目次

略号一覧表 2
2.7.6 個々の試験のまとめ 5
2.7.6.1 PR-30-5015-C（ADME）試験 2.7.6.1-1
2.7.6.2 PR-30-5011-C2（FE substudy）試験 2.7.6.2-1
2.7.6.3 PR-30-5011-C1（QTc study）試験 2.7.6.3-1
2.7.6.4 PR-30-5011-C（NOVA）試験 2.7.6.4-1
2.7.6.5 PN001 試験 2.7.6.5-1
2.7.6.6 Niraparib-1001 試験 2.7.6.6-1
2.7.6.7 Niraparib-2001 試験 2.7.6.7-1
2.7.6.8 PN008 試験 2.7.6.8-1
2.7.6.9 PN011 試験 2.7.6.9-1
2.7.6.10 PN014 試験 2.7.6.10-1
2.7.6.11 PR-30-5020-C（QUADRA）試験 2.7.6.11-1
2.7.6.12 Niraparib-2002 試験 2.7.6.12-1
2.7.6.13 PR-30-5017-C（PRIMA）試験 2.7.6.13-1
補遺 1. 死亡／重篤な有害事象の詳細 ..... 2.7.6 補遺 1-1
補遺 2. 死亡／重篤な有害事象の一覧 ..... 2.7.6 補遺 2-1

略号一覧表

略号	英語表記	日本語表記
ADP	adenosine diphosphate	アデノシン二リン酸
AESI	adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホススファターゼ
AME	absorption, metabolism, and excretion	吸収、代謝及び排泄
AML	acute myeloid leukemia	急性骨髄性白血病
APaT	all patients as treated	－
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical	－
ATM	ataxia telangiectasia mutated	毛細血管拡張運動失調症変異
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-t}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time t	0～t 時間の血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}/AUC_{0-inf}$	area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity	0～無限時間の血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-last}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable concentration	0～最終定量可能時点の血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{24}	area under the plasmaconcentration-time curve from time 0 to 24 hour	0～24 時間の血漿中濃度－時間曲線下面積
BICR	Blinded independent central review	盲検下独立中央判定
β-hCG	beta human chorionic gonadotropin	ヒト絨毛性ゴナドトロピンβ
BED	biologically effective dose	生物学的有効用量
BMI	body mass index	－
BRCA	breast cancer (gene)	－
CA-125	cancer antigen-125	腫瘍抗原-125
CBC	complete blood count	全血球算定
CFI	chemotherapy-free interval	－
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	apparent oral clearance	見かけの経口クリアランス
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
C_{max}	maximum observed concentration	最高血漿中濃度
CR	complete response	完全奏効
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
DCR	disease control rate	病勢コントロール率
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DOR	duration of response	奏効期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	－
EORTC-QLQ	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire	－
EQ-5D-5L	European Quality of Life Scale, 5-Dimensions	－
ER	estrogen receptor	エストロゲン受容体
EU	European Union	欧州連合
FAS	full analysis set	－
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics	国際産科婦人科連合
FOSI	Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian Symptom Index	－
g*BRCA*	germline breast cancer gene	生殖細胞系列 *BRCA*

略号	英語表記	日本語表記
GCIG	Gynecologic Cancer Intergroup	－
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GBM	glioblastoma multiforme	膠芽腫
HBcAb	hepatitis B core antibody	B 型肝炎コア抗体
HBsAb	hepatitis B surface antibody	B 型肝炎表面抗体
HBsAg	hepatitis B surface antigen	B 型肝炎ウイルス表面抗原
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HCVAb	hepatitis C virus antibody	C 型肝炎ウイルス抗体
HER2	human epidermal growth factor receptor 2	－
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HR	hazard ratio	ハザード比
HRD	homologous recombination deficiency/deficient	相同組換え修復欠損
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IDMC	Independent Data Monitoring Committee	独立データモニタリング委員会
IDS	Interval debulking surgery	－
IRC	independent review committee	独立評価委員会
IIOM	Investigator's Imaging Operations Manual	治験責任医師向け画像診断運用マニュアル
ITT	intent-to-treat	－
IUD	intrauterine device	子宮内避妊器具
IV	intravenous(ly)	静脈注射の
LH-RH	luteinizing hormone-releasing hormone	黄体形成ホルモン放出ホルモン
MDS	myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群
mBED	minimum biologically effective dose	生物学的最小有効用量
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NACT	neoadjuvant chemotherapy	ネオアジュバント化学療法
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NE	not estimated	－
ORR	overall response rate	全奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PARP	poly (adenosine diphosphate [ADP]-ribose) polymerase	ポリ（アデノシン二リン酸[ADP]-リボース）ポリメラーゼ
PAVA	Pooled Adjacent Violators Algorithm	－
PBMC	peripheral blood mononuclear cells	末梢血単核細胞
PD	progressive disease (disease progression)	（疾患の）進行
PDF	Portable Document Format	－
PDS	Primary debulking surgery	－
PEG	polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PLD	pegylated liposomal doxorubicin	ドキソルビシン塩酸塩 PEG 化リポソーム製剤
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PRO	patient-reported outcome	患者報告アウトカム
PSA	prostate-specific antigen	－
PT	preferred term	基本語
PTEN	phosphatase and tensin homolog	－
PTT	partial thromboplastin time	部分トロンボプラスチン時間
QD	once daily	1 日 1 回
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数で補正した QT 間隔

略号	英語表記	日本語表記
QTcF	Fridericia's corrected QT interval	Fridericia 法による補正 QT 間隔
RANO	Response Assessment in Neuro-Oncology	－
R_{AUC24}	Accumulation ratio for AUC_{24}	－
R_{Cmax}	Accumulation ratio for C_{max}	－
RE	response-evaluable	－
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定基準
RP2D	recommended phase 2 dose	第 2 相推奨用量
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SAP	statistical. analysis plan	統計解析計画書
s*BRCA*	somatic breast cancer gene	体細胞系 *BRCA*
SD	stable disease	安定
StD	standard deviation	標準偏差
SDF	survival distribution function	生存分布関数
SMQ	Standardized MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life	消失半減期
t*BRCA*	tumor breast cancer gene	腫瘍 *BRCA*
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与後に発現した有害事象
TFST	Time to first subsequent treatment	－
T_{max}	time of first occurrence of C_{max}	最高血漿中濃度到達時間
TMZ	temozolomide	テモゾロミド
T-PLL	T-cell prolymphocytic leukemia	T 細胞性前リンパ球性白血病
TSST	Time to second subsequent treatment	－
ULN	upper limit of normal	基準値上限
VAS	visual analog scale	－
WHO	World Health Organization	世界保健機関

2.7.6 個々の試験のまとめ

項番号	試験番号 相 国内／海外 評価／参考	対象 試験デザイン	主目的	用法・用量	登録被験者数	実施状況	添付資料番号
2.7.6.1	PR-30-5015-C 第 1 相 海外 参考	18 歳以上の男女 転移性又は局所進行固形がん 2 パートの非盲検試験+パート 1 又は 2 終了後の継続投与試験	バイオアベイラビリティ	パート 1： Niraparib 300 mg PO 及び [^{14}C]-niraparib 100 µg IV パート 2： [^{14}C]-niraparib 300 mg PO 継続投与： niraparib 300 mg PO	パート 1： 6 例 パート 2： 6 例	実施中	5.3.1.1-1
2.7.6.2	PR-30-5011-C2 （NOVA 試験の食事の影響サブスタディ） 第 3 相 海外 参考	18 歳以上の女性 卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌（プラチナ感受性は問わない） 非盲検試験	高脂肪食が Niraparib 単回投与の薬物動態に及ぼす影響	Niraparib 300 mg PO 単回 継続投与：Niraparib 300 mg PO QD	17 例	完了	5.3.3.4-1
2.7.6.3	PR-30-5011-C1 （NOVA 試験の QTc サブスタディ） 第 3 相 海外 参考	18 歳以上の女性 卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌（プラチナ感受性は問わない） 非盲検試験	補正 QT 間隔、抗腫瘍効果、DNA 修復不全に関連するバイオマーカーの探索	Niraparib 300 mg PO QD	26 例	実施中	5.3.4.2-1
2.7.6.4	PR-30-5011-C（NOVA） 第 3 相 海外 評価	18 歳以上の女性 プラチナ製剤を含む化学療法歴が 2 レジメン以上あるプラチナ感受性の卵巣癌 二重盲検、無作為化（2：1）、プラセボ対照試験	有効性（無増悪生存期間）	Niraparib 300 mg 又は プラセボ PO QD	553 例	実施中	5.3.5 卵巣癌維持療法 5.3.5.1-1
2.7.6.5	PN001 第 1 相 海外 評価	18 歳以上の男女 進行固形がん 非盲検、非無作為化、反復投与用量漸増試験	安全性、忍容性、薬物動態、薬力学的作用及び RP2D	Niraparib 30～400 mg PO QD	104 例	完了	5.3.5 卵巣癌維持療法 5.3.5.2-1

項番号	試験番号 相 国内／海外 評価／参考	対象 試験デザイン	主目的	用法・用量	登録被験者数	実施状況	添付資料番号
2.7.6.6	Niraparib-1001 第 1 相 国内 評価	20 歳以上の日本人の男女 標準治療が無効又は標準治療がない局所進行性及び／又は転移性固形がん患者 非盲検、非無作為化、用量漸増試験	安全性及び忍容性	Niraparib 200 又は 300 mg PO QD	9 例	実施中	5.3.5 卵巣癌維持療法 5.3.5.2-2
2.7.6.7	Niraparib-2001 第 2 相 国内 評価	20 歳以上の日本人女性 プラチナ製剤を含む化学療法歴で CR 又は PR が得られたプラチナ製剤感受性の再発性上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌 非盲検、単群試験	安全性（治験薬投与開始後 30 日以内に発現する Grade 3 又は 4 の血小板減少症の例数及び割合）	Niraparib 300 mg PO QD	19 例	実施中	5.3.5 卵巣癌維持療法 5.3.5.2-3
2.7.6.8	PN008 第 1b 相 海外 参考	18 歳以上の男女 進行性固形がん 非盲検、反復投与	安全性、忍容性、DLT、MTD 及び RP2D	Niraparib 40、60、80 又は 110 mg、PO、QD 各サイクルの 4 日間投与（3 日目に投与されるカルボプラチンの 2 日前から開始）	12 例	中止	5.3.5 卵巣癌維持療法 5.3.5.4-1
2.7.6.9	PN011 第 1b 相 海外 参考	18 歳以上の男女 パート A：進行性固形がん パート B：プラチナ製剤抵抗性高悪性度漿液性卵巣癌 非盲検、反復投与	パート A：安全性及び忍容性 パート B：抗腫瘍活性	Niraparib 30 又は 40 mg、PO、QD、各 28 日サイクルの 1～16 日目に投与 ドキソルビシン塩酸塩 PEG 化リポソーム製剤 40 mg/m^2、IV、各 28 日サイクルの 3 日目に投与	6 例	中止	5.3.5 卵巣癌維持療法 5.3.5.4-2
2.7.6.10	PN014 第 1 相 海外 参考	18 歳以上の男女 標準治療が無効、標準治療を受けたにもかかわらず進行、又は標準治療がない進行性固形がん 非盲検、反復投与	DLT 及び MTD	Niraparib 30、40 又は 70 mg、PO、QD、各 28 日サイクルの 1～8 日目に投与 テモゾロミド 150 mg/m^2、PO、各 28 日サイクルの 4～8 日目に投与	19 例	中止	5.3.5 卵巣癌維持療法 5.3.5.4-3

6

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

7

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

8

2.7.6.1 海外第 1 相試験（PR-30-5015-C 試験）

：添付資料番号 5.3.1.1-1（参考）

治験の表題

Absorption, Metabolism, Excretion, and the Determination of Absolute Bioavailability of Niraparib in Subjects with Cancer

実施医療機関

1 施設（オランダ）

試験期間

パート 1：2015 年 1 月 29 日～2015 年 7 月 1 日

パート 2：2015 年 6 月 4 日～2015 年 12 月 21 日

継続投与試験：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～2017 年 9 月 15 日（総括報告書補遺のデータカットオフ日）

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。

試験の種類

第 1 相

2.7.6.1.1 試験方法

2.7.6.1.1.1 試験の目的

[主目的]

がん患者を対象にニラパリブトシル酸塩水和物（MK-4827。以下、本剤）100 μg（[^{14}C]-niraparib を約 1 μCi 含む）を静脈内投与したときの、本剤の絶対的バイオアベイラビリティを測定する。

[副目的]

- がん患者を対象に本剤 300 mg（[^{14}C]-niraparib を約 100 μCi 含む）を単回経口投与したときの[^{14}C]-niraparib の吸収、代謝及び排泄の特性を明らかにする。
- がん患者を対象に本剤の安全性及び忍容性を評価する。

2.7.6.1.1.2 試験デザイン

PR-30-5015-C 試験は、1 施設において医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP）に従い、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

治験薬の投与前 3 週間以内にスクリーニング検査のための来院を実施した。治験薬の投与前 72 時間以内に臨床検査値の評価を行った。空腹時投与期間中、被験者は治験薬の投与前日に実施医療機関に入院するか、又は同施設に報告のため来院するかのいずれかを選択可能とした。投与前日に入院しなかった被験者は、投与当日（1 日目）の投与 2 時間以上前に実施

医療機関に来院した。治験薬投与日の前夜より 10 時間以上絶食後、投与当日（1 日目）に被験者に本剤（有効活性成分の表示なし）300 mg（100 mg カプセル×3）を単回経口投与した。経口投与 2 時間後に、約 1 μCi の放射能を含有する本剤 100 μg を 15 分間静脈内投与した。治験薬投与後 2 時間は絶食とし、その後、軽食を提供した。治験薬投与時は担当医が付き添い、投与後 5 時間は実施医療機関に滞在した。1 日目から 4 日目の朝までは全被験者を実施医療機関に拘束せずに適切な医学的管理下に置き、入院拘束期間中は安全性の評価及び薬物動態評価用の血液検体採取を行い、激しい運動は許可しなかった。被験者は安全性の評価及び薬物動態評価用の血液検体採取のため、5、7、9、11、13、15 及び 22 日目に来院した。試験期間中に投与中止となった被験者を補充するために登録期間の延長を可能とした。

パート 2：経口投与による吸収、代謝及び排泄（AME）の評価

治験薬の投与前 3 週間以内にスクリーニング検査のための来院を実施した。治験薬の投与前 72 時間以内に臨床検査値の評価を行った。空腹時投与期間中、被験者は治験薬の投与前夜に実施医療機関に入院するか、又は同施設に報告のため来院するかのいずれかを選択可能とした。投与前日に入院しなかった被験者は、投与当日（1 日目）の投与 2 時間以上前に実施医療期間に来院した。治験薬投与日の前夜より 10 時間以上絶食後、投与当日（1 日目）に被験者に約 100 μCi の放射能を含有する本剤 300 mg〔100 mg カプセル×3、有効活性成分（33.3 μCi の放射能×3）の表示あり〕を単回経口投与した。治験薬投与後 4 時間は絶食とし、その後、軽食を提供した。治験薬投与時は担当医が付き添い、投与後 5 時間は実施医療機関に滞在した。1 日目から 10 日目の朝までは被験者を実施医療機関に拘束せずに適切な医学的管理下に置き、入院拘束期間中は安全性の評価を行い、薬物動態評価用及び代謝プロファイル評価用の血液検体、並びに尿検体及び糞検体を採取し、激しい運動は許可しなかった。被験者は安全性の評価と、薬物動態評価用及び代謝プロファイル評価用の血液検体採取のため、11、15 及び 22 日目に来院した。本試験のパート 2 への参加は、放射性同位体の回収量に基づき、22 日目まで延長可能とした。試験期間中に投与中止となった被験者を補充するために登録期間の延長を可能とした。

継続投与試験：長期経口投与の安全性及び忍容性の評価

本試験のパート 1 又はパート 2 の終了日と同日の選択基準の再検討及びスクリーニング検査終了後に、継続投与試験に参加可能とした。パート 1 又はパート 2 の期間中に被験者が薬物動態評価不能となった場合は、当該被験者が全ての選択／除外基準を満たしている限り、パート 1 又はパート 2 の 22 日目まで試験を継続しない場合でも、継続投与試験に参加したものとみなした。臨床検査値が選択基準の規定範囲から外れた場合は、治験依頼者又は治験責任医師の判断により減量を検討し、被験者は本試験への参加を継続できるものとした。継続投与試験のためのスクリーニング来院は、パート 1 又はパート 2 の終了後 7 日以内に実施した。パート 1 又はパート 2 の終了時に実施する評価が、スクリーニング前 7 日以内に終了した場合は、スクリーニング時に再度評価を実施しなかった（継続投与試験の初回投与前 72 時間以内に実施される全血球算定及び凝固検査／血液生化学検査は除く）。サイクル 1 の 1 日目の来院は、スクリーニング時の来院及びパート 1 又はパート 2 の終了時来院と同日でも可能とした。サイクル 1 の 1 日目の来院時には、被験者に本剤 300 mg（100 mg カプセル×3、有効活性成分の表示なし）を 1 日 1 回投与し、安全性の評価を行った。継続投与試験では空腹時投与は必要としなかった。被験者は安全性評価のため、サイクル 1 の 8、15 及び 22 日目

に来院した。また、28 日（±3 日）を 1 サイクルとする各投与サイクルの 1 日目に、治験薬の投与、安全性の評価及び Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status の評価を受けるために来院した。治験薬の投与が中止されるまで、約 4 週間ごとに来院した。忍容不能と考えられる毒性（Grade を問わない）が認められた場合は、いつでも投与中断及び／又は減量できることとした。投与中断又は減量が、試験の評価時期及び完了に影響を及ぼすことはなかった。被験者は中止基準のいずれか 1 つを満たすまで、継続投与試験への参加を継続した。投与終了時に、安全性の評価及び ECOG performance status の評価を実施した。投与終了時に新たなカプセルの調剤は行わなかった。

2.7.6.1.1.3 対象及び組入れ基準

［選択基準］

(1) 同意文書の内容を理解したうえで、治療に関連した手順を実施する前に、自由意思で書面による同意を示すことができる患者
(2) 同意取得時に 18 歳以上の男女
(3) 組織学的又は細胞学的に転移を有する又は局所進行性固形がんと確定診断され、標準治療が奏効しなかった又は標準治療を受けたにもかかわらず進行が確認された、若しくは標準治療を拒否した（又は標準治療がない）、かつポリ（アデノシン二リン酸[ADP]-リボース）ポリメラーゼ（PARP）阻害剤を用いた治療により効果が得られる可能性のある患者。診断は、前治療で実施されたコンピュータ断層撮影法（CT）によって確定されていなければならない。
(4) 適切な臓器が保たれており、臨床検査値が以下の基準に合致する患者：
    a. 好中球絶対数：1,500/μL 以上
    b. 血小板数：150,000/μL 以上
    c. ヘモグロビン：9 g/dL 以上（5.6 mM）
    d. 血清クレアチニン値：基準値上限（ULN）の 1.5 倍以下、又は Cockcroft-Gault 推算式によるクレアチニンクリアランスが 60 mL/min 以上
    e. 総ビリルビン：ULN の 1.5 倍以下、又は直接ビリルビンが ULN の 1 倍未満
    f. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）：ULN の 2.5 倍以下、肝転移を有する場合は ULN の 5 倍以下
(5) ECOG performance status が 2 以下の患者
(6) 妊娠可能な場合、治験薬初回投与前 72 時間以内の血清妊娠検査でヒト絨毛性ゴナドトロピン（β-hCG）が陰性の女性患者
(7) 試験期間中に適切な避妊法を講じることができる妊娠可能な女性患者及びパートナーの男性患者
(8) 薬剤の経口投与が可能な患者
(9) スクリーニング時及び投与終了時に細胞遺伝学的解析のため、血液検体採取に同意する患者

［除外基準］

（1）治験薬投与開始前 1 週間以内に、骨髄の 20%を超える範囲に緩和的放射線療法を受けた患者

（2）以前の化学療法から Grade 3 以上の毒性が持続している患者

（3）以前の化学療法から 4 週間を超えて持続する Grade 3 以上の血液毒性又は疲労が認められた患者

（4）症候性でコントロール不良の脳転移又は軟膜髄膜転移を有する患者。コントロール良好と判断されるためには、登録の 1 ヵ月以上前に中枢神経病変に対し放射線治療や外科治療が実施されていなければならない。中枢神経病変に関連した新規又は進行性の臨床徴候がなく、ステロイドは一定の用量・用法で投与されているか、全く投与されていない状態であること。ベースライン時に脳転移がないことを確定する画像診断は要しない。脊髄圧迫病変を有する患者は、当該病変に対する確実な治療を受け、かつ 28 日間にわたり臨床的な安定を示唆する根拠がある場合に、登録可能とする。

（5）本剤の成分に対して過敏症である患者

（6）初回投与開始前 3 週間以内に大手術を施行した患者、又は大手術のあらゆる影響から回復していない患者

（7）コントロール不良の重篤な疾患、非悪性全身性疾患、又はコントロール不良の活動性感染症により、医学的リスクが高いと考えられる患者。例として以下が含まれるが、これらに限定されない：コントロール不良の心室性不整脈、最近（初回投与前 90 日以内）発現した心筋梗塞、コントロール不良の大発作てんかん性疾患、不安定脊髄圧迫病変、上大静脈症候群、同意書への署名の妨げとなる何らかの精神障害

（8）治験薬投与開始前 4 週間以内に血小板輸血を受けた患者

（9）治験結果に影響を及ぼす、若しくは全治験期間にわたる患者の治験参加の妨げとなる、又は患者の治験参加が最善の利益とならない、何らかの疾患、治療又は臨床検査値異常を有する患者

（10）骨髄異形成症候群（MDS）の既往、又は MDS／急性骨髄性白血病（AML）の現病歴を有する患者

（11）妊娠中若しくは授乳中の女性、又は予定される治験期間内に妊娠を予定している女性

（12）免疫抑制状態にある患者

（13）B 型肝炎ウイルス（HBV）、C 型肝炎ウイルス（HCV）又はヒト免疫不全ウイルス（HIV）の感染が既知若しくは疑われる患者

（14）クリーニング時に補正 QT 間隔（QTcF）が 470 msec を超える患者

2.7.6.1.1.4 被験者数

計画被験者数：12 例

登録被験者数：12 例（パート 1 及びパート 2 は各 6 例。12 例中 11 例が継続投与試験に登録された。）

2.7.6.1.1.5 投与方法、投与量及び投与期間

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）の 1 日 1 回経口投与

投与期間は、以下のとおりとした。

パート 1：単回経口投与及び投与 2 時間後に 15 分間の静脈内投与

パート 2：単回経口投与

継続投与試験：治験薬の投与が中止されるまで 1 日 1 回投与

継続投与試験では、病勢の進行（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 回継続投与した。有害事象による投与の遅延がなかった場合は、以下の基準のうちの 1 つが該当するまで投与を継続した。

- 有害事象の発現
- 許容不能な毒性の発現
- 重大な治験実施計画書の不遵守があると治験責任医師及び／又は治験依頼者が判断した場合
- 被験者が妊娠した場合
- それが被験者の最善の利益であると治験責任医師及び／又は治験依頼者が判断した場合
- 被験者による同意撤回
- 治験依頼者が試験中止を決定した場合
- 継続投与試験についてのみ、PD が確認された及び／又は標準治療に基づく臨床基準である場合

2.7.6.1.1.6 評価項目及びその評価基準

［薬物動態］

パート 1

本剤の血漿中濃度データから、以下の薬物動態パラメータを測定した：最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）、0～最終定量可能時点の血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-last}}$）及びデータが許容される場合、0～無限時間の血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-inf}}$）、分布容積、見かけの分布容積（Vd/F）、クリアランス（CL）、見かけの経口クリアランス（CL/F）及び消失半減期（$t_{1/2}$）。

本剤の絶対的バイオアベイラビリティを、用量で正規化した本剤の経口投与量と静脈内曝露量の比率として算出した。

パート 2

全血中及び血漿中の総放射能量、並びに本剤の濃度－時間データから、以下の薬物動態パラメータを測定した：C_{max}、T_{max}、及び $AUC_{0\text{-last}}$。また、本剤の血漿中濃度データから、以下の薬物動態パラメータを測定した：C_{max}、T_{max} 及び $AUC_{0\text{-last}}$、並びにデータが許容される場合：$AUC_{0\text{-inf}}$、Vd/F、CL/F 及び $t_{1/2}$。さらに、以下の薬物動態パラメータを算出した：24 時間までの尿中薬物排泄量、尿中及び糞中薬物総排泄量、全回収時間中の尿中及び糞中薬物総排

泄量。尿中及び糞中への放射能排泄量を測定し、回収時間全体の放射能総回収量を算出した。データ内挿により推定回収量を算出し、適切な場合は吸収量（F）等の他の薬物動態パラメータも推定した。選択した血漿検体、尿検体及び糞検体を代謝プロファイル検索に供した。

［安全性］（パート1、パート2及び継続投与試験）

有害事象、身体所見、バイタルサイン、心電図及び臨床検査値に基づき安全性の評価を行った。

2.7.6.1.1.7 統計手法

12例の被験者数（パート1及びパート2で各6名）は、統計学的根拠に基づいて算出したものではない。

全ての人口統計学的データ、薬物動態データ及び安全性データを必要に応じて記述統計量によって要約表を作成した。さらに、薬物動態データを必要に応じてグラフ化した。

［薬物動態］

パート1

放射能量及び質量分析によるイオン強度に基づき血漿中濃度を測定し、それを基に薬物動態パラメータを記述統計量及びグラフを用いて要約表を作成した。本剤の絶対的バイオアベイラビリティを、用量で正規化した本剤の経口投与量と静脈内曝露量の比率として算出した。

パート2

放射能量及び質量分析によるイオン強度に基づき全血中濃度及び血漿中濃度を測定し、それを基に薬物動態パラメータを記述統計量及びグラフを用いて要約表を作成した。さらに、代謝プロファイルを記述的に要約し、適切な場合には代謝物を量的に測定し、要約した。

［安全性］

全ての有害事象の要約表を作成した。さらに、記述統計量を用いて身体所見、バイタルサイン、心電図パラメータ及び臨床検査値の要約表を作成した。なお、治験責任医師による治験薬と有害事象の因果関係は、related、likely related、unlikely to be related、unrelatedの4段階で行い、このうちrelated、likely relatedに分類された有害事象を治験薬と因果関係が否定できないとした。

2.7.6.1.2 試験成績

（1）人口統計学的特性

本試験では計13例の被験者をスクリーニングした。うち12例を登録し、治験薬を投与した。被験者は全て白人女性で、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、卵管癌及び大腸癌が各1例であった（PR-30-5015-C試験　総括報告書　Table 18）。

（2）曝露

全12例がパート1又はパート2を終了した。

（3）薬物動態の評価

パート 1

本剤は経口投与後に速やかに吸収され、緩やかな消失を示した。T_{max} の中央値は 4.01 時間、$t_{1/2}$ の平均値は約 95.6 時間であった（PR-30-5015-C 試験　総括報告書　Table 21）。用量で正規化した本剤の経口投与後及び静脈内投与後の曝露量を、分散分析によって比較したところ、本剤の絶対的バイオアベイラビリティは約 72.7%と算出された（PR-30-5015-C 試験　総括報告書　Table 22）。

パート 2

本剤 300 mg（約 100 μCi の[^{14}C]-niraparib を含有）単回経口投与後の平均最高血漿中濃度のピーク値は 540 ng/mL で、投与 2.49 時間後（T_{max}）に観察された。本剤は二相性の消失を示し、$t_{1/2}$ の平均値は 87.4 時間であった。見かけのクリアランスは約 17.2 L/hr であった。本剤の見かけの分布容積は 2,170 L で、分布容積が大きく、組織内に広範に分布することが示された。

C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の平均血漿中未変化体濃度と血漿中放射能濃度の比率は、それぞれ 17%及び 3%であった。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の主要代謝物の平均血漿中濃度／血漿中放射能濃度の比率は、それぞれ 15%及び 7%であった。これらの比率は、本剤の代謝の程度が大きいことを示していた（PR-30-5015-C 試験　総括報告書　Table 24）。

AME 試験において放射性同位体で標識した物質をほぼ完全に回収することは極めて重要である。放射性同位体[^{14}C]-niraparib の単回経口投与後 504 時間までの尿中回収率＋糞中回収率の平均値は、投与量の 86.2%（範囲：71.1%～91.0%）であった（PR-30-5015-C 試験　総括報告書　Table 27）。放射性同位体の尿中総回収率は投与量の 47.5%（範囲：33.4%～60.2%）、糞中総回収率は投与量の 38.8%（範囲：28.3%～47.0%）であった（PR-30-5015-C 試験　総括報告書　Table 25 及び Table 26）。これらのデータは、肝／胆汁クリアランス及び腎クリアランスの両方が薬物関連物質の主な排泄経路であることを示している。

（4）安全性の評価

パート 1 及びパート 2

総括報告書補遺のデータカットオフ時点（2017 年 9 月 15 日）で、12 例中 11 例に治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）が認められ、計 37 件の TEAE が報告された。うち 5 例はパート 1、6 例はパート 2 で報告された。重篤な TEAE 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。治験薬の投与中止又は死亡に至った TEAE は認められなかった。Grade 3 の TEAE は 6 例に認められ、Grade 4 及び Grade 5 の TEAE 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 TEAE は、4 例に計 5 件認められた（PR-30-5015-C 試験　総括報告書　Table 28、Table 29、Table 30、Table 31 及び Table 32）。

継続投与パート

総括報告書補遺のデータカットオフ時点（2017 年 9 月 15 日）で、試験期間中に 1 例で死亡が報告された。当該被験者（パート 1）は、PD のため投与中止となり、死亡に至った（PR-30-5015-C 試験　総括報告書　14.3.3）。

2.7.6.1.3 結論

・本剤の絶対的バイオアベイラビリティは 72.7%であった。
・腎クリアランスと肝／胆汁クリアランスの両方が本剤及びその代謝物の主な排泄経路であった。投与後 504 時間までの尿糞中回収率の平均値は、投与量の 86.2%（尿中：47.5%、糞中：38.8%）であり、体内への蓄積は低いことが示唆された。

2.7.6.2 海外第 3 相試験（PR-30-5011-C2 試験：NOVA 試験の食事の影響サブスタディ）：添付資料番号 5.3.3.4-1（参考）

治験の表題

A Phase 3, Randomized, Double-Blind Trial of Maintenance with Niraparib Versus Placebo in Patients with Platinum-sensitive Ovarian Cancer

実施医療機関

6 施設（米国）

試験期間

2013 年 8 月 5 日～2015 年 10 月 20 日

試験の種類

第 3 相

2.7.6.2.1 試験方法

2.7.6.2.1.1 試験の目的

［主目的］

卵巣癌患者を対象として高脂肪食がニラパリブトシル酸塩水和物（MK-4827。以下、本剤）300 mg 単回投与の薬物動態に及ぼす影響を評価する。さらに、本患者集団における本剤の安全性及び忍容性を評価する。

2.7.6.2.1.2 試験デザイン

PR-30-5011-C2 試験（NOVA 試験の食事の影響サブスタディ：以下、本サブスタディ）は、本剤単回投与に及ぼす高脂肪食の影響を評価するため、米国 6 施設において 14 日間の非盲検、2 群 2 期、クロスオーバーサブスタディに被験者を登録した。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、NOVA 主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。

バイオアベイラビリティ試験（食事の影響）及び生物学的同等性試験は、高脂肪食（総カロリー量の約 50%）及び高カロリー食（約 800～1,000 カロリー）が推奨される。実施医療機関で本剤投与後、被験者がカプセルを嚥下したかどうかを確認するため、口腔内を調べた。投与後 4 時間以内に嘔吐が認められた場合、当該被験者は薬物動態評価不能とみなし、新たな被験者を補充することとした。

