治験薬の減量に至った有害事象（69.2%及び5.0%）及び治験薬の投与中止に至った有害事象（16.3%及び2.2%）の発現頻度は、本剤投与群ではプラセボ投与群と比較して高かった。

総括報告書補遺のデータカットオフ日（2017年9月15日）時点で、本剤投与群で投与期間中の死亡が1例報告された。この死亡は治験責任医師により治験薬との因果関係ありと判断された（2.7.4.2.1.3（2））。

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］

	Number of Patients (%)	
Patients with:	Niraparib (N=367)	Placebo (N=179)
Any TEAE	367 (100.0)	171 (95.5)
Any Related TEAE(a)	359 (97.8)	126 (70.4)
Any CTCAE Grade 3 or 4 TEAE	278 (75.7)	42 (23.5)
Any Serious TEAE	117 (31.9)	27 (15.1)
Any Related Serious TEAE(a)	63 (17.2)	2 (1.1)
Any TEAE Leading to Treatment Reduction(b)	254 (69.2)	9 (5.0)
Any TEAE Leading to Dose Interruption(b)	251 (68.4)	26 (14.5)
Any TEAE Leading to Treatment Discontinuation	60 (16.3)	4 (2.2)
Any TEAE Leading to Death	1 (0.3)	0

出典：PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書補遺（カットオフ日：2017年9月15日）　Table 1.2.1.1、Table 1.2.9及びTable 1.2.10

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

(a) Related AEs are defined as possibly, probably, or definitely related to study drug, or likely related or related to study drug. AEs with missing relationship were assumed to be treatment related.

(b) The electronic case report form allowed for the selection of 1 action taken with the study drug. Thus, patients who required a dose interruption followed by a dose reduction had dose reduction reported for that AE; similarly, if drug discontinuation occurred following dose interruption or reduction, then discontinuation was reported.

（1）比較的よく見られる有害事象

いずれかの投与群で10%以上の被験者に認められた有害事象を表2.7.4.2-15に示した。

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

プラセボ投与群と比べて本剤投与群で10%以上高頻度に認められた有害事象は、悪心（本剤投与群74.1%及びプラセボ投与群35.8%、以降同順）、貧血（49.3%及び6.7%）、疲労（46.9%及び32.4%）、血小板減少症（46.3%及び3.4%）、便秘（41.4%及び21.2%）、嘔吐（35.7%及び17.3%）、頭痛（26.7%及び10.6%）、食欲減退（25.9%及び14.5%）、不眠症（24.8%及び8.4%）、血小板数減少（21.0%及び1.7%）、高血圧（21.0%及び5.0%）、呼吸困難（19.6%及び8.4%）、好中球減少症（18.0%及び3.4%）、咳嗽（16.6%及び5.0%）及び好中球数減少（13.9%及び2.8%）であった。本剤投与群と比べてプラセボ投与群で10%以上高頻度に認められた有害事象はなかった。

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〕

MedDRA Preferred Term	Niraparib (N=367) n (%)	Placebo (N=179) n (%)
Any TEAE	367 (100.0)	155 (86.6)
悪心 Nausea	272 (74.1)	64 (35.8)
貧血 Anaemia	181 (49.3)	12 (6.7)
疲労 Fatigue	172 (46.9)	58 (32.4)
血小板減少症 Thrombocytopenia	170 (46.3)	6 (3.4)
便秘 Constipation	152 (41.4)	38 (21.2)
嘔吐 Vomiting	131 (35.7)	31 (17.3)
頭痛 Headache	98 (26.7)	19 (10.6)
食欲減退 Decreased appetite	95 (25.9)	26 (14.5)
不眠症 Insomnia	91 (24.8)	15 (8.4)
腹痛 Abdominal pain	90 (24.5)	56 (31.3)
血小板数減少 Platelet count decreased	77 (21.0)	3 (1.7)
高血圧 Hypertension	77 (21.0)	9 (5.0)
下痢 Diarrhoea	76 (20.7)	38 (21.2)
呼吸困難 Dyspnoea	72 (19.6)	15 (8.4)
好中球減少症 Neutropenia	66 (18.0)	6 (3.4)
浮動性めまい Dizziness	64 (17.4)	14 (7.8)
咳嗽 Cough	61 (16.6)	9 (5.0)
無力症 Asthenia	60 (16.3)	16 (8.9)
背部痛 Back pain	53 (14.4)	23 (12.8)
好中球数減少 Neutrophil count decreased	51 (13.9)	5 (2.8)
尿路感染 Urinary tract infection	42 (11.4)	11 (6.1)
白血球数減少 White blood cell count decreased	37 (10.1)	5 (2.8)
腹部膨満 Abdominal distension	30 (8.2)	23 (12.8)

出典：PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書補遺（カットオフ日：2017 年 9 月 15 日）　Table 1.2.14
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE: treatment-emergent adverse event.

いずれかの投与群で 10%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を表 2.7.4.2-16 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、因果関係の否定できない有害事象は、本剤投与群で 359 例（97.8%）、プラセボ投与群で 126 例（70.4%）に認められた。

総括報告書初版のデータカットオフ日（2016 年 5 月 30 日）時点で、因果関係の否定できない有害事象は、本剤投与群で 358 例（97.5%）、プラセボ投与群で 127 例（70.9%）に認められた。プラセボ投与群と比べて本剤投与群で 10%以上高頻度に認められた因果関係が否定できない有害事象は、悪心（本剤投与群 68.9%及びプラセボ投与群 25.1%、以降同順）、貧血（46.3%及び 4.5%）、血小板減少症（44.7%及び 2.2%）、疲労（37.3%及び 20.7%）、嘔吐（24.5%及び 6.1%）、便秘（22.3%及び 8.9%）、食欲減退（20.2%及び 9.5%）、血小板数減少（19.9%及び 2.2%）及び好中球減少症（17.7%及び 2.8%）及び好中球数減少（12.8%及び 1.7%）であった。本剤投与群と比べてプラセボ投与群で 10%以上高頻度に認められた因果関係が否定できない有害事象はなかった。

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〕

MedDRA Preferred Term		Niraparib (N=367) n (%)	Placebo (N=179) n (%)
Any Related TEAE		358 (97.5)	127 (70.9)
悪心	Nausea	253 (68.9)	45 (25.1)
貧血	Anaemia	170 (46.3)	8 (4.5)
血小板減少症	Thrombocytopenia	164 (44.7)	4 (2.2)
疲労	Fatigue	137 (37.3)	37 (20.7)
嘔吐	Vomiting	90 (24.5)	11 (6.1)
便秘	Constipation	82 (22.3)	16 (8.9)
食欲減退	Decreased appetite	74 (20.2)	17 (9.5)
血小板数減少	Platelet count decreased	73 (19.9)	4 (2.2)
好中球減少症	Neutropenia	65 (17.7)	5 (2.8)
無力症	Asthenia	51 (13.9)	9 (5.0)
好中球数減少	Neutrophil count decreased	47 (12.8)	3 (1.7)
頭痛	Headache	43 (11.7)	7 (3.9)
下痢	Diarrhoea	40 (10.9)	18 (10.1)
不眠症	Insomnia	38 (10.4)	2 (1.1)

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 14.3.1.1A 及び Table 14.3.1.5
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE: treatment-emergent adverse event.

いずれかの投与群で 5%以上の被験者に認められた Grade 3 又は 4 の有害事象を表 2.7.4.2-17 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、Grade 3 又は 4 の有害事象は、本剤投与群で 278 例（75.7%）及びプラセボ投与群で 42 例（23.5%）に認められた。その多くは骨髄抑制関連事象であった。プラセボ投与群と比べて本剤投与群で 10%以上高頻度に認められた Grade 3 又は 4 の有害事象は、血小板減少症（本剤投与群 28.9%及びプラセボ投与群 0.6%、以降同順）、貧血（25.1%及び 0%）及び好中球減少症（11.4%及び 0.6%）であった。本剤投与群と比べてプラセボ投与群で 10%以上高頻度に認められた Grade 3 又は 4 の有害事象はなかった。

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〕

MedDRA Preferred Term		Niraparib (N=367) n (%)	Placebo (N=179) n (%)
Any CTCAE Grade 3/4 TEAE		278 (75.7)	42 (23.5)
血小板減少症	Thrombocytopenia	106 (28.9)	1 (0.6)
貧血	Anaemia	92 (25.1)	0
好中球減少症	Neutropenia	42 (11.4)	1 (0.6)
好中球数減少	Neutrophil count decreased	33 (9.0)	2 (1.1)
高血圧	Hypertension	32 (8.7)	4 (2.2)
血小板数減少	Platelet count decreased	27 (7.4)	0
疲労	Fatigue	21 (5.7)	0

出典：PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書補遺（カットオフ日：2017 年 9 月 15 日）　Table 1.2.6
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE: treatment-emergent adverse event.

有害事象発現時の用量別の有害事象

治験実施計画書に規定に従って、特定の血液毒性又は非血液毒性が発現した場合は治験薬を減量した。これに伴い、本剤投与群の有害事象の発現頻度を、事象発現時の用量別に集計した。この集計では、被験者が 2 つ以上の用量下で同一事象を発現した場合、事象が発現している間に投与された全ての用量に含めることとした。

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、高頻度に見られる事象の結果を表 2.7.4.2-18 及び表 2.7.4.2-19 に要約した。これらの事象（全事象、Grade 3 又は 4）のほとんどは、300 mg 投与で最も高く、200 mg 投与及び 100 mg 投与で低かった。貧血の発現頻度は、300 mg 投与及び 200 mg 投与で同様であり、100 mg 投与で低かった。これは、貧血の持続期間が比較的長いことに関連している可能性があると考えられた。本剤投与群とプラセボ投与群の間で同程度の発現頻度であった事象（腹痛など）は、低用量でもその頻度は下がらなかった。

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〕

		Niraparib Dose		
		300 mg (N=367)	200 mg (N=254)	100 mg (N=128)
MedDRA Preferred Term		n (%)	n (%)	n (%)
悪心	Nausea	249 (67.8)	68 (26.8)	25 (19.5)
貧血	Anaemia	140 (38.1)	103 (40.6)	29 (22.7)
血小板減少症	Thrombocytopenia	166 (45.2)	63 (24.8)	10 (7.8)
疲労	Fatigue	125 (34.1)	66 (26.0)	18 (14.1)
便秘	Constipation	109 (29.7)	33 (13.0)	26 (20.3)
嘔吐	Vomiting	94 (25.6)	37 (14.6)	16 (12.5)
頭痛	Headache	70 (19.1)	27 (10.6)	7 (5.5)
食欲減退	Decreased appetite	70 (19.1)	22 (8.7)	13 (10.2)
不眠症	Insomnia	71 (19.3)	21 (8.3)	3 (2.3)
腹痛	Abdominal pain	40 (10.9)	33 (13.0)	19 (14.8)
血小板数減少	Platelet count decreased	67 (18.3)	30 (11.8)	6 (4.7)
呼吸困難	Dyspnoea	42 (11.4)	30 (11.8)	5 (3.9)
高血圧	Hypertension	47 (12.8)	23 (9.1)	12 (9.4)
下痢	Diarrhoea	44 (12.0)	22 (8.7)	15 (11.7)
好中球減少症	Neutropenia	50 (13.6)	31 (12.2)	11 (8.6)
浮動性めまい	Dizziness	35 (9.5)	19 (7.5)	11 (8.6)
無力症	Asthenia	43 (11.7)	24 (9.4)	14 (10.9)
咳嗽	Cough	25 (6.8)	20 (7.9)	14 (10.9)
背部痛	Back pain	21 (5.7)	18 (7.1)	13 (10.2)
好中球数減少	Neutrophil count decreased	44 (12.0)	20 (7.9)	3 (2.3)
関節痛	Arthralgia	21 (5.7)	16 (6.3)	9 (7.0)
消化不良	Dyspepsia	26 (7.1)	17 (6.7)	6 (4.7)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	19 (5.2)	17 (6.7)	8 (6.3)
尿路感染	Urinary tract infection	18 (4.9)	17 (6.7)	5 (3.9)
動悸	Palpitations	27 (7.4)	11 (4.3)	3 (2.3)
味覚異常	Dysgeusia	29 (7.9)	6 (2.4)	2 (1.6)

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 14.3.1.31A
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities.

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〕

		Niraparib Dose		
		300 mg (N=367)	200 mg (N=254)	100 mg (N=128)
MedDRA Preferred Term		n (%)	n (%)	n (%)
血小板減少症	Thrombocytopenia	103 (28.1)	13 (5.1)	2 (1.6)
貧血	Anaemia	55 (15.0)	40 (15.7)	8 (6.3)
好中球減少症	Neutropenia	35 (9.5)	15 (5.9)	2 (1.6)
好中球数減少	Neutrophil count decreased	31 (8.4)	6 (2.4)	0
血小板数減少	Platelet count decreased	26 (7.1)	2 (0.8)	1 (0.8)
高血圧	Hypertension	17 (4.6)	12 (4.7)	3 (2.3)
疲労	Fatigue	19 (5.2)	3 (1.2)	0

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 14.3.1.31B
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities.

(2) 死亡

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、試験期間中に本剤投与群の1例で死亡が認められた〔注：試験期間中（同意取得日～治験薬の最終投与30日後）に重篤な有害事象として報告され、その後死亡に至った〕(Integrated Summary of Safety Table 14.3.2.1)。死因は、AMLであり、治験責任医師により治験薬との因果関係あり（related）と判断された〔PR-30-5011-C（NOVA）試験 総括報告書補遺 Section 12.3.3.1〕。

(3) その他の重篤な有害事象

いずれかの投与群で1%以上の被験者に認められた重篤な有害事象を表2.7.4.2-20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、重篤な有害事象は、本剤投与群で117例（31.9%）、プラセボ投与群で27例（15.1%）に認められた。プラセボ投与群と比べて本剤投与群で高頻度に認められた重篤な有害事象は、血小板減少症（本剤投与群10.9%及びプラセボ投与群0%、以降同順）、貧血（4.1%及び0%）及び便秘（1.1%及び0.6%）であった。その他の重篤な有害事象の発現頻度はプラセボ投与群よりも低く、いずれも2%未満であった。

年齢、人種、プラチナ製剤を含む化学療法の前治療数及び原発巣別の本剤投与群の重篤な有害事象の発現頻度に、臨床的に意味のある違いはなかった〔PR-30-5011-C（NOVA）試験 総括報告書初版 Table 14.3.1.1B、Table 14.3.1.1C、Table 14.3.1.1D及びTable 14.3.1.1F〕。

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〕

MedDRA Preferred Term		Niraparib (N=367) n (%)	Placebo (N=179) n (%)
Any SAE		117 (31.9)	27 (15.1)
血小板減少症	Thrombocytopenia	40 (10.9)	0
貧血	Anaemia	15 (4.1)	0
小腸閉塞	Small intestinal obstruction	7 (1.9)	4 (2.2)
便秘	Constipation	4 (1.1)	1 (0.6)
尿路感染	Urinary tract infection	3 (0.8)	2 (1.1)
胸水	Pleural effusion	3 (0.8)	2 (1.1)
腹水	Ascites	2 (0.5)	2 (1.1)
中枢神経系転移	Metastases to central nervous system	1 (0.3)	2 (1.1)
悪心	Nausea	1 (0.3)	3 (1.7)
イレウス	Ileus	0	2 (1.1)

出典：PR-30-5011-C（NOVA）試験 総括報告書補遺（カットオフ日：2017年9月15日） Table 1.2.4
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE: serious 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

いずれかの投与群で1%以上の被験者に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象を表2.7.4.2-21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、治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤投与群で60例（16.3%）、プラセボ投与群で4例（2.2%）に認められた。いずれかの投与群で1%以上の被験者に認められた治験薬の投与中止に至った有害事

象は、疲労（本剤投与群 2.7%及びプラセボ投与群 0%、以降同順）、血小板減少症（1.9%及び 0.6%）、悪心及び血小板数減少（各 1.6%及び 0%）、貧血（1.4%及び 0%）、並びに好中球数減少（1.1%及び 0%）であった。

年齢、人種、プラチナ製剤を含む化学療法の前治療数別の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は同様であったが、卵管癌の被験者では、卵巣癌及び原発性腹膜癌の被験者と比較して投与中止に至った有害事象が多く発現した（卵管癌：25.8%、卵巣癌：13.6%、原発性腹膜癌：14.8%）〔Integrated Summary of Safety　Table 14.3.1.1B、Table 14.3.1.1C、Table 14.3.1.1D 及び Table 14.3.1.1F〕。

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〕

MedDRA Preferred Term		Niraparib (N=367) n (%)	Placebo (N=179) n (%)
Any TEAE Resulting in Study Drug Withdrawal		60 (16.3)	4 (2.2)
疲労	Fatigue	10 (2.7)	0
血小板減少症	Thrombocytopenia	7 (1.9)	1 (0.6)
悪心	Nausea	6 (1.6)	0
血小板数減少	Platelet count decreased	6 (1.6)	0
貧血	Anaemia	5 (1.4)	0
好中球数減少	Neutrophil count decreased	4 (1.1)	0

出典：PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書補遺（カットオフ日：2017 年 9 月 15 日）　Table 1.2.11
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE: treatment-emergent adverse event.

2）投与変更に至った有害事象

いずれかの投与群で 1%以上の被験者に認められた治験薬の投与中断に至った有害事象を表 2.7.4.2-22 に示した。

治験実施計画書では、特定の血液毒性又は非血液毒性が発現した場合に治験薬の投与を中断することが規定されていた。

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、治験薬の投与中断に至った有害事象は、本剤投与群で 251 例（68.4%）、プラセボ投与群で 26 例（14.5%）に認められた。本剤投与群で 5%以上の被験者に認められた治験薬の投与中断に至った有害事象は、血小板減少症（本剤投与群 31.3%及びプラセボ投与群 0.6%、以降同順）、貧血（19.6%及び 0%）、好中球減少症（10.4%及び 2.1%）、血小板数減少（9.0%及び 0%）、悪心（7.6%及び 2.2%）、嘔吐（6.0%及び 2.2%）及び好中球数減少（5.2%及び 0%）であった。これらの事象は、治験実施計画書で投与中断が規定されていた事象と一致していた。

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〕

MedDRA Preferred Term		Niraparib (N=367) n (%)	Placebo (N=179) n (%)
Any TEAE Resulting in Study Drug Interruption		251 (68.4)	26 (14.5)
血小板減少症	Thrombocytopenia	115 (31.3)	1 (0.6)
貧血	Anaemia	72 (19.6)	0
好中球減少症	Neutropenia	38 (10.4)	2 (1.1)
血小板数減少	Platelet count decreased	33 (9.0)	0
悪心	Nausea	28 (7.6)	4 (2.2)
嘔吐	Vomiting	22 (6.0)	4 (2.2)
好中球数減少	Neutrophil count decreased	19 (5.2)	0
疲労	Fatigue	17 (4.6)	2 (1.1)
白血球減少症	Leukopenia	10 (2.7)	0
無力症	Asthenia	7 (1.9)	0
便秘	Constipation	6 (1.6)	0
食欲減退	Decreased appetite	5 (1.4)	2 (1.1)
高血圧	Hypertension	5 (1.4)	1 (0.6)
白血球数減少	White blood cell count decreased	5 (1.4)	0
呼吸困難	Dyspnoea	5 (1.4)	0
下痢	Diarrhoea	5 (1.4)	1 (0.6)
気管支炎	Bronchitis	4 (1.1)	0
胃腸炎	Gastroenteritis	4 (1.1)	0
動悸	Palpitations	4 (1.1)	0
頻脈	Tachycardia	4 (1.1)	0
腹痛	Abdominal pain	3 (0.8)	2 (1.1)
小腸閉塞	Small intestinal obstruction	2 (0.5)	3 (1.7)

出典：PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書補遺（カットオフ日：2017 年 9 月 15 日）　Table 1.2.9
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE: treatment-emergent adverse event.

いずれかの投与群で 1%以上の被験者に認められた治験薬の減量に至った有害事象を表 2.7.4.2-23 に示した。

治験実施計画書では、特定の血液毒性又は非血液毒性が発現した場合に治験薬を減量することが規定されていた。

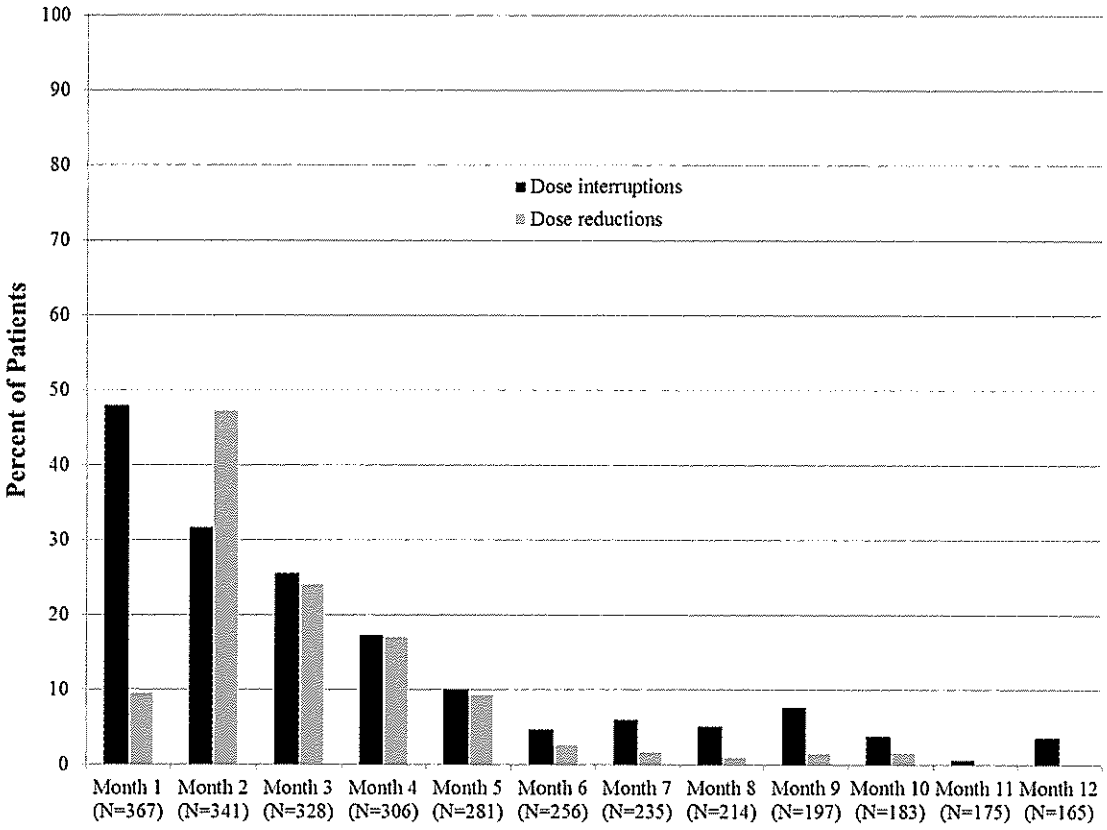
総括報告書補遺のデータカットオフ日（2017 年 9 月 15 日）時点で、治験薬の減量に至った有害事象は、本剤投与群で 254 例（69.2%）、プラセボ投与群で 9 例（5.0%）に認められた。本剤投与群で 5%以上の被験者に認められた治験薬の減量に至った有害事象は、血小板減少症（本剤投与群 30.5%及びプラセボ投与群 0.6%、以降同順）、貧血（18.0%及び 0%）、血小板数減少（10.4%及び 0%）及び悪心（5.2%及び 0%）であった。これらの事象は、治験実施計画書で減量が規定されていた事象と一致していた。

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〕

MedDRA Preferred Term		Niraparib (N=367) n (%)	Placebo (N=179) n (%)
Any TEAE Resulting in Study Drug Dose Reduction		254 (69.2)	9 (5.0)
血小板減少症	Thrombocytopenia	112 (30.5)	1 (0.6)
貧血	Anaemia	66 (18.0)	0
血小板数減少	Platelet count decreased	38 (10.4)	0
悪心	Nausea	19 (5.2)	0
好中球減少症	Neutropenia	17 (4.6)	0
好中球数減少	Neutrophil count decreased	15 (4.1)	2 (1.1)
疲労	Fatigue	14 (3.8)	2 (1.1)
嘔吐	Vomiting	8 (2.2)	0
呼吸困難	Dyspnoea	6 (1.6)	1 (0.6)
無力症	Asthenia	6 (1.6)	0
高血圧	Hypertension	5 (1.4)	0

出典：PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書補遺（カットオフ日：2017 年 9 月 15 日）　Table 1.2.10
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE: treatment-emergent adverse event.

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、本剤投与群で投与中断又は減量に至った有害事象を発現した被験者の割合を図 2.7.4.2-1 に示した。投与中断は投与早期（主に 1 ヵ月目）に起こっており、減量は主に 2 ヵ月目に発現していた。これらの用量調整の割合はその後減少した。この用量調整の傾向は、治験実施計画書で用量調整を規定した血小板減少症及びその他の血液毒性の発現時期及び頻度とも一致していた。



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）　Figure 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〕

年齢、人種、プラチナ製剤を含む化学療法の前治療数別の投与中断又は減量に至った有害事象の発現頻度に臨床的に意味のある違いはなかったが、卵管癌の被験者では、卵巣癌及び原発性腹膜癌の被験者と比較して投与中断又は減量に至った有害事象が少なかった（卵管癌：54.8%及び 48.4%、卵巣癌：67.6%及び 70.2%、原発性腹膜癌：66.7%及び 77.8%）〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版　Table 14.3.1.1B、Table 14.3.1.1C、Table 14.3.1.1D 及び Table 14.3.1.1F〕。

（5）器官別又は症候群別有害事象の解析

1）MDS/AML

MDS/AML の発現頻度は、本剤投与群で 5/367 例（1.4%）、プラセボ投与群で 2/179 例（1.1%）であった〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版　Table 49〕。追跡期間中に 3 例が MDS/AML により死亡し（本剤投与群 1 例、プラセボ投与群 2 例）、うち 2 例は、治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判定された（各群 1 例、いずれも likely related）。

全 7 例は高悪性度の漿液性卵巣癌の患者であり、4 例は g*BRCA* 変異陽性、3 例は g*BRCA* 変異陰性であった。6 例は骨髄抑制の既往が報告されており、うち 5 例は 3 ライン以上の化学療法歴があった。本剤投与群の 4 例では本剤を減量投与しており、プラセボ投与群では減量

は発生しなかった。試験期間中の本剤投与群の 2 例、プラセボ投与群の 1 例が輸血を受けた。本剤投与群の 5 例は 7～20 サイクル、プラセボ投与群の 2 例は 4～5 サイクルの治験薬投与を受けた。MDS/AML は、治験薬投与終了後 1 週間未満から 8 ヵ月の間に発現した。4 例は MDS 発現前に次治療を開始していた。

2）肺臓炎

肺臓炎関連事象（MedDRA PT「肺臓炎」及び「急性間質性肺臓炎」）は全体で 3 例〔本剤投与群 2 例（0.5%）及びプラセボ投与群 1 例（0.6%）〕に認められた〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版　Table 14.3.1.2〕。これらの事象は Grade 1 又は 2 で、本剤投与群の 1 例は本事象により投与を中断した。本剤投与群の 1 例に重篤な有害事象である Grade 2 の肺臓炎が発現したが、治験薬との関連性は低い（unlikely to be related）と判断された。本事象は 4 日後に回復した〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版　Listing 16.2.7.2〕。

3）骨髄抑制関連事象

特に注目すべき有害事象としての骨髄抑制関連事象には、血小板減少症関連事象、貧血関連事象、白血球減少症関連事象、好中球減少症関連事象及び汎血球減少症関連事象を含めた。

総括報告書補遺のデータカットオフ日（2017 年 9 月 15 日）時点における PR-30-5011-C（NOVA）試験で報告された骨髄抑制関連事象の概要をカテゴリー別に表 2.7.4.2-24 に示した。この結果は、総括報告書初版のデータカットオフ日（2016 年 5 月 30 日）時点の結果と比較して大きな違いはなかった〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版　Table 50〕。したがって、本項での各事象の詳細な検討結果は、主に総括報告書初版のデータを記載した。

総括報告書初版のデータカットオフ日（2016 年 5 月 30 日）時点におけるサイクル 4 以降（すなわち、各被験者で調整された用量に到達後）に報告された Grade 3 又は 4 の骨髄抑制関連事象の発現頻度を用量別に表 2.7.4.2-25 に示した。いずれもサイクル 4 以降では発現頻度の低下が認められた。

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〕

AESI Category Treatment Arm	Overall n (%)	Grade 3/4 n (%)	SAE n (%)	Dose Interruption n (%)	Dose Reduction n (%)	Discontinuation n (%)
血小板減少関連事象 Thrombocytopenia Event						
Niraparib (N=367)	227 (61.9)	126 (34.3)	41 (11.2)	140 (38.1)	148 (40.3)	13 (3.5)
Placebo (N=179)	9 (5.0)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
貧血関連事象 Anemia Event						
Niraparib (N=367)	187 (51.0)	94 (25.6)	15 (4.1)	74 (20.2)	69 (18.8)	5 (1.4)
Placebo (N=179)	12 (6.7)	0	0	0	0	0
白血球減少関連事象 Leukopenia Event(a)						
Niraparib (N=367)	132 (36.0)	80 (21.8)	4 (1.1)	62 (16.9)	35 (9.5)	7 (1.9)
Placebo (N=179)	22 (12.3)	4 (2.2)	0	2 (1.1)	2 (1.1)	0
好中球減少関連事象 Neutropenia Event						
Niraparib (N=367)	112 (30.5)	73 (19.9)	4 (1.1)	57 (15.5)	32 (8.7)	7 (1.9)
Placebo (N=179)	11 (6.1)	3 (1.7)	0	2 (1.1)	2 (1.1)	0
汎血球減少関連事象 Pancytopenia Event						
Niraparib (N=367)	6 (1.6)	5 (1.4)	5 (1.4)	2 (0.5)	1 (0.3)	3 (0.8)
Placebo (N=179)	0	0	0	0	0	0

出典：Integrated Summary of Safety（カットオフ日：2017 年 9 月 15 日）　Table 1.2.17.1、Table 1.2.17.2、Table 1.2.17.3、Table 1.2.17.4、Table 1.2.17.5 及び Table 1.2.17.6

AESI: adverse events of special interest; SAE: serious adverse event.

(a)　Includes neutropenia events.

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〕

	Niraparib Dose at Start of Cycle 4		
AESI Category	300 mg (N=82) n (%)	200 mg (N=138) n (%)	100 mg (N=77) n (%)
血小板減少関連事象 Thrombocytopenia Event	1 (1.2)	3 (2.2)	3 (3.9)
貧血関連事象 Anaemia Event	19 (23.2)	25 (18.1)	6 (7.8)
好中球減少関連事象 Neutropenia Event	4 (4.9)	4 (2.9)	0

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 14.3.1.39

AESI: adverse events of special interest.

① 血小板減少関連事象

血小板減少関連事象には、PT の血小板減少症及び血小板数減少を含めた〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版　Table 14.3.1.16A〕。

発現頻度

総括報告書補遺のデータカットオフ日（2017 年 9 月 15 日）時点で、血小板減少関連事象は、本剤投与群の 227 例(61.9%)、プラセボ投与群の 9 例(5.0%)に認められた(表 2.7.4.2-24)。

また、Grade 3 又は 4 の血小板減少関連事象は本剤投与群の 126 例（34.3%）、プラセボ投与群の 1 例（0.6%）に認められた。

重篤な血小板減少関連事象は、本剤投与群では 41 例（11.2%）に認められ、プラセボ投与群では認められなかった。血小板減少関連事象の続発症に関連した死亡は認められなかった。

血小板減少関連事象による治験薬の投与中止は、本剤投与群の 13 例（3.5%）、プラセボ投与群の 1 例（0.6%）に認められた。

ベースラインの因子

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、血小板減少症の既往歴に関連したベースラインの因子及び治験薬投与後に発現する有害事象に及ぼす潜在的影響について分析した。この分析の結果、本剤の投与期間中の血小板減少関連事象の発現頻度は、ベースラインの血小板数が低い（125×10^9/L 未満）被験者（15 例中 14 例、93.3%）の方が、ベースラインの血小板数が高い（125×10^9/L 以上）被験者（352 例中 211 例、59.9%）に比べて高かった〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版　Table 14.3.1.17A〕。また、本剤投与群の血小板減少症の既往がある被験者（172 例中 121 例、70.3%）は、血小板減少症の既往がない被験者（195 例中 104 例、53.3%）に比べて、血小板減少症の発現リスクが高かった。また、Grade 3 又は 4 の血小板減少関連事象は、Grade 3 又は 4 の血小板減少症の既往がある被験者の 45 例中 21 例（46.7%）、Grade 3 又は 4 の血小板減少症の既往がない被験者の 322 例中 103 例（32.0%）に認められた。

発現時期及び持続期間

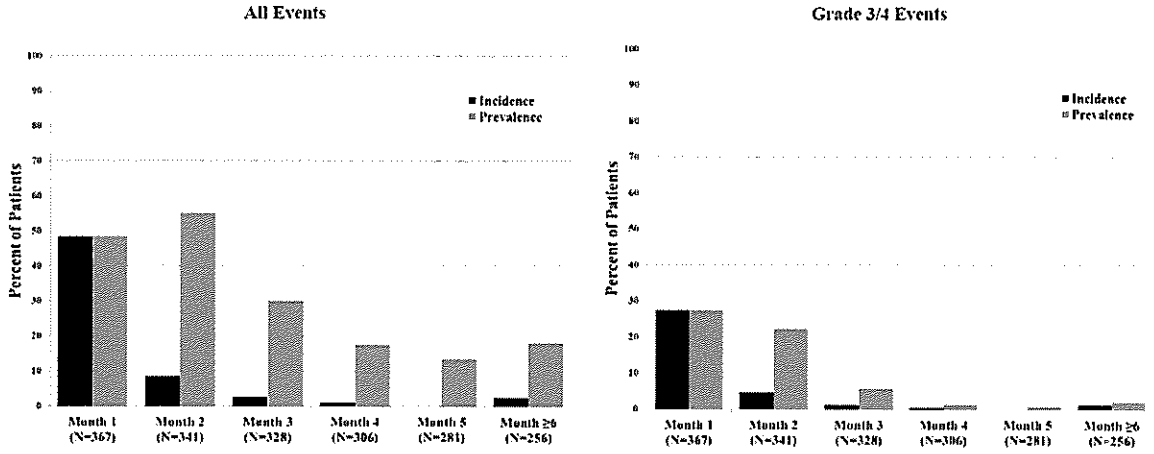
血小板減少関連事象は概ね本剤投与開始後早期に発現し、発現頻度は経時的に低下した。本事象により投与を中止した被験者は少数であり、本事象の発現頻度の経時的な低下は、個々の被験者の忍容性に基づき投与中断及び減量することで毒性の管理が可能であったことを示唆している。Grade 3 又は 4 の血小板減少関連事象の多くは一過性であり、持続期間の中央値は 10.0 日であった〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版　Table 14.3.1.19B〕。

総括報告書初版のデータカットオフ日（2016 年 5 月 30 日）時点における本剤投与群の血小板減少関連事象全体及び Grade 3 又は 4 の血小板減少関連事象の発現頻度及び有病率を月別に図 2.7.4.2-2 に示した。有病率は、その月に治療を継続している被験者数に対する有病者、すなわちその月に発現した事象及び前の月から継続している事象を有する被験者の割合とした。血小板減少関連事象全体の発現頻度は、投与した最初の月で最も高く、その後は急速に低下した。本剤の投与 1 ヵ月目の血小板減少関連事象全体の発現頻度は 48.5%（367 例中 178 例）で、2 ヵ月目には 8.5%（341 例中 29 例）に低下し、3、4、5 並びに 6 ヵ月目及びそれ以降は 3%未満となった〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版　Table 14.3.1.22A〕。Grade 3 又は 4 の血小板減少関連事象の発現頻度は、1 ヵ月目で最も高く（367 例中 101 例、27.5%）で、それ以降は低下した（2～6 ヵ月目及びそれ以降は 4.7%～1%未満）〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版　Table 14.3.1.22C〕。本剤投与群では、血小板減少関連事象全体及び Grade 3 又は 4 の血小板減少関連事象の各有病率もまた経時的に低下した〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版　Table 14.3.1.22B 及び Table 14.3.1.22D〕。

プラセボ投与群では、血小板減少関連事象の発現頻度及び有病率は全ての投与サイクルを通して低かった。

本剤投与群では、血小板減少関連事象全体及び Grade 3 又は 4 の血小板減少関連事象の初回発現までの期間の中央値は、それぞれ 22.0 日及び 23.0 日であった〔PR-30-5011-C (NOVA) 試験　総括報告書初版　Table 14.3.1.18A 及び Table 14.3.1.18B〕。プラセボ投与群では、血小板減少関連事象の初回発現までの期間の中央値は 77.0 日であった。

血小板減少関連事象全体の持続期間の中央値は、本剤投与群で 23.0 日、プラセボ投与群で 29.0 日であった。Grade 3 又は 4 の血小板減少関連事象の持続期間の中央値は、本剤投与群の方が短く、本剤投与群で 10.0 日、プラセボ投与群で 32.0 日であった〔PR-30-5011-C (NOVA) 試験　総括報告書初版　Table 14.3.1.19A 及び Table 14.3.1.19B〕。



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）　Figure 28
AE: adverse event.
Incidence: AEs are included only in the month in which they first occurred. For recurrent events, the event is included only in the first month reported. Percentages are based on the number of patients starting a given month of treatment.; Prevalence: AEs are included that are evident within any month, ie, that start within the month or continue from a prior month. Percentages are based on the number of patients starting a given month of treatment.

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〕

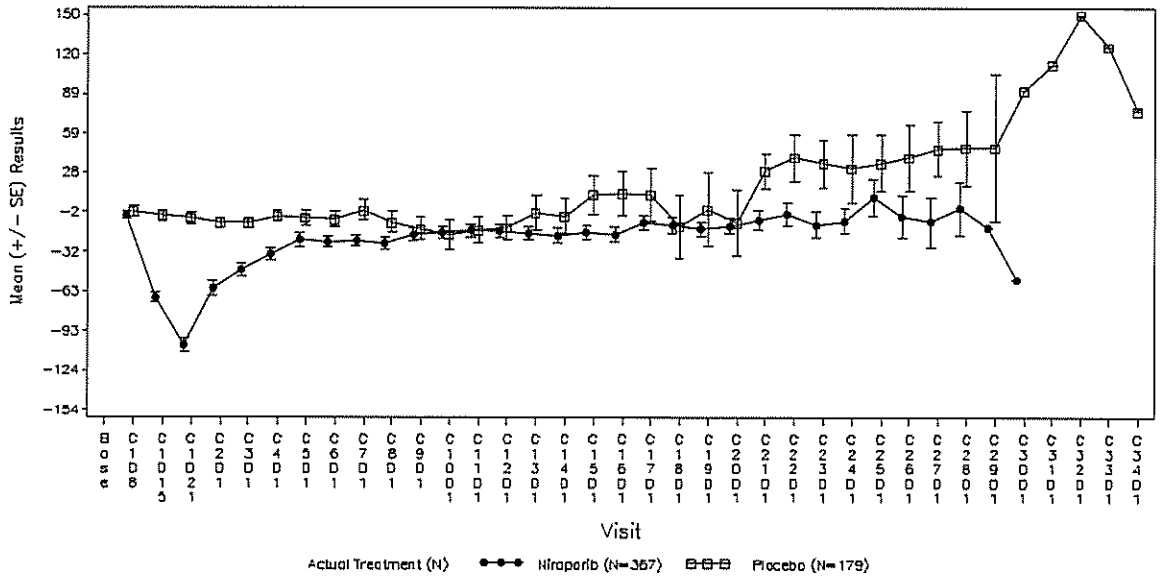
関連する臨床検査値

臨床検査値の評価結果は、発現頻度と発現までの期間ともに、血小板減少関連事象の報告と一致していた。総括報告書初版のデータカットオフ日（2016 年 5 月 30 日）時点における試験期間中の血小板数のベースラインからの変化量〔平均値±標準誤差（SE）〕の推移を図 2.7.4.2-3 に示した。

本剤投与群及びプラセボ投与群の被験者の約 90%は、ベースラインの血小板数が正常範囲内であり、各投与群の被験者の約 10%は Grade 1 であった。本剤投与群では、ベースライン及びベースライン後の血小板数データを有していた被験者 364 例中 126 例(34.6%)で Grade 3 又は 4 への悪化が認められた。プラセボ投与群では、1 例のみで、血小板数がベースラインの Grade 1 から投与期間中に Grade 3 に悪化した。

本剤投与群で、試験期間中に1回以上、血小板数が 10×10^9/L 未満となった被験者は全体で30例（8.2%）であった。これらの被験者のうち、28例が血小板輸血を受けたと報告された〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版　Listing 16.2.8.6〕。本剤投与群では、ほとんどの被験者〔投与終了時の血小板数データを有していた被験者255例中250例、98.0%〕の投与終了時の血小板数は 50×10^9/L 超であり、25×10^9/L 未満の被験者はいなかった。

本剤投与群では、サイクル1の間に血小板数の平均値が低下しており、サイクル2の開始後に回復した。その後、血小板数の平均値はサイクル5までにベースライン値近くに回復し、それ以降は試験期間を通して安定した数値を保っていた。投与終了時、本剤投与群全体の血小板数の平均値及び中央値は、それぞれ 219.9×10^9/L 及び 208.2×10^9/L であった〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版　Table 14.3.5.1〕。



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）　Figure 14.3.6
C: cycle; D: day; SE: standard error.
The data are displayed weekly for Cycle 1 and then every cycle (every 4 weeks) thereafter.

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〕

発現する可能性のある続発症

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、試験期間中、血小板減少関連事象の治療のために血小板輸血を受けた被験者は、本剤投与群では367例中73例（19.9%）、プラセボ投与群ではいなかった〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版 Table 14.3.1.17B〕。血小板輸血は現行のガイドラインに従って行われたため、本剤投与群で血小板数が 10×10^9/L 以上であった被験者で血小板輸血を受けたのは8%のみであった。血小板数が 10×10^9/L 以下であった被験者に対する血小板輸血は概ねサイクル1に実施され、血小板輸血の回数はほとんどの被験者で1回又は2回のみであった。各被験者の忍容性に基づき本剤を個々に用量調整した場合は、追加の血小板輸血の必要性がない限り、その用量を維持した〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版　Section 12.2.3.4.2〕。

血小板減少関連事象の治療のため、ステロイドを併用薬として使用した被験者はわずかであった。本剤投与群で血小板減少症又は血小板数減少の治療のためにプレドニゾン、メチルプレドニゾロン、ヒドロコルチゾン又はデキサメタゾンを使用した被験者は全体で6例(1.6%)であった〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版　Listing 16.2.9.8〕。

重度の血小板減少症は出血に至ることがあるため、投与後30日以内に血小板減少症を併発した出血関連事象〔臨床検査値用語を除くMedDRA標準検索式（SMQ）の「出血」に基づく〕を評価した。本剤投与群では、367例中47例（12.8%）に血小板減少症と出血関連事象の併発がみられた〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版　Table 14.3.1.33〕。主な出血関連事象は、点状出血（17例、4.6%）、鼻出血（12例、3.3%）、挫傷（10例、2.7%）、血腫（7例、1.9%）、紫斑（5例、1.4%）、斑状出血及び血尿（各3例、0.8%）、膣出血（2例、0.5%）であった。血小板減少症を併発した出血関連事象はいずれもGrade 1又は2であった〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版　Table 14.3.1.37〕。1例に、重篤な汎血球減少症を伴うGrade 3の点状出血及び血腫が認められた。

卵巣癌患者には基礎疾患及び前治療に由来する特定の種類の出血関連事象が発現することがあるため、血小板減少関連事象の併発の有無にかかわらず、全ての安全性解析対象集団を対象に出血関連事象を更に詳しく検討した〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版　Table 14.3.1.38〕。臨床検査値用語を除く出血（SMQ）が1件以上認められた被験者は全体で、本剤投与群で71例（19.3%）、プラセボ投与群で13例（7.3%）であった。上記のGrade 3の点状出血及び血腫を除き、その他の出血関連事象はいずれもGrade 1又は2であった。したがって、本試験では血小板減少症を併発しなかった出血関連事象が多くの被験者に認められた。プラセボ投与群では、膣出血及び鼻出血がそれぞれ4例（2.2%）に認められた。

管理

血小板減少関連事象は概ね管理可能であり、これらの有害事象により治験薬の投与を中止した被験者はごく少数であった。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、血小板減少関連事象による治験薬の投与中止は、本剤投与群では12例（3.3%）、プラセボ投与群では1例（0.6%）に認められた〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版　Table 50〕。本剤投与群ではGrade 3又は4の血小板減少関連事象が認められた124例のうち4例（1.1%）が投与を中止し、プラセボ投与群ではGrade 3の血小板減少関連事象の1例(0.6%)が投与を中止した〔PR-30-5011-C(NOVA)試験　総括報告書初版　Table 14.3.1.16B及びTable 14.3.1.16G〕。治験実施計画書の規定に従い、血小板数が少ない被験者に対しては治験薬の投与中断及び減量を必須とした。有害事象による投与中断はサイクル1で最もよくみられており、このことは、ほとんどの血小板減少関連事象がサイクル1で発現し、ほとんどがサイクル2で減量していることと一致していた。

本剤投与群では、血小板減少関連事象による治験薬の投与中断及び減量は、それぞれ138例（37.6%）及び148例（40.3%）に認められた。プラセボ投与群では、血小板減少関連事象による治験薬の投与中断及び減量はまれ（各0.6%）であった。

サイクル3終了までに、ほとんどの被験者に対して本剤の適切な用量調整を行った。用量調整後、Grade 3又は4の血小板減少関連事象の発現頻度は大幅に減少した。サイクル4以降

の投与サイクルにおいて本剤 300、200 及び 100 mg を投与したときの Grade 3 又は 4 の血小板減少関連事象の発現頻度は、それぞれ 1.2%、2.2%及び 3.9%であった（表 2.7.4.2-25）。

部分集団における血小板減少関連事象

総括報告書初版のデータカットオフ日（2016 年 5 月 30 日）時点の部分集団における血小板減少関連事象の発現頻度を表 2.7.4.2-26 に示した。

年齢又はプラチナ製剤を含む化学療法の前治療数別の血小板減少関連事象全体の各発現頻度に臨床的に意味のある差は認められなかった。本剤投与群では、血小板減少関連事象は、白人被験者（59.8%）に比べて非白人被験者（71.7%）で多く認められ、また、ベースラインの体重が重い（67 kg 以上）被験者（55.6%）に比べてベースラインの体重が軽い（67 kg 未満）被験者（66.5%）で多く認められた。本剤投与群では、血小板減少関連事象の発現頻度は、骨髄抑制の既往歴がある被験者（64.1%）の方が骨髄抑制の既往歴がない被験者（50.0%）よりも高かった。本剤投与群では、血小板減少関連事象は、卵巣癌患者（62.1%）及び卵管癌患者（66.7%）の方が原発性腹膜癌患者（48.4%）に比べて多く認められた。

本剤投与群では、Grade 3 又は 4 の血小板減少関連事象の発現頻度は、2 ラインのプラチナ製剤を含む化学療法歴がある被験者（37.3%）の方が、3 ライン以上のプラチナ製剤を含む化学療法歴がある被験者（26.1%）よりも高く、また、ベースラインの体重が軽い（67 kg 未満）被験者（38.4%）の方が、ベースラインの体重が重い（67 kg 以上）被験者（28.3%）よりも高かった。年齢、人種、原発巣又は骨髄抑制の既往歴は、Grade 3 又は 4 の血小板減少関連事象の発現頻度に影響を及ぼさなかった。

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〕

	Overall		Grade 3/4	
Subgroup Category	Niraparib (N=367) n/N (%)	Placebo (N=179) n/N (%)	Niraparib (N=367) n/N (%)	Placebo (N=179) n/N (%)
Age, n				
<65 years	140/238 (58.8)	7/117 (6.0)	77/238 (32.4)	0/117
≥65 years	85/129 (65.9)	3/62 (4.8)	47/129 (36.4)	1/62 (1.6)
Race				
White	192/321 (59.8)	10/155 (6.5)	107/321 (33.3)	1/155 (0.6)
Non-white	33/46 (71.7)	0/24	17/46 (37.0)	0/24
Median Weight				
<67 kg	123/185 (66.5)	6/85 (7.1)	71/185 (38.4)	1/85 (1.2)
≥67 kg	100/180 (55.6)	4/93 (4.3)	51/180 (28.3)	0/93
No. of Prior Platinum Therapies				
2	157/252 (62.3)	8/123 (6.5)	94/252 (37.3)	0/123
>2	68/115 (59.1)	2/56 (3.6)	30/115 (26.1)	1/56 (1.8)
Cancer Subtype				
Ovarian	192/309 (62.1)	8/149 (5.4)	104/309 (33.7)	0/149
Primary peritoneal	15/31 (48.4)	2/14 (14.3)	10/31 (32.3)	1/14 (7.1)
Fallopian tube	18/27 (66.7)	0/16	10/27 (37.0)	0/16
Prior Myelosuppression				
Yes	191/298 (64.1)	9/142 (6.3)	103/298 (34.6)	1/142 (0.7)
No	34/68 (50.0)	1/37 (2.7)	21/68 (30.9)	0/37

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 14.3.1.29A、Table 14.3.1.29B、Table 14.3.1.29C、Table 14.3.1.29E、Table 14.3.1.29F、Table 14.3.1.29G、Table 14.3.1.30A、Table 14.3.1.30B、Table 14.3.1.30C、Table 14.3.1.30E、Table 14.3.1.30F 及び Table 14.3.1.30G

n/N: number of patients with thrombocytopenia event/number of patients within the subgroup in that treatment arm.

