)	0	11 (10.6%)	0
霧視	Vision blurred	2 (3.7%)	0	7 (6.7%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	Neoplasms benign, malignant and unspecified (Incl cysts and polyps)	1 (1.9%)	0	6 (5.8%)	4 (3.8%)
悪性新生物	Neoplasm malignant	1 (1.9%)	0	6 (5.8%)	4 (3.8%)

出典：PN001 試験　総括報告書　Table 14.3.2.1 及び Table 14.3.2.3

治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.4.2-3 に示した。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、94 例（90.4%）に認められた。20%以上の被験者に認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、貧血（48 例、46.2%）、悪心及び疲労（各 45 例、43.3%）、血小板減少症（35 例、33.7%）、食欲減退（28 例、26.9%）、好中球減少症（25 例、24.0%）、便秘（23 例、22.1%）及び嘔吐（22 例、21.2%）であった。

本剤 300 mg 投与を受けた集団でも同様であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、51 例（94.4%）に認められた。20%以上の被験者に認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、貧血及び悪心（各 30 例、55.6%）、疲労（29 例、53.7%）、血小板減少症（20 例、37.0%）、便秘（19 例、35.2%）、好中球減少症（16 例、29.6%）、食欲減退及び嘔吐（各 15 例、27.8%）であった。

表 2.7.4.2-3 治験薬との因果関係が否定できない有害事象
（全被験者で 2 例以上）（PN001 試験：安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		300 mg (N=54)		Total (N=104)	
		Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
Patients with ≥1 treatment-related treatment-emergent adverse event		51 (94.4%)	16 (29.6%)	94 (90.4%)	29 (27.9%)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	37 (68.5%)	1 (1.9%)	61 (58.7%)	1 (1.0%)
悪心	Nausea	30 (55.6%)	0	45 (43.3%)	0
便秘	Constipation	19 (35.2%)	0	23 (22.1%)	0
嘔吐	Vomiting	15 (27.8%)	1 (1.9%)	22 (21.2%)	1 (1.0%)
下痢	Diarrhoea	6 (11.1%)	0	10 (9.6%)	0
口内乾燥	Dry mouth	2 (3.7%)	0	5 (4.8%)	0
消化不良	Dyspepsia	1 (1.9%)	0	5 (4.8%)	0
口内炎	Stomatitis	1 (1.9%)	0	5 (4.8%)	0
腹部膨満	Abdominal distension	0	0	4 (3.8%)	0
腹痛	Abdominal pain	3 (5.6%)	0	4 (3.8%)	0
おくび	Eructation	2 (3.7%)	0	2 (1.9%)	0
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	1 (1.9%)	0	2 (1.9%)	0
口腔内潰瘍形成	Mouth ulceration	2 (3.7%)	0	2 (1.9%)	0
レッチング	Retching	1 (1.9%)	0	2 (1.9%)	0
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	33 (61.1%)	12 (22.2%)	59 (56.7%)	22 (21.2%)
貧血	Anaemia	30 (55.6%)	6 (11.1%)	48 (46.2%)	10 (9.6%)
血小板減少症	Thrombocytopenia	20 (37.0%)	7 (13.0%)	35 (33.7%)	15 (14.4%)
好中球減少症	Neutropenia	16 (29.6%)	3 (5.6%)	25 (24.0%)	4 (3.8%)
白血球減少症	Leukopenia	10 (18.5%)	1 (1.9%)	15 (14.4%)	2 (1.9%)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	30 (55.6%)	3 (5.6%)	50 (48.1%)	4 (3.8%)
疲労	Fatigue	29 (53.7%)	3 (5.6%)	45 (43.3%)	4 (3.8%)
悪寒	Chills	0	0	3 (2.9%)	0
粘膜の炎症	Mucosal inflammation	2 (3.7%)	0	2 (1.9%)	0
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	17 (31.5%)	1 (1.9%)	35 (33.7%)	2 (1.9%)
食欲減退	Decreased appetite	15 (27.8%)	1 (1.9%)	28 (26.9%)	1 (1.0%)
低ナトリウム血症	Hyponatraemia	1 (1.9%)	0	6 (5.8%)	0
高血糖	Hyperglycaemia	0	0	4 (3.8%)	0
低カリウム血症	Hypokalaemia	3 (5.6%)	0	4 (3.8%)	0
脱水	Dehydration	1 (1.9%)	0	3 (2.9%)	1 (1.0%)
臨床検査	Investigations	13 (24.1%)	1 (1.9%)	18 (17.3%)	1 (1.0%)
心電図 QT 延長	Electrocardiogram QT prolonged	7 (13.0%)	1 (1.9%)	8 (7.7%)	1 (1.0%)
体重減少	Weight decreased	4 (7.4%)	0	4 (3.8%)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	0	0	2 (1.9%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	0	0	2 (1.9%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	Blood alkaline phosphatase increased	1 (1.9%)	0	2 (1.9%)	0
神経系障害	Nervous system disorders	9 (16.7%)	1 (1.9%)	18 (17.3%)	1 (1.0%)
頭痛	Headache	3 (5.6%)	0	5 (4.8%)	0
味覚異常	Dysgeusia	2 (3.7%)	0	4 (3.8%)	0
錯感覚	Paraesthesia	1 (1.9%)	0	3 (2.9%)	0
末梢性感覚ニューロパチー	Peripheral sensory neuropathy	0	0	3 (2.9%)	0
浮動性めまい	Dizziness	1 (1.9%)	0	2 (1.9%)	0
嗜眠	Lethargy	2 (3.7%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)	1 (1.0%)