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NOVA主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。

また、独立データモニタリング委員会（IDMC）を設置し、被験者のベネフィット及び安全を確保するために、独立したレビュー及び安全性データの評価を体系的に実施した。本サブスタディに参加する被験者をNOVA主試験の登録被験者として同一施設で登録したため、IDMCは本サブスタディを含むNOVA試験に関連する全データのレビューを可能とした。

2.7.6.2.1.3 対象及び組入れ基準

［選択基準］

1）18歳以上の女性患者
2）標準治療がない又は標準治療を拒否した、組織学的に卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌と診断された患者で、プラチナ製剤感受性及び疾患の程度は問わない
3）Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance statusが0～2の患者
4）高脂肪食の摂取及び12時間の絶食が可能な患者
5）臓器機能が正常で、臨床検査値が以下の基準に合致する患者
   a. 好中球絶対数：1,500/μL以上
   b. 血小板数：100,000/μL以上
   c. ヘモグロビン値：9 g/dL以上
   d. 血清クレアチニン：基準値上限（ULN）の1.5倍以下、又はCockcroft-Gault推算式によるクレアチニンクリアランスが60 mL/min以上
   e. 総ビリルビン：ULNの1.5倍以下、又は直接ビリルビンがULNの1倍以下
   f. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）：ULNの2.5倍以下、肝転移を有する場合はULNの5倍以下
6）薬剤の経口投与が可能な患者
7）妊娠可能な女性は、試験期間中に適切な避妊法を用いなければならない。避妊に関するガイドラインは以下のように定義されている。
   妊娠可能な女性及びそのパートナーは、治験期間中から治験薬最終投与90日後まで2つの非常に効果的な避妊法を用いることに同意しなければならない。
   a. コンドーム、殺精子剤及び以下の避妊法の1つを併用する：
      - 経口避妊薬又はホルモン避妊法（例：皮下埋め込み型の避妊用インプラント）
      - 子宮内避妊器具（IUD）の装着

許容可能なホルモン避妊法以外の避妊法には以下が含まれる。

a. 同意書署名時から休薬期間終了時までの全試験期間を通した禁欲法。本剤の休薬期間は 90 日以上とする。
b. 男性パートナーは精管切除術を受けており、男性用コンドームと殺精子剤を併用している。治験参加者は、男性パートナーが精管切除術を受け、無精子症であると医学的に証明すること。
c. 女性の卵管結紮、男性用コンドームと殺精子剤の併用
d. IUD、男性用コンドームと殺精子剤の併用

許容可能なホルモン避妊法には以下が含まれる。

a. Etonogestrel 等の埋め込み型避妊薬（Implanon、Norplan 等）、男性用コンドームと殺精子剤の併用
b. 通常の低用量経口避妊薬、男性用コンドームと殺精子剤の併用
c. Norelgestromin／エチニルエストラジオール避妊パッチ、男性用コンドームと殺精子剤の併用
d. 膣リング、男性用コンドームと殺精子剤（エチニルエストラジオール、Etonogestrel 等）の併用
e. Cerazette（デソゲストレル）、男性用コンドームと殺精子剤の併用。Cerazette は現在、プロゲステロンをベースとした唯一の非常に効果的な経口避妊薬である。

[除外基準]

1）初回投与前 3 週間以内に化学療法を受けた患者
2）登録前 1 週間以内に、骨髄の 20%を超える範囲に緩和的放射線療法を受けた患者
3）以前の化学療法により Grade 3 以上の毒性が持続している患者
4）症候性でコントロール不良の脳転移又は軟膜髄膜転移を有する患者。コントロール良好と判断されるためには、登録の 1 ヵ月以上前に中枢神経病変に対し放射線治療又は化学療法が実施されていなければならない。中枢神経病変に関連した新規又は進行性の臨床徴候がなく、ステロイドを一定の用法・用量にて投与されている、又は全く投与されていない状態であること。ベースライン時に脳転移がないことを確定する画像診断は必須としない。脊髄圧迫病変を有する患者は、当該病変に対する確実な治療を受け、かつ 28 日間にわたり臨床的に安定していることを示唆する根拠がある場合に、登録可能とする。
5）本剤の成分に対して過敏症である患者
6）初回投与前 3 週間以内に大手術を受けた患者、又は大手術のあらゆる影響から回復していない患者
7）ランダム化前 2 年以内に、卵巣癌以外の浸潤癌の診断、検出又は治療を受けた患者（確実に治療された皮膚の基底細胞癌又は扁平上皮癌を除く）
8）コントロール不良の重篤な疾患、非悪性全身性疾患、又はコントロール不良の活動性感染症により、医学的リスクが高いと考えられる患者。例として以下が含まれるが、これらに限定されない：コントロール不良の心室性不整脈、最近（初回投与前 90 日以内に）発現した心筋梗塞、コントロール不良の大発作てんかん性疾患、不安定脊髄圧迫病変、上大静脈症候群、同意書署名の妨げとなる何らかの精神障害

9）治験結果に影響を及ぼす、若しくは全治験期間にわたる患者の治験参加の妨げとなる、又は患者の治験参加が最善の利益とはならない、何らかの疾患、治療又は臨床検査値異常を有する患者
10）妊娠中若しくは授乳中の女性、又は予定される治験期間内に妊娠を予定している女性
11）免疫抑制状態にある患者（注：脾臓摘出術を受けた患者は許容される）
12）ベースラインの QT 延長が 470 msec を超える患者
13）初回投与前 48 時間以内にプロトンポンプ阻害剤、制酸剤又は H_2 遮断薬を服用した患者

2.7.6.2.1.4 被験者数

計画被験者数：約 12 例
登録被験者数：17 例

2.7.6.2.1.5 投与方法、投与量及び投与期間

Niraparib
300 mg（3×100 mg カプセル）を 1 日目及び 8 日目に 1 日 1 回経口投与する。

試験期間は 14 日であり、サイクル 1 の 1 日目（本サブスタディ開始から約 2 週間後）に NOVA 主試験の評価を実施する（28 日間を 1 サイクルとして、本剤 300 mg を非盲検下で 1 日 1 回投与）。
被験者への投与は、治験責任医師判定による病勢の進行（PD）、又はその他の中止基準にの該当するまで NOVA 主試験の中で継続する。

2.7.6.2.1.6 評価項目及びその評価基準

[有効性]
統計解析計画書に定めたとおり、有効性は評価基準としなかった。本被験者集団において、食事が本剤の薬物動態に及ぼす影響とともに、本剤の安全性及び忍容性を評価するため、本サブスタディを実施した。

[安全性]
安全性は、治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査）、バイタルサイン、心電図、身体所見及び併用薬に基づいて評価した。

[薬物動態]
本サブスタディで規定した各時期に、以下の薬物動態パラメータを評価した：C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$

2.7.6.2.1.7 統計手法

統計解析結果は全て、日米欧州連合（EU）医薬品規制調和国際会議（ICH）の推奨事項に従って分類し、ラベル表示した。評価日を含む全てのデータ一覧表には、治験薬投与前及び

投与期間中の評価日に、治験薬の初回投与日（1日目）からの経過日数（Rel Day）を併記した。

適切な人口統計学、ベースライン及び安全性の各パラメータについて、それぞれ要約した。人口統計学、ベースライン及び被験者の内訳の各データを、AB群、BA群及び全体として示した。本サブスタディのクロスオーバー期間中に報告された有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図の各データを含む安全性データを投与条件（空腹時／食後）、及び全体的に要約した。また、1日1回投与期間中の安全性データを全体的に要約した。なお、治験責任医師による治験薬と有害事象の因果関係は、related、likely related、unlikely to be related、unrelatedの4段階で行い、このうちrelated、likely relatedに分類された有害事象を治験薬と因果関係が否定できないとした。

カテゴリー変数については、パラメータの各カテゴリー内に分類される被験者の例数及び割合を要約表にして示した。欠測値のない被験者の割合を、小数第1位で示し、ゼロの場合は記載しなかった。

連続変数については、被験者数、平均値、標準偏差（StD）、中央値、第一四分位数、第三四分位数、最小値及び最大値を示した。平均値、中央値、第一四分位数及び第三四分位数は、生データよりも1桁多い小数第1位で示し、StDは生データよりも2桁多い小数第2位で示した。

全施設のデータを併合した。

本サブスタディの結果は、試験の性質上記述的に示し、正式な統計学的仮説検定は実施しなかった。

2.7.6.2.2 試験成績

2.7.6.2.2.1 薬物動態の評価

食後又は空腹時の条件下で治験薬投与後の本剤の薬物動態プロファイルは、これまでに報告された本剤の薬物動態の結果と同様であった。本剤の薬物動態パラメータ（C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$及び$AUC_{0\text{-}\infty}$）の被験者内変動は中程度から高度であり、食後投与群及び空腹時投与群で同程度であった（変動係数：39.3%～63.4%）。T_{max}の中央値は、空腹時投与群で3.1時間、食後投与群で6.1時間であり、高脂肪食を摂取後に本剤を投与した場合に、吸収の遅延が認められた。平均終末相半減期は、空腹時投与群で50.5時間、食後投与群で47.9時間であった。C_{max}の比の推定値は、生物学的同等性の基準の許容域外であった（食後及び空腹時のC_{max}の比：78.5%、90%信頼区間：69.5%～88.6%）。また、食後又は空腹時の条件下で$AUC_{0\text{-}last}$及び$AUC_{0\text{-}\infty}$に対する90%信頼区間は、生物学的同等性の判定基準の範囲内であった。

本剤は食後に投与しても本剤の薬物動態に影響はなく、食事の摂取に関係なく投与できることが示唆された。

2.7.6.2.2.2 安全性の評価

計17例を本サブスタディに登録した。治験薬の投与中止に至った主な理由は、PD（7例、41.2%）であった。被験者の年齢の範囲は47歳から69歳以下であった。被験者全体の年齢の中央値は64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、その他が太平洋諸島の住民であった。スクリーニング時の ECOG performance status は全て 0（70.6%）又は 1（29.4%）であった。これは、スクリーニング時に全被験者が制限なく行動でき、歩行可能で、身の回りのことは全てできていたことを示している。

サブスタディ期間中、治験薬との因果関係が否定できない TEAE が 17 例中 5 例（29.4%）に認められた。

全体では、治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現率は、空腹時投与群（12.5%）で食後投与群（18.8%）と比べて低かった。Grade 3 又は 4 の TEAE は、空腹時投与群で 12.5%に認められ、食後投与群では認められなかった。TEAE による治験薬の投与中止は、食後投与群で 6.3%に認められ、空腹時投与群では認められなかった。

サブスタディ期間中の死亡は認められなかった。追跡調査期間中に食後投与群の 1 例が PD により死亡したが、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された。

クロスオーバー期間中、全体で 10%以上に認められた TEAE は低カリウム血症のみであった。各群で 1 例（6.3%）、全体で 2 例（11.3%）に低カリウム血症が認められた。

1 日 1 回投与期間中に認められた主な TEAE（25%以上）は、貧血（8 例、53.3%）、食欲減退（7 例、46.7%）、悪心（5 例、33.3%）、便秘（4 例、26.7%）、呼吸困難（4 例、26.7%）、疲労（4 例、26.7%）、血小板減少症（4 例、26.7%）及び嘔吐（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 TEAE（胃腸障害及び骨髄抑制関連事象を含む）は、本剤及びその他のポリ（アデノシン二リン酸[ADP]-リボース）ポリメラーゼ（PARP）阻害剤で認められた安全性プロファイルと一致していた。

クロスオーバー期間中、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 TEAE は、空腹時投与群で 3 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 4 例〔便秘、味覚異常、疲労及び低カリウム血症（各 1 件、6.3%）〕と、食後投与群の方がやや多かった。

1 日 1 回投与期間中に認められた、治験薬との因果関係が否定できない主な TEAE（25%以上）は、食欲減退（6 例、40%）、貧血（4 例、26.7%）及び血小板減少症（4 例、26.7%）であった。

クロスオーバー期間中に認められた Grade 3 以上の TEAE 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。

1 日 1 回投与期間中に認められた主な Grade 3 以上の TEAE（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。

クロスオーバー期間中に認められた重篤な TEAE 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。

1 日 1 回投与期間中に認められた重篤な TEAE 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 件、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。

クロスオーバー期間中に、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重篤な TEAE は認められなかった。

1 日 1 回投与期間中に認められた試験中止に至った TEAE は、腹痛、癌疼痛、敗血症及び小腸閉塞（各 1 例、6.7%）であった。

血液関連有害事象（血小板減少症、貧血）及び疲労を含め、特に注目すべき有害事象のモニタリングに注意を払った。クロスオーバー期間中に認められ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%）であった。1 日 1 回投与期間中に認められた特に注目すべき有害事象は、Grade 3 以上の貧血（6 例、40%）、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。

心拍数で補正した QT（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、アルカリホスファターゼ（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。

2.7.6.2.3 結論

- 本剤との因果関係が否定できない Grade 3 以上の主な TEAE は、血小板減少症 4 例（26.7%）、貧血 3 例（20.0%）及び好中球減少症 3 例（20.0%）であり、これらの事象は本剤の他試験及び他の PARP 阻害剤において報告されている安全性プロファイルと一致していた。
- 主な TEAE（全 Grade）は、食欲減退 6 例（40%）、貧血 4 例（26.7%）、好中球減少症 3 例（20.0%）、悪心 3 例（20.0%）、嘔吐 3 例（20.0%）、便秘 2 例（13.3%）及び疲労 2 例（13.3%）であった。
- 本剤の平均血漿中濃度－時間プロファイルは、空腹時投与群と食後投与群の血漿中濃度が概ね同様であった。
- 本サブスタディにおいて新たな安全性の問題は特定されなかった。

2.7.6.3 海外第 3 相試験（PR-30-5011-C1 試験：NOVA 試験の QTc サブスタディ）
：添付資料番号 5.3.4.2-1（参考）

治験の表題

A Phase 3, Randomized, Double-Blind Trial of Maintenance with Niraparib Versus Placebo in Patients with Platinum-sensitive Ovarian Cancer

実施医療機関

4 施設（米国）

試験期間

2015 年 4 月 1 日～2016 年 5 月 30 日（データカットオフ日）

試験の種類

第 3 相

2.7.6.3.1 試験方法

2.7.6.3.1.1 試験の目的

［主目的］

・補正 QT 間隔（QTc）を評価する。
・抗腫瘍効果及びその持続期間を評価する。
・卵巣癌患者にニラパリブトシル酸塩水和物（MK-4827。以下、本剤）を投与後、デオキシリボ核酸（DNA）修復不全に関連するバイオマーカー等を探索する（標準治療がない又は標準治療を拒否している患者で、プラチナ製剤感受性及び疾患の程度は問わない）。

2.7.6.3.1.2 試験デザイン

PR-30-5011-C1 試験（NOVA 試験の QTc サブスタディ：以下、本サブスタディ）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。本サブスタディは米国の治験実施計画書改訂第 1 版（20[redacted] 年 3 月 3 日作成）に基づき開始された。本改訂版作成前に、PR-30-5011-C 試験（NOVA 主試験）及び PR-30-5011-C2 試験（NOVA 試験の食事の影響サブスタディ）に登録した被験者の一部を選択し、1 日目に頻回の心電図モニタリングと薬物動態評価を同時に実施した。そのため、NOVA 主試験及び NOVA 試験の食事の影響サブスタディに登録し、頻回の心電図モニタリングを受けた被験者の人口統計学的データ、安全性データ及び有効性データをこれら各試験の報告書に含めた。

報告書には、本サブスタディのみに登録した被験者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。NOVA 主試験、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別の報告書（PR-30-5011-C1-CS 報告書）に記載した。

ベースライン時の疾患特性を評価するため、治験薬の初回投与前 28 日以内に、病歴、手術歴及び薬物治療歴を含めたスクリーニング検査、バイタルサイン、身長、体重の測定を含めた身体所見、Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status、全血球算定（CBC）、血液生化学検査、血液凝固検査、尿検査、妊娠検査、血清腫瘍抗原-125（CA-125）値を含む

臨床検査値、12 誘導心電図、固形がんの治療効果判定基準（RECIST）第 1.1 版に従った腹部／骨盤及びその他の臨床的に関連する部位のコンピュータ断層撮影（CT）又は磁気共鳴画像法（MRI）を実施した。

サイクル 1 の 1 日目に、本剤 300 mg の投与を開始し、1 日 1 回継続投与した。本試験の各サイクルの 1 日目のみ、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。サイクル 1 の 1 日目のみ、探索的なバイオマーカー解析のために血液検体を採取した。被験者はサイクル（4 週間±3 日）ごとに来院した。また、2 サイクル（8 週間±7 日）ごとにサイクル 14（56 週）まで、その後は 3 サイクル（12 週間±7 日）ごとに病勢の進行（PD）が確認されるまで、CT 又は MRI スキャンを含む疾患評価及び CA-125 値の測定を必須とした。投与中断によるサイクルの遅延は行わず、規定のスケジュールに従って腫瘍評価を実施した。PD、死亡、同意撤回又は追跡不能以外の理由で投与を中止した場合、PD が確認されるまで又は次治療が開始されるまで、規定された時期に CT／MRI 及び CA-125 検査を継続することとした。

安全性は、有害事象のモニタリング、身体所見、臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び併用薬に基づき評価した。また、独立データモニタリング委員会（IDMC）を設置し、被験者のベネフィット及び安全を確保するために、独立したレビュー及び安全性データの評価を体系的に実施した。本サブスタディに参加する被験者を NOVA 主試験の登録被験者として同一施設で登録したため、IDMC は本サブスタディを含む NOVA 試験に関連する全データのレビューを可能とした。

2.7.6.3.1.3 対象及び組入れ基準

[選択基準]

(1) 18 歳以上の女性患者
(2) 組織学的に卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌と診断され、プラチナ製剤感受性及び疾病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ている患者
(3) ECOG performance status が 2 以下の患者
(4) 適切な臓器機能が保たれており、臨床検査値が以下の基準に合致する患者：
    a. 好中球絶対数：1,500/μL 以上
    b. 血小板数：100,000/μL 以上
    c. ヘモグロビン：9 g/dL 以上
    d. 血清クレアチニン値：基準値上限（ULN）の 1.5 倍以下、又は Cockcroft-Gault 推算式によるクレアチニンクリアランスが 60 mL/min 以上
    e. 総ビリルビン：ULN の 1.5 倍以下、又は直接ビリルビンが ULN の 1 倍以下
    f. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）：ULN の 2.5 倍以下、肝転移を有する場合は ULN の 5 倍以下
(5) 薬剤の経口投与が可能な患者
(6) 妊娠可能な女性の場合は試験参加中に適切な避妊法を講じる必要がある
(7) 原発性又は再発腫瘍のホルマリン固定パラフィン包埋組織標本がある患者

［除外基準］

（1）治験薬投与開始前 1 週間以内に、骨髄の 20%を超える範囲に緩和的放射線療法を受けた患者

（2）以前の化学療法による Grade 3 以上の毒性が持続している患者

（3）症候性でコントロール不良の脳転移又は軟膜髄膜転移を有する患者。コントロール良好と判断されるためには、登録の 1 ヵ月以上前に中枢神経病変に対し放射線治療や化学療法が実施されていなければならない。中枢神経病変に関連した新規又は進行性の臨床徴候がなく、ステロイドは登録の 4 週間以上前から一定の用量・用法で投与されているか、全く投与されていない状態であること。ベースライン時に脳転移がないことを確定する画像診断は要しない。脊髄圧迫病変を有する患者は、当該病変に対する確実な治療を受け、かつ 28 日間にわたり臨床的な安定を示唆する根拠がある場合に、登録可能とする。

（4）本剤の成分に対して過敏症である患者

（5）初回投与前 3 週間以内に大手術を施行した患者、又は大手術のあらゆる影響から回復していない患者

（6）登録前 2 年以内に、卵巣癌以外の浸潤性悪性腫瘍の診断、検出又は治療を受けた患者（確実に治療された皮膚の基底細胞癌又は扁平上皮癌は除く）

（7）コントロール不良の重篤な疾患、非悪性全身性疾患、又はコントロール不良の活動性感染症により、医学的リスクが高いと考えられる患者。例として以下が含まれるが、これらに限定されない：コントロール不良の心室性不整脈、最近（初回投与前 90 日以内）発現した心筋梗塞、コントロール不良の大発作てんかん性疾患、不安定脊髄圧迫病変、上大静脈症候群、同意書への署名の妨げとなる何らかの精神障害

（8）治験結果に影響を及ぼす、若しくは全治験期間にわたる患者の治験参加の妨げとなる、又は患者の治験参加が最善の利益とならない、何らかの疾患、治療又は臨床検査値異常を有する患者

注：治験薬の初回投与前 4 週間以内に輸血（血小板又は赤血球）を受けていないこと。

（9）妊娠中若しくは授乳中の女性、又は予定される治験期間内に妊娠を予定している女性

（10）免疫抑制状態にある患者（脾臓摘出を受けた患者は許容される）

（11）B 型肝炎又は C 型肝炎の既往がある患者

（12）ベースラインの QT 延長が 470 msec を超える患者

（13）QTc を延長させる併用薬の投与を受け、治験期間中にその併用薬を中止することができない患者

（14）初回投与前 3 週間以内に化学療法を受けた患者

2.7.6.3.1.4 被験者数

計画被験者数：約 20 例

登録被験者数：26 例

2.7.6.3.1.5 投与方法、投与量及び投与期間

Niraparib

28 日間を 1 サイクルとして、300 mg（3×100 mg カプセル）を 1 日 1 回経口投与する。

プラセボ
該当なし

被験者への投与は、RECIST 第 1.1 版及び臨床基準に基づいて判断する PD、忍容不能な毒性、同意撤回、追跡不能又は死亡のいずれか早い時点まで継続する。

2.7.6.3.1.6 評価項目及びその評価基準

[安全性]

安全性は、治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査）、バイタルサイン、心電図、身体所見及び併用薬に基づいて評価した。

2.7.6.3.1.7 統計手法

統計手法の詳細については、20[redacted]年 6 月 1 日付の統計解析計画書（SAP）の最終版（Version 2.0）に記載した。QTc 解析の統計手法の詳細については、Biomedical Systems が作成した心電図の SAP に記載した。

統計解析結果は全て、日米欧州連合（EU）医薬品規制調和国際会議（ICH）の推奨事項に従い、Microsoft 社の Word 又は Excel、又は Adobe Acrobat 社の Portable Document Format（PDF）ファイルに入力・分類し、ラベル表示した。

評価日を含む全てのデータ一覧表には、治験薬投与前及び投与期間中の評価日に治験薬の初回投与日（1 日目）から経過日数（Rel Day）を併記した。

適切な人口統計学、ベースライン、抗腫瘍効果及び安全性の各パラメータについてそれぞれ要約した。

カテゴリー変数については、パラメータの各カテゴリー内に分類される被験者の例数及び割合を要約表にした。欠測値のない被験者の割合を小数第 1 位で示し、ゼロの場合は記載しなかった。

連続変数については、被験者数、平均値、標準偏差（StD）、中央値、第一四分位数、第三四分位数、最小値及び最大値を示した。平均値、中央値、第一四分位数及び第三四分位数は、生データよりも 1 桁多い小数第 1 位で示し、StD は生データよりも 2 桁多い小数第 2 位で示した。

特に記載がない限り、統計解析は全て、SAS 社の統計ソフトウェア v.9.3 以降を用いて実施した。病歴及び TEAE は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）第 18.0 版以降を用いて読み替えた。なお、治験責任医師による治験薬と有害事象の因果関係は、related、likely related、unlikely to be related、unrelated の 4 段階で行い、このうち related、likely related に分類された有害事象を治験薬と因果関係が否定できないとした。

臨床検査値の変化は、米国国立がん研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）第 4.02 版と比較したシフトテーブルを用いて記載した。併用薬は、世界保健機関（WHO）の Anatomical Therapeutic Chemical（ATC）分類（2015 年 9 月版）を用いて読み替えた。心電図以外の全ての解析におけるベースラインは、治験薬の初回投与前の最新の測定値と定義した。心電図解析におけるベースラインは、治験薬投与日の投与直前に実施した心電図検査のうち、最も近い 3 つの測定値の平均と定義した。

全施設のデータを併合した。

本サブスタディの結果は、試験の性質上記述的に示し、正式な統計学的仮説検定は実施しなかった。

2.7.6.3.2 試験成績

計 26 例の被験者を本サブスタディに登録した。Intent-To-Treat（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%）であった。治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 歳以上、76 歳以下であり、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 6.0 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 TEAE（全 Grade、本剤との因果関係は問わない）が認められた。治験薬との因果関係が否定できない主な TEAE（全 Grade）は、骨髄抑制〔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〔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 TEAE 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 TEAE 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 TEAE は、11 例（42.3%）に認められた。主な重篤な TEAE 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、血小板減少症が 16 例（61.5%）に認められた。このうち、11 例に Grade 3 以上の血小板減少症関連事象が発現し、3 例（11.5%）は重篤と判断された。疲労は 13 例（50%）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。白血球減少症及び好中球減少症が各 12 例（46.2%）に認められ、このうち各 11 例の事象が Grade 3 以上と判断された。過量投与が 1 例に報告された。汎血球減少症又は肺臓炎に関連する事象は報告されなかった。特に注目すべき有害事象（血小板減少症）により、被験者 1 例が治験薬の投与を中止した。

骨髄異形成症候群（MDS）／急性骨髄性白血病（AML）が認められた被験者はいなかった。

本剤の血漿中濃度と Fridericia 法による補正 QT 間隔（QTcF）のベースラインからの変化の関係を図示し、その関連性を線形混合モデルを用いて評価した。治験薬投与からの経過時間に対する平均 QTcF 又はベースラインからの平均変化（ΔQTcF）において、曝露と相関性の増加は認められなかった。重要なことに、ΔQTcF と本剤の血漿中濃度の間に統計学的に有意な関連性は認められなかった（推定傾き：0.0049、95% CI：[-0.0020, 0.0117]）。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。

2.7.6.3.3 結論

- 本剤と因果関係が否定されなかった Grade 3 以上の主な TEAE は、貧血、血小板減少症及び好中球減少症であり、これらの事象は本剤の他試験及び他のポリ（アデノシン二リン酸[ADP]-リボース）ポリメラーゼ（PARP）阻害剤において報告されている安全性プロファイルと一致していた。
- 主な TEAE（全 Grade）は、血小板減少症、貧血、好中球減少症、悪心、嘔吐、便秘及び疲労であった。
- QTc 延長を含む臨床的に重大な心電図異常と本剤との関連性は認められなかった。
- 本サブスタディにおいて新たな安全性の問題は特定されなかった。

2.7.6.4 海外第 3 相試験（PR-30-5011-C 主試験）
：添付資料番号 5.3.5 卵巣癌維持療法 5.3.5.1-1（評価）

治験の標題

A Phase 3, Randomized, Double-Blind Trial of Maintenance with Niraparib Versus Placebo in Patients with Platinum-sensitive Ovarian Cancer

治験実施医療機関

128 施設（北米、欧州、イスラエル）

試験期間

2013 年 8 月 26 日～2017 年 9 月 15 日

総括報告書初版のデータカットオフ日は 2016 年 5 月 30 日であり、この時点で 382 例が試験治療継続中であった。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。

試験の種類

第 3 相試験

2.7.6.4.1 試験方法

2.7.6.4.1.1 試験の目的

［主目的］

プラチナ製剤を含む化学療法が奏効したプラチナ製剤感受性再発卵巣癌患者を対象に、維持療法としてのニラパリブトシル酸塩水和物（MK-4827。以下、本剤）の有効性を無増悪生存期間（PFS）の延長により評価する。

［副目的］

・以下の評価項目を含む臨床的ベネフィットを評価する。

- 患者報告アウトカム（PRO）
- Time to first subsequent therapy（TFST）：治療のランダム化割付日から最初の次治療開始まで又は死亡までの期間と定義する
- CFI（chemotherapy-free interval）：直近のプラチナ製剤による治療終了から次治療（維持療法を除く）開始までの期間と定義する
- Progression-free survival 2（PFS2）：本試験のランダム化割付日から、治験薬投与終了後の次治療で進行又は死亡（死因は問わない）が確認されるまでのいずれか早い時点までの期間と定義する
- Time to second subsequent therapy（TSST）：ランダム化割付日から 2 つ目の次治療開始まで又は死亡までの期間と定義する
- 全生存期間（OS）：ランダム化割付日から死亡（死因は問わない）までの期間と定義する

・対象となる population におけるプラセボと比較した本剤の安全性及び忍容性を評価する。

2.7.6.4.1.2 試験デザイン

PR-30-5011-C 試験（NOVA 試験）は、直近のプラチナ製剤を含む化学療法が奏効した、プラチナ製剤感受性再発卵巣癌を有する生殖細胞系列 *BRCA*（*gBRCA*）変異陽性患者、又は *gBRCA* 変異陰性の高悪性度漿液性腫瘍若しくは高悪性度の漿液性組織型が優位を占める腫瘍を有する患者を対象とした二重盲検、ランダム化（2：1）、プラセボ対照試験である。本試験は 2 つのコホート（*gBRCA* 変異コホート及び *gBRCA* 変異陰性コホート）で構成され、各コホートへの組入れは、Myriad 社（米国）の Integrated BRACAnalysis®検査の結果に基づき事前に決定した。本試験への登録前の最後から 2 番目のプラチナ製剤による治療後の無増悪期間（6～12 ヵ月未満又は 12 ヵ月以上）、最後から 2 番目又は最後のプラチナ製剤＋ベバシズマブ併用療法の有無及び最後のプラチナ製剤による治療の最良効果〔完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）〕を因子とした、層別割付を実施した。

本試験は、スクリーニング評価（ランダム化前 28 日以内に実施）後に登録された被験者は、本剤 300 mg 又はプラセボに割り付けられ、1 サイクル 28 日として 1 日目から 1 日 1 回連日経口投与した。被験者はサイクル（4 週間±3 日）ごとに来院した。また、2 サイクル終了（8 週間±7 日）ごとにサイクル 14（56 週）まで、その後は 3 サイクル（12 週間±7 日）ごとに病勢の進行（PD）が確認されるまで、コンピュータ断層撮影（CT）又は磁気共鳴画像法（MRI）を含む疾患評価及び腫瘍抗原-125（CA-125）値の測定を必須とした。投与中断によるサイクルの遅延は行わず、規定のスケジュールに従って腫瘍評価を実施した。PD、死亡、同意撤回又は追跡不能以外の理由で投与を中止した場合、PD が確認されるまで又は次治療が開始されるまで、規定された時期に CT/MRI 及び CA-125 検査を実施することとした。

治療効果は治験責任医師及び事前に設置された独立評価委員会（IRC）によって評価された。IRC 評価には、盲検下での中央独立画像診断及び臨床腫瘍審査が含まれた。患者報告アウトカム及びニューロパチーに関する質問票は、治験薬の投与期間中及び投与中止時に固形がんの治療効果判定基準（RECIST）第 1.1 版に基づく腫瘍評価と合わせて収集した。また、患者報告アウトカムの追跡調査は投与終了 8±2 週間後に実施した。治験薬の投与中止後は、次治療の奏効及び忍容性、並びに生存状況を継続して収集した。

安全性は、有害事象のモニタリング、身体所見、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、併用薬に基づき評価した。独立したレビュー及び安全性データの評価を体系的に実施し、本試験に参加している被験者のベネフィット及び安全性を確保するため、独立データモニタリング委員会を設置した。