② 貧血関連事象

貧血関連事象には、PTの貧血及びヘモグロビン減少を含めた（Table 14.3.1.16A）。

発現頻度

総括報告書補遺のデータカットオフ日（2017年9月15日）時点で、貧血関連事象は、本剤投与群の187例(51.0%)及びプラセボ投与群の12例(6.7%)に認められた(表2.7.4.2-24)。

Grade 3又は4の貧血関連事象は、本剤投与群では94例（25.6%）に認められ、プラセボ投与群では認められなかった。

重篤な有害事象の貧血関連事象は、本剤投与群では15例（4.1%）に認められ、プラセボ投与群では認められなかった。全体では、貧血による治験薬の投与中止は本剤投与群では5例（1.4%）に認められ、プラセボ投与群では認められなかった。

ベースラインの因子

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、貧血の既往歴に関連したベースラインの因子及び治験薬投与後に発現する有害事象に及ぼす潜在的影響について分析した。その結果、試験期間中の貧血関連事象全体の発現頻度は、ベースラインのヘモグロビン値が低い（10 g/dL未満）被験者（22例中18例、81.8%）の方が、ベースラインのヘモグロビン値が高い（12 g/dL以上）被験者（154例中63例、40.9%）よりも高かった〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版　Table 14.3.1.17A〕。また、貧血の既往歴がある被験者（236例中126例、53.4%）の方が、貧血の既往歴がない被験者（131例中58例、44.3%）よりもやや高かった。試験期間中、本剤投与群では、Grade 3又は4の貧血関連事象は、Grade 3又は4の貧血の既往歴がある被験者36例中12例（33.3%）に、Grade 3又は4の貧血の既往歴がない被験者331例中81例（24.5%）に認められた。

発現時期及び持続期間

貧血関連事象は、本剤の投与開始後早期に発現する傾向がみられ、発現頻度は経時的に低下した。本事象により投与を中止した被験者は少なかった（1.4%）ことから、貧血関連事象の経時的な発現頻度の低下は、本剤の投与中断や減量により本剤の毒性が管理可能であったことを示唆している。

総括報告書初版のデータカットオフ日（2016年5月30日）時点における本剤投与群の貧血関連事象全体及びGrade 3又は4の貧血関連事象の発現頻度及び有病率を月別に図2.7.4.2-4に示した。本剤の投与1ヵ月目の貧血関連事象全体の発現頻度は17%（367例中63例）で、2ヵ月目には14%（341例中46例）に低下し、4、5並びに6ヵ月目及びそれ以降は6%未満であった〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版　Section 12.2.3.4.2〕。Grade 3又は4の貧血関連事象の発現頻度はより低く、3ヵ月目（328例中33例、10.1%）で最も高く、それ以降は低下した〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版　Table 14.3.1.22C〕。本剤投与群では、貧血関連事象全体及びGrade 3又は4の貧血関連事象の有病率は経時的に低下しなかったことから、本剤の投与期間中、貧血が持続していたことが示唆された〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版　Table 14.3.1.22B及びTable 14.3.1.22D〕。

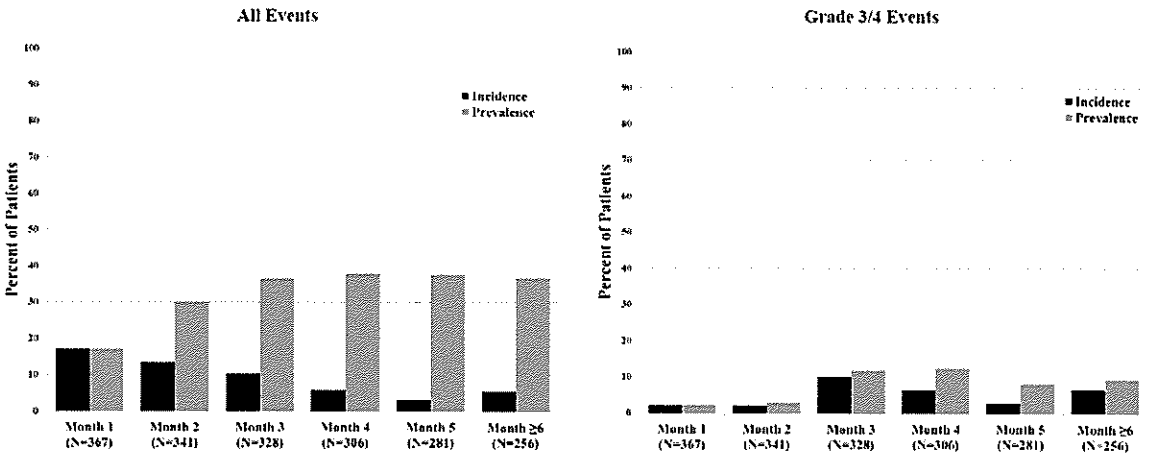
プラセボ投与群では、貧血関連事象の発現頻度及び有病率は全ての投与サイクルを通じて低かった。

本剤投与群では、貧血関連事象全体の初回発現までの期間の中央値は 42.0 日、Grade 3 又は 4 の貧血関連事象の初回発現までの期間の中央値は 85.0 日であった〔PR-30-5011-C(NOVA)試験　総括報告書初版　Table 14.3.1.18A 及び Table 14.3.1.18B〕。プラセボ投与群では、貧血関連事象全体の初回発現までの期間の中央値は 15.0 日であった。

貧血関連事象全体の持続期間の中央値は、本剤投与群で 63.0 日、プラセボ投与群で 47.0 日であった。本剤投与群の Grade 3 又は 4 の貧血関連事象の持続期間の中央値は極めて短く 8.0 日であった。プラセボ投与群では、Grade 3 又は 4 の貧血関連事象は認められなかった〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版　Table 14.3.1.19A 及び Table 14.3.1.19B〕。

28 日以上持続した貧血関連事象について解析した〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版　Table 14.3.1.20〕。本剤投与群において 28 日以上持続した貧血関連事象が 1 件以上認められた被験者は 130 例（35.4%）であった。本剤投与群では、28 日以上持続した貧血関連事象が 1 件のみ認められた被験者は 117 例(31.9%)、2 件認められた被験者は 9 例(2.5%)、3 又は 4 件認められた被験者は 4 例（1.1%）であり、大半は 1 件のみの発現であった。28 日以上持続した Grade 3 又は 4 の貧血関連事象はまれ（6 例、1.6%）であり、28 日以上持続した Grade 3 又は 4 の貧血関連事象が 2 件以上認められた被験者はいなかった。

また、他の Grade 2 以上の骨髄抑制関連事象（血小板減少関連事象、好中球減少関連事象又は白血球減少関連事象）と併発した、28 日以上持続した貧血関連事象の評価も行った〔PR-30-5011-C (NOVA) 試験　総括報告書初版　Table 14.3.1.20〕。これらの事象の併発は、本剤投与群では 19 例（5.2%）、プラセボ投与群では 1 例（0.6%）に認められた。



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）　Figure 31
AE: adverse event.
Incidence: AEs are included only in the month in which they first occurred. For recurrent events, the event is included only in the first month reported. Percentages are based on the number of patients starting a given month of treatment.
Prevalence: AEs are included that are evident within any month, ie, that start within the month or continue from a prior month. Percentages are based on the number of patients starting a given month of treatment.

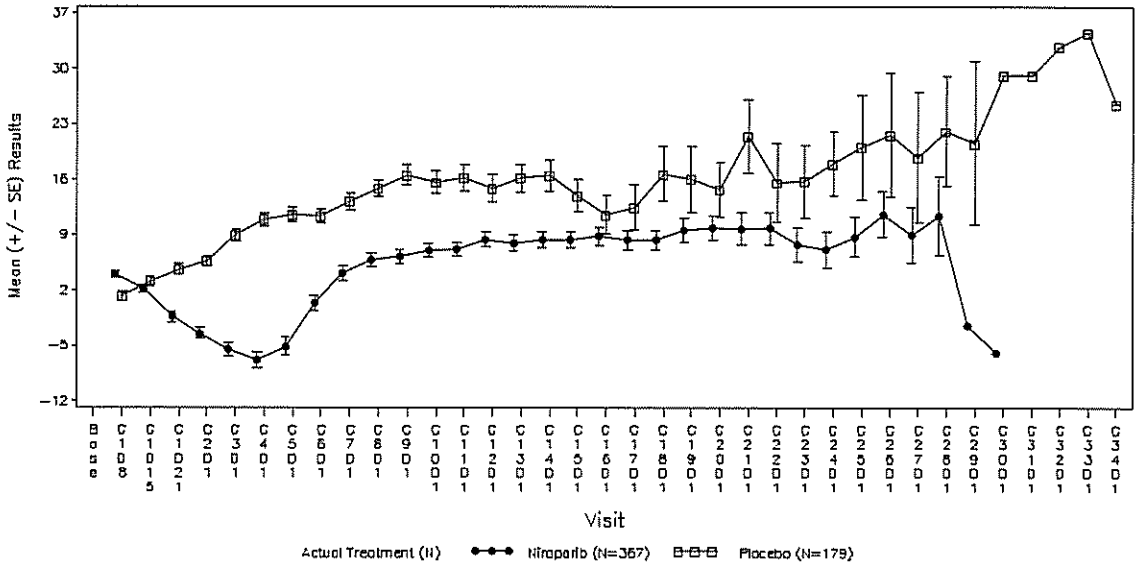
図 2.7.4.2-4　月別の貧血関連事象の発現頻度及び有病率（全事象及び Grade 3 又は 4）
〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：安全性解析対象集団、本剤投与群〕

関連する臨床検査値

臨床検査値の評価結果は、発現頻度と発現までの期間ともに、貧血関連事象の報告と一致していた。総括報告書初版のデータカットオフ日（2016年5月30日）時点における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を図2.7.4.2-5に示した。

治験登録時、ほとんどの被験者のヘモグロビン値はGrade 0又は1であり、両投与群とも被験者の6%が治験登録時にGrade 2であった。本剤投与群では、ベースライン及びベースライン後のデータを有していた被験者364例のうち91例（25%）にGrade 3への悪化がみられた。プラセボ投与群では、Grade 3への悪化がみられたのは1例（1%未満）のみであった。本剤投与群又はプラセボ投与群のいずれにおいても、Grade 4への悪化はみられなかった。

本剤投与群ではサイクル1からヘモグロビン減少が認められ、概ねサイクル6～7までヘモグロビンの平均値はベースライン値を下回ったままであった。ヘモグロビン値が回復後は残りの試験期間を通して安定していた。



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）　Figure 14.3.6
C: cycle; D: day; SE: standard error.
The data are displayed weekly for Cycle 1 and then every cycle (every 4 weeks) thereafter.

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〕

発現する可能性のある続発症

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、本剤投与群では、102例（27.8%）が赤血球輸血を受けており、このうち1例（0.3%）は貧血の治療のためにエリスロポエチンの投与も受けていた〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版 Table 14.3.1.17B〕。プラセボ投与群では、1例（0.6%）のみが貧血の治療のために赤血球輸血を受けていた。

貧血は疲労に至ることがあるため、前後30日以内にGrade 2以上の疲労関連事象を併発した貧血関連事象を評価した〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版　Table 14.3.1.35〕。

本剤投与群では、61 例（16.6%）に貧血関連事象と Grade 2 以上の疲労関連事象の併発がみられた。プラセボ投与群では、貧血関連事象と疲労関連事象の併発はみられなかった。

管理

貧血関連事象は概ね管理可能であり、これらの有害事象により治験薬の投与を中止した被験者はごく少数であった。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、貧血関連事象による治験薬の投与中止は、本剤投与群では 5 例（1.4%）に認められ、プラセボ投与群では認められなかった〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版 Table 50〕。このうち Grade 3 又は 4 の貧血関連事象による治験薬の投与中止は 3 例（0.8%）であった〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版　Table 14.3.1.16G〕。治験実施計画書の規定に従い、ヘモグロビン値が低い被験者に対しては治験薬の投与中断及び減量を必須とした。

本剤投与群では、貧血関連事象による治験薬の投与中断は 74 例（20.2%）、貧血関連事象による治験薬の減量は 68 例（18.5%）に認められた。プラセボ投与群では、これらの事象による治験薬の投与中断又は減量は認められなかった。

サイクル 4 の開始までに、ほとんどの被験者で本剤の適切な用量調整が行われた。サイクル 4 以降の投与サイクルにおいて本剤 300、200 及び 100 mg を投与したときの Grade 3 又は 4 の貧血関連事象の発現頻度は、それぞれ 23.2%、18.1%及び 7.8%であった（表 2.7.4.2-25）。

部分集団別の貧血関連事象

総括報告書初版のデータカットオフ日（2016 年 5 月 30 日）時点の部分集団における貧血関連事象の発現頻度を表 2.7.4.2-27 に示した。

年齢、人種、プラチナ製剤を含む化学療法の前治療数又は骨髄抑制の既往歴別の貧血関連事象全体及び Grade 3 又は 4 の貧血関連事象の発現頻度に、大きな差は認められなかった。本剤投与群では、貧血関連事象は、ベースラインの体重が重い（67 kg 以上）被験者（43.3%）と比較して、ベースラインの体重が軽い（67 kg 未満）被験者（56.8%）で多く認められ、また、卵管癌患者（40.7%）又は原発性腹膜癌患者（41.9%）と比較して、卵巣癌患者（51.8%）で多く認められた。本剤投与群では、Grade 3 又は 4 の貧血関連事象も、卵管癌患者（14.8%）又は原発性腹膜癌患者（16.1%）と比較して、卵巣癌患者（27.2%）で多く認められた。

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〕

	Overall		Grade 3/4	
Subgroup Category	Niraparib (N=367) n/N (%)	Placebo (N=179) n/N (%)	Niraparib (N=367) n/N (%)	Placebo (N=179) n/N (%)
Age				
<65 years	117/238 (49.2)	9/117 (7.7)	66/238 (27.7)	0/117
≥65 years	67/129 (51.9)	3/62 (4.8)	27/129 (20.9)	0/62
Race				
White	162/321 (50.5)	11/155 (7.1)	81/321 (25.2)	0/155
Non-white	22/46 (47.8)	1/24 (4.2)	12/46 (26.1)	0/24
Median Weight				
<67 kg	105/185 (56.8)	8/85 (9.4)	53/185 (28.6)	0/85
≥67 kg	78/180 (43.3)	4/93 (4.3)	39/180 (21.7)	0/93
No. of Prior Platinum Therapies				
2	132/252 (52.4)	9/123 (7.3)	64/252 (25.4)	0/123
>2	52/115 (45.2)	3/56 (5.4)	29/115 (25.2)	0/56
Cancer Subtype				
Ovarian	160/309 (51.8)	11/149 (7.4)	84/309 (27.2)	0/149
Primary peritoneal	13/31 (41.9)	0/14	5/31 (16.1)	0/14
Fallopian tube	11/27 (40.7)	1/16 (6.3)	4/27 (14.8)	0/16
Prior Myelosuppression				
Yes	152/298 (51.0)	10/142 (7.0)	77/298 (25.8)	0/142
No	31/68 (45.6)	2/37 (5.4)	15/68 (22.1)	0/37

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 14.3.1.29A、Table 14.3.1.29B、Table 14.3.1.29C、Table 14.3.1.29E、Table 14.3.1.29F、Table 14.3.1.29G、Table 14.3.1.30A、Table 14.3.1.30B、Table 14.3.1.30C、Table 14.3.1.30E、Table 14.3.1.30F 及び Table 14.3.1.30G

n/N: number of patients with anemia event/number of patients within the subgroup in that treatment arm.

③ 白血球減少関連事象

白血球減少関連事象には、好中球減少症、好中球数減少、白血球数減少、白血球減少症、リンパ球数減少、リンパ球減少症、発熱性好中球減少症及び単球数減少を含めた〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版　Table 14.3.1.16A〕。

白血球減少関連事象には好中球減少症及び好中球数減少を含めたため、白血球減少関連事象の分析結果は、好中球減少関連事象の分析結果と類似していた〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版　Section 12.2.3.4.2〕。

④ 好中球減少関連事象

発現頻度

総括報告書補遺のデータカットオフ日（2017 年 9 月 15 日）時点で、好中球減少関連事象は、本剤投与群の 112 例（30.5%）、プラセボ投与群の 11 例（6.1%）に認められた（表 2.7.4.2-24）。そのほとんどは好中球減少症又は好中球数減少の事象として報告された。

本剤投与群では、73 例（19.9%）に Grade 3 又は 4 の好中球減少関連事象が認められ、プラセボ投与群では 3 例（1.7%）に認められた。重篤な好中球減少関連事象は、本剤投与群の 4 例（1.1%）に認められ、プラセボ投与群では認められなかった。好中球減少関連事象による治験薬の投与中止は本剤投与群で 7 例（1.9%）認められ、プラセボ群では認められなかった。

本剤投与群の 1 例（0.3%）のみが発熱性好中球減少症を発現した。

ベースラインの因子

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、好中球減少症の既往歴に関連したベースラインの因子及び治験薬投与後に発現する有害事象に及ぼす潜在的影響について分析した〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版　Table 14.3.1.17A〕。その結果、本剤投与群における試験期間中の好中球減少関連事象全体の発現頻度は、Grade 4の好中球減少症の既往歴がある被験者（36例中20例、55.6%）で最も高く、好中球減少症（Gradeは問わない）の既往歴がある被験者（206例中75例、36.4%）の方が好中球減少症の既往歴がない被験者（161例中36例、22.4%）よりも高かった。また、Grade 3又は4の好中球減少関連事象は、Grade 3又は4の好中球減少症の既往歴がある被験者では115例中36例（31.3%）に、Grade 3又は4の好中球減少症の既往歴がない被験者では252例中36例（14.3%）に認められた。

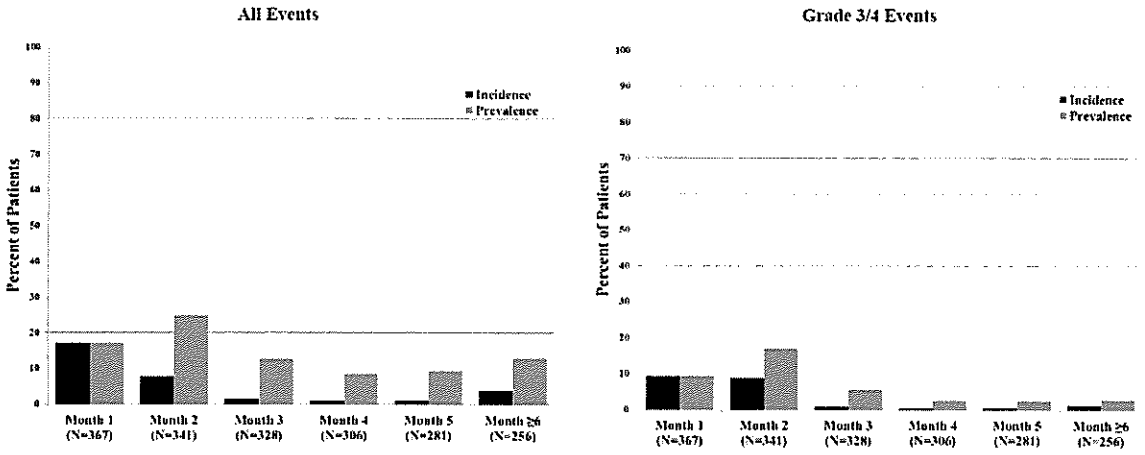
発現時期及び持続期間

好中球減少関連事象は、本剤の投与開始後早期に発現する傾向がみられ、発現頻度は経時的に低下した。本事象により投与を中止した被験者が少数であったことから、このような好中球減少関連事象の発現頻度の経時的低下は、本剤の毒性が用量調整により管理可能であることを示唆している。

総括報告書初版のデータカットオフ日（2016年5月30日）時点における本剤投与群の好中球減少関連事象全体及びGrade 3又は4の好中球減少関連事象の発現頻度及び有病率を月別に図2.7.4.2-6に示した。好中球減少関連事象全体の発現頻度は、投与した最初の月に最も高くなり、それ以降の全てのサイクルで低くなった。本剤の投与1ヵ月目の好中球減少関連事象の発現頻度は17.2%（367例中63例）で、2ヵ月目には7.8%（341例中27例）に低下し、その後は試験期間を通して1.0～3.9%であった〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版　Table 14.3.1.22A〕。Grade 3又は4の好中球減少関連事象では、発現頻度は低いものの同様の傾向がみられ、1ヵ月目で9.3%（367例中34例）、2ヵ月目で8.8%（341例中30例）、3ヵ月目以降は0.3～1.2%まで低下した〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版　Table 14.3.1.22C〕。また、本剤投与群の好中球減少関連事象全体の有病率は6ヵ月目以降を除き経時的に低下した〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版　Table 14.3.1.22B〕。Grade 3又は4の好中球減少関連事象の有病率は2ヵ月目で最も高く、その後経時的に低下した〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版　Table 14.3.1.22D〕。プラセボ投与群の好中球減少関連事象の発現頻度及び有病率は、全ての投与サイクルを通じて低かった。

好中球減少関連事象の初回発現までの期間の中央値は、本剤投与群で27.0日、プラセボ投与群で26.0日であった〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版　Table 14.3.1.18A〕。本剤投与群のGrade 3又は4の好中球減少関連事象の初回発現までの期間の中央値も同様であった（29.0日）〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版　Table 14.3.1.18B及びFigure 14.3.2.2〕。

好中球減少関連事象の持続期間の中央値は、本剤投与群で26.0日、プラセボ投与群で86.0日であった。Grade 3又は4の好中球減少関連事象の持続期間の中央値はより短く、本剤投与群で13.0日、プラセボ投与群で8.0日であった〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版　Table 14.3.1.19A及びTable 14.3.1.19B〕。



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）　Figure 34
AE: adverse event.
Incidence: AEs are included only in the month in which they first occurred. For recurrent events, the event is included only in the first month reported. Percentages are based on the number of patients starting a given month of treatment.
Prevalence: AEs are included that are evident within any month, ie, that start within the month or continue from a prior month. Percentages are based on the number of patients starting a given month of treatment.

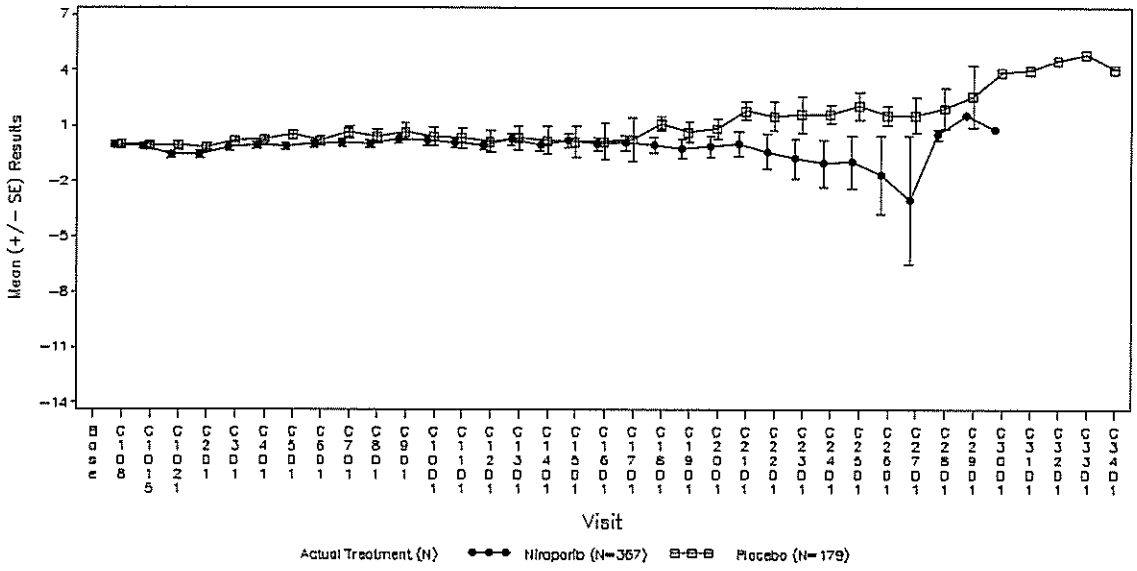
図 2.7.4.2-6　月別の好中球減少症の発現頻度及び有病率（全事象及び Grade 3 又は 4）
〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：安全性解析対象集団、本剤投与群〕

関連する臨床検査値

臨床検査値の評価結果は、発現頻度と発現までの期間ともに、好中球減少関連事象の報告と一致していた。総括報告書初版のデータカットオフ日（2016 年 5 月 30 日）時点における好中球数のベースラインからの変化量の経時的推移を図 2.7.4.2-7 に示した。

両投与群のほとんどの被験者のベースラインの好中球数は Grade 0 又は 1 であり、各投与群の約 3%が Grade 2 又は 3 であった。本剤投与群では、ベースライン及びベースライン後の好中球数データを有していた被験者 364 例のうち、75 例（21%）において Grade 3 又は 4 への悪化がみられた。プラセボ投与群では、投与期間中、2 例のみにベースラインから Grade 3 への悪化がみられた〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版　Section 12.2.3.4.2〕。

試験期間中、好中球数の平均値は両投与群ともにベースラインから大きな変動はなかった。



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）　Figure 14.3.6
C: cycle; D: day; SE: standard error.
The data are displayed weekly for Cycle 1 and then every cycle (every 4 weeks) thereafter.

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〕

発現する可能性のある続発症

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、好中球減少症の治療のために顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）を投与されていた被験者は、本剤投与群では 20 例（5.4%）、プラセボ投与群ではいなかった〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版　Table 14.3.1.17B〕。

Grade 4 の好中球減少関連事象とその前後 30 日以内に「感染症および寄生虫症」（SOC）に含まれる感染関連事象を併発した被験者を評価した〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版　Table 14.3.1.34〕。Grade 4 の好中球減少関連事象と感染関連事象を併発した被験者は、本剤投与群では 5 例（1.4%）、プラセボ投与群ではいなかった。本剤投与群で発現した Grade 4 の好中球減少症を伴う感染関連事象は、尿路感染（2 例）、気管支炎（1 例）、クロストリジウム感染（1 例）及び眼感染（1 例）であった。

管理

好中球減少関連事象は概ね管理可能であり、これらの有害事象により治験薬の投与を中止した被験者はごく少数であった。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、好中球減少関連事象による治験薬の投与中止は、本剤投与群では 7 例（1.9%）に認められ、プラセボ投与群では認められなかった〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版　Table 50〕。治験実施計画書の規定に従い、好中球減少症が認められた被験者に対しては治験薬の投与中断及び減量を必須とした。有害事象による投与中断はサイクル 1 で最もよくみられており、このことは、ほとんどの好中球減少関連事象がサイクル 1 で発現し、ほとんどがサイクル 2 で減量していることと一致していた。

本剤投与群では、治験薬の投与中断は 56 例（15.3%）、減量は 32 例（8.7%）に認められた。プラセボ投与群では、好中球減少関連事象による治験薬の投与中断及び減量はまれ（各 1.1%）であった。

サイクル 3 の終了までに、ほとんどの被験者に対して本剤の適切な用量調整が行われた。Grade 3 又は 4 の好中球減少関連事象の発現頻度は用量調整後に大幅に低下した。サイクル 4 以降の投与サイクルにおいて本剤 300、200 及び 100 mg を投与したときの好中球減少関連事象の発現頻度は、それぞれ 4.9%、2.9%及び 0%であった。サイクル 3 以降は、Grade 4 の好中球減少症は 1 例のみに認められ、本被験者は当該事象により治験薬の投与を中止した〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版　Listing 16.2.7.1〕。

部分集団別の好中球減少関連事象

総括報告書初版のデータカットオフ日（2016 年 5 月 30 日）時点の部分集団における好中球減少関連事象の発現頻度を表 2.7.4.2-28 に示した。

年齢、人種、プラチナ製剤を含む化学療法の前治療数又は原発巣別の好中球減少関連事象全体及び Grade 3 又は 4 の好中球減少関連事象の発現頻度に、大きな差は認められなかった。好中球減少関連事象の発現頻度は、ベースラインの体重が軽い（67 kg 未満）被験者（38.4%）の方が、ベースラインの体重が重い（67 kg 以上）被験者（21.7%）に比べて高かった。また、骨髄抑制の既往歴がある被験者（32.6%）の方が、骨髄抑制の既往歴がない被験者（20.6%）に比べて高かった。Grade 3 又は 4 の好中球減少関連事象の発現頻度は、ベースラインの体重が軽い被験者（23.8%）の方が、ベースラインの体重が重い被験者（15.6%）に比べて高かった。また、骨髄抑制の既往歴がある被験者で 20.8%、骨髄抑制の既往歴がない被験者で 14.7%であった。

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〕

	Overall		Grade 3/4	
Subgroup Category	Niraparib (N=367) n/N (%)	Placebo (N=179) n/N (%)	Niraparib (N=367) n/N (%)	Placebo (N=179) n/N (%)
Age				
<65 years	77/238 (32.4)	9/117 (7.7)	53/238 (22.3)	2/117 (1.7)
≥65 years	34/129 (26.4)	2/62 (3.2)	19/129 (14.7)	1/62 (1.6)
Race				
White	94/321 (29.3)	11/155 (7.1)	60/321 (18.7)	3/155 (1.9)
Non-white	17/46 (37.0)	0/24	12/46 (26.1)	0/24
Median Weight				
<67 kg	71/185 (38.4)	6/85 (7.1)	44/185 (23.8)	2/85 (2.4)
≥67 kg	39/180 (21.7)	5/93 (5.4)	28/180 (15.6)	1/93 (1.1)
No. of Prior Platinum Therapies				
2	82/252 (32.5)	8/123 (6.5)	53/252 (21.0)	2/123 (1.6)
>2	29/115 (25.2)	3/56 (5.4)	19/115 (16.5)	1/56 (1.8)
Cancer Subtype				
Ovarian	94/309 (30.4)	9/149 (6.0)	61/309 (19.7)	2/149 (1.3)
Primary peritoneal	10/31 (32.3)	1/14 (7.1)	6/31 (19.4)	1/14 (7.1)
Fallopian tube	7/27 (25.9)	1/16 (6.3)	5/27 (18.5)	0/16
Prior Myelosuppression				
Yes	97/298 (32.6)	10/142 (7.0)	62/298 (20.8)	3/142 (2.1)
No	14/68 (20.6)	1/37 (2.7)	10/68 (14.7)	0/37

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 14.3.1.29A、Table 14.3.1.29B、Table 14.3.1.29C、Table 14.3.1.29E、Table 14.3.1.29F、Table 14.3.1.29G、Table 14.3.1.30A、Table 14.3.1.30B、Table 14.3.1.30C、Table 14.3.1.30E、Table 14.3.1.30F 及び Table 14.3.1.30G

n/N: number of patients with neutropenia event/number of patients within the subgroup in that treatment arm.

⑤ 汎血球減少関連事象

汎血球減少関連事象には、汎血球減少症及び MDS を含めた。

発現頻度

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、試験期間中に報告された汎血球減少関連事象はごくわずかであり、いずれも本剤投与群（6 例、1.6%）で認められた（表 2.7.4.2-24）。有害事象として報告された汎血球減少関連事象は、MDS が 4 例、汎血球減少症が 2 例であった。そのうち 1 例は Grade 3 の点状出血を併発していた。

部分集団別の汎血球減少関連事象

汎血球減少関連事象全体の発現頻度は低く、部分集団解析を実施することは臨床的に意味がないと判断した。

4）疲労関連事象

疲労関連事象には、無力症関連事象の MedDRA 高位語（HTL）に基づき疲労、無力症、倦怠感及び嗜眠を含めた〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版　Table 14.3.1.16A〕。

発現頻度

総括報告書補遺のデータカットオフ日（2017年9月15日）時点で、疲労関連事象は、本剤投与群の221例（60.2%）、プラセボ投与群の74例（41.3%）に認められた（表2.7.4.2-29）。Grade 3以上の疲労関連事象は、本剤投与群の30例（8.2%）、プラセボ投与群の1例（0.6%）に認められた。重篤な疲労関連事象は認められなかった。疲労関連事象による治験薬の投与中止は、本剤投与群では12例（3.3%）に認められ、プラセボ投与群では認められなかった。

前述（2.7.4.2.1.3（5）3）②）のとおり、Grade 2以上の疲労関連事象と貧血関連事象の併発は、本剤投与群では61例（16.6%）に認められ、プラセボ投与群では認められなかった〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版　Table 14.3.1.35〕。

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〕

Incidence of AESI of Fatigue(a)	Niraparib (N=367) n (%)	Placebo (N=179) n (%)
Overall	221 (60.2)	74 (41.3)
Grade ≥3	30 (8.2)	1 (0.6)
SAE	0	0
Dose Interruption	23 (6.3)	3 (1.7)
Dose Reduction	20 (5.4)	2 (1.1)
Discontinuation	12 (3.3)	0

出典：Integrated Summary of Safety　Table 1.2.17.1、Table 1.2.17.2、Table 1.2.17.3、Table 1.2.17.4、Table 1.2.17.5及びTable 1.2.17.6

AESI: adverse event of special interest; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE: serious adverse event.

(a)　Includes the MedDRA preferred terms of fatigue, asthenia, malaise and lethargy.

発現時期及び持続期間

総括報告書初版のデータカットオフ日（2016年5月30日）時点で、疲労関連事象は、ほとんどの被験者において治験薬の投与開始後早期に認められた。本剤投与群の投与1ヵ月目の疲労関連事象の発現頻度は32.4%（367例中119例）で、2ヵ月目には8.8%（341例中30例）に低下し、その後は更に低下した。プラセボ投与群の投与1ヵ月目の疲労関連事象の発現頻度は19.6%（179例中35例）で、その後は試験期間を通して2.7%～8.8%であった〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版　Table 14.3.1.22A〕。両群ともに疲労関連事象の有病率が経時的に上昇したことから、疲労が持続していたことが示唆された〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版　Table 14.3.1.22B〕。Grade 3の疲労関連事象の発現頻度及び有病率は、本試験全体を通して低かった〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版　Table 14.3.1.22C及びTable 14.3.1.22D〕。

疲労関連事象全体の発現頻度は本剤投与群の方がプラセボ投与群よりも高かったが、これらの事象の発現時期及び持続期間は両投与群とも類似していた。疲労関連事象の初回発現までの期間の中央値は、本剤投与群で23.0日、プラセボ投与群で30.0日であった〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版　Table 14.3.1.18A〕。本剤投与群では、Grade 3の疲労関連事象の初回発現までの期間の中央値は34.0日であった。プラセボ投与群では、投与166.0日後にGrade 3の疲労関連事象が1例に認められた〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版　Table 14.3.1.18B〕。

疲労関連事象の持続期間の中央値は、本剤投与群で347.0日、プラセボ投与群で432.0日であった〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版　Table 14.3.1.19A〕。本剤投与群では、Grade 3の疲労関連事象の持続期間の中央値が16.5日であったことから、長期間持続した疲労関連事象のほとんどがGrade 1又は2であったことが示唆された〔PR-30-5011-C(NOVA)試験　総括報告書初版　Table 14.3.1.19B〕。

28日以上持続した疲労関連事象は全体で、本剤投与群では367中183例（49.9%）、プラセボ投与群では179中64例（35.8%）に認められた〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版　Table 14.3.1.20〕。本剤投与群では、28日以上持続した疲労関連事象が1件認められた被験者は161例（43.9%）、2件認められた被験者は21例（5.7%）、3件認められた被験者は1例のみ（0.3%）であった。プラセボ投与群では、28日以上持続した疲労関連事象が1件認められた被験者は61例（34.1%）、2件認められた被験者は3例（1.7%）、3件以上認められた被験者はいなかった。28日以上持続したGrade 3の疲労関連事象は、本剤投与群では10例（3%）に認められ、プラセボ投与群では認められなかった。

管理

疲労関連事象は概ね管理可能であり、これらの有害事象により治験薬の投与を中止した被験者はごく少数であった。総括報告書初版のデータカットオフ日（2016年5月30日）時点で、疲労関連事象による治験薬の投与中止は、本剤投与群では12例（3.3%）に認められ、プラセボ投与群では認められなかった。本剤投与群でGrade 3又は4の疲労関連事象による治験薬の投与中止は4例（1.1%）のみに認められた〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.16G〕。また、本事象により用量調整した被験者もごく少数であった。本剤投与群では、治験薬の投与中断及び減量は、それぞれ23例（6.3%）及び20例（5.4%）に認められた。プラセボ投与群では、疲労関連事象により治験薬の投与を中断及び減量した被験者はごく少数であった（それぞれ1.7%及び1.1%）。

サイクル3の終了までに、ほとんどの被験者に対して本剤の適切な用量調整が行われた。サイクル4以降の投与サイクルにおいて本剤300、200及び100 mgを投与したときのGrade 3又は4の疲労関連事象の発現頻度は、それぞれ6.1%、2.9%及び0%であった（PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版　Table 14.3.1.39）。

部分集団別の疲労関連事象

総括報告書初版のデータカットオフ日（2016年5月30日）時点で、年齢、人種、プラチナ製剤を含む化学療法の前治療数又は骨髄抑制の既往歴別の疲労関連事象の発現頻度に、大きな差は認められなかった（表2.7.4.2-30）。本剤投与群では、疲労関連事象は、ベースラインの体重が重い（67 kg以上）被験者（53.9%）と比較して、ベースラインの体重が軽い（67 kg未満）被験者（64.9%）で多く認められ、また、卵管癌患者（48.1%）と比較して、卵巣癌患者（60.5%）及び原発性腹膜癌患者（58.1%）で多く認められた。

本剤投与群では、Grade 3の疲労関連事象の発現頻度は、全ての部分集団間で同程度であった。

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〕

	Overall		Grade 3/4	
Subgroup Category	Niraparib (N=367) n/N (%)	Placebo (N=179) n/N (%)	Niraparib (N=367) n/N (%)	Placebo (N=179) n/N (%)
Age				
<65 years	146/238 (61.3)	47/117 (40.2)	21/238 (8.8)	1/117 (0.9)
≥65 years	72/129 (55.8)	27/62 (43.5)	9/129 (7.0)	0/62
Race				
White	190/321 (59.2)	61/155 (39.4)	28/321 (8.7)	1/155 (0.6)
Non-white	28/46 (60.9)	13/24 (54.2)	2/46 (4.3)	0/24
Median Weight				
<67 kg	120/185 (64.9)	35/85 (41.2)	19/185 (10.3)	0/85
≥67 kg	97/180 (53.9)	39/93 (41.9)	11/180 (6.1)	1/93 (1.1)
No. of Prior Platinum Therapy				
2	152/252 (60.3)	51/123 (41.5)	22/252 (8.7)	1/123 (0.8)
>2	66/115 (57.4)	23/56 (41.1)	8/115 (7.0)	0/56
Cancer Subtype				
Ovarian	187/309 (60.5)	63/149 (42.3)	24/309 (7.8)	1/149 (0.7)
Primary peritoneal	18/31 (58.1)	7/14 (50.0)	3/31 (9.7)	0/14
Fallopian tube	13/27 (48.1)	4/16 (25.0)	3/27 (11.1)	0/16
Prior Myelosuppression				
Yes	177/298 (59.4)	59/142 (41.5)	20/298 (6.7)	0/142
No	41/68 (60.3)	15/37 (40.5)	10/68 (14.7)	1/37 (2.7)

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 14.3.1.29A、Table 14.3.1.29B、Table 14.3.1.29C、Table 14.3.1.29E、Table 14.3.1.29F、Table 14.3.1.29G、Table 14.3.1.30A、Table 14.3.1.30B、Table 14.3.1.30C、Table 14.3.1.30E、Table 14.3.1.30F 及び Table 14.3.1.30G

n/N: number of patients with fatigue event/number of patients within the subgroup in that treatment arm.

5）胃腸障害関連事象

いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した胃腸障害（SOC）を表 2.7.4.2-31 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、被験者の大半〔本剤投与群では 367 例中 338 例（92.1%）、プラセボ投与群では 179 例中 131 例（73.2%）〕に胃腸障害（SOC）に含まれる有害事象が発現した。悪心、便秘及び嘔吐の発現頻度は、本剤投与群の方がプラセボ投与群に比べて 10%以上高かった。

胃腸障害関連事象は概ね管理可能であり、これらの有害事象により治験薬の投与を中止した被験者はごく少数であった（Integrated Summary of Safety　Table 1.2.11）。胃腸障害関連事象による治験薬の投与中止は、本剤投与群では 13 例（3.5%）、プラセボ投与群では 1 例（0.6%）に認められた。本剤投与群では、これらの事象による治験薬の投与中断は 55 例（15.0%）、減量は 25 例（6.8%）に認められた（Integrated Summary of Safety　Table 1.2.9 及び Table 1.2.10）。プラセボ投与群では、胃腸障害関連事象による治験薬の投与中断及び減量は本剤投与群に比べて少なかった（それぞれ 7.8%及び 0.6%未満）。

本剤投与群では、35 例（9.5%）に Grade 3 又は 4 の胃腸障害関連事象が発現した。本事象の発現頻度はプラセボ投与群（16 例、8.9%）と同程度であった（Integrated Summary of Safety Table 1.2.6）。重篤な胃腸障害は、本剤投与群では 367 例中 26 例（7.1%）、プラセボ投与群では 179 例中 14 例（7.8%）に認められた（Integrated Summary of Safety　Table 1.2.4）。

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〕

System Organ Class Preferred Term		Niraparib (N=367) n (%)	Placebo (N=179) n (%)
胃腸障害 Gastrointestinal Disorders		338 (92.1)	131 (73.2)
悪心	Nausea	272 (74.1)	64 (35.8)
便秘	Constipation	152 (41.4)	38 (21.2)
嘔吐	Vomiting	131 (35.7)	31 (17.3)
腹痛	Abdominal pain	90 (24.5)	56 (31.3)
下痢	Diarrhoea	76 (20.7)	38 (21.2)
消化不良	Dyspepsia	45 (12.3)	19 (10.6)
上腹部痛	Abdominal pain upper	40 (10.9)	16 (8.9)
口内乾燥	Dry mouth	38 (10.4)	7 (3.9)
腹部膨満	Abdominal distension	30 (8.2)	23 (12.8)
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	24 (6.5)	6 (3.4)
口内炎	Stomatitis	15 (4.1)	11 (6.1)

出典：Integrated Summary of Safety　Table 1.2.2
SOC: system organ class.