表 2.7.4.2-3　治験薬との因果関係が否定できない有害事象
（全被験者で 2 例以上）（PN001 試験：安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term		300 mg (N=54)		Total (N=104)	
		Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (3.7%)	0	12 (11.5%)	0
脱毛症	Alopecia	0	0	4 (3.8%)	0
発疹	Rash	1 (1.9%)	0	3 (2.9%)	0
多汗症	Hyperhidrosis	1 (1.9%)	0	2. (1.9%)	0
寝汗	Night sweats	0	0	2 (1.9%)	0
精神障害	Psychiatric disorders	6 (11.1%)	0	11 (10.6%)	0
不眠症	Insomnia	6 (11.1%)	0	10 (9.6%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3 (5.6%)	0	11 (10.6%)	2 (1.9%)
呼吸困難	Dyspnoea	1 (1.9%)	0	6 (5.8%)	2 (1.9%)
血管障害	Vascular disorders	5 (9.3%)	0	9 (8.7%)	0
高血圧	Hypertension	4 (7.4%)	0	4 (3.8%)	0
ほてり	Hot flush	0	0	2 (1.9%)	0
低血圧	Hypotension	1 (1.9%)	0	2 (1.9%)	0
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (1.9%)	0	7 (6.7%)	0
背部痛	Back pain	0	0	2 (1.9%)	0
筋肉痛	Myalgia	1 (1.9%)	0	2 (1.9%)	0
心臓障害	Cardiac disorders	3 (5.6%)	0	5 (4.8%)	0
動悸	Palpitations	2 (3.7%)	0	3 (2.9%)	0
洞性頻脈	Sinus tachycardia	1 (1.9%)	0	2 (1.9%)	0

出典：PN001 試験　総括報告書　Table 14.3.2.5 及び Table 14.3.2.19

Grade 3 以上の有害事象は、58 例（55.8%）に認められた。10%以上の被験者に認められた Grade 3 以上の有害事象は、血小板減少症（15 例、14.4%）及び貧血（13 例、12.5%）であった。また、3%以上の被験者に認められた Grade 3 又は 4 の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、血小板減少症（15 例、14.4%）、貧血（10 例、9.6%）、好中球減少症及び疲労（各 4 例、3.8%）であった。

本剤 300 mg 投与を受けた集団でも同様であった。Grade 3 以上の有害事象は、32 例（59.3%）に認められた。10%以上の被験者に認められた Grade 3 以上の有害事象は、貧血（8 例、14.8%）及び血小板減少症（7 例、13.0%）及びであった。また、3%以上の被験者に認められた Grade 3 又は 4 の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、血小板減少症（7 例、13.0%）、貧血（6 例、11.1%）、好中球減少症及び疲労（各 3 例、5.6%）であった。

(2) 死亡

試験期間中に発現した有害事象による死亡は 6 例に認められた。死因は、4 例が悪性新生物（疾患の進行）、残りの 2 例が敗血症及び脳梗塞であった。死亡に至った有害事象は全て、治験薬との因果関係なしと判断された（PN001 試験　総括報告書　Table 14.3.2.9）。6 例のうち、2 例（敗血症及び脳梗塞）は本剤 300 mg を投与された被験者であった。