2.7.6.4.1.3 対象及び組入れ基準

［選択基準］

(1) 18 歳以上の女性患者
(2) *gBRCA* 検査に同意する患者（*gBRCA* ステータスの結果は、本試験への登録前に受領しなければならない。同意取得後でかつ患者が他の選択基準に合致すると考えられる場合、*gBRCA* 検査用の検体はスクリーニング期間前に提出してもよい。）
(3) 組織学的に卵巣癌、卵管癌、又は原発性腹膜癌と診断された患者
(4) 高悪性度（又は Grade 3）の漿液性若しくは高悪性度の漿液性組織型が優位を占める、又は *gBRCA* 変異を有することが判明している患者

(5) プラチナ製剤を含む化学療法を 2 ライン以上完了した患者
a. 登録前、最後から 2 番目のプラチナレジメン：
・プラチナ製剤感受性を示した患者〔プラチナ製剤感受性とは CR 又は PR を達成し、かつプラチナ製剤の最終投与から 6 ヵ月を超えてから進行（PD）となる場合と定義する。最終投与から PD までの期間については、6～12 ヵ月又は 12 ヵ月超のいずれかを記録し、かつその根拠資料が必要である。〕
b. 登録前、最後のプラチナレジメンで以下の基準に該当する患者：
i) プラチナレジメンを 4 サイクル以上受けた患者
ii) CR 又は PR を達成した患者
iii) 最後のプラチナレジメン後、以下のいずれかを満たす患者
・CA-125 が実施医療期間の基準値上限（ULN）以下である
・最後のプラチナレジメン施行中に CA-125 が 90%を超える低下を示し、7 日間以上その状態が安定している（すなわち、15%を超える上昇がみられない）
iv) 最後のプラチナレジメン後、本試験への登録時に 2 cm を超える測定可能病変を有しない患者
c. 最後のプラチナレジメン後、本試験への登録まで 8 週間以内の患者
(6) 治験期間中及び治験薬投与終了 8 週間後の時点で、PRO を完了することに同意する患者
(7) 原発性又は再発腫瘍のホルマリン固定パラフィン包埋組織標本がある患者
(8) Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status が 1 以下の患者
(9) 適切な臓器機能が保たれており、臨床検査値が以下の基準に合致する患者：
a. 好中球絶対数：1,500/μL 以上
b. 血小板数：100,000/μL 以上
c. ヘモグロビン：9 g/dL 以上
d. 血清クレアチニン値：ULN の 1.5 倍以下、又は Cockcroft-Gault 推算式によるクレアチニンクリアランスが 60 mL/min 以上
e. 総ビリルビン：ULN の 1.5 倍以下、又は直接ビリルビンが ULN の 1 倍以下
f. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）：ULN の 2.5 倍以下、肝転移を有する場合は ULN の 5 倍以下
(10) 薬剤の経口投与が可能な患者
(11) 妊娠可能な女性の場合は、試験参加中に適切な避妊法を講じる必要がある

[除外基準]
(1) 直近の化学療法の最終 2 サイクル開始時以降に腹水ドレナージを受けた患者
(2) 治験薬投与開始前 1 週間以内に、骨髄の 20%を超える範囲に緩和的放射線療法を受けた患者
(3) 以前の化学療法による Grade 3 以上の毒性が持続している患者
(4) 症候性でコントロール不良の脳転移又は軟膜髄膜転移を有する患者。コントロール良好と判断されるためには、登録の 1 ヵ月以上前に中枢神経病変に対し放射線治療や化学療法が実施されていなければならない。中枢神経病変に関連した新規又は進行性の臨床徴候がなく、ステロイドは登録の 4 週間以上前から一定の用量・用法で投与されているか、

全く投与されていない状態であること。ベースライン時に脳転移がないことを確定する画像診断は要しない。脊髄圧迫病変を有する患者は、当該病変に対する確実な治療を受けかつ28日間にわたり臨床的な安定を示唆する根拠がある場合に、登録可能とする。

(5) 本剤の成分に対して過敏症である患者
(6) 初回投与前3週間以内に大手術を施行した患者、又は大手術のあらゆる影響から回復していない患者
(7) 登録前2年以内に、卵巣癌以外の浸潤性悪性腫瘍の診断、検出又は治療を受けた患者（確実に治療された皮膚の基底細胞癌又は扁平上皮癌は除く）
(8) コントロール不良の重篤な疾患、非悪性全身性疾患、又はコントロール不良の活動性感染症により、医学的リスクが高いと考えられる患者。例として以下が含まれるが、これらに限定されない：コントロール不良の心室性不整脈、最近（初回投与前90日以内）発現した心筋梗塞、コントロール不良の大発作てんかん性疾患、不安定脊髄圧迫病変、上大静脈症候群、同意書への署名の妨げとなる何らかの精神障害。
(9) 治験結果に影響を及ぼす、若しくは全治験期間にわたる患者の治験参加の妨げとなる、又は患者の治験参加が最善の利益とならない、何らかの疾患、治療又は臨床検査値異常を有する患者

注：治験薬の初回投与前4週間以内に輸血（血小板又は赤血球）を受けていないこと。

(10) 妊娠中若しくは授乳中の女性、又は予定される治験期間内に妊娠を予定している女性
(11) 免疫抑制状態にある患者（脾臓摘出を受けた患者は許容される）
(12) B型肝炎又はC型肝炎の既往がある患者
(13) 過去にポリ（アデノシン二リン酸[ADP]-リボース）ポリメラーゼ（PARP）阻害剤の投与を受けた患者
(14) ベースラインのQT延長が470 msecを超える患者
(15) 補正QT間隔（QTc）を延長させる併用薬の投与を受け、治験期間中にその併用薬を中止することができない患者

2.7.6.4.1.4 被験者数

計画被験者数：490例（g*BRCA*変異コホート：180例、g*BRCA*変異陰性コホート：最大310例）

登録被験者数：553例〔g*BRCA*変異コホート：203例、g*BRCA*変異陰性コホート：350例相同組換え修復欠損（HRD）陽性患者162例を含む〕

2.7.6.4.1.5 投与方法、投与量及び投与期間

Niraparib

28日間を1サイクルとして、300 mg（3×100 mgカプセル）を1日1回経口投与する。

プラセボ

28日間を1サイクルとして、本剤と外観が合致するカプセル3個を1日1回経口投与する。

患者への投与は、RECIST 第 1.1 版及び臨床基準に基づいて判断する PD、忍容不能な毒性、同意撤回、追跡不能又は死亡のいずれか早い時点まで継続する。

2.7.6.4.1.6 評価項目及びその評価基準

［評価項目］

主要評価項目

RECIST 第 1.1 版に基づく盲検下中央独立委員会（IRC）判定による PFS

副次評価項目

- TFST、CFI、PFS2、TSST、PRO の経時的変化〔Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian Symptom Index（FOSI）、European Quality of Life Scale, 5-Dimensions（EQ-5D-5L）及びニューロパチーに関する質問票を含む〕及び OS
- 対象となる解析対象集団におけるプラセボと比較した本剤の安全性及び忍容性を評価する。

探索的評価項目

- 内因性及び外因性要因に基づく PFS
- myChoice® HRD 検査及び腫瘍の *BRCA* 変異の有無に基づく g*BRCA* 変異陰性コホートのサブグループの PFS

［評価基準］

有効性

有効性は、連続して実施した腹部／骨盤及びその他の臨床的に関連する部位の画像診断、身体所見及び CA-125 検査、患者報告アウトカム質問票、次治療（当該療法期間中に認められた進行を含む）及び生存状況に基づき評価した。

安全性

安全性は、治験薬投与後の有害事象（TEAE）、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、身体所見及び併用薬に基づいて評価した。

2.7.6.4.1.7 統計手法

［有効性］

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

有効性の主要評価項目であるPFSについて、各コホート（g*BRCA*変異コホート及びg*BRCA*変異陰性コホート）内で、第一種の過誤確率を片側有意水準0.025に制御した。g*BRCA*変異陰性コホート内で、階層的な検定手順を適用し、HRD陽性腫瘍を有すると判定された患者群において、片側有意水準0.025の層別ログランク検定を用いて統計学的に有意な差が認められるかどうかを評価し、統計学的に有意な結果が得られた場合、g*BRCA*変異陰性コホート全体を同じ方法で評価した。

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

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

本試験ではPRO（FOSI、EQ-5D-5L及びニューロパチーに関する質問票）を用いた。FOSIスコアの解析は、固定共変量及びランダム共変量に対して調整した混合効果成長曲線モデル（個々の変化、ベースラインの被験者背景及び3つの層別因子）を用いた。EQ-5D-5L及び視覚的アナログ尺度（VAS）のスコアの解析には、FOSIと同様の方法を用いた。治験薬投与と順序応答との関連性については、Pearsonのカイ二乗検定を用いて、ニューロパチーに関する質問票の個々の項目ごとに解析した。

［安全性］

TEAEが認められた被験者の例数及び割合を、ICH国際医薬用語集（MedDRA）第18.0版の器官別大分類（SOC）、基本語（PT）、米国国立がん研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）第4.02版の毒性グレード及び治験薬との因果関係別に集計した。また、以下について、SOC及び基本語別のTEAEの要約表を作成した：全てのTEAE、治験薬との因果関係が否定できないTEAE、Grade 3以上のTEAE、重篤なTEAE、治験薬の投与中断、減量又は投与中止に至ったTEAE。いずれかの投与群で5%以上及び10%以上に認められたTEAEの発現頻度を基本語別に集計した。なお、治験責任医師による治験薬と有害事象の因果関係は、related、likely related、unlikely to be related、unrelatedの4段階で行い、このうちrelated、likely relatedに分類された有害事象を治験薬と因果関係ありとした。さらに、年齢、人種、プラチナ製剤による前治療の回数及びがんのサブタイプ別にTEAEを解析した。血液学的検査の異常値、疲労、肺臓炎及び過量投与を含む特に注目すべき有害事象（AESI）の発現頻度を、AESIの各カテゴリー別及びAESIのグループカテゴリー内のMedDRA基本語別に集計した。また、治験薬投与後に発現した全てのAESI、Grade 3以上のAESI、重篤なTEAEと報告されたAESI、治験薬の投与中断、減量又は投与中止に至ったAESI及び試験中止に至ったGrade 3以上のAESIを集計した。今後報告される可能性のあるAESIの後遺症についても検

討した。さらに、AESIが認められた被験者の輸血及び併用薬の必要性を含めた管理方法について評価した。

血液学的検査及び血液生化学検査の結果を、ベースラインからの変化量及び変動値に基づき解析した。Hy's Law該当例である可能性があるものの一覧を作成した。バイタルサインのベースラインからの変化量については要約統計量を求めた。Fridericiaの補正式で補正したQT間隔（QTcF）が規定値の上限を超えた被験者及びQTcFが規定値の上限を超えてベースラインから変化した被験者の例数及び割合を示した。

2.7.6.4.2 試験成績

2.7.6.4.2.1 被験者の内訳

総括報告書補遺のデータカットオフ時点（2017年9月15日）で、107施設から登録された553例がランダム化され、g*BRCA*変異コホートは203例、g*BRCA*変異陰性コホートは350例であった。g*BRCA*変異陰性コホート350例のうち、162例がHRD陽性、134例がHRD陰性であった。54例はHRDステータスが得られなかった。また、本剤投与群に372例、プラセボ投与群に181例がランダム化された。

総括報告書初版のデータカットオフ時点（2016年5月30日）で、本剤投与群にランダム化された274例（73.7%）、プラセボ投与群にランダム化された163例（90.1%）に投与中止が認められた。主な投与中止理由はPDであり、本剤投与群で51.6%、プラセボ投与群で81.2%であった。本剤投与群におけるPDによる投与中止は、g*BRCA*変異コホート及びg*BRCA*変異陰性コホートの本剤投与群（45.7%、55.1%）でプラセボ投与群（75.4%、84.5%）と比べて少なかった。これは、HRD陽性患者においても同様の結果であった。TEAEのために投与中止した患者は、本剤投与群で50例（13.4%）、プラセボ投与群で3例（1.7%）であった。本剤投与群におけるTEAEによる投与中止した患者は、g*BRCA*変異コホート（12.3%）及びg*BRCA*変異陰性コホート（14.1%）と同程度であり、HRD陽性患者においても同様の結果であった。データカットオフ時点で、本剤投与群の266例（71.5%）、プラセボ投与群の116例（64.1%）が試験を継続していた。全体で、50例（9.0%）〔本剤投与群32例（8.6%）、プラセボ投与群18例（9.9%）〕が同意撤回又は追跡不能により試験中止となった。

総括報告書補遺のデータカットオフ時点（2017年9月15日）で、本剤投与群にランダム化された316例（86.1%）、プラセボ投与群にランダム化された170例（95.0%）に投与中止が認められた。主な投与中止理由はPDであり、本剤投与群で61.3%、プラセボ投与群で85.5%であった。また、本剤投与群の93例（25.0%）、プラセボ投与群の16例（8.8%）が投与を継続していた。

総括報告書補遺のデータカットオフ時点（2017年9月15日）で、治験期間中の死亡が本剤投与群の1例に認められ、追跡期間中に95例〔本剤投与群60例（16.1%）、プラセボ投与群35例（19.3%）〕の死亡が認められた（PR-30-5011-C試験　総括報告書　Table 15）。

2.7.6.4.2.2 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性

被験者の人口統計学的特性、ベースラインの疾患特性及び治療歴は、g*BRCA*変異コホート及びg*BRCA*変異陰性コホートの本剤投与群とプラセボ投与群で概ね均衡がとれていた。投与群及びコホート別の年齢の中央値は57～63歳であった。両コホートの被験者の大半（80%超）

は白人で、半数（60%）以上が試験登録時の ECOG performance status は 0 であった（PR-30-5011-C 試験　総括報告書　Table 19）。各コホート内の本剤投与群及びプラセボ投与群の被験者の大半（80%超）が、卵巣を原発巣とし、組織学的に漿液性の腫瘍を有していた。両コホートの本剤投与群及びプラセボ投与群の 80%超の被験者が、診断時点で国際産婦人科連合（FIGO）の進行期分類でステージ III 又は IV であった。両コホートの両投与群の被験者の多くは 3 レジメン以上の化学療法歴があり、このうち g*BRCA* 変異コホート及び g*BRCA* 変異陰性コホートの本剤投与群の被験者の割合は、それぞれ 49%及び 34%であった（PR-30-5011-C 試験　総括報告書　Table 21）。直近のプラチナ製剤を含む化学療法の終了時から本試験のランダム化割付までの期間の中央値は、両コホートの両投与群全体で約 6 週間であった（PR-30-5011-C 試験　総括報告書　Table 14.1.14）。

2.7.6.4.2.3 有効性の評価

（1）主要評価項目

本試験の主要評価項目である PFS は、RECIST 第 1.1 版又は臨床徴候・症状及び CA-125 上昇に基づき中央独立判定により判定した。

1）PFS

本試験で本剤を投与したとき、PFS は事前に規定した 3 つの主要解析対象集団（g*BRCA* 変異コホート、g*BRCA* 変異陰性コホートの HRD 陽性被験者及び g*BRCA* 変異陰性コホート全体）全てでプラセボ投与群と比べて有意に延長し、主要評価項目を達成した（表 2.7.6.4-1、図 2.7.6.4-1、図 2.7.6.4-2、図 2.7.6.4-3）。これら 3 つ全ての主要解析対象集団において、統計学的に有意であった。また、g*BRCA* 変異コホート、g*BRCA* 変異陰性コホートの両投与群及び HRD 陽性被験者の両投与群の Kaplan-Meier 曲線は、いずれのグループでも、両投与群の曲線は早期に離れ、いずれも本剤投与群の曲線がプラセボ投与群の上にあり、曲線の乖離は観察期間を通して維持されていた。

表 2.7.6.4-1　主要有効性コホートにおける PFS（IRC 評価）（ITT Population、N=553）

Treatment	Median PFS (a) (95% CI) (Month)	Hazard Ratio (b) (95% CI) p-value (c)	% of Patients without Progression or Death at : (d)				
			6 Months	12 Months	18 Months	24 Months	30 Months
***gBRCA*mut Cohort**							
Niraparib (n=138)	21.0 (12.9, NE)	0.27 (0.173, 0.410) p<0.0001	80%	62%	50%	42%	42%
Placebo (n=65)	5.5 (3.8, 7.2)		43%	16%	16%	16%	16%
HRDpos Group in Non-g*BRCA*mut Cohort							
Niraparib (n=106)	12.9 (8.1, 15.9)	0.38 (0.243, 0.586) p<0.0001	69%	51%	37%	31%	0%
Placebo (n=56)	3.8 (3.5, 5.7)		35%	13%	9%	9%	9%
Non-g*BRCA*mut Cohort							
Niraparib (n=234)	9.3 (7.2, 11.2)	0.45 (0.338, 0.607) p<0.0001	61%	41%	30%	27%	0%
Placebo (n=116)	3.9 (3.7, 5.5)		36%	14%	12%	12%	12%

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

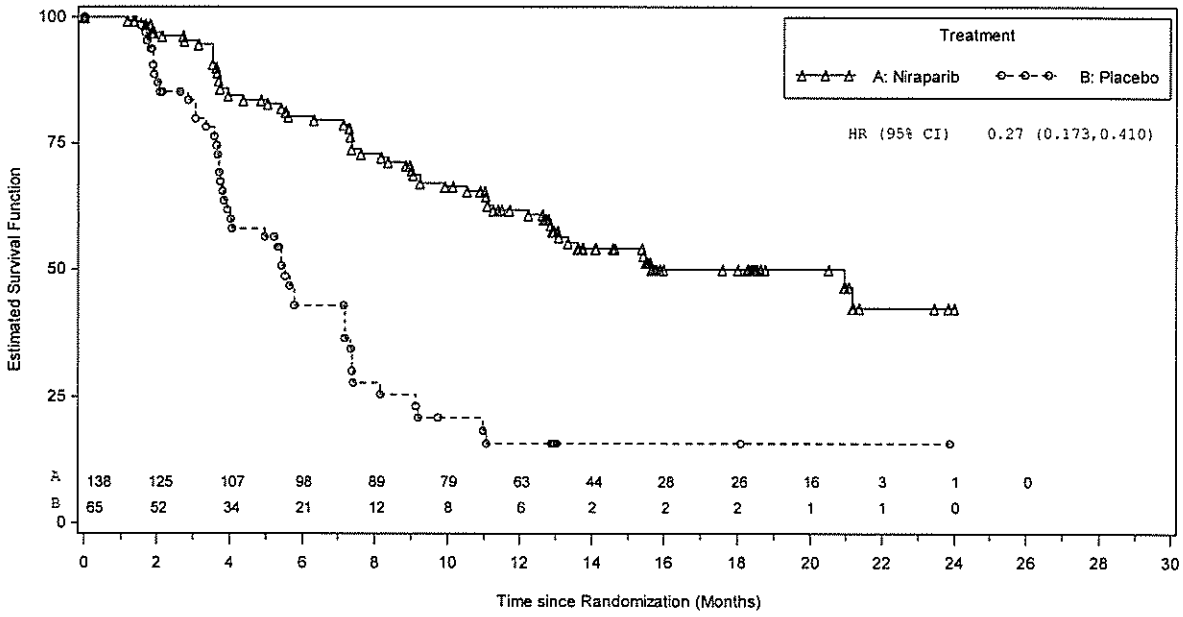
Abbreviations: BRCA=breast cancer susceptibility gene; CI=confidence interval; g*BRCA*mut=germline *BRCA* mutation; HRDpos=homologous recombination deficiency positive; ITT=intent-to-treat; non-g*BRCA*mut=without a germline *BRCA* mutation; PFS=progression-free survival

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

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

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

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

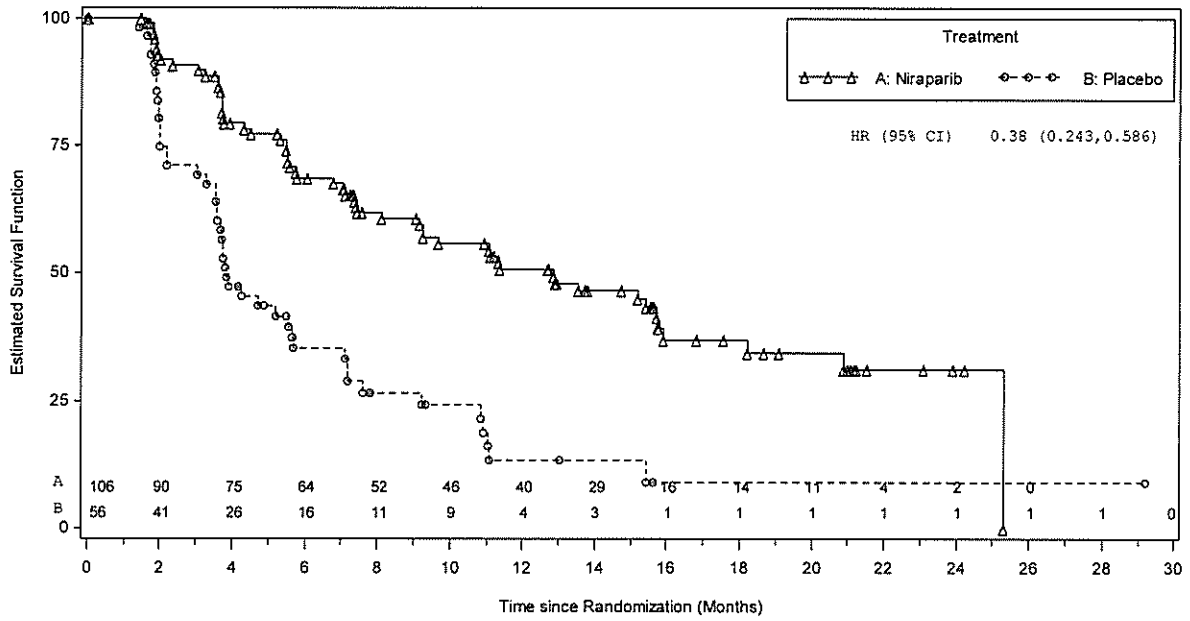


出典：PR-30-5011-C 試験　総括報告書　Figure 14.2.1A

Abbreviations: *BRCA*=breast cancer susceptibility gene; CI=confidence interval; g*BRCA*mut=germline *BRCA* mutation; IRC=Independent Review Committee; ITT=intent-to-treat

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

図 2.7.6.4-1　g*BRCA* 変異コホートにおける PFS（IRC 判定）の Kaplan-Meier 曲線（ITT Population、N=203）

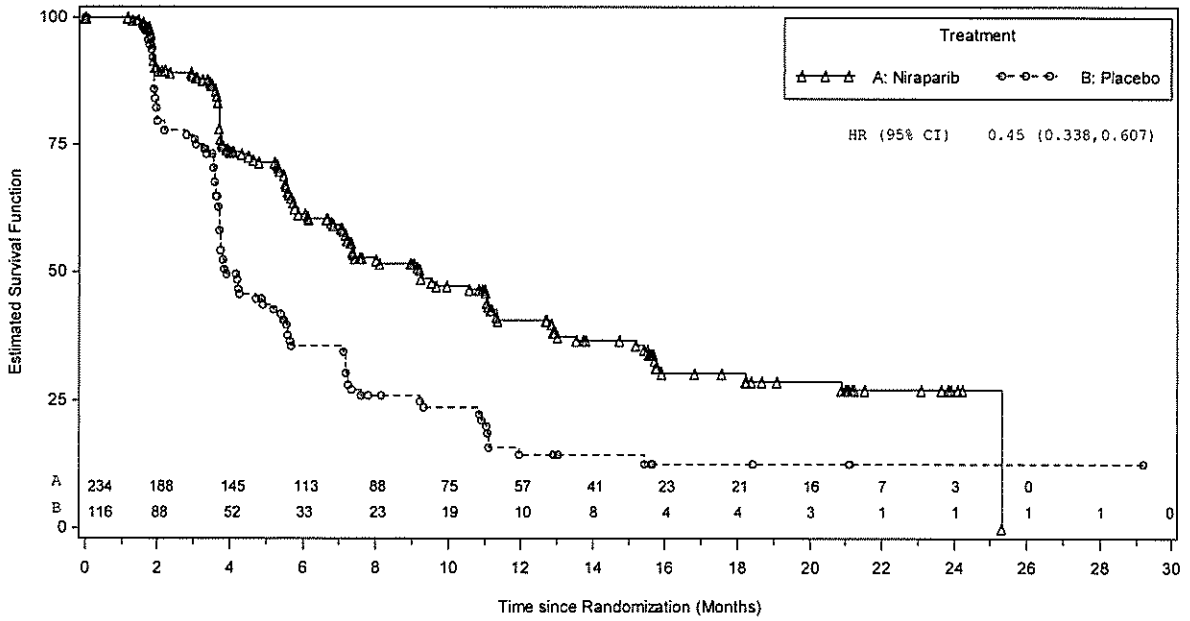


出典：PR-30-5011-C 試験　総括報告書　Figure 14.2.1A

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

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

図 2.7.6.4-2　g*BRCA* 変異陰性コホートの HRD 陽性被験者における PFS（IRC 判定）の Kaplan-Meier 曲線（ITT Population、N=162）



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

Abbreviations: *BRCA*=breast cancer susceptibility gene; CI=confidence interval; HR=hazard ratio; IRC=Independent Review Committee; ITT=intent-to-treat; non-g*BRCA*mut=without a germline *BRCA* mutation

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

図 2.7.6.4-3　g*BRCA* 変異陰性コホートにおける PFS（IRC 判定）の Kaplan-Meier 曲線（ITT Population、N=350）

全ての主要解析対象集団の PFS の感度分析の結果は、有効性の主要評価項目の結果と一致していた。本剤による維持療法は、いずれの解析においてもプラセボと比較して顕著な PFS の延長が認められた（PR-30-5011-C 試験　総括報告書　Table 27、Table 30 及び Table 32）。

年齢、人種、地域、最後から 2 番目のプラチナ製剤による治療後の無増悪期間、最後から 2 番目又は最後のプラチナ製剤及びベバシズマブとの併用療法の使用、最後のプラチナ製剤による治療の最良効果、前治療のプラチナ製剤レジメン数、前治療の化学療法のレジメン数、*BRCA* 変異タイプ（*BRCA*1 又は *BRCA*2；g*BRCA* 変異コホートのみ）を含む被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性における PFS の解析結果は、有効性の主要評価項目の結果と一致していた（表 2.7.6.4-2）。各群の人口統計学的特性及びベースライン特性において、ハザード比の全ての点推定値が 1 未満であり、本剤維持療法を受けた被験者の PFS はプラセボ投与群よりも長く、95% CI は重なっていた。このことは、本剤投与群とプラセボ投与群の PFS は、全てのサブグループにおいて類似していることを示している。

表 2.7.6.4-2　サブグループにおける PFS（ITT Population、N=553）

	gBRCAmut Cohort			HRDpos Group in Non-gBRCAmut Cohort			Non-gBRCAmut Cohort		
	Niraparib (N=138)	Placebo (N=65)	Hazard Ratio (b) (95% CI) p-value (c)	Niraparib (N=106)	Placebo (N=56)	Hazard Ratio (b) (95% CI) p-value (c)	Niraparib (N=234)	Placebo (N=116)	Hazard Ratio (b) (95% CI) p-value (c)
Treatment	Median PFS (a) (95% CI) (Month)	Median PFS (a) (95% CI) (Month)		Median PFS (a) (95% CI) (Month)	Median PFS (a) (95% CI) (Month)		Median PFS (a) (95% CI) (Month)	Median PFS (a) (95% CI) (Month)	
Age									
18 ≤ 65 years	15.5 (12.7, NE)	7.2 (4.1, 7.4)	0.27 (0.165, 0.447) p<0.0001	11.3 (7.1, 15.4)	4.3 (3.6, 7.2)	0.47 (0.275, 0.810) 0.0053	7.4 (5.7, 11.1)	4.2 (3.7, 5.7)	0.54 (0.371, 0.800) 0.0016
≥ 65 years	NE (5.6, NE)	3.7 (1.9, 5.4)	0.27 (0.091, 0.817) 0.0155	15.8 (7.5, NE)	3.7 (2.0, 7,1)	0.21 (0.080, 0.537) 0.0004	11.1 (7.4, 15.8)	3.8 (3.6, 7.1)	0.38 (0.236, 0.613) p<0.0001
Race									
White	15.7 (12.7, NE)	5.7 (3.8, 7.2)	0.26 (0.163, 0.415) p<0.0001	13.5 (9.3, 18.2)	3.8 (3.3, 5.6)	0.35 (0.217, 0.560) p<0.0001	10.6 (7.4, 12.9)	3.9 (3.7, 5.6)	0.43 (0.311, 0.589) p<0.0001
Other (including unknown)	NE (3.7, NE)	4.6 (1.7, 8.1)	0.45 (0.130, 1.535) 0.1957	8.1 (3.7, 25.3)	9.2 (2.2, NE)	0.69 (0.142, 3.371) 0.6479	5.6 (3.7, 8.1)	4.6 (3.6, 9.3)	0.51 (0.191, 1.383) 0.2131
Region									
USA and Canada	NE (12.3, NE)	5.8 (3.7, 8.1)	0.15 (0.059, 0.365) p<0.0001	13.5 (5.6, NE)	3.7 (2.0, 7.1)	0.41 (0.196, 0.859) 0.0143	9.3 (5.8, 13.5)	3.9 (3.6, 5.7)	0.39 (0.236, 0.649) 0.0002
Rest of World	15.5 (11.1, NE)	5.4 (3.7, 7.2)	0.31 (0.177, 0.534) p<0.0001	12.9 (7.5, 15.8)	4.3 (3.6, 9.2)	0.37 (0.203, 0.678) 0.0009	9.3 (7.1, 12.9)	4.2 (3.7, 5.7)	0.48 (0.329, 0.707) 0.0001
TTP before study enrollment									
6 to <12 months	10.5 (7.4, 15.7)	3.9 (3.4, 5.8)	0.34 (0.179, 0.632) 0.0004	7.5 (4.5, 15.7)	3.6 (2.0, 4.3)	0.38 (0.194, 0.749) 0.0039	5.9 (4.5, 9.3)	3.6 (3.5, 3.7)	0.45 (0.289, 0.711) 0.0005
≥12 months	NE (15.4, NE)	7.2 (4.0, 7.4)	0.22 (0.119, 0.393) p<0.0001	15.4 (9.7, 20.9)	7.1 (3.7, 9.2)	0.37 (0.209, 0.669) 0.0006	11.3 (8.0, 15.8)	5.6 (3.8, 7.3)	0.45 (0.307. 0.666) p<0.0001