発現頻度及び有病率

総括報告書補遺のデータカットオフ日（2017 年 9 月 15 日）時点における、悪心、嘔吐及び便秘の概要を表 2.7.4.2-32 に示した。

悪心は本剤投与群の 367 中 272 例（74.1%）、プラセボ投与群の 179 中 64 例（35.8%）に認められた。大半は Grade 1 又は 2 であり、Grade 3 又は 4 の悪心は本剤投与群の 12 例(3.3%)、プラセボ投与群の 2 例（1.1%）に認められた。本剤投与群では、悪心による投与中断及び減量はそれぞれ 28 例（7.6%）及び 19 例（5.2%）に認められた。プラセボ投与群では、悪心による投与中断は 4 例（2.2%）に認められ、悪心による減量は認められなかった。悪心により治験薬の投与を中止した被験者はごく少数で、本剤投与群では 6 例（1.6%）、プラセボ投与群では認められなかった。

嘔吐は本剤投与群の 131 例（35.7%）、プラセボ投与群の 31 例（17.3%）に認められた。大半は Grade 1 又は 2 であり、Grade 3 又は 4 の嘔吐は本剤投与群の 7 例（1.9%）、プラセボ投与群の 1 例（0.6%）に認められた。用量調整の頻度は悪心と同程度であった。嘔吐による投与中断は、本剤投与群で 22 例（6.0%）、プラセボ投与群で 4 例（2.2%）に認められた。嘔吐による減量は本剤投与群で 8 例（2.2%）に認められ、プラセボ投与群では認められなかった。嘔吐による治験薬の投与中止は本剤投与群で 3 例（0.8%）に認められ、プラセボ投与群では認められなかった。

便秘は、本剤投与群の 152 例（41.4%）、プラセボ投与群の 38 例（21.2%）に認められた。本剤投与群では Grade 3 の便秘が 2 件認められた。便秘により用量調整又は投与を中止した被験者はごく少数であった。本剤投与群では、便秘による治験薬の投与中断、減量又は投与中止は、それぞれ 6 例（1.6%）、2 例（0.5%）及び 1 例（0.3%）に認められた。プラセボ投与群では、便秘による治験薬の用量調整又は投与中止は認められなかった。

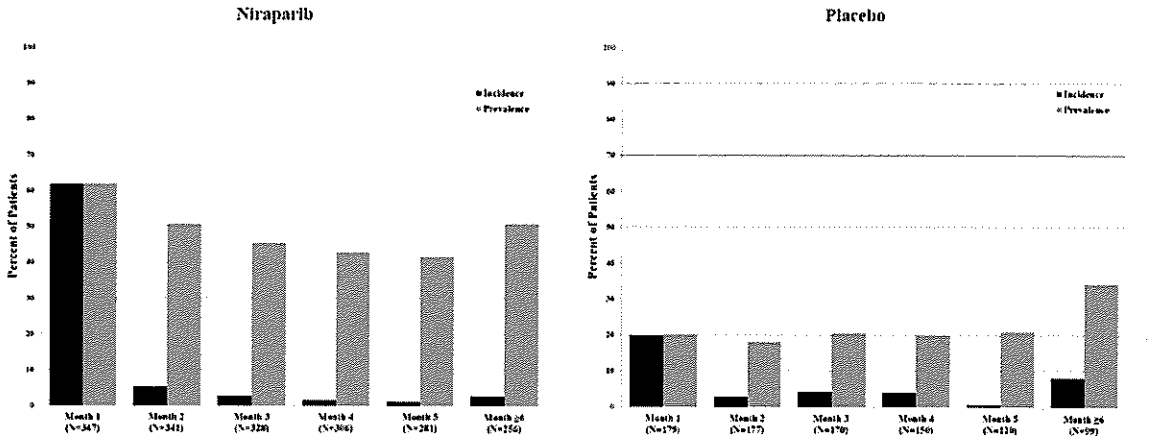
表 2.7.4.2-32　悪心、嘔吐及び便秘の概要
〔PR-30-5011-C（NOVA）試験：安全性解析対象集団〕

Preferred Term Treatment Arm	Overall n (%)	Grade 3/4 n (%)	SAE n (%)	Dose Interruption n (%)	Dose Reduction n (%)	Discontinuation n (%)
悪心 Nausea						
Niraparib (N=367)	272 (74.1)	12 (3.3)	1 (0.3)	28 (7.6)	19 (5.2)	6 (1.6)
Placebo (N=179)	64 (35.8)	2 (1.1)	3 (1.7)	4 (2.2)	0	0
嘔吐 Vomiting						
Niraparib (N=367)	131 (35.7)	7 (1.9)	1 (0.3)	22 (6.0)	8 (2.2)	3 (0.8)
Placebo (N=179)	31 (17.3)	1 (0.6)	0	4 (2.2)	0	0
便秘 Constipation						
Niraparib (N=367)	152 (41.4)	2 (0.5)	4 (1.1)	6 (1.6)	2 (0.5)	1 (0.3)
Placebo (N=179)	38 (21.2)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0

出典：Integrated Summary of Safety　Table 1.2.2、Table 1.2.4、Table 1.2.6、Table 1.2.9、Table 1.2.10 及び Table 1.2.11
SAE: serious adverse event.

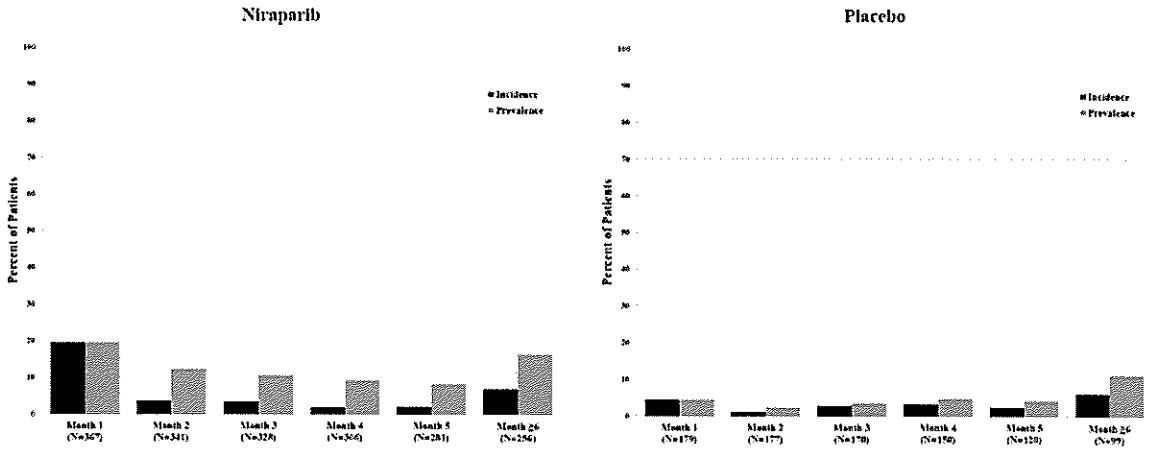
総括報告書初版のデータカットオフ日（2016 年 5 月 30 日）時点のデータを用いて、全 Grade 及び Grade 3 又は 4 の悪心及び嘔吐の発現頻度及び有病率を経時的に解析した。

本剤投与群及びプラセボ投与群の全 Grade の悪心及び嘔吐の発現頻度及び有病率をそれぞれ月別に図 2.7.4.2-8 及び図 2.7.4.2-9 に示した。悪心及び嘔吐は本剤の投与開始後早期に発現する傾向がみられ、これらの事象の発現頻度は経時的に低下した。本剤の投与 1 ヵ月目の悪心の発現頻度は 61.9%（367 例中 227 例）と高かったが、2 ヵ月目には 5.3%（341 例中 18 例）に低下し、3、4、5 ヵ月目及び 6 ヵ月目以降は 1.1%～2.7%となった〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版　Table 14.3.1.22A〕。悪心の有病率は両群ともに高かったが、発現頻度の減少と比較して緩やかであるが経時的に低下した〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版　Table 14.3.1.22B〕。本剤の投与 1 ヵ月目の嘔吐の発現頻度は 19.6%（367 例中 72 例）で、2 ヵ月目には 3.8%（341 例中 13 例）に低下し、以降は試験期間を通して 2.0%～7.0%であった〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版　Table 14.3.1.22A〕。本剤投与群の嘔吐の有病率は高かったが、6 ヵ月目以降を除き経時的に低下した〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版　Table 14.3.1.22B〕。プラセボ投与群の嘔吐の発現頻度及び有病率は低かったが、本剤投与群と同様の経時的変化がみられた。試験期間中、Grade 3 又は 4 の悪心及び嘔吐の発現頻度及び有病率は、両群とも低かった〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版　Table 14.3.1.22C 及び Table 14.3.1.22D〕。



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）　Figure 38
AE: adverse event.
Incidence: AEs are included only in the month in which they first occurred. For recurrent events, the event is included only in the first month reported. Percentages are based on the number of patients starting a given month of treatment.
Prevalence: AEs are included that are evident within any month, ie, that start within the month or continue from a prior month. Percentages are based on the number of patients starting a given month of treatment.

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〕



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）　Figure 39
AE: adverse event.
Incidence: AEs are included only in the month in which they first occurred. For recurrent events, the event is included only in the first month reported. Percentages are based on the number of patients starting a given month of treatment.
Prevalence: AEs are included that are evident within any month, ie, that start within the month or continue from a prior month. Percentages are based on the number of patients starting a given month of treatment.

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〕

部分集団別の悪心及び嘔吐関連事象

年齢、人種又はプラチナ製剤を含む化学療法の前治療数別の悪心の発現頻度に、臨床的に意味のある差は認められなかった〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版 Table 14.3.1.24A、Table 14.3.1.24B、Table 14.3.1.24C 及び Table 14.3.1.24E〕。本剤投与群では、悪心の発現頻度は、65 歳未満の被験者の方が 65 歳以上の被験者に比べて高く（それぞれ

77.3%及び66.7%）、また、卵巣癌患者及び原発性腹膜癌患者の方が卵管癌患者に比べて高かった（それぞれ75.4%、71.0%及び55.6%）。また、本剤投与群では、嘔吐の発現頻度は、65歳未満の被験者の方が65歳以上の被験者に比べて高く（それぞれ38.2%及び27.1%）、また、卵巣癌患者及び原発性腹膜癌患者の方が卵管癌患者に比べて高かった（それぞれ34.6%、45.2%及び18.5%）。

6）PARP阻害剤と関連性があることが知られている、又は本剤投与群で相対リスクが高いと報告されているその他の有害事象

頭痛

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、頭痛は、本剤投与群の367例中98例（26.7%）、プラセボ投与群の179例中19例（10.6%）に認められた（Integrated Summary of Safety　Table 1.2.2）。報告された頭痛の大半はGrade 1又は2であり、Grade 3の頭痛は本剤投与群の2例のみに認められた（Integrated Summary of Safety　Table 1.2.6）。本剤投与群の1例で重篤な頭痛が認められた。

頭痛により投与を中止した被験者は、本剤投与群で2例（0.5%）に認められた（Integrated Summary of Safety　Table 1.2.9、Table 1.2.10及びTable 1.2.11）。頭痛による投与中断は、本剤投与群では3例（0.8%）、プラセボ投与群では1例（0.6%）に認められた。また、頭痛により減量した被験者は両群ともに認められなかった。

食欲減退

食欲減退は、本剤投与群の367例中95例（25.9%）、プラセボ投与群の179例中26例（14.5%）に認められた（Integrated Summary of Safety　Table 1.2.2）。報告された食欲減退の大半はGrade 1又は2であり、Grade 3の食欲減退は本剤投与群及びプラセボ投与群で各1例（0.3%及び0.6%）に認められた（Integrated Summary of Safety　Table 1.2.6）。プラセボ投与群の1例（0.6%）に認められた食欲減退は重篤な有害事象であった（Integrated Summary of Safety Table 1.2.4）。食欲減退による投与中断は、本剤投与群では5例（1.4%）、プラセボ投与群では2例（1.1%）に認められた。食欲減退による減量は、本剤投与群では3例（0.8%未満）に認められ、プラセボ投与群では認められなかった（Integrated Summary of Safety　Table 1.2.9及びTable 1.2.10）。食欲減退による治験薬の投与中止は、本剤投与群では3例（0.8%未満）に認められ、プラセボ投与群では認められなかった（Integrated Summary of Safety Table 1.2.11）。

不眠症

不眠症は、本剤投与群の367例中91例（24.8%）、プラセボ投与群の179例中15例（8.4%）に認められた（Integrated Summary of Safety　Table 1.2.2）。報告された不眠症の大半はGrade 1又は2であり、Grade 3の不眠症は本剤投与群の1例に認められた〔Integrated Summary of Safety Table 1.2.6及びListing 16.2.7.1〕。重篤な不眠症は認められなかった（Integrated Summary of Safety　Table 1.2.4）。不眠症により用量調整を行った被験者はごく少数で、本剤投与群では不眠症による投与中断は3例（0.8%）、不眠症による減量は2例（0.5%）に認められた（Integrated Summary of Safety　Table 1.2.9及びTable 1.2.10）。また、不眠症による治験薬の投与中止は

1例（0.3%）に認められた（Integrated Summary of Safety　Table 1.2.11）。プラセボ投与群では、不眠症により用量調整又は投与を中止した被験者はいなかった。

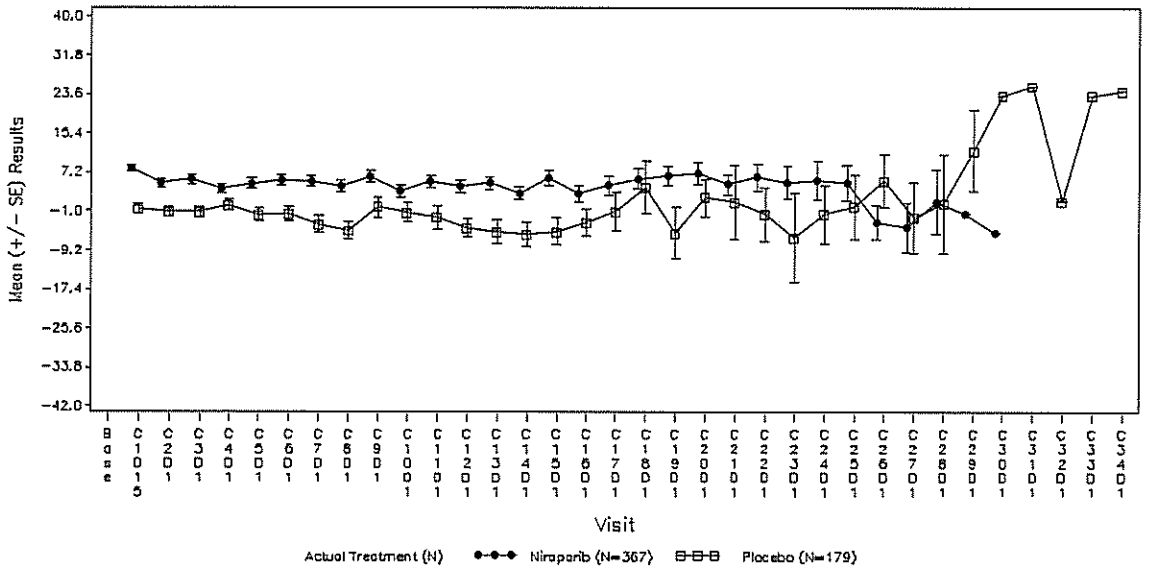
高血圧

有害事象の高血圧（PT）は、本剤投与群の367中77例（21.0%）、プラセボ投与群の179例中9例（5.0%）に認められ、重篤な有害事象はみられなかった（Integrated Summary of Safety Table 1.2.2及びTable 1.2.4）。

Grade 3以上の高血圧は、本剤投与群で367例中32例（8.7%）、プラセボ投与群で4例（2.2%）に認められた（Integrated Summary of Safety　Table 1.2.6）。本剤投与群の32例中15例（46.9%）には高血圧の既往歴があった〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版 Listing 16.2.7.4〕。

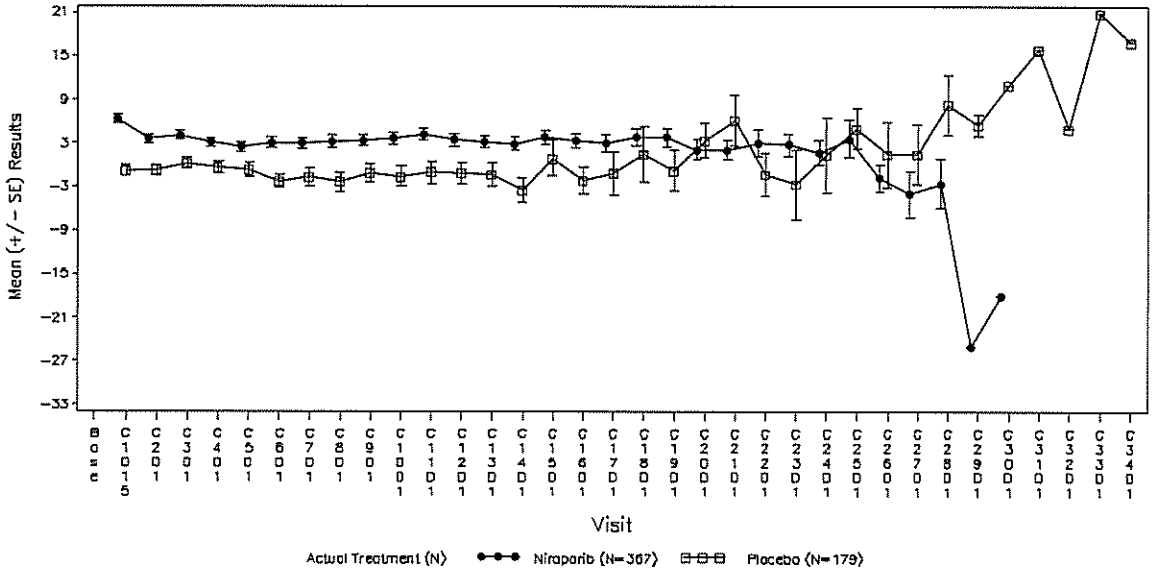
本剤投与群では、高血圧による治験薬の投与中断は5例（1.4%）、減量は5例（1.4%）に認められた（Integrated Summary of Safety　Table 1.2.9及びTable 1.2.10）。用量調整及び降圧剤投与による疾患管理が奏効し、治験薬の投与中止に至った又は重篤な高血圧は認められなかった（Integrated Summary of Safety　Table 1.2.4及びTable 1.2.11）。

総括報告書初版のデータカットオフ日（2016年5月30日）時点における収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの最大の上昇値について検討した結果、両群間に大きな差は認められなかったが、治験薬投与期間中の最大の上昇値の平均値及び中央値は、本剤投与群ではプラセボ投与群よりも高かった（収縮期血圧：本剤投与群22.0 mmHg及びプラセボ投与群16.0 mmHg、拡張期血圧：本剤投与群15.0 mmHg及びプラセボ投与群11.0 mmHg）〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版　Table 14.3.5.10〕。また、投与終了時までのベースラインからの上昇値の平均値及び中央値は両群とも小さかった（収縮期血圧の上昇値の中央値：本剤投与群5.0 mmHg及びプラセボ投与群0.0 mmHg、拡張期血圧の上昇値の中央値：本剤投与群3.0 mmHg及びプラセボ投与群0.0 mmHg）。収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの変化量の経時的推移を図2.7.4.2-10及び図2.7.4.2-11にそれぞれ示した。最大変化量と一致して、血圧のベースラインからの変化量の平均値は、本剤投与群の方がプラセボ投与群よりもやや大きかった。



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）　Figure 14.3.9
C: cycle; D: day; SE: standard error.
The data are displayed biweekly for Cycle 1 and then every cycle (every 4 weeks) thereafter.

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〕



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）　Figure 14.3.9
C: cycle; D: day; SE: standard error.
The data are displayed biweekly for Cycle 1 and then every cycle (every 4 weeks) thereafter.

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〕

総括報告書補遺のデータカットオフ日（2017 年 9 月 15 日）時点の部分集団における高血圧の発現頻度を表 2.7.4.2-33 に示した。

本剤投与群では、高血圧全体及び Grade 3 又は 4 の高血圧の各発現頻度は、65 歳未満の被験者と 65 歳以上の被験者で同程度であった。本剤投与群では、高血圧全体の発現頻度は、白

人（22.4%）の方が非白人（5.9%）に比べて高く、Grade 3 又は 4 の高血圧の発現頻度は人種間で同程度であった。本剤投与群では、高血圧全体及び Grade 3 又は 4 の高血圧の各発現頻度は、プラチナ製剤を含む化学療法歴が 3 ライン以上ある被験者（それぞれ 27.0%及び 13.0%）の方が、プラチナ製剤を含む化学療法歴が 2 ラインのみの被験者（それぞれ 18.3%及び 6.7%）よりも高かった。原発巣間で高血圧の発現頻度に大きな差は認められなかった。

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〕

	Overall		Grade 3/4	
Subgroup Category	Niraparib (N=367) n/N (%)	Placebo (N=179) n/N (%)	Niraparib (N=367) n/N (%)	Placebo (N=179) n/N (%)
Age				
<65 years	50/238 (21.0)	5/117 (4.3)	20/238 (8.4)	2/117 (1.7)
≥65 years	27/129 (20.9)	4/62 (6.5)	12/129 (9.3)	2/62 (3.2)
Race				
White	72/321 (22.4)	7/155 (4.5)	28/321 (8.7)	2/155 (1.3)
Non-white	1/17 (5.9)	0/8	1/17 (5.9)	0/8
No. of Prior Platinum Therapies				
2	46/252 (18.3)	8/123 (6.5)	17/252 (6.7)	3/123 (2.4)
>2	31/115 (27.0)	1/56 (1.8)	15/115 (13.0)	1/56 (1.8)
Cancer Subtype				
Ovarian	67/309 (21.7)	8/149 (5.4)	28/309 (9.1)	4/149 (2.7)
Primary peritoneal	5/31 (16.1)	0/14	3/31 (9.7)	0/14
Fallopian tube	5/27 (18.5)	1/16 (6.3)	1/27 (3.7)	0/16

出典：Integrated Summary of Safety　Table 14.3.1.24A、Table 14.3.1.24B、Table 14.3.1.24C、Table 14.3.1.24E、Table 14.3.1.27A、Table 14.3.1.27B、Table 14.3.1.27C 及び Table 14.3.1.27E
n/N=number of patients with hypertension/number of patients with in the subgroup in that treatment arm.

本剤投与群の 2 例に Grade 3 以上の高血圧クリーゼが認められ、このうち 1 例には高血圧も認められた（Integrated Summary of Safety　Table 1.2.6 及び Listing 16.2.7）。高血圧クリーゼの 1 件は重篤な有害事象として報告され、治験薬の投与中止に至った。この被験者は 5[redacted]歳女性で、ベースラインの体重は 120 kg、高血圧、肥満及び静脈瘤の既往歴があった。また、治験登録時にはビソプロロールによる治療を受けていた〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版　Table 14.3.2.2、Listing 16.2.4.2 及び Listing 16.2.9.8〕。もう 1 件の高血圧クリーゼは、高血圧クリーゼの医学的基準を満たしておらず、高血圧に対する治療は実施されなかった。

高血圧クリーゼの 2 例は、白人 1 例及び人種不明 1 例であり、いずれも 65 歳未満で卵巣癌を有しており、プラチナ製剤を含む化学療法歴は 2 ラインであった（Integrated Summary of Safety　Table 14.3.1.24B、Table 14.3.1.24C 及び Table 14.3.1.24E〕。

呼吸困難

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、呼吸困難は本剤投与群の 367 例中 72 例（19.6%）、プラセボ投与群の 179 例中 15 例（8.4%）に認められた（Integrated Summary of Safety　Table 1.2.2）。呼吸困難の大半は Grade 1 又は 2 で、Grade 3 の呼吸困難は本剤投与群では 4 例（1.1%）、プラセボ投与群では 2 例（1.1%）に認められた（Integrated Summary of Safety　Table 1.2.6）。重篤な呼吸困難は、本剤投与群では 2 例（0.5%）に認められ、プラ

セボ投与群では認められなかった（Integrated Summary of Safety　Table 1.2.4）。呼吸困難による投与中断は本剤投与群の5例（1.4%）に認められた。呼吸困難による減量は本剤投与群の6例（1.6%）、プラセボ投与群の1例（0.6%）に認められた（Integrated Summary of Safety Table 1.2.9及びTable 1.2.10）。本事象による治験薬の投与中止は本剤投与群で1例（0.3%）に認められた（Integrated Summary of Safety　Table 1.2.11）。

呼吸困難は貧血によって生じることがあるため、呼吸困難（PT）と併発（±30日）したGrade 2以上の貧血関連事象を評価した〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版 Table 14.3.1.36〕。本剤投与群では、28例（7.6%）にGrade 2以上の貧血関連事象と併発した呼吸困難が認められた。プラセボ投与群では、呼吸困難と貧血関連事象の併発は認められなかった。

浮動性めまい

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、浮動性めまいは本剤投与群の367例中64例（17.4%）、プラセボ投与群の179例中14例（7.8%）に認められた（Integrated Summary of Safety　Table 1.2.2）。プラセボ投与群の1例で認められたGrade 3以上の浮動性めまいを除き、いずれもGrade 1又は2であった。重篤な有害事象は認められなかった（Integrated Summary of Safety　Table 1.2.4及びTable 1.2.6）。浮動性めまいによる治験薬の投与中断は、本剤投与群では3例（0.8%）に認められ、プラセボ投与群では認められなかった（Integrated Summary of Safety　Table 1.2.9）。浮動性めまいによる減量は、本剤投与群では2例（0.5%）に認められ、プラセボ投与群では認められなかった（Integrated Summary of Safety　Table 1.2.10）。浮動性めまいによる治験薬の投与中止は、本剤投与群では2例（0.5%）に認められ、プラセボ投与群では認められなかった（Integrated Summary of Safety Table 1.2.11）。

咳嗽

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、咳嗽は本剤投与群の367例中61例（16.6%）、プラセボ投与群の179例中9例（5.0%）に認められた（Integrated Summary of Safety　Table 1.2.2）。本事象のいずれもGrade 1又は2であり、重篤な有害事象ではなかった（Integrated Summary of Safety　Table 1.2.4及びTable 1.2.6）。咳嗽による投与中断は認められず、咳嗽による減量はプラセボ投与群の1例（0.6%）に認められた（Integrated Summary of Safety　Table 1.2.9及びTable 1.2.10）。咳嗽による治験薬の投与中止はいずれの投与群でも認められなかった（Integrated Summary of Safety　Table 1.2.11）。

動悸

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、動悸は、本剤投与群の367例中41例（11.2%）、プラセボ投与群の179例中3例（1.7%）に認められた（Integrated Summary of Safety　Table 1.2.2）。

本事象のいずれもGrade 1又は2であり、重篤な有害事象ではなかった（Integrated Summary of Safety　Table 1.2.4及びTable 1.2.6）。動悸による治験薬の投与中断は、本剤投与群で4例（1.1%）に認められ、プラセボ投与群では認められなかった（Integrated Summary of Safety

Table 1.2.9)。本事象による減量は、本剤投与群の 2 例(0.5%)に認められた(Integrated Summary of Safety　Table 1.2.10)。動悸による治験薬の投与中止は、本剤投与群では 1 例 (0.3%) に認められ、プラセボ投与群では認められなかった(Integrated Summary of Safety　Table 1.2.11)。

心拍数の変化については、2.7.4.4.3.1 で検討した。

味覚異常

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、味覚異常は、本剤投与群の 367 例中 37 例(10.1%)、プラセボ投与群の 179 例中 8 例(4.5%)に認められた(Integrated Summary of Safety　Table 1.2.2)。

本事象のいずれも Grade 1 又は 2 であり、重篤な有害事象ではなかった(Integrated Summary of Safety　Table 1.2.4 及び Table 1.2.6)。味覚異常による投与中断は認められず、味覚異常による減量は本剤投与群の 1 例 (0.3%) に認められた (Integrated Summary of Safety　Table 1.2.9 及び Table 1.2.10)。味覚異常による治験薬の投与中止はいずれの投与群でも認められなかった (Integrated Summary of Safety　Table 1.2.11)。

味覚異常は、PARP 阻害剤と関連性があると報告されている。

2.7.4.2.1.4 Niraparib-2001 試験

安全性解析対象集団における有害事象の概要を表 2.7.4.2-34 に示した。

データカットオフ時点で、有害事象は全 19 例で 143 件が認められ、そのうち 131 件が治験薬との因果関係が否定できない事象であった。Grade 3 又は 4 の有害事象は、9 例で 15 件が認められた。治験薬の用量調整 (減量及び投与中断) に至った有害事象は、15 例に認められた。治験薬の投与中止に至った被験者はいなかった。重篤な有害事象は、1 例に血小板減少症が認められ、当該事象は治験薬との因果関係が否定されなかった。投与期間中の死亡は認められなかった。

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）

	Niraparib 300 mg N=19	
	Events	Subjects n (%)
TEAEs	143	19 (100.0)
Related	131	19 (100.0)
Grade 3 or Higher	15	9 (47.4)
Related Grade 3 or Higher	15	9 (47.4)
Toxicity Grade		
Grade 1	82	1 (5.3)
Grade 2	46	9 (47.4)
Grade 3	11	6 (31.6)
Grade 4	4	3 (15.8)
Grade 5	0	0 (0.0)
Leading to Study Drug Discontinuation	0	0 (0.0)
Leading to Study Drug Reduction	30	15 (78.9)
Leading to Study Drug Interruption	41	15 (78.9)
Leading to Study Drug Modification	42	15 (78.9)
Serious TEAEs	1	1 (5.3)
Related	1	1 (5.3)
Leading to Study Drug Discontinuation	0	0 (0.0)
Deaths	0	0 (0.0)

出典：Niraparib-2001 試験　総括報告書　Table 15.3.1.3
TEAE: treatment-emergent adverse event.

(1) 比較的よく見られる有害事象

安全性解析対象集団で認められた有害事象を表 2.7.4.2-35 に示した。

20%以上の被験者に認められた主な有害事象は、悪心（68.4%）、血小板数減少（63.2%）、好中球数減少（47.4%）、嘔吐及び食欲減退（各 36.8%）、白血球数減少及び頭痛（各 31.6%）であった。

表 2.7.4.2-35　有害事象（Niraparib-2001 試験：安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		Niraparib 300 mg (N=19) n (%)
Subjects with Any TEAEs		19 (100.0)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	5 (26.3)
貧血	Anaemia	3 (15.8)
好中球減少症	Neutropenia	3 (15.8)
白血球減少症	Leukopenia	2 (10.5)
血小板減少症	Thrombocytopenia	1 (5.3)
心臓障害	Cardiac disorders	2 (10.5)
動悸	Palpitations	2 (10.5)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	18 (94.7)
悪心	Nausea	13 (68.4)
嘔吐	Vomiting	7 (36.8)
上腹部痛	Abdominal pain upper	3 (15.8)
便秘	Constipation	2 (10.5)
腹部膨満	Abdominal distension	1 (5.3)
腹痛	Abdominal pain	1 (5.3)
下痢	Diarrhoea	1 (5.3)
消化不良	Dyspepsia	1 (5.3)

表 2.7.4.2-35　有害事象（Niraparib-2001 試験：安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term		Niraparib 300 mg (N=19) n (%)
歯周病	Periodontal disease	1 (5.3)
口内炎	Stomatitis	1 (5.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	5 (26.3)
疲労	Fatigue	2 (10.5)
倦怠感	Malaise	2 (10.5)
カテーテル留置部位血栓症	Catheter site thrombosis	1 (5.3)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	4 (21.1)
インフルエンザ	Influenza	1 (5.3)
上咽頭炎	Nasopharyngitis	1 (5.3)
口腔ヘルペス	Oral herpes	1 (5.3)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	1 (5.3)
臨床検査	Investigations	15 (78.9)
血小板数減少	Platelet count decreased	12 (63.2)
好中球数減少	Neutrophil count decreased	9 (47.4)
白血球数減少	White blood cell count decreased	6 (31.6)
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	1 (5.3)
体重減少	Weight decreased	1 (5.3)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	7 (36.8)
食欲減退	Decreased appetite	7 (36.8)
脱水	Dehydration	1 (5.3)
神経系障害	Nervous system disorders	6 (31.6)
頭痛	Headache	6 (31.6)
体位性めまい	Dizziness postural	1 (5.3)
精神障害	Psychiatric disorders	2 (10.5)
不眠症	Insomnia	2 (10.5)
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	1 (5.3)
腎機能障害	Renal impairment	1 (5.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3 (15.8)
呼吸困難	Dyspnoea	1 (5.3)
鼻出血	Epistaxis	1 (5.3)
口腔咽頭不快感	Oropharyngeal discomfort	1 (5.3)
アレルギー性鼻炎	Rhinitis allergic	1 (5.3)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	4 (21.1)
皮膚嚢腫	Dermal cyst	1 (5.3)
全身性剥脱性皮膚炎	Dermatitis exfoliative generalised	1 (5.3)
皮下出血	Haemorrhage subcutaneous	1 (5.3)
そう痒症	Pruritus	1 (5.3)
発疹	Rash	1 (5.3)

出典：Niraparib-2001 試験　総括報告書　Table 15.3.1.4.1
TEAE: treatment-emergent adverse event.

安全性解析対象集団で認められた因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.4.2-36 に示した。

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、悪心（68.4%）、血小板数減少（63.2%）、好中球数減少（42.1%）、食欲減退及び嘔吐（各 36.8%）、白血球数減少（31.6%）及び頭痛（21.1%）であった。

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）

System Organ Class Preferred Term		Niraparib 300 mg N=19 n (%)
Subjects with Any TEAEs		19 (100.0)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	5 (26.3)
貧血	Anaemia	3 (15.8)
好中球減少症	Neutropenia	3 (15.8)
白血球減少症	Leukopenia	2 (10.5)
血小板減少症	Thrombocytopenia	1 (5.3)
心臓障害	Cardiac disorders	2 (10.5)
動悸	Palpitations	2 (10.5)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	17 (89.5)
悪心	Nausea	13 (68.4)
嘔吐	Vomiting	7 (36.8)
上腹部痛	Abdominal pain upper	2 (10.5)
便秘	Constipation	2 (10.5)
腹部膨満	Abdominal distension	1 (5.3)
腹痛	Abdominal pain	1 (5.3)
下痢	Diarrhoea	1 (5.3)
消化不良	Dyspepsia	1 (5.3)
口内炎	Stomatitis	1 (5.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	4 (21.1)
疲労	Fatigue	2 (10.5)
倦怠感	Malaise	2 (10.5)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	1 (5.3)
口腔ヘルペス	Oral herpes	1 (5.3)
臨床検査	Investigations	14 (73.7)
血小板数減少	Platelet count decreased	12 (63.2)
好中球数減少	Neutrophil count decreased	8 (42.1)
白血球数減少	White blood cell count decreased	6 (31.6)
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	1 (5.3)
体重減少	Weight decreased	1 (5.3)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	7 (36.8)
食欲減退	Decreased appetite	7 (36.8)
脱水	Dehydration	1 (5.3)
神経系障害	Nervous system disorders	4 (21.1)
頭痛	Headache	4 (21.1)
体位性めまい	Dizziness postural	1 (5.3)
精神障害	Psychiatric disorders	2 (10.5)
不眠症	Insomnia	2 (10.5)
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	1 (5.3)
腎機能障害	Renal impairment	1 (5.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3 (15.8)
鼻出血	Epistaxis	1 (5.3)
口腔咽頭不快感	Oropharyngeal discomfort	1 (5.3)
アレルギー性鼻炎	Rhinitis allergic	1 (5.3)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	3 (15.8)
全身性剥脱性皮膚炎	Dermatitis exfoliative generalised	1 (5.3)
皮下出血	Haemorrhage subcutaneous	1 (5.3)
そう痒症	Pruritus	1 (5.3)
発疹	Rash	1 (5.3)

出典：Niraparib-2001 試験　総括報告書　Table 15.3.1.4.4

TEAE: treatment-emergent adverse event.

Niraparib-2001 試験で発現した Grade 3 以上の有害事象を表 2.7.4.2-37 に示した。

Grade 3 以上の有害事象は、19 例中 9 例（47.4%）に認められた。10%以上の被験者に認められた Grade 3 以上の有害事象は、血小板数減少（26.3%）、好中球数減少（21.1%）及び白血球数減少（10.5%）であった。いずれも本剤との因果関係は否定できなかった（Niraparib-2001 試験　総括報告書　Table 15.3.1.4.6）。

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）

System Organ Class Preferred Term		Niraparib 300 mg N=19 n (%)
Subjects with Any TEAEs		9 (47.4)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	1 (5.3)
貧血	Anaemia	1 (5.3)
好中球減少症	Neutropenia	1 (5.3)
血小板減少症	Thrombocytopenia	1 (5.3)
臨床検査	Investigations	8 (42.1)
血小板数減少	Platelet count decreased	5 (26.3)
好中球数減少	Neutrophil count decreased	4 (21.1)
白血球数減少	White blood cell count decreased	2 (10.5)

出典：Niraparib-2001 試験　総括報告書　Table 15.3.1.4.5
TEAE: treatment-emergent adverse event.

(2) 死亡

データカットオフ時点で、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 2.7.4.2-38 に示した。

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

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）

System Organ Class Preferred Term		Niraparib 300 mg (N=19) n (%)
Subjects with Any TEAEs		1 (5.3)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	1 (5.3)
血小板減少症	Thrombocytopenia	1 (5.3)

出典：Niraparib-2001 試験　総括報告書　Table 15.3.1.4.13
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

データカットオフ時点で、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。

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 2.7.4.2-39 に示した。

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

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）

System Organ Class Preferred Term		Niraparib 300 mg N=19 n (%)
Subjects with Any TEAEs		15 (78.9)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	1 (5.3)
貧血	Anaemia	1 (5.3)
好中球減少症	Neutropenia	1 (5.3)
血小板減少症	Thrombocytopenia	1 (5.3)
心臓障害	Cardiac disorders	1 (5.3)
動悸	Palpitations	1 (5.3)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	3 (15.8)
悪心	Nausea	3 (15.8)
嘔吐	Vomiting	2 (10.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	1 (5.3)
倦怠感	Malaise	1 (5.3)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	1 (5.3)
インフルエンザ	Influenza	1 (5.3)
臨床検査	Investigations	12 (63.2)
血小板数減少	Platelet count decreased	10 (52.6)
好中球数減少	Neutrophil count decreased	4 (21.1)
白血球数減少	White blood cell count decreased	1 (5.3)
神経系障害	Nervous system disorders	1 (5.3)
頭痛	Headache	1 (5.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (5.3)
口腔咽頭不快感	Oropharyngeal discomfort	1 (5.3)

出典：Niraparib-2001 試験　総括報告書　Table 15.3.1.4.10
TEAE: treatment-emergent adverse event.

治験薬の減量に至った有害事象を表 2.7.4.2-40 に示した。

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

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）

System Organ Class Preferred Term		Niraparib 300 mg N=19 n (%)
Subjects with Any TEAEs		15 (78.9)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	1 (5.3)
貧血	Anaemia	1 (5.3)
好中球減少症	Neutropenia	1 (5.3)
血小板減少症	Thrombocytopenia	1 (5.3)
心臓障害	Cardiac disorders	1 (5.3)
動悸	Palpitations	1 (5.3)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	3 (15.8)
悪心	Nausea	3 (15.8)
嘔吐	Vomiting	2 (10.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	1 (5.3)
倦怠感	Malaise	1 (5.3)
臨床検査	Investigations	12 (63.2)
血小板数減少	Platelet count decreased	9 (47.4)
好中球数減少	Neutrophil count decreased	4 (21.1)
白血球数減少	White blood cell count decreased	1 (5.3)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	1 (5.3)
食欲減退	Decreased appetite	1 (5.3)
神経系障害	Nervous system disorders	1 (5.3)
頭痛	Headache	1 (5.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (5.3)
口腔咽頭不快感	Oropharyngeal discomfort	1 (5.3)

出典：Niraparib-2001 試験　総括報告書　Table 15.3.1.4.9
TEAE: treatment-emergent adverse event.

（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

Niraparib-2001 試験では、特に注目すべき有害事象として設定した MDS/AML、二次癌、肺臓炎及び胚・胎児毒性は報告されなかった。

2）骨髄抑制関連事象

① 血小板減少関連事象

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

19 例中 6 例（31.6%）に、投与開始後 30 日以内に Grade 3 又は 4 の血小板減少症が認められた。このうち、4 例（21.1%）が Grade 3、2 例（10.5%）が Grade 4 であった（Niraparib-2001 試験　総括報告書　Table 12.d）。投与開始後 30 日以内に発現した Grade 3 又は 4 の血小板減少症の発現頻度は、PR-30-5011-C（NOVA）試験におけるベースラインの体重が 58 kg 未満の被験者での発現頻度（44.8%）と比べて低く、PR-30-5011-C（NOVA）試験におけるベースラインの体重が 77 kg 未満又はベースラインの血小板数が 150,000/μL 未満の被験者での発現頻度（34.6%）又は PR-30-5011-C（NOVA）試験の全集団での発現頻度（29.3%）と同程度であった（Integrated Clinical Report　Table 11、Table 20 及び Table 14.3.11.4）。

PT の血小板減少症は 1 例（5.3%）、血小板数減少は 12 例（63.2%）で認められ、いずれも本剤との因果関係が否定されなかった。Grade 3 以上の血小板減少症は 1 例（5.3%）、Grade 3 以上の血小板数減少は 5 例（26.3%）に認められた。血小板減少症の 1 例は重篤な有害事象と判断された。投与中断に至った血小板減少症は 1 例（5.3%）、血小板数減少は 10 例（52.6%）であり、減量に至った血小板減少症は 1 例（5.3%）、血小板数減少は 9 例（47.4%）であった。血小板減少症及び血小板数減少により治験薬の投与中止に至った被験者はいなかった。

② 貧血関連事象

PT の貧血は 3 例（15.8%）に認められ、いずれも本剤との因果関係が否定されなかった。Grade 3 以上の貧血は 1 例（5.3%）に認められた。投与中断に至った貧血は 1 例（5.3%）であり、減量に至った貧血は 1 例（5.3%）であった。貧血により治験薬の投与中止に至った被験者はいなかった。

PT のヘモグロビン減少は認められなかった。

③ 好中球減少関連事象

PT の好中球減少症は 3 例（15.8%）、好中球数減少は 9 例（47.4%）で認められ、好中球数減少の 1 例を除いていずれも本剤との因果関係が否定されなかった。Grade 3 以上の好中球減少症は 1 例（5.3%）、Grade 3 以上の好中球数減少は 4 例（21.1%）に認められた。いずれも非重篤であった。投与中断に至った好中球減少症は 1 例（5.3%）、好中球数減少は 4 例（21.1%）であり、減量に至った好中球減少症は 1 例（5.3%）、好中球数減少は 4 例（21.1%）であった。好中球減少症及び好中球数減少により治験薬の投与中止に至った被験者はいなかった。

PT の発熱性好中球減少症は認められなかった。

2.7.4.2.1.5 PR-30-5020-C（QUADRA）試験

安全性解析対象集団及び biomarker-defined population における有害事象の概要を表 2.7.4.2-41 に示した。

有害事象は安全性解析対象集団及び biomarker-defined population の大半の被験者に認められ、その内訳は安全性解析対象集団で 461 例（99.6%）、biomarker-defined population で 97 例（99.0%）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安全性解析対象集団で 443 例（95.7%）、biomarker-defined population で 96 例（98.0%）で認められた。

有害事象により 9 例の死亡が認められ、うち 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

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〕

Parameter	Safety Population (N=463)(a) n (%)	Biomarker-Defined Population (N=98)(b) n (%)
Any TEAE	461 (99.6)	97 (99.0)
Any Related TEAE	443 (95.7)	96 (98.0)
Any CTCAE Grade ≥3 TEAE	338 (73.0)	73 (74.5)
Any Related CTCAE Grade ≥3 TEAE	266 (57.5)	58 (59.2)
Any Serious TEAE	197 (42.5)	47 (48.0)
Any Related Serious TEAE	91 (19.7)	23 (23.5)
Any TEAE Leading to Dose Reduction	218 (47.1)	53 (54.1)
Any TEAE Leading to Dose Interruption	288 (62.2)	65 (66.3)
Any TEAE Leading to Treatment Discontinuation	98 (21.2)	21 (21.4)
Any TEAE Leading to Death	9 (1.9)	1 (1.0)

出典：PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.1A 及び Table 14.3.1.31

*BRCA*mut: breast cancer gene mutation positive; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HRD: homologous recombination deficiency; HRDpos: Myriad myChoice® HRD positive; LOT: line(s) of therapy; NCI: National Cancer Institute; PARPi: poly (adenosine diphosphate [ADP]-ribose) polymerase inhibitor; TEAE: treatment-emergent adverse event.

Note: Toxicity is graded using NCI CTCAE version 4.03. Patients with more than 1 event of the same Preferred Term are counted only once for the event with the highest CTCAE grade. Related TEAEs are all TEAEs considered likely related or related to treatment as judged by the Investigator.

(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.