(3) その他の重篤な有害事象

PN001 試験で発現した重篤な有害事象を表 2.7.4.2-4 に示した。

重篤な有害事象は、36 例（34.6%）に認められた。2 例以上の被験者に認められた重篤な有害事象は、嘔吐（5 例、4.8%）、貧血、血小板減少症及び悪性新生物（PD）（各 4 例、3.8%）、悪心及び胸水（各 3 例、2.9%）、並びに、小腸閉塞、好中球減少症、尿路感染、敗血症及び低カリウム血症（各 2 例、1.9%）であった。報告された重篤な有害事象 71 件のうち、64 件が回復したと報告され、1 件（胸水、治験薬との因果関係なし）が未回復、6 件が死亡であった（PN001 試験　総括報告書　Section 11.5.1.2）。

本剤 300 mg 投与を受けた集団でも同様であった。重篤な有害事象は、18 例（33.3%）に認められた。2 例以上の被験者に認められた重篤な有害事象は、血小板減少症（2 例、3.7%）であった。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、10 例（9.6%）に認められた。2 例以上の被験者に認められた治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、血小板減少症及び貧血（各 4 例、3.8%）、嘔吐（3 例、2.9%）及び好中球減少症（2 例、1.9%）であった。

本剤 300 mg 投与を受けた集団でも同様であった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、4 例（7.4%）に認められた。2 例以上の被験者に認められた治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、血小板減少症（2 例、3.7%）であった。

表 2.7.4.2-4　重篤な有害事象（PN001 試験：安全性解析対象集団）

		300 mg (N=54) n (%)		Total (N=104) n (%)	
System Organ Class Preferred Term		All SAEs	Treatment-Related SAEs	All SAEs	Treatment-Related SAEs
Patients with ≥1 treatment-emergent serious adverse event		18 (33.3)	4 (7.4)	36 (34.6)	10 (9.6)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	5 (9.3)	1 (1.9)	11 (10.6)	3 (2.9)
嘔吐	Vomiting	1 (1.9)	1 (1.9)	5 (4.8)	3 (2.9)
悪心	Nausea	0	0	3 (2.9)	1 (1.0)
下腹部痛	Abdominal pain lower	1 (1.9)	0	1 (1.0)	0
腹水	Ascites	1 (1.9)	0	1 (1.0)	0
便秘	Constipation	0	0	1 (1.0)	0
消化管運動障害	Gastrointestinal motility disorder	1 (1.9)	0	1 (1.0)	0
吐血	Haematemesis	0	0	1 (1.0)	0
腸閉塞	Intestinal obstruction	1 (1.9)	0	1 (1.0)	0
小腸閉塞	Small intestinal obstruction	1 (1.9)	0	2 (1.9)	0
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	3 (5.6)	3 (5.6)	7 (6.7)	7 (6.7)
貧血	Anaemia	1 (1.9)	1 (1.9)	4 (3.8)	4 (3.8)
血小板減少症	Thrombocytopenia	2 (3.7)	2 (3.7)	4 (3.8)	4 (3.8)
好中球減少症	Neutropenia	1 (1.9)	1 (1.9)	2 (1.9)	2 (1.9)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	4 (7.4)	0	7 (6.7)	0
尿路感染	Urinary tract infection	1 (1.9)	0	2 (1.9)	0
敗血症	Sepsis	1 (1.9)	0	2 (1.9)	0
蜂巣炎	Cellulitis	0	0	1 (1.0)	0
下気道感染	Lower respiratory tract infection	1 (1.9)	0	1 (1.0)	0
肺炎	Pneumonia	0	0	1 (1.0)	0
皮下組織膿瘍	Subcutaneous abscess	1 (1.9)	0	1 (1.0)	0