表 2.7.6.4-2　サブグループにおける PFS（ITT Population、N=553）（続き）

	g*BRCA*mut Cohort			HRDpos Group in Non-g*BRCA*mut Cohort			Non-g*BRCA*mut Cohort		
	Niraparib (N=138)	Placebo (N=65)	Hazard Ratio (b) (95% CI) p-value (c)	Niraparib (N=106)	Placebo (N=56)	Hazard Ratio (b) (95% CI) p-value (c)	Niraparib (N=234)	Placebo (N=116)	Hazard Ratio (b) (95% CI) p-value (c)
Treatment	Median PFS (a) (95% CI) (Month)	Median PFS (a) (95% CI) (Month)		Median PFS (a) (95% CI) (Month)	Median PFS (a) (95% CI) (Month)		Median PFS (a) (95% CI) (Month)	Median PFS (a) (95% CI) (Month)	
Bevacizumab use									
Yes	15.5 (7.4, NE)	4.1 (2.1, 5.8)	0.15 (0.057, 0.379) p<0.0001	11.3 (7.1, NE)	5.1 (1.6, 5.7)	0.32 (0.117, 0.876) 0.0208	7.1 (3.8, 11.3)	3.9 (3.6, 5.7)	0.44 (0.253. 0.776) 0.0036
No	21.0 (12.9, NE)	7.2 (3.8, 7.4)	0.32 (0.193, 0.518) p<0.0001	12.9 (7.5, 15.9)	3.7 (3.5, 7.2)	0.39 (0.240, 0.639) 0.0001	9.6 (7.3, 12.9)	3.8 (3.7, 5.6)	0.46 (0.324, 0.644) p<0.0001
BOR on last platinum regimen									
CR	21.0 (12.9, NE)	5.8 (3.7, 9.1)	0.30 (0.160, 0.546) p<0.0001	15.4 (7.4, 25.3)	7.2 (3.9, 10.9)	0.47 (0.254, 0.859) 0.0125	11.0 (7.2, 13.5)	7.2 (4.3, 9.3)	0.58 (0.383, 0.868) 0.0082
PR	15.5 (10.0, NE)	5.3 (3.7, 7.3)	0.24 (0.131, 0.441) p<0.0001	9.7 (7.1, 15.7)	3.5 (2.0, 3.7)	0.30 (0.156, 0.566) 0.0001	7.5 (5.7, 11.3)	3.6 (3.4, 3.7)	0.35 (0.230, 0.532) p<0.0001
Total number of prior platinum regimens									
2	NE (13.3, NE)	5.8 (3.7, 7.4)	0.23 (0.122, 0.435) p<0.0001	11.3 (7.1, 18.2)	3.9 (3.0, 5.7)	0.42 (0.251, 0.707) 0.0008	9.3 (6.8, 11.3)	4.2 (3.7, 5.6)	0.50 (0.354, 0.701) p<0.0001
>2	12.9 (8.2, 21.0)	5.4 (3.7, 8.1)	0.24 (0.121, 0.489) p<0.0001	12.9 (7.4, NE)	3.7 (3.5, 9.2)	0.27 (0.104, 0.692) 0.0039	9.2 (5.9, 12.9)	3.7 (3.5, 7.2)	0.36 (0.193, 0.685) 0,0014

出典：PR-30-5011-C 試験　総括報告書　Table 14.2.3.6

Abbreviations: BOR=best overall response; *BRCA*=breast cancer susceptibility gene; CI=confidence interval; CR=complete response; g*BRCA*mut=germline *BRCA* mutation; HRDpos=homologous recombination deficiency positive; ITT=intent-to-treat; NE=not estimable; non-g*BRCA*mut=without a germline *BRCA* mutation; PFS=progression-free survival; PR=partial response; TTP=time to progression

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

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

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

用量調節と有効性の関係

g*BRCA* 変異コホートでは、最も長期間投与された本剤の用量は、200 mg（136 例中 53 例、39%）が多く、300 mg 投与は 39 例（29%）、100 mg 投与は 44 例（32%）であった。g*BRCA* 変異陰性コホートでは、最も長期間投与された本剤の用量は、300 mg（231 例中 107 例、46%）が多く、200 mg 投与は 76 例（33%）、100 mg 投与は 48 例（21%）であった。減量を必要とした被験者は開始用量である本剤 300 mg の投与を維持している被験者と比べて、本剤の有効性が減弱することはなかった（PR-30-5011-C 試験　総括報告書　Table 23 及び Table 24）。

（2）副次評価項目

有効性の副次評価項目である TFST、CFI 及び PFS2 は、本剤投与群でプラセボ投与群と比べて統計学的に有意な治療効果を示し、g*BRCA* 変異コホート及び g*BRCA* 変異陰性コホート両方の有効性の主要評価項目の結果と一致していた。データカットオフ日時点で、g*BRCA* 変異コホート及び g*BRCA* 変異陰性コホート両方の両投与群の PFS2 解析データの 50%～70%が打ち切られため、副次評価項目のデータは不十分であった。

1）TFST

g*BRCA* 変異コホートでは、TFST の中央値は、本剤投与群で 21.0 ヵ月（95% CI：[17.5, NE]）、プラセボ投与群で 8.4 ヵ月（95% CI：[6.6, 10.6]）、ハザード比は 0.31（95% CI：[0.205, 0.481]）（p<0.0001）であった。本剤投与群で 58 例（42.0%）、プラセボ投与群で 43 例（66.2%）で TFST イベントが認められた。

g*BRCA* 変異陰性コホートでは、TFST の中央値は、本剤投与群で 11.8 ヵ月（95% CI：[9.7, 13.1]）、プラセボ投与群で 7.2 ヵ月（95% CI：[5.7, 8.5]）、ハザード比は 0.55（95% CI：[0.412, 0.721]）（p<0.0001）であった。本剤投与群で 138 例（59.0%）、プラセボ投与群で 87 例（75.0%）で TFST イベントが認められた。

2）CFI

g*BRCA* 変異コホートでは、CFI の中央値は、本剤投与群で 22.8 ヵ月（95% CI：[17.9, NE]）、プラセボ投与群で 9.4 ヵ月（95% CI：[7.9, 10.6]）、ハザード比は 0.26（95% CI：[0.166, 0.409]）（p<0.0001）であった。本剤投与群で 54 例（39.1%）、プラセボ投与群で 42 例（64.6%）で CFI イベントが認められた。

g*BRCA* 変異陰性コホートでは、CFI の中央値は、本剤投与群で 12.7 ヵ月（95% CI：[11.0, 14.7]）、プラセボ投与群で 8.6 ヵ月（95% CI：[6.9, 10.0]）、ハザード比は 0.50（95% CI：[0.370, 0.666]）（p<0.0001）であった。本剤投与群で 130 例（55.6%）、プラセボ投与群で 81 例（69.8%）で CFI イベントが認められた。

3）PFS2

g*BRCA* 変異コホートでは、PFS2 の中央値は、本剤投与群で 25.8 ヵ月（95% CI：[20.3, NE]）、プラセボ投与群で 19.5 ヵ月（95% CI：[13.3, NE]）、ハザード比は 0.48（95% CI：[0.280, 0.821]）（p=0.0062）であった。本剤投与群で 39 例（28.3%）、プラセボ投与群で 25 例（38.5%）で PFS2 イベントが認められた。

g*BRCA* 変異陰性コホートでは、PFS2 の中央値は、本剤投与群で 18.6 ヵ月（95% CI：[16.2, 21.7]）、プラセボ投与群で 15.6 ヵ月（95% CI：[13.2, 20.9]）、ハザード比は 0.69（95% CI：[0.494, 0.964]）（p=0.0293）であった。本剤投与群で 102 例（43.6%）、プラセボ投与群で 56 例（48.3%）で PFS2 イベントが認められた。

4）TSST

g*BRCA* 変異コホートでは、TSST の中央値は、本剤投与群で 25.8 ヵ月（95% CI：[22.4, NE]）、プラセボ投与群で 20.5 ヵ月（95% CI：[16.0, NE]）、ハザード比は 0.48（95% CI：[0.272, 0.851]）（p=0.0103）であった。打切りが本剤投与群の 76%、プラセボ投与群の 65%で報告された。本剤投与群で 33 例（23.9%）、プラセボ投与群で 23 例（35.4%）で TSST イベントが認められた。

g*BRCA* 変異陰性コホートでは、TSST の中央値は、本剤投与群で 21.1 ヵ月（95% CI：[18.5, NE]）、プラセボ投与群で 20.3 ヵ月（95% CI：[15.1, NE]）、ハザード比は 0.74（95% CI：[0.519, 1.066]）（p=0.1063）であった。打切りが本剤投与群の 64%、プラセボ投与群の 58%で報告された。本剤投与群で 85 例（36.3%）、プラセボ投与群で 49 例（42.2%）で TSST イベントが認められた。

5）PRO

PRO は、本剤投与群及びプラセボ投与群で類似していた。有効性がバリデートされた FOSI 及び EQ-5D-5L の質問票から得られたデータは、g*BRCA* 変異コホート及び g*BRCA* 変異陰性コホート全体の一般的転帰及び疾患特異的転帰において、本剤投与群及びプラセボ投与群で類似していることを示していた。PRO データの詳細は、5.3.5.1-1 PRO report に示した。

6）OS

総括報告書初版のデータカットオフ日時点（2016 年 5 月 30 日）で、両投与群の死亡例の割合は 20%未満であり、充分な OS イベントが発生していなかった。g*BRCA* 変異コホート及び g*BRCA* 変異陰性コホートのいずれの投与群でも、ITT population の OS の中央値は算出不能であった。OS のハザード比は、g*BRCA* 変異コホートで 0.91（95% CI：[0.360, 2.282]）、g*BRCA* 変異陰性コホートで 0.74（95% CI：[0.452, 1.200]）であった。

（3）探索的評価項目

g*BRCA* 変異陰性コホートを myChoice® HRD 検査及び腫瘍の *BRCA* 変異の有無に基づき設定したサブグループを用いて探索的評価項目の解析を行ったところ、g*BRCA* 変異陰性コホートの全てのサブグループの PFS は、g*BRCA* 変異陰性コホート全体及び g*BRCA* 変異コホートの PFS の解析結果と一致していた。

・HRD 陰性腫瘍を有する患者の PFS 中央値は、本剤投与群で 6.9 ヵ月（95% CI：[5.6, 9.6]）、プラセボ投与群で 3.8 ヵ月（95% CI：[3.7, 5.6]）、ハザード比は 0.58（95% CI：[0.361, 0.922]）（p=0.0226）であった。

・HRD 陽性／体細胞系 *BRCA* 陽性患者の PFS 中央値は、本剤投与群で 20.9 ヵ月（95% CI：[9.7, NE]）、プラセボ投与群で 11.0 ヵ月（95% CI：[2.0, NE]）、ハザード比は 0.27（95% CI：[0.081, 0.903]）（p=0.0248）であった。
・HRD 陽性／野生型 *BRCA* 腫瘍を有する患者の PFS 中央値は、本剤投与群で 9.3 ヵ月（95% CI：[5.8, 15.4]）、プラセボ投与群で 3.7 ヵ月（95% CI：[3.3, 5.6]）、ハザード比は 0.38（95% CI：[0.231, 0.628]）（p=0.0001）であった。
・生殖細胞系又は体細胞系 *BRCA* 腫瘍を有する患者の PFS 中央値は、本剤投与群で 20.9 ヵ月（95% CI：[13.1, NE]）、プラセボ投与群で 5.7 ヵ月（95% CI：[3.9, 7.4]）、ハザード比は 0.26（95% CI：[0.177, 0.393]）（p=0.0003）であった。

2.7.6.4.2.4 安全性の評価

（1）曝露

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

総括報告書補遺のデータカットオフ日（2017 年 9 月 15 日）時点で、曝露期間の中央値は、本剤投与群が 250 日（範囲：1～815 日）、プラセボ投与群が 163 日（範囲：12～926 日）で、本剤投与群が長かった。コホート別の投与サイクルの中央値は、本剤投与群の g*BRCA* 変異コホート（14 サイクル）で g*BRCA* 変異陰性コホート（8 サイクル）と比べて長かった。また、プラセボ投与群においても、g*BRCA* 変異コホート（7 サイクル）で g*BRCA* 変異陰性コホート（5 サイクル）と比べて長かった（PR-30-5011-C 試験　総括報告書　Table 41）。

（2）TEAE

安全性解析対象集団における TEAE の概要を表 2.7.6.4-3 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、TEAE は両群の大半の被験者に認められた。その内訳は本剤投与群が 367 例（100%）、プラセボ投与群が 171 例（95.5%）であった。また、本剤投与群の 75.7%及びプラセボ投与群の 23.5%に Grade 3 以上の TEAE が認められた。

本剤投与群において、本剤との因果関係が否定できない TEAE は、g*BRCA* 変異コホートで 97.8%、g*BRCA* 変異陰性コホートで 97.4%、Grade 3 又は 4 の TEAE はそれぞれ 79.4%及び 71.0%、重篤な TEAE はそれぞれ 30.9%及び 29.4%、投与中断に至った TEAE はそれぞれ 68.4%及び 65.4%、投与中止に至った TEAE はそれぞれ 13.2%及び 15.6%であった。減量に至った TEAE は、g*BRCA* 変異コホート（79.4%）で g*BRCA* 変異陰性コホート（62.8%）と比べて高かった（PR-30-5011-C 試験　総括報告書　Table 14.3.1.1A）。

表 2.7.6.4-3　TEAE の概要（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 試験　総括報告書　Table 1.2.1.1、Table 1.2.9 及び Table 1.2.10.

Abbreviations: AE=adverse event; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; TEAE=treatmentemergent 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 where the relationship to study drug is missing were considered as related to study drug treatment. 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.

いずれかの投与群で 10%以上に認められた TEAE を表 2.7.6.4-4 に示した。

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非血液関連有害事象は、悪心（本剤投与群 74.1%、プラセボ投与群 35.8%）、疲労（46.9%、32.4%）、便秘（41.4%、21.2%）及び嘔吐（35.7%、17.3%）であった。非血液関連有害事象の大半は、軽度～中等度であった。

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血液関連有害事象は、貧血（49.3%、6.7%）及び血小板減少症（46.3%、3.4%）であった。

表 2.7.6.4-4　主な TEAE（いずれかの投与群で 10%以上）（安全性解析対象集団, N=546）

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 試験　総括報告書　Table 1.2.14.

Abbreviations: MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAF=safety; TEAE=treatment-emergent adverse event.

(3) Grade 3 又は 4 の TEAE

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 TEAE は、本剤投与群で 75.7%、プラセボ投与群で 23.5%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 Grade 3 又は 4 の TEAE は、血小板減少症（28.9%、0.6%）、貧血（25.1%、0%）及び好中球減少症（11.4%、0.6%）であった（PR-30-5011-C 試験　総括報告書補遺　Table 1.2.6）。

(4) 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、治験期間中に本剤投与群の 1 例で死亡が認められた。死因は、急性骨髄性白血病であり、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。当該事象は安全性評価期間に SAE として報告され、その後死亡に至った。死亡の詳細は、2.7.6 補遺 1 に記載した。

(5) 重篤な TEAE

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 TEAE は、本剤投与群で 31.9%、プラセボ投与群で 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 TEAE は、血小板減少症（10.9%、0%）及び貧血（4.1%、

0%）であり、その他の重篤な TEAE は被験者の 2%未満で認められた（PR-30-5011-C 試験　総括報告書補遺　Table 1.2.4）。重篤な TEAE の一覧を 2.7.6 補遺 2 に記載した。

（6）中断、減量又は投与中止に至った TEAE

中断に至った TEAE は、本剤投与群で 68.4%、プラセボ投与群で 14.5%に認められた。本剤の中断に至った主な TEAE は、血小板減少症（31.3%、0.6%）、貧血（19.6%、0%）及び好中球減少症（10.4%、2.1%）であった（PR-30-5011-C 試験　総括報告書補遺　Table 1.2.9）。

減量に至った TEAE は、本剤投与群で 69.2%、プラセボ投与群で 5.0%に認められた。本剤の減量に至った主な TEAE は、血小板減少症（30.5%、0.6%）、貧血（18.0%、0%）及び血小板数減少（10.4%、0%）であった（PR-30-5011-C 試験　総括報告書補遺　Table 1.2.10）。

投与中止に至った TEAE は、本剤投与群で 16.3%、プラセボ投与群で 2.2%に認められた。投与中止に至った TEAE は、疲労（2.7%、0%）、血小板減少症（1.9%、0.6%）、悪心及び血小板数減少（各 1.6%、0%）、貧血（1.4%、0%）並びに好中球数減少（1.1%、0%）であった（PR-30-5011-C 試験　総括報告書補遺　Table 1.2.11）。

（7）AESI

本剤にとって AESI のカテゴリーを、骨髄異形成症候群（MDS）、急性骨髄性白血病（AML）、その他の骨髄抑制事象（血小板減少症、貧血、白血球減少症、好中球減少症、汎血球減少症）、疲労、肺臓炎及び過量投与とした。これらの AESI 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に基づいて選択された。

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。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、本剤群：likely related、プラセボ群：likely related）。死亡した本剤投与群 1 例の詳細を、2.7.6 補遺 1 に記載した。

血小板減少症関連事象（血小板減少症及び血小板数減少）の発現頻度は、本剤投与群（61%）でプラセボ投与群（6%）と比べて高かった。全体では、本剤投与群の 73 例（20%）が血小板減少症により血小板の輸血を受けたが、試験期間中の血小板数の観察により、本剤投与群の 8%が、現行の輸血の指針である血小板数 10,000/μL 以下となったことが判明した。本剤投与群の 47 例（13%）に出血関連事象を伴う血小板減少症が発現し、うち 17 例（5%）に点状出血が認められた。血小板減少症に関連する全ての出血関連事象が Grade 1 又は 2 であったが、Grade 3 の点状出血及び血腫が認められた 1 例においては、汎血球減少症を伴っていた。

貧血関連事象（貧血及びヘモグロビン減少）の発現頻度は、本剤投与群で 184 例（50%）、プラセボ投与群で 12 例（7%）に認められた。本剤投与群の 102 例（28%）が貧血に対して輸血を受け、1 例がエリスロポエチン製剤の投与を受けた。

血液学的検査値異常の大半は投与開始後 3 ヵ月以内に認められたが、治験実施計画書で規定されている用量調整により大半の被験者が回復しており、重大な臨床的続発症は認められなかった。

（8）臨床検査値、心電図及びバイタルサイン

血液生化学的検査又は心電図所見に基づく安全性シグナルは認められなかった。

2.7.6.4.2.5 結論

本試験では、あらかじめ定義した3つの主要解析対象集団（g*BRCA*変異コホート、g*BRCA*変異陰性コホートのHRD陽性患者群、g*BRCA*変異陰性コホート全体）の全てにおいて、プラセボ投与群と比べて、本剤投与群で有効性の主要評価項目であるPFSの延長が達成された。3つの主要解析対象集団全てにおいて、治療効果は統計学的に非常に有意であった。さらに、g*BRCA*変異陰性コホートのmyChoice® HRD検査及び腫瘍*BRCA*変異の有無に基づいたサブグループにおいて、観察された治療効果が一致しており、良好なベネフィットが認められた。したがって、BRCA変異及びHRDステータスにかかわらず、全てのプラチナ製剤感受性再発卵巣癌患者において本剤の治療効果が認められた。

維持療法及び／又は長期使用における本剤の副作用プロファイルは忍容可能であり、試験期間中、女性被験者の大半が、PDが確認されるまで本剤の投与を継続することができたか、継続することを選択した。主なTEAEである血液関連の検査値異常は、抗腫瘍療法を受ける患者に対して通常の標準的な方法でモニタリングされ、投与中断や減量によって管理可能であった。

2.7.6.5 海外第 1 相試験（PN001 試験）

：添付資料番号 5.3.5 卵巣癌維持療法 5.3.5.2-1（評価）

治験の標題

A Phase 1 Study of MK-4827 in Patients with Advanced Solid Tumors or Hematologic Malignancies

治験実施医療機関

3 施設（米国、英国）

試験期間

2008 年 9 月 15 日～2011 年 9 月 14 日

試験の種類

第 1 相試験

2.7.6.5.1 試験方法

2.7.6.5.1.1 試験の目的

［主目的］

進行性及び難治性がん患者を対象として、ニラパリブトシル酸塩水和物（MK-4827。以下、本剤）の安全性、忍容性、薬物動態、薬力学的作用に基づいて第 2 相推奨用量（RP2D）を決定する。

［副目的］

- 進行性／難治性がん及びプラチナ製剤抵抗性散発性上皮性卵巣癌患者を対象として、本剤の臨床効果を検討する。
- 再発又は難治性 T 細胞性前リンパ球性白血病（T-PLL）又は毛細血管拡張運動失調症変異（ATM）遺伝子欠失の慢性リンパ球性白血病患者を対象として、本剤の忍容性、有害事象プロファイル及び臨床効果を検討する。
- phosphatase and tensin homolog（PTEN）欠失の大腸腺癌患者を対象として、本剤の忍容性、有害事象プロファイル及び臨床効果を検討する。
- プラチナ製剤部分感受性上皮性卵巣癌患者を対象として、本剤の忍容性、有害事象プロファイル及び臨床効果を検討する。
- 再発又は難治性の子宮内膜癌患者を対象として、本剤の忍容性、有害事象プロファイル及び臨床効果を検討する。
- 再発性トリプルネガティブ又は高悪性度のエストロゲン受容体（ER）陽性乳癌患者を対象として、本剤の忍容性、有害事象プロファイル及び臨床効果を検討する。

2.7.6.5.1.2 試験デザイン

本試験は、進行性固形がん患者を対象とした、ポリ（アデノシン二リン酸[ADP]-リボース）ポリメラーゼ（PARP）阻害剤である本剤の第 1 相、多施設共同、非盲検、非ランダム化、コホートベース、用量漸増確認試験である。

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

パートAの用量漸増期は、加速漸増デザインを用いて、本剤30 mgを1日1回投与し、その後100%増量した。加速漸増デザインは、サイクル1で末梢血単核細胞内のPARP阻害活性が50%以上となるまで、いずれかのサイクルで被験者1例に用量制限毒性（DLT）が認められるまで、又はいずれかのサイクルで被験者2例に治験薬との因果関係が否定できないGrade 2の毒性が認められるまで、1用量レベルにつき被験者1例を登録することとした。更に増量を行う場合は、修正3+3デザインに従い約40%増量することとした。3+3デザインを開始後は、次の用量レベルに移行する前に、コホート内の全被験者が最初のサイクル1（21日間）の投与を終了していることとした。用量確認期は、MTDを確認するため、1件のDLTが認められた被験者が3例以下の用量レベル1つ以上について、最大14例まで拡大する計画とした。最初のサイクル1の21日目までに発現したDLTの有無により、増量するか否かを決定した。全被験者を対象に、現在の用量レベルでサイクル1の21日目までの安全性評価及びサイクル1の12日目までの薬物動態評価が終了するまで、次の用量レベルに移行できないこととした。被験者は21日間を1サイクルとして本剤を1日1回投与し、サイクル1のみ22日目から28日目まで休薬期間を設けた。

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

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

2.7.6.5.1.3 対象及び組入れ基準

[選択基準]

(1) 各パートの疾患の基準を以下に記載する。

パートA：組織学的又は細胞学的に局所進行性又は転移を有する固形がんと確定診断されており、標準治療が存在しない又は標準治療を拒否している患者。測定可能病変（1方向以上で長さが15 mm以上）を1つ以上有する前立腺癌患者を除く固形がん患者。測定可能病変を有する前立腺癌で、Prostate-Specific Antigen Working Group IIに基づく前立腺特異抗原（PSA）検査により進行が確認されており、PSA値が2.0 ng/mL超及び／又は固形がんの治療効果判定基準（RECIST）第1.1版に基づき客観的な進行が認められている患者。

パートB：組織学的又は細胞学的に確定診断された局所進行性又は転移を有する前立腺癌を有し、標準治療が存在しない又は標準治療を拒否している患者、又は、プラチナ製剤抵抗性散発性〔生殖細胞系列（*BRCA*）1又は*BRCA2*遺伝子変異陽性と判明していない〕高悪性度漿液性再発卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌を有する患者。測定可能病変（15 mm以上）

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

パート D：被験者は以下のうちの 1 つに該当しなければならない。

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

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

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

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

(2) 文書による同意が得られた 18 歳以上の男女

(3) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status が 2 以下の患者

(4) 適切な臓器機能が保たれており、臨床検査値が以下の基準に合致する患者：

a. 血液学的検査

o 好中球絶対数：1,500/μL 以上

o 血小板数：100,000/μL 以上

o ヘモグロビン値：9 g/dL 以上

b. 腎臓機能検査

o 血清クレアチニン又は推算クレアチニンクリアランス：ULN の 1.5 倍以下又はクレアチニン値が ULN の 1.5 倍超であった患者の場合は、推算クレアチニンクリアランスが 60 mL/min 以上

c. 肝機能検査

o 総ビリルビン：ULN の 1.5 倍以下又は総ビリルビン値が ULN の 1.5 倍超であった患者の場合は、直接ビリルビンが ULN 以下

- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）：ULNの2.5倍以下、肝転移を有する場合はULNの5倍以下
- アルカリホスファターゼ（ALP）：ULNの2.5倍以下、骨転移があり、AST及びALTがULNの2.5倍以下の場合は、ALPがULNの2.5倍超の患者を除外しない。

d. 凝固系検査（抗凝固剤の投与を受けている患者は該当しない）

- プロトロンビン時間（PT）：ULNの1.2倍以下
- 部分トロンボプラスチン時間（PTT）：ULNの1.2倍以下

(5) 妊娠可能な場合、治験薬投与開始72時間前の血清妊娠反応（β-hCG）が陰性の患者
(6) 閉経後、2年を超えて無月経（閉経状態にある）、避妊手術を受けている、妊娠を避けるために2つ以上の十分な避妊方法を講じることに同意する、又は登録（治験開始）から治験薬最終投与30日後まで性交渉を完全に避けることに同意する患者
(7) 治験開始から治験薬最終投与30日後まで十分な避妊方法を講じることに同意する男性患者
(8) 同意書に署名することによって、自発的に治験参加に同意した患者
(9) ベースライン血清テストステロンを50 ng/dL（2.0 nM）未満に維持するため、睾丸摘除術を受けていない前立腺癌患者は、黄体形成ホルモン放出ホルモンの服用を継続していること

[除外基準]

(1) サイクル1の1日目前4週間以内（ニトロソウレア又はマイトマイシンCの場合は6週間以内）に、化学療法、放射線療法、ホルモン療法又は生物学的製剤による治療を受けたことがある患者。前治療の化学療法による毒性が残存している場合、その毒性がGrade 1以下であること。前立腺癌患者は、黄体形成ホルモン放出ホルモン（LH-RH）アナログによる治療を受けていてもよい。初回の来院時点でビスホスホネート製剤を服用していた患者は、試験期間を通して服用することを許容する。
(2) サイクル1の1日目前30日以内又は治験薬の半減期の5倍のいずれか長い方の期間に、他の何らかの治験薬投与を受けた患者
(3) 臨床試験の一環として又は標準治療として、ベバシズマブの投与を受けた患者。ベバシズマブ関連の毒性が回復した場合は、ベバシズマブの最終投与から4週間後以降に試験に参加してもよい。
(4) 悪性腫瘍の既往がある者。ただし、子宮頸部上皮内腫瘍、皮膚の基底細胞癌、PSAが1未満で適切に治療された限局性前立腺癌、これらの治療を受け、5年間臨床的に安定している、又は医師により再発リスクが低いと判断された患者は登録可能とする。
(5) 中枢神経系転移及び又は癌性髄膜炎の既往がある患者。ただし、一連の治療が完了した中枢神経系転移を有する患者でサイクル1の1日目前1ヵ月以内は臨床的に安定しており、以下の状態である場合は登録可能とする：（1）新規の又は増大中の中枢神経系転移がない。（2）ステロイド療法を受けていない、又は（3）ステロイドの用法・用量が一定である。
(6) 原発性中枢神経系腫瘍の既往がある患者
(7) 治験薬又はその関連化合物の成分に対して過敏症である患者

（8）治験結果に影響を及ぼす、若しくは前治療期間にわたって患者の治験参加の妨げとなる、又は患者の治験参加が最善の利益とならない、何らかの疾患の既往歴、現病歴、治療歴又は臨床検査値異常を有する患者
（9）治験の実施を妨げる可能性がある精神障害又は薬物乱用がある患者
（10）同意取得時に何らかの不法な薬物の常習者（娯楽目的での使用を含む）である、又は最近（過去1年以内に）薬物若しくはアルコール乱用の既往がある患者
（11）妊娠中若しくは授乳中の女性、又は予定される治験期間内に妊娠を予定している女性若しくは子供の父親となる予定の男性
（12）ヒト免疫不全ウイルス（HIV）陽性が既知の患者
（13）B型肝炎又はC型肝炎の既往がある患者
（14）症候性の腹水又は症候性の胸水を有する患者。ただし、これらの治療を受け、臨床的に安定している患者は登録可能とする。
（15）臨床試験の一環として又は標準治療としてPARP阻害剤の投与を受けた患者
（16）グルココルチコイドによる支持療法を受けた患者。ただし、前立腺癌患者は除く。現在の治療でのPSA増悪は治験治療の開始前に記録しなければならない。また、本剤投与中はグルココルチコイドの投与開始は許容しないが、ストレス事象を管理するためステロイドの短期使用は許容する。
（17）サイクル1の1日目前30日以内にビスホスホネート製剤の投与を受ける、又はビスホスホネート製剤の投与量／投与方法を調整中の患者。ビスホスホネート製剤による治療を安定した投与方法で受けている患者は登録可能とした。
（18）自己免疫性溶血性貧血を合併したT-PLL又は慢性リンパ性白血病（CLL）の患者
（19）臨床管理のためにコルチコステロイドの投与を必要としたT-PLL又はCLLの患者。治験薬の初回投与前2週間以内に、20 mg/日以上のプレドニゾンの投与を受けたことがない患者。呼吸器症状のためのステロイド吸入は許容する。

2.7.6.5.1.4 被験者数

計画被験者数：50～342例
登録被験者数：104例（パートA：60例、パートB：40例、パートD：4例）

2.7.6.5.1.5 投与方法、投与量及び投与期間

本剤niraparibとして、10 mg及び100 mgのカプセル剤として供給される。21日間連日、規定時間の4時間以内に経口投与し、これを1サイクルとした。

病勢の進行（PD）又は忍容不能な毒性が認められるまで、治験薬を投与した。本試験で有害事象による投与遅延が生じなかった場合は、以下の基準のいずれかに該当するまで投与を継続した。

・PD
・治験薬投与の継続を妨げる併存疾患
・サイクル1中に発現したDLTを含む許容不能な有害事象
・被験者の同意撤回
・治験責任医師判断による治療変更

・追跡不能

2.7.6.5.1.6 評価項目及び評価基準

（1）安全性

有害事象及び臨床検査値の臨床的及び統計的レビューにより安全性及び忍容性を評価した。米国国立がん研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）第3.0版に従って有害事象をグレード化し、持続期間、重症度及び発現までの期間を含めた条件で評価した。安全性の評価項目には、安全性評価のための臨床検査値、ECOG Performance status、心電図、身体所見及びバイタルサインに加え、あらゆるタイプの有害事象を含めた。治験薬投与との因果関係は問わず、全ての有害事象が報告された。治験責任医師による治験薬と有害事象の因果関係は、definitely related、probably related、possibly related、probably not related、definitely not relatedの5段階で行い、このうちdefinitely related、probably related、possibly relatedに分類された有害事象を治験薬と因果関係ありとした。

（2）有効性

腫瘍縮小効果は、RECIST及び／又は血清中の腫瘍マーカーに基づき評価され、ベースラインの画像診断後、治験実施計画書に従い規定の期間に治験責任医師によって実施された。前立腺癌患者については骨スキャンを用いて評価期間中も実施した。PDは、規定来院時の所見又は規定来院間に実施された症状に基づく疾患の評価によって確認した。

（3）薬物動態

薬物動態解析のための血漿検体はパートA及びパートBで頻回に採取し、尿検体はパートAで採取した。パートAの血漿検体（サイクル1のみ）は、1日目の初回投与前及び投与12時間後、2、3、5、8及び12日目の投与前、21日目の投与前及び投与96時間後まで定期的に採取した。終末相半減期（$t_{1/2}$）を測定するため、22～25日目は休薬期間とした。パートDでは、血漿検体をより長い間隔で採取した。サイクル1の1日目、サイクル1の15日目及びサイクル2の1日目の投与前と投与後に採取した。高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析により、定量下限値を1 ng/mLとして本剤の血漿中濃度を測定した。算出したパラメータは、$UC_{0\text{-}24h}$、C_{max}、T_{max}及び終末相$t_{1/2}$であった。