(1) 比較的よく見られる有害事象

いずれかの解析対象集団で 10%以上の被験者に認められた有害事象を表 2.7.4.2-42 に示した。

主な有害事象は、これまでの臨床試験や他の PARP 阻害剤で報告されている事象と整合しており、胃腸障害関連事象や骨髄抑制に関連する血液学的事象等であった。

安全性解析対象集団（463 例）で 20%以上の被験者に認められた有害事象は、悪心（312 例、67.4%）、疲労（237 例、51.2%）、貧血（229 例、49.5%）、嘔吐（205 例、44.3%）、血小板減少症及び便秘（各 159 例、34.3%）、食欲減退（122 例、26.3%）、血小板数減少（101 例、21.8%）、不眠症（98 例、21.2%）及び腹痛（97 例、21.0%）であった。

Biomarker-defined population（98 例）で 20%以上の被験者に認められた有害事象は、悪心（69 例、70.4%）、貧血（56 例、57.1%）、疲労（52 例、53.1%）、嘔吐（47 例、48.0%）、血小板減少症（41 例、41.8%）、便秘（40 例、40.8%）、食欲減退（25 例、25.5%）、頭痛及び不眠症（各 24 例、24.5%）、呼吸困難（23 例、23.5%）、低マグネシウム血症（22 例、22.4%）、腹痛（21 例、21.4%）、咳嗽及び下痢（各 20 例、20.4%）であった。

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〕

MedDRA Preferred Term	Safety Population (N=463)(a) n (%)	Biomarker-Defined Population (N=98)(b) n (%)
Any TEAE	461 (99.6)	97 (99.0)
悪心 Nausea	312 (67.4)	69 (70.4)
疲労 Fatigue	237 (51.2)	52 (53.1)
貧血 Anaemia	229 (49.5)	56 (57.1)
嘔吐 Vomiting	205 (44.3)	47 (48.0)
便秘 Constipation	159 (34.3)	40 (40.8)
血小板減少症 Thrombocytopenia	159 (34.3)	41 (41.8)
食欲減退 Decreased appetite	122 (26.3)	25 (25.5)
血小板数減少 Platelet count decreased	101 (21.8)	16 (16.3)
不眠症 Insomnia	98 (21.2)	24 (24.5)
腹痛 Abdominal pain	97 (21.0)	21 (21.4)
呼吸困難 Dyspnoea	88 (19.0)	23 (23.5)
頭痛 Headache	87 (18.8)	24 (24.5)
下痢 Diarrhoea	77 (16.6)	20 (20.4)
低マグネシウム血症 Hypomagnesaemia	77 (16.6)	22 (22.4)
血中クレアチニン増加 Blood creatinine increased	72 (15.6)	13 (13.3)
尿路感染 Urinary tract infection	64 (13.8)	14 (14.3)
腹部膨満 Abdominal distension	61 (13.2)	13 (13.3)
高血圧 Hypertension	61 (13.2)	15 (15.3)
咳嗽 Cough	60 (13.0)	20 (20.4)
好中球減少症 Neutropenia	55 (11.9)	14 (14.3)
白血球数減少 White blood cell count decreased	55 (11.9)	12 (12.2)
低ナトリウム血症 Hyponatraemia	52 (11.2)	8 (8.2)
浮動性めまい Dizziness	50 (10.8)	14 (14.3)
背部痛 Back pain	49 (10.6)	11 (11.2)
血中アルカリホスファターゼ増加 Blood alkaline phosphatase increased	49 (10.6)	5 (5.1)
脱水 Dehydration	48 (10.4)	9 (9.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 Gamma-glutamyltransferase increased	44 (9.5)	10 (10.2)
好中球数減少 Neutrophil count decreased	41 (8.9)	11 (11.2)
不安 Anxiety	36 (7.8)	10 (10.2)
小腸閉塞 Small intestinal obstruction	36 (7.8)	10 (10.2)

出典：PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.3A 及び Table 14.3.1.33

*BRCA*mut: breast cancer gene mutation positive; HRD: homologous recombination deficiency; HRDpos: Myriad myChoice® HRD positive; LOT: line(s) of therapy; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PARPi: poly (adenosine diphosphate [ADP]-ribose) polymerase inhibitor; PT: preferred term; TEAE: treatment-emergent adverse event.

Note: PTs reported in ≥10% of patients in either the safety population or the biomarker-defined population were included. If a patient experienced more than 1 event with a given PT, that patient was counted only once for that PT. PTs are listed in decreasing order based on the frequency in the safety population.

(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.

いずれかの解析対象集団で 10%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を表 2.7.4.2-43 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、安全性解析対象集団の 443 例（95.7%）、biomarker-defined population の 96 例（98.0%）に認められた。

安全性解析対象集団で20%以上の被験者に認められた因果関係が否定できない有害事象は、悪心（268例、57.9%）、貧血（206例、44.5%）、疲労（190例、41.0%）、血小板減少症（153例、33.0%）、嘔吐（150例、32.4%）及び血小板数減少（98例、21.2%）であった。

Biomarker-defined populationで20%以上の被験者に認められた因果関係が否定できない有害事象は、悪心（61例、62.2%）、貧血（52例、53.1%）、疲労（44例、44.9%）、血小板減少症（40例、40.8%）及び嘔吐（28例、28.6%）であった。

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〕

MedDRA Preferred Term		Safety Population (N=463)(a) n (%)	Biomarker-Defined Population (N=98)(b) n (%)
Any related TEAE		443 (95.7)	96 (98.0)
悪心	Nausea	268 (57.9)	61 (62.2)
貧血	Anaemia	206 (44.5)	52 (53.1)
疲労	Fatigue	190 (41.0)	44 (44.9)
血小板減少症	Thrombocytopenia	153 (33.0)	40 (40.8)
嘔吐	Vomiting	150 (32.4)	28 (28.6)
血小板数減少	Platelet count decreased	98 (21.2)	16 (16.3)
食欲減退	Decreased appetite	86 (18.6)	16 (16.3)
便秘	Constipation	79 (17.1)	19 (19.4)
不眠症	Insomnia	57 (12.3)	16 (16.3)
好中球減少症	Neutropenia	55 (11.9)	14 (14.3)
頭痛	Headache	52 (11.2)	10 (10.2)
白血球数減少	White blood cell count decreased	52 (11.2)	11 (11.2)
下痢	Diarrhoea	40 (8.6)	12 (12.2)
好中球数減少	Neutrophil count decreased	39 (8.4)	10 (10.2)

出典：PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.4及びTable 14.3.1.34

*BRCA*mut: breast cancer gene mutation positive; HRD: homologous recombination deficiency; HRDpos: Myriad myChoice® HRD positive; LOT: line(s) of therapy; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PARPi: poly (adenosine diphosphate [ADP]-ribose) polymerase inhibitor; PT: preferred term; TEAE: treatment-emergent adverse event.

Note: Related TEAEs are all TEAEs considered likely related or related to study drug as judged by the Investigator. PTs reported in ≥10% of patients in either the safety population or the biomarker-defined population were included. If a patient experienced more than 1 event with a given PT, that patient was counted only once for that PT. PTs are listed in decreasing order based on the frequency in the safety population.

(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.

いずれかの解析対象集団で5%以上の被験者に認められたGrade 3以上の有害事象を表2.7.4.2-44に示した。

Grade 3以上の有害事象は、安全性解析対象集団の338例（73.0%）、biomarker-defined populationの73例（74.5%）に認められた。安全性解析対象集団で10%以上の被験者に認められたGrade 3以上の有害事象は、貧血（122例、26.3%）及び血小板減少症（95例、20.5%）であった。Biomarker-defined populationで10%以上の被験者に認められたGrade 3以上の有害

事象は、貧血（32 例、32.7%）、血小板減少症（22 例、22.4%）及び悪心（12 例、12.2%）であった。

治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象は、安全性解析対象集団の 266 例（57.5%）、biomarker-defined population の 58 例（59.2%）に認められた。安全性解析対象集団で 5%以上の被験者に認められた因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象は、貧血（113 例、24.4%）、血小板減少症（95 例、20.5%）、血小板数減少（42 例、9.1%）及び好中球減少症（38 例、8.2%）であった。Biomarker-defined population で 5%以上の被験者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、貧血（30 例、30.6%）、血小板減少症（22 例、22.4%）、好中球減少症（8 例、8.2%）、疲労及び好中球数減少（各 7 例、7.1%）、悪心及び血小板数減少（各 5 例、5.1%）であった〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験 総括報告書 Table 14.3.1.11 及び Table 14.3.1.41〕。

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〕

MedDRA Preferred Term		Safety Population (N=463)(a) n (%)	Biomarker-Defined Population (N=98)(b) n (%)
Any CTCAE Grade ≥3 TEAEs		338 (73.0)	73 (74.5)
貧血	Anaemia	122 (26.3)	32 (32.7)
血小板減少症	Thrombocytopenia	95 (20.5)	22 (22.4)
悪心	Nausea	45 (9.7)	12 (12.2)
血小板数減少	Platelet count decreased	42 (9.1)	5 (5.1)
好中球減少症	Neutropenia	38 (8.2)	8 (8.2)
嘔吐	Vomiting	37 (8.0)	7 (7.1)
小腸閉塞	Small intestinal obstruction	30 (6.5)	8 (8.2)
腹痛	Abdominal pain	29 (6.3)	9 (9.2)
疲労	Fatigue	29 (6.3)	9 (9.2)
高血圧	Hypertension	23 (5.0)	7 (7.1)
好中球数減少	Neutrophil count decreased	23 (5.0)	7 (7.1)

出典：PR-30-5020-C（QUADRA）試験 総括報告書 Table 14.3.1.10A 及び Table 14.3.1.40

*BRCA*mut: breast cancer gene mutation positive; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HRD: homologous recombination deficiency; HRDpos: Myriad myChoice® HRD positive; LOT: line(s) of therapy; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI: National Cancer Institute; PARPi: poly (adenosine diphosphate [ADP]-ribose) polymerase inhibitor; PT: preferred term; TEAE: treatment-emergent adverse event.

Note: Toxicity was graded using NCI CTCAE version 4.03. Patients with more than 1 event of the same PT were counted only once for the event with the highest CTCAE grade. PTs for Grade ≥3 TEAEs reported in ≥5% of patients in either the safety population or the biomarker-defined population were included. PTs are listed in decreasing order based on the frequency in the safety population.

(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.

(2) 死亡

試験期間中に 1 例が死亡した〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験 総括報告書 Table 14.3.2.1〕。当該被験者は、初回投与後 32 日目に急性呼吸不全の有害事象を発現し、投与期間中に死亡に至った。当該事象は治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。

このほかに 169 例（36.5%）が追跡調査期間に死亡した。このうち 8 例は有害事象、133 例は PD による死亡であり、28 例は不明であった。

死亡に至った有害事象を表 2.7.4.2-45 に示した。

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〕

MedDRA Preferred Term		Safety Population (N=463)(a) n (%)	Biomarker-Defined Population (N=98)(b) n (%)
Any cause		9 (1.9)	1 (1.0)
心停止	Cardiac arrest	2 (0.4)	0
心肺不全	Cardiopulmonary failure	1 (0.2)	0
急性呼吸不全	Acute respiratory failure	1 (0.2)	0
呼吸不全	Respiratory failure	1 (0.2)	0
胃出血	Gastric haemorrhage	1 (0.2)(c)	0
突然死	Sudden death	1 (0.2)	1 (1.0)
高ビリルビン血症	Hyperbilirubinaemia	1 (0.2)	0
敗血症	Sepsis	1 (0.2)	0

出典：PR-30-5020-C 試験　総括報告書　Table 14.3.1.12 及び Table 14.3.1.42

*BRCA*mut: breast cancer gene mutation positive; HRD: homologous recombination deficiency; HRDpos: Myriad myChoice® HRD positive; LOT: line(s) of therapy; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PARPi: poly (adenosine diphosphate [ADP]-ribose) polymerase inhibitor; PT: preferred term.

Note: If a patient experienced more than 1 event in a given PT, that patient was counted only once for that PT.

(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) The event of gastric hemorrhage was assessed as related by the Investigator. All other events in this table were assessed as unrelated by the Investigator.

(3) その他の重篤な有害事象

いずれかの解析対象集団で 1%超の被験者に発現した重篤な有害事象を表 2.7.4.2-46 に示した。

重篤な有害事象は、安全性解析対象集団の 197 例（42.5%）、biomarker-defined population の 47 例（48.0%）に認められた。

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

Biomarker-defined population の 5%以上の被験者に認められた重篤な有害事象は、小腸閉塞（10 例、10.2%）、血小板減少症（8 例、8.2%）、嘔吐、悪心、貧血及び好中球減少症（各 5 例、5.1%）であった。

血栓・塞栓性の重篤な有害事象が 7 例（深部静脈血栓症が 4 例、肺塞栓症、塞栓症及び一過性脳虚血発作が各 1 例）に発現したが、いずれも本剤との因果関係は否定された。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、安全性解析対象集団の 91 例（19.7%）、biomarker-defined population の 23 例（23.5%）に認められた。

安全性解析対象集団の 1%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（34 例、7.3%）、貧血（15 例、3.2%）、嘔吐（13 例、2.8%）、

好中球減少症（11 例、2.4%）、悪心（10 例、2.2%）及び血小板数減少（7 例、1.5%）であった〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.6〕。

Biomarker-defined population の 1%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（8 例、8.2%）、貧血及び好中球減少症（各 5 例、5.1%）、悪心（3 例、3.1%）、腹痛、動悸及び嘔吐（各 2 例。2.0%）、AML、無力症、高血圧、低酸素症、リンパ球減少症、MDS、血小板数減少、直腸出血及び敗血症（各 1 例、1.0%）であった〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.36〕。

年齢、原発巣、直近のプラチナ製剤を含む化学療法の感受性及び PARP 阻害剤の前治療歴別の重篤な有害事象の発現頻度は、部分集団を通じて同様の結果であった。

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〕

MedDRA Preferred Term		Safety Population (N=463)(a) n (%)	Biomarker-Defined Population (N=98)(b) n (%)
Any SAE		197 (42.5)	47 (48.0)
小腸閉塞	Small intestinal obstruction	34 (7.3)	10 (10.2)
血小板減少症	Thrombocytopenia	34 (7.3)	8 (8.2)
嘔吐	Vomiting	27 (5.8)	5 (5.1)
悪心	Nausea	21 (4.5)	5 (5.1)
腹痛	Abdominal pain	17 (3.7)	4 (4.1)
貧血	Anaemia	15 (3.2)	5 (5.1)
好中球減少症	Neutropenia	11 (2.4)	5 (5.1)
便秘	Constipation	10 (2.2)	1 (1.0)
脱水	Dehydration	8 (1.7)	0
高血圧	Hypertension	8 (1.7)	2 (2.0)
腸閉塞	Intestinal obstruction	8 (1.7)	2 (2.0)
胸水	Pleural effusion	8 (1.7)	2 (2.0)
敗血症	Sepsis	8 (1.7)	3 (3.1)
血小板数減少	Platelet count decreased	7 (1.5)	1 (1.0)
呼吸困難	Dyspnoea	6 (1.3)	3 (3.1)
発熱	Pyrexia	6 (1.3)	1 (1.0)
深部静脈血栓症	Deep vein thrombosis	4 (0.9)	2 (2.0)
リンパ球減少症	Lymphopenia	3 (0.6)	2 (2.0)
癌疼痛	Cancer pain	2 (0.4)	2 (2.0)
動悸	Palpitations	2 (0.4)	2 (2.0)

出典：PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.5A 及び Table 14.3.1.35

*BRCA*mut: breast cancer gene mutation positive; HRD: homologous recombination deficiency; HRDpos: Myriad myChoice® HRD positive; LOT: line(s) of therapy; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PARPi: poly (adenosine diphosphate [ADP]-ribose) polymerase inhibitor; PT: preferred term; SAE: serious adverse event.

Note: PTs reported in >1% of patients in either the safety population or the biomarker-defined population were included. If a patient experienced >1 event in a given PT, that patient was counted only once for that PT. PTs are listed in decreasing order based on the frequency in the safety population.

(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) その他の重要な有害事象

1) 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%超の被験者に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象を表2.7.4.2-47に示した。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、安全性解析対象集団の98例（21.2%）、biomarker-defined populationの21例（21.4%）に認められた。

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

Biomarker-defined populationの1%超の被験者で認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、小腸閉塞（6例、6.1%）、血小板減少症（4例、4.1%）、嘔吐（3例、3.1%）、悪心（2例、2.0%）及び貧血（1例、1.0%）であった。

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〕

MedDRA Preferred Term		Safety Population (N=463)(a) n (%)	Biomarker-Defined Population (N=98)(b) n (%)
Any TEAE resulting in study drug discontinuation		98 (21.2)	21 (21.4)
嘔吐	Vomiting	18 (3.9)	3 (3.1)
血小板減少症	Thrombocytopenia	16 (3.5)	4 (4.1)
悪心	Nausea	14 (3.0)	2 (2.0)
小腸閉塞	Small intestinal obstruction	12 (2.6)	6 (6.1)
貧血	Anaemia	7 (1.5)	1 (1.0)

出典：PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.15A及びTable 14.3.1.45

*BRCA*mut: breast cancer gene mutation positive; HRD: homologous recombination deficiency; HRDpos: Myriad myChoice® HRD positive; LOT: line(s) of therapy; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PARPi: poly (adenosine diphosphate [ADP]-ribose) polymerase inhibitor; PT: preferred term; TEAE: treatment-emergent adverse event.

Note: PTs reported in >1% of patients in either the safety population or the biomarker-defined population were included. If a patient experienced >1 event with a given PT, that patient was counted only once for that PT. PTs are listed in decreasing order based on the frequency in the safety population.

(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.

2) 投与変更に至った有害事象

いずれかの解析対象集団で1%超の被験者に認められた治験薬の投与中断に至った有害事象を表2.7.4.2-48に示した。

治験実施計画書では、特定の血液毒性又は非血液毒性が発現した場合に本剤の投与を中断することが規定されていた。

治験薬の投与中断に至った有害事象は、安全性解析対象集団の288例（62.2%）、biomarker-defined populationの65例（66.3%）に認められた。安全性解析対象集団の10%以上の被験者に認められた投与中断に至った有害事象は、血小板減少症（109例、23.5%）、血小板数減少（59例、12.7%）及び貧血（57例、12.3%）であった。Biomarker-defined population

の 10%以上の被験者に認められた投与中断に至った有害事象は、血小板減少症（29 例、29.6%）、貧血（13 例、13.3%）、血小板数減少（12 例、12.2%）、悪心及び嘔吐（各 10 例、10.2%）であった。これらの事象は、治験実施計画書で投与中断が規定された事象と概ね一致していた。

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〕

MedDRA Preferred Term		Safety Population (N=463)(a) n (%)	Biomarker-Defined Population (N=98)(b) n (%)
Any TEAE resulting in study drug dose interruption		288 (62.2)	65 (66.3)
血小板減少症	Thrombocytopenia	109 (23.5)	29 (29.6)
血小板数減少	Platelet count decreased	59 (12.7)	12 (12.2)
貧血	Anaemia	57 (12.3)	13 (13.3)
悪心	Nausea	46 (9.9)	10 (10.2)
嘔吐	Vomiting	41 (8.9)	10 (10.2)
好中球減少症	Neutropenia	19 (4.1)	4 (4.1)
疲労	Fatigue	18 (3.9)	5 (5.1)
小腸閉塞	Small intestinal obstruction	18 (3.9)	4 (4.1)
腹痛	Abdominal pain	16 (3.5)	3 (3.1)
便秘	Constipation	16 (3.5)	5 (5.1)
白血球数減少	White blood cell count decreased	12 (2.6)	0
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	9 (1.9)	2 (2.0)
呼吸困難	Dyspnoea	8 (1.7)	3 (3.1)
高血圧	Hypertension	8 (1.7)	2 (2.0)
好中球数減少	Neutrophil count decreased	8 (1.7)	1 (1.0)
食欲減退	Decreased appetite	7 (1.5)	2 (2.0)
脱水	Dehydration	7 (1.5)	1 (1.0)
白血球減少症	Leukopenia	7 (1.5)	0
下痢	Diarrhoea	6 (1.3)	1 (1.0)
低ナトリウム血症	Hyponatraemia	6 (1.3)	0
アミラーゼ増加	Amylase increased	2 (0.4)	2 (2.0)

出典：PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.13 及び Table 14.3.1.43

*BRCA*mut: breast cancer gene mutation positive; HRD: homologous recombination deficiency; HRDpos: Myriad myChoice® HRD positive; LOT: line(s) of therapy; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PARPi: poly (adenosine diphosphate [ADP]-ribose) polymerase inhibitor; PT: preferred term; TEAE: treatment-emergent adverse event.

Note: PTs reported in >1% of patients in either the safety population or the biomarker-defined population were included. If a patient experienced >1 event with a given PT, that patient was counted only once for that PT. PTs are listed in decreasing order based on the frequency in the safety population.

(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.

いずれかの解析対象集団で 1%超の被験者に認められた治験薬の減量に至った有害事象を表 2.7.4.2-49 に示した。

治験実施計画書では、特定の血液毒性又は非血液毒性が発現した場合に治験薬を減量することが規定されていた。

治験薬の減量に至った有害事象は、安全性解析対象集団の 218 例（47.1%）、biomarker-defined population の 53 例（54.1%）に認められた。安全性解析対象集団の 5%以上の被験者に認めら

れた減量に至った主な有害事象は、血小板減少症（65 例、14.0%）、貧血（60 例、13.0%）及び血小板数減少（36 例、7.8%）であった。Biomarker-defined population の 5%以上の被験者に認められた減量に至った主な有害事象は、貧血（20 例、20.4%）、血小板減少症（18 例、18.4%）、疲労（7 例、7.1%）、血小板数減少（6 例、6.1%）、好中球減少症及び好中球数減少（各 5 例、5.1%）であった。これらの事象は、治験実施計画書で減量が規定された事象と一致していた。

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〕

MedDRA Preferred Term		Safety Population (N=463)(a) n (%)	Biomarker-Defined Population (N=98)(b) n (%)
Any TEAE resulting in study drug dose reduction		218 (47.1)	53 (54.1)
血小板減少症	Thrombocytopenia	65 (14.0)	18 (18.4)
貧血	Anaemia	60 (13.0)	20 (20.4)
血小板数減少	Platelet count decreased	36 (7.8)	6 (6.1)
疲労	Fatigue	22 (4.8)	7 (7.1)
悪心	Nausea	20 (4.3)	4 (4.1)
好中球減少症	Neutropenia	16 (3.5)	5 (5.1)
好中球数減少	Neutrophil count decreased	13 (2.8)	5 (5.1)
嘔吐	Vomiting	10 (2.2)	3 (3.1)
食欲減退	Decreased appetite	5 (1.1)	1 (1.0)
腹痛	Abdominal pain	4 (0.9)	2 (2.0)

出典：PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.14 及び Table 14.3.1.44

*BRCA*mut: breast cancer gene mutation positive; HRD: homologous recombination deficiency; HRDpos: Myriad myChoice® HRD positive; LOT: line(s) of therapy; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PARPi: poly (adenosine diphosphate [ADP]-ribose) polymerase inhibitor; PT: preferred term; TEAE: treatment-emergent adverse event.

Note: PTs reported in >1% of patients in either the safety population or the biomarker-defined population were included. If a patient experienced >1 event with a given PT, that patient was counted only once for that PT. PTs are listed in decreasing order based on the frequency in the safety population.

(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.

年齢、原発巣、直近のプラチナ製剤を含む化学療法の感受性及び PARP 阻害剤の前治療歴別の治験薬の中断又は減量に至った有害事象の発現頻度は、部分集団を通じて同様の結果であった。

(5) 器官別又は症候群別有害事象の解析

1) MDS/AML

MDS/AML が 1 例に認められた。当該事象は、本剤の投与開始 65 日後に発現し、治験薬との因果関係が否定されなかった。当該被験者は疾患進行及び AML で死亡した（データベースロック時点では AML の転帰は ongoing とされていたが、その後 fatal に更新された）〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Section 12.2.3.2.1〕。本症例は前治療として

化学療法剤への著しい曝露により交絡を受けており、この化学療法歴が本被験者にとってMDS及びAMLになりやすい素因となったと考えられる[1]。

2）二次癌

SMQ「悪性腫瘍」（MDS/AMLを除く）を用いて、MDS又はAML以外の新たな癌の発現を検索した。その結果、3例（0.6%）でこのカテゴリーの事象が発現していた〔再発乳癌（1例）、乳房転移（1例）及び乳癌（1例）〕〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書 Table 14.3.1.16A及びTable 14.3.2.6〕。精査の結果、3例中2例（再発乳癌及び乳房転移）は新たな二次癌ではないと判定された〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書 Section 12.2.3.2.2〕。

新たな二次癌であると判断された乳癌の被験者は、投与開始391日目にGrade 3の乳癌が報告され、この事象は治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。当該被験者は左乳房の乳癌の既往を有しており、試験期間中に右乳房の乳癌と診断された。当該事象により治験薬の投与を中止したのち、593日目で試験を中止した〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Listing 16.2.7.1、Listing 16.2.4.5及びListing 16.2.1.1〕。乳癌の既往を有する患者では、一般の集団と比較して対側乳癌のリスクが高いことが知られている。

3）肺臓炎

肺臓炎を発現した被験者はいなかった〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書 Table 14.3.1.16A〕。

4）胚・胎児毒性

試験期間中の妊娠の報告はなかった。全てが妊娠の可能性がない被験者であり、胚・胎児毒性に関連する事象は発現しなかった〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書 Table 14.3.1.16A〕。

5）骨髄抑制関連事象

骨髄抑制関連事象には血小板減少症、貧血、白血球減少症、好中球減少症及び汎血球減少症を含めた。MedDRA（18.1版）のSMQ「造血障害による血小板減少症」「造血障害による赤血球減少症」「造血障害による白血球減少症」及び「造血障害による血球減少症」を用いて全ての骨髄抑制関連事象を検索した。

安全性解析対象集団における骨髄抑制関連事象の要約を表2.7.4.2-50に示した。治験薬の投与中止に至った骨髄抑制関連事象はまれであった。

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〕

Type of Event	Overall n (%)	Grade ≥3 n (%)	SAE n (%)	Dose Interruption n (%)	Dose Reduction n (%)	TEAEs Leading to Study Drug Discontinuation n (%)	Grade ≥3 TEAEs Leading to Study Drug Discontinuation n (%)
血小板減少関連事象	239	131	40	157	100	19	12
Thrombocytopenia Event	(51.6)	(28.3)	(8.6)	(33.9)	(21.6)	(4.1)	(2.6)
貧血関連事象	234	126	16	60	61	8	6
Anemia Event	(50.5)	(27.2)	(3.5)	(13.0)	(13.2)	(1.7)	(1.3)
白血球減少関連事象	135	84	17	33	31	4	3
Leukopenia Event	(29.2)	(18.1)	(3.7)	(7.1)	(6.7)	(0.9)	(0.6)
好中球減少関連事象	93	60	13	27	28	4	3
Neutropenia Event	(20.1)	(13.0)	(2.8)	(5.8)	(6.0)	(0.9)	(0.6)
汎血球減少関連事象	6	4	4	1	0	2	2
Pancytopenia Event	(1.3)	(0.9)	(0.9)	(0.2)		(0.4)	(0.4)

出典：PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.16A、Table 14.3.1.17A、Table 14.3.1.18、Table 14.3.1.19、Table 14.3.1.20、Table 14.3.1.21 及び Table 14.3.1.22
SAE: serious adverse event; TEAE: treatment-emergent adverse event.

① 血小板減少関連事象

血小板減少関連事象には、PT の血小板減少症及び血小板数減少を含めた。

発現頻度

安全性解析対象集団では、血小板減少関連事象は 239 例（51.6%）に認められた（表 2.7.4.2-50）。その内訳は、血小板減少症が 159 例（34.3%）及び血小板数減少が 101 例（21.8%）であった。計 131 例（28.3%）の被験者が Grade 3 以上の血小板減少関連事象を発現し、そのうち 12 例（2.6%）が治験薬の投与中止に至った。血小板減少関連事象の臨床的続発症による死亡は報告されなかった。全体で 19 例（4.1%）が血小板減少関連事象により治験薬の投与を中止した。

Biomarker-defined population では、血小板減少関連事象は 51 例（52.0%）に認められた。5 例（5.1%）が血小板減少関連事象により治験薬の投与を中止した。計 27 例（27.6%）の被験者が Grade 3 以上の血小板減少関連事象を発現し、9 例（9.2%）が重篤な血小板減少関連事象を発現した。

ベースラインの因子

血小板減少関連事象を発現した 239 例のうち、219 例はベースラインの血小板数が 150×10^9/L 以上、15 例は $125\sim150\times10^9$/L 未満、5 例は $100\sim125\times10^9$/L 未満であった。

発現時期及び持続期間

血小板減少関連事象は概ね本剤投与開始後早期に発現した。初回発現までの期間の中央値は、血小板減少関連事象全体では 0.6 ヵ月（範囲：0～19 ヵ月）、Grade 3 以上の事象では 0.7 ヵ月（範囲：0～11 ヵ月）であった〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書 Table 14.3.1.24 及び Table 14.3.1.25〕。また、持続期間の中央値は、血小板減少関連事象全体

では 0.7 ヵ月（範囲：0～29 ヵ月）、Grade 3 以上の事象では 0.3 ヵ月（範囲：0～7 ヵ月）であった〔PR-30-5020-C(QUADRA)試験　総括報告書　Table 14.3.1.26A 及び Table 14.3.1.26B〕。

血小板減少関連事象の投与サイクルごとの発現頻度及び有病率を表 2.7.4.2-51 に示した。血小板減少関連事象の初回発現の発現頻度は、サイクル 1 が最も高く（41.9%）、サイクル 2 では 6.0%、サイクル 3 以降は 1.2%～4.7%であった。また、投与サイクルごとの血小板減少関連事象の有病率は経時的に低下した。

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〕

	Cycle 1 (N=463)	Cycle 2 (N=382)	Cycle 3 (N=281)	Cycle 4 (N=223)	Cycle 5 (N=164)	Cycle ≥6 (N=127)
Incidence of first occurrence thrombocytopenia event, n (%)	194 (41.9)	23 (6.0)	8 (2.8)	6 (2.7)	2 (1.2)	6 (4.7)
Prevalence of thrombocytopenia events, n (%)	194 (41.9)	167 (43.7)	67 (23.8)	36 (16.1)	23 (14.0)	23 (18.1)

出典：PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.29A 及び Table 14.3.1.29B

発現する可能性のある続発症

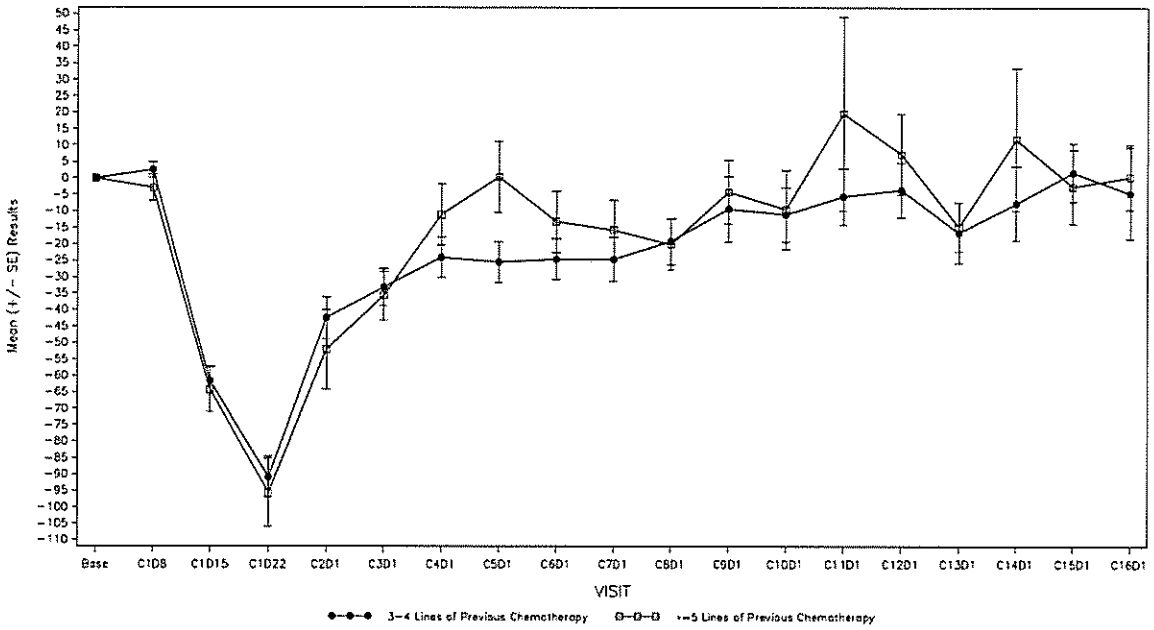
出血に関連する重篤な有害事象として、直腸出血 2 例、胃出血、食道静脈瘤出血、血尿、硬膜下血腫及び硝子体出血各 1 例が認められた〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.5a〕。このうち 4 例（直腸出血、胃出血、血尿及び硬膜下血腫）は、血小板減少関連事象と併発していた。そのうち胃出血は死亡に至った。残りの 3 例に発現した出血に関連する重篤な有害事象は、血小板減少関連事象とは関連しなかった〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Listing 16.2.7〕。

関連する臨床検査値

臨床検査値の評価結果は、発現頻度と発現までの期間ともに、血小板減少関連事象の報告と一致していた。試験期間中の血小板数のベースラインからの変化量の経時的推移を図 2.7.4.2-12 に示した。

被験者の 94.0%は、ベースラインの血小板数が正常範囲内であり、3.9%が Grade 1 であった。本剤投与後の最大値は、51 例（11.0%）が Grade 3 に、80 例（17.3%）が Grade 4 に悪化した〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.3.5.3〕。評価終了時点で、6 例（1.3%）が Grade 3、8 例（1.7%）が Grade 4 であった〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.3.5.7〕。

血小板数の平均値の減少はサイクル 1 で起こり、回復はサイクル 2 で始まった。投与終了時、血小板数の平均値及び中央値は 232.1×10^9/L 及び 215.0×10^9/L であった〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.3.5.1〕。なお、後期サイクルでは早期サイクルと比較して被験者数が少ないので、後期サイクルの平均値の解釈には注意を要する。



出典：PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Figure 14.3.5.1
C: cycle; D: day; SE: standard error.
Data after Cycle 16 are omitted due to small number of patients.

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〕

管理

血小板減少関連事象により治験薬の投与を中止した被験者はごく少数であった。安全性解析対象集団では、血小板減少関連事象による投与中止は 19 例（4.1%）、Grade 3 以上の血小板減少関連事象による投与中止は 12 例（2.6%）に認められた。治験実施計画書では、血小板数が少ない被験者に対しては治験薬の投与中断及び減量を必須としていた。血小板減少関連事象による治験薬の投与中断及び減量は、それぞれ 157 例（33.9%）及び 100 例（21.6%）に認められた。また、血小板減少関連事象を発現した被験者 239 例のうち、47 例は血小板輸血を受けたが、192 例では輸血は行われなかった〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.52〕。

部分集団における血小板減少関連事象

年齢、原発巣、直近のプラチナ製剤を含む化学療法の感受性及び PARP 阻害剤の前治療歴別の血小板減少関連事象全体及び Grade 3 以上の血小板減少関連事象の発現頻度を PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.16B、Table 14.3.1.16C、Table 14.3.1.16D、Table 14.3.1.16E、Table 14.3.1.17B、Table 14.3.1.17C、Table 14.3.1.17D 及び Table 14.3.1.17E に示した。

② 貧血関連事象

貧血関連事象には貧血、ヘモグロビン減少、大球性貧血、再生不良性貧血、正色素性正球性貧血を含めた。

発現頻度

安全性解析対象集団では、貧血関連事象は234例（50.5%）に認められた（表2.7.4.2-50）。その内訳は、貧血（229例、49.5%）、ヘモグロビン減少（6例、1.3%）、大球性貧血（1例、0.2%）、再生不良性貧血（1例、0.2%）及び正色素性正球性貧血（1例、0.2%）であった〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.16A〕。計126例（27.2%）の被験者にGrade 3以上の貧血関連事象が発現し、そのうち6例（1.3%）が治験薬の投与中止に至った。8例（1.7%）が貧血関連事象により治験薬の投与を中止した。重篤な貧血関連事象は16例（3.5%）で認められた。貧血関連事象の臨床的続発症による死亡は報告されなかった〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.12〕。

Biomarker-defined populationでは、貧血関連事象は56例（57.1%）に認められた〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.46〕。1例（1.0%）が貧血関連事象により治験薬の投与を中止した。計32例（32.7%）の被験者にGrade 3以上の貧血関連事象が発現し、5例（5.1%）に重篤な貧血関連事象が発現した〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.48〕。

ベースラインの因子

貧血関連事象を発現した234例のうち、155例は貧血の既往を有しており、102例は赤血球輸血の治療歴を有していた〔PR-30-5020-C (QUADRA) 試験　総括報告書　Table 14.3.1.23〕。

発現時期及び持続期間

貧血関連事象は概して本剤投与開始後早期に発現した。貧血関連事象の初回発現までの期間の中央値は、貧血関連事象全体では1.0ヵ月（範囲：0～11ヵ月）、Grade 3以上の事象では1.9ヵ月（範囲：0～11ヵ月）であった〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.24及びTable 14.3.1.25〕。また、持続期間の中央値は、貧血関連事象全体では2.2ヵ月（範囲：0～27ヵ月）であり、Grade 3以上の事象では0.3ヵ月（範囲：0～15ヵ月）であった〔PR-30-5020-C(QUADRA)試験　総括報告書　Table 14.3.1.26A及びTable 14.3.1.26B〕。

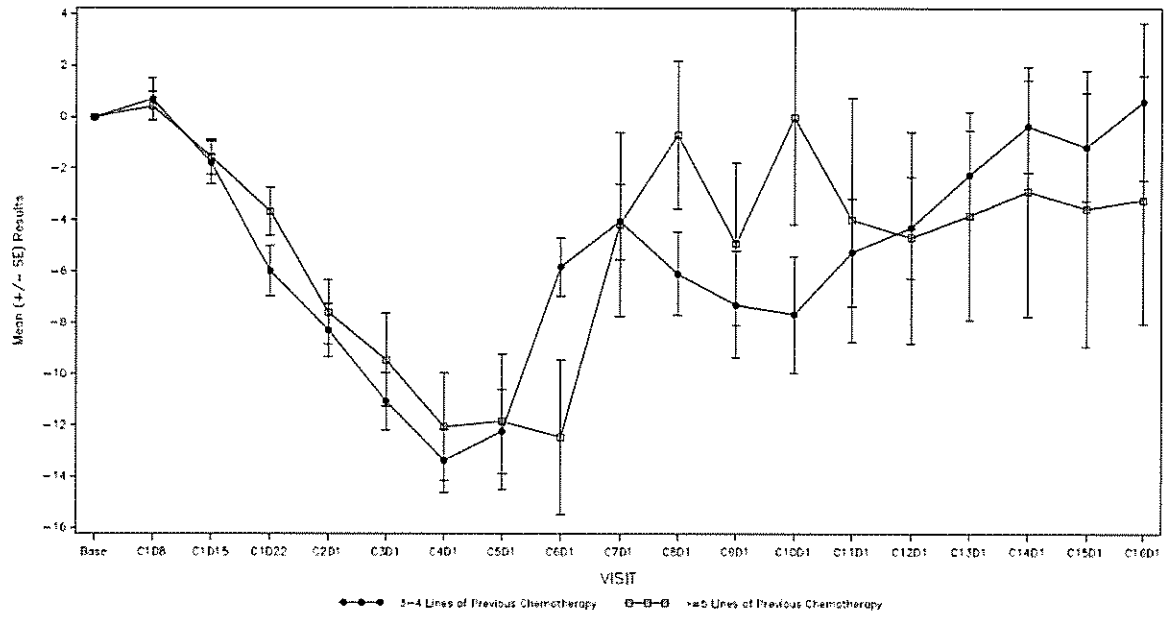
貧血関連事象の投与サイクルごとの発現頻度を算出した。初回の貧血関連事象の発現時期は、サイクル1が最も多かった（23.3%）〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.29A〕。貧血関連事象のサイクルごとの有病率は23.3%～45.7%で安定していた〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.29B〕。

関連する臨床検査値

試験期間中の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を図2.7.4.2-13に示した。

試験登録時、ヘモグロビン値はGrade 0の被験者は49.9%、Grade 1の被験者は41.3%であり、6.7%の被験者でヘモグロビン値がGrade 2であった〔PR-30-5020-C (QUADRA) 試験　総括報告書　Table 14.3.5.3〕。ベースライン及び投与後の値を有する453例中122例（26.3%）が最大でGrade 3に悪化した。Grade 4に悪化した被験者はいなかった。

ヘモグロビン値の平均値の減少はサイクル 1 で起こり、サイクル 9～13 までベースラインを下回っていた。後期サイクルでは早期サイクルと比較して被験者数が少ないので、後期サイクルの平均値の解釈には注意を要する。



出典：PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Figure 14.3.5.1
C: cycle; D: day; SE: standard error.
Data after Cycle 16 are omitted due to small number of patients.

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〕

管理

貧血関連事象により治験薬の投与を中止した被験者はごく少数であった。安全性解析対象集団全体で、貧血関連事象による投与中止は 8 例（1.7%）、Grade 3 以上の貧血関連事象による投与中止が 6 例（1.3%）に認められた。治験実施計画書では、ヘモグロビン値が 8 g/dL を下回った被験者に対しては治験薬の投与中断及び減量が規定されていた。貧血関連事象による治験薬の投与中断及び減量は、それぞれ 60 例（13.0%）及び 61 例（13.2%）に認められた。また、貧血関連事象を発現した被験者 234 例のうち、99 例が赤血球輸血又はエリスロポエチンの投与を受けたが、135 例ではこれらの投与は行われなかった〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.53〕。

部分集団における貧血関連事象

年齢、原発巣、直近のプラチナ製剤を含む化学療法の感受性及び PARP 阻害剤の前治療歴別の貧血関連事象全体及び Grade 3 以上の貧血関連事象の発現頻度を PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.16B、Table 14.3.1.16C、Table 14.3.1.16D、Table 14.3.1.16E、Table 14.3.1.17B、Table 14.3.1.17C、Table 14.3.1.17D 及び Table 14.3.1.17E に示した。

③ 白血球減少関連事象

白血球減少関連事象には、好中球減少症、白血球数減少、好中球数減少、白血球減少症、リンパ球数減少及びリンパ球減少症を含めた。

発現頻度

安全性解析対象集団では、白血球減少関連事象は 135 例（29.2%）に認められた（表 2.7.4.2-50）。その内訳は、好中球減少症（55 例、11.9%）、白血球数減少（55 例、11.9%）、好中球数減少（41 例、8.9%）、白血球減少症（32 例、6.9%）、リンパ球数減少（29 例、6.3%）及びリンパ球減少症（15 例、3.2%）であった〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書 Table 14.3.1.16A〕。4 例が白血球減少関連事象により治験薬の投与を中止した。計 84 例(18.1%)の被験者が Grade 3 以上の白血球減少関連事象を発現し、そのうち 3 例（0.6%）が治験薬の投与中止に至った。

重篤な白血球減少関連事象は 17 例（3.7%）で認められた。白血球減少関連事象の臨床的続発症による死亡は報告されなかった〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書 Table 14.3.1.12〕。

Biomarker-defined population では、白血球減少関連事象は 31 例（31.6%）に認められた〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.46〕。2 例（2.0%）が白血球減少関連事象により治験薬の投与を中止した〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書 Table 14.3.1.51〕。計 18 例（18.4%）の被験者が Grade 3 以上の白血球減少関連事象を発現し、7 例（7.1%）が重篤な貧血関連事象を発現した〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.47 及び Table 14.3.1.48〕。

ベースラインの因子

白血球減少関連事象を発現した 135 例のうち、73 例は白血球減少症の既往を有していた〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.23〕。

発現時期及び持続期間

白血球減少関連事象は概して本剤投与開始後早期に発現した。白血球減少関連事象の初回発現までの期間の中央値は、全事象では 0.8 ヵ月（範囲：0～11 ヵ月）であり、Grade 3 以上の事象では 1.0 ヵ月（範囲：0～11 ヵ月）であった〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.24 及び Table 14.3.1.25〕。また、持続期間の中央値は、全事象では 0.8 ヵ月（範囲：0～20 ヵ月）であり、Grade 3 以上の事象では 0.4 ヵ月（範囲：0～7 ヵ月）であった〔PR-30-5020-C (QUADRA) 試験　総括報告書　Table 14.3.1.26A 及び Table 14.3.1.26B〕。

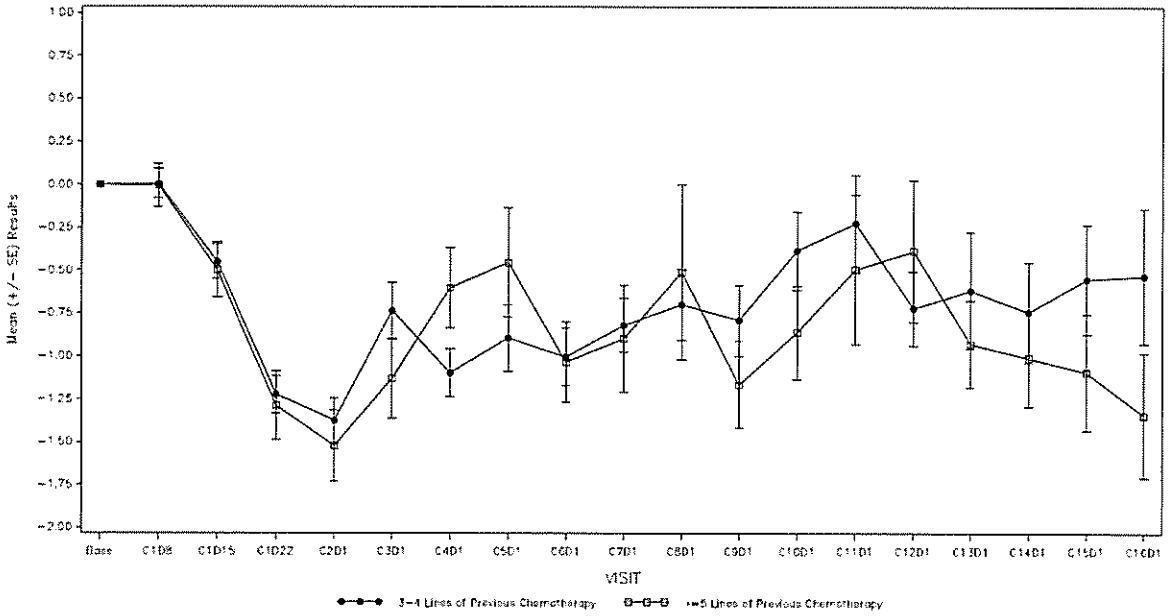
白血球減少関連事象の投与サイクルごとの発現頻度を算出した。初回の白血球減少症関連事象の発現時期は、サイクル 1 が最も多く（20.3%）、サイクル 2 では 8.1%であった。サイクル 3 以降の発現頻度は 0.7%～4.7%であった〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.29A〕。白血球減少関連事象のサイクルごとの有病率は 11.7%～25.4%で安定していた〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.29B〕。

関連する臨床検査値

試験期間中の白血球数のベースラインからの変化量の経時的推移を図 2.7.4.2-14 に示した。

臨床検査値の評価は、その発現頻度及び発現時期ともに、白血球減少関連事象の報告と整合していた。ベースライン時、被験者の 91.6%は白血球数が正常範囲内であったが、6.0%で白血球数が Grade 1 であった。本剤投与後、32 例（6.9%）が最大で Grade 3 に、10 例（2.2%）が Grade 4 に悪化した〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.3.5.3〕。

白血球数の平均値の減少はサイクル 1 で起こり、回復はサイクル 2 で始まった。投与終了時、白血球数の平均値及び中央値は 5.9 × 10^9/L 及び 5.3 × 10^9/L であった〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.3.5.1〕。なお、後期サイクルでは早期サイクルと比較して被験者数が少ないので、後期サイクルの平均値の解釈には注意を要する。



出典：PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Figure 14.3.5.1
C: cycle; D: day; SE: standard error.
Data after Cycle 16 are omitted due to small number of patients.