表 2.7.4.2-4 重篤な有害事象（PN001 試験：安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term		300 mg (N=54) n (%) All SAEs	 Treatment-Related SAEs	Total (N=104) n (%) All SAEs	 Treatment-Related SAEs
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (3.7)	0	5 (4.8)	1 (1.0)
胸水	Pleural effusion	1 (1.9)	0	3 (2.9)	0
肺臓炎	Pneumonitis	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
肺塞栓症	Pulmonary embolism	1 (1.9)	0	1 (1.0)	0
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	1 (1.9)	0	4 (3.8)	0
低カリウム血症	Hypokalemia	1 (1.9)	0	2 (1.9)	0
脱水	Dehydration	0	0	1 (1.0)	0
低マグネシウム血症	Hypomagnesaemia	1 (1.9)	0	1 (1.0)	0
低ナトリウム血症	Hyponatraemia	0	0	1 (1.0)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	0	4 (3.8)	0
悪性新生物	Neoplasm malignant	0	0	4 (3.8)	0
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	2 (3.7)	0	4 (3.8)	0
血尿	Haematuria	0	0	1 (1.0)	0
水腎症	Hydronephrosis	1 (1.9)	0	1 (1.0)	0
腎不全	Renal failure	0	0	1 (1.0)	0
尿管閉塞	Ureteric obstruction	1 (1.9)	0	1 (1.0)	0
尿閉	Urinary retention	0	0	1 (1.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	1 (1.9)	0	3 (2.9)	0
胸痛	Chest pain	1 (1.9)	0	1 (1.0)	0
疲労	Fatigue	0	0	1 (1.0)	0
発熱	Pyrexia	0	0	1 (1.0)	0
心臓障害	Cardiac disorders	1 (1.9)	1 (1.9)	2 (1.9)	1 (1.0)
心室性不整脈	Ventricular arrhythmia	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (1.0)	1 (1.0)
心室性頻脈	Ventricular tachycardia	0	0	1 (1.0)	0
臨床検査	Investigations	0	0	1 (1.0)	0
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	0	0	1 (1.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (1.9)	0	1 (1.0)	0
筋力低下	Muscular weakness	1 (1.9)	0	1 (1.0)	0
頚部痛	Neck pain	1 (1.9)	0	1 (1.0)	0
四肢痛	Pain in extremity	1 (1.9)	0	1 (1.0)	0
神経系障害	Nervous system disorders	3 (5.6)	0	3 (2.9)	0
脳梗塞	Cerebral infarction	1 (1.9)	0	1 (1.0)	0
末梢性運動ニューロパチー	Peripheral motor neuropathy	1 (1.9)	0	1 (1.0)	0
脊髄圧迫	Spinal cord compression	1 (1.9)	0	1 (1.0)	0
精神障害	Psychiatric disorders	0	0	1 (1.0)	0
錯乱状態	Confusional state	0	0	1 (1.0)	0
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	0	0	1 (1.0)	0
皮膚疼痛	Pain of skin	0	0	1 (1.0)	0

出典：PN001 試験　総括報告書　Table 14.3.2.17 及び Table 14.3.2.18

AE: adverse event; SAE: serious adverse event.

Note: Patient [redacted] had "accidental overdose without adverse event." This AE is not included in the table because the severity of the AE was not assigned (Listing 16.2.3.1).

(4) その他の重要な有害事象

1) 投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.2-5 に示した。

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

このほかに 1 例で治験薬の投与中止に至った有害事象が報告されたが、この有害事象は悪性新生物であったため、当該被験者は PD により投与中止に至ったと報告されるべきであった。

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

表 2.7.4.2-5　治験薬の投与中止に至った有害事象（PN001 試験：安全性解析対象集団）

Patient(a)	Dose Group (mg)	Event (Grade, Preferred Term)	Serious (Yes/No)	Relation to Study Treatment	Outcome
[redacted](b)	30	G3 fatigue	No	Related	Not recovered/ not resolved
[redacted](b)	400	G4 thrombocytopenia	No	Related	Not recovered/ not resolved
[redacted]	300	G3 ECG prolonged QT(c)	No	Related	Recovered/ resolved
[redacted](b)	400	G4 thrombocytopenia	Yes	Related	Recovered/ resolved
[redacted]	300	G3 vomiting	Yes	Related	Recovered/ resolved
[redacted]	300	G2 ECG prolonged QT(c)	No	Related	Recovered/ resolved
[redacted](b)	60	G3 pneumonitis	Yes	Related	Recovered/ resolved
[redacted]	150	G2 papilledema	No	Not related	Not recovered/ not resolved
[redacted]	300	G3 intestinal obstruction	No	Not related	Recovered/ resolved

出典：PN001 試験　総括報告書　Listing 16.2.3.2a

AE: adverse event; DLT: dose-limiting toxicity; ECG: electrocardiogram; G: Common Terminology Criteria for Adverse Events severity grade.

(a) An additional patient, [redacted], in the 400-mg dose group, is reported as having discontinued due to an AE: malignant neoplasm (verbatim term: malignant neoplasm progression). This patient should have been reported as having discontinued due to progressive disease. This in-text table has been corrected; the patient's summary may be seen in the source listing cited above.

(b) Patient discontinued for DLT during Cycle 1 of the dose escalation phase.

(c) For information on QT prolongation.