2.7.6.5.1.7 統計手法

本試験に50～342例の被験者を登録する予定であった。治験薬の投与を1回以上受けた全ての被験者をall patients as treated（APaT）populationとして安全性データ解析に用いた。パートAの終了時までに登録した全ての評価可能例を、安全性の主要評価項目であるDLT発現頻度の対象集団に組み入れた。Pooled Adjacent Violators Algorithm（PAVA）を用いて用量反応曲線を推定し、目標とする毒性発現頻度を約20%として、MTDを決定した。

パートAの主要目的は、進行性治療抵抗性癌患者を対象に安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学的作用に基づき本剤のRP2Dを設定することであった。パートAの最大被験者数は、試験デザインに従ってMTDを決定し確認する必要がある被験者数とした。

パートB及びパートDの有効性の解析は、治験薬の投与を1回以上受けた全ての被験者を対象とした。抗腫瘍効果についてはRECISTに基づき判定し、卵巣癌については腫瘍マーカーCA-125の持続的な減少〔Gynecologic Cancer Intergroup（GCIG）効果判定基準に基づく〕、前立腺癌についてはPSAの持続的な減少により評価した。奏効期間は必要に応じて記述的に記載した。

事後解析：*BRCA*遺伝子変異陽性腫瘍等の相同組換えによるデオキシリボ核酸（DNA）修復機構が欠損している癌患者の治療におけるPARP阻害剤の特定の効果について新たに得られたデータに基づき、並びに本剤による治療効果等の予備的エビデンスに応じて、全ての卵巣癌患者及び生殖細胞系列*BRCA*変異陽性又は陰性の卵巣癌患者の奏効率を要約した。

2.7.6.5.2 試験成績

2.7.6.5.2.1 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性

計104例が少なくとも1回以上の本剤投与を受けた。年齢の中央値は59歳（範囲：35歳～75歳）で、被験者の70.2%が女性であった。前治療の中央値は5ライン（範囲：0～14ライン）であった（PN001　総括報告書　Table 14）。

パートAに60例、パートBに40例及びパートDに4例の被験者が登録された。

2.7.6.5.2.2 曝露

投与期間の中央値は59日（範囲：10～590日）、投与サイクル数の中央値は3サイクル（範囲：1～28サイクル）であった（PN001　総括報告書　Table 16）。投与継続中の卵巣癌患者50例（原発性腹膜癌患者2例を含む）の投与サイクル数の中央値は同様に3サイクルであった（本剤の投与サイクル数の中央値は、*BRCA*変異陽性患者22例で4.5サイクル、*BRCA*変異陰性患者28例で2.5サイクル）（PN001　総括報告書　Listing 16.2.2.1）。

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

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

最初の10サイクルの相対用量強度の中央値〔供給された総用量（経口剤の数により判定）÷割り付けられた総用量×100%〕は、全投与群（併合）で84.0%（範囲：150 mg投与群の71.4%から40 mg投与群の99.8%まで）であった（PN001　総括報告書　Table 14.1.4）。

2.7.6.5.2.3 MTD及びDLT

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

用量漸増期では、DLTが30 mgコホート（6例）で1件（Grade 3の疲労）、60 mgコホート（7例）で1件（Grade 3の肺臓炎）が認められた。400 mgコホートでは、6例中2例に

DLT である Grade 4 の血小板減少症が認められたことから、治験実施計画書に従い 400 mg は MTD を超える用量であると判定された。用量漸増期及び用量確認期では、290 mg の投与を受けた 5 例全員、300 mg の投与を受けた 10 例全員に DLT は認められず、300 mg が MTD であることが確認された（PN001 試験　総括報告書　Appendix 16.2.7.2.）。

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

2.7.6.5.2.4 安全性の評価

本剤の投与を受けた全ての被験者（104 例）に、1 件以上の治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）が認められた。このうち 58 例（55.8%）に、Grade 3 以上の有害事象が認められた。主な有害事象（30%以上）は、悪心（59 例、56.7%）、疲労（58 例、55.8%）、貧血（52 例、50.0%）、嘔吐（41 例、39.4%）、便秘（40 例、38.5%）、血小板減少症（36 例、34.6%）及び食欲減退（35 例、33.7%）であった。主な Grade 3 以上の有害事象（10%以上）は、血小板減少症（15 例、14.4%）及び貧血（13 例、12.5%）であった（PN001　総括報告書　Table 14.3.2.1 及び Table 14.3.2.3）。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、94 例（90.4%）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（20%以上）は、貧血（48 例、46.2%）、悪心（45 例、43.3%）、疲労（45 例、43.3%）、血小板減少症（35 例、33.7%）、食欲減退（28 例、26.9%）、好中球減少症（25 例、24.0%）、便秘（23 例、22.1%）及び嘔吐（22 例、21.2%）であった。主な Grade 3 又は 4 の治験薬との因果関係が否定できない有害事象（3%以上）は、血小板減少症（15 例、14.4%）、貧血（10 例、9.6%）、好中球減少症（4 例、3.8%）及び疲労（4 例、3.8%）であった（PN001　総括報告書　Table 14.3.2.5 及び Table 14.3.2.19）。

重篤な有害事象は、36 例（34.6%）に認められた。主な重篤な有害事象は、嘔吐（5 例、4.8%）、貧血（4 例、3.8%）、血小板減少症（4 例、3.8%）及び悪性新生物（PD による）（4 例、3.8%）であった。報告された有害事象 71 件のうち、64 件が回復したと報告され、1 件（胸水、治験薬との因果関係なし）が未回復、6 件が死亡であった（PN001 試験　総括報告書　Table 21）。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、10 例（9.6%）に認められた。2 例以上の被験者に認められた治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、血小板減少症及び貧血（各 4 例、3.8%）、嘔吐（3 例、2.9%）及び 好中球減少症（2 例、1.9%）であった（PN001 試験　総括報告書　Table 21）。

試験期間中及び試験終了後 30 日間の追跡調査期間中に発現した有害事象による死亡は 6 例に認められた。死因は、4 例が悪性新生物（PD による）、残りの 2 例が敗血症及び脳梗塞であった。死亡に至った有害事象は全て、治験薬との因果関係なしと判断された（PN001　総括報告書　Table 14.3.2.9）。試験期間中の死亡の一覧を 2.7.6 補遺 2 に示した。

治験薬の減量に至った有害事象は、19 例（18.3%）、投与中断に至った有害事象は 45 例（43.3%）に認められた。投与中止に至った有害事象は、9 例（8.6%）に認められた。投与中止に至った主な有害事象は、血小板減少症（2 例）、QT 延長（2 例）、疲労（1 例）、嘔吐（1 例）、

肺臓炎（1 例）、視神経乳頭浮腫（1 例）及び腸閉塞（1 例）であった。これらの事象のうち、4 件はサイクル 1 で報告された治験実施計画書で規定されている DLT であった。別の 1 例は有害事象により投与中止に至ったと報告されたが、この有害事象は悪性新生物であったため、当該被験者は PD により投与中止に至ったと報告されるべきであった。

2.7.6.5.2.5 有効性の評価

本試験に 104 例が登録され、77 例が測定可能病変及びベースライン後の画像診断を有していたため、これらの被験者を評価可能例とした。ただし、ここで示す有効性の評価は、治験薬の投与を 1 回以上受けた全ての被験者を対象としている。

全ての用量レベルで治験薬の投与を 1 回以上受けた 104 例のうち、14 例が RECIST 及び／又は CA-125 の基準により確定又は未確定の PR と判定された（2 例の卵巣癌患者は CA-125 の基準のみで判定された）。全奏効率は 13.5%（95% CI：[7.6, 21.6]）であった。これら 14 例のうち、12 例が卵巣癌患者、2 例が乳癌患者であった。開始用量レベルは、1 日 1 回 60 mg 投与から 1 日 1 回 400 mg 投与の範囲で臨床効果を観察した（PN001　総括報告書 Listing 16.2.1.5、Listing 16.2.2.5 及び Appendix 16.2.4）。

RECIST に基づき奏効が認められた 12 例の奏効までの期間の中央値は、47 日（25 及び 75 パーセンタイル：それぞれ 45 日及び 95 日）であった（PN001　総括報告書　Table 14.2.3）。RECIST に基づき奏効が確定した 10 例の奏効期間の中央値は、166 日（25 及び 75 パーセンタイル：それぞれ 108 日及び 328 日）であった（PN001　総括報告書　Table 14.2.2）。

RECIST に基づき安定（SD）と判定された別の 41 例（上記の卵巣癌患者 2 例は CA-125 値で PR と判定されたため、SD と判定された被験者から除外した）の SD の持続期間は最長 336 日であった。SD と判定された被験者の腫瘍のタイプは以下のとおりである：前立腺癌（23 例中 16 例）、卵巣癌又は腹膜癌（50 例中 15 例）、乳癌（13 例中 4 例）、非小細胞肺癌（2 例中 2 例）、黒色腫（1 例）、腹膜癌（1 例）、肺の腺様嚢胞癌（1 例）、軟骨肉腫（1 例）及び直腸癌（1 例）（PN001　総括報告書　Listing 16.2.1.2 及び Listing 16.2.2.2）。

残りの 49 例のうち、36 例に PD が認められ、13 例はベースライン後の評価実施前に投与が中止されたため、奏効不明であった。

本試験の卵巣癌患者 50 例（原発性腹膜癌患者 2 例を含む）のうち、21 例がスクリーニング時に *BRCA* 変異陽性（PN001　総括報告書　Listing 16.2.1.5）と確定され、別の 1 例はデータベースロック後に *BRCA* 変異陽性と確定された（PN001 試験　総括報告書 Appendix 16.2.4）。その 22 例のうち 8 例で RECIST に基づき奏効が認められ（うち 7 例では CA-125 値でも奏効と判定された）、奏効率は 36.4%（95% CI：[17.2, 59.3]）（PN001　総括報告書　Listing 16.2.2.5）であった。

BRCA 変異陽性又は *BRCA* 変異の有無不明の卵巣癌患者 28 例のうち、2 例が RECIST 及び CA-125 値により確定された PR、別の 2 例は CA-125 値により未確定の PR に達し、奏効率は 14.3%（95% CI：[4.0, 32.7]）であった。

乳癌患者 13 例のうち、最良効果が PR であった 2 例（奏効率：15.4%、95% CI：[1.9, 45.4]）は、*BRCA* 変異陽性患者 4 例のうちに含まれていた（*BRCA* 変異陽性患者の奏効率：50.0%、95% CI：[6.8, 93.2]）。

2.7.6.5.2.6 薬物動態の評価

本剤の曝露量は中程度から高度のばらつきを示し、変動係数は概ね75%未満であった。用量比例性に関する探索的解析では、用量で正規化した$AUC_{0\text{-}24h}$及びC_{max}に用量依存的な傾向は認められず、検討した全用量範囲で曝露量が用量に比例して増加することが示唆された。反復投与後の蓄積の程度は各用量で同程度であった。T_{max}及び終末相$t_{1/2}$に用量依存的な傾向は認められず、吸収又は消失に非線形性がないことが示唆された。

パートA及びパートBでは、本剤を1日あたり30～400 mgの用量範囲で21日間経口投与した。本剤は投与後速やかに吸収され、T_{max}の中央値は1日目が3.0～3.6時間、21日目（最終投与日）が1.5～4.0時間であった。反復投与後の平均血漿中濃度は、C_{max}に達した後、ほぼ二相性の消失を示した。頻回の検体採取の最終日（12日目）のトラフ濃度は、いずれの用量レベルでも概ね定常状態に達していた。30～400 mgの用量範囲で21日間投与した後の蓄積係数の幾何平均値は$AUC_{0\text{-}24h}$で1.99～4.22、C_{max}で1.55～3.62であった。60～400 mgの用量範囲で投与した後の終末相$t_{1/2}$の平均値は32.8～46.0時間であった。

本剤400 mgを反復投与した後、21日目に観察された定常状態における最大曝露量は、$AUC_{0\text{-}24h}$が79055 nM·hr、C_{max}が4448 nMであった。

薬物動態解析用尿検体は、パートAの300 mgコホートでのみ、21日目に採取したが、尿量を記録した被験者は3例のみであった。投与24時間後の本剤の未変化体の平均尿中排泄量は19.76 mgで、これは投与した用量の6.59%に相当する。定常状態における腎クリアランスは16.35 mL/minであった。

パートDの被験者の投与3時間後の濃度は、パートA及びパートBのそれらの濃度と同程度であった。

2.7.6.5.2.7 薬力学的作用の評価

薬力学試験では、104例中56例の末梢血単核細胞（PBMC）を用いて、PBMC中のPARP阻害活性を測定した。

非臨床モデルのPBMC中のPARP活性の50%阻害（IC_{50}）は、腫瘍中の90%PARP阻害及び有効性解析の結果と相関していた。PARP阻害剤投与後のトラフ時のPARP阻害濃度は、抗腫瘍効果と相関することが非臨床データによって示されていることから、サイクル1の21日目及びサイクル2の1日目の本剤投与前のPBMC中のPARP活性濃度に最も注目すべきである。

サイクル1の21日目の本剤投与前のPBMC中のPARP活性濃度は、全用量レベルで34.25%～78.35%であった。PBMC中のPARPは用量依存的に阻害され、50%を超える顕著な阻害は80 mg以上の用量レベルで観察された。

2.7.6.5.3 結論

本剤300 mg 1日1回投与の忍容性は概ね良好で、安全性プロファイルも忍容可能かつ予測可能であることが安全性データから示された。400 mgはMTDを超える用量（従来のDLT評価及びPAVAにより判定）として本試験の用量漸増期で明確に除外した。300 mgを開始用量として投与中断及び／又は減量により有害事象を管理することで、大半の患者で長期投与が可能であった。本用量の妥当性は薬物動態データ及び薬力学的データによって裏付けられて

いる。80 mg 1 日 1 回という低用量で抗腫瘍効果及び顕著な PARP 阻害活性が認められたことは、減量により最大耐量から投与開始することが可能となり、有害事象により投与中断や減量が必要な場合でも、有効用量を維持できることを示している。したがって、300 mg 1 日 1 回の開始用量は、追加で実施する単剤療法試験の安全性及び有効性のバランスを良好にする可能性が高い。

RECIST 及び／又は CA-125 値に基づき PR が認められた 14 例全員が卵巣癌（原発性腹膜癌を含む）又は乳癌のいずれかを有していたことから、これらの被験者集団を対象として更に検討することが強く推奨される。さらに、これらの被験者集団内の *BRCA* 変異陽性患者においては有効性の点で有利であることがデータから示されている。上記の結果は、本剤が他の PARP 阻害剤と同様、*BRCA* 変異又はその他の相同組換え修復欠損に起因するがんに対して高い活性を示す可能性を示唆している。他の様々ながん種を有する患者において、SD が得られたことから他の使用法も示唆されるが、*BRCA* 変異を含む相同組換え修復欠損を有する卵巣癌患者又は乳癌患者が本剤の今後の研究対象になると考えられる。

2.7.6.6 国内第 1 相試験（Niraparib-1001 試験）

：添付資料番号 5.3.5 卵巣癌維持療法 5.3.5.2-2（評価）

治験の表題

進行性固形がん患者を対象とした niraparib の第 1 相非盲検単独投与試験

実施医療機関

1 施設（日本）

試験期間

2018 年 4 月 5 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（データカットオフ日）

試験の種類

第 1 相

2.7.6.6.1 試験方法

2.7.6.6.1.1 試験の目的

［主目的］

日本人の進行性固形がん患者にニラパリブトシル酸塩水和物（MK-4827。以下、本剤）を 1 日 1 回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

［副目的］

日本人の進行性固形がん患者に本剤を 1 日 1 回経口投与したときの薬物動態を評価する。

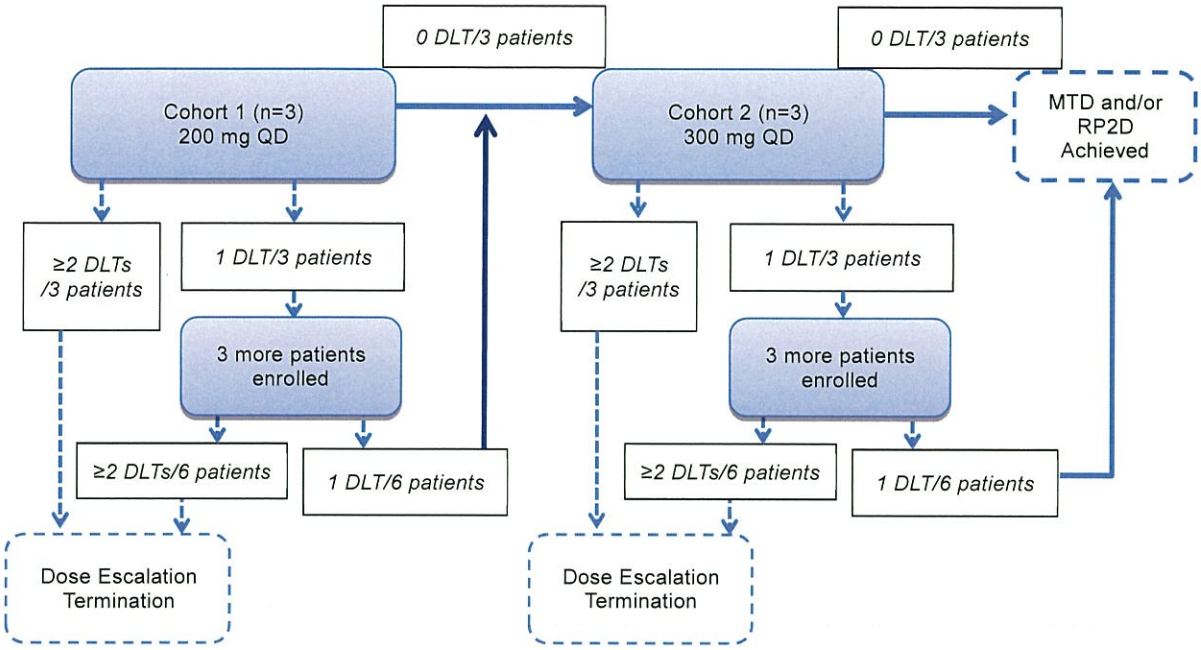
2.7.6.6.1.2 試験デザイン

Niraparib-1001 試験は、日本人の進行性固形がん患者を対象に本剤の安全性及び忍容性を評価する、第 1 相、非盲検、非無作為化、用量漸増試験である。本治験では、計 6～12 例の被験者に、本剤を 200 mg 1 日 1 回（コホート 1）又は 300 mg 1 日 1 回（コホート 2）投与した。

サイクル 1 では本剤を 1 日 1 回、21 日間継続投与し、休薬期間は設けなかった。サイクル 2 以降も同様に、本剤を 1 日 1 回、21 日間継続して投与した。サイクル 1 では、21 日以内の用量制限毒性（DLT）の有無により、次の用量に移行するか否かを決定した。被験者には、サイクル 1 の期間中は原則として入院下で（サイクル 1～8 日目の入院を必須とする）本剤を投与し、DLT 発現の有無を観察した。サイクル 1 から得られた安全性の評価結果を検討するまでは次の用量に移行しなかった。

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

治験デザインの概要を図 2.7.6.6-1 に示した。



Abbreviations: DLT, dose-limiting toxicity; MTD, maximum tolerated dose; RP2D, recommended phase 2 dose.

図 2.7.6.6-1　治験デザインの概要

サイクル 1 では頻回に血液検体採取を行い、本剤の血漿中薬物動態プロファイルを評価した。

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

2.7.6.6.1.3 対象及び組入れ基準

［選択基準］

（1）同意取得時に 20 歳以上の日本人の男女

（2）組織学的又は細胞学的に転移性又は局所進行性固形がんと確定診断され、標準治療が無効又は標準治療後に進行、あるいは、治験担当医師によって適切な標準治療がないと判断された患者

（3）Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status が 1 以下の者

（4）臓器機能が正常で、臨床検査値が以下の基準に合致する患者：

a. 血液学的検査

・好中球数：1,500/μL 以上

・血小板数：100,000/μL 以上

・ヘモグロビン量：9 g/dL 以上

b. 腎機能検査

・血清クレアチニン値：治験実施医療機関の基準値上限（ULN）の 1.5 倍以下、又はクレアチニン値が治験実施医療機関の ULN の 1.5 倍を超える場合は Cockcroft Gault 式又は 24 時間蓄尿によるクレアチニンクリアランス値が 50 mL/min 以上

c. 肝機能検査

・血清総ビリルビン値：ULN の 1.5 倍以下（ジルベール症候群患者を除く）。ジルベール症候群患者の場合、直接ビリルビン値が直接ビリルビン値の ULN の 1.5 倍以下であれば登録可能

・アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）：ULN の 2.5 倍以下、又は肝転移が認められる場合は ULN の 5 倍以下

d. 凝固系検査（現在、抗凝固薬の投与を受けている患者は該当しない）

・プロトロンビン時間：ULN の 1.2 倍以下

・部分トロンボプラスチン時間：ULN の 1.2 倍以下

(5) 以下の条件を満たす女性

・スクリーニング開始前に 1 年以上の閉経状態にある。又は

・避妊手術を受けている。又は

・妊娠可能な女性は、同意取得時から治験薬最終投与 180 日後まで一つの非常に効果的な避妊法と一つの有効なバリア法による避妊法を同時に 2 つ講じることに同意する。又は、

・ライフスタイルに合致する（通常の生活習慣で性交渉をしない）場合は、性交渉を完全に避けることに同意する〔周期的な禁欲法（例：カレンダー法、排卵法、基礎体温法、排卵後を考慮した避妊法等）、コンドームのみ、抜去法、殺精子剤のみの方法及び授乳性無月経を利用する方法は避妊の方法として適切ではない。女性と男性のコンドームは同時に使用しない。〕。

避妊手術（精管切除術）の有無にかかわらず、以下の条件を満たす男性

・試験治療の期間中及び治験薬最終投与 120 日後まで有効なバリア法による避妊を行うことに同意する。パートナーが妊娠可能な女性の場合、1 つの非常に効果的な避妊法を同時に使用することが望ましい。又は

・患者のライフスタイルに合致する（通常の生活習慣で性交渉をしない）場合は、性交渉を完全に避けることに同意する〔周期的な禁欲法（例：女性パートナーのカレンダー法、排卵法、基礎体温法、排卵後を考慮した避妊法等）、コンドームのみ、抜去法、殺精子剤のみの方法及び授乳性無月経を利用する方法は避妊の方法として適切ではない。女性と男性のコンドームは同時に使用しない。〕。

(6) 将来の治療に不利益を被ることなく、いつでも同意を撤回できることを理解したうえで、治験に関連した手順（標準的な医療行為は除く）を実施する前に、自由意思で書面による同意を示すことができる者

[除外基準]

(1) サイクル 1 の 1 日目前 14 日以内（抗悪性腫瘍薬のモノクローナル抗体の場合は 28 日以内、ニトロソウレア又はマイトマイシン C の場合は 42 日以内）に化学療法、放射線療法、ホルモン療法又は生物学的製剤による治療を受けたことのある患者。前治療の化学療法による毒性が残存している場合、その毒性が Grade 1 以下であること（ただし、Grade 2 の脱毛症を有する患者は、登録可能とする）。ベバシズマブの場合は、全ての毒性が消失していること。前立腺癌患者は、黄体形成ホルモン放出ホルモン（LH-RH）アナログによる治療を受けていてもよい。

(2) 臨床試験の一環として又は標準治療として、ポリ（アデノシン二リン酸[ADP]-リボース）ポリメラーゼ（PARP）阻害剤又は PARP を阻害する可能性がある薬剤の投与を受けた患者

(3) サイクル 1 の 1 日目前 30 日以内にビスホスホネート製剤による治療を開始した者又は同剤の投与量／投与方法を調整中の者。ビスホスホネート製剤による治療を安定した投与方法で受けている患者は登録可能とし、同剤による治療を継続してもよい。

(4) サイクル 1 の 1 日目前 28 日以内又は治験薬の半減期の 5 倍のいずれか長い方の期間に、他の何らかの治験薬の投与を受けた者

(5) 症候性の腹水又は症候性の胸水を有する者。ただし、これらの治療を受け、臨床的に安定している患者は登録可能とする。

(6) 原発性中枢神経系腫瘍の既往がある者

(7) 中枢神経系転移及び／又は癌性髄膜炎の既往がある者。ただし、一連の治療が完了した中枢神経系転移を有する患者で、サイクル 1 の 1 日目前 30 日間は臨床的に安定しており、以下の状態である場合は登録可能とする：1) 新規の又は増大中の中枢神経系転移がない、2) ステロイド療法を受けていない、又は 3) ステロイドの用法・用量が一定である。

(8) 治験薬又はその関連化合物の成分に対して過敏症である者

(9) コントロール不良の重篤な疾患、非悪性全身性疾患、又はコントロール不良の活動性感染症により、医学的リスクが高いと考えられる患者。例として以下が含まれるが、これらに限定されない：コントロール不良の心室性不整脈、最近（サイクル 1 の 1 日目前 90 日以内）発現した心筋梗塞、コントロール不良の大発作性疾患、不安定脊髄圧迫、上大静脈症候群、コントロール不良の高血圧、又は同意書への署名の妨げとなる何らかの精神障害。

(10) 治験結果に影響を及ぼす、若しくは全治験期間にわたって患者の治験参加の妨げとなる、又は患者の治験参加が最善の利益とはならない、何らかの疾患の既往歴、現病歴、治療歴又は臨床検査値異常を有する者

(11) カプセル剤の嚥下困難や胃全摘術など、治験薬の消化管での吸収を妨げる消化器系疾患又は消化器系手術を受けた者

(12) 治験の実施を妨げる可能性がある精神障害がある者

(13) 同意取得時に何らかの不法な薬物の常用者（娯楽目的での使用を含む）である、又は最近（過去 1 年以内に）薬物若しくはアルコール乱用の既往がある者

（14）妊娠中若しくは授乳中の女性、又は予定される治験期間内に妊娠を予定している女性若しくは子供の父親となる予定の男性。ただし、授乳中の女性が授乳を中止した場合は、登録可能とする。
（15）ヒト免疫不全ウイルス（HIV）陽性が既知の者
（16）B 型肝炎ウイルス表面抗原（HBsAg）陽性、又は活動性の C 型肝炎ウイルス（HCV）の感染が既知若しくは疑われる者
注：B 型肝炎コア抗体（HBcAb）又は B 型肝炎表面抗体（HBsAb）を有する患者は登録可能であるが、B 型肝炎ウイルス（HBV）は検出限界未満でなければならない。C 型肝炎ウイルス抗体（HCVAb）陽性の患者は HCV が検出限界未満でなければならない。

2.7.6.6.1.4 被験者数

計画被験者数：6～12 例
登録被験者数：9 例

2.7.6.6.1.5 投与方法、投与量及び投与期間

21 日間を 1 サイクルとして、本剤を 1 日 1 回継続して経口投与した。開始用量は 200 mg の 1 日 1 回投与（コホート 1）とし、当該用量が安全で忍容可能であることが示された場合は、300 mg の 1 日 1 回投与（コホート 2）に移行した。

本治験は、PD が確認されるまで、忍容不能な毒性が発現するまで、又はその他の理由により治験中止となるまで、投与を継続した。

2.7.6.6.1.6 評価項目及びその評価基準

［主要評価項目］

・サイクル 1 中に DLT が認められた被験者の例数及び割合
・治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）が発現した被験者の例数及び割合
・Grade 3 以上の TEAE が発現した被験者の例数及び割合
・重篤な TEAE が発現した被験者の例数及び割合
・TEAE により治験薬の投与中止に至った被験者の例数及び割合

［副次評価項目］

・サイクル 1 の 1 日目及び 21 日目の本剤の薬物動態パラメータ：C_{max}、T_{max} 及び AUC_{24}

［その他の評価項目］

・固形がんの治療効果判定基準（RECIST）に従って算出した全奏効率（ORR）〔完全奏効（CR）＋部分奏効（PR）〕
・安全性評価のための臨床検査値、ECOG performance status、心電図及びバイタルサイン
・サイクル 1 の 1 日目及び 21 日目の代謝物 M1 の薬物動態パラメータ：C_{max}、T_{max} 及び AUC_{24}

2.7.6.6.1.7 統計手法

［有効性］

Response-evaluable set を対象として、ORR とその両側 95%信頼区間を用量群別に算出した。両側 95%信頼区間は、二項分布に基づく方法により算出した。

［薬物動態］

Pharmacokinetics analysis set（PK analysis set）を対象として、サイクル 1 で得られた本剤の血漿中濃度は、各群で予定（規定された）の本剤投与後の日時別に記述統計量で要約した。また、各群でサイクル 1 で得られた本剤の血漿中濃度の平均値及び個別値の推移図を日別（1 日目及び 21 日目）に作成した。全ての血漿中濃度データの一覧を群別に作成した。サイクル 1 で得られた代謝物 M1 の血漿中濃度についても同様の解析を実施した。

得られたデータに従って、ノンコンパートメント解析によりサイクル 1 の 1 日目及び 21 日目の本剤の薬物動態パラメータを算出した。具体的なパラメータは、C_{max}、T_{max} 及び AUC 等であった。薬物動態パラメータは各群で記述統計量を用いて日別に要約した。個別の薬物動態パラメータの一覧を群別に作成した。代謝物 M1 についても同様の解析を実施した。

［安全性］

DLT-evaluable set を対象として、サイクル 1 中に DLT が認められた被験者の例数及び割合を算出した。

安全性解析対象集団を対象として、TEAE について、以下の解析を用量群別に行った。TEAE は、治験薬の初回投与から最終投与 28 日後までに発現した有害事象と定義した。TEAE は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）第 21.0 版を用いて読み替え、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）で要約した。

- TEAE
- 治験薬との因果関係ありと判断された TEAE
- Grade 3 以上の TEAE
- 治験薬との因果関係ありと判断された Grade 3 以上の TEAE
- 重篤な TEAE
- 中止に至った TEAE

安全性解析対象集団を対象として、臨床検査値について、用量群別に米国国立がん研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）の重症度のベースラインとベースライン後の最悪値のシフトテーブルを作成した。また、臨床検査値のうち血小板数について、各評価時点の観測値、ベースラインからの変化量について、要約統計量を用量群別に算出した。

なお、毒性の発現頻度をより明らかにし、本剤の 1 日 1 回投与の安全性プロファイルを更に確立するため、追加の安全性解析を実施できるものとした。

2.7.6.6.2 試験成績

2.7.6.6.2.1 患者の内訳

同意取得した計 11 例中 9 例が、本剤投与の適格性を満たしていた（Niraparib-1001 試験　総括報告書　Table 15.1.1.3）。全 9 例が少なくとも 1 回以上の治験薬投与を受け、response-evaluable set、DLT-evaluable set、PK analysis set 及び安全性解析対象集団に含めた。

200 mg コホートに 3 例、300 mg コホートに 6 例を登録した。データカットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で、300 mg コホートの 4 例が投与を継続していた。200 mg コホートでは、全 3 例が PD により投与を中止し、300 mg コホートでは 2 例が PD 又は有害事象により投与を中止した（Niraparib-1001 試験　総括報告書　Table 15.1.1.4）。

2.7.6.6.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

年齢の中央値は、67 歳（範囲：41～75 歳）であった。体重の中央値は 62.8 kg（範囲：58.1～76.4 kg）、body mass index（BMI）の中央値は 23.6（範囲：21.1～26.5）であった。各コホートのそれぞれ 1 例が膵臓癌を有していた（Niraparib-1001 試験　総括報告書　Table 15.1.2）。

2.7.6.6.2.3 有効性の評価

ORR

有効性の評価は、response-evaluable set を対象に評価した。

データカットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で、両コホートで奏効が認められた被験者はいなかった（Niraparib-1001 試験　総括報告書　Table 15.2.1.1.1）。