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〕

管理

白血球減少関連事象により治験薬の投与を中止した被験者はごく少数であった。安全性解析対象集団全体で、白血球減少関連事象による投与中止は 4 例（0.9%）、Grade 3 以上の白血球減少関連事象による投与中止は 3 例（0.6%）に認められた。白血球減少関連事象による治験薬の投与中断及び減量は、それぞれ 33 例（7.1%）及び 31 例（6.7%）に認められた。

部分集団における白血球減少関連事象

年齢、原発巣、直近のプラチナ製剤を含む化学療法の感受性及び PARP 阻害剤の前治療歴別の白血球減少関連事象全体及び Grade 3 以上の白血球減少関連事象の発現頻度を PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.16B、Table 14.3.1.16C、

Table 14.3.1.16D、Table 14.3.1.16E、Table 14.3.1.17B、Table 14.3.1.17C、Table 14.3.1.17D 及び Table 14.3.1.17E に示した。

④ 好中球減少関連事象

好中球減少関連事象には、好中球減少症及び好中球数減少を含めた〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.16A〕。

発現頻度

安全性解析対象集団では、好中球減少関連事象は 93 例(20.1%)に認められた(表 2.7.4.2-50)。4 例（0.9%）が好中球減少関連事象により治験薬の投与を中止した。計 60 例（13.0%）の被験者が Grade 3 以上の好中球減少関連事象を発現し、そのうち 3 例（0.6%）が治験薬の投与中止に至った。

重篤な好中球減少関連事象は 13 例（2.8%）で認められた、好中球減少関連事象の臨床的続発症による死亡は報告されなかった〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.12〕。

Biomarker-defined population では、好中球減少関連事象は 23 例（23.5%）に認められた〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.46〕。2 例（2.0%）が好中球減少関連事象により治験薬の投与を中止した〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.51〕。計 14 例（14.3%）の被験者が Grade 3 以上の好中球減少関連事象を発現し、5 例（5.1%）が重篤な好中球減少関連事象を発現した〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.47 及び Table 14.3.1.48〕。

ベースラインの因子

好中球減少関連事象を発現した 93 例のうち、39 例は好中球減少症の既往を有しており、17 例は G-CSF による治療を受けていた〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.23〕。

発現時期及び持続期間

好中球減少関連事象は概して本剤投与開始後早期に発現した。好中球減少関連事象の初回発現までの期間の中央値は、全事象では 0.9 ヵ月（範囲：0～22 ヵ月）であり、Grade 3 以上の事象では 1.0 ヵ月（範囲：0～11 ヵ月）であった〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.24 及び Table 14.3.1.25〕。また、持続期間の中央値は、全事象では 0.5 ヵ月（範囲：0～14 ヵ月）であり、Grade 3 以上の事象では 0.3 ヵ月（範囲：0～2 ヵ月）であった〔PR-30-5020-C (QUADRA) 試験　総括報告書　Table 14.3.1.26A 及び Table 14.3.1.26B〕。

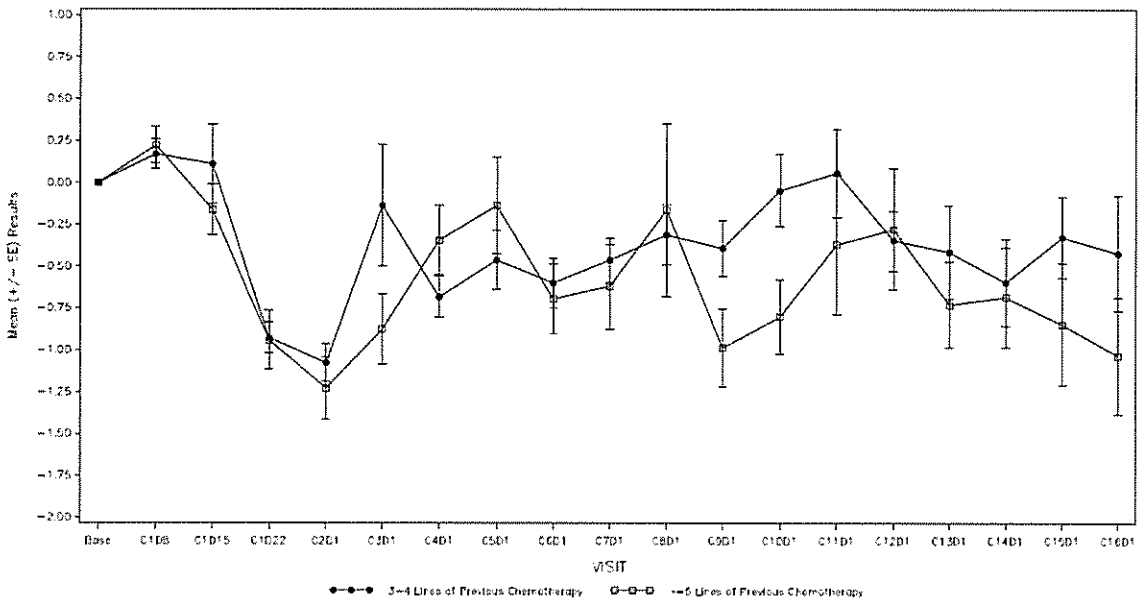
好中球減少関連事象の投与サイクルごとの発現頻度を算出した。初回の好中球減少関連事象の発現時期は、サイクル 1 が最も多く（12.7%）、サイクル 2 では 5.8%であった。サイクル 3 以降の発現頻度は 0.6%～4.7%未満であった〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.29A〕。好中球減少関連事象の投与サイクルごとの有病率は 3.7%～16.8%で安定していた〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.29B〕。

関連する臨床検査値

臨床検査値の評価は、その発現頻度及び発現時期ともに、好中球減少関連事象の報告と整合していた。ベースライン時、被験者の 97.2%は好中球数が正常範囲内であったが、0.4%で好中球数が Grade 1 であった。本剤投与後、40 例（8.6%）が最大で Grade 3 に、28 例（6.0%）が Grade 4 に悪化した〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.3.5.3〕。

評価終了時点で、1 例（0.2%）が Grade 3、3 例（0.6%）が Grade 4 であった〔PR-30-5020（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.3.5.9〕。

好中球数の平均値の減少はサイクル 1 及びサイクル 2 で起こり、回復はサイクル 3 で始まった。投与終了時、好中球数の平均値及び中央値は 4.0×10^9/L 及び 3.4×10^9/L であった〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.3.5.1〕。なお、後期サイクルでは早期サイクルと比較して被験者数が少ないので、後期サイクルの平均値の解釈には注意を要する。



出典：PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Figure 14.3.5.1
C: cycle; D: day; SE: standard error.
Data after Cycle 16 are omitted due to small number of patients.

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〕

管理

好中球減少関連事象により治験薬の投与を中止した被験者はごく少数であった。安全性解析対象集団全体で、好中球減少関連事象による投与中止は 4 例（0.9%）、Grade 3 以上の好中球減少関連事象による投与中止は 3 例（0.6%）に認められた。治験実施計画書では、好中球数の低下した被験者に対しては治験薬の投与中断及び減量を必須としていた。好中球減少関連事象による治験薬の投与中断及び減量は、それぞれ 27 例（5.8%）及び 28 例（6.0%）に認められた。また、好中球減少関連事象を発現した被験者 93 例のうち、14 例が G-CSF 投与

を受けたが、79 例は投与を受けなかった〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書 Table 14.3.1.54〕。

部分集団別の好中球減少関連事象

年齢、原発巣、直近のプラチナ製剤を含む化学療法の感受性及び PARP 阻害剤の前治療歴別の好中球減少関連事象全体及び Grade 3 以上の好中球減少関連事象の発現頻度を PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.16B、Table 14.3.1.16C、Table 14.3.1.16D、Table 14.3.1.16E、Table 14.3.1.17B、Table 14.3.1.17C、Table 14.3.1.17D 及び Table 14.3.1.17E に示した。

⑤ 汎血球減少関連事象

汎血球減少関連事象には、汎血球減少症、再生不良性貧血、骨髄機能不全及び MDS を含めた。

発現頻度

安全性解析対象集団では、汎血球減少関連事象は 6 例（1.3%）に認められた。その内訳は、汎血球減少症（3 例、0.6%）、再生不良性貧血（1 例、0.2%）、骨髄機能不全（1 例、0.2%）及び MDS（1 例、0.2%）であった（PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書 Table 14.3.1.16A）。計 4 例（0.9%）の被験者が Grade 3 以上の汎血球減少関連事象を発現し、そのうち 2 例（0.4%）が治験薬の投与中止に至った。

重篤な汎血球減少関連事象は 4 例（0.9%）で認められた。MDS/AML を発現した被験者が死亡した。その他に、汎血球減少関連事象の臨床的続発症による死亡は報告されなかった〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.12〕。

Biomarker-defined population では、汎血球減少関連事象は 2 例（2.0%）に認められた〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.46〕。汎血球減少関連事象により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.51〕。1 例（1.0%）の被験者が Grade 3 以上の汎血球減少関連事象を発現し、1 例（1.0%）が重篤な汎血球減少関連事象を発現した〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.47 及び Table 14.3.1.48〕。

ベースラインの因子

汎血球減少関連事象を発現した 6 例のうち、3 例は骨髄抑制の既往を有していた〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.23〕。

発現時期及び持続期間

汎血球減少関連事象の初回発現までの期間の中央値は、全事象では 1.7 ヵ月（範囲：1～2 ヵ月）であり、Grade 3 以上の事象では 1.7 ヵ月（範囲：2～2 ヵ月）であった〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.24 及び Table 14.3.1.25〕。また、持続期間の中央値は、全事象では 0.5 ヵ月（範囲：0～7 ヵ月）であり、Grade 3 以上の事象では 0.9 ヵ月（範

囲：0～7ヵ月）であった〔PR-30-5020-C（QUADAR）試験　総括報告書　Table 14.3.1.26A 及び Table 14.3.1.26B〕。

汎血球減少関連事象の投与サイクルごとの発現頻度を算出した。初回の汎血球減少関連事象の発現時期は、6例のうち1例がサイクル1（0.2%）、3例がサイクル2（0.8%）、2例がサイクル3(0.7%)であった〔PR-30-5020-C(QUADRA)試験　総括報告書　Table 14.3.1.29A〕。汎血球減少関連事象のサイクルごとの有病率は、発現頻度のパターンと一致していた〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.29B〕。

管理

安全性解析対象集団では、汎血球減少関連事象による治験薬の投与中止は2例（0.4%）に認められた。また、汎血球減少関連事象による治験薬の投与中断は1例（0.2%）に認められ、減量は認められなかった。

部分集団における汎血球減少関連事象

年齢、原発巣、直近のプラチナ製剤を含む化学療法の感受性及びPARP阻害剤の前治療歴別の汎血球減少関連事象全体及びGrade 3以上の汎血球減少関連事象の発現頻度をPR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.16B、Table 14.3.1.16C、Table 14.3.1.16D、Table 14.3.1.16E、Table 14.3.1.17B、Table 14.3.1.17C、Table 14.3.1.17D 及び Table 14.3.1.17E に示した。汎血球減少関連事象の発現頻度が低いことから、部分集団解析は臨床的意義に乏しいと判断した。

6）高血圧

高血圧関連事象は降圧剤の投与や本剤の減量により管理可能であった。

高血圧関連事象としてPTの高血圧及び血圧上昇を評価した。安全性解析対象集団では、61例（13.2%）が高血圧を、2例（0.4%）が血圧上昇を発現した。1例（0.2%）は高血圧のため治験薬の投与を中止したが、この事象は治験薬との因果関係は否定された。24例（5.2%）はGrade 3以上の高血圧関連事象を発現した〔23例（5.0%）が高血圧、1例（0.2%）が血圧上昇〕。8例（1.7%）の高血圧関連事象が重篤な有害事象として報告された〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.17A 及び Table 14.3.1.18〕。

Grade 3以上の高血圧関連事象が認められた24例のうち、全ての事象がGrade 3であり、Grade 4及び5の事象は認められなかった〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.17A 及び Table 14.3.1.7〕。また、19例は高血圧（間欠性高血圧及び無症候性高血圧と報告された事例を含む）、1例は本態性高血圧の既往を有しており、4例は高血圧に関する既往がなかった〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Listing 16.2.4.2〕。1例は高血圧関連事象により治験薬の投与を中止した。

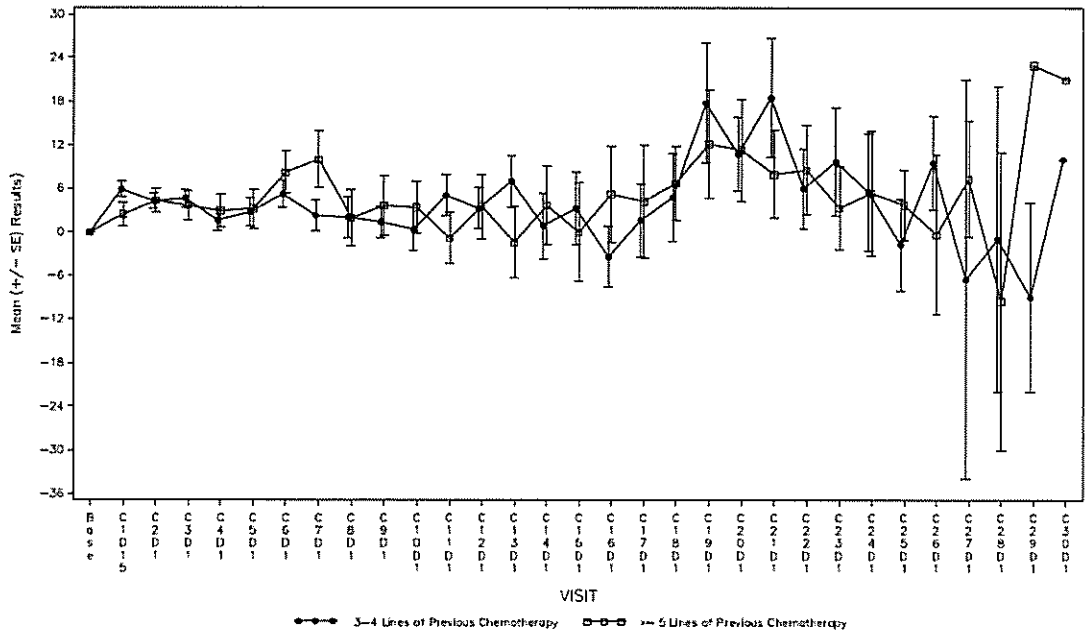
重篤な高血圧関連事象が認められた8例（1.7%）のうち、1例は投与開始16日目で発現し22日目に回復した。当該被験者は腸管穿孔を発現し、47日目に心停止で死亡した。残りの7例は高血圧関連事象により入院した。8例中7例は高血圧（間欠性高血圧と報告された事例を含む）の既往を有していた。2例に発現した重篤な高血圧関連事象は治験薬との因果関係

が否定されなかった（likely related 及び related）〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Listing 16.2.7 及び Listing 16.2.4.2〕。

Biomarker-defined population では、15 例（15.3%）が高血圧を、1 例（1.0%）が血圧上昇を発現した。1 例（1.0%）は高血圧関連事象のため治験薬の投与を中止したが、この事象は治験薬との因果関係は否定された。7 例（7.1%）が Grade 3 以上の高血圧関連事象を発現した。2 例(2.0%)の高血圧関連事象が重篤な有害事象として報告された〔PR-30-5020-C(QUADRA)試験　総括報告書　Table 14.3.1.35 及び Table 14.3.1.39〕。

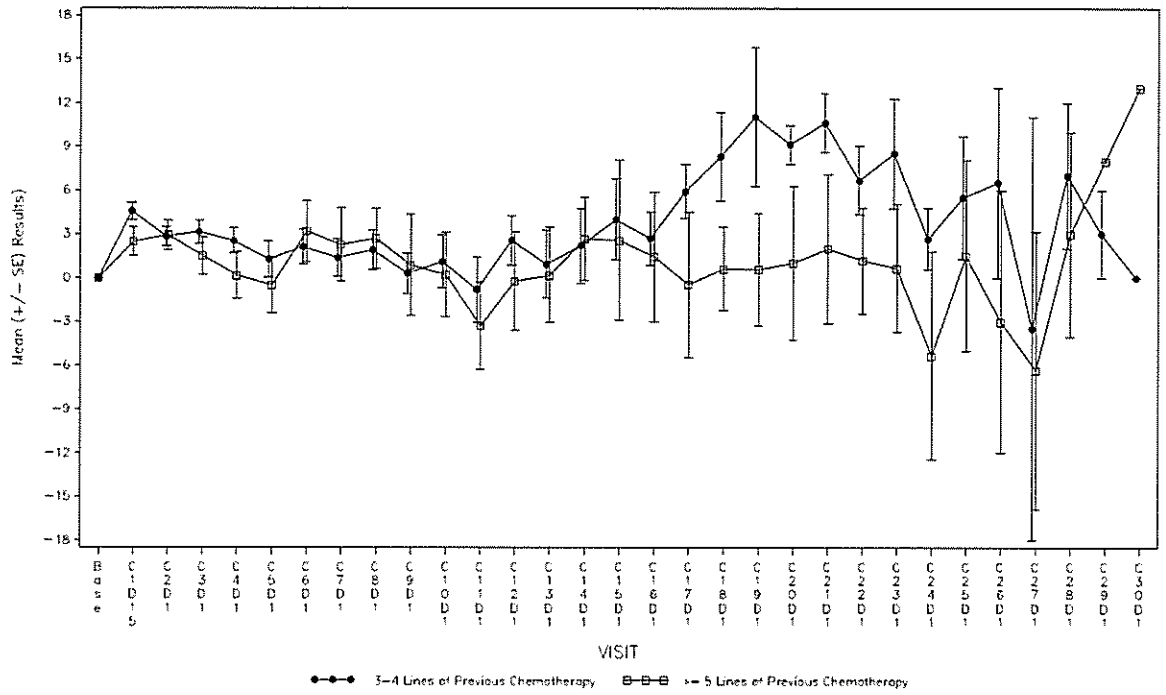
血圧のベースラインからの最大上昇を検討したところ、有意なパターンは見られなかった。試験期間を通じてベースラインから徐々に上昇している傾向はみられたが、試験終了時のベースラインからの変化量の平均値及び中央値は収縮期血圧、拡張期血圧ともにわずかであった。

収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの変化量の経時的推移を図 2.7.4.2-16 及び図 2.7.4.2-17 に示した。なお、後期サイクルでは早期サイクルと比較して被験者数が少ないので、後期サイクルの平均値の解釈には注意を要する。



出典：PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Figure 14.3.5.10
C: cycle; D: day; SE: standard error.

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〕



出典：PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Figure 14.3.5.10
C: cycle; D: day; SE: standard error.

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〕

年齢、原発巣、直近のプラチナ製剤を含む化学療法の感受性及び PARP 阻害剤の前治療歴別の高血圧関連事象全体及び Grade 3 以上の高血圧関連事象の発現頻度を PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.16B、Table 14.3.1.16C、Table 14.3.1.16D、Table 14.3.1.16E、Table 14.3.1.17B、Table 14.3.1.17C、Table 14.3.1.17D 及び Table 14.3.1.17E に示した。

2.7.4.2.1.6 Niraparib-2002 試験

安全性解析対象集団における有害事象の概要を表 2.7.4.2-52 に示した。

データカットオフ時点で、有害事象は全 20 例で 204 件が認められ、そのうち 171 件が治験薬との因果関係が否定できない事象であった。Grade 3 又は 4 の有害事象は、それぞれ 11 例及び 4 例で 36 件が認められた。本剤の減量、投与中断及び投与中止に至った有害事象は、それぞれ 14 例、15 例及び 1 例に認められた。重篤な有害事象は 4 例に 6 件が認められ、そのうち 4 件は治験薬との因果関係が否定されなかった。投与期間中の死亡は認められなかった。

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）

	Niraparib 300 mg (N=20)	
	Events	Subjects n (%)
TEAEs	204	20 (100.0)
Not Related	33	0 (0.0)
Related	171	20 (100.0)
Grade 3 or Higher	36	15 (75.0)
Related Grade 3 or Higher	31	14 (70.0)
Toxicity Grade		
Grade 1	102	2 (10.0)
Grade 2	66	3 (15.0)
Grade 3	29	11 (55.0)
Grade 4	7	4 (20.0)
Grade 5	0	0 (0.0)
Leading to Study Drug Discontinuation	5	1 (5.0)
Leading to Study Drug Reduction	32	14 (70.0)
Leading to Study Drug Interruption	48	15 (75.0)
Leading to Study Drug Modification	51	15 (75.0)
Serious Treatment-Emergent AEs	6	4 (20.0)
Not Related	2	0 (0.0)
Related	4	4 (20.0)
Leading to Study Drug Discontinuation	1	1 (5.0)
Deaths	0	0 (0.0)

出典：Niraparib-2002 試験　総括報告書　Table 15.3.1.1

AE: adverse event; TEAE: treatment-emergent adverse event.

（1）比較的よく見られる有害事象

安全性解析対象集団で認められた有害事象を表 2.7.4.2-53 に示した。

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

表 2.7.4.2-53　有害事象（Niraparib-2002 試験：安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		Niraparib 300 mg (N=20) n (%)
Subjects with Any TEAEs		20 (100.0)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	14 (70.0)
貧血	Anaemia	14 (70.0)
心臓障害	Cardiac disorders	4 (20.0)
動悸	Palpitations	4 (20.0)
耳および迷路障害	Ear and labyrinth disorders	1 (5.0)
頭位性回転性めまい	Vertigo positional	1 (5.0)
眼障害	Eye disorders	1 (5.0)
アレルギー性結膜炎	Conjunctivitis allergic	1 (5.0)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	19 (95.0)
悪心	Nausea	12 (60.0)
便秘	Constipation	7 (35.0)
嘔吐	Vomiting	7 (35.0)
口内炎	Stomatitis	3 (15.0)
下腹部痛	Abdominal pain lower	1 (5.0)
上腹部痛	Abdominal pain upper	1 (5.0)

表 2.7.4.2-53 有害事象（Niraparib-2002 試験：安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term		Niraparib 300 mg (N=20) n (%)
腹水	Ascites	1 (5.0)
下痢	Diarrhoea	1 (5.0)
食中毒	Food poisoning	1 (5.0)
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	1 (5.0)
腸閉塞	Intestinal obstruction	1 (5.0)
レッチング	Retching	1 (5.0)
舌変色	Tongue discolouration	1 (5.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	7 (35.0)
倦怠感	Malaise	6 (30.0)
疲労	Fatigue	1 (5.0)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	5 (25.0)
上咽頭炎	Nasopharyngitis	3 (15.0)
副鼻腔炎	Sinusitis	1 (5.0)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	1 (5.0)
臨床検査	Investigations	14 (70.0)
血小板数減少	Platelet count decreased	11 (55.0)
好中球数減少	Neutrophil count decreased	6 (30.0)
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	4 (20.0)
白血球数減少	White blood cell count decreased	4 (20.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	Gamma-glutamyltransferase increased	2 (10.0)
体重減少	Weight decreased	2 (10.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	1 (5.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	1 (5.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	Blood alkaline phosphatase increased	1 (5.0)
ECOG パフォーマンスステータス悪化	Eastern Cooperative Oncology Group performance status worsened	1 (5.0)
リンパ球数減少	Lymphocyte count decreased	1 (5.0)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	5 (25.0)
食欲減退	Decreased appetite	5 (25.0)
高カリウム血症	Hyperkalaemia	1 (5.0)
低アルブミン血症	Hypoalbuminaemia	1 (5.0)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	2 (10.0)
関節痛	Arthralgia	1 (5.0)
筋肉痛	Myalgia	1 (5.0)
神経系障害	Nervous system disorders	10 (50.0)
頭痛	Headache	6 (30.0)
味覚異常	Dysgeusia	3 (15.0)
浮動性めまい	Dizziness	1 (5.0)
末梢性ニューロパチー	Neuropathy peripheral	1 (5.0)
精神障害	Psychiatric disorders	1 (5.0)
不眠症	Insomnia	1 (5.0)
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	1 (5.0)
蛋白尿	Proteinuria	1 (5.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	7 (35.0)
鼻出血	Epistaxis	3 (15.0)
呼吸困難	Dyspnoea	2 (10.0)
発声障害	Dysphonia	1 (5.0)
喉頭不快感	Laryngeal discomfort	1 (5.0)
口腔咽頭痛	Oropharyngeal pain	1 (5.0)

表 2.7.4.2-53　有害事象（Niraparib-2002 試験：安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term		Niraparib 300 mg (N=20) n (%)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	4 (20.0)
脱毛症	Alopecia	2 (10.0)
爪の障害	Nail disorder	1 (5.0)
爪甲脱落症	Onychomadesis	1 (5.0)
光線過敏性反応	Photosensitivity reaction	1 (5.0)
そう痒症	Pruritus	1 (5.0)
血管障害	Vascular disorders	4 (20.0)
高血圧	Hypertension	3 (15.0)
起立性低血圧	Orthostatic hypotension	1 (5.0)

出典：Niraparib-2002 試験　総括報告書　Table 15.3.1.2.1

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; TEAE: treatment-emergent adverse event.

安全性解析対象集団で認められた因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.4.2-54 に示した。

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（70.0%）、悪心（60.0%）、血小板数減少（55.0%）、嘔吐（30.0%）、好中球数減少（30.0%）、便秘、倦怠感及び頭痛（各 25.0%）、動悸、血中クレアチニン増加、白血球数減少及び食欲減退（各 20.0%）であった。

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）

System Organ Class Preferred Term		Niraparib 300 mg (N=20) n (%)
Subjects with Any TEAEs		20 (100.0)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	14 (70.0)
貧血	Anaemia	14 (70.0)
心臓障害	Cardiac disorders	4 (20.0)
動悸	Palpitations	4 (20.0)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	16 (80.0)
悪心	Nausea	12 (60.0)
嘔吐	Vomiting	6 (30.0)
便秘	Constipation	5 (25.0)
口内炎	Stomatitis	3 (15.0)
下痢	Diarrhoea	1 (5.0)
レッチング	Retching	1 (5.0)
舌変色	Tongue discolouration	1 (5.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	6 (30.0)
倦怠感	Malaise	5 (25.0)
疲労	Fatigue	1 (5.0)

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）（続き）

System Organ Class Preferred Term		Niraparib 300 mg (N=20) n (%)
臨床検査	Investigations	14 (70.0)
血小板数減少	Platelet count decreased	11 (55.0)
好中球数減少	Neutrophil count decreased	6 (30.0)
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	4 (20.0)
白血球数減少	White blood cell count decreased	4 (20.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	1 (5.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	1 (5.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	Blood alkaline phosphatase increased	1 (5.0)
ECOG パフォーマンスステータス悪化	Eastern Cooperative Oncology Group performance status worsened	1 (5.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	Gamma-glutamyltransferase increased	1 (5.0)
リンパ球数減少	Lymphocyte count decreased	1 (5.0)
体重減少	Weight decreased	1 (5.0)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	4 (20.0)
食欲減退	Decreased appetite	4 (20.0)
低アルブミン血症	Hypoalbuminaemia	1 (5.0)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	2 (10.0)
関節痛	Arthralgia	1 (5.0)
筋肉痛	Myalgia	1 (5.0)
神経系障害	Nervous system disorders	9 (45.0)
頭痛	Headache	5 (25.0)
味覚異常	Dysgeusia	3 (15.0)
浮動性めまい	Dizziness	1 (5.0)
末梢性ニューロパチー	Neuropathy peripheral	1 (5.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4 (20.0)
鼻出血	Epistaxis	2 (10.0)
呼吸困難	Dyspnoea	1 (5.0)
口腔咽頭痛	Oropharyngeal pain	1 (5.0)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	4 (20.0)
脱毛症	Alopecia	2 (10.0)
爪の障害	Nail disorder	1 (5.0)
爪甲脱落症	Onychomadesis	1 (5.0)
光線過敏性反応	Photosensitivity reaction	1 (5.0)
そう痒症	Pruritus	1 (5.0)
血管障害	Vascular disorders	3 (15.0)
高血圧	Hypertension	3 (15.0)

出典：Niraparib-2002 試験　総括報告書　Table 15.3.1.2.4
TEAE: treatment-emergent adverse event.

Niraparib-2002 試験で発現した Grade 3 以上の有害事象を表 2.7.4.2-55 に示した。

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

本剤との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象は、20 例中 14 例（70.0%）に認められた。10%以上の被験者に認められた本剤との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象は、貧血（55.0%）、血小板数減少（30.0%）、好中球数減少（20.0%）及び白血球数減少（10.0%）であった（Niraparib-2002 試験　総括報告書　Table 15.3.1.2.6）。

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）

System Organ Class Preferred Term		Niraparib 300 mg (N=20) n (%)
Subjects with Any TEAEs		15 (75.0)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	11 (55.0)
貧血	Anaemia	11 (55.0)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	1 (5.0)
腹水	Ascites	1 (5.0)
臨床検査	Investigations	8 (40.0)
血小板数減少	Platelet count decreased	6 (30.0)
好中球数減少	Neutrophil count decreased	4 (20.0)
白血球数減少	White blood cell count decreased	2 (10.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	Gamma-glutamyltransferase increased	1 (5.0)
リンパ球数減少	Lymphocyte count decreased	1 (5.0)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	1 (5.0)
食欲減退	Decreased appetite	1 (5.0)
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	1 (5.0)
蛋白尿	Proteinuria	1 (5.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (5.0)
呼吸困難	Dyspnoea	1 (5.0)
血管障害	Vascular disorders	1 (5.0)
高血圧	Hypertension	1 (5.0)

出典：Niraparib-2002 試験　総括報告書　Table 15.3.1.2.5
TEAE: treatment-emergent adverse event.

(2) 死亡

データカットオフ時点で、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 2.7.4.2-56 に示した。

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

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）

System Organ Class Preferred Term		Niraparib 300 mg (N=20) n (%)
Subjects with Any Serious TEAEs		4 (20.0)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	2 (10.0)
貧血	Anaemia	2 (10.0)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	1 (5.0)
腹水	Ascites	1 (5.0)
臨床検査	Investigations	2 (10.0)
血小板数減少	Platelet count decreased	2 (10.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (5.0)
呼吸困難	Dyspnoea	1 (5.0)

出典：Niraparib-2002 試験　総括報告書　Table 15.3.1.2.13
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 2.7.4.2-57 に示した。

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

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）

System Organ Class Preferred Term		Niraparib 300 mg (N=20) n (%)
Subjects with Any TEAEs		1 (5.0)
臨床検査	Investigations	1 (5.0)
好中球数減少	Neutrophil count decreased	1 (5.0)
血小板数減少	Platelet count decreased	1 (5.0)
白血球数減少	White blood cell count decreased	1 (5.0)

出典：Niraparib-2002 試験　総括報告書　Table 15.3.1.2.11

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 2.7.4.2-58 に示した。

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

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）

System Organ Class Preferred Term		Niraparib 300 mg (N=20) n (%)
Subjects with Any TEAEs		15 (75.0)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	10 (50.0)
貧血	Anaemia	10 (50.0)
心臓障害	Cardiac disorders	1 (5.0)
動悸	Palpitations	1 (5.0)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	1 (5.0)
悪心	Nausea	1 (5.0)
嘔吐	Vomiting	1 (5.0)
臨床検査	Investigations	12 (60.0)
血小板数減少	Platelet count decreased	9 (45.0)
好中球数減少	Neutrophil count decreased	4 (20.0)
白血球数減少	White blood cell count decreased	2 (10.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	1 (5.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	1 (5.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	Blood alkaline phosphatase increased	1 (5.0)
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	1 (5.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	Gamma-glutamyltransferase increased	1 (5.0)
リンパ球数減少	Lymphocyte count decreased	1 (5.0)
体重減少	Weight decreased	1 (5.0)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	1 (5.0)
食欲減退	Decreased appetite	1 (5.0)
血管障害	Vascular disorders	1 (5.0)
高血圧	Hypertension	1 (5.0)

出典：Niraparib-2002 試験　総括報告書　Table 15.3.1.2.10
TEAE: treatment-emergent adverse event.

治験薬の減量に至った有害事象を表 2.7.4.2-59 に示した。

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

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）

System Organ Class Preferred Term		Niraparib 300 mg (N=20) n (%)
Subjects with Any TEAEs		14 (70.0)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	9 (45.0)
貧血	Anaemia	9 (45.0)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	2 (10.0)
悪心	Nausea	2 (10.0)
嘔吐	Vomiting	1 (5.0)
臨床検査	Investigations	10 (50.0)
血小板数減少	Platelet count decreased	8 (40.0)
好中球数減少	Neutrophil count decreased	3 (15.0)
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	1 (5.0)
リンパ球数減少	Lymphocyte count decreased	1 (5.0)
白血球数減少	White blood cell count decreased	1 (5.0)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	1 (5.0)
食欲減退	Decreased appetite	1 (5.0)
血管障害	Vascular disorders	1 (5.0)
高血圧	Hypertension	1 (5.0)

出典：Niraparib-2002 試験　総括報告書　Table 15.3.1.2.9
TEAE: treatment-emergent adverse event.

(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

Niraparib-2002 試験では、特に注目すべき有害事象として設定した MDS/AML、二次癌、肺臓炎及び胚・胎児毒性は報告されなかった。

2) 骨髄抑制関連事象

① 血小板減少関連事象

PT の血小板数減少は 11 例（55.0%）で認められ、いずれも本剤との因果関係が否定されなかった。Grade 3 以上の血小板数減少は 6 例（30.0%）に認められた。2 例（10.0%）に発現した血小板数減少は重篤な有害事象と判断された。投与中断に至った血小板数減少は 9 例（45.0%）、減量に至った血小板数減少は 8 例（40.0%）で認められた。1 例（5.0%）が血小板数減少により治験薬の投与を中止した。

PT の血小板減少症は認められなかった。

② 貧血関連事象

PT の貧血は 14 例（70.0%）で認められ、いずれも本剤との因果関係が否定されなかった。Grade 3 以上の貧血は 11 例（55.0%）に認められた。貧血の 2 例（10.0%）は重篤な有害事象と判断された。投与中断に至った貧血は 10 例（50.0%）、減量に至った貧血は 9 例（45.0%）で認められた。貧血により治験薬の投与中止に至った被験者はいなかった。

PT のヘモグロビン減少は認められなかった。

③ 好中球減少関連事象

PT の好中球数減少は 6 例（30.0%）で認められ、いずれも本剤との因果関係が否定されなかった。Grade 3 以上の好中球数減少は 4 例（20.0%）に認められた。いずれも非重篤であった。投与中断に至った好中球数減少は 4 例（20.0%）であり、減量に至った好中球数減少は 3 例（15.0%）であった。1 例（5.0%）が好中球数減少により治験薬の投与を中止した。

PT の好中球減少症及び発熱性好中球減少症は認められなかった。

2.7.4.2.1.7 PR-30-5017-C（PRIMA）試験

安全性解析対象集団における有害事象の概要を表 2.7.4.2-60 に示した。

データカットオフ日時点で、本剤投与群の 478 例（98.8%）及びプラセボ投与群の 224 例（91.8%）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 466 例（96.3%）及びプラセボ投与群の 168 例（68.9%）に認められた。

Grade 3 以上の有害事象（本剤投与群 70.5%及びプラセボ投与群 18.9%、以降同順）、重篤な有害事象（32.2%及び 13.1%）、治験薬の投与中断に至った有害事象（79.5%及び 18.0%）、治験薬の減量に至った有害事象（70.9%及び 8.2%）及び治験薬の投与中止に至った有害事象（12.0%及び 2.5%）の発現頻度は、本剤投与群ではプラセボ投与群と比較して高かった。

データカットオフ日時点で、投与期間中の死亡は報告されなかった。死亡に至った有害事象は、本剤投与群で 2 例、プラセボ投与群で 1 例報告されたが、いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された（2.7.4.2.1.7（2））。

重篤な有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の発現頻度は、固定開始用量を投与された被験者と比較して個別化開始用量を投与された被験者で低かった。

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〕

	Placebo	Niraparib		
	All	All	Fixed	Individualized
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
TEAE Category	N=244	N=484	N=315	N=169
Any TEAE	224 (91.8)	478 (98.8)	313 (99.4)	165 (97.6)
Any related TEAE(a)	168 (68.9)	466 (96.3)	306 (97.1)	160 (94.7)
Any serious TEAE	32 (13.1)	156 (32.2)	111 (35.2)	45 (26.6)
Any related serious TEAE	6 (2.5)	118 (24.4)	83 (26.3)	35 (20.7)
Any TEAE with CTCAE Grade ≥3(b)	46 (18.9)	341 (70.5)	239 (75.9)	102 (60.4)
Any related TEAE with CTCAE Grade ≥3	16 (6.6)	316 (65.3)	228 (72.4)	88 (52.1)
Any TEAE leading to death	1 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.6)	0
Any TEAE leading to dose interruption	44 (18.0)	385 (79.5)	264 (83.8)	121 (71.6)
Any TEAE leading to dose reduction	20 (8.2)	343 (70.9)	239 (75.9)	104 (61.5)
Any TEAE leading to study drug withdrawal	6 (2.5)	58 (12.0)	35 (11.1)	23 (13.6)

出典：PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.1A 及び Table 14.3.1.1B

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

(a) Related TEAEs are defined as possibly related, or related to treatment as judged by the investigator; TEAEs where the relationship to study drug was missing were considered as related to treatment

(b) Patients with more than 1 event of the same preferred term were counted only once for the event with the highest CTCAE grade.

（1）比較的よく見られる有害事象

安全性解析対象集団の 10%以上の被験者に認められた有害事象を表 2.7.4.2-61 に示した。

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

プラセボ投与群と比べて本剤投与群で10%以上高頻度に認められた有害事象は、悪心（本剤投与群57.4%及びプラセボ投与群27.5%、以降同順）、貧血（63.4%及び17.6%）、血小板減少症（45.9%及び3.7%）、便秘（39.0%及び18.9%）、嘔吐（22.3%及び11.9%）、頭痛（26.0%及び14.8%）、不眠症（24.6%及び14.3%）、血小板数減少（27.5%及び1.2%）、食欲減退（19.0%及び8.2%）、好中球減少症（26.4%及び6.6%）、好中球数減少（16.9%及び2.0%）及び白血球数減少（15.3%及び3.3%）であった。本剤投与群と比べてプラセボ投与群で10%以上高頻度に認められた有害事象はなかった。

10%以上の被験者に認められた個々の有害事象の発現頻度は、概ね固定開始用量を投与された被験者と比較して個別化開始用量を投与された被験者で低かった。

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〕

		Placebo	Niraparib		
		All	All	Fixed	Individualized
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Preferred Term		N=244	N=484	N=315	N=169
Any TEAE		224 (91.8)	478 (98.8)	313 (99.4)	165 (97.6)
悪心	Nausea	67 (27.5)	278 (57.4)	188 (59.7)	90 (53.3)
貧血	Anaemia	43 (17.6)	307 (63.4)	223 (70.8)	84 (49.7)
血小板減少症	Thrombocytopenia	9 (3.7)	222 (45.9)	165 (52.4)	57 (33.7)
便秘	Constipation	46 (18.9)	189 (39.0)	136 (43.2)	53 (31.4)
疲労	Fatigue	72 (29.5)	168 (34.7)	112 (35.6)	56 (33.1)
嘔吐	Vomiting	29 (11.9)	108 (22.3)	80 (25.4)	28 (16.6)
頭痛	Headache	36 (14.8)	126 (26.0)	89 (28.3)	37 (21.9)
不眠症	Insomnia	35 (14.3)	119 (24.6)	84 (26.7)	35 (20.7)
血小板数減少	Platelet count decreased	3 (1.2)	133 (27.5)	95 (30.2)	38 (22.5)
腹痛	Abdominal pain	75 (30.7)	106 (21.9)	76 (24.1)	30 (17.8)
食欲減退	Decreased appetite	20 (8.2)	92 (19.0)	60 (19.0)	32 (18.9)
好中球減少症	Neutropenia	16 (6.6)	128 (26.4)	87 (27.6)	41 (24.3)
下痢	Diarrhoea	55 (22.5)	91 (18.8)	68 (21.6)	23 (13.6)
高血圧	Hypertension	17 (7.0)	82 (16.9)	55 (17.5)	27 (16.0)
呼吸困難	Dyspnoea	30 (12.3)	88 (18.2)	61 (19.4)	27 (16.0)
咳嗽	Cough	35 (14.3)	74 (15.3)	52 (16.5)	22 (13.0)
浮動性めまい	Dizziness	26 (10.7)	71 (14.7)	53 (16.8)	18 (10.7)
無力症	Asthenia	31 (12.7)	78 (16.1)	52 (16.5)	26 (15.4)
好中球数減少	Neutrophil count decreased	5 (2.0)	82 (16.9)	61 (19.4)	21 (12.4)
関節痛	Arthralgia	47 (19.3)	85 (17.6)	56 (17.8)	29 (17.2)
背部痛	Back pain	24 (9.8)	64 (13.2)	47 (14.9)	17 (10.1)
ウイルス性上気道感染	Viral upper respiratory tract infection	25 (10.2)	49 (10.1)	33 (10.5)	16 (9.5)
白血球数減少	White blood cell count decreased	8 (3.3)	74 (15.3)	51 (16.2)	23 (13.6)
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	10 (4.1)	55 (11.4)	37 (11.7)	18 (10.7)
ほてり	Hot flush	20 (8.2)	54 (11.2)	36 (11.4)	18 (10.7)
白血球減少症	Leukopenia	13 (5.3)	57 (11.8)	37 (11.7)	20 (11.8)

出典：PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.2A及びTable 14.3.1.2B.

TEAE: treatment-emergent adverse event.

Note: If a patient experienced more than 1 event within a given preferred term, that patient was counted only once for that term.

いずれかの投与群で10%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を表2.7.4.2-62に示した。

データカットオフ日時点で、因果関係の否定できない有害事象は、本剤投与群で466例（96.3%）、プラセボ投与群で168例（68.9%）に認められた。

プラセボ投与群と比べて本剤投与群で10%以上高頻度に認められた因果関係が否定できない有害事象は、悪心（本剤投与群50.6%及びプラセボ投与群20.1%、以降同順）、便秘（25.8%及び5.7%）、嘔吐（14.5%及び3.3%）、貧血（60.5%及び12.7%）、血小板減少症（45.2%及び3.3%）、好中球減少症（26.0%及び5.7%）、血小板数減少（26.9%及び1.2%）好中球数減少（16.5%及び2.0%）、白血球数減少（14.7%及び3.3%）及び頭痛（16.7%及び6.1%）であった。本剤投与群と比べてプラセボ投与群で10%以上高頻度に認められた因果関係が否定できない有害事象はなかった。

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

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〕

		Placebo	Niraparib		
		All	All	Fixed	Individualized
MedDRA SOC		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Preferred Term		N=244	N=484	N=315	N=169
Any treatment-related TEAE		168 (68.9)	466 (96.3)	306 (97.1)	160 (94.7)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	104 (42.6)	324 (66.9)	222 (70.5)	102 (60.4)
悪心	Nausea	49 (20.1)	245 (50.6)	168 (53.3)	77 (45.6)
便秘	Constipation	14 (5.7)	125 (25.8)	86 (27.3)	39 (23.1)
嘔吐	Vomiting	8 (3.3)	70 (14.5)	51 (16.2)	19 (11.2)
下痢	Diarrhoea	33 (13.5)	44 (9.1)	33 (10.5)	11 (6.5)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	47 (19.3)	362 (74.8)	258 (81.9)	104 (61.5)
貧血	Anaemia	31 (12.7)	293 (60.5)	213 (67.6)	80 (47.3)
血小板減少症	Thrombocytopenia	8 (3.3)	219 (45.2)	163 (51.7)	56 (33.1)
好中球減少症	Neutropenia	14 (5.7)	126 (26.0)	85 (27.0)	41 (24.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	86 (35.2)	233 (48.1)	156 (49.5)	77 (45.6)
疲労	Fatigue	56 (23.0)	144 (29.8)	93 (29.5)	51 (30.2)
無力症	Asthenia	27 (11.1)	72 (14.9)	50 (15.9)	22 (13.0)
臨床検査	Investigations	33 (13.5)	236 (48.8)	165 (52.4)	71 (42.0)
血小板数減少	Platelet count decreased	3 (1.2)	130 (26.9)	93 (29.5)	37 (21.9)
好中球数減少	Neutrophil count decreased	5 (2.0)	80 (16.5)	60 (19.0)	20 (11.8)
白血球数減少	White blood cell count decreased	8 (3.3)	71 (14.7)	50 (15.9)	21 (12.4)
神経系障害	Nervous system disorders	38 (15.6)	154 (31.8)	111 (35.2)	43 (25.4)
頭痛	Headache	15 (6.1)	81 (16.7)	56 (17.8)	25 (14.8)
精神障害	Psychiatric disorder	14 (5.7)	75 (15.5)	54 (17.1)	21 (12.4)
不眠	Insomnia	12 (4.9)	65 (13.4)	48 (15.2)	17 (10.1)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	17 (7.0)	95 (19.6)	65 (20.6)	30 (17.8)
食欲不振	Decreased appetite	14 (5.7)	71 (14.7)	48 (15.2)	23 (13.6)

出典：PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.4A 及び Table 14.3.1.4B.
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC: system organ class; TEAE: treatment-emergent adverse event.
Note: If a patient experienced more than 1 event in a given SOC, that patient was counted once for the SOC. If a patient experienced more than 1 event within a given preferred term, that patient was counted only once for that term.