2) 投与変更に至った有害事象

治験薬の減量に至った有害事象は 19 例（18.3%）に、投与中断に至った有害事象は 45 例（43.3%）に認められた（PN001 試験　総括報告書　Table 14.3.3.2）。

3) 用量制限毒性

パート A で得られた情報に基づき、本剤の MTD を 300 mg 1 日 1 回と決定した。

用量漸増期では、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、治験実施計画書に従い 400 mg は MTD を超える用量であると判定された。用量漸増期及び用量確認期では、290 mg の投与を受けた 5 例全員、300 mg の投与を受けた 10 例全員に DLT は認められず、300 mg が MTD であることが確認された（PN001 試験　総括報告書　Appendix 16.2.7.2.）。

上記の DLT の解析に加え、PAVA を用いて DLT の発現頻度を推定した。目標とする DLT の発現頻度は忍容可能な安全性プロファイルである 20%とした。PAVA を用いた DLT の発現頻度は、300 mg で 3.7%、400 mg で 33.3%であったことから、MTD 及び RP2D は 300 mg であることを更に裏付けることができた。

（5）器官別又は症候群別有害事象の解析

特に注目すべき有害事象は規定していなかった。

MDS/AML 及び妊娠は報告されなかった。

肺臓炎関連事象（MedDRA PT「肺臓炎」及び「急性間質性肺臓炎」）は、60 mg 投与群の 1 例に Grade 3 の肺臓炎が報告された（PN001 試験　総括報告書　Listing 16.2.3.3c）。本事象は重篤と判断され、本剤との因果関係は否定されなかった。本剤の投与を中止し、回復した。

過量投与は 1 例に報告された（2.7.4.5.5）。

2.7.4.2.1.2 Niraparib-1001 試験

安全性解析対象集団における有害事象の概要を表 2.7.4.2-6 に示した。

全 9 例に 1 件以上の有害事象が認められた。また、全ての被験者で本剤との因果関係が否定できない有害事象が認められた。

Grade 3 以上の有害事象は 200 mg コホートの 1 例(33.3%)、300 mg コホートの 4 例(66.7%)に認められた。因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象は、200 mg コホートの 1 例（33.3%）、300 mg コホートの 3 例（50.0%）に認められた。

300 mg コホートでは、治験薬の投与中止に至った有害事象及び重篤な有害事象が各 1 例（16.7%）に認められた。いずれのコホートでも、死亡は認められなかった。

表 2.7.4.2-6　有害事象の概要（Niraparib-1001 試験：安全性解析対象集団）

	Number of Subjects (%)			
	200 mg (N=3)		300 mg (N=6)	
	Events	Subjects	Events	Subjects
Treatment-Emergent AEs	25	3 (100.0)	69	6 (100.0)
Related	16	3 (100.0)	57	6 (100.0)
Grade 3 or Higher	2	1 (33.3)	13	4 (66.7)
Related Grade 3 or Higher	2	1 (33.3)	9	3 (50.0)
Leading to Study Drug Discontinuation	0	0	1	1 (16.7)
Serious Treatment-Emergent AEs	0	0	1	1 (16.7)
Not Related	0	0	1	1 (16.7)
Related	0	0	0	0
Leading to Study Drug Discontinuation	0	0	0	0
Deaths	0	0	0	0

出典：Niraparib-1001 試験　総括報告書　Table 15.3.1.1

AE: adverse event.

（1）比較的よく見られる有害事象

いずれかのコホートで2例以上に認められた有害事象を表2.7.4.2-7に示した。

200 mgコホートでは全例に有害事象が発現した。200 mgコホートで2例以上に認められた有害事象は、嘔吐、食欲減退及び疲労各2例（66.7%）であった。

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

表2.7.4.2-7　有害事象（いずれかのコホートで2例以上）
（Niraparib-1001試験：安全性解析対象集団）

Preferred Term		Number of Subjects (%)	
		200 mg (N=3)	300 mg (N=6)
	Subjects With Any TEAEs	3 (100.0)	6 (100.0)
血小板数減少	Platelet count decreased	1 (33.3)	5 (83.3)
悪心	Nausea	1 (33.3)	4 (66.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	-	4 (66.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	Blood alkaline phosphatase increased	1 (33.3)	3 (50.0)
嘔吐	Vomiting	2 (66.7)	2 (33.3)
食欲減退	Decreased appetite	2 (66.7)	1 (16.7)
疲労	Fatigue	2 (66.7)	1 (16.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	Gamma-glutamyltransferase increased	-	3 (50.0)
倦怠感	Malaise	1 (33.3)	2 (33.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	-	2 (33.3)
貧血	Anaemia	-	2 (33.3)
下痢	Diarrhoea	-	2 (33.3)
高血圧	Hypertension	-	2 (33.3)

出典：Niraparib-1001試験　総括報告書　Table 15.3.1.3.3

TEAE: treatment-emergent adverse event.