最良総合効果は、200 mg コホートでは全 3 例が PD、300 mg コホートでは 4 例（66.7%）が安定（SD）、1 例（16.7%）が PD であった。残り 1 例は評価不能であった（Niraparib-1001 試験　総括報告書　Table 15.2.1.1.2）。

2.7.6.6.2.4 安全性の評価

安全性の結果は、1 回以上の本剤投与を受けた 9 例（200 mg コホート 3 例、300 mg コホート 6 例）を安全性解析対象集団及び DLT-evaluable set とした。

（1）曝露

データカットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で、サイクル 1 の服薬遵守状況が 80%超であった被験者は、200 mg コホートで 3 例（100.0%）、300 mg コホートで 5 例（83.3%）であった。治療サイクルの中央値は、200 mg コホートで 2 サイクル、300 mg コホートで 3 サイクル（範囲：1～7 サイクル）、投与日数の中央値は、200 mg コホートで 41.0 日（範囲：33～45 日）、300 mg コホートで 47.5 日（範囲：7～138 日）であった（Niraparib-1001 試験　総括報告書　Table 12.a）。

（2）DLT

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

（3）TEAE

安全性解析対象集団における TEAE の概要を表 2.7.6.6-1 に示した。

全 9 例に 1 件以上の TEAE が認められた。また、全例に 1 件以上の本剤との因果関係が否定できない TEAE が認められた。

因果関係が否定できない Grade 3 以上の TEAE は、200 mg コホートの 1 例（33.3%）、300 mg コホートの 3 例（50.0%）に認められた。

300 mg コホートでは、投与中止に至った TEAE 及び重篤な TEAE が各 1 例（16.7%）に認められた。いずれのコホートでも、死亡及び因果関係が否定できない重篤な TEAE は認められなかった。

表 2.7.6.6-1　TEAE の概要（安全性解析対象集団）

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

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

いずれかのコホートで 2 例以上に認められた TEAE を表 2.7.6.6-2 に示した。

200 mg コホートで 2 例以上に認められた主な TEAE は、嘔吐、食欲減退及び疲労各 2 例（66.7%）であった。このうち、食欲減退の 2 例は、本剤との因果関係が否定できないと判断された。

300 mg コホートで 2 例以上に認められた主な TEAE は、血小板数減少 5 例（83.3%）、悪心及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各 4 例（66.7%）、血中アルカリホスファターゼ増加及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加各 3 例（50.0%）、嘔吐、倦怠感、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、貧血、下痢及び高血圧各 2 例（33.3%）であった。このうち、血小板数減少の 5 例、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の 4 例及び悪心の 3 例は、本剤との因果関係が否定できないと判断された。

表 2.7.6.6-2　主な TEAE（いずれかのコホートで 2 例以上）（安全性解析対象集団、N=9）

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

出典：Niraparib-1001 試験　総括報告書　Table 15.3.1.3.3.
PT: preferred term; TEAE: treatment-emergent adverse event

(4) Grade 3 以上の TEAE

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

(5) 死亡

治験期間中の死亡は認められなかった。

(6) 重篤な TEAE

重篤な TEAE は、300 mg コホートの 1 例（16.7%）に腎盂腎炎が認められた（Niraparib-1001 試験　総括報告書　Table 15.3.1.3.10）。当該事象は、治験責任医師により治験薬との因果関係が否定された。

(7) 中断、減量又は投与中止に至った TEAE

中断に至った TEAE は、200 mg コホートでは 1 例（33.3%）に計 2 件（悪心及び食欲減退）が認められた。300 mg コホートでは全 6 例に認められ、主な事象は、血小板数減少 3 例（50.0%）及び倦怠感 2 例（33.3%）であった（Niraparib-1001 試験　総括報告書　Table 15.3.1.3.8）。

減量に至ったTEAEは、300 mgコホートの3例（50.0%）に3件〔発熱性好中球減少症、血小板減少症及び血小板数減少各1例（16.7%）〕が認められた。200 mgコホートでは、減量に至ったTEAEは認められなかった(Niraparib-1001試験　総括報告書　Table 15.3.1.3.7)。

投与中止に至ったTEAEは、300 mgコホートの1例(16.7%)に倦怠感が認められた。200 mgコホートでは、投与中止に至ったTEAEは認められなかった（Niraparib-1001試験　総括報告書　Table 15.3.1.3.9）。

(8) 特に注目すべき有害事象

本試験では、骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病及び高血圧クリーゼのような特に注目すべき有害事象は認められなかった。

(9) 臨床検査値、心電図及びバイタルサイン

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。

臨床検査値（血小板数を除く）、心電図及び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。

2.7.6.6.2.5 薬物動態の評価

200 mg及び300 mgの単回（サイクル1の1日目）及び反復（サイクル1の1日目及び21日目)投与後、本剤のT_{max}の中央値は約3～4時間であった。本剤反復投与後のC_{max}及びAUC_{24}は、概して用量に比例して増加した。R_{Cmax}及びR_{AUC24}の蓄積比の幾何平均は、反復投与後それぞれ1.643～2.385及び2.644～3.654であった。これらの結果は、PN-001試験で得られた結果と同様であった。

200 mg及び300 mgの単回（サイクル1の1日目）及び反復（サイクル1の1日目及び21日目）投与後、代謝物M1のT_{max}の中央値は約4～10時間であった。R_{Cmax}及びR_{AUC24}の蓄積比の幾何平均は、それぞれ2.776～3.278及び3.240～3.770であった。

2.7.6.6.3 結論

本試験で認められた本剤の安全性プロファイルは忍容可能であり、これまでに報告された本剤の安全性プロファイル及び海外試験でこれまでに報告されている事象と一致していた。

本剤は投与後速やかに吸収され、曝露量は概して用量に比例して増加した。日本人の進行性固形がん患者において、本剤200 mg及び300 mgの忍容性は良好であることが示され、安全性の懸念は認められなかった。

2.7.6.7 国内第 2 相試験（Niraparib-2001 試験）

：添付資料番号 5.3.5 卵巣癌維持療法 5.3.5.2-3（評価）

治験の標題

直近のプラチナ製剤を含む化学療法で完全奏効又は部分奏効が得られたプラチナ製剤感受性の再発性上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の日本人患者を対象として niraparib の安全性を評価する、第 2 相、多施設共同、非盲検、単群試験

治験実施医療機関

15 施設（日本）

試験期間

2018 年 12 月 28 日～2019 年 3 月 17 日（データカットオフ日）

試験の種類

第 2 相

2.7.6.7.1 試験方法

2.7.6.7.1.1 試験の目的

［主目的］

直近のプラチナ製剤を含む化学療法で完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）が得られたプラチナ製剤感受性の再発性上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の日本人患者におけるニラパリブトシル酸塩水和物（MK-4827。以下、本剤）の安全性を評価する。

［副目的］

直近のプラチナ製剤を含む化学療法で CR 又は PR が得られたプラチナ製剤感受性の再発性上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の日本人患者における本剤の有効性を評価する。

［その他の目的］

直近のプラチナ製剤を含む化学療法で CR 又は PR が得られたプラチナ製剤感受性の再発性上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の日本人患者における本剤の薬物動態を評価する。

2.7.6.7.1.2 試験デザイン

Niraparib-2001 試験は、直近のプラチナ製剤を含む化学療法で CR 又は PR が得られたプラチナ製剤感受性の再発性上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の日本人患者を対象として本剤の安全性を評価する、第 2 相、多施設共同、非盲検、単群試験である。

本試験では、2 ライン以上のプラチナ製剤を含む化学療法（以下、プラチナレジメン）を完了しており、直近のプラチナレジメンで CR 又は PR を達成し、2 cm を超える測定可能病変がなく、腫瘍抗原-125（CA-125）が基準値上限以下又は 90%を超える低下を示して 7 日間以上その状態が安定している患者に対して、維持療法として本剤を投与したときの安全性を、治験薬投与開始後 30 日以内に発現する Grade 3 又は 4 の血小板減少症の発現頻度を指標として評価した。

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

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

被験者は、サイクル1の期間中に週1回、その後のサイクルでは4週間（±3日）に1回来院することとした。

有害事象は、同意取得時から治験薬最終投与30日後又は次治療開始のいずれか早い時点まで収集した。各患者に発現した全ての有害事象及び重篤な有害事象について、治験薬との因果関係の有無にかかわらず、有害事象又は重篤な有害事象が回復して臨床検査値異常がベースライン値又は基準値に戻るまで、観察された変化が十分に説明されるまで、患者が追跡不能となるまで、若しくは患者が死亡するまで、モニタリングを行った。本試験で特に注目すべき有害事象（AESI）は、骨髄異形成症候群（MDS）、急性骨髄性白血病（AML）、二次癌（MDS/AML以外の新たな原発性悪性腫瘍）、肺臓炎及び胚・胎児毒性である。AESIの情報を入手した治験担当医師は、直ちに治験依頼者に報告することとした。

固形がんの治療効果判定基準（RECIST）第1.1版による腫瘍評価は、腹部／骨盤及び臨床的に必要な部位のコンピュータ断層撮影（CT）又は磁気共鳴画像法（MRI）を用いて、サイクル14までは2サイクルごと〔8週間（来院日の±7日）〕に1回、その後は3サイクルごと〔12週間（来院日の±7日）〕に1回、疾患の進行（PD）を認めるまで継続した。腫瘍評価は治験薬の投与中断の如何にかかわらず、評価スケジュールに従って実施した。被験者が臨床的進行や治験実施計画書に定義する基準に該当しない理由で治験薬投与を中止した場合、画像検査及びCA-125検査は、進行又は次治療開始まで、治験実施計画書に定められた投与中止前の画像評価の間隔で引き続き実施した。

本剤の血漿中濃度を測定するための血液検体を、サイクル1の1日目の治験薬投与前及び投与2時間後、サイクル2の1日目の治験薬投与前及び投与2時間後、並びにサイクル4の1日目の治験薬投与前に採取した。

2.7.6.7.1.3 対象及び組入れ基準

[選択基準]

(1) 同意取得時に20歳以上の日本人女性患者

(2) 将来の治療に不利益を被ることなく、いつでも同意を撤回できることを理解したうえで、治験に関連した手順（標準的な医療行為は除く）を実施する前に、自由意思で書面による同意を示すことができる患者

(3) 組織学的に卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌と診断された患者

(4) 高悪性度（又はGrade 3）の漿液性若しくは高悪性度の漿液性組織型が優位を占める、又は、g*BRCA*変異を有することが判明している患者

(5) プラチナ製剤を含む化学療法を2ライン以上完了した患者

注：最後（直近）のプラチナレジメンのラインは、最後から2番目のプラチナレジメンのラインに直接引き続いていなくてもよい。例えば、最後から2番目のプラチナレジメ

ンと最後のプラチナレジメンの間にプラチナ製剤を含まないレジメンの治療を受けていた場合でも、全ての選択基準に合致していれば登録可能とする。

a. 登録前、最後から2番目のラインのプラチナレジメンに対して、プラチナ製剤感受性を示した患者（プラチナ製剤感受性とは、CR又はPRを達成し、かつプラチナ製剤の最終投与から6ヵ月を超えてからPDとなる場合と定義する。最終投与からPDまでの期間については6～12ヵ月又は12ヵ月超のいずれかを記録し、かつその根拠資料が必要である。）

b. 登録前、最後のプラチナレジメンで以下の基準に該当する患者：

i. プラチナレジメンを4サイクル以上受けた患者

ii. CR又はPRを達成した患者

iii. 最後のプラチナレジメン後、以下のいずれかを満たす患者

1）CA-125が実施医療機関の基準値上限（ULN）以下である

2）最後のプラチナレジメン施行中にCA-125が90%を超える低下を示し、7日間以上その状態が安定している（すなわち、15%を超える上昇がみられない）

iv. 最後のプラチナレジメン後、本試験への登録時に2 cmを超える測定可能病変を有しない患者

c. 最後のプラチナ製剤の最終投与後、本試験への登録まで8週間以内の患者

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

(7) 適切な臓器機能が保たれており、臨床検査値が以下の基準に合致する患者：

a. 好中球絶対数：1,500/μL以上

b. 血小板数：100,000/μL以上

c. ヘモグロビン値：9 g/dL以上

d. 血清クレアチニン値がULNの1.5倍以下、又はCockcroft-Gault推算式によるクレアチニンクリアランス値が50 mL/min以上

e. 総ビリルビン値がULNの1.5倍以下、又は直接ビリルビン値がULN以下

f. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）：ULNの2.5倍以下、肝転移を有する場合はULNの5倍以下

(8) 薬剤の経口投与が可能な患者

(9) 妊娠可能な場合、治験薬投与開始前7日以内の血清妊娠反応（β-hCG）が陰性の患者

(10) 以下の条件を満たす女性

a. スクリーニング開始前に1年以上の閉経状態にある。又は、

b. 避妊手術を受けている。又は、

c. 妊娠可能な女性は、同意取得時から治験薬最終投与180日後まで一つの非常に効果的な避妊法と一つの有効なバリア法による避妊法を同時に2つ講じることに同意する。又は、

d. ライフスタイルに合致する（通常の生活習慣で性交渉をしない）場合は、性交渉を完全に避けることに同意する〔周期的な禁欲法（例：カレンダー法、排卵法、基礎体温法、排卵後を考慮した避妊法等）、コンドームのみ、抜去法、殺精子剤のみの方法及び授乳性無月経を利用する方法は避妊の方法として適切ではない。女性と男性のコンドームは同時に使用しない。〕。

[除外基準]

(1) 直近の化学療法の最終2サイクル開始時以降に腹水ドレナージを受けた患者
(2) 治験薬投与開始前1週間以内に、骨髄の20%を超える範囲に緩和的放射線療法を受けた患者
(3) 以前の化学療法によるGrade 3以上の毒性が持続している患者
(4) 症候性でコントロール不良の脳転移又は軟膜髄膜転移を有する患者。コントロール良好と判断されるためには、登録の1ヵ月以上前に中枢神経病変に対し放射線治療や外科治療が実施されていなければならない。中枢神経病変に関連した新規又は進行性の臨床徴候がなく、ステロイドは登録の4週間以上前から一定の用法・用量で投与されているか、全く投与されていない状態であること。ベースライン時に脳転移がないことを確定する画像診断は要しない。脊髄圧迫病変を有する患者は、当該病変に対する確実な治療を受けかつ28日間にわたり臨床的な安定を示唆する根拠がある場合に、登録可能とする。
(5) 治験薬又はその関連化合物の成分に対して過敏症である患者
(6) 過去にポリ（アデノシン二リン酸[ADP]-リボース）ポリメラーゼ（PARP）阻害剤の投与を受けた患者
(7) 初回投与前28日以内又は治験薬の半減期の5倍のいずれか長い方の期間に、他の何らかの治験薬の投与を受けた患者
(8) 初回投与前3週間以内に大手術（治験医師の判断による）を施行した患者。患者は大手術のあらゆる影響から回復していなければならない。
(9) 登録前24ヵ月以内に、卵巣癌以外の浸潤性悪性腫瘍の診断、検出又は治療を受けた患者（確実に治療された皮膚の基底細胞癌又は扁平上皮癌を除く）。ただし、MDS又はAMLの既往歴若しくは現病歴がある場合は、罹患時期に関わらず除外とする。
(10) コントロール不良の重篤な疾患、非悪性全身性疾患、又はコントロール不良の活動性感染症により、医学的リスクが高いと考えられる患者。例として以下が含まれるが、これらに限定されない：コントロール不良の心室性不整脈、最近（初回投与前90日以内）発現した心筋梗塞、コントロール不良の大発作てんかん性疾患、不安定脊髄圧迫病変、上大静脈症候群、腸閉塞又は他の重篤な胃腸疾患、同意書への署名の妨げとなる何らかの精神障害。
(11) 治験薬投与開始前4週間以内に輸血（血小板又は赤血球）を受けた患者
(12) 治験薬投与開始前4週間以内に生ウイルス及び細菌ワクチンの投与を受けた患者
(13) 治験結果に影響を及ぼす、若しくは全治験期間にわたる患者の治験参加の妨げとなる、又は患者の治験参加が最善の利益とはならない、何らかの疾患、治療又は臨床検査値異常〔活動性又はコントロール不良の骨髄抑制（貧血、白血球減少、好中球減少又は血小板減少）等〕を有する患者
(14) 同意取得時に何らかの不法な薬物の常用者（娯楽目的での使用を含む）である、又は最近（過去1年以内に）薬物若しくはアルコール乱用の既往がある患者
(15) 妊娠中若しくは授乳中の女性、又は予定される治験期間内に妊娠を予定している女性。ただし、授乳中の女性が授乳を中止した場合は、登録可能とする。
(16) 免疫抑制状態にある患者（脾臓摘出を受けた患者は許容される）

（17）ヒト免疫不全ウイルス（HIV）陽性が既知の患者
（18）B 型肝炎ウイルス表面抗原（HBsAg）陽性、又は活動性の C 型肝炎ウイルス（HCV）の感染が既知若しくは疑われる患者
注：B 型肝炎コア抗体（HBcAb）又は B 型肝炎表面抗体（HBsAb）を有する患者は登録可能であるが、B 型肝炎ウイルス（HBV）は検出限界未満でなければならない。C 型肝炎ウイルス抗体（HCVAb）陽性の患者は HCV が検出限界未満でなければならない。

2.7.6.7.1.4 被験者数

計画被験者数：15 例
登録被験者数：19 例

2.7.6.7.1.5 投与方法、投与量及び投与期間

本剤 300 mg を、1 サイクル 28 日として 1 日目から 1 日 1 回連日経口投与し、PD、忍容不能な毒性、同意の撤回、その他治験実施計画書に規定する投与中止理由に該当するまで投与を継続する。

2.7.6.7.1.6 評価項目及びその評価基準

<u>主要評価項目</u>

治験薬投与開始後 30 日以内に発現する Grade 3 又は 4 の血小板減少症が認められた被験者の例数及び割合

<u>副次評価項目</u>

・安全性
- 治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）が認められた被験者の例数及び割合
- Grade 3 以上の TEAE が認められた被験者の例数及び割合
- 重篤な TEAE が認められた被験者の例数及び割合
- TEAE により治験薬の投与中止に至った被験者の例数及び割合
- TEAE により治験薬の投与中断に至った被験者の例数及び割合
- TEAE により治験薬の減量に至った被験者の例数及び割合

・有効性
- 無増悪生存期間（PFS）
- 全生存期間（OS）
- 全奏効率（ORR）

・その他
- 臨床検査値
- バイタルサイン
- ECOG performance status
- 心電図
- 薬物動態

2.7.6.7.1.7 統計手法

［有効性］

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

奏効評価対象集団を対象として、ORR とその両側 95%CI を算出する。両側 95%CI は、二項分布に基づく正確な方法により算出した。

［安全性］

安全性は、有害事象のモニタリング、臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び身体所見に基づいて評価した。

TEAE は、治験薬投与開始後に発現した有害事象と定義し、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）第 21.0 版を用いて読み替え、基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）を用いて要約した。また、以下について、SOC 及び PT 別の TEAE の要約表を作成した：TEAE、治験薬との因果関係ありと判断された TEAE、Grade 3 以上の TEAE、治験薬との因果関係ありと判断された Grade 3 以上の TEAE、重篤な TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE、治験薬の投与中断に至った TEAE 及び治験薬の減量に至った TEAE。

主要評価項目は、安全性解析対象集団として、治験薬投与開始後 30 日以内に発現する Grade 3 又は 4 の血小板減少症について、頻度集計を行った。

臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び ECOG performance status について、米国国立がん研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）の重症度のベースラインとベースライン後の最悪値のシフトテーブルを作成した。また、計量値について各評価時点の観測値、ベースラインからの変化量について、要約統計量を算出した。また、観測値の個別推移図を作成した。

なお、毒性の発現頻度をより明らかにし、本剤の 1 日 1 回投与の安全性プロファイルを更に確立するため、追加の安全性解析を実施できるものとした。

［薬物動態］

薬物動態の解析は、pharmacokinetics analysis set（PK analysis set）を用いて実施した。

本試験で収集される本剤の薬物濃度データを用いて母集団薬物動態解析を実施した。母集団薬物動態解析には、本試験以外の本剤の臨床試験で収集されるデータも追加で含めることとした。母集団薬物動態解析のための解析計画は個別に定義し、これらの解析結果も別々に報告した。

2.7.6.7.2 試験成績

2.7.6.7.2.1 患者の内訳

本試験は、国内 15 施設で計 19 例が登録された。データカットオフ時点（2019 年 3 月 17 日）で、治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。全 19 例を FAS 及び安全性解析対象集団に含めた。Response-evaluable set は、15 例がベースライン時に測定可能病変を有しておらず除外されたため、4 例であった（Niraparib-2001 試験　総括報告書　Table 10.a）。

2.7.6.7.2.2 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性

年齢の中央値は、62 歳（範囲：44～79 歳）で、卵巣癌が主に 50 歳以上の女性で報告されていることと一致していた。体重の平均値は、57.5 kg で、NOVA 試験（海外第 3 相試験）の平均体重（69.7 kg）と比べて低かった。

最後から 2 番目のプラチナレジメンから進行までの期間は、12 ヵ月超が 14 例（73.7%）、6～12 ヵ月が 5 例（26.3%）であった。登録された全 19 例で、最後のプラチナレジメンの間に CR（9 例、47.4%）又は PR（10 例、52.6%）が認められた。また、全 19 例で骨髄抑制の既往歴があり、ECOG performance status は 19 例中 17 例（89.5%）が 0、残りの 2 例（10.5%）が 1 であった。登録された被験者の主な原発巣は、卵巣（10 例、52.6%）、腹膜（5 例、26.3%）及び卵管（4 例、21.1%）であった。ベースライン時の血小板数の平均値〔標準偏差（StD）〕は、214.1×10^9/L（58.06×10^9/L）であった（Niraparib-2001 試験　総括報告書　Table 11.b）。

2.7.6.7.2.3 有効性の評価

データカットオフ時点（2019 年 3 月 17 日）で、治験期間中に PFS イベントは発生しなかった（Niraparib-2001 試験　総括報告書　Table 11.g）。Response-evaluable set の 4 例のうち、1 例がベースライン後の腫瘍評価を受け、安定と判定された（Niraparib-2001 試験　総括報告書　Table 11.i 及び Table 11.j）。有効性を結論付けるには未熟なデータではあるものの、有効性に関する大きな懸念は認められなかった。

2.7.6.7.2.4 安全性の評価

（1）曝露

データカットオフ時点（2019 年 3 月 17 日）で、14 例（73.7%）がサイクル 2 の投与を開始しており、5 例（26.3%）がサイクル 3 の投与を開始していた。治療サイクルの平均値（StD）は 2.3 サイクル（0.45 サイクル）であった。また、試験期間及び曝露期間の平均値（StD）は、それぞれ 48.2 日（10.94 日）及び 50.6 日（9.16 日）であった。用量強度及び相対用量強度の平均値（StD）は、それぞれ 191.59 mg/day（65.738 mg/day）及び 63.86%（21.913%）であった（Niraparib-2001 試験　総括報告書　Table 11.d）。

サイクル 1 の初回用量レベルは、治験実施計画書から逸脱した 1 例（初回用量が 200 mg）を除き、登録された被験者の大半（18 例、94.7%）が本剤 300 mg を投与された。サイクル 2 の開始時点で、19 例中 11 例（57.9%）が本剤 200 mg、5 例（26.3%）が本剤 300 mg、3 例（15.8%）が本剤 100 mg の投与を受けていた。サイクル 3 では、5 例が治験薬の投与を受けており、うち 2 例（40.0%）が本剤 300 mg、2 例（40.0%）が本剤 200 mg、1 例（20.0%）が本剤 100 mg の投与を受けていた（Niraparib-2001 試験　総括報告書　Table 11.e 及び Figure 11.a）。

（2）TEAE

安全性解析対象集団における TEAE の概要を表 2.7.6.7-1 に示した。

データカットオフ時点で、TEAE 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 TEAE は、それぞれ 6 例及び 3 例で 15 件が認められた。減量、投与中断等の用量調整に至った TEAE は、15 例に認められた。投与中止に至った被験者はいなかった。重篤な TEAE 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 2.7.6.7-1　TEAE の概要（安全性解析対象集団）

	Niraparib 300 mg N=19	
	Events	Patients n (%)
Treatment-Emergent AEs	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 Treatment-Emergent AEs	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 12.b

安全性解析対象集団で認められた TEAE を表 2.7.6.7-2 に示した。

30%以上に認められた主な TEAE 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。

30%以上に認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、悪心（68.4%）、血小板数減少（63.2%）、好中球数減少（42.1%）、嘔吐及び食欲減退（各 36.8%）、白血球数減少（31.6%）であった（Niraparib-2001 試験　総括報告書　Table 12.e）。

表 2.7.6.7-2　有害事象（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)
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)
鼻咽頭炎 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)

表 2.7.6.7-2　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Niraparib 300 mg (N=19) n (%)
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 12.c

(3) 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

Grade 3 又は 4 の血小板減少症は、基本語の「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 日以内の血小板減少症の発現頻度は、NOVA 試験におけるベースライン時の体重が 58 kg 未満の被験者での発現頻度（44.8%）と比べて低く、NOVA 試験におけるベースライン時の体重が 77 kg 未満又はベースライン時の血小板数が 150,000/μL 未満の被験者での発現頻度（34.6%）又は NOVA 試験の全集団での発現頻度（29.3%）と同程度であった。

(4) Grade 3 以上の TEAE

Grade 3 以上の TEAE は、19 例中 9 例（47.4%）に認められた。10%以上に認められた Grade 3 以上の TEAE 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（Niraparib-2001 試験　総括報告書　Table 12.f）。

(5) 死亡

データカットオフ時点（2019 年 3 月 17 日）で、死亡は認められなかった。

(6) 重篤な TEAE

重篤な TEAE 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（Niraparib-2001 試験　総括報告書　Table 15.3.1.4.13）。重篤な TEAE の詳細は、2.7.6 補遺 1 に記載した。

(7) 中断、減量又は投与中止に至った TEAE

投与中断に至った TEAE は、19 例中 15 例（78.9%）に認められた。15%以上に認められた投与中断に至った TEAE は、血小板数減少（52.6%）、好中球数減少（21.1%）及び悪心（15.8%）であった（Niraparib-2001 試験　総括報告書　Table 12.h）。

減量に至った TEAE は、19 例中 15 例（78.9%）に認められた。。15%以上に認められた減量に至った TEAE は、血小板数減少（47.4%）、好中球数減少（21.1%）及び悪心（15.8%）であった（Niraparib-2001 試験　総括報告書　Table 12.g）。

データカットオフ時点で、投与中止に至った TEAE は認められなかった。

（8）特に注目すべき TEAE

データカットオフ時点で、特に注目すべき TEAE は認められなかった。

（9）臨床検査値及びバイタルサイン

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。血液生化学的検査値又は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。

2.7.6.7.2.5 結論

本試験における本剤の安全性プロファイルは許容できるものであり、本剤の既知の安全性プロファイル及び日本人以外の患者における本剤の安全性データと一致していた。治験薬投与開始後 30 日以内に発現した Grade 3 又は 4 の血小板減少症は 31.6%であり、NOVA 試験におけるベースライン時の体重が 58 kg 未満の被験者での投与開始後 30 日以内の血小板減少症の発現頻度（44.8%）と比べて低く、NOVA 試験におけるベースライン時の体重が 77 kg 未満又はベースライン時の血小板数が 150,000/μL 未満の被験者での発現頻度（34.6%）又は NOVA 試験の全集団での発現頻度（29.3%）と同程度であった。本剤の投与中断及び減量に至った TEAE は、短期間の観察にもかかわらず、NOVA 試験と比べて高かったが、投与中止に至った TEAE は認められなかった。本試験で、新たな安全性シグナルは認められなかった。

また、有効性を結論付けるには未熟なデータではあるものの、有効性に関する大きな懸念は認められなかった。

2.7.6.8 海外第 1b 相試験（PN008 試験）

：添付資料番号 5.3.5 卵巣癌維持療法 5.3.5.4-1（参考）

治験の表題

A Phase IB Dose Escalation Study of MK-4827 in Combination with Carboplatin, Carboplatin/Paclitaxel and Carboplatin/Liposomal Doxorubicin in Patients with Advanced Solid Tumors

実施医療機関

2 施設（米国、英国）

試験期間

2010 年 7 月 13 日～2011 年 7 月 4 日

試験の種類

第 1b 相

2.7.6.8.1 試験方法

2.7.6.8.1.1 試験の目的

［主目的］

・成人進行固形がん患者を対象として、ニラパリブトシル酸塩水和物（MK-4827。以下、本剤）と他の化学療法剤（カルボプラチン、カルボプラチンとパクリタキセル、又はカルボプラチンとドキソルビシン塩酸塩リポソーム製剤）を併用投与したときの本剤の安全性、忍容性及び副作用スペクトルを予備的に評価する。

・成人進行固形がん患者を対象として、本剤と他の化学療法剤（カルボプラチン、カルボプラチンとパクリタキセル、又はカルボプラチンとドキソルビシン塩酸塩リポソーム製剤）を併用投与したときの本剤の用量制限毒性（DLT）及び最大耐量（MTD）を決定する。

・忍容性、薬力学的作用及び薬物動態に基づき、本剤と他の化学療法剤（カルボプラチン、カルボプラチンとパクリタキセル、又はカルボプラチンとドキソルビシン塩酸塩リポソーム製剤）を併用投与したときの本剤の第 2 相推奨用量（RP2D）を決定する。

［副目的］

成人進行固形がん患者を対象に、本剤と他の化学療法剤（カルボプラチン、カルボプラチンとパクリタキセル、又はカルボプラチンとドキソルビシン塩酸塩リポソーム製剤）を併用投与したときの本剤の抗腫瘍活性を探索的に評価する。

2.7.6.8.1.2 試験デザイン

本試験は、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。本試験のパート 1 は、カルボプラチン併用下で、21 日間を 1 サイクルとして、各サイクルの最初の 4 日間に本剤を経口投与したときの MTD 及び安全性プロファイルを検討するためにデザインされた（第 1 群）。カルボプラチンは、各サイクルの 3 日目に静脈内投与した。カルボプラチン併用下で、生物学的に有効な用量の本

剤の忍容性が概して良好であった場合は、本試験のパート2において、本剤とカルボプラチンとパクリタキセル（第2群）、又はカルボプラチンとドキソルビシン塩酸塩リポソーム製剤（第3群）の併用下で本剤のMTD及び安全性プロファイルも検討することとした。

全ての併用療法において、本剤は細胞傷害薬療法の2日前から4日間にわたり連日投与した。各サイクルにおける本剤の最終投与は、細胞傷害薬療法の翌日であった。全ての併用療法において、本剤の初回用量は40 mg 1日1回であった。4日間投与のスケジュールで、用量を60、80、110、150、210及び300 mg 1日1回に漸増することとした。第1群において、本剤が、薬物動態及び／又は薬力学に基づく生物学的有効量の目標値に達した時点で、第2群及び第3群を開始することとした。第2群及び第3群への組入れは同時に行い、進行中の第1群への組入れとも同時に行うこととした。第2群及び第3群では、各21日サイクル（カルボプラチンとパクリタキセル）又は各28日サイクル（カルボプラチンとドキソルビシン塩酸塩リポソーム製剤）の1～4日目に本剤を投与し、3日目にカルボプラチンとパクリタキセル、又はカルボプラチンとドキソルビシン塩酸塩リポソーム製剤を投与する予定であった。第2群及び第3群における本剤の開始用量は40 mg投与とし、4日間投与のスケジュールで60、80、110、150、210及び300 mg 1日1回に漸増する予定であった。