いずれかの投与群で 5%以上の被験者に認められた Grade 3 以上の有害事象を表 2.7.4.2-63 に示した。

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

Grade 3 以上の有害事象の発現頻度は、固定開始用量を投与された被験者と比較して個別化開始用量を投与された被験者で低かった。本剤投与群で個別化開始用量を投与された被験者

では、Grade 3 以上の血小板減少症、貧血及び好中球減少症の発現頻度はそれぞれ 14.8%、22.5%及び 9.5%であった。

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〕

		Placebo	Niraparib		
		All	All	Fixed	Individualized
MedDRA SOC		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Preferred Term		N=244	N=484	N=315	N=169
Any Grade ≥3 TEAE		46 (18.9)	341 (70.5)	239 (75.9)	102 (60.4)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	6 (2.5)	255 (52.7)	190 (60.3)	65 (38.5)
血小板減少症	Thrombocytopenia	1 (0.4)	139 (28.7)	114 (36.2)	25 (14.8)
貧血	Anaemia	4 (1.6)	150 (31.0)	112 (35.6)	38 (22.5)
好中球減少症	Neutropenia	3 (1.2)	62 (12.8)	46 (14.6)	16 (9.5)
臨床検査	Investigations	8 (13.3)	99 (20.5)	74 (23.5)	25 (14.8)
血小板数減少	Platelet count decreased	0	63 (13.0)	51 (16.2)	12 (7.1)
好中球数減少	Neutrophil count decreased	0	37 (7.6)	28 (8.9)	9 (5.3)
血管障害	Vascular disorders	4 (1.6)	32 (6.6)	21 (6.7)	11 (6.5)
高血圧	Hypertension	3 (1.2)	29 (6.0)	20 (6.3)	9 (5.3)

出典：PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.9A 及び Table 14.3.1.9B.
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC: system organ class; TEAE: treatment-emergent adverse event.
Note: If a patient experienced more than 1 event in a given SOC, that patient was counted once for the SOC. If a patient experienced more than 1 event within a given preferred term, that patient was counted only once for that term.

(2) 死亡

データカットオフ日時点で、投与期間中の死亡は報告されなかった。

死亡に至った有害事象は、本剤投与群で 2 例、プラセボ投与群で 1 例報告された〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.3.2.1〕。その内訳は、本剤投与群では腸管穿孔及び胸水、プラセボ投与群ではモルヒネの企図的過量投与（PT は企図的過量投与）であり、いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。

(3) その他の重篤な有害事象

いずれかの投与群で 2%以上の被験者に認められた重篤な有害事象を表 2.7.4.2-64 に示した。

データカットオフ日時点で、重篤な有害事象は、本剤投与群で 156 例（32.2%）、プラセボ投与群で 32 例（13.1%）に認められた。プラセボ投与群と比べて本剤投与群で高頻度に認められた重篤な有害事象は、血小板減少症（本剤投与群 12.2%及びプラセボ投与群 0%、以降同順）、貧血（5.6%及び 0%）、小腸閉塞（2.9%及び 2.0%）及び血小板数減少（4.1%及び 0%）であった。その他の多くの重篤な有害事象の発現頻度はプラセボ投与群よりも低く、いずれも 2%未満であった〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.5A 及び Table 14.3.1.5B〕。

貧血を除く多くの重篤な有害事象の発現頻度は、固定開始用量を投与された被験者と比較して個別化開始用量を投与された被験者で低かった。

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〕

		Placebo	Niraparib		
		All	All	Fixed	Individualized
MedDRA SOC		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Preferred Term		N=244	N=484	N=315	N=169
Any SAE		32 (13.1)	156 (32.2)	111 (35.2)	45 (26.6)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	0	87 (18.0)	65 (20.6)	22 (13.0)
血小板減少症	Thrombocytopenia	0	59 (12.2)	52 (16.5)	7 (4.1)
貧血	Anemia	0	27 (5.6)	13 (4.1)	14 (8.3)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	12 (4.9)	24 (5.0)	15 (4.8)	9 (5.3)
小腸閉塞	Small intestinal obstruction	5 (2.0)	14 (2.9)	11 (3.5)	3 (1.8)
臨床検査	Investigations	0	23 (4.8)	18 (5.7)	5 (3.0)
血小板数減少	Platelet count decreased	0	20 (4.1)	15 (4.8)	5 (3.0)

出典：PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.5A 及び Table 14.3.1.5B.
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE: serious adverse event; SOC: system organ class.
Note: If a patient experienced more than 1 event in a given SOC, that patient was counted once for the SOC. If a patient experienced more than 1 event within a given preferred term, that patient was counted only once for that term.

（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

いずれかの投与群で 1%以上の被験者に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.2-65 に示した。

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

本剤投与群における治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は、固定開始用量を投与された被験者では 11.1%、個別化開始用量を投与された被験者では 13.6%であった。

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〕

MedDRA SOC Preferred Term		Placebo All n (%) N=244	Niraparib All n (%) N=484	 Fixed n (%) N=315	 Individualized n (%) N=169
Any TEAE leading to study drug withdrawal		6 (2.5)	58 (12.0)	35 (11.1)	23 (13.6)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	0	27 (5.6)	18 (5.7)	9 (5.3)
血小板減少症	Thrombocytopenia	0	18 (3.7)	14 (4.4)	4 (2.4)
貧血	Anaemia	0	9 (1.9)	4 (1.3)	5 (3.0)
好中球減少症	Neutropenia	0	6 (1.2)	4 (1.3)	2 (1.2)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	1 (0.4)	9 (1.9)	5 (1.6)	4 (2.4)
悪心	Nausea	0	6 (1.2)	2 (0.6)	4 (2.4)

出典：PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.14A 及び Table 14.3.1.14B
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC: system organ class; TEAE: treatment-emergent adverse event.
Note: If a patient experienced more than 1 event in a given SOC, that patient was counted once for the SOC. If a patient experienced more than 1 event within a given preferred term, that patient was counted only once for that term.

2）投与変更に至った有害事象

いずれかの投与群で 5%以上の被験者に認められた治験薬の投与中断に至った有害事象を表 2.7.4.2-66 に示した。

治験実施計画書では、特定の血液毒性又は非血液毒性が発現した場合に治験薬の投与を中断することが規定されていた。

データカットオフ日時点で、治験薬の投与中断に至った有害事象は、本剤投与群で 385 例（79.5%）、プラセボ投与群で 44 例（18.0%）に認められた。本剤投与群で 5%以上の被験者に認められた治験薬の投与中断に至った有害事象は、血小板減少症（本剤投与群 37.2%及びプラセボ投与群 0%、以降同順）、貧血（31.2%及び 0.8%）、好中球減少症（11.4%及び 0.8%）、血小板数減少（22.5%及び 0%）及び好中球数減少（7.4%及び 0%）であった。これらの事象は、治験実施計画書で投与中断が規定されていた事象と一致していた。

個別化開始用量の導入により、治験薬の投与中断に至った有害事象は減少した。本剤投与群における治験薬の投与中断に至った有害事象の発現頻度は、固定開始用量を投与された被験者と比較して個別化開始用量を投与された被験者で低かった（固定開始用量：83.8%、個別化開始用量：71.6%）。

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〕

MedDRA SOC Preferred Term		Placebo All n (%) N=244	Niraparib All n (%) N=484	 Fixed n (%) N=315	 Individualized n (%) N=169
Any TEAE leading to drug interruption		44 (18.0)	385 (79.5)	264 (83.8)	121 (71.6)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	4 (1.6)	270 (55.8)	197 (62.5)	73 (43.2)
血小板減少症	Thrombocytopenia	0	180 (37.2)	140 (44.4)	40 (23.7)
貧血	Anaemia	2 (0.8)	151 (31.2)	114 (36.2)	37 (21.9)
好中球減少症	Neutropenia	2 (0.8)	55 (11.4)	38 (12.1)	17 (10.1)
臨床検査	Investigations	3 (1.2)	138 (28.5)	99 (31.4)	39 (23.1)
血小板数減少	Platelet count decreased	0	109 (22.5)	80 (25.4)	29 (17.2)
好中球数減少	Neutrophil count decreased	0	36 (7.4)	29 (9.2)	7 (4.1)

出典：PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.12AB

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC: system organ class; TEAE: treatment-emergent adverse event.
Note: If a patient experienced more than 1 event in a given SOC, that patient was counted once for the SOC. If a patient experienced more than 1 event within a given preferred term, that patient was counted only once for that term.

いずれかの投与群で 5%以上の被験者に認められた治験薬の減量に至った有害事象を表 2.7.4.2-67 に示した。

治験実施計画書では、特定の血液毒性又は非血液毒性が発現した場合に治験薬を減量することが規定されていた。

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

個別化開始用量の導入により、治験薬の減量に至った有害事象は減少した。本剤投与群における治験薬の減量に至った有害事象の発現頻度は、固定開始用量を投与された被験者と比較して個別化開始用量を投与された被験者で低かった（固定開始用量：75.9%、個別化開始用量：61.5%）。

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〕

		Placebo	Niraparib		
		All	All	Fixed	Individualized
MedDRA SOC		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Preferred Term		N=244	N=484	N=315	N=169
Any TEAE leading to dose reduction		20 (8.2)	343 (70.9)	239 (75.9)	104 (61.5)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	5 (2.0)	246 (50.8)	181 (57.5)	65 (38.5)
血小板減少症	Thrombocytopenia	0	149 (30.8)	120 (38.1)	29 (17.2)
貧血	Anaemia	2 (0.8)	131 (27.1)	98 (31.1)	33 (19.5)
好中球減少症	Neutropenia	3 (1.2)	39 (8.1)	26 (8.3)	13 (7.7)
臨床検査	Investigations	2 (0.8)	107 (22.1)	79 (25.1)	28 (16.6)
血小板数減少	Platelet count decreased	0	90 (18.6)	67 (21.3)	23 (13.6)
好中球数減少	Neutrophil count decreased	0	24 (5.0)	19 (6.0)	5 (3.0)

出典：PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.13A 及び Table 14.3.1.13B
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC: system organ class; TEAE: treatment-emergent adverse event.
Note: If a patient experienced more than 1 event in a given SOC, that patient was counted once for the SOC. If a patient experienced more than 1 event within a given preferred term, that patient was counted only once for that term.

（5）器官別又は症候群別有害事象の解析

1）MDS/AML

MDS/AML の検討は、MDS/AML に相当する PT を用いて検討した。

MDS/AML は、本剤投与群で 484 例中 1 例（0.2%）に認められ、プラセボ投与群では認められなかった〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.16A〕。本剤投与群の 1 例は、HRD 陽性腫瘍を有しており、試験期間中に Grade 4 の MDS を発現した。本事象は、治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。その後、当該被験者は Grade 5 の腸管穿孔により死亡した。

2）二次癌（MDS/AML 以外の新たな原発性悪性腫瘍）

二次癌の検討は、SMQ「悪性腫瘍」（MDS/AML 以外）を用いて実施した。

PR-30-5017-C（PRIMA）試験では、被験者 7 例に MDS/AML 以外の新たな悪性腫瘍が報告された。この発現頻度は両投与群で同様であった〔本剤投与群 484 例中 4 例（0.8%）、プラセボ投与群 244 例中 3 例（1.2%）〕〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.16A〕。

3）肺臓炎

肺臓炎関連事象の検討は、MedDRA の HLT「下気道炎症および免疫異常」を用いて実施した。

肺臓炎関連事象は本剤投与群 5 例（1.0%）に認められ、プラセボ投与群では認められなかった〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.16A〕。その内訳は、肺臓炎が 4 例、誤嚥性肺炎が 1 例であった。これらの事象はいずれも Grade 1 又は 2 であり、肺臓炎の 4 例は治験実施計画書の規定に従って重篤な有害事象として報告された。肺臓炎の 4 例のうち、2 例は試験計画内で行われた画像診断で肺臓炎と診断され、他の 2 例は呼吸困難、咳嗽又は胸痛の症状によって肺臓炎と診断された。肺臓炎により、1 例は本剤の投与を中止

し、1 例は本剤の投与を中断／減量し、他の 2 例では投与調整は不要であった。3 例から報告された Grade 2 の肺臓炎は、いずれも治験薬との因果関係あり（related）又は因果関係がある可能性がある（possibly related）と判断された〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書 Listing 16.2.7.2〕。

4）胚・胎児毒性

胚・胎児毒性の検討は、SMQ「妊婦と新生児のトピック」を用いて実施した。

その結果、乳癌と診断されたプラセボ投与群の 1 例で Grade 3 の乳腺炎が特定されたが、当該事象は胚・胎児毒性とはみなされなかった。

5）高血圧

高血圧関連事象の検討は、SMQ「高血圧」を用いて実施した。

高血圧関連事象は、本剤投与群の 484 例中 87 例（18.0%）、プラセボ投与群の 244 例中 17 例（7.0%）に発現した〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.16A〕。

本剤投与群では、30 例（6.2%）が Grade 3 以上の高血圧関連事象を発現したが、いずれも本剤の投与中止には至らなかった〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.17A 及び Table 14.3.2.5〕。プラセボ投与群では、3 例（1.2%）が Grade 3 以上の高血圧関連事象を発現したが、いずれも治験薬の投与中止には至らなかった。個別化開始用量を投与された被験者における Grade 3 以上の高血圧関連事象の発現頻度は、本剤投与群で 169 例中 9 例（5.3%）、プラセボ投与群で 86 例中 2 例（2.3%）であった。

本剤投与群で Grade 3 の高血圧関連事象を発現した 1 例（0.2%）が、重篤な有害事象と判断された。プラセボ投与群では、重篤な高血圧関連事象は報告されなかった〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.18A 及び Table 14.3.2.2〕。

本剤投与群の 8 例（1.7%）は高血圧関連事象のために投与を中断し、4 例（0.8%）は治験薬を減量した〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.19A 及び Table 14.3.1.20A〕。高血圧関連事象により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.21A〕。

高血圧クリーゼは報告されなかった。

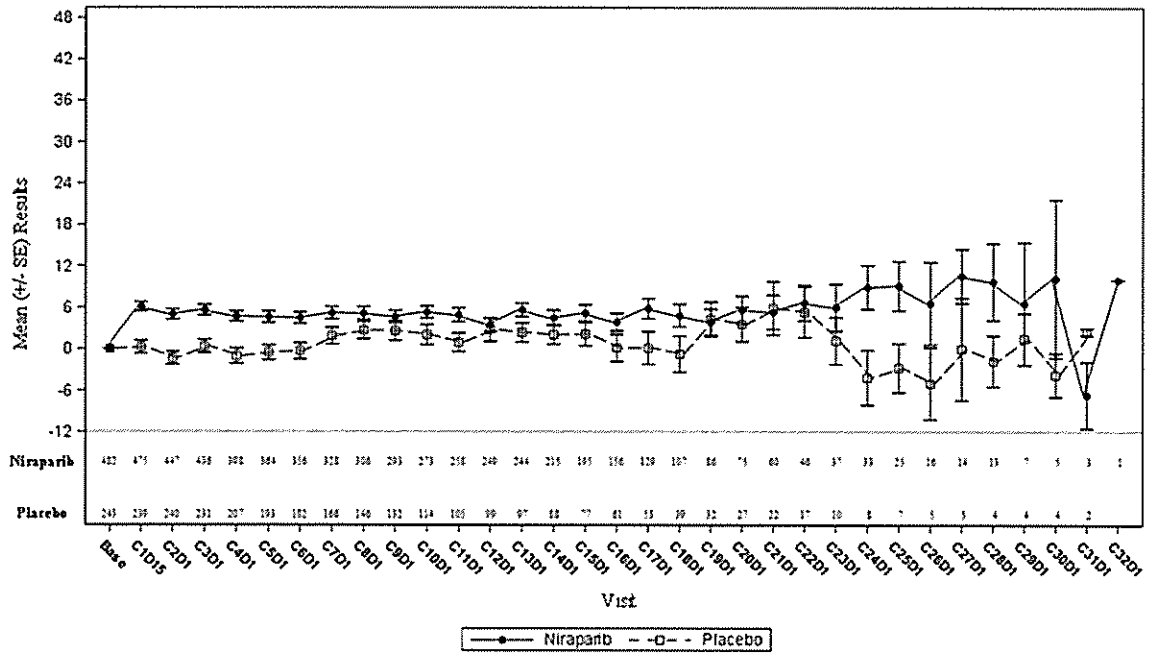
収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの最大の変化量について検討した結果、両投与群間に大きな差は認められなかった（表 2.7.4.2-68）。収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの変化量の経時的推移を図 2.7.4.2-18 及び図 2.7.4.2-19 に示した。ベースラインからの変化量の平均値はプラセボ投与群と比較して本剤投与群で大きく、収縮期及び拡張期血圧は治験薬投与開始から 15 日間に大きく変化した。

心拍数のベースラインからの変化量の経時的推移は 2.7.4.4.7.1 に示した（図 2.7.4.4-5）。心拍数のベースラインからの変化量の平均値もプラセボ投与群と比較して本剤投与群で大きく、心拍数は治験薬投与開始から 15 日間に大きく変化した。

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〕

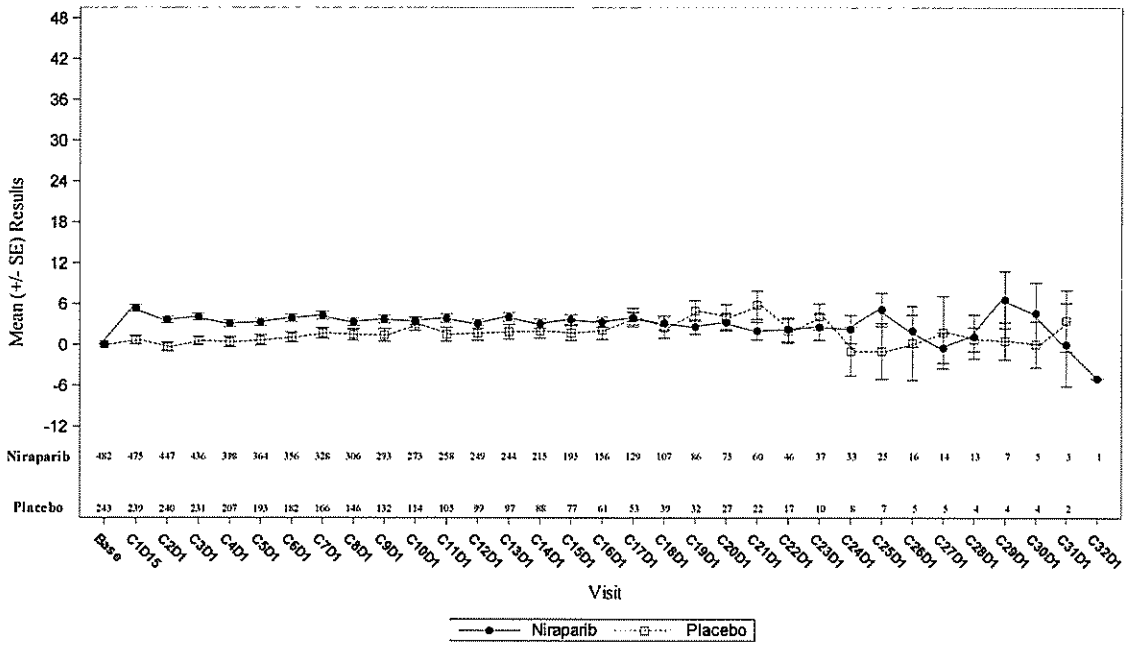
Parameter Timepoint Statistic	Niraparib (N=484) n (%)	Placebo (N=244) n (%)
Systolic Blood Pressure		
Post-baseline		
<90 mmHg and decrease from baseline ≥20 mmHg	7 (1.4)	7 (2.9)
>160 mmHg and increase from baseline ≥20 mmHg	76 (15.7)	27 (11.1)
EOT value		
<90 mmHg and decrease from baseline ≥20 mmHg	1 (0.2)	0
>160 mmHg and increase from baseline ≥20 mmHg	11 (2.3)	7 (2.9)
Diastolic Blood Pressure		
Post-baseline		
<50 mmHg and decrease from baseline ≥10 mmHg	9 (1.9)	6 (2.5)
>100 mmHg and increase from baseline ≥10 mmHg	42 (8.7)	7 (2.9)
EOT value		
<50 mmHg and decrease from baseline ≥10 mmHg	0	0
>100 mmHg and increase from baseline ≥10 mmHg	9 (1.9)	1 (0.4)

出典：PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.3.5.11
EOT=end of treatment.



出典：PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Figure 14.3.5.10
C: cycle; D: day; SE: standard error.
The data are displayed biweekly for Cycle 1 and then every cycle (every 4 weeks) thereafter.

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〕



出典：PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Figure 14.3.5.10
C: cycle; D: day; SE: standard error.
The data are displayed biweekly for Cycle 1 and then every cycle (every 4 weeks) thereafter.

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〕

6）血栓・塞栓関連事象

血栓・塞栓関連事象の検討は、MedDRA の高位グループ語（HLGT）「塞栓症および血栓症」を用いて実施した。

血栓・塞栓関連事象は本剤投与群の 484 例中 3 例（0.6%）及びプラセボ投与群の 244 例中 1 例（0.4%）に発現した〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.16A〕。本剤投与群で発現した 3 例はいずれも Grade 3 以上の事象であった。プラセボ投与群では Grade 3 以上の事象は報告されなかった。Grade 3 の有害事象はいずれも単発の肺塞栓症、塞栓症及び血栓症であった。これらの事象はいずれも治験責任医師により本剤との因果関係は否定された。

7）骨髄抑制関連事象

骨髄抑制関連事象には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及び汎血球減少関連事象を含めた。MedDRA（20.0 版）の SMQ「造血障害による血小板減少症」（広義）「造血障害による赤血球減少症」（広義）「造血障害による白血球減少症」（広義）及び「造血障害による血球減少症」（広義）を用いて全ての骨髄抑制関連事象を検索した。なお、好中球減少関連事象は「造血障害による白血球減少症」（広義）のうち好中球減少症に関連する PT を抽出した。

安全性解析対象集団における骨髄抑制関連事象の概要を表 2.7.4.2-69 に示した。

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〕

		Placebo	Niraparib		
		All	All	Fixed	Individualized
Myelosuppression Event		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Preferred Term		N=244	N=484	N=315	N=169
血小板減少関連事象	Thrombocytopenia events	12 (4.9)	321 (66.3)	230 (73.0)	91 (53.8)
血小板減少症	Thrombocytopenia	9 (3.7)	222 (45.9)	165 (52.4)	57 (33.7)
血小板数減少	Platelet count decreased	3 (1.2)	133 (27.5)	95 (30.2)	38 (22.5)
貧血関連事象	Anemia events	43 (17.6)	311 (64.3)	226 (71.7)	85 (50.3)
貧血	Anaemia	43 (17.6)	307 (63.4)	223 (70.8)	84 (49.7)
ヘモグロビン減少	Haemoglobin decreased	0	5 (1.0)	4 (1.3)	1 (0.6)
赤血球数減少	Red blood cell count decreased	0	4 (0.8)	3 (1.0)	1 (0.6)
ヘマトクリット減少	Haematocrit decreased	0	2 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.6)
大球性貧血	Anaemia macrocytic	0	1 (0.2)	1 (0.3)	0
白血球減少関連事象	Leukopenia events	32 (13.1)	241 (49.8)	166 (52.7)	75 (44.4)
好中球減少症	Neutropenia	16 (6.6)	128 (26.4)	87 (27.6)	41 (24.3)
好中球数減少	Neutrophil count decreased	5 (2.0)	82 (16.9)	61 (19.4)	21 (12.4)
白血球数減少	White blood cell count decreased	8 (3.3)	74 (15.3)	51 (16.2)	23 (13.6)
白血球減少症	Leukopenia	13 (5.3)	57 (11.8)	37 (11.7)	20 (11.8)
リンパ球数減少	Lymphocyte count decreased	3 (1.2)	25 (5.2)	16 (5.1)	9 (5.3)
リンパ球減少症	Lymphopenia	0	12 (2.5)	10 (3.2)	2 (1.2)
発熱性好中球減少症	Febrile neutropenia	0	4 (0.8)	3 (1.0)	1 (0.6)
単球数減少	Monocyte count decreased	0	2 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.6)
好酸球数減少	Eosinophil count decreased	0	1 (0.2)	0	1 (0.6)
好中球減少性敗血症	Neutropenic sepsis	0	1 (0.2)	0	1 (0.6)
好中球減少関連事象	Neutropenia events	19 (7.8)	205 (42.4)	145 (46.0)	60 (35.5)
好中球減少症	Neutropenia	16 (6.6)	128 (26.4)	87 (27.6)	41 (24.3)
好中球数減少	Neutrophil count decreased	5 (2.0)	82 (16.9)	61 (19.4)	21 (12.4)
発熱性好中球減少症	Febrile neutropenia	0	4 (0.8)	3 (1.0)	1 (0.6)
好中球減少性敗血症	Neutropenic sepsis	0	1 (0.2)	0	1 (0.6)
汎血球減少関連事象	Pancytopenia events	0	2 (0.4)	2 (0.6)	0
骨髄異形成症候群	Myelodysplastic syndrome	0	1 (0.2)	1 (0.3)	0
汎血球減少症	Pancytopenia	0	1 (0.2)	1 (0.3)	0

出典：PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.16A 及び Table 14.3.1.16B.

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SMQ: Standardized MedDRA Query.

Note: If a patient experienced more than 1 event within a given preferred term, that patient was counted only once for that term.

Note: Since both leukopenia events and neutropenia events used MedDRA preferred terms in the Haematopoeitic leukopenia SMQ (broad), the preferred terms of neutropenia, neutrophil count decreased, febrile neutropenia, and neutropenic sepsis are reported under both leukopenia and neutropenia events.

① 血小板減少関連事象

発現頻度

データカットオフ日時点で、血小板減少関連事象は、本剤投与群の 321 例（66.3%）、プラセボ投与群の 12 例（4.9%）に認められた（表 2.7.4.2-69）。報告された事象は、血小板減

少症及び血小板数減少（3.7%及び1.2%）であった〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.16A〕。

Grade 3以上の血小板減少関連事象は本剤投与群の188例（38.8%）、プラセボ投与群の1例（0.4%）に認められた。また、Grade 3以上の血小板減少関連事象は、固定開始用量を投与された被験者の48.3%（315例中152例）、個別化開始用量を投与された被験者の21.3%（169例中36例）に発現した〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.17A及びTable 14.3.1.17B〕。

重篤な血小板減少関連事象は、本剤投与群では79例（16.3%）に認められ、プラセボ投与群では認められなかった〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.18A〕。

血小板減少関連事象による治験薬の投与中止は、本剤投与群の21例（4.3%）に認められ、プラセボ投与群では認められなかった〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.21A〕。

発現時期及び持続期間

血小板減少関連事象は概ね本剤投与開始後早期に発現し、その後、発現頻度は急速に低下した。本事象により投与を中止した被験者は少数であり、毒性の管理が可能であったことを示唆している。

血小板減少関連事象全体の発現頻度は、投与した最初の月で最も高く、その後は急速に低下した。本剤の投与1ヵ月目の血小板減少関連事象全体の発現頻度は53.3%（484例中258例）で、2ヵ月目には7.5%（454例中34例）に低下し、3、4、5並びに6ヵ月目及びそれ以降は5%未満となった〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.25A〕。

関連する臨床検査値

臨床検査値の評価結果は、発現頻度と発現までの期間ともに、血小板減少関連事象の報告と一致していた。データカットオフ日時点における血小板数のCTCAEグレードのベースラインからの最大値へのシフトをPR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.3.5.3に示した。

本剤投与群及びプラセボ投与群の被験者の約94%は、ベースラインの血小板数が正常範囲内であり、各投与群の被験者の約6%はGrade 1であった。本剤投与群では、ベースライン及びベースライン後の血小板数データを有していた被験者483例中181例（37.5%）でGrade 3又は4への悪化が認められた。プラセボ投与群では、血小板数が投与期間中にGrade 3又は4に悪化した被験者はいなかった。

管理

血小板減少関連事象は概ね管理可能であり、これらの有害事象により治験薬の投与を中止した被験者はごく少数であった。データカットオフ日時点で、血小板減少関連事象による治験薬の投与中止は、本剤投与群では21例（4.3%）に認められ、プラセボ投与群では認められなかった〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.21A〕。治験実施計画書の規定に従い、血小板数が少ない被験者に対しては治験薬の投与中断及び減量を必須とし

た。また、治験実施計画書の規定に従い、血小板数が 10,000/μL 以下となった被験者には血小板輸血が考慮された。

本剤投与群では、血小板減少関連事象による治験薬の投与中断及び減量は、それぞれ 269 例（55.6%）及び 229 例（47.3%）に認められた〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書 Table 14.3.1.19A 及び Table 14.3.1.20A〕。プラセボ投与群では、血小板減少関連事象による治験薬の投与中断及び減量は報告されなかった。血小板輸血が必要とされた被験者の要約を PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.3.5.7 に示した。

② 貧血関連事象

発現頻度

データカットオフ日時点で、貧血関連事象は、本剤投与群の 311 例（64.3%）、プラセボ投与群の 43 例（17.6%）に認められた（表 2.7.4.2-69）。報告された事象は、貧血、ヘモグロビン減少、赤血球数減少、ヘマトクリット減少及び大球性貧血であった〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.16A〕。

Grade 3 以上の貧血関連事象は、本剤投与群の 150 例（31.0%）、プラセボ投与群の 4 例（1.6%）に認められた。また、Grade 3 以上の貧血関連事象は、固定開始用量を投与された被験者の 35.6%（315 例中 112 例）、個別化開始用量を投与された被験者の 22.5%（169 例中 38 例）に発現した〔PR-30-5017-C(PRIMA)試験　総括報告書　Table 14.3.1.17A 及び Table 14.3.1.17B〕。

重篤な貧血関連事象は、本剤投与群では 27 例（5.6%）に認められ、プラセボ投与群では認められなかった〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.18A〕。貧血関連事象による治験薬の投与中止は本剤投与群では 9 例（1.9%）に認められ、プラセボ投与群では認められなかった〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.21A〕。

発現時期及び持続期間

貧血関連事象は、本剤の投与開始後早期に発現する傾向がみられ、発現頻度は経時的に低下した。本事象により投与を中止した被験者は少なかった（1.9%）ことから、貧血関連事象の経時的な発現頻度の低下は、本剤の毒性が管理可能であったことを示唆している。

本剤の投与 1 ヵ月目の貧血関連事象全体の発現頻度は 30.6%（484 例中 148 例）で、2 ヵ月目は 11.0%（454 例中 50 例）、3 ヵ月目は 12.6%（437 例中 55 例）に低下し、4、5 並びに 6 ヵ月目及びそれ以降はそれぞれ 8.1%、1.3%及び 5.6%であった〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.25A〕。

関連する臨床検査値

臨床検査値の評価結果は、発現頻度と発現までの期間ともに、貧血関連事象の報告と一致していた。データカットオフ日時点におけるヘモグロビン値の CTCAE グレードのベースラインからの最大値へのシフトを PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.3.5.3 に示した。

ほとんどの被験者のベースラインのヘモグロビン値は Grade 0 又は 1 であり、両投与群とも被験者の約 3%が Grade 2 であった。本剤投与群では、ベースライン及びベースライン後のデータを有していた被験者 483 例中 140 例（29.0%）に Grade 3 への悪化がみられた。プラセ

ボ投与群では、Grade 3 への悪化がみられたのは 3 例（1.2%）のみであった。本剤投与群又はプラセボ投与群のいずれにおいても、Grade 4 への悪化はみられなかった。

本剤投与群ではサイクル 1 からヘモグロビン減少が認められ、概ねサイクル 6～7 までヘモグロビンの平均値はベースライン値を下回ったままであった〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験 総括報告書 Figure 14.3.5.1〕。ヘモグロビン値が回復後は残りの試験期間を通して安定していた。

管理

貧血関連事象は概ね管理可能であり、これらの有害事象により治験薬の投与を中止した被験者はごく少数であった。データカットオフ日時点で、貧血関連事象による治験薬の投与中止は、本剤投与群では 9 例（1.9%）に認められ、プラセボ投与群では認められなかった〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験 総括報告書 Table 14.3.1.21A〕。治験実施計画書の規定に従い、ヘモグロビン値が低い被験者に対しては治験薬の投与中断及び減量を必須とした。

本剤投与群では、貧血関連事象による治験薬の投与中断は 152 例（31.4%）、貧血関連事象による治験薬の減量は 131 例（27.1%）に認められた〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験 総括報告書 Table 14.3.1.19A 及び Table 14.3.1.20A〕。プラセボ投与群では、これらの事象による治験薬の投与中断及び減量は各 2 例（0.8%）に認められた。

③ 白血球減少関連事象

発現頻度

データカットオフ日時点で、白血球減少関連事象は、本剤投与群の 241 例（49.8%）、プラセボ投与群の 32 例（13.1%）に認められた（表 2.7.4.2-69）。報告された事象は、好中球減少症、好中球数減少、白血球数減少、白血球減少症、リンパ球数減少、リンパ球減少症、発熱性好中球減少症、単球数減少、好酸球数減少及び好中球減少性敗血症であった〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験 総括報告書 Table 14.3.1.16A〕。

Grade 3 以上の白血球減少関連事象は本剤投与群の 105 例（21.7%）、プラセボ投与群の 4 例（1.6%）に認められた。また、Grade 3 以上の白血球減少関連事象は、固定開始用量を投与された被験者の 24.8%（315 例中 78 例）、個別化開始用量を投与された被験者の 16.0%（169 例中 27 例）に発現した〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験 総括報告書 Table 14.3.1.17A 及び Table 14.3.1.17B〕。

重篤な白血球減少関連事象は、本剤投与群では 11 例（2.3%）に認められ、プラセボ投与群では認められなかった〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験 総括報告書 Table 14.3.1.18A〕。

白血球減少関連事象による治験薬の投与中止は、本剤投与群の 10 例（2.1%）に認められ、プラセボ投与群では認められなかった〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験 総括報告書 Table 14.3.1.21A〕。

発現時期及び持続期間

白血球減少関連事象は、本剤の投与開始後早期に発現する傾向がみられ、発現頻度は経時的に低下した。本事象により投与を中止した被験者は少なかったことから、貧血関連事象の経時的な発現頻度の低下は、本剤の毒性が管理可能であったことを示唆している。

本剤の投与1ヵ月目の白血球減少関連事象全体の発現頻度は32.6%（484例中158例）で、2ヵ月目には12.6%（454例中57例）に低下し、3、4、5並びに6ヵ月目及びそれ以降は3%未満となった〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.25A〕。

管理

白血球減少関連事象は概ね管理可能であり、これらの有害事象により治験薬の投与を中止した被験者はごく少数であった。データカットオフ日時点で、白血球減少関連事象による治験薬の投与中止は、本剤投与群では10例（2.1%）に認められたが、プラセボ投与群では認められなかった〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.21A〕。本剤投与群では、白血球減少関連事象による治験薬の投与中断及び減量は、それぞれ97例（20.0%）及び68例（14.0%）に認められた〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.19A及びTable 14.3.1.20A〕。プラセボ投与群では、白血球減少関連事象による治験薬の投与中断及び減量はまれであった（それぞれ0.8%及び1.2%）。

④ 好中球減少関連事象

発現頻度

データカットオフ日時点で、好中球減少関連事象は、本剤投与群の205例（42.4%）、プラセボ投与群の19例（7.8%）に認められた（表2.7.4.2-69）。報告された事象は、好中球減少症、好中球数減少、発熱性好中球減少症及び好中球減少性敗血症であった〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.16A〕。

Grade 3以上の好中球減少関連事象は、本剤投与群の100例（20.7%）、プラセボ投与群の3例（1.2%）に認められた。また、Grade 3以上の好中球減少関連事象は、固定開始用量を投与された被験者の23.8%（315例中75例）、個別化開始用量を投与された被験者の14.8%（169例中25例）に発現した〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.17A及びTable 14.3.1.17B〕。

重篤な好中球減少関連事象は、本剤投与群の11例（2.3%）に認められ、プラセボ投与群では認められなかった〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.18A〕。好中球減少関連事象による治験薬の投与中止は本剤投与群で9例（1.9%）に認められ、プラセボ群では認められなかった〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.21A〕。発熱性好中球減少症は、本剤投与群の4例（0.8%）に認められ、プラセボ投与群では認められなかった。

発現時期及び持続期間

好中球減少関連事象は、本剤の投与開始後早期に発現する傾向がみられ、発現頻度は経時的に低下した。本事象により投与を中止した被験者が少数であったことから、このような好中球減少関連事象の発現頻度の経時的低下は、本剤の毒性が管理可能であることを示唆している。

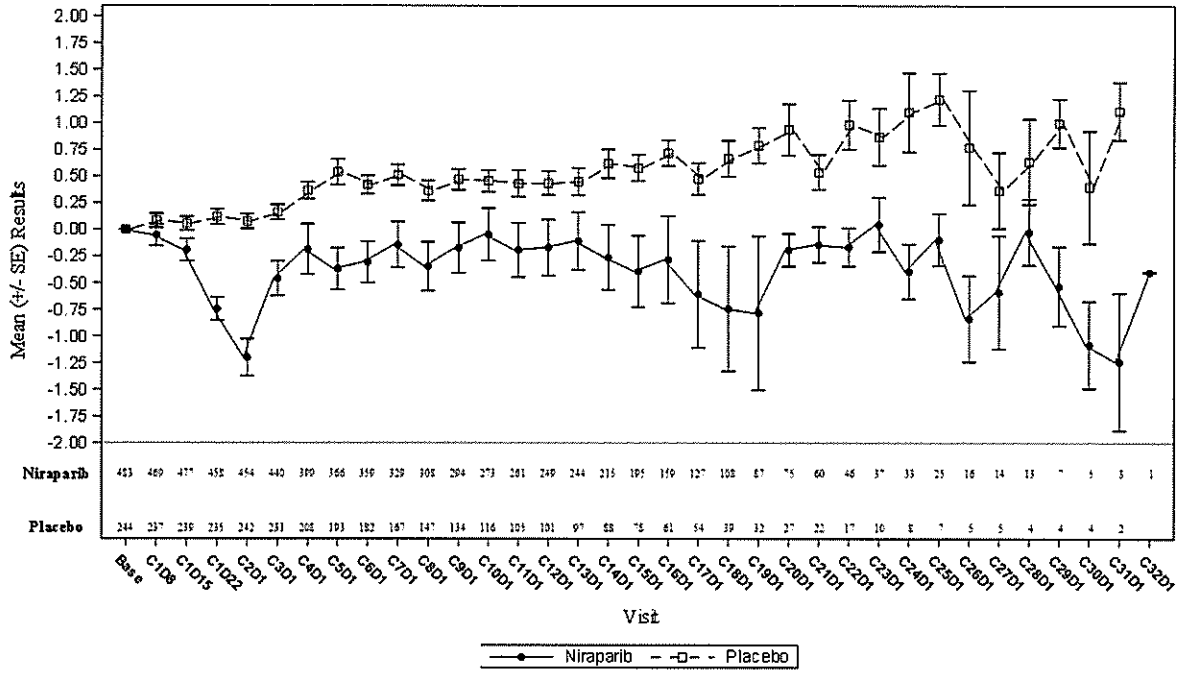
本剤の投与1ヵ月目の好中球減少関連事象の発現頻度は26.4%（484例中128例）で、2ヵ月目には13.0%（454例中59例）に低下し、3、4、5並びに6ヵ月目及びそれ以降は2%以下となった〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.25A〕。

関連する臨床検査値

臨床検査値の評価結果は、発現頻度と発現までの期間ともに、好中球減少関連事象の報告と一致していた。データカットオフ日時点における好中球数の CTCAE グレードのベースラインからの最大値へのシフトを PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.3.5.3 に示した。

両投与群のほとんどの被験者のベースラインの好中球数は Grade 0 又は 1 であり、各投与群の約 2%が Grade 2 であった。本剤投与群では、ベースライン及びベースライン後の好中球数データを有していた被験者 483 例中 112 例（23%）において Grade 3 又は 4 への悪化がみられた。プラセボ投与群では、投与期間中、2 例のみにベースラインから Grade 3 への悪化がみられた。

本剤投与群ではサイクル 1 から好中球数の減少が認められ、概ねサイクル 4～5 まで好中球数の平均値はベースライン値を下回ったままであった（図 2.7.4.2-20）。



出典：PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Figure 14.3.5.1
C: cycle; D: day; SE: standard error.

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〕

管理

好中球減少関連事象は概ね管理可能であり、これらの有害事象により治験薬の投与を中止した被験者はごく少数であった。データカットオフ日時点で、好中球減少関連事象による治験薬の投与中止は、本剤投与群では 9 例（1.9%）に認められ、プラセボ投与群では認められなかった〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.21A〕。

治験実施計画書の規定に従い、好中球数が少ない被験者に対しては治験薬の投与中断及び減量を必須とした。本剤投与群では、治験薬の投与中断は 93 例(19.2%)、減量は 65 例(13.4%)

に認められた〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.19A 及び Table 14.3.1.20A〕。プラセボ投与群では、好中球減少関連事象による治験薬の投与中断及び減量はまれ（それぞれ 0.8%及び 1.2%）であった。

⑤ 汎血球減少関連事象

発現頻度

データカットオフ日時点で、汎血球減少関連事象は 2 例（0.4%）に認められ、いずれも本剤投与群の HRD 陽性腫瘍を有する被験者であった〔表 2.7.4.2-69 及び PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.16A〕。1 例は MDS、もう 1 例は汎血球減少症であり、いずれも Grade 3 又は 4 の重篤な有害事象として報告された〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.17A〕。いずれも固定開始用量を投与された被験者で報告された〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.16B〕。

8）その他の有害事象の解析

① 悪心、便秘及び嘔吐

全体的に、胃腸障害（SOC）の発現頻度はプラセボ投与群と比較して本剤投与群で高かった〔本剤投与群 484 例中 398 例（82.2%）及びプラセボ投与群 244 例中 173 例（70.9%）、以下同順〕（表 2.7.4.2-70）。本剤投与群で発現した主な事象は、悪心（57.4%及び 27.5%）、便秘（39.0%及び 18.9%）及び嘔吐（22.3%及び 11.9%）であった。多くの事象は Grade 1 又は 2 であり、重篤な有害事象や治験薬の投与中止に至った有害事象の多くは 1%未満であった〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.5A 及び Table 14.3.1.9A〕。治験薬の投与中止に至った胃腸障害は本剤投与群の 9 例（1.9%）及びプラセボ投与群の 1 例（0.4%未満）に認められた〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.14A〕。

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〕

MedDRA SOC Preferred Term		Niraparib (N=484) n (%)	Placebo (N=244) n (%)
胃腸障害	Gastrointestinal Disorders	398 (82.2)	173 (70.9)
悪心	Nausea	278 (57.4)	67 (27.5)
便秘	Constipation	189 (39.0)	46 (18.9)
嘔吐	Vomiting	108 (22.3)	29 (11.9)
腹痛	Abdominal pain	106 (21.9)	75 (30.7)
下痢	Diarrhoea	91 (18.8)	55 (22.5)
上腹部痛	Abdominal pain upper	41 (8.5)	22 (9.0)
口内乾燥	Dry mouth	40 (8.3)	6 (2.5)
消化不良	Dyspepsia	34 (7.0)	14 (5.7)
腹部膨満	Abdominal distension	32 (6.6)	30 (12.3)
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	25 (5.2)	7 (2.9)

出典：PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.2A
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC: system organ class.