治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表2.7.4.2-8に示した。

200 mgコホートでは全例に因果関係が否定できない有害事象が発現した。200 mgコホートで2例以上に認められた因果関係が否定できない有害事象は、食欲減退（2例）であった。

300 mgコホートでは全例に因果関係が否定できない有害事象が発現した。300 mgコホートで2例以上に認められた因果関係が否定できない有害事象は、血小板数減少（5例、83.3%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（4例、66.7%）、悪心（3例、50.0%）、貧血、下痢、倦怠感、血中アルカリホスファターゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び高血圧（各2例、33.3%）であった。

表 2.7.4.2-8　治験薬との因果関係が否定できない有害事象
（Niraparib-1001 試験：安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		Number of Subjects (%) 200 mg (N=3)	 300 mg (N=6)
Subjects with Any TEAEs		3 (100.0)	6 (100.0)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	-	4 (66.7)
貧血	Anaemia	-	2 (33.3)
発熱性好中球減少症	Febrile neutropenia	-	1 (16.7)
白血球減少症	Leukopenia	-	1 (16.7)
血小板減少症	Thrombocytopenia	-	1 (16.7)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	2 (66.7)	5 (83.3)
悪心	Nausea	1 (33.3)	3 (50.0)
便秘	Constipation	1 (33.3)	1 (16.7)
下痢	Diarrhoea	-	2 (33.3)
嘔吐	Vomiting	1 (33.3)	1 (16.7)
腹痛	Abdominal pain	-	1 (16.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	2 (66.7)	4 (66.7)
倦怠感	Malaise	1 (33.3)	2 (33.3)
疲労	Fatigue	1 (33.3)	1 (16.7)
胸痛	Chest pain	-	1 (16.7)
発熱	Pyrexia	-	1 (16.7)
臨床検査	Investigations	3 (100.0)	6 (100.0)
血小板数減少	Platelet count decreased	-	5 (83.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	-	4 (66.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	Blood alkaline phosphatase increased	1 (33.3)	2 (33.3)
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	1 (33.3)	1 (16.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	Gamma-glutamyltransferase increased	-	2 (33.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	-	1 (16.7)
心電図 QT 延長	Electrocardiogram QT prolonged	1 (33.3)	-
好中球数減少	Neutrophil count decreased	1 (33.3)	-
体重減少	Weight decreased	-	1 (16.7)
白血球数減少	White blood cell count decreased	1 (33.3)	-
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	2 (66.7)	1 (16.7)
食欲減退	Decreased appetite	2 (66.7)	1 (16.7)
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	-	1 (16.7)
蛋白尿	Proteinuria	-	1 (16.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	-	1 (16.7)
発声障害	Dysphonia	-	1 (16.7)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (66.7)	1 (16.7)
脱毛症	Alopecia	-	1 (16.7)
斑状丘疹状皮疹	Rash maculo-papular	1 (33.3)	-
皮膚剥脱	Skin exfoliation	1 (33.3)	-
血管障害	Vascular disorders	-	2 (33.3)
高血圧	Hypertension	-	2 (33.3)

出典：Niraparib-1001 試験　総括報告書　Table 15.3.1.3.4
TEAE: treatment-emergent adverse event.

Niraparib-1001 試験で発現した Grade 3 以上の有害事象を表 2.7.4.2-9 に示した。

Grade 3 以上の有害事象は、200 mg コホートで 1 例(33.3%)、300 mg コホートで 4 例(66.7%)に認められた。200 mg コホートで認められた Grade 3 の有害事象は、血中アルカリホスファターゼ増加、白血球数減少であり、これらの事象は本剤との因果関係が否定できないと判断された（Niraparib-1001 試験　総括報告書　Table 15.3.1.3.6）。300 mg コホートで認められた Grade 3 の有害事象は、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（2 例、33.3%）、貧血、発熱性好中球減少症、腎盂腎炎、血中アルカリホスファターゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び糖尿病（各 1 例、16.7%）、Grade 4 の有害事象は、血小板減少症及び血小板数減少（各 1 例、16.7%）であり、このうち Grade 3 の貧血、発熱性好中球減少症、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の各 1 例、Grade 4 の血小板減少症及び血小板数減少の各 1 例は、本剤との因果関係が否定できないと判断された（Niraparib-1001 試験　総括報告書　Table 15.3.1.3.6）。