有害事象の発現を注意深くモニタリングし、標準診療に従って臨床所見及び／又は放射線画像に基づく病勢の進行（PD）のエビデンスをモニタリングした。PN-001試験から得られたデータから、安全性モニタリング、用量又は投与スケジュールを修正するための情報を入手した。有害事象は、米国国立がん研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）第4.0版に従い評価した。本試験では、同一被験者内での用量漸増は行わなかった。DLTが認められた個々の被験者に対する、カルボプラチン、パクリタキセル及びドキソルビシン塩酸塩リポソーム製剤の用量調節基準の概要は治験実施計画書に示した。

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、本試験の第1群のみであった。試験中止時に、第2群及び第3群に登録した被験者はいなかった。既に本試験に組み入れられ、重大な安全性上の問題がなく治験薬投与に忍容性があり、PDのエビデンスが認められていない全ての被験者は、治験薬投与の継続が被験者にとって最善であると治験責任医師が判断した場合、治験薬投与を継続できるものとした。

各併用群において、本剤の用量を漸増する各コホートに3～6例の被験者を逐次的に組み入れた。DLTが発現しなければ、予備的なMTDが特定されるまで本剤の用量を漸増した。予備的なMTDが特定された時点で、追加の被験者を組み入れ、その用量の忍容性を確認することとした。

2.7.6.8.1.3 対象及び組入れ基準

［選択基準］

(1) 組織診又は細胞診で局所進行又は転移を有する固形がんが確認され、根治療法の選択肢がなかった患者。カルボプラチン、カルボプラチンとパクリタキセル、又はカルボプラチンとドキソルビシン塩酸塩リポソーム製剤が標準治療であった患者、標準治療若しくは臨床的ベネフィットが得られることが明らかになっている治療に無効又はそのような治療を拒否した患者、又は臨床的ベネフィットを得られる治療がなかった患者。

(2) 同意取得時に18歳以上の男女

(3) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status が 0 又は 1 の患者
(4) 適切な臓器機能が保たれており、臨床検査値が以下の基準に合致する患者：
  a. 好中球絶対数　1,500/mm^3 以上
  b. 血小板数　100,000/mm^3 以上
  c. ヘモグロビン　9 g/dL 以上－制約なし
  d. 血清クレアチニン又は推算クレアチニンクリアランス　基準値上限（ULN）の 1.5 倍以下又はクレアチニン値が検査機関 ULN の 1.5 倍超であった患者の場合は推算クレアチニンクリアランスが 60 mL/min 以上
  e. 血清総ビリルビン　ULN の 1.5 倍以下又は総ビリルビン値が ULN の 1.5 倍超であった患者の場合は直接ビリルビンが ULN 以下。第 3 群では、総ビリルビン値が ULN の 1.2 倍未満
  f. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）　ULN の 2.5 倍以下、肝転移を有する場合は ULN の 5 倍以下
  g. アルカリホスファターゼ　ULN の 2.5 倍を超えた場合は、AST 及び ALT が ULN の 2.5 倍以下でなければならない
  h. プロトロンビン時間　ULN の 1.2 倍以下
  i. 部分トロンボプラスチン時間　ULN の 1.2 倍以下
(5) 本治験に組み入れられた女性は、Visit 1 から治験薬最終投与後 30 日までの全治験期間を通じて、妊娠を防ぐために 2 種類の適切なバリア避妊法を用いるか、又は異性間の性行為を避けるものとした。ただし、1 年を超える無月経の女性、子宮摘出術／卵巣摘出術を受けた女性又は避妊手術を受けた女性にはこの基準は適用されないものとした。許容される避妊法は、例えば、子宮内避妊器具、殺精子剤付きペッサリー、殺精子剤付き子宮頸キャップ又は殺精子剤付き女性用コンドーム等であった。殺精子剤の単独使用は避妊法として容認しなかった。
(6) 同意書に署名することによって、自発的に治験参加に同意した患者
(7) 悪性腫瘍の既往歴がない患者（子宮頚部の上皮内新生物、皮膚の基底細胞癌は可）、根治の可能性のある治療を受け、5 年間にわたり当該疾患のエビデンスが認められない患者又は担当医により再発リスクが低いと判断された患者
(8) ベースライン血清テストステロンを 50 ng/dL（2.0 nM）未満に維持するため、睾丸摘除術を受けていない前立腺癌患者は、黄体形成ホルモン放出ホルモンの服用を継続していること

2.7.6.8.1.4 被験者数

計画被験者数：105 例
登録被験者数：12 例

2.7.6.8.1.5 投与方法、投与量及び投与期間

Niraparib

Niraparib は、10 mg 及び 100 mg カプセルとして供給され、各サイクルの 1～4 日目に 1 日 1 回経口投与した。各サイクルは、カルボプラチン又はカルボプラチンとパクリタキセルと

の併用時は21日間、カルボプラチンとドキソルビシン塩酸塩リポソーム製剤との併用時は28日間とした。

併用薬

カルボプラチン：

カルボプラチンは、時間曲線下面積（AUC）5（Calvert式を用いて算出）の用量で、3週間（21日）サイクルの3日目に、実施医療機関の標準治療に従い点滴静注した。生物学的有効量（BED）の本剤とカルボプラチンAUC5を併用したときに忍容性の不良が認められた場合は、本剤とカルボプラチンAUC4の併用を評価する用量漸増コホートを開始することとした。

カルボプラチンとパクリタキセル：

パクリタキセル併用下において、カルボプラチンは、AUC5（Calvert式を用いて算出）の用量で、3週間（21日）サイクルの3日目に、実施医療機関の標準治療に従い点滴静注した。BEDの本剤とカルボプラチンAUC5を併用したときに忍容性の不良が認められた場合は、本剤とカルボプラチンAUC4の併用を評価する用量漸増コホートを開始することとした。

パクリタキセルは、175 mg/m^{2}の用量で、3週間（21日）サイクルの3日目に、実施医療機関の標準治療に従い点滴静注することとした。

カルボプラチンとドキソルビシン塩酸塩リポソーム製剤：

ドキソルビシン塩酸塩リポソーム製剤併用下において、カルボプラチンは、AUC5（Calvert式を用いて算出）の用量で、4週間（28日）サイクルの3日目に、実施医療機関の標準治療に従い点滴静注した。BEDの本剤とカルボプラチンAUC5を併用したときに忍容性の不良が認められた場合は、本剤とカルボプラチンAUC4の併用を評価する用量漸増コホートを開始することとした。

ドキソルビシン塩酸塩リポソーム製剤は、30 mg/m^{2}の用量で、4週間（28日）サイクルの3日目に、実施医療機関の標準治療に従い点滴静注することとした。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象が認められた場合、カルボプラチン、パクリタキセル及びドキソルビシン塩酸塩リポソーム製剤の用量は、治験実施計画書に規定された用量調節ガイドラインに従い調節した。本剤の減量は不可とした。サイクル1で認められた有害事象に基づき、用量漸増を判断した。併用療法は、PDのエビデンス、忍容できない毒性又は同意撤回のいずれかが認められるまで継続することとした。

2.7.6.8.1.6 評価項目及びその評価基準

本試験の主目的は、成人進行固形がん患者を対象として、本剤と他の化学療法剤（カルボプラチン、カルボプラチンとパクリタキセル、又はカルボプラチンとドキソルビシン塩酸塩リポソーム製剤）を併用投与したときの本剤の安全性及び忍容性を検討することであった。さらに、その他の主目的は、本剤と他の化学療法剤（カルボプラチン、カルボプラチンとパクリタキセル、又はカルボプラチンとドキソルビシン塩酸塩リポソーム製剤）を併用投与したときの本剤のDLT及びMTDを決定すること、並びにRP2Dを決定することであった。各

併用療法について、NCI の CTCAE 第 4.0 版に基づき分類した有害事象の発現例数及び発現率を、全被験者集団、用量別及び特定の被験者サブセット別に記述的な表又は一覧にまとめる予定であった。しかし、組入れが中止されたため、本試験に組み入れられたのは、第 1 群（本剤とカルボプラチンの併用）の被験者のみであった。

本試験の副目的は、本剤と他の化学療法（カルボプラチン、カルボプラチンとパクリタキセル、又はカルボプラチンとドキソルビシン塩酸塩リポソーム製剤）を併用投与したときの本剤の有効性を予備的に検討することであった。各併用療法において、得られた腫瘍縮小効果データを、全体として、また用量別に要約する予定であった。早期に組入れが終了し、本試験に組み入れられた被験者が 12 例のみであったことを考慮し、これらのデータの解析は実施できないと判断した。

MTD に達した場合又は生物学的有効量を超えた場合は、MTD で 13 例を組み入れる予定であった。本試験には、最大で約 105 例を組み入れる予定であった。しかし、本試験の組入れは中止された。本試験に組み入れられ、試験の完了が可能な被験者は 12 例のみであった。

2.7.6.8.1.7 統計手法

主要安全性評価項目は、本剤と他の化学療法（カルボプラチン、カルボプラチンとパクリタキセル、又はカルボプラチンとドキソルビシン塩酸塩リポソーム製剤）を併用投与したときの本剤の安全性、忍容性及び副作用スペクトルを予備的に評価すること、DLT 及び MTD を決定すること、並びに RP2D を決定することであった。また、本試験におけるその他の安全性評価項目は、有害事象、臨床検査値、ECOG performance status、バイタルサイン及び診察所見であった。

安全性データの解析には、治験薬の投与を少なくとも 1 回以上受けた全ての被験者である all patients as treated（APaT）population を用いた。

DLT 解析における評価可能例とは、サイクル 1 において DLT が認められた被験者又はサイクル 1 において本剤の用量及び化学療法の予定用量の 90%以上の投与を受け、かつカルボプラチン又はカルボプラチンとパクリタキセル併用下では本剤の初回投与後 20 日以上、カルボプラチンとドキソルビシン塩酸塩リポソーム製剤併用下では本剤の初回投与後 28 日以上にわたって全ての安全性評価を完了し、DLT が認められなかった被験者のいずれかとした。治験療法の初回サイクルに関連した評価期間を適切に完了できなかった被験者（すなわち、治験療法と無関係の理由により中止に至った被験者）は、入れ替えることとした。

本治験の副次有効性評価項目は、成人進行固形がん患者における奏効率であった。奏効とは、完全奏効〔治験責任医師向け画像診断運用マニュアル（IIOM）に記載の固形がんの治療効果判定基準（RECIST）に基づく判定〕、又は部分奏効（IIOM に記載の RECIST に基づく判定）、又は腫瘍抗原-125（CA-125）腫瘍マーカーの持続的低下〔婦人科癌共同研究グループ（GCIG）基準〕、又は前立腺特異抗原（PSA）に基づく奏効として定義した。その他の有効性評価項目は、無増悪期間及び無増悪生存期間とした。

有効性解析は、治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた評価可能例を対象に実施することとした。この集団は、IIOM に記載の RECIST に基づくベースライン時の測定可能病変、ベースライン時の CA-125 腫瘍マーカー（GCIG 基準に基づく）又は PSA データを有する集団であ

る。患者登録が試験途中で中止され、本試験に組み入れられた被験者が 12 例のみであったことから、得られたデータから、解析を実施できないと判断した。

全ての被験者において薬物動態の測定を実施した。サイクル 1 において、1 日目の投与前及び本剤投与後 3 時間、並びに 3 日目の投与前及び本剤投与後 3 時間の時点で血漿を採取した。

本試験が早期に終了し、組入れが中止されたことを考慮し、実施可能な解析のみを実施した。

2.7.6.8.2 試験成績

（1）被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.8-1 に示した。

表 2.7.6.8-1　被験者の内訳

	Total Patient Population Number (%) of Patients
Screening Failures:	0
Enrolled:	12 (100)
Male	2 (16.7)
Female	10 (83.3)
Age Range	30 to 74 years
Completed[a]:	11
Discontinued:	12 (100)
Progressive Disease	4 (33.3)
Physician's Decision	7 (58.3)
Withdrawal by the Subject[b]	1 (8.3)

出典 PN008 試験　総括報告書　Table 1 及び Table 3

a Completed the first cycle of treatment.

b The patient withdrew from the study because she was near progression (did not progress by RECIST but her tumor measurements were rising).

（2）有効性の評価

カルボプラチン併用下で本剤 40、60、80 又は 110 mg の投与を受けた被験者において、RECIST に基づく腫瘍縮小効果は認められなかった。

（3）安全性の評価

1）曝露

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。

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。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。

薬物曝露の要約を表 2.7.6.8-2 に示した。

表 2.7.6.8-2　薬物曝露の要約

	n	Duration of Therapy (Cycles)	
		Mean (Standard Deviation)	Median (Range)
MK-4827 40 mg with Carboplatin	3	6.67 (2.31)	8.00 (4.00～8.00)
MK-4827 60 mg with Carboplatin	3	7.33 (1.15)	8.00 (6.00～8.00)
MK-4827 80 mg with Carboplatin	3	6.33 (0.58)	6.00 (6.00～7.00)
MK-4827 110 mg with Carboplatin	3	3.00 (2.65)	2.00 (1.00～6.00)
Total	12	5.83 (2.37)	6.00 (1.00～8.00)

出典：PN008 試験　総括報告書 Table 4

2）有害事象

全 12 例に、1 件以上の有害事象が認められた。主な有害事象は、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。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 4 又は 5 の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。

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 による）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。

本試験中に、中止に至った有害事象は認められず、死亡の報告はなかった。

（4）薬物動態の評価

各サイクルにおいて、カルボプラチン投与 2 日前からカルボプラチン化学療法翌日までの 4 日間、本剤を 1 日 1 回投与した。カルボプラチン投与前後の曝露量を確認するため、検討した 4 用量（40、60、80 及び 110 mg）において、各用量のサイクル 1 の 1 日目及び 3 日目に投与前及び投与後 3 時間の時点で血漿中濃度を測定した（上記の各時点における濃度の要約統計量は PN008 試験　総括報告書　Table 17、平均濃度時間推移は PN008 試験　総括報告書 Figure 1、個々の濃度時間推移は PN008 試験　総括報告書　Figure 2 を参照のこと）。

1 例で 3 時点の血漿検体（1 日目の投与前及び投与後 3 時間並びに 3 日目の投与前）が欠測であった。全ての用量において、1 日目の投与後 3 時間時点の血漿中濃度が測定可能であったことから、この時点における本剤の曝露が確認できた。PN-001 試験から得られた予備的データによると、本剤 40、60、80 及び 110 mg を投与後の最高濃度到達時間（T_{max}）は 3 時間である。本試験における投与後 3 時間時点の血漿中未変化体濃度は、PN-001 試験の予備的データから得られた 1 日目の最高濃度（C_{max}）と同程度であった。

60 mg コホートにおける平均濃度は、80 mg コホートよりも高値であった。この所見は、PN-001 試験の予備的データから予測される曝露量は用量に比例して増加するという所見と一致しなかった。しかしながら、60 mg コホートの平均値は、1 例の被験者により引き上げられていること及び各群の例数が少ないこと（60 mg コホート 3 例、80 mg コホート 2 例）を考慮すると、上記の不一致は、少ない例数及び大きなばらつきにより説明可能と考えられる。

3 日目の投与前値が、薬物動態の目標値である 24 時間濃度（C24）300 nM を超えたのは、60 mg コホート及び 110 mg コホートのみであった。しかし、1 用量コホートあたりの例数が

3 例のみであったことを考慮すると、この結果の解釈には注意が必要である。各用量コホートにおいて、3 日目の投与後 3 時間時点における 3 例全例の平均濃度は、投与前の平均濃度に比べて明らかに上昇したことから、カルボプラチン併用下においても本剤への曝露が確認できた。

2.7.6.8.3 結論

本剤をカルボプラチンと併用したところ、DLT は認められず、MTD に到達しなかった。本剤の最大投与量は 110 mg であった。110 mg を投与した被験者は 3 例のみであったが、カルボプラチン併用下におけるこの用量の忍容性は良好であることが示された。

カルボプラチン併用下で本剤 40、60、80 及び 110 mg の投与を受けた被験者において、RECIST に基づく奏効は認められなかった。

1 日目の投与後 3 時間時点における本剤の血漿中濃度値から、この時点における本剤の曝露が確認され、その値は PN-001 試験の予備的データで報告された C_{max} 値と同程度であった。60 及び 110 mg 投与時に、3 日目までに目標トラフ濃度 300 nM が得られた。3 日目の投与後 3 時間時点における血漿中濃度値が平均投与前値に比べて明らかに上昇したことから、（カルボプラチン併用後の）この時点における本剤への曝露も確認された。

2.7.6.9 海外第 1b 相試験（PN011 試験）

：添付資料番号 5.3.5 卵巣癌維持療法 5.3.5.4-2（参考）

治験の表題

A Phase 1b Dose Escalation Study of MK-4827 in Combination with Pegylated Liposomal Doxorubicin (Doxil™ or Caelyx™) in Patients with Advanced Solid Tumors with a Cohort Expansion in Patients with Platinum-Resistant/Refractory High Grade Serous Ovarian Cancer

実施医療機関

3 施設（米国、イスラエル）

試験期間

2010 年 11 月 22 日～2011 年 8 月 16 日

試験の種類

第 1b 相

2.7.6.9.1 試験方法

2.7.6.9.1.1 試験の目的

［主目的］

パート A

成人進行固形がん患者を対象に、静注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いてニラパリブトシル酸塩水和物（MK-4827。以下、本剤）を経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

パート B

プラチナ製剤抵抗性高悪性度漿液性卵巣癌の成人患者を対象に、ドキソルビシン塩酸塩 PEG 化リポソーム製剤併用下における本剤の抗腫瘍活性を探索的に評価する。1 つ又は 2 つの投与スケジュールで臨床効果を予備的に評価する。

［副目的］

パート A

- 成人進行固形がん患者を対象に、ドキソルビシン塩酸塩 PEG 化リポソーム製剤併用下における本剤の用量制限毒性（DLT）及び最大耐量（MTD）並びに投与スケジュールを決定する。
- 忍容性、薬力学及び薬物動態に基づき、ドキソルビシン塩酸塩 PEG 化リポソーム製剤併用下における本剤の第 2 相試験推奨用量（RP2D）及び投与スケジュールを決定する。

2.7.6.9.1.2 試験デザイン

本試験は、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 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。既に本試験に組み入れられ、重大な安全性上の問題がなく治験薬投与に忍容性があり、病勢の進行（PD）のエビデンスが認められない全ての被験者は、治験薬の継続投与が被験者にとって最善であると治験責任医師が判断した場合、治験薬継続投与できることとした。

パート A では、固定用量（40 mg/m^2）のドキソルビシン塩酸塩 PEG 化リポソーム製剤併用下で本剤の用量を漸増する各コホートに 3 例の被験者を逐次的に組み入れた。Ji らの方法に基づくアルゴリズムに従い、この 2 剤併用療法の MTD が特定されるまで追加の被験者を組み入れ、用量設定を進めた。

サイクル 1 において認められた DLT を主要データとして、用量漸増及び確認を行った。

有害事象は、米国国立がん研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）第 4.0 版のガイドラインに従い重症度を判定した。用量制限血液毒性と用量制限非血液毒性は個別に定義した。DLT を評価するため、definitely related、probably related 及び possibly related に分類された有害事象を治験薬と因果関係が否定できないとした。MTD を判定する際は、サイクル 1 の 1～28 日目に発現した DLT のみを考慮した。一方、RP2D を判定する際は、全サイクルの全時点で発現した DLT を用いた。複数の毒性が認められた場合は、最も重度の毒性に基づき用量を決定した。

<u>血液学的用量制限毒性</u>

血液学的用量制限毒性は、以下のように定義した。

- 全ての Grade 5 の血液毒性
- NCI CTCAE 第 4.0 版に基づく Grade 4 の血液毒性。ただし持続期間が 7 日間未満の Grade 4 の好中球減少症は除く。
- 38.5°C 超の発熱及び／又は抗生物質若しくは抗真菌薬による治療を要する感染症を伴う Grade 3 又は 4 の好中球減少症
- Grade 4 の血小板減少症
- 次のサイクルの投与延期に至った Grade 3 の血小板減少症

<u>非血液学的用量制限毒性</u>

非血液学的用量制限毒性は、Grade 3、4 又は 5 の非血液毒性と定義した。ただし下記は例外とした。

- 治験責任医師又は治験依頼者が治験実施計画書に定める支持療法の遵守が不十分な状況で発現したと判断した悪心、嘔吐、下痢又は脱水（いずれも Grade 3）で、持続時間が 48 時間未満のもの
- 治療が不適切であった過敏症反応
- Grade 3 のアシドーシス又はアルカローシスで、医療介入に反応して 48 時間以内に Grade 2 以下に回復したもの

・単発的なGrade 3のアミラーゼ上昇で、臨床症状を伴わないもの
・Grade 3の高コレステロール血症
・Grade 3の高トリグリセリド血症
・Grade 3のトランスアミラーゼ上昇で、持続時間が1週間以下のもの

その他の用量制限毒性

さらに、以下の事象もDLTとみなした。
・本剤との因果関係が否定できない毒性により14日間以上サイクル2を開始できない場合
・サイクル1における白血球コロニー刺激因子の使用

パートAのサイクル1では、毒性による本剤の減量は不可とした。しかしながら、パートAのサイクル2以降及びパートBでは、血小板減少症による本剤の減量を可能とした。

本試験治療の根拠は、本剤とドキソルビシン塩酸塩PEG化リポソーム製剤による相乗的抗腫瘍作用機序と、本剤単剤による活性の両者を利用することであった。パートAでは、2つの投与スケジュールを確立する予定であった。各投与スケジュールにおいて、初期は両薬剤への同時曝露を行い、その後、本剤単剤への持続的曝露が得られるようにした。各投与スケジュールにおいて、固定用量（40 mg/m^2）のドキソルビシン塩酸塩PEG化リポソーム製剤と、当該スケジュール期間に投与可能な最大耐量の本剤を併用することとした。一方の投与スケジュールは、本剤のMTDと生物学的最小有効用量（mBED）（40 mg 1日1回）との間で忍容可能なマージンが保たれるようにしながら、本剤曝露期間が最大限になるようにした。もう一方の投与スケジュールは、忍容可能な投与期間が維持されるようにしながら、本剤のMTDとmBEDとのマージンが最大限になるようにした。

パートAにおける初期の目標は、各28日サイクルのうち16日間にわたり本剤を投与したときのMTDを決定することであった。最初の用量漸増コホートでは、1～2日目に負荷用量80 mgを経口投与し、3～16日目に維持用量30 mgを経口投与した。ドキソルビシン塩酸塩PEG化リポソーム製剤は、各サイクルの3日目に、本剤投与の約3時間後に40 mg/m^{2}を静脈内投与した。16日間の投与スケジュールで40 mg 1日1回投与以上（すなわち本剤のmBED以上）の投与スケジュールが忍容可能であった場合、この併用療法は実行可能であると判断した。

MTDとmBEDとのマージンに基づき、本剤の投与スケジュールの延長又は短縮を探索的に検討できるものとした。
・16日間投与時の本剤のMTDがmBEDを上回った場合、本剤の投与期間を最初は21日間に延長し、その後、投与スケジュールが安全かつ忍容可能であるというエビデンスが引き続き得られていれば、28日間に延長することとした。投与スケジュールを延長するにしたがって、忍容性を維持するために本剤の用量をmBEDまで減量できることとした。21日間又は28日間の投与スケジュールで本剤のMTDがmBEDを下回った場合、当該スケジュールは実行不可能と判断した。
・本剤の生物学的有効量（BED）において16日間の投与スケジュールの忍容性が不良であった場合、BEDにおいて忍容可能な投与スケジュールを定めるため、投与スケジュールを7日間若しくは10日間に短縮及び／又は負荷用量を減量若しくは負荷用量なしとした。

MTD 及び投与スケジュールが確認された後に、パート B を開始し、コホートを拡大して本併用療法の抗腫瘍活性を評価するため、プラチナ製剤抵抗性又は不応性の高悪性度漿液性卵巣癌の患者に投与を行う予定であった。パート A では、安全で忍容性が良好な 2 つの本剤投与スケジュールを確立した。すなわち、特定の用量を 16 日間投与する投与スケジュール及び別用量で 21 又は 28 日間投与する投与スケジュールである。治験実施計画書では、高悪性度漿液性卵巣癌の拡大コホートにおいて、2 つの投与スケジュールの臨床効果を予備的に評価することが可能とされていた。

有害事象の発現をモニタリングし、標準診療に従って臨床所見及び／又は放射線画像に基づく PD のエビデンスをモニタリングした。有害事象は、NCI CTCAE 第 4.0 版に従い評価した。本試験では、同一被験者内での用量漸増は行わなかった。DLT が認められた個々の患者に対するドキソルビシン塩酸塩 PEG 化リポソーム製剤及び本剤の用量調節基準の概要は治験実施計画書に示した。臨床的に必要な限り、PD まで、忍容不能な毒性が発現するまで又は同意撤回されるまで、治験責任医師の判断で投与を行うこととした。

2.7.6.9.1.3 対象及び組入れ基準

［選択基準］

パート A 及びパート B

(1) 組織診又は細胞診で局所進行又は転移を有する固形がんが確認され、根治療法の選択肢がなかった患者。ドキソルビシン塩酸塩 PEG 化リポソーム製剤による治療に適した患者、標準治療若しくは臨床的ベネフィットが得られることが明らかになっている治療に無効又はそのような治療を拒否した患者、又は臨床的ベネフィットが得られる治療がなかった患者。

パート B のみ：組織診又は細胞診で高悪性度漿液性卵巣癌と診断され、根治療法の選択肢がなかった女性患者。ドキソルビシン塩酸塩 PEG 化リポソーム製剤による治療に適した患者。

パート B における選択基準を以下に示す。

a. プラチナ製剤抵抗性卵巣癌（プラチナ含有製剤による治療完了後 6 ヵ月以内に腫瘍が進行した患者と定義）又は二次性のプラチナ製剤不応性卵巣癌［一次治療のプラチナベースの化学療法に対して、最初は奏効が認められたが〔固形がんの治療効果判定基準（RECIST）又は腫瘍抗原-125（CA-125）に基づく奏効が 3 ヵ月以上持続〕、その後再発し、再発治療中に腫瘍が進行した患者と定義］

b. 測定可能病変、又はベースライン時の血清 CA-125 高値〔投与開始前 2 週間以内の投与前値が基準値上限（ULN）の 2 倍以上と定義〕

(2) 同意取得時に 18 歳以上の男女

(3) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status が 0 又は 1 の患者

(4) 以下の臨床検査値に基づき、臓器機能が適切な患者：

a. 好中球絶対数：1,500/mm^3 以上

b. 血小板数：100,000/mm^3 以上

c. ヘモグロビン：9 g/dL 以上ー制約なし

d. 血清クレアチニン又は推算クレアチニンクリアランス：ULN の 1.5 倍以下又はクレアチニン値が検査機関 ULN の 1.5 倍超であった患者の場合は推算クレアチニンクリアランスが 60 mL/min 以上

e. 血清総ビリルビン：ULN の 1.2 倍以下又は総ビリルビン値が ULN の 1.5 倍超であった患者の場合は直接ビリルビンが ULN 以下。ただし、ジルベール症候群による血清ビリルビン値の上昇には適用されない。

f. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）：ULN の 2.5 倍以下、肝転移を有する場合は ULN の 5 倍以下

g. アルカリホスファターゼ：ULN の 2.5 倍を超えた場合は、AST 及び ALT が ULN の 2.5 倍以下でなければならない。骨転移が認められ、アルカリホスファターゼが上昇している患者は、AST 及び ALT が基準範囲内であれば本治験に組み入れてもよい。

h. プロトロンビン時間：ULN の 1.2 倍以下

i. 部分トロンボプラスチン時間：ULN の 1.2 倍以下

(5) 妊娠する可能性のある女性患者は、スクリーニング時及び治験薬初回投与前 72 時間以内の血清妊娠検査で β-hCG（ヒト絨毛性ゴナドトロピン）が陰性である

(6) 本試験に組み入れられた女性は、Visit 1 から治験薬最終投与後 30 日までの全治験期間を通じて、妊娠を防ぐために 2 種類の適切なバリア避妊法を用いるか、又は異性間の性行為を避けるものする。ただし、1 年を超える無月経の女性、子宮摘出術／卵巣摘出術を受けた女性又は避妊手術を受けた女性にはこの基準は適用されない。許容される避妊法は、例えば、子宮内避妊器具、殺精子剤付きペッサリー、殺精子剤付き子宮頸キャップ又は殺精子剤付き女性用コンドームなどである。殺精子剤の単独使用は避妊法として容認しない。又は、男性患者は、治験薬初回投与から治験薬最終投与後 30 日まで、適切な避妊法を用いることに同意していること。

(7) 患者又は患者の代諾者が、同意書に署名することによって自発的に参加に同意していること

(8) 悪性腫瘍の既往歴がない患者（子宮頚部の上皮内新生物、皮膚の基底細胞癌は可）、根治の可能性のある治療を受け、5 年間にわたり当該疾患のエビデンスが認められない患者又は担当医により再発リスクが低いと判断された患者

2.7.6.9.1.4 被験者数

計画被験者数：90 例

登録被験者数：6 例

2.7.6.9.1.5 投与方法、投与量及び投与期間

本試験の用量漸増期は、本剤とドキソルビシン塩酸塩 PEG 化リポソーム製剤を併用投与した。

本剤を各 28 日サイクルの 1 日目から 16 日目まで連日投与した。最初のコホートでは、1 及び 2 日目に 80 mg を 1 日 1 回投与し（負荷用量）、3～16 日目に 30 mg を 1 日 1 回投与した（維持用量）。維持用量は、40、60、80、110、150、210 及び 300 mg 1 日 1 回に漸増できることとした。本剤の維持用量が 80 mg を超えるまで漸増された場合は、負荷用量を維持療

法と同量に漸増することとした。ドキソルビシン塩酸塩 PEG 化リポソーム製剤は、各サイクルの 3 日目に、本剤投与約 3 時間後に投与した。

本剤の BED において 16 日間のスケジュールが忍容できなかった場合、本剤投与期間を短縮した。本剤の負荷用量も、忍容性に基づき短縮又は負荷用量なしにすることを許容した。BED で 16 日間投与したときの忍容性が良好であった場合、各サイクルにおける本剤の投与期間を延長できることとした。パート A のサイクル 1 では、毒性による本剤の減量を不可とした。しかし、サイクル 2 以降では、本剤の投与延期及び／又は減量を可能とした。パート B においても、本剤の用量調節を可とした。サイクル 1 で認められた有害事象に基づき、用量漸増を判断した。

ドキソルビシン塩酸塩 PEG 化リポソーム製剤は、サイクル 1 の 3 日目に 40 mg/m^2 を静脈内投与し、各サイクルで 4 週間（28 日）に 1 回投与した。添付文書の記載に従い、ドキソルビシン塩酸塩 PEG 化リポソーム製剤は、注入反応のリスクを最小限に抑えるため、初期速度 1 mg/min で静脈内投与した。注入に関連した副作用が認められなかった場合は、1 時間で薬物投与が終了するよう注入速度を速めてもよいこととした。アントラサイクリン系薬剤の累積投与量が 550 mg/m^2 を超えると心毒性が引き起こされるおそれがあるため、550 mg/m^2 超の投与は行わなかった。この合計累積投与量の計算には、過去に投与された他のアントラサイクリン系薬剤及びアントラセンジオン系薬剤も含めるものとした（ドキソルビシン塩酸塩 PEG 化リポソーム製剤添付文書の「警告及び使用上の注意」を参照）。