② 頭痛

頭痛は本剤投与群の 484 例中 126 例(26.0%)及びプラセボ投与群の 244 例中 36 例(14.8%)に発現した〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.3A〕。多くの事象は Grade 1 又は 2 であり、Grade 3 以上の事象は、本剤投与群の 2 例（0.4%）のみで報告された〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.9A〕。全ての頭痛は非重篤であった〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.5A〕。治験薬の投与中止に至った頭痛は本剤投与群の 2 例（0.4%）に認められ、プラセボ投与群では認められなかった〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.14A〕。

③ 不眠症

不眠症は本剤投与群の 484 例中 119 例(24.6%)及びプラセボ投与群の 244 例中 35 例(14.3%)に発現した〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.3A〕。多くの事象は Grade 1 又は 2 であり、Grade 3 以上の事象は本剤投与群の 4 例（0.8%）、プラセボ投与群の 1 例 (0.4%) にのみ報告された〔PR-30-5017-C (PRIMA) 試験　総括報告書　Table 14.3.1.9A〕。本剤投与群で発現した不眠症は、1 例を除いて、いずれも非重篤であった〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.5A〕。治験薬の投与中止に至った不眠症は本剤投与群の 2 例（0.4%）に認められ、プラセボ投与群では認められなかった〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.14A〕。

④ 食欲減退

食欲減退は本剤投与群の 484 例中 92 例(19.0%)及びプラセボ投与群の 244 例中 20 例(8.2%)に発現した〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.3A〕。多くの事象は Grade 1 又は 2 であり、Grade 3 以上の事象は本剤投与群の 3 例（0.6%）に報告され、プラセボ投与群では認められなかった〔PR-30-5017-C (PRIMA) 試験　総括報告書　Table 14.3.1.9A〕。本剤投与群の 1 例を除いて、いずれも非重篤であった〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.5A〕。治験薬の投与中止に至った食欲減退は本剤投与群の 2 例（0.4%）に認められ、プラセボ投与群では認められなかった〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.3.1.14A〕。

2.7.4.2.1.8 その他の試験の有害事象の要約

(1) PN008 試験

PN008 試験は、進行固形がん患者を対象とした、多施設共同、非盲検、非無作為化、コホートに基づく、用量漸増確認試験であった。PN008 試験では、第 2 群及び第 3 群の被験者の登録を中止した。総括報告書には 2011 年 7 月 4 日（試験終了）までの結果をまとめた。

本試験では第 1 群に 12 例の被験者を組み入れ、治験薬を投与した。カルボプラチン併用下で本剤 40、60、80 及び 110 mg を投与する各用量コホートに 3 例の被験者を組み入れた。治験薬の投与中止の主な理由は医師判断（7 例、58.3%）であり、4 例（33.3%）は病勢進行、1 例（8%）は同意撤回であった。用量レベル間で投与中止の理由に差異はなかった。

被験者全体の本剤及びカルボプラチンの併用投与の曝露期間の中央値は 6.00 サイクルであった（40 mg：8.00 サイクル、60 mg：8.00 サイクル、80 mg：6.00 サイクル、110 mg：2.00

サイクル）（PN008 試験　総括報告書　Appendix Table 4）。検討した最高用量（110 mg）の曝露期間の中央値が最も短かったのは、PD が早期に認められたためであり、有害事象によるものではなかった。

登録された被験者は、女性が 10 例、男性が 2 例であった。

被験者全体の年齢の平均値は 55.6 歳（範囲：30～74 歳）であり、ほとんどが白人（91.7%）であった（PN008 試験　総括報告書　Appendix Table 1）。

本試験で投与を受けた 12 例において DLT は報告されず、カルボプラチン併用下で本剤の MTD には到達しなかった。

全 12 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、便秘及び疲労（各 8 例、66.7%）、好中球減少症（5 例、41.7%）、貧血、下痢、悪心及び呼吸困難（各 4 例、33.3%）であった。これらの事象の発現頻度に用量間での臨床的に意味のある違いはなかった。5 例（41.7%）に計 8 件の Grade 3 の有害事象が認められた（貧血、好中球減少症、活動状態低下、蜂巣炎、高血糖、低カリウム血症、悪性新生物及びほてり）。Grade 4 又は 5 の有害事象は認められなかった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、12 例中 9 例に認められた。主な治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、疲労（7 例、58.3%）及び悪心（4 例、33.3%）であった。Grade 3 の好中球減少症は治験薬との因果関係が否定されなかった。

試験期間中の死亡は報告されなかった。重篤な有害事象は、4 例（各用量群 1 例）に認められ、蜂巣炎、心電図 T 波逆転、悪性新生物（PD）及び上大静脈症候群（各 1 例）であった。治験薬との因果関係が否定できないと判断された重篤な有害事象は認められなかった。

MDS/AML、肺臓炎及び過量投与も報告されなかった。

（2）PN011 試験

PN011 試験は、進行固形がん患者を対象とした、2 パート、後期第 1 相、多施設共同、非盲検、非無作為化、コホートに基づく、用量漸増確認試験であった。本試験のパート A は、ドキソルビシン塩酸塩ポリエチレングリコール（PEG）化リポソーム製剤併用下における本剤の MTD、投与スケジュール及び安全性プロファイルを検討するためにデザインされた。評価予定であった本剤の用量は、30、40、60、80、110、150、210 及び 300 mg 1 日 1 回投与であった。本試験のパート B は、プラチナ製剤抵抗性又は二次プラチナ製剤不応性の高悪性度漿液性卵巣癌患者を対象に、併用療法の臨床効果を評価するためにデザインされた。本試験への新たな組入れを中止したため、被験者が組み入れられたのは、本試験のパート A のみであった。試験中止時に、パート B に登録した被験者はいなかった。総括報告書には 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（試験終了）までの結果をまとめた。

PN011 試験には、進行性固形がん患者 6 例が組み入れられ、ドキソルビシン塩酸塩 PEG 化リポソーム製剤併用下において 16 日間のスケジュールで本剤 30 mg（3 例）又は 40 mg（3 例）の投与を受けた。6 例中 5 例が PD で投与を中止し、1 例が医師判断で投与を中止した。

投与期間の中央値は、30 mg 投与で 2.00 サイクル（範囲：1.00～9.00 サイクル）、40 mg 投与で 5.00 サイクル（範囲：2.00～6.00 サイクル）であった（PN-011 試験　総括報告書 Table 4）。

登録された被験者は、女性が 3 例、男性が 3 例であった。

被験者全体の年齢の平均値は 57.2 歳（範囲：44～67 歳）であり、全員白人であった（PN011 試験　総括報告書　Table 1）。

本試験で投与を受けた 6 例において DLT は報告されず、MTD には到達しなかった。

全 6 例において、1 件以上の有害事象が認められた。主な有害事象は、疲労（5 例、83.3%）、貧血及び頭痛（各 4 例、66.7%）、悪心及び口内炎（各 3 例、50.0%）であった。これらの事象の発現頻度に関して、30 mg 投与と 40 mg 投与の間で臨床的に意味のある違いはなかった。5 例（83.3%）に Grade 3 の有害事象が認められた（貧血 3 例、口内炎、血中ビリルビン増加、低カリウム血症、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び高血圧各 1 例）。Grade 4 の有害事象は認められなかった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、5 例（83.3%）に認められた。主な治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、疲労（5 例、83.3%）、貧血、悪心及び口内炎（各 3 例、50.0%）であった。Grade 3 の 4 事象は治験薬の因果関係が否定されなかった（貧血 2 件、口内炎 1 件、手掌・足底発赤知覚不全症候群 1 件）。

30 mg 投与の 1 例が PD により試験期間中に死亡した。この死亡は治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、本剤 40 mg 投与を受けた 1 例に 2 件認められた。これらは、鼻出血（Grade 2、治験薬との因果関係が否定できないと判断された）及び胃潰瘍（Grade 2、治験薬と因果関係なしと判断された）であった。

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。MDS/AML、肺臓炎及び過量投与も報告されなかった。

(3) PN014 試験

PN014 試験は、進行がん患者を対象とした、多施設共同、非盲検、非無作為化、2 パート試験である。本剤とテモゾロミド併用療法を 28 日サイクルで実施した。

パート A における目的は、二剤併用時の MTD を予備的に決定することであった。各コホート 3～6 例の被験者に、本剤を漸増投与した。二剤併用投与は、用量レベル 1（本剤 40 mg とテモゾロミド 150 mg/m^2 の併用）から開始した。用量レベル 1 の忍容性が不良であった場合は、代わりの用量及び投与スケジュールを探索することとした。用量漸減又は漸増の詳細は治験実施計画書に示した。パート B では、2 つの疾患別拡大コホート〔再発多形神経膠芽腫及び悪性黒色腫〕における併用療法の有効性及び忍容性を探索的に検討する予定であった。

本試験は、パート A において MTD が決定された時点で中止した。パート B は実施しなかった。総括報告書には、2012 年 5 月 30 日（試験終了）までの結果をまとめた。

19 例がテモゾロミド 150 mg/m^2 併用下で 3 用量（30、40 及び 70 mg）の本剤投与を受けた。治験薬の投与中止の理由は、16 例が病勢進行、2 例が有害事象、1 例が同意撤回であった。

投与期間の中央値は、30 mg 投与で 41.5 日（範囲：8.0～111.0 日）、40 mg 投与で 37.5 日（範囲：8.0～152.0 日）、70 mg 投与で 46.0 日（範囲：39.0～47.0 日）であった（PN-014 試験　総括報告書　Appendix 16.2.5.1）。

登録された被験者は、女性が 14 例（73.7%）、男性が 5 例（26.3%）であった。

被験者全体の年齢の平均値は 57.5 歳（範囲：25～78 歳）であり、ほとんど（89.5%）が白人で、2 例が黒人又はアフリカ系アメリカ人であった（PN014 試験　総括報告書　Appendix 16.2.4.1）。

全 19 例に 1 件以上の有害事象が認められた。主な有害事象は、血小板減少症（15 例、78.9%）、貧血（13 例、68.4%）、疲労（12 例、63.2%）、悪心及び白血球減少症（各 11 例、57.9%）であった。これらの事象の発現頻度に関して、用量間で臨床的に意味のある違いはなかった。主な Grade 3 以上の有害事象は、血小板減少症（10 例、52.6%）、好中球減少症（6 例、31.6%）及び新生物進行（3 例、15.8%）であった（PN014 試験　総括報告書　Appendix 16.2.7.15）。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、18 例（94.7%）に認められた。主な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（11 例、57.9%）、白血球減少症及び悪心（各 8 例、42.1%）並びに疲労及び嘔吐（各 7 例、36.8%）であった（PN014 試験　総括報告書　Appendix 16.2.7.13）。主な治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象は、血小板減少症（8 例、42.1%）、好中球減少症（3 例、15.8%）、貧血及び白血球減少症（各 2 例、10.5%）であった（PN014 試験　総括報告書　Appendix 16.2.7.14）。

重篤な有害事象は 6 例（31.6%）に認められ、主な重篤な有害事象は新生物進行（3 例、15.8%）であった（PN014 試験　総括報告書　Appendix 16.2.7.3）。本試験中に死亡は報告されなかった。

本剤 40 mg 投与において、10 例中 2 例に Grade 4 の血小板減少症（DLT）が認められた。本剤 70 mg 投与では、3 例中 1 例に Grade 4 の好中球減少症（DLT）が認められた（PN-014 試験　総括報告書　Appendix 16.2.7.7）。この用量に組み入れられた全 3 例で、Grade 4 の血小板減少症が認められたが、治験実施計画書に定められた DLT の基準に該当したのは 1 例のみであった。これらの所見から、MTD はテモゾロミド 150 mg/m^2 併用下で本剤 40 mg と判断された。

試験期間中に死亡は報告されなかった。重篤な有害事象は 6 例（31.6%）に認められ、主な重篤な有害事象は新生物進行（3 例、15.8%）であった。重篤な有害事象のうち、Grade 4 の血小板減少症を除いて治験薬との因果関係が否定された。

40 mg 投与 2 例が有害事象により治験薬の投与を中止した。1 例では、Grade 4 の白血球減少症、血小板減少症、好中球減少症が発現し、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。また、もう 1 例は、Grade 4 の血小板減少症（関連あり）及び好中球減少症（関連なし）のため治験薬の投与を中止した（PN014 試験　総括報告書　Appendix 16.2.7.6）。

MDS/AML、肺臓炎及び過量投与は報告されなかった。

（4）PR-30-5015-C 試験

PR-30-5015-C 試験は、がん患者を対象に 2 つのパート（パート 1 及びパート 2）とそれらのパート終了後に実施した継続投与試験からなる非盲検試験である。

パート 1：静脈内投与（マイクロドース）及び経口投与による絶対的バイオアベイラビリティの評価

パート 2：経口投与による吸収、代謝及び排泄（AME）の評価

継続投与試験：長期経口投与の安全性及び忍容性の評価

それぞれ、以下のとおり本剤を投与した。

パート 1：Niraparib 300 mg（100 mg カプセル×3）の単回経口投与及び[^{14}C]-niraparib 100 μg（総放射能量：1 μCi）の単回静脈内投与

パート 2：[^{14}C]-niraparib 300 mg〔100 mg カプセル×3；放射能量 33.3 μCi×3（総放射能量：100 μCi）〕の単回経口投与

継続投与試験：Niraparib 300 mg（100 mg カプセル×3）を、PD が確認されるまで、又は忍容不能な毒性が発現したと治験責任医師が判断するまで、本剤を 1 日 1 回継続投与

総括報告書初版のデータカットオフ日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であった。安全性データの更新のため、総括報告書補遺（データカットオフ日：2017 年 9 月 15 日）を作成した。

転移性又は局所進行性固形がん患者 12 例を主要なバイオアベイラビリティ試験(パート 1)及び AME 試験（パート 2）に登録した。6 例には本剤 300 mg の単回経口投与ののち[^{14}C]-niraparib 100 μg（総放射能量：1 μCi）を 15 分かけて単回静脈内投与した。残りの 6 例には[^{14}C]-niraparib 300 mg（総放射能量：100 μCi）を単回経口投与した。

本試験では 12 例を登録し、全員がパート 1 又はパート 2 を完了した。データカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点で 11 例が拡大試験に移行し、10 例が試験を中止した。中止理由は 9 例が PD、1 例が有害事象であった。残りの 1 例は試験を継続していた。

総括報告書初版のデータカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点で、拡大試験に移行した全被験者はいずれも少なくとも 2 サイクルを完了していた。2 例は少なくとも 7 サイクルを完了していた。

投与期間の中央値は、67.0 日（範囲：56.0～231.0）であった。9 例で投与中断又は減量が認められた。用量強度の中央値は 207.9 mg/day（範囲：126.1～300.0 mg/day）であった（PR-30-5015-C 試験　総括報告書　Table 14.3.1B）。

主試験に登録された被験者 12 例は全て白人女性で、ヒスパニック系／ラテン系の被験者はおらず、年齢の中央値は 54.0 歳（範囲：33～71 歳）であった。12 例のうち、乳癌が 6 例、卵巣癌が 4 例、卵管癌及び結腸直腸が各 1 例であった。全ての被験者がスクリーニング時に Stage IV であった。乳癌の 1 例のみが拡大試験に移行できなかった（PR-30-5015-C 試験　総括報告書　Table 14.1.3.1A、Table 14.1.3.2A 及び Table 14.1.5B）。

パート 1 及びパート 2

総括報告書のデータカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点で、12 例中 11 例に治験薬投与後に発現した有害事象が認められた。主な有害事象は、便秘（25%）、腹痛、口内乾燥、消化不良、悪心、発熱、貧血及びざ瘡様皮膚炎（各 2 例、17%）であった。

因果関係の否定できない有害事象は便秘、口内乾燥、悪心、ざ瘡様皮膚炎及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 1 例に認められた（PR-30-5015-C 試験　総括報告書

Table 14.3.2.3A)。Grade 3 の有害事象は3例に認められた(貧血、腹痛、イレウス)(PR-30-5015-C 試験　総括報告書　Table 14.3.2.6A)。

試験期間中の死亡は認められなかった。重篤な有害事象はパート 1 で 2 例（イレウス及び貧血）に認められたが、いずれも治験責任医師により、本剤との因果関係なし又は多分因果関係なしと判断された。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。

拡大試験

総括報告書のデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、全 11 例に治験薬投与後に発現した有害事象が認められた。主な有害事象は、悪心（73%）、貧血（64%）、血小板数減少（55%）、便秘及び疲労（45%）、腹痛及び体重減少（36%）、嘔吐、発熱、食欲減退及び洞性頻脈（27%）であった。Grade 4 の事象は、血小板数減少が 3 例（27%）、敗血症が 1 例（9%）に報告された。Grade 3 の事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、好中球数減少及び貧血が各 2 例（18%）、下痢、血小板数減少、食欲減退、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び低アルブミン血症が各 1 例（9%）に認められた（PR-30-5015-C 試験　総括報告書　Table 14.3.2.6B）。

全例に因果関係の否定できない有害事象が認められた。主な因果関係が否定できない有害事象は、悪心（73%）、貧血（64%）、血小板数減少（55%）、体重減少及び疲労（27%）であった（PR-30-5015-C 試験　総括報告書　Table 14.3.2.4.1B）。

試験期間中の病勢進行以外の死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 1 例（敗血症）に認められたが、治験責任医師により本剤との因果関係なしと判断された。当該被験者は、PD のため治験薬の投与を中止し、最終投与の 13 日後に死亡に至った。

MDS/AML、肺臓炎及び過量投与は報告されなかった。

重大な臨床検査値結果は有害事象として報告された。

拡大試験の期間中に、1 例で Grade 2 の高血圧が認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。試験期間を通じて QT 延長も認められなかった。バイタルサイン、身体所見又は心電図に関連するその他の所見は認められなかった。

(5) PR-30-5011-C1（NOVA 試験の QTc サブスタディ）試験

PR-30-5011-C1（NOVA 試験の QTc サブスタディ）試験は、卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌と組織学的に診断された患者を対象に、本剤の QTc 測定値に及ぼす影響を評価する非盲検試験である。PR-30-5011-C（NOVA）試験及び PR-30-5011-C2（NOVA 試験の食事の影響サブスタディ）試験に登録した被験者の一部を選択し、サイクル 1 の 1 日目に集中的な心電図モニタリングと薬物動態評価を同時に実施した。その後の安全性評価は PR-30-5011-C(NOVA)試験の計画に従った。

PR-30-5011-C1（NOVA 試験の QTc サブスタディ）試験の総括報告書には、本サブスタディのみに登録した被験者の 2016 年 5 月 30 日（データカットオフ日）時点の人口統計学的データ、安全性データ及び客観的奏効データを含めた。また、PR-30-5011（NOVA）試験、NOVA 試験の食事の影響サブスタディ及び本サブスタディに登録した全被験者の心電図データは、PR-30-5011-C1 試験の cardiac safety expert report に記載した。

計 26 例の被験者を本サブスタディに登録した。ITT population 又は安全性解析対象集団から除外した被験者はいなかった。治験薬の投与中止に至った主な理由は PD（9 例、45.0%）であった。試験期間中に死亡した被験者は認められなかった。被験者の年齢の範囲は 46～76 歳であり、大半（21 例、80.8%）は白人で、ヒスパニック系やラテン系の被験者はいなかった。

本剤の投与サイクル数の中央値は 5.5 サイクル（範囲：1.0～15.0 サイクル）であった。大半の被験者〔24 例（92.3%）〕に 1 件以上の有害事象が認められた。治験薬との因果関係が否定できない主な有害事象は、骨髄抑制関連事象〔血小板減少症及び貧血各 13 例（50.0%）並びに好中球減少症 9 例（34.6%）〕、胃腸障害関連事象〔悪心 15 例（57.7%）、嘔吐 10 例（38.5%）、便秘 9 例（34.6%）等〕及び疲労 13 例（50.0%）であった。1 例以上に認められた Grade 3 以上の非血液関連有害事象は、低カリウム血症 2 例（7.7%）のみであった。主な Grade 3 以上の血液関連有害事象は、貧血、血小板減少症及び好中球減少症各 9 例（34.6%）であった。

重篤な有害事象は、11 例（42.3%）に認められた。主な重篤な有害事象は、血小板減少症 3 例（11.5%）及び貧血 2 例（7.7%）であった。

1 回以上の投与中断は 20 例（76.9%）、1 回以上の減量は 15 例（57.7%）に認められ、全て有害事象によるものであった。また、有害事象による治験薬の投与中止は 4 例（15.4%）に認められた。

特に注目すべき有害事象として、血小板減少関連事象が 16 例（61.5%）に認められた。このうち、11 例（42.3%）に Grade 3 以上の血小板減少関連事象が発現し、3 例（11.5%）は重篤と判断された。疲労関連事象は 13 例（50.0%）に認められ、これらの事象はいずれも Grade 1 又は 2 と判断された。また、貧血関連事象が 13 例（50%）に認められ、このうち 9 例（34.6%）の事象が Grade 3 以上と判断された。白血球減少関連事象及び好中球減少関連事象が各 12 例（46.2%）に認められ、このうち各 11 例（42.3%）の事象が Grade 3 以上と判断された。過量投与が 1 例に報告された。汎血球減少関連事象又は肺臓炎は報告されなかった。特に注目すべき有害事象（血小板減少関連事象）により、被験者 1 例が治験薬の投与を中止した。

MDS/AML が認められた被験者はいなかった。

中央判定された心電図データの解析結果は 2.7.4.4.3.2（1）に示した。

（6）PR-30-5011-C2（NOVA 試験の食事の影響サブスタディ）試験

PR-30-5011-C2（NOVA 試験の食事の影響サブスタディ）試験は、本剤単回投与に及ぼす高脂肪食の影響を評価する 14 日間の非盲検、2 群 2 期、クロスオーバー試験であった。本サブスタディでは、プラチナ製剤感受性及び疾患の程度にかかわらず、標準治療がない又は標準治療を拒否した卵巣癌患者を組み入れるため、PR-30-5011（NOVA）試験よりも選択基準を拡大した。

被験者を AB 群又は BA 群のいずれかにランダムに割り付けた。AB 群（空腹時投与群）は、本剤 300 mg の単回投与前に 10 時間以上絶食（水を除く飲食禁止）とし、本剤投与後 2 時間以上絶食を継続した。BA 群（食後投与群）は、高脂肪食の摂取前に 10 時間以上絶食とし、摂取後 5 分以内に本剤 300 mg を単回経口投与し、その後 4 時間以上絶食した。

7日間の薬物動態評価及び休薬期間後、8日目に両群の投与条件を逆にして2回目の本剤単回投与を行った。AB群は高脂肪食の摂取後、本剤を投与し、BA群は空腹条件下で本剤を投与した。

本サブスタディでは、1日目及び8日目のベースライン時（投与前）及び治験薬投与後1、1.5、2、3、4、6及び8時間の時点で、心電図モニタリング（3回）を行うと同時に薬物動態評価用の血液検体を採取した（心電図モニタリング、血液検体採取の順に実施した）。また、1日目及び8日目の治験薬投与後12、24、48、72、96及び120時間時点、サイクル1及びサイクル2の各1日目の治験薬投与後2時間時点、並びにサイクル4及びサイクル8の各1日目の治験薬投与前に、追加の血液検体をそれぞれ採取した。これらの追加の検体採取は安全性のモニタリングのみを目的としており、評価スケジュールで規定されている評価の一環として食事の影響の評価後に実施した。

本サブスタディの終了後、被験者はPR-30-5011（NOVA）試験の投与スケジュールに従い、28日間を1サイクルとして本剤300 mgを1日1回投与した。被験者の追跡調査としてサイクル1の1日目（サブスタディ開始から約2週間後）から治験薬の投与中止まで、追加の安全性評価及び安全性モニタリングを実施した。

総括報告書には2015年10月20日（本サブスタディ終了）までの結果をまとめた。

計17例を本サブスタディに登録した。被験者の年齢の範囲は47歳から69歳であった。被験者全体の年齢の中央値は64.0歳で、50歳超の女性で主に報告されている卵巣癌患者の年齢の中央値と一致していた。大部分（15例、88.2%）は白人で、1例が黒人／アフリカ系アメリカ人、1例がハワイ先住民又は太平洋諸島の原住民であった。スクリーニング時のECOG performance statusは0（70.6%）又は1（29.4%）であった。

試験期間全体の安全性

有害事象は、9例〔52.9%、空腹時投与群4例（25.0%）及び食後投与群6例（37.5%）〕に認められた。因果関係が否定できない有害事象は、5例〔29.4%、空腹時投与群2例（12.5%）、食後投与群3例（18.8%）〕に認められた。Grade 3以上の有害事象は空腹時投与群の2例（12.5%）に認められ、食後投与群には認められなかった。死亡に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は空腹時投与群の1例（6.3%）に認められ、食後投与群には認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は空腹時投与群には認められず、食後投与群の1例（6.3%）に認められた。

1例で最終投与の30日後以降にMDSが発現した。この被験者は本サブスタディ登録前に骨髄抑制の既往としてGrade 1の貧血があり、試験中も持続的なGrade 1のヘモグロビン減少が発現した。このMDSは骨髄穿刺及び生検で確認され、臨床的に意味があるGrade 4の事象と判断された。

クロスオーバー期間の安全性

因果関係が否定できない有害事象は、空腹時投与群で2例〔貧血、血中クレアチニン増加及び食欲減退（各1例、6.3%）〕、食後投与群で3例〔便秘、味覚異常、疲労及び低カリウム血症（各1例、6.3%）〕と、食後投与群の方がやや多かった。Grade 3以上の有害事象は、

空腹時投与群で貧血（1 例、6.3%）及び尿路感染（1 例、6.3%）が認められ、食後投与群では認められなかった。

重篤な有害事象は、空腹時投与群で尿路感染（1 例、6.3%）であり、食後投与群では認められなかった。治験薬との因果関係が否定できないと判断された重篤な有害事象は認められなかった。特に注目すべき有害事象は、空腹時投与群で Grade 3 以上の貧血（1 例、6.3%）、食後投与群で Grade 3 以上の疲労（1 例、6.3%）が認められた。

1 日 1 回投与期間の安全性

主な有害事象（25%以上の被験者に発現）は、貧血（8 例、53.3%）、食欲減退（7 例、46.7%）、悪心（5 例、33.3%）、便秘、呼吸困難、疲労、血小板減少症及び嘔吐（各 4 例、26.7%）であった。本サブスタディの 1 日 1 回投与期間中に認められた主な有害事象（胃腸障害関連事象及び骨髄抑制関連事象を含む）は、本剤及びその他の PARP 阻害剤で認められた安全性プロファイルと一致していた。治験薬との因果関係が否定できない主な有害事象（25%以上の被験者に発現）は、食欲減退（6 例、40.0%）、貧血及び血小板減少症（各 4 例、26.7%）であった。主な Grade 3 以上の有害事象（2 例以上）は、貧血（6 例、40.0%）、血小板減少症（4 例、26.7%）、好中球減少症（3 例、20.0%）及び疲労（2 例、13.3%）であった。

重篤な有害事象は、胃食道逆流性疾患、消化器癌、敗血症、小腸閉塞、血小板減少症、心停止及び PD（各 1 例、6.7%）であった。このうち、血小板減少症の 1 例が、治験薬との因果関係が否定されなかった。1 日 1 回投与期間中に試験中止に至った有害事象は、腹痛、癌疼痛、敗血症及び小腸閉塞（各 1 例、6.7%）であった。特に注目すべき有害事象は、Grade 3 以上の貧血（6 例、40.0%）、Grade 3 以上の血小板減少症（5 例、33.3%）、Grade 3 以上の白血球減少症（4 例、26.7%）、Grade 3 以上の好中球減少症（3 例、20.0%）及び Grade 3 以上の疲労（2 例、13.3%）であった。

QTc 間隔の延長を含め、本剤に起因する臨床的に重大な心電図異常は報告されなかった。本サブスタディに登録された肝転移患者 1 例は、ALP が ULN の 2 倍を超えており、胆汁うっ滞であることが示されたが、Hy's Law の診断基準を満たしていなかった。さらに、骨髄異形成症候群が 1 例に認められたが、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、前治療である複数の化学療法レジメンと因果関係がある可能性が高いと判断した。

2.7.4.2.1.9 開始用量の検討

PR-30-5011-C（NOVA）試験の総括報告書初版（データカットオフ日：2016 年 5 月 30 日）の安全性データ及びその追加解析結果から、ベースラインの体重 77 kg 未満又はベースラインの血小板数 150,000/μL 未満のプラチナ製剤感受性の再発卵巣癌患者に対する本剤維持療法の開始用量は 200 mg が妥当であると考えられた（Niraparib Integrated Clinical Report）。また、この開始用量 200 mg は、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）の安全性データにおいて、進行又は再発卵巣癌患者でも支持された〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　中間報告書〕。PR-30-5017-C（PRIMA）試験では、PR-30-5011-C（NOVA）試験の結果を踏まえて、治験実施計画書改訂第 2 版（20[redacted]年 11 月 16 日作成）から個別化開始用量を導入し、ベースラインの体重が 77 kg 以上かつベースラインの血小板数が 150,000/μL 以上の場合は 300 mg を開始用量として投与し、ベースラインの

体重が 77 kg 未満又はベースラインの血小板数が 150,000/μL 未満の場合は 200 mg を開始用量として投与した。固定開始用量と個別化開始用量の部分集団における安全性を比較検討した。

(1) PR-30-5011-C (NOVA) 試験における追加の探索的解析

Niraparib Integrated Clinical Report では、ベースラインの体重 77 kg 未満又はベースラインの血小板数 150,000/μL 未満のプラチナ製剤感受性の再発卵巣癌患者に対する維持療法として本剤の用量調整をした場合の有効性及び安全性を評価した。また、これらの閾値の特定に至った解析結果の要約も含めた。

母集団薬物動態解析の結果、本剤の曝露に関する新たな情報が得られた。この解析では、体重及びベースラインの血小板数、骨髄抑制の既往、直近のプラチナ製剤を含む治療から本剤投与までの期間、以前のプラチナ製剤を含む治療の期間などのいくつかの共変量を検討した。ベースラインの体重を含め、本剤の薬物動態に重大な影響を与える共変量は認められなかった。しかし、安全性の共変量解析では、ベースラインの血小板数のみが、血小板数の最低値及び Grade 3 又は 4 の血小板減少症の発現可能性に影響を与えることが示唆された。

PR-30-5011-C (NOVA) 試験の総括報告書初版のデータカットオフ日 (2016 年 5 月 30 日) 時点の安全性解析対象集団全体の有害事象の概要を表 2.7.4.2-71 に示した。

PR-30-5011-C (NOVA) 試験の総括報告書初版のデータカットオフ日 (2016 年 5 月 30 日) 時点で、両投与群のほとんどの被験者で有害事象が発現した (本剤投与群 100.0%及びプラセボ投与群 95.5%、以降同順)。また、因果関係が否定できない有害事象は、本剤投与群 97.5%及びプラセボ投与群 70.9%に認められた。

安全性解析対象集団における Grade 3 又は 4 の有害事象 (74.1%及び 22.9%)、重篤な有害事象 (30.0%及び 15.1%)、治験薬の投与中断に至った有害事象 (66.5%及び 14.5%)、治験薬の減量に至った有害事象 (68.9%及び 5.0%)、治験薬の投与中止に至った有害事象 (14.7%及び 2.2%) の発現頻度は、本剤投与群でプラセボ投与群と比較して高かった。投与期間中の死亡はなかった。

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〕

	Number of Patients (%)	
Patients with:	Niraparib (N = 367)	Placebo (N = 179)
Any TEAE	367 (100.0)	171 (95.5)
Any Related TEAE(a)	358 (97.5)	127 (70.9)
Any TEAE with CTCAE Grade 3 or 4	272 (74.1)	41 (22.9)
Any Related TEAE with CTCAE Grade 3 or 4(a)	237 (64.6)	8 (4.5)
Any Serious TEAE	110 (30.0)	27 (15.1)
Any Related Serious TEAE(a)	62 (16.9)	2 (1.1)
Any TEAE Leading to Treatment Reduction(b)	253 (68.9)	9 (5.0)
Any TEAE Leading to Dose Interruption(b)	244 (66.5)	26 (14.5)
Any TEAE Leading to Treatment Discontinuation	54 (14.7)	4 (2.2)
Any TEAE Leading to Death	0	0

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 14.3.1.1A

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

(a) Related AEs are defined as possibly, probably, or definitely related to study drug, or likely related or related to study drug. AEs with missing relationship were assumed to be treatment related.

(b) The electronic case report form allowed for the selection of 1 action taken with the study drug. Thus, patients who required a dose interruption followed by a dose reduction had dose reduction reported for that AE; similarly, if drug discontinuation occurred following dose interruption or reduction, then discontinuation was reported.

本剤投与群で何らかの理由で治験薬の投与を中断した被験者は 367 例中 295 例（80.4%）、治験薬を減量した被験者は 266 例（72.5%）であり、この割合はプラセボ投与群の方が低かった〔それぞれ 179 例中 34 例（19.0%）及び 11 例（6.1%）〕（表 2.7.4.1-3）。減量は早期に発生する傾向があり、ほとんどの被験者では投与 4 ヵ月までに各被験者で調整された用量に達していた。12 ヵ月後（サイクル 12）に投与を継続していた 163 例のうち、37 例（22.7%）のみが 300 mg で投与を継続し、それ以外の被験者は 200 mg（65 例、39.9%）又は 100 mg（61 例、37.4%）で投与を継続していた〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版 Table 14.3.5.17〕。

本剤投与群の 10%以上の被験者に発現した有害事象について有害事象発現時の用量別に表 2.7.4.2-72 に要約した。これらのほとんどの有害事象の発現頻度は、300 mg 投与で最も高く、200 mg 及び 100 mg 投与で低かった。300 mg 投与で発現頻度の高かった有害事象は、悪心（67.8%）及び血小板減少症（59.9%）であった。200 mg 投与では、これらの事象の発現頻度は明らかに低かった（それぞれ 26.8%及び 35.4%）。

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〕

	Niraparib Dose		
MedDRA Preferred Term	300 mg (N=367) n (%)	200 mg (N=254) n (%)	100 mg (N=128) n (%)
悪心 Nausea	249 (67.8)	68 (26.8)	25 (19.5)
血小板減少症 Thrombocytopenia	220 (59.9)	90 (35.4)	16 (12.5)
貧血 Anaemia	144 (39.2)	107 (42.1)	30 (23.4)
疲労 Fatigue	125 (34.1)	66 (26.0)	18 (14.1)
便秘 Constipation	109 (29.7)	33 (13.0)	26 (20.3)
好中球減少症 Neutropenia	94 (25.6)	51 (20.1)	15 (11.7)
嘔吐 Vomiting	94 (25.6)	37 (14.6)	16 (12.5)
不眠症 Insomnia	71 (19.3)	21 (8.3)	3 (2.3)
頭痛 Headache	70 (19.1)	27 (10.6)	7 (5.5)
食欲減退 Decreased appetite	70 (19.1)	22 (8.7)	13 (10.2)
高血圧 Hypertension	47 (12.8)	23 (9.1)	12 (9.4)
下痢 Diarrhoea	44 (12.0)	22 (8.7)	15 (11.7)
無力症 Asthenia	43 (11.7)	24 (9.4)	14 (10.9)
呼吸困難 Dyspnoea	42 (11.4)	30 (11.8)	5 (3.9)
腹痛 Abdominal pain	40 (10.9)	33 (13.0)	19 (14.8)
咳嗽 Cough	25 (6.8)	20 (7.9)	14 (10.9)
背部痛 Back pain	21 (5.7)	18 (7.1)	13 (10.2)

出典：Niraparib Integrated Clinical Report　Table 14.3.1.3.2
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term; SMQ: Standardized MedDRA Query.
Notes: The term "thrombocytopenia events" includes PTs from Haematopoietic thrombocytopenia SMQ (Broad). "Anemia events" includes PTs from Haematopoietic erythropenia SMQ (Broad). "Neutropenia events" includes selected PTs related to neutropenia in the Haematopoietic leukopenia SMQ (Broad).

有害事象全体と同様、本剤投与群の 5%以上の被験者に発現した Grade 3 又は 4 の骨髄抑制関連事象の発現頻度は 300 mg 投与で最も高く、200 mg 及び 100 mg 投与で低かった（Niraparib Integrated Clinical Report　Table 5）。安全性解析対象集団において、300 mg 投与の血小板減少関連事象の発現頻度は 33.2%（367 例中 122 例）であり、200 mg 投与（5.9%、254 例中 15 例）及び 100 mg 投与（2.3%、128 例中 3 例）では、その発現頻度は明らかに低かった。用量調整を行うことにより、投与開始 3 ヵ月後の有害事象全体の発現頻度は大きく低下し、投与 4 ヵ月以降の血小板減少関連事象の発現頻度は 1%以下であった（Niraparib Integrated Clinical Report　Table 6）。さらに、血小板減少関連事象により治験薬の投与中止に至った被験者（1.9%）は、投与中断（30.8%）及び減量（30.5%）と比較して相対的に少なかった（Niraparib Integrated Clinical Report　Table 7）。

血小板減少に影響する因子の特定

PR-30-5011-C（NOVA）試験データの追加の探索的解析を通じて、Grade 3 又は 4 の血小板減少関連事象の発現頻度の増加に関連する因子として、ベースラインの体重とベースラインの血小板数が特定された。これら因子の至適な閾値を特定するために、classification tree analysis を実施した。Classification tree analysis の詳細は Niraparib Integrated Clinical Report Section 2 及び Appendix 1 に示した。

Classification tree analysis の結果、本剤の投与後に Grade 3 又は 4 の血小板減少関連事象が発現する被験者を予測するための閾値は、体重 77 kg、血小板数 175,000/μL であると示唆さ

れた。しかしながら臨床現場での利便性を踏まえて、血小板数については基準値下限として汎用される 150,000/μL を以降の検討に用いる閾値とした。これら因子を評価した安全性データの要約を以下に示した。

ベースラインの体重

ベースラインの体重の四分位別に有害事象の発現頻度を解析した結果、ベースラインの体重が低いほど有害事象の発現頻度が高くなる傾向が示唆された。この集団の体重の四分位点は、第一四分位点が 58 kg 及び第三四分位点が 77 kg であった。有害事象は体重にかかわらず多くの被験者に発現したが、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の用量調整又は投与中止に至った有害事象の発現頻度は、体重が 77 kg 未満の患者において明らかに高まる傾向があった。

悪心、嘔吐及び食欲減退の発現頻度は体重のカテゴリーにかかわらずほぼ同様であったが、それ以外の事象の発現頻度は、体重 77 kg 以上の被験者と比較して、77 kg 未満の被験者で明らかに増加した。

ベースラインの血小板数

PR-30-5011-C（NOVA）試験及び PN001 試験を用いた母集団薬物動態解析の一部として実施した安全性共変量の解析結から、ベースラインの血小板数が、血小板数の最低値及び Grade 3 又は 4 の血小板減少関連事象の発現に影響することが特定された。

母集団薬物動態解析に引き続き、PR-30-5011-C（NOVA）試験のデータを用いて、classification tree analysis を実施した。この解析の結果から、本剤投与前の血小板数が低い被験者では血小板減少関連事象の発現頻度が高いことが示唆された（Niraparib Integrated Clinical Report　Section 5.1.2）。

より血小板数が低い（150,000/μL 未満）被験者における血小板減少関連事象の発現頻度は 69.8%、Grade 3 以上の血小板減少関連事象の発現頻度は 34.9%であり、150,000/μL 以上の被験者での発現頻度（それぞれ 51.9%及び 29.0%）と比較して高かった。

ベースラインの体重及び血小板数の解析

体重と投与開始後 30 日以内の血小板減少関連事象の発現が関連しているかどうかを探索的に検討するため、ベースラインの体重に対する投与開始後 30 日以内の血小板数の最低値をプロットした。後続投与期間の本剤の用量は概ね 1 ヵ月目に発現する有害事象によって調整されているため、投与開始後 30 日以内の血小板数の最低値は後続の解析の主要評価項目とした（Niraparib Integrated Clinical Report　Section 5.1.3）。

ベースラインの体重が 77 kg 以上の被験者では、77 kg 未満の被験者と比較して投与開始後 30 日以内に発現した Grade 3 又は 4 の血小板減少関連事象（血小板数 50×10^9/L 未満）の発現頻度が低いことと相関していた。この傾向は、PR-30-5011-C（NOVA）試験及び PR-30-5020（QUADRA）試験で検討したベースラインの体重に対する投与開始後 30 日以内の血小板数の最低値の分布でも確認された。

このように、PR-30-5011-C（NOVA）試験の解析結果から、本剤投与前のベースラインの体重が 77 kg 未満又はベースラインの血小板数が 150,000/μL 未満の被験者では、ベースライ

ンの体重が 77 kg 以上かつベースラインの血小板数が 150,000/μL 以上の被験者と比較して、血小板減少症の発現頻度が高いことが示唆された。

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

ベースラインの体重及び血小板数別の投与開始後 30 日以内に発現した有害事象を表 2.7.4.2-73 に、Grade 3 又は 4 の骨髄抑制関連事象を表 2.7.4.2-74 に示した。

有害事象は両グループともに発現したが、その発現頻度は、ベースラインの体重が 77 kg 未満又はベースラインの血小板数が 150,000/μL 未満の被験者の方が高かった。特に、重篤な有害事象及び因果関係が否定できない重篤な有害事象は、ベースラインの体重が 77 kg 未満又はベースラインの血小板数が 150,000/μL 未満の被験者の方がベースラインの体重が 77 kg 以上かつベースラインの血小板数が 150,000/μL 以上の被験者と比較して多くみられた（重篤な有害事象はそれぞれ 16.4%及び 1.2%、因果関係が否定できない重篤な有害事象はそれぞれ 14.6%及び 1.2%）。

ベースラインの体重が 77 kg 以上かつベースラインの血小板数が 150,000/μL 以上の被験者では、投与開始後 30 日以内に発現した Grade 3 以上の有害事象の発現頻度（31.8%）は、ベースラインの体重が 77 kg 未満又はベースラインの血小板数が 150,000/μL 未満の被験者の発現頻度（49.6%）と比較して低かった。

Grade 3 又は 4 の血小板減少関連事象の発現頻度は、体重 77 kg 以上かつ 150,000/μL 以上の被験者で 11.8%、77 kg 未満又は 150,000/μL 未満の被験者で 34.6%であった。

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〕

	ベースラインの体重 77 kg 以上かつ血小板数 150,000/μL 以上の被験者 (n=85) n (%)	ベースラインの体重 77 kg 未満又はベースラインの血小板数 150,000/μL 未満の被験者 (n=280) n (%)
Any TEAE with CTCAE Toxicity Grade ≥3	27 (31.8)	139 (49.6)
Any Related TEAE with CTCAE Toxicity Grade ≥3	23 (27.1)	128 (45.7)
Any Serious TEAE	1 (1.2)	46 (16.4)
Any Related Serious TEAE	1 (1.2)	41 (14.6)
Any TEAE Leading to Dose Reduction	24 (28.2)	134 (47.9)
Any TEAE Leading to Dose Interruption	27 (31.8)	137 (48.9)
Any TEAE Leading to Treatment Discontinuation	1 (1.2)	16 (5.7)

出典：Niraparib Integrated Clinical Report　Table 10

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

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〕

	ベースラインの体重 77 kg 以上かつ血小板数 150,000/μL 以上の被験者（n=85） n (%)	ベースラインの体重 77 kg 未満又はベースラインの血小板数 150,000/μL 未満の被験者（n=280） n (%)
血小板減少症関連事象	10 (11.8)	97 (34.6)
貧血関連事象	1 (1.2)	7 (2.5)
好中球減少症関連事象	7 (8.2)	41 (14.6)

出典：Niraparib Integrated Clinical Report　Table 11
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term; SMQ: Standardized MedDRA Query.
Special Interest includes: Thrombocytopenia events, Anemia events, Neutropenia events. Thrombocytopenia events: includes PTs from Haematopoietic thrombocytopenia SMQ (Broad) Anemia events: includes PTs from Haematopoietic erythropenia SMQ (Broad) Neutropenia events: includes Selected PTs related to neutropenia in the Haematopoietic leukopenia SMQ (Broad)

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

PR-30-5011-C（NOVA）試験とは異なる患者を対象とした PR-30-5020-C（QUADRA）試験の中間解析データを用いて、Grade 3 又は 4 の血小板減少関連事象の起こりやすい被験者を特定するベースラインの体重及びベースラインの血小板数の閾値の有用性及び開始用量 200 mg の安全性を検討した。PR-30-5020-C（QUADRA）試験では、PR-30-5011-C（NOVA）試験と同じ解析を行い、ベースラインの体重及びベースラインの血小板数に基づいて、Grade 3 又は 4 の血小板減少関連事象を含む投与開始後 30 日以内に発現した有害事象の発現頻度を評価した。

PR-30-5011-C（NOVA）試験と同様に、ベースラインの体重が 77 kg 以上かつベースラインの血小板数が 150,000/μL 以上の被験者では、投与開始後 30 日以内に発現した有害事象、Grade 3 以上の有害事象（全体及び因果関係が否定できない）、重篤な有害事象（全体及び因果関係が否定できない事象）、並びに治験薬の減量、投与中断及び投与中止に至った有害事象の発現頻度が低かった。

ベースラインの体重が 77 kg 以上かつベースラインの血小板数が 150,000/μL 以上の被験者では、投与開始後 30 日以内に発現した Grade 3 以上の有害事象の発現頻度は、ベースラインの体重が 77 kg 未満又はベースラインの血小板数が 150,000/μL 未満の被験者と比較して低かった（それぞれ 33.3%及び 58.8%）。投与開始後 30 日以内に発現した Grade 3 以上の因果関係が否定できない有害事象の発現頻度も、ベースラインの体重が 77 kg 以上かつベースラインの血小板数が 150,000/μL 以上の被験者では、ベースラインの体重が 77 kg 未満又はベースラインの血小板数が 150,000/μL 未満の被験者と比較して低かった（それぞれ 20.4%及び 46.3%）。

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について、ベースラインの体重及び血小板数別の発現頻度を表 2.7.4.2-75 に示した。Grade 3 又は 4 の血小板減少関連事象の発現頻度は、ベースラインの体重が 77 kg 以上かつベースラインの血小板数が

150,000/μL 以上の被験者では、ベースラインの体重が 77 kg 未満又はベースラインの血小板数が 150,000/μL 未満の被験者と比較して低かった（それぞれ 13.6%及び 30.2%）。

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〕

	ベースラインの体重 77 kg 以上かつ血小板数 150,000/μL 以上の被験者 (n=147) n (%)	ベースラインの体重 77 kg 未満又はベースラインの血小板数 150,000/μL 未満の被験者 (n=311) n (%)
血小板減少症関連事象	20 (13.6)	94 (30.2)
好中球減少症関連事象	7 (4.8)	37 (11.9)
貧血関連事象	4 (2.7)	24 (7.7)