表 2.7.4.2-9　Grade 3 以上の有害事象（Niraparib-1001 試験：安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term			Number of Subjects (%) 200 mg (N=3)	 300 mg (N=6)
Subjects with Any TEAEs		Overall	3 (100.0)	6 (100.0)
		Grade 3	1 (33.3)	2 (33.3)
		Grade 4	-	2 (33.3)
		Grade 5	-	-
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	Overall	-	4 (66.7)
		Grade 3	-	2 (33.3)
		Grade 4	-	1 (16.7)
		Grade 5	-	-
貧血	Anaemia	Overall	-	2 (33.3)
		Grade 3	-	1 (16.7)
		Grade 4	-	-
		Grade 5	-	-
発熱性好中球減少症	Febrile neutropenia	Overall	-	1 (16.7)
		Grade 3	-	1 (16.7)
		Grade 4	-	-
		Grade 5	-	-
血小板減少症	Thrombocytopenia	Overall	-	1 (16.7)
		Grade 3	-	-
		Grade 4	-	1 (16.7)
		Grade 5	-	-
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	Overall	-	2 (33.3)
		Grade 3	-	1 (16.7)
		Grade 4	-	-
		Grade 5	-	-
腎盂腎炎	Pyelonephritis	Overall	-	1 (16.7)
		Grade 3	-	1 (16.7)
		Grade 4	-	-
		Grade 5	-	-

表 2.7.4.2-9　Grade 3 以上の有害事象（Niraparib-1001 試験：安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term			Number of Subjects (%) 200 mg (N=3)	 300 mg (N=6)
臨床検査	Investigations	Overall	3 (100.0)	6 (100.0)
		Grade 3	1 (33.3)	1 (16.7)
		Grade 4	-	1 (16.7)
		Grade 5	-	-
血小板数減少	Platelet count decreased	Overall	1 (33.3)	5 (83.3)
		Grade 3	-	-
		Grade 4	-	1 (16.7)
		Grade 5	-	-
血中アルカリホスファターゼ増加	Blood alkaline phosphatase increased	Overall	1 (33.3)	3 (50.0)
		Grade 3	1 (33.3)	1 (16.7)
		Grade 4	-	-
		Grade 5	-	-
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	Gamma-glutamyltransferase increased	Overall	-	3 (50.0)
		Grade 3	-	2 (33.3)
		Grade 4	-	-
		Grade 5	-	-
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	Overall	-	2 (33.3)
		Grade 3	-	1 (16.7)
		Grade 4	-	-
		Grade 5	-	-
白血球数減少	White blood cell count decreased	Overall	1 (33.3)	-
		Grade 3	1 (33.3)	-
		Grade 4	-	-
		Grade 5	-	-
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	Overall	2 (66.7)	2 (33.3)
		Grade 3	-	1 (16.7)
		Grade 4	-	-
		Grade 5	-	-
糖尿病	Diabetes mellitus	Overall	-	1 (16.7)
		Grade 3	-	1 (16.7)
		Grade 4	-	-
		Grade 5	-	-

出典：Niraparib-1001 試験　総括報告書　Table 15.3.1.3.5
TEAE: treatment-emergent adverse event.

(2) 死亡

試験期間中の死亡は認められなかった。

(3) その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.4.2-10 に示した。

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

表 2.7.4.2-10　重篤な有害事象（Niraparib-1001 試験：安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		Number of Subjects (%) 200 mg (N=3)	 300 mg (N=6)
Subjects with Any Serious TEAEs		-	1 (16.7)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	-	1 (16.7)
腎盂腎炎	Pyelonephritis	-	1 (16.7)

出典：Niraparib-1001 試験　総括報告書　Table 15.3.1.3.10
TEAE: treatment-emergent adverse event.

（4）その他の重要な有害事象

1）投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.2-11 に示した。

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

表 2.7.4.2-11　治験薬の投与中止に至った有害事象
（Niraparib-1001 試験：安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		Number of Subjects (%) 200 mg (N=3)	 300 mg (N=6)
Subjects with Any TEAEs		-	1 (16.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	-	1 (16.7)
倦怠感	Malaise	-	1 (16.7)

出典：Niraparib-1001 試験　総括報告書　Table 15.3.1.3.9
TEAE: treatment-emergent adverse event.