出典：Niraparib Integrated Clinical Report　Table 14.3.1.17.2
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term; SMQ: Standardized MedDRA Query.
Special Interest includes: Thrombocytopenia events, Anemia events, Neutropenia events. Thrombocytopenia events: includes PTs from Haematopoietic thrombocytopenia SMQ (Broad) Anemia events: includes PTs from Haematopoietic erythropenia SMQ (Broad) Neutropenia events: includes Selected PTs related to neutropenia in the Haematopoietic leukopenia SMQ (Broad)

（4）PR-30-5017-C（PRIMA）試験におけるベースラインの体重及びベースラインの血小板数別の有害事象の解析

前述のとおり、PR-30-5017-C（PRIMA）試験では、治験実施計画書初版では開始用量を 300 mg（固定開始用量）としていたが、治験実施計画書改訂第 2 版（20[redacted]年 11 月 16 日作成）から個別化開始用量を導入し、ベースラインの体重が 77 kg 以上かつベースラインの血小板数が 150,000/μL 以上の場合は 300 mg を開始用量として投与し、ベースラインの体重が 77 kg 未満又はベースラインの血小板数が 150,000/μL 未満の場合は 200 mg を開始用量として投与した。

本剤投与群における固定開始用量及び個別化開始用量別の有害事象の発現状況を 2.7.4.2.1.7 に記載した。貧血を除く多くの重篤な有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の発現頻度は、固定開始用量を投与された被験者と比較して個別化開始用量を投与された被験者で低かった。特に、Grade 3 以上の骨髄抑制関連事象は、固定開始用量を投与された被験者と比較して個別化開始用量を投与された被験者で低く、本剤投与群の個別化開始用量で投与された被験者における血小板減少関連事象、貧血関連事象及び好中球減少関連事象の発現頻度はそれぞれ、21.3%、22.5%及び 14.8%であった（固定開始用量ではそれぞれ 48.3%、35.6%及び 23.8%）。また、個別化開始用量の導入により、治験薬の投与中断に至った有害事象及び治験薬の減量に至った有害事象は減少した。

PR-30-5017-C（PRIMA）試験では、本剤投与群にランダム化され薬物動態及び安全性の評価項目のデータを有する 480 例のデータを用いて、本剤の曝露量と安全性との相関を検討した（2.7.2.3.4.1 (3)）。本剤の曝露量の指標には、本剤との因果関係が否定できない有害事象を発現した患者では有害事象発現までの期間、有害事象を発現しなかった患者では治療終了までの期間における血漿中未変化体の、母集団薬物動態モデルで推定された血漿中濃度－時

間曲線下面積（AUC）、最高血漿中濃度（C_{max}）及び最低血漿中濃度（C_{min}）を検討した。血小板減少、貧血、好中球減少、高血圧及び疲労について、全 Grade 又は Grade 3 以上の有害事象が生じる可能性について単変量ロジスティック回帰により検討した。

全 Grade 及び Grade 3 以上の血小板減少、貧血、好中球減少及び疲労並びに Grade 3 未満の高血圧が生じる可能性と血漿中未変化体の AUC、C_{max} 及び C_{min} との間には統計学的に有意な強い正の相関がみられ（$p \leq 0.0128$）、曝露量が増えるとともに全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象が発現する可能性が高くなることが示唆された。一方、Grade 3 以上の高血圧については、本剤の曝露量との間には弱い相関あるいは相関はみられなかった（C_{max}：$p=0.0394$、AUC 及び C_{min}：$p \geq 0.0940$）。

PR-30-5017-C（PRIMA）試験でみられた安全性の曝露-反応関係は、PR-30-5011-C（NOVA）試験及び PR-30-5020-C（QUADRA）試験でみられた関係と同様であった。PR-30-5020-C（QUADRA）試験では、全 Grade 及び Grade 3 以上の好中球減少症で統計学的な有意差は認められなかった。PR-30-5017-C（PRIMA）試験でみられた安全性の曝露-反応関係と、PR-30-5011-C（NOVA）試験及び PR-30-5020-C（QUADRA）試験でみられた結果の相違は小さく、この相違は試験の対象集団の差によるものである可能性がある。薬物動態結果の詳細は 2.7.2.3.4.1 に示した。また、安全性の評価項目における固定開始用量と個別化開始用量別の有害事象の発現頻度は 2.7.4.2.1.7 に示した。

このように、PR-30-5017-C（PRIMA）試験では、本剤の曝露の増加は血小板減少、貧血、好中球減少、高血圧及び疲労の有害事象の発現リスクの増加と相関した。ベースラインの体重が 77 kg 未満又はベースラインの血小板数が 150,000/μL 未満の被験者に開始用量 200 mg で本剤を投与した結果、有効性を減衰することなく血小板減少症などの有害事象の発現を低減した。

（5）結論

PR-30-5011-C（NOVA）試験データの追加の探索的解析の結果、ベースラインの体重が 77 kg 未満又はベースラインの血小板数が 150,000/μL 未満の被験者では、ベースラインの体重が 77 kg 以上かつベースラインの血小板数が 150,000/μL 以上の被験者と比較して、投与開始後 30 日以内に発現した Grade 3 又は 4 の血小板減少関連事象及びその他の有害事象の発現頻度が高かった。

有害事象発現時の用量別に有害事象の発現頻度を検討した結果、よくみられる Grade 3 又は 4 の有害事象の多くは 300 mg 投与で最も高い発現頻度を示し、200 mg 投与ではその発現頻度は低かった。

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%の被験者が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。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 ヵ月目までに各被験者で調整された用量に達していた。

PR-30-5020-C（QUADRA）試験では、PR-30-5011-C（NOVA）試験と同じ傾向がみられた。投与開始後 30 日以内に発現した Grade 3 又は 4 の血小板減少関連事象の発現頻度は、ベース

ラインの体重が 77 kg 未満又はベースラインの血小板数が 150,000/μL 未満の被験者で高かった〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験 30.2%、PR-30-5011（NOVA）試験 34.6%〕。

また、PR-30-5017-C（PRIMA）試験では、進行卵巣癌の被験者の多くが治療群を問わず有害事象を発現したが、個別化開始用量を導入することにより、臨床的に意味のある Grade 3 以上の骨髄抑制関連事象の発現頻度が低下した。本試験の多くの被験者がベースラインの体重が 77 kg 未満又はベースラインの血小板数が 150,000/μL 未満の基準に合致していることから、開始用量を 200 mg とすることにより本剤投与に関連する忍容性を改善すると考えられた。このことは、安全性の観点から、進行卵巣癌の維持療法における本剤の個別化開始用量を支持するものであった。

以上から、ベースラインの体重が 77 kg 未満又はベースラインの血小板数が 150,000/μL 未満の被験者では、Grade 3 又は 4 の血小板減少関連事象が発現しやすく、本剤の投与を 200 mg で開始することにより、これらの事象の発現頻度が低くなる可能性があると考えられた。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

本試験の評価資料とした臨床試験で認められた以下の有害事象の詳細を 2.7.6 補遺 1 に示した。

・海外試験で認められた本剤との因果関係ありと判断された死亡

・国内試験で認められた本剤との因果関係ありと判断された重篤な有害事象

なお、安全性解析の対象期間内に報告された全ての死亡及び重篤な有害事象の詳細については、各臨床試験の総括報告書に記載した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 PN001 試験

生化学的検査及び血液学的検査パラメータを評価し、全ての臨床検査値の異常は、有害事象として CTCAE の事象名と重症度を用いて評価することとした。

2.7.4.3.2 Niraparib-1001 試験

300 mg コホートで、CTCAE Grade がベースラインから Grade 4 に悪化した血小板数減少が 2 例に認められた。それ以外の臨床検査値に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

2.7.4.3.3 PR-30-5011-C（NOVA）試験

本剤の既知の安全性プロファイルから、本剤の投与により血小板数、ヘモグロビン濃度、好中球数、白血球数等の血液学的検査値の変化がみられることが予想されており、これらについては特に注目すべき有害事象として評価した（2.7.4.2.1.5（5）5））。その他の血液学的検査パラメータについて試験期間中のベースライン値からの臨床的に意味のある変化は認められなかった〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版　Table 14.3.5.1 及び Figure 14.3.6〕。

生化学的検査パラメータについて、試験期間中のベースラインから臨床的に意味のある変化は認められなかった〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版　Table 14.3.5.2、Figure 14.3.7 及び Figure 14.3.8〕。Hy's Law の基準（以下を全て満たす場合：AST 又は ALT

が ULN の 3 倍超、ビリルビンが ULN の 2 倍超、ALP が基準値以内又は ULN の 1.5 倍以内）に該当する検査値異常も認められなかった。

2.7.4.3.4 Niraparib-2001 試験

本試験における血液学的検査値の変化は、本剤又は他の PARP 阻害剤において既知の安全性プロファイルから予想されるものであった。血液生化学的検査所見に基づく新たな安全性シグナルは認められなかった。

2.7.4.3.5 PR-30-5020-C（QUADRA）試験

血液学的検査について、本剤の既知の安全性プロファイルから、本剤の投与により血小板数、ヘモグロビン濃度、好中球数、白血球数等の血液学的検査値の変化がみられることが予想されており、これらについては特に注目すべき有害事象として評価した（2.7.4.2.1.5（5）5））。その他の血液学的検査パラメータについて試験期間中のベースラインからの臨床的に意味のある変化は認められなかった〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.3.5.1 及び Figure 14.3.5.1〕。

生化学的検査パラメータについて、試験期間中のベースラインから臨床的に意味のある変化は認められなかった〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.3.5.2 及び Figure 14.3.5.2〕。検討したいずれのパラメータでも Grade 3 又は 4 への悪化は少なかった。Hy's Law の基準（以下を全て満たす場合：AST 又は ALT が ULN の 3 倍超、ビリルビンが ULN の 2 倍超、ALP が基準値以内又は ULN の 1.5 倍以内）に該当する検査値異常も認められなかった〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Listing 16.2.8.5〕。

全ての臨床的に意味のある臨床検査値異常は有害事象として報告された。

2.7.4.3.6 Niraparib-2002 試験

本試験における血液学的検査値の変化は、本剤又は他の PARP 阻害剤において既知の安全性プロファイルから予想されるものであった。血液生化学的検査所見に基づく新たな安全性シグナルは認められなかった。

ベースライン値から Grade 3 又は 4 に悪化した血液学的パラメータは、ヘモグロビン減少（Grade 0 から Grade 3：8 例、Grade 1 から Grade 3：3 例）、好中球数減少（Grade 0 から Grade 3：1 例、Grade 0 から Grade 4：3 例）、血小板数減少（Grade 0 から Grade 3：3 例、Grade 0 から Grade 4：3 例）、白血球数減少（Grade 0 から Grade 3：1 例、Grade 0 から Grade 4：1 例）、リンパ球数減少（Grade 0 から Grade 3：1 例）であった。

アミラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及びリン減少を除き、ベースライン値から Grade 3 又は 4 に悪化した血液生化学的パラメータはなかった（Niraparib-2002 試験総括報告書　Table 15.3.2.1.3.2）。

2.7.4.3.7 PR-30-5017-C（PRIMA）試験

血液学的検査について、本剤の既知の安全性プロファイルから、本剤の投与により血小板数、ヘモグロビン濃度、好中球数、白血球数等の血液学的検査値の変化がみられることが予想されており、これらについては特に注目すべき有害事象として評価した（2.7.4.2.1.7（5）7））。

その他の血液学的検査パラメータについて試験期間中のベースラインからの臨床的に意味のある変化は認められなかった〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.3.5.1 及び Figure 14.3.5.1〕。

生化学的検査パラメータについて、試験期間中のベースラインからの臨床的に意味のある変化は認められなかった〔PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Table 14.3.5.2 及び Figure 14.3.5.2〕。検討したいずれのパラメータでも Grade 3 又は 4 への悪化は少なかった。

AST、ALT 及びビリルビン値の増加を伴い薬物性肝障害の指標である Hy's law の基準に該当する被験者が本剤投与群で 1 例認められた。本剤投与中止後に肝機能検査値が改善したことから因果関係は否定できないものの、本被験者は肝転移を有しており、交絡因子と考えられた。

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

2.7.4.4.1 PN001 試験

2.7.4.4.1.1 バイタルサイン

投与後に発現した血圧の状況は、CTCAE の血圧の重症度を用いて評価し、有害事象として要約した。高血圧は 11.5%（12 例）の被験者でみられ、そのうち 4 例で治験薬との因果関係が否定されなかった（PN001 試験　総括報告書　Table 19 及び Table 20）。

2.7.4.4.1.2 心電図

全被験者で心電図を測定した。QT 延長は 11.5%（12 例）の被験者でみられ、そのうち 8 例で治験薬との因果関係が否定されなかった（PN001 試験　総括報告書　Table 19 及び Table 20）。2 例が QT 延長により試験を中止した（PN001 試験　総括報告書　Table 22）。

2.7.4.4.2 Niraparib-1001 試験

2.7.4.4.2.1 バイタルサイン

バイタルサインに臨床的に意味のある変化は認められなかった。

2.7.4.4.2.2 心電図

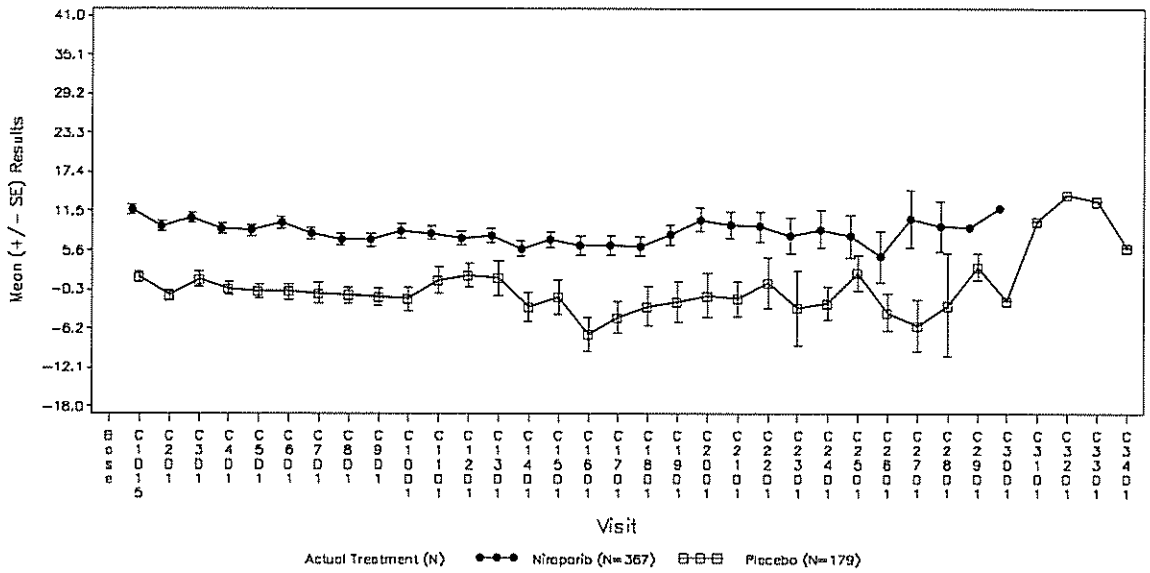
心電図に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

2.7.4.4.3 PR-30-5011-C（NOVA）試験

2.7.4.4.3.1 バイタルサイン

血圧に関する詳細な議論は 2.7.4.2.1.3（5）6）に示した。

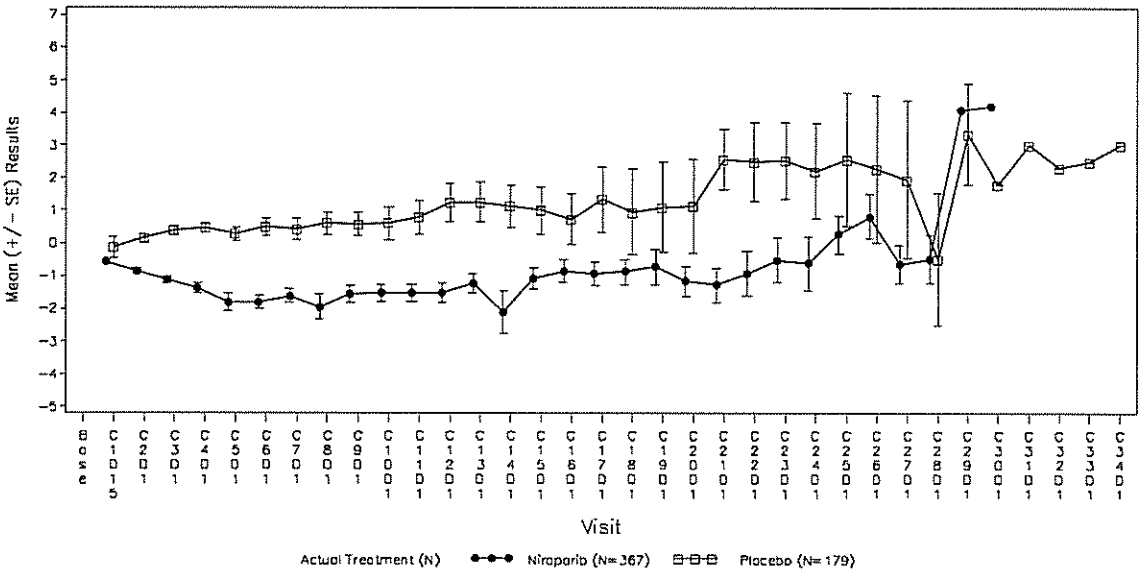
試験期間中の全ての測定時において、心拍数の平均は、本剤投与群ではプラセボ投与群と比較しベースラインから増加していた（図 2.7.4.4-1）。ベースラインからの最大増加の平均は、本剤投与群 24.1 拍/分、プラセボ投与群 15.8 拍/分であったが、投与終了時のベースラインからの平均変化量は 8.2 拍/分及び 3.0 拍/分であり改善していた〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版　Table 14.3.5.10〕。



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）　Figure 14.3.9
C: cycle; D: day; SE: standard error.
The data are displayed biweekly for Cycle 1 and then every cycle (every 4 weeks) thereafter.

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〕

本剤投与群では、プラセボ投与群と比較して平均体重の減少がみられた（図 2.7.4.4-2）。ベースラインからの最大減少の平均は本剤投与群及びプラセボ投与群でそれぞれ-4.5 kg 及び-2.7 kg であったが、投与終了時のベースラインからの平均変化量はそれぞれ-2.2 kg 及び 0.5 kg であり改善していた〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版　Table 14.3.5.10〕。



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）　Figure 14.3.9
C: cycle; D: day; SE: standard error.
The data are displayed biweekly for Cycle 1 and then every cycle (every 4 weeks) thereafter.

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〕

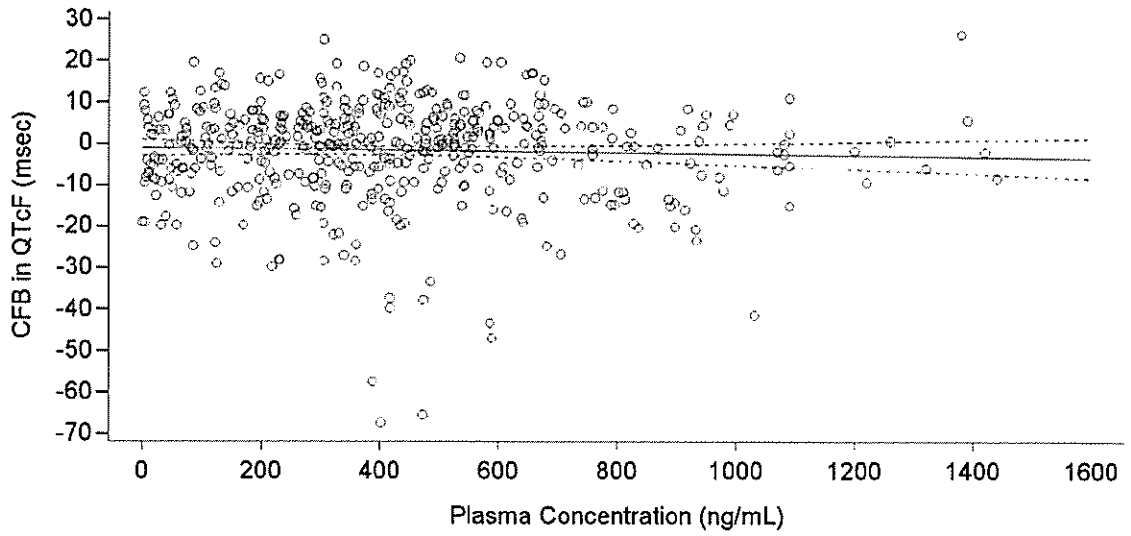
本剤投与群とプラセボ投与群の間で、投与期間中の体温変化に臨床的に意味のある変化は認められなかった〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版　Table 14.3.5.10 及び Figure 14.3.9〕。

2.7.4.4.3.2 心電図

（1）中央判定された心電図データの解析

PR-30-5011-C（NOVA）試験のサブスタディとして、中央判定された心電図データを評価した。この解析には、PR-30-5011-C（NOVA）試験、PR-30-5011-C2（NOVA 試験の食事の影響サブスタディ）試験及び PR-30-5011-C1（NOVA 試験の QTc サブスタディ）試験に登録された被験者計 58 例で検討した。

これらの被験者は、niraparib 濃度測定のための採血と同時に集中的な心電図モニタリングを実施した。中央判定された心電図データの解析結果は、PR-30-5011-C1 試験の cardiac safety expert report に示した。Niraparib 血漿中濃度と QTcF のベースライン値からの変化の関係を、線形混合効果モデルを用いて解析した（図 2.7.4.4-3）。平均 QTcF 又は時間ごとのベースライン値からの変化量の平均値（ΔQTcF）に、曝露量に関連する有意な（positive）傾向はみられなかった。さらに、ΔQTcF と niraparib 血漿中濃度の間に統計学的に有意な関係は見られなかった（傾きの点推定値：0.0049、95% CI：[-0.0020, 0.0117]）。その他の心電図パラメータにおける臨床的に意味のある変化や本剤の投与に付随する心電図の異常所見もみられなかった。



出典：PR-30-5011-C1（NOVA 試験の QTc サブスタディ）試験　CS 報告書（カットオフ日：2016 年 5 月 30 日）　Figure 12.3.5.3
QTc: QT interval corrected for heart rate; QTcF: Fridericia's corrected QT interval.

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〕

PR-30-5011-C（NOVA）試験及び 2 つのサブスタディに含まれる被験者において、時間を一致させた（time-matched）心電図及び曝露データの結果に、代表値及び濃度－QTc モデルの結果を含めて、臨床的に意味のある QTcF や規制上懸念される QTcF パターンは認められ

なかった（cardiac safety expert report）。また、他に測定されたQT以外の心電図パラメータもQTc検討結果と整合していた。

(2) PR-30-5011-C（NOVA）試験における心電図結果の検討

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、ベースラインのQTcF値は、本剤投与群411.74 mesc、プラセボ投与群414.09 msecであった。最大増加の平均値は、2群間で同様であった（本剤投与群20.07 msec、プラセボ投与群21.03 msec）〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版　Table 14.3.5.11〕。投与終了時、QTcFのベースラインからの変化量の平均値は本剤投与群2.04 msec、プラセボ投与群-2.38 msecであった。

QTcFの閾値を上回る最大変化及びベースラインからの最大変化のカテゴリー解析の結果を表2.7.4.4-1に示した。投与後のQTcFが450 msecを超えた被験者の割合は、本剤投与群（11.4%）とプラセボ投与群（16.2%）で同様であった。また、ベースラインからの変化が30 msecを超えた被験者及び60 msecを超えた被験者の割合も同様であった。

本剤投与群の5例でQTcFが500 msecを上回った〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版　Listing 16.2.9.3〕。そのうち1例では、有害事象としてQTc延長が報告された。これらの被験者でQTc延長に伴う浮動性めまいなどの臨床的な心関連事象は報告されなかった。

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〕

Parameter Category of Change	Niraparib (N=367) n (%)	Placebo (N=179) n (%)
Maximum Postbaseline QTcF Interval		
>450 ms	42 (11.4)	29 (16.2)
>480 ms	7 (1.9)	1 (0.6)
>500 ms	5 (1.4)	0
Change from Baseline to Maximum Postbaseline QTcF Interval		
>30 ms	50 (13.6)	22 (12.3)
>60 ms	10 (2.7)	5 (2.8)

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 14.3.5.12
QTcF: Fridericia's corrected QT interval.

治験責任医師による心電図の総合的判断は、概ね「正常」又は「異常であるが臨床的意義に乏しい」であった〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版　Listing 16.2.9.4〕。

PR-30-5011-C（NOVA）試験では、QT延長の有害事象は5例に報告され、4例は本剤投与群（1.1%）、1例はプラセボ投与群（<1%）であった。このうち4例で発現した事象はGrade 1又は2であり、残りの本剤投与群の1例でサイクル2の1日目にGrade 3のQTc延長が報告された〔PR-30-5011-C試験　総括報告書初版　Table 14.3.1.8及びListing 16.2.7.1〕。この被験者は、PDにより中止するまで16ヵ月以上、本剤の用量を減量して試験を継続した〔PR-30-5011-C（NOVA）試験　総括報告書初版　Listing 16.2.1.1〕。

2.7.4.4.4 Niraparib-2001 試験

2.7.4.4.4.1 バイタルサイン

データカットオフ日時点で、バイタルサイン所見に基づく新たな安全性シグナルは認められなかった。

2.7.4.4.5 PR-30-5020-C（QUADRA）試験

2.7.4.4.5.1 バイタルサイン

PR-30-5011-C（NOVA）試験では、本剤投与後に心拍数の増加の傾向がみられたことから、PR-30-5020-C（QUADRA）試験でも心拍数の解析を行った。

心拍数の平均値は、ベースライン時では 83.2 拍/分、サイクル 1 の 15 日目では 93.6 拍/分であり、経時的に増加したが、その後はサイクル 24 まで相対的に高めで安定していた〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.3.5.10 及び Figure 14.3.5.10〕。この結果は、臨床的に意味がない変動と考えられ、安全性シグナルはみられなかった。

体重の平均値は経時的に減少した。この体重減少は、化学療法歴が 3 又は 4 ラインの集団では、5 ライン以上の集団と比較して明瞭ではなかった〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Figure 14.3.5.10〕。化学療法歴が 5 ライン以上の集団では、体重の平均値のベースラインからの最大変化量は、サイクル 14 の-6～-7 kg であった。

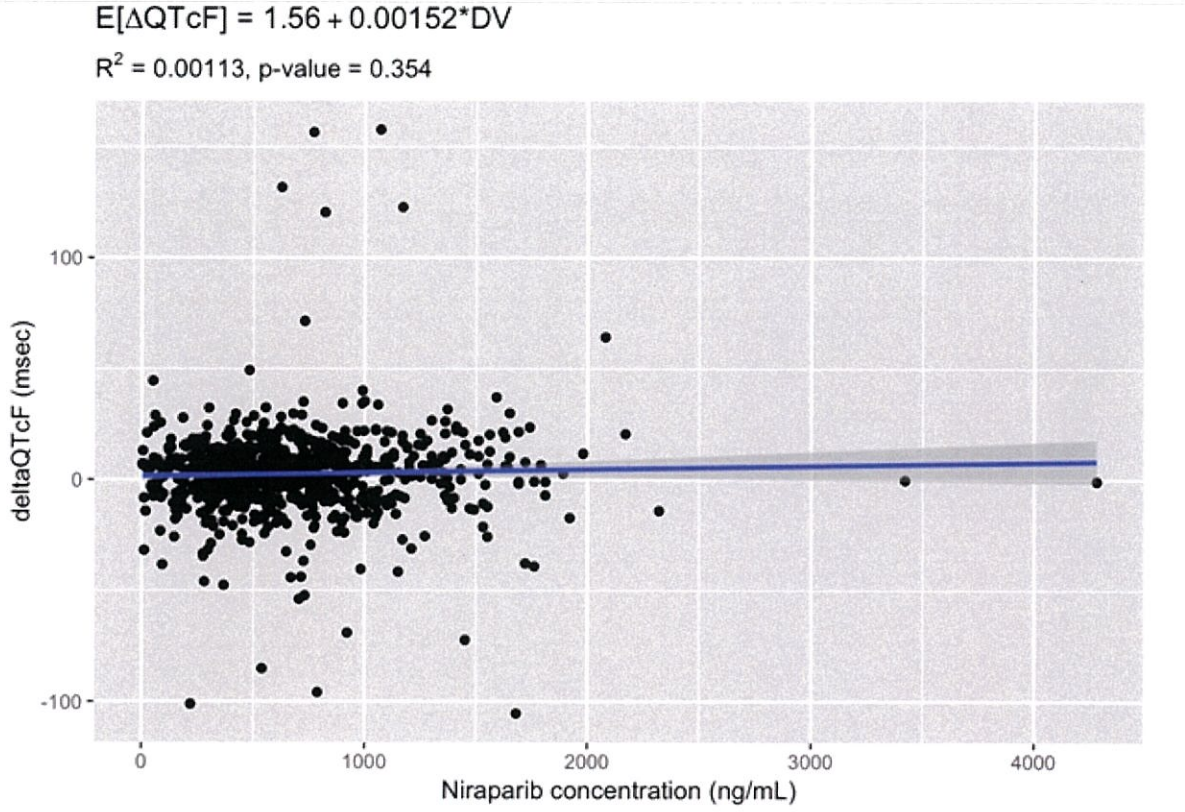
体温は、治療期間中を通じて臨床的に意味のある変化は認められなかった〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.3.5.10 及び Figure 14.3.5.10〕。

2.7.4.4.5.2 心電図

（1）PR-30-5020-C（QUADRA）試験 QTc サブスタディ

PR-30-5020-C（QUADRA）試験 QTc サブスタディには 14 例が登録された。これらの被験者には本剤の血漿中濃度を測定するための採血とともに集中的な心電図モニタリングを行った。14 例中 13 例が 3 又は 4 ラインの化学療法歴があり、残りの 1 例は 2 ラインの化学療法歴があった。年齢の平均値は 64.7 歳であった。

収集した QTcF データをもとに、濃度と QTc の解析を実施した。登録された 14 例中 12 例のデータを用いて、niraparib 血漿中濃度とサイクル 1 の 1 日目の QTcF のベースライン値からの変化の関係を、線形混合効果モデルを用いて解析した（図 2.7.4.4-4）。集中的モニタリングの間の QTcF のベースラインからの変化の平均値は、いずれの測定時点でも 5 msec 以内であった。さらに、本サブスタディの集団における niraparib 血漿中濃度と QTcF のベースライン値からの変化量の相関は、全集団と同様に有意ではなかった（$p>0.05$）。したがって、niraparib 血漿中濃度と QTcF のベースラインからの変化量の間に、統計学的に有意な関係はみられなかった。



出典：PR-30-5020-C（QUADRA）試験 QTc サブスタディ　報告書　Figure 7-5
QTc: QT interval corrected for heart rate; QTcF: Fridericia's corrected QT interval.

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〕

（2）PR-30-5020-C（QUADRA）試験における心電図データの検討

本試験全体では、ベースラインの QTcF 値の平均値は 418.06 msec（範囲：284.0～511.9 msec）であった。最大増加の平均値は 17.73 msec であった。治療終了時のベースラインからの変化の平均値は 1.45 msec であった。

QTcF の閾値を上回る最大変化及びベースラインからの最大変化のカテゴリー解析の結果を表 2.7.4.4-2 に示した。

本剤投与後、9 例で QTcF が 480 msec 超であり、2 例で 500 msec 超であった。

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〕

Parameter Category of Change	Safety Population (N=463) n (%)
Maximum Postbaseline QTcF Interval	
>450 ms	79 (17.1)
>480 ms	9 (1.9)
>500 ms	2 (0.4)
Change from Baseline to Maximum Postbaseline QTcF Interval	
>30 ms	46 (9.9)
>60 ms	8 (1.7)

出典：PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書　Table 14.3.5.14

QTcF: Fridericia's corrected QT interval.

2.7.4.4.6 Niraparib-2002 試験

2.7.4.4.6.1 バイタルサイン

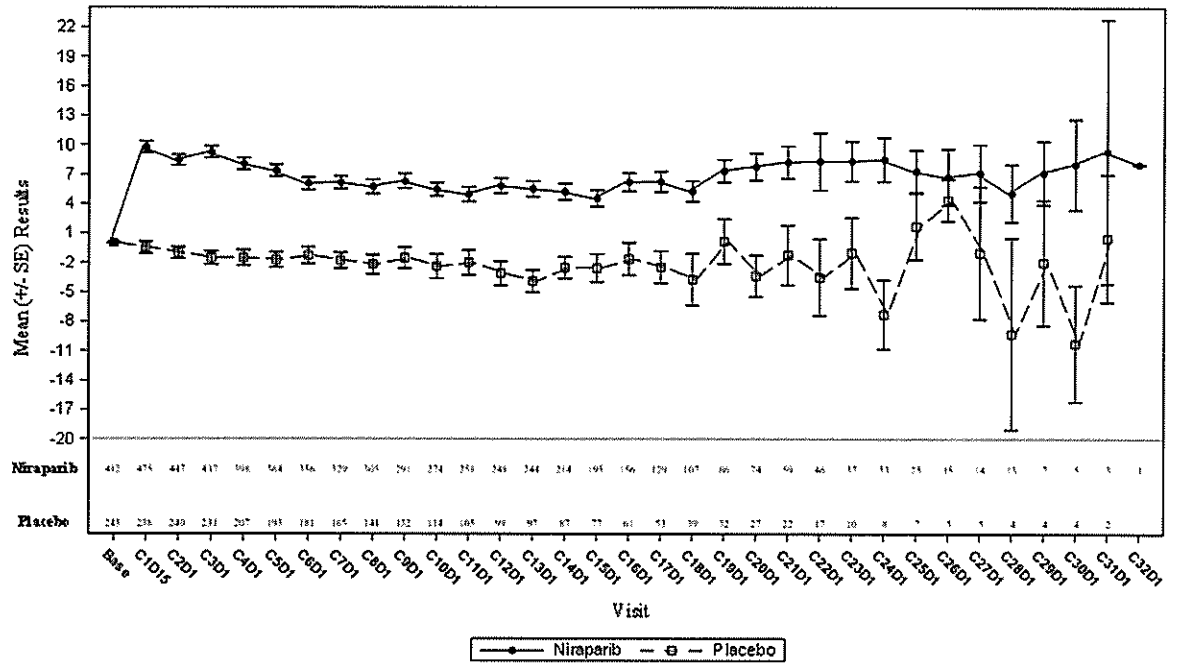
データカットオフ日時点で、バイタルサイン所見に基づく新たな安全性シグナルは認められなかった。

2.7.4.4.7 PR-30-5017-C（PRIMA）試験

2.7.4.4.7.1 バイタルサイン

血圧に関する詳細な議論は 2.7.4.2.1.7（5）5）に示した。

心拍数のベースラインからの変化量の平均値は、プラセボ投与群と比較して本剤投与群で大きく、心拍数は治験薬投与開始から 15 日間に大きく変化した（図 2.7.4.4-5）。



出典：PR-30-5017-C（PRIMA）試験　総括報告書　Figure 14.3.5.10
C: cycle; D: day; SE: standard error.
The data are displayed biweekly for Cycle 1 and then every cycle (every 4 weeks) thereafter.

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〕

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

被験者数の少ない PN001 試験、Niraparib-1001 試験、Niraparib-2001 試験及び Niraparib-2002 試験では、特別な患者集団に関する検討を実施していない。

2.7.4.5.1.1 PR-30-5011-C（NOVA）試験

PR-30-5011-C（NOVA）試験では、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）を含む一部の安全性解析で年齢、人種、原発巣、骨髄抑制の既往歴及び体重別の発現頻度を検討した。

有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の投与中断又は減量に至った有害事象において、一部の集団を除いて部分集団別の発現頻度に臨床的に意味のある差はみられなかった。被験者数が限られているため、いくつかの部分集団間の比較には限界があった。

骨髄抑制関連事象の部分集団別の発現頻度を検討した（2.7.4.2.1.3（5）3））。汎血球減少関連事象は全体の発現頻度が低かったため、部分集団解析の結果は臨床的な意義を示さなかった。

2.7.4.5.1.2 PR-30-5020-C（QUADRA）試験

PR-30-5020-C（QUADRA）試験では、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）を含む一部の安全

性解析で年齢、原発巣及び直近のプラチナ製剤を含む化学療法に対する感受性別の発現頻度を検討した。PR-30-5020-C（QUADRA）試験に登録された被験者のうち白人以外の被験者の割合は5%未満であったため、人種別の部分集団解析は行わなかった。

有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、特に注目すべき有害事象（全事象及びGrade 3以上の事象）において、部分集団別の発現頻度に臨床的に意味のある差はみられなかった（2.7.4.2.1.5（5）5））。被験者数が限られているため、いくつかの部分集団間の比較には限界があった。また、汎血球減少関連事象は全体の発現頻度が低かったため、部分集団解析の結果は臨床的な意味を示さなかった。

2.7.4.5.2 外因性要因

2.7.4.5.2.1 PR-30-5011-C（NOVA）試験

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）を含む一部の安全性解析でプラチナ製剤を含む化学療法の前治療数及び最後から2番目のプラチナ製剤を含む化学療法の期間別の発現頻度を検討した。汎血球減少関連事象は全体の発現頻度が低かったため、部分集団解析の結果は臨床的な意味を示さなかった。

2.7.4.5.2.2 PR-30-5020-C（QUADRA）試験

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）を含む一部の安全性解析でPARP阻害剤の治療歴別の発現頻度を検討した〔PR-30-5020-C（QUADRA）試験　総括報告書初版　Table 14.3.1.16E〕。汎血球減少関連事象は全体の発現頻度が低かったため、部分集団解析の結果は臨床的な意味を示さなかった。

有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、特に注目すべき有害事象（全事象及びGrade 3以上の事象）において、PARP阻害剤の治療歴別の発現頻度に臨床的に意味のある差はみられなかった。しかし、PARP阻害剤の治療歴を有する被験者が治療歴のない被験者と比べて相対的に少なかったため、部分集団間の比較には限界があった。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

薬物相互作用に関する詳細は2.7.2.2.1及び2.7.2.3.2.6に示した。

2.7.4.5.3.1 他剤が本剤に及ぼす影響

本剤はin vivoでカルボキシエステラーゼ及びウリジン二リン酸（UDP）－グルクロン酸転移酵素（UGT）の基質である。本剤のin vivoでの酸化的代謝はごくわずかである。チトクローム P450（CYP）を阻害又は誘導することが知られている薬剤と併用投与する際、本剤の用量調整は不要である。

本剤はP-糖蛋白質（P-gp）及びbreast cancer resistance protein（BCRP）の基質である。また、本剤はbile salt export pump（BSEP）の基質ではない。主要な一次代謝物M1はP-gp、BCRP及びBSEPの基質ではない。P-gp、BCRP又はBSEP排泄トランスポーターの阻害薬であることが知られている薬剤と併用投与する際、本剤の用量調整は不要である。

本剤及びM1はorganic anion transporting polypeptide（OATP）1B1、OATP1B3及びorganic cation transporter（OCT）1の基質ではない。OATP1B1、OATP1B3又はOCT1肝取込みトランスポーターの阻害薬であることが知られている薬剤と併用投与する際、本剤の用量調整は不要である。

本剤及びM1はOAT1、OAT3及びOCT2の基質ではない。OAT1、OAT3又はOCT2腎取込みトランスポーターの阻害薬であることが知られている薬剤と併用投与する際、本剤の用量調整は不要である。

薬物相互作用のリスクが低いため、特定の薬物相互作用の検討は行っていない。

2.7.4.5.3.2 本剤が他剤に及ぼす影響

本剤及びその主要な一次代謝物M1は、薬物代謝酵素（CYP）、すなわち、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4の阻害薬ではない。

本剤及びM1はCYP3A4の誘導薬ではない。本剤はin vitroでCYP1A2の弱い誘導作用を示す。しかし、CYP3A4又はCYP1A2の阻害により臨床的に意味のある薬物相互作用が生じる可能性は極めて低い。M1はCYP1A2の誘導薬ではない。

本剤はP-gp及びBSEPの阻害薬ではない。本剤はin vitroでBCRPの弱い阻害作用を示す。BCRPの阻害により臨床的に意味のある薬物相互作用が生じる可能性は低い。M1はP-gp、BCRP及びBSEPの阻害薬ではないと考えられる。

本剤及びM1はOATP1B1、OATP1B3及びOCT1の阻害薬ではない。

本剤及びM1はOAT1、OAT3及びOCT2の阻害薬ではない。

薬物相互作用のリスクが低いため、特別な薬物相互作用の検討は行っていない。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

本剤の臨床試験では妊娠の報告はなかった。

女性患者は本剤の投与中は避妊すること、投与開始時に妊娠していないことを確認することとした。妊娠可能な全ての女性被験者は本剤投与前に妊娠検査を実施し、本剤の投与期間中及び最終投与後180日間は効果的な避妊を行わなければならなかった。

妊婦に対する本剤の投与に関するデータは得られていない。動物を用いた非臨床生殖発生毒性試験は実施していない。ただし、本剤の作用機序に基づくと、妊婦に本剤を投与した場合、胚や胎児に対する有害作用（胚死亡及び催奇形性など）を及ぼす可能性がある。

妊娠中及び妊娠している可能性のある女性には、本剤を投与しないことが望ましい。

授乳婦に対する本剤の使用経験はなく、本剤又はその代謝物がヒトの母乳中に移行するかどうかは不明であるが、本剤投与中は授乳しないことが望ましい。

2.7.4.5.5 過量投与

これまでに5例で過量投与が報告された。その内訳は、PR-30-5011-C（NOVA）試験で2例、PR-30-5011-C1（NOVA試験のQTcサブスタディ）試験、PN001試験及びPR-30-5020-C（QUADRA）試験で1例ずつであった。過量投与に関連する有害事象は報告されなかった。

PR-30-5011-C（NOVA）試験では、本剤投与群の2例（1%未満）に単発の過量投与（MedDRAPTの過量投与及び偶発的過量投与と定義）が認められた。このうち1例は不注意により2カプ

セル（いずれも 100 mg）多く服用し、もう 1 例は不注意により 3 カプセル（いずれも 100 mg）多く服用した。いずれの症例も過量投与による続発症は認められなかった。

PN001 試験では、1 例に偶発的過量投与が報告された。本剤 300 mg 投与のところ誤って 600 mg を服用した。特に処置は行わずに同日回復し、本剤 300 mg 投与を再開した。過量投与に伴う有害事象は報告されなかった。

PR-30-5011-C1（NOVA 試験の QTc サブスタディ）試験では、1 例に過量投与が報告された。本剤 200 mg 投与のところ誤って 400 mg を服用した。同日中に回復した。事象は非重篤であり、治験薬との因果関係は否定された。過量投与に伴う有害事象は報告されなかったが、Grade 3 の貧血が約 2 週間後に発現した。

PR-30-5020（QUADRA）試験では、1 例に過量投与が報告された。本剤 300 mg 投与のところ誤って 600 mg を服用した。被験者は重篤な過量投与として 1 日入院した。当該事象により治験薬の投与は中断された。無症状であり、治験薬との因果関係は否定された。過量投与に伴う有害事象は報告されなかった。

本剤の過量投与が生じた場合の特定の治療法はなく、過量投与の症状は確立されていない。過量投与が生じた場合、医師は一般的な支持療法を行い、対症的に治療する必要がある。

2.7.4.5.6 薬物乱用

本剤の乱用の可能性は知られていない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

本剤の薬理学的作用からは、本剤の投与中止に伴う離脱症状や反跳現象の発現は予想されない。また、投与中止に伴う悪影響の臨床的根拠はない。

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

本剤の投与期間中に無力症、疲労、浮動性めまい及び不眠症が報告されている。これらの症状を発現した患者が自動車運転及び機械運操作を行うときは注意する必要がある。

2.7.4.6 市販後データ

最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告（データカットオフ日：2019 年 9 月 26 日）において、本剤は米国、欧州経済領域に含まれる全ての国及びその他 7 ヵ国で製造販売承認を取得しており、製造販売後に本剤が投与された患者数は累計で約 3,158 人年である。収集された情報を評価した結果、本剤の良好なベネフィット・リスクバランスに変更はないと結論づけられた（5.3.6-1　PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT）。

2.7.4.7 参考文献

[1] Morton LM, Dores GM, Schonfeld SJ, et al. Association of Chemotherapy for Solid Tumors With Development of Therapy-Related Myelodysplastic Syndrome or Acute Myeloid Leukemia in the Modern Era. JAMA Oncol. 2018.

2.7.4.8 付録

該当せず。

目次

2.7.5 参考文献 2
2.7.5.1 「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献 2
2.7.5.2 「2.7.2 臨床薬理試験」で使用した参考文献 2
2.7.5.3 「2.7.3 臨床的有効性（卵巣癌維持療法）」で使用した参考文献 2
2.7.5.4 「2.7.3 臨床的有効性（進行又は再発卵巣癌）」で使用した参考文献 2
2.7.5.5 「2.7.4 臨床的安全性」で使用した参考文献 2

2.7.5 参考文献

2.7.5.1 「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献

2.7.1.4 参考文献に記載

2.7.5.2 「2.7.2 臨床薬理試験」で使用した参考文献

2.7.2.5 参考文献に記載

2.7.5.3 「2.7.3 臨床的有効性（卵巣癌維持療法）」で使用した参考文献

2.7.3.6 参考文献に記載

2.7.5.4 「2.7.3 臨床的有効性（進行又は再発卵巣癌）」で使用した参考文献

2.7.3.6 参考文献に記載

2.7.5.5 「2.7.4 臨床的安全性」で使用した参考文献

2.7.4.7 参考文献に記載