2）投与変更に至った有害事象

治験薬の投与中断に至った有害事象を表 2.7.4.2-12 に示した。

治験薬の投与中断に至った有害事象は、200 mg コホートでは 1 例（33.3%）に計 2 件（悪心及び食欲減退）が認められた。

300 mg コホートでは全 6 例に認められ、2 例以上に認められた事象は、血小板数減少（3 例、50.0%）及び倦怠感（2 例、33.3%）であった。

表 2.7.4.2-12　治験薬の投与中断に至った有害事象
（Niraparib-1001 試験：安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		Number of Subjects (%) 200 mg (N=3)	 300 mg (N=6)
Subjects with Any TEAEs		1 (33.3)	6 (100.0)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	-	2 (33.3)
発熱性好中球減少症	Febrile neutropenia	-	1 (16.7)
血小板減少症	Thrombocytopenia	-	1 (16.7)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	1 (33.3)	1 (16.7)
悪心	Nausea	1 (33.3)	1 (16.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	-	3 (50.0)
倦怠感	Malaise	-	2 (33.3)
発熱	Pyrexia	-	1 (16.7)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	-	1 (16.7)
腎盂腎炎	Pyelonephritis	-	1 (16.7)
臨床検査	Investigations	-	4 (66.7)
血小板数減少	Platelet count decreased	-	3 (50.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	-	1 (16.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	-	1 (16.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	Gamma-glutamyltransferase increased	-	1 (16.7)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	1 (33.3)	1 (16.7)
食欲減退	Decreased appetite	1 (33.3)	1 (16.7)

出典：Niraparib-1001 試験　総括報告書　Table 15.3.1.3.8
TEAE: treatment-emergent adverse event.

治験薬の減量に至った有害事象を表 2.7.4.2-13 に示した。

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

表 2.7.4.2-13　治験薬の減量に至った有害事象
（Niraparib-1001 試験：安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		Number of Subjects (%) 200 mg (N=3)	 300 mg (N=6)
Subjects with Any TEAEs		-	3 (50.0)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	-	2 (33.3)
発熱性好中球減少症	Febrile neutropenia	-	1 (16.7)
血小板減少症	Thrombocytopenia	-	1 (16.7)
臨床検査	Investigations	-	1 (16.7)
血小板数減少	Platelet count decreased	-	1 (16.7)

出典：Niraparib-1001 試験　総括報告書　Table 15.3.1.3.7
TEAE: treatment-emergent adverse event.

3）用量制限毒性

300 mg コホートの 1 例に 1 件の DLT（Grade 4 の血小板数減少）が認められた（Niraparib-1001 試験　総括報告書　Table 12.b）。当該事象は、サイクル 1 の 14 日目に発現し、21 日目に回復した。200 mg コホートでは、DLT は認められなかった。

（5）器官別又は症候群別有害事象の解析

1）特に注目すべき有害事象

MDS/AML、二次癌、肺臓炎及び胚・胎児毒性は報告されなかった。

2）骨髄抑制関連事象

① 血小板減少症

200 mg コホートでは、血小板数減少（PT）が 1 例（33.3%）に報告された。300 mg コホートでは、血小板数減少（PT）が 5 例（83.3%）に、血小板減少症（PT）が 1 例（16.7%）に報告された。このうち 300 mg コホートの血小板数減少 5 例及び血小板減少症 1 例では治験薬との因果関係が否定できなかった。重篤な血小板数減少及び血小板減少症は報告されなかった。300 mg コホートの血小板数減少 3 例及び血小板減少症 1 例で治験薬の投与を中断し、300 mg コホートの血小板数減少 1 例及び血小板減少症 1 例で治験薬を減量した。

② 貧血

200 mg コホートでは、貧血（PT）は報告されなかった。300 mg コホートでは、貧血が 2 例（33.3%）に報告され、いずれも因果関係が否定されなかった。重篤な貧血は報告されなかった。貧血による治験薬の投与中断又は減量は報告されなかった。いずれのコホートでもヘモグロビン減少は報告されなかった。

③ 好中球減少症

いずれのコホートでも好中球減少症は報告されなかった。200 mg コホートでは、好中球数減少が 1 例（33.3%）に報告され、治験薬との因果関係が否定されなかった。また、300 mg コホートでは、発熱性好中球減少症が 1 例（16.7%）に報告され、治験薬との因果関係が否定されなかった。この発熱性好中球減少症の 1 例は、治験薬の投与を中断し、減量して投与を再開した。

2.7.4.2.1.3 PR-30-5011-C（NOVA）試験

安全性解析対象集団における有害事象の概要を表 2.7.4.2-14 に示した。

総括報告書補遺のデータカットオフ日（2017 年 9 月 15 日）時点で、本剤投与群の 367 例（100%）及びプラセボ投与群の 171 例（95.5%）に有害事象が認められた。また、因果関係の否定できない有害事象は、本剤投与群の 359 例（97.8%）及びプラセボ投与群の 126 例（70.4%）に認められた。

Grade 3 又は 4 の有害事象（本剤投与群 75.7%及びプラセボ投与群 23.5%、以降同順）、重篤な有害事象（31.9%及び 15.1%）、治験薬の投与中断に至った有害事象（68.4%及び 14.5%）、