2.7.6.9.1.6 評価項目及びその評価基準

［有効性］

本試験のパート B における主要有効性評価項目は、奏効率とした。奏効とは、完全奏効〔治験責任医師向け画像診断運用マニュアル（IIOM）に記載の RECIST に基づく判定〕、部分奏効（IIOM に記載の RECIST に基づく判定）、CA-125 腫瘍マーカーの持続的低下〔婦人科癌共同研究グループ（GCIG）基準〕、又は前立腺特異抗原（PSA）に基づく奏効として定義した。

その他の有効性評価項目は、必要に応じて、無増悪生存期間（PFS）を含めることとした。PFS はランダム化日から増悪イベントまでの期間を算出することとした。増悪イベントは、臨床所見又は放射線画像に基づき確認された PD 又は因果関係を問わない死亡として定義し、追跡不能例又はデータベースロック時点で増悪イベントが認められなかった被験者は、最終追跡日で打ち切りとした。

［安全性］

本試験のパート A における主要安全性評価項目は、成人進行固形がん患者を対象に、静注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本剤を経口投与したときの安全性及び忍容性を評価した。

本試験のパート A における副次安全性評価項目は、成人固形がん患者を対象に、ドキソルビシン塩酸塩 PEG 化リポソーム製剤併用下における本剤の DLT 及び MTD 並びにスケジュールを決定すること、また忍容性、薬力学及び薬物動態に基づき、ドキソルビシン塩酸塩 PEG 化リポソーム製剤併用下における本剤の RP2D 及びスケジュールを決定することであった。

本試験におけるその他の安全性評価項目は、有害事象、臨床検査値、ECOG performance status、バイタルサイン及び身体所見とした。

2.7.6.9.1.7 統計手法

[有効性]

有効性の解析は、治験薬の投与を少なくとも 1 回以上受けた評価可能例を対象に実施した。この集団は、IIOM に記載の RECIST に基づくベースライン時の測定可能病変、ベースライン時の CA-125 腫瘍マーカー（GCIG 基準に基づく）又は PSA データを有する集団である。

[安全性]

安全性データの解析には、治験薬の投与を少なくとも 1 回以上受けた全ての被験者 all patients as treated（APaT）population を用いた。

DLT 解析における評価可能例とは、サイクル 1 において DLT が認められた被験者又はサイクル 1 において本剤の処方用量及び化学療法の予定用量の 90%以上の投与を受け、かつドキソルビシン塩酸塩 PEG 化リポソーム製剤併用下で本剤の初回投与後 28 日間以上にわたって全ての安全性評価を完了し、DLT が認められなかった被験者のいずれかとした。治験治療の初回サイクルに関連した評価期間を適切に完了できなかった被験者（治験療法と無関係の理由により中止に至った被験者）は、入れ替えることとした。

全ての被験者において薬物動態の測定を実施した。

本試験が早期に終了し、組入れが中止されたことを考慮し、実施可能な解析のみを実施した。

2.7.6.9.2 試験成績

（1）被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.9-1 に示した。

表 2.7.6.9-1　被験者の内訳

	MK-4827 30 mg x 16 days + PLD	MK-4827 40 mg x 16 days + PLD	Total
	Number (%) of Patients		
Screening Failures:	0	0	0
Enrolled:	3 (100)	3 (100)	6 (100)
Male	2 (66.7)	1 (33.3)	3
Female	1 (33.3)	2 (66.7)	3
Age Range	54～66	44～67	44～67
Completed:	0	0	0
Discontinued:	3 (100)	3 (100)	6 (100)
Physician's Decision	1 (33.3)	0	1 (16.7)
Progressive Disease	2 (66.7)	3 (100)	5 (83.3)

出典：PN011 試験　総括報告書　Table 1、Table 2 及び Table 3

PLD: pegylated liposomal doxorubicin

（2）有効性の評価

パートAにおいて、RECISTに基づく奏効は認められなかった。パートBは実施されなかった。したがって、計画されていた有効性評価項目の評価は行わなかった。

（3）安全性の評価

1）曝露

本試験に組み入れられ、投与を受けた被験者は6例のみであった（PN011　総括報告書 Table 1～Table 3）。3例が、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の投与を受け、平均投与期間は4.00サイクル〔標準偏差(StD) 4.36〕、投与期間の中央値は2.00サイクル（範囲 1.00～9.00）であった。3例が、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40 mgの投与を受け、平均投与期間は4.33サイクル（StD 2.08）、投与期間の中央値は5.00サイクル（範囲 2.00～6.00）であった（PN011試験　総括報告書　Table 4）。

2）有害事象

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。

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。

重篤な有害事象は、2例に3件認められた：本剤30 mg投与を受けた1例に、治験薬と因果関係なしと判断されたGrade 5の悪性新生物（病勢進行）が認められ、死亡に至った。当該事象は、被験者が進行により試験中止に至った日と同日に発現した。また、本剤40 mg投与を受けた1例に、2件の重篤な有害事象が認められた。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。

投与中止に至った有害事象は、1例（悪性新生物）に認められ、治験中に死亡に至った。被験者は、病勢進行による悪性新生物のために試験中止に至り、その後入院したため、投与中止に至った公式の理由は病勢進行であった（PN011試験　総括報告書　Table 5～Table 18）。

（4）薬物動態の評価

本試験に組み入れられた被験者数が少なかったため、検体は採取したが評価は実施しなかった。

2.7.6.9.3 結論

ドキソルビシン塩酸塩PEG化リポソーム製剤併用下で本剤を投与したところ、DLTは認められず、MTDに到達しなかった。本剤の最大投与量は40 mgであった。40 mgを投与した被験者は3例のみであったが、ドキソルビシン塩酸塩PEG化リポソーム製剤併用下における当該用量の忍容性は良好であった。

本試験に組み入れられた6例で報告された有害事象は、本剤の治験薬概要書に記載されている有害事象と一致した。

本試験のパートAに組み入れられた6例において、RECISTに基づく奏効は認められなかった。

2.7.6.10 海外第 1 相試験（PN014 試験）

：添付資料番号 5.3.5 卵巣癌維持療法 5.3.5.4-3（参考）

治験の表題

A Phase I Study of MK-4827 in Combination with Temozolomide in Patients with Advanced Cancer

実施医療機関

3 施設（米国）

試験期間

2011 年 2 月 28 日～2012 年 5 月 14 日

試験の種類

第 1 相

2.7.6.10.1 試験方法

2.7.6.10.1.1 試験の目的

［主目的］

成人固形がん患者にニラパリブトシル酸塩水和物（MK-4827。以下、本剤）とテモゾロミド（TMZ）を併用投与したときの用量制限毒性（DLT）及び最大耐量（MTD）を決定する。

［副目的］

固形がん患者を対象に、本剤と TMZ 併用療法の抗腫瘍活性を探索的に評価する。

［探索的目的］

・保存腫瘍組織における遺伝子型、転写プロファイル及び／又は蛋白質と、本剤及び TMZ 投与を受けた患者における奏効の潜在的予測因子との相互作用を検討する。
・固形がん患者に本剤を経口投与後の薬物動態特性を評価する（パート A のみ）。サイクル 1 のみ、本剤濃度を分析する可能性に備えて、1 日目の投与前及び最終日の投与後 3 時間の検体を保管する。

2.7.6.10.1.2 試験デザイン

本試験は、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 TMZ 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 TMZ 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〔再発膠芽腫（GBM）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、アウトライセンス契約後、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。

2.7.6.10.1.3 対象及び組入れ基準

［選択基準］

（1）パートAでは、組織診で局所進行又は転移を有する固形がんが確認され、標準治療が無効であった患者、標準治療を受けたにもかかわらず進行した患者、標準治療が存在しない患者、又は標準治療を拒否している患者。前治療数は制限しない。

（2）同意取得時に18歳以上の男女

（3）Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Statusが0又は1の患者

（4）以下の臨床検査値に基づき、臓器機能が適切な患者：

a. 好中球絶対数：1,500/mm^3以上

b. 血小板数：100,000/mm^3以上

c. ヘモグロビン：9 g/dL以上ー輸血又は赤血球造血刺激因子製剤の投与を除く

d. 血清クレアチニン又は推算クレアチニンクリアランス：基準値上限（ULN）の1.5倍以下又はクレアチニン値が検査機関ULNの1.5倍超であった患者の場合は推算クレアチニンクリアランスが60 mL/min以上

e. 血清総ビリルビン：ULNの1.5倍以下又は総ビリルビン値がULNの1.5倍超であった患者の場合は直接ビリルビンがULN以下。ただし、ジルベール症候群による血清ビリルビン値の上昇には適用されない

f. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）：ULNの2.5倍以下、肝転移を有する場合はULNの5倍以下

g. プロトロンビン時間：ULNの1.2倍以下

h. 部分トロンボプラスチン時間：ULNの1.2倍以下

（5）本試験に組み入れられた女性は、Visit 1から治験薬最終投与後30日までの全治験期間を通じて、妊娠を防ぐために2種類の適切なバリア避妊法を用いるか、又は異性間の性行為を避けるものする。ただし、1年を超える無月経の女性、子宮摘出術／卵巣摘出術を受けた女性又は避妊手術を受けた女性にはこの基準は適用されない。許容される避妊法は、例えば、子宮内避妊器具、殺精子剤付きペッサリー、殺精子剤付き子宮頸キャップ又は殺精子剤付き女性用コンドームなどである。殺精子剤の単独使用は避妊法として容認しない。

（6）治験薬の初回投与から最終投与後90日まで、適切な避妊法を講じることに同意する男性患者

（7）同意書に署名することによって、自発的に治験参加に同意した患者

（8）薬剤の経口投与が可能な患者

（9）悪性腫瘍の既往歴がない患者（グリオーマ、子宮頚部の上皮内新生物、皮膚の基底細胞癌、prostate-specific antigen（PSA）が1未満の適切に治療された限局性前立腺癌は可）、根治の可能性のある治療を受け、5年間にわたり当該疾患のエビデンスが認められない患者又は担当医により再発リスクが低いと判断された患者

（10）固形がんの治療効果判定基準（RECIST）に基づく測定可能な転移性又は再発性病変を1つ以上有する患者。Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO)基準に基づく測定可能病変を1つ以上有するGBM患者

（11）妊娠する可能性のある女性患者は、治験薬初回投与前 72 時間以内の尿又は血清妊娠検査で β-hCG（ヒト絨毛性ゴナドトロピン）が陰性である。

2.7.6.10.1.4 被験者数

計画被験者数：64 例

登録被験者数：19 例

2.7.6.10.1.5 投与方法、投与量及び投与期間

本剤及び TMZ は、カプセルとして供給され、250 mL の水で経口投与した。本剤は、各 28 日サイクルの 1 日目から 8 日目まで経口投与した。用量レベル-1 のみ、1 日目及び 2 日目に 70 mg を 1 日 1 回投与し（負荷用量）、3～8 日目に 30 mg を 1 日 1 回投与した。また、用量レベル 1 のみ、1 日目及び 2 日目に 80 mg を 1 日 1 回投与し（負荷用量）、3～8 日目に 40 mg を 1 日 1 回投与した。

TMZ は各 28 日サイクルの 4 日目から 8 日目まで、150 mg/m^2 を 1 日 1 回経口投与した。

治験薬の投与は、治験実施計画書に規定した投与中止理由に該当するまで継続した。

2.7.6.10.1.6 評価項目及びその評価基準

主要安全性評価項目は DLT とした。その他の安全性評価項目は、有害事象、臨床検査値、ECOG performance status、心電図、バイタルサイン及び身体所見とした。有害事象の重症度は、米国国立がん研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）第 4.0 版を用いて判定した。

2.7.6.10.1.7 統計手法

本試験の MTD 判定の用量漸増パート（パート A）には、約 40 例の適格な患者が組み入れられると推定された。本試験の安全性データの解析は、all patients as treated（APaT）population を用いた。この APaT population は、治験薬の投与を少なくとも 1 回以上受けた全ての被験者で構成した。DLT 解析における評価可能例とは、サイクル 1 において DLT が認められた被験者又は DLT が発現せずにサイクル 1 を完了した被験者のいずれかとした。治験治療の初回サイクルに関連した評価期間を完了できなかった被験者（治験治療と無関係の理由により中止に至った被験者）は、入れ替えた。パート A の最大症例数は、治験デザインに従って MTD を判定し、確認するために必要な最大被験者数とした。なお、治験薬との因果関係は、definitely related、probably related、possibly related、probably not related 及び definitely not related の 5 段階で行い、このうち definitely related、probably related 及び possibly related に分類された有害事象を治験薬との因果関係が否定できないとした。

2.7.6.10.2 試験成績

（1）被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.10-1 に示した。

パート A の 19 例が TMZ 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。

表 2.7.6.10-1　被験者の内訳

	MK-4827 30 mg + TMZ n (%)	MK-4827 40 mg + TMZ n (%)	MK-4827 70 mg + TMZ n (%)	Total n (%)
Patients in population	6	10	3	19
Study Disposition				
Discontinued	6 (100.0)	10 (100.0)	3 (100.0)	19 (100.0)
Adverse Events	0 (0.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (10.5)
Progressive Disease	6 (100.0)	7 (70.0)	3 (100.0)	16 (84.2)
Withdrawal by Subject	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (5.3)

出典：PN014 試験　総括報告書　Appendix 16.2.6.1

TMZ: temozolomide

Each patients is counted once for Study Disposition based on the latest corresponding disposition record.

(2) 安全性の評価

パート A で得られた情報に基づき、MTD は本剤 40 mg、TMZ 150 mg/m^2（用量レベル 1）と決定した。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（PN014 試験　総括報告書　Appendix 16.2.7.17）。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。この所見と、用量レベル 1 における 10 例の投与に基づき、用量レベル 1 は忍容可能であり、第 2 相推奨用量（RP2D）であると結論付けられた。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%）及び白血球減少症（11 例、57.9%）であった。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。本試験における有害事象の要約を表 2.7.6.10-2 に示した。

表 2.7.6.10-2　有害事象の要約

	MK-4827 30 mg + TMZ n (%)	MK-4827 40 mg + TMZ n (%)	MK-4827 70 mg + TMZ n (%)	合計 n (%)
Patients in population	6	10	3	19
with one or more adverse events	6 (100.0)	10 (100.0)	3 (100.0)	19 (100.0)
with no adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
with drug-related† adverse events	6 (100.0)	9 (90.0)	3 (100.0)	18 (94.7)
with serious adverse events	2 (33.3)	2 (20.0)	2 (66.7)	6 (31.6)
with serious drug-related adverse events	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)
who died	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	0 (0.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (10.5)
discontinued due to a drug-related adverse event	0 (0.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (10.5)
discontinued due to a serious adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

出典：PN014 試験　総括報告書　Appendix 16.2.7.1

TMZ: temozolomide

† Determined by the investigator to be related to the drug.

‡ Study medication withdrawn.

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%）並びに嘔吐及び疲労（各 7 例、36.8%）であった。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。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。本試験中に死亡は報告されなかった。

2.7.6.10.3 結論

本剤と TMZ 併用療法として計 19 例が、TMZ 150 mg/m^2 併用下で 3 用量（30、40 及び 70 mg）の本剤投与を 1 日 1 回受けた。本剤と TMZ 併用下で、本剤 40 mg 群の 10 例中 2 例に Grade 4 の血小板減少症（DLT）が認められ、本剤 70 mg 群の 3 例中 1 例に Grade 4 の好中球減少症（DLT）が認められた。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。この所見と、用量レベル 1（本剤 40 mg と TMZ 150 mg/m^2）における 10 例の投与に基づき、用量レベル 1 は忍容可能であり、RP2D であると結論付けられた。

2.7.6.11 海外第 2 相試験（PR-30-5020-C 試験）
：添付資料番号 5.3.5 進行又は再発卵巣癌 5.3.5.2-1（評価）

治験の標題

A Phase 2, Open-Label, Single-Arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Niraparib in Patients with Advanced, Relapsed, High-Grade Serous Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer Who Have Received Three or Four Previous Chemotherapy Regimens

実施医療機関

50 施設（北米）

試験期間

2015 年 4 月 1 日～2018 年 4 月 11 日（主要解析のデータベースロック日）

試験の種類

第 2 相

2.7.6.11.1 試験方法
2.7.6.11.1.1 試験の目的
［主目的］

相同組換え修復欠損（HRD）陽性で 3 又は 4 ラインの化学療法歴があり、直近に受けたプラチナ製剤を含む化学療法でプラチナ製剤感受性を示した進行・再発性の高悪性度漿液性上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の被験者〔ポリ（アデノシン二リン酸[ADP]-リボース）ポリメラーゼ（PARP）阻害剤の治療歴のある患者は除く〕におけるニラパリブトシル酸塩水和物（MK-4827。以下、本剤）による全奏効率（ORR）を評価する。

［重要な副目的］

以下の被験者集団における ORR を評価する。

- 3 又は 4 ラインの化学療法歴があり直近のプラチナ製剤を含む化学療法で感受性が認められた進行・再発性の高悪性度漿液性上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の被験者（PARP 阻害剤の治療歴のある患者は除く）
- 3 又は 4 ラインの化学療法歴があり、直近のプラチナ製剤を含む化学療法で感受性が認められた又はプラチナ製剤抵抗性であった進行・再発性の高悪性度漿液性上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の被験者（PARP 阻害剤の治療歴のある患者は除く）
- 本剤の投与を受けた全ての進行・再発性の高悪性度漿液性上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の患者

［その他の副目的］

- 3 又は 4 ラインの化学療法歴がある被験者における有効性〔奏効期間（DOR）、病勢コントロール率（DCR）、無増悪生存期間（PFS）、time to first subsequent treatment（TFST）、全生存期間（OS）〕を評価する。
- 化学療法歴にかかわらず、本剤の投与を受けた全ての被験者における有効性（DOR、DCR、PFS、TFST、OS）を評価する。

・安全性及び忍容性を評価する。

2.7.6.11.1.2 試験デザイン

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

本試験では有効性の主要評価項目である ORR 及び副次評価項目である DOR、DCR、PFS、TFST 及び OS を用いて、本剤の有効性を評価した。治験実施計画書の初版が承認されたとき（20[redacted] 年）、オラパリブ及び rucaparib が承認される前であり、試験の目的は、3 ライン以上の前治療歴がある進行・再発性の高悪性度漿液性上皮性卵巣癌の全ての被験者で本剤の活性を評価することであった。20[redacted] 年に NOVA 試験において、プラチナ製剤に奏効した breast cancer gene（*BRCA*）変異陽性被験者の枠を超えて本剤の活性が示された。特に、PFS を用いた評価では、生殖細胞系列 *BRCA*（g*BRCA*）変異陽性被験者（HR=0.27、95% CI：[0.17, 0.41]、p ≤0.0001）と同様に、g*BRCA* 変異陰性 HRD 陽性の被験者でも、臨床的意義のあるベネフィットが示された〔ハザード比（HR）=0.38、95% CI：[0.24, 0.59]、p ≤0.0001〕。これらの結果を踏まえて、QUADRA 試験は、HRD 陽性のプラチナ製剤感受性の被験者に対して、本剤が ORR による評価で臨床的意義のある有効性を示す仮説の基で検定するよう試験デザインを改訂した。

被験者の適格性を決定するため、HRD 検査用の腫瘍サンプル（保存検体又は新鮮検体）を速やかに中央検査機関に送付することとした（治験実施計画書改訂 3 版以降に登録された被験者では、検体は登録前に必要であり、スクリーニングや登録を促進するために、治験実施計画書で規定されるスクリーニング期間より前に送付できることとした）。患者は、事前に g*BRCA* 変異が確認されていない限り、中央検査機関からの結果を待って登録することとした。g*BRCA* 変異の状態を特定するため、スクリーニング期間中に全ての患者から血液検体を収集した。以前に g*BRCA* 変異陽性が特定されている場合は、試験登録のために HRD 検査結果を待つ必要はないが、確認のための HRD 検査の実施は必須とした。

腫瘍マーカーを評価するため、スクリーニング時及び試験終了時に任意で新鮮な腫瘍を採取できることとした。

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

被験者は、医師の判断で被験者が治療からベネフィットを受けており、その他の中止基準（疾患の進行、忍容不能な毒性、死亡、同意撤回、追跡不能等）に合致しない限り、病勢の進行（PD）まで治験薬投与を継続した。

被験者は、事前に規定された時点で本剤及び主要代謝物の血漿中濃度を測定するために、サイクル 1 の 1 日目の投与前及び投与 2 時間後、サイクル 2 の 1 日目の投与前及び投与 2 時

間後、サイクル4の1日目の投与前及びサイクル8の1日目の投与前に薬物動態用検体を採取した（主要代謝物の薬物動態パラメータは算出しなかった）。

一部の実施医療機関では、約12例の被験者集団で、サイクル1の1日目の薬物動態測定と同日に集中的な3回の心電図検査を実施した。これらの被験者は試験期間中はその他全ての評価を実施した。2016年2月9日時点で、薬物動態（PK）心拍数で補正したQT間隔（QTc）サブスタディは12例の目標症例数に達したため登録を完了した。

治験実施計画書改訂4版以降に登録された被験者は、血液中のバイオマーカーを評価するためにスクリーニング時に血液検体を採取した。

被験者は、サイクル1の間は週1回、その後のサイクルは4週（±3日）に1回来院することとした。

固形がんの治療効果判定基準（RECIST）第1.1版を用いた腫瘍評価のために、腹部、骨盤及び臨床的に示唆された部位のコンピュータ断層撮影（CT）又は磁気共鳴画像法（MRI）評価を、サイクル1の1日目から6ヵ月間は8週（±7日）ごと、その後のサイクルでは12週ごとにPDが認められるまで実施した。将来、必要に応じて中央評価ができるように、画像のコピーを収集した。投与中断や遅延により画像撮影のタイミングは変更しなかった。

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

本試験で特に注目すべき有害事象（AESI）は骨髄異形成症候群（MDS）、急性骨髄性白血病（AML）、MDS/AML以外の二次癌、肺臓炎及び胚・胎児毒性であった。治験責任医師は、AESIを把握後24時間以内に治験依頼者に報告することとした。

2.7.6.11.1.3 対象及び組入れ基準

[選択基準]

（1）18歳以上の女性患者

（2）文書による同意が得られた患者

（3）腫瘍HRD検査及びg*BRCA*検査の実施に同意した患者

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

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

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

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

（5）3又は4ラインの化学療法歴がある患者。注：治験実施計画書改訂1版の前は3ライン以上の化学療法歴がある患者の登録を可能としていた。

a. 最後の化学療法レジメンは治験薬投与開始の 4 週間よりも前に完了していなければならない。

(6) RECIST（第 1.1 版）に基づく測定可能病変を有する患者

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

(8) 適切な臓器機能が保たれており、臨床検査値が以下の基準に合致する患者：

a. 好中球絶対数：1,500/μL 以上

b. 血小板数：150,000/μL 以上

c. ヘモグロビン値：10 g/dL 以上

d. 血清クレアチニン：基準値上限（ULN）の 1.5 倍以下、又は Cockcroft-Gault 推算式によるクレアチニンクリアランスが 60 mL/min 以上

e. 総ビリルビン：ULN の 1.5 倍以下、又は直接ビリルビンが ULN の 1 倍未満

f. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）：ULN の 2.5 倍以下、肝転移を有する場合は ULN の 5 倍以下

(9) 原発又は再発腫瘍のホルマリン固定パラフィン包埋組織標本がある、又は試験開始前に腫瘍新鮮材料による生検実施が可能な患者

(10) 薬剤の経口投与が可能な患者

(11) 妊娠可能な場合、治験薬投与開始 72 時間前の血清妊娠反応〔ヒト絨毛性ゴナドトロピンβ（β-hCG）〕が陰性の患者

(12) 閉経後、12 ヵ月を超えて無月経（閉経状態にある）、避妊手術を受けている、妊娠を避けるために十分な避妊方法を講じることに同意する、又は登録（治験開始）から治験薬最終投与 90 日後まで性交渉を完全に避けることに同意する患者

(13) スクリーニング時及び治験治療終了時の、細胞遺伝子的検査のための血液検体採血に同意した患者

[除外基準]

(1) 治験薬投与開始 1 週間以内に、骨髄の 20%を超える範囲に緩和的放射線療法を受けた患者

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

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

(4) 治験薬投与開始前 1 年以内に、原発又は再発病変に対する治療の目的で、骨盤放射線療法を受けた患者

(5) 症候性でコントロール不良の脳転移又は軟膜髄膜転移を有する患者。コントロール良好と判断されるためには、登録の 1 ヵ月以上前に中枢神経病変に対し放射線治療や外科治療が実施されていなければならない。中枢神経病変に関連した新規又は進行性の臨床徴候がなく、ステロイドは登録の 4 週間以上前から一定の用量・用法で投与されているか、全く投与されていない状態であること。ベースライン時に脳転移がないことを確定する画像診断は要しない。脊髄圧迫病変を有する患者は、当該病変に対する確実な治療を受け、かつ 28 日間にわたり臨床的な安定を示唆する根拠がある場合に、登録可能とする。

(6) 本剤の成分に対して過敏症である患者

(7) 試験開始前3週間以内に大手術（治験責任医師の判断による）を施行した患者。患者は大手術のあらゆる影響に対し回復していなければならない。
(8) 組入れ前24ヵ月以内に、卵巣癌以外の浸潤癌の診断、検出又は治療を受けた患者（確実に治療された皮膚の基底細胞癌又は扁平上皮癌を除く）
(9) コントロール不良の重篤な疾患、非悪性全身性疾患又はコントロール不良の活動性感染症により、医学的リスクが高いと考えられる患者。例として以下が含まれるが、これらに限定されない：コントロール不良の心室性不整脈、最近（初回投与前90日以内）発現した心筋梗塞、コントロール不良の大発作てんかん性疾患、不安定脊髄圧迫病変、上大静脈症候群、腸閉塞又は他の重篤な胃腸疾患、同意書への署名の妨げとなる何らかの精神障害
(10) 治験薬投与開始前4週間以内に輸血（血小板又は赤血球）を受けた患者
(11) 治験結果に影響を及ぼす、若しくは全治験期間にわたる患者の治験参加の妨げとなる又は患者の治験参加が最善の利益とはならない、何らかの疾患、治療又は臨床検査値異常を有する患者
(12) 妊娠中又は授乳中の女性、又は予定される治験期間内に妊娠を予定している女性
(13) 免疫抑制状態にある患者（脾臓摘出を受けた患者は許容される）
(14) 既知の活動性肝疾患（B型肝炎又はC型肝炎）を有する患者
(15) スクリーニング時にFridericia法による補正QT間隔（QTcF）が470 msを超える、あるいは薬剤性の心室性頻脈又は心室細動の既往を有する患者
(16) MDS、AML又はMDS/AML以外の原発性悪性疾患の既往歴若しくは現病歴を有する患者

2.7.6.11.1.4 被験者数

計画被験者数：約500例

登録被験者数：安全性解析対象集団463例、intent-to-treat population（ITT population）461例

2.7.6.11.1.5 投与方法、投与量及び投与期間

28日間を1サイクルとして、本剤300 mgを1日1回連日経口投与し、治験実施計画書に規定した投与中止基準に該当するまで継続した。

2.7.6.11.1.6 評価項目及びその評価基準

主要評価項目

・ORR

副次評価項目

・ORR（部分集団解析）
・DOR
・DCR
・PFS
・TFST

・OS

安全性評価項目

有害事象（TEAE）、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査）、バイタルサイン、身体所見、併用薬

2.7.6.11.1.7 統計手法

全体的事項

連続変数では、被験者数、平均値、標準偏差、中央値、第一及び第三四分位点、最大値及び最小値を表示した。また、カテゴリ変数では、各パラメータのカテゴリごとに被験者数及びその頻度を表に要約した。頻度は、パラメータが欠測していない被験者を母数として算出した。Time-to-event データは、Kaplan-Meier 法を用いて、打ち切りの割合とともに、25、50（中央値）及び 75 パーセンタイル並びに両側 95%信頼区間（95% CI）を用いて要約した。心電図以外の解析では、ベースラインは治験薬の初回投与の直前の測定値と定義した。

有効性の解析

主要評価項目の解析：

HRD 陽性で 3 又は 4 ラインの化学療法歴があり、直近に受けたプラチナ製剤を含む化学療法でプラチナ製剤感受性を示した患者を対象として、ORR が 10%以下であるとする帰無仮説に対して ORR が 30%以上であるという対立仮説を設定した。ORR とその両側 95%信頼区間（95% CI）及び片側 p 値を二項分布に基づいて算出した。なお、第一種の過誤確率を片側 0.025 に制御するために、主要評価項目、重要な副次評価項目の順に、階層的に検定することが計画された。

重要な副次評価項目の解析：

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

その他の副次評価項目の解析：

DOR、DCR、PFS、TFST 及び OS は、記述的に以下の解析を実施した。

・主要評価項目及び重要な副次評価項目で検討した解析対象集団を対象とした解析
・3 又は 4 ラインの前治療歴があり直近のプラチナ製剤を含む化学療法でプラチナ製剤抵抗性を示した患者（PARP 阻害剤の治療歴のある患者は除く）を対象とした、HRD の状態別の部分集団解析
・前治療歴のライン数にかかわらず、PARP 阻害剤の治療歴のある患者を除いた全ての患者を対象とした解析〔HRD の状態別、プラチナ製剤感受性別（感受性、抵抗性）の部分集団解析も含む〕

Biomarker-defined population を用いて事後解析も実施した。

ORR について、biomarker-defined population 及び以下の subpopulation について解析した。

・*BRCA* 変異陽性腫瘍を有する集団（プラチナ製剤感受性の有無を問わない）

－*BRCA* 変異陽性で、プラチナ製剤感受性

－*BRCA* 変異陽性で、プラチナ製剤抵抗性、不応性又は不明

・*BRCA* 変異陰性かつ HRD 陽性の、プラチナ製剤感受性腫瘍を有する集団

－*BRCA* 野生型かつ HRD 陽性で、プラチナ製剤感受性

－*BRCA* 変異不明かつ HRD 陽性で、プラチナ製剤感受性

DOR は biomarker-defined population 全体、及びその subpopulation 別に Kaplan-Meier 法を用いて解析し、四分位点及びその両側 95% CI を算出した。

安全性の解析

有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）（第 20.0 版又はそれ以降）を用いてコーディングし、発現例数及び発現頻度を器官別大分類（SOC）、基本語（PT）、米国国立がん研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）第 4.03 版の重症度及び因果関係別に要約した。また、以下について、SOC 及び PT 別の TEAE の要約表を作成した：全ての TEAE、治験薬との因果関係が否定できない TEAE、Grade 3 以上の TEAE、治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の TEAE、重篤な TEAE、治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE、治験薬の投与中断、減量又は投与中止及び死亡に至った TEAE、並びに妊娠。なお、治験責任医師による治験薬と有害事象の因果関係は、related、likely related、unlikely to be related、unrelated の 4 段階で行い、このうち related、likely related に分類された有害事象を治験薬と因果関係が否定できないとした。

AESI については、以下について、SOC 及び PT 別の TEAE の要約表を作成した：治験薬投与後に発現した全ての AESI、Grade 3 以上の AESI、重篤な有害事象と報告された AESI、治験薬の投与中断、減量又は投与中止に至った AESI 及び試験中止に至った Grade 3 以上の AESI を集計した。全ての骨髄抑制に関連する AESI 及び骨髄抑制に関連する Grade 3 以上の AESI を骨髄抑制関連事象の既往歴の有無別に集計した。

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

2.7.6.11.2 試験成績

本資料には、2018 年 4 月 11 日のデータベースロック時点の結果を記載した。

その時点で登録は完了していたが、投与は継続していた。463 例の被験者を登録し、データベースロック時点で 442 例（95.5%）が投与を中止し、21 例（4.5%）が投与中であった。

2.7.6.11.2.1 被験者の内訳

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

全体で341例（73.7%）が試験を中止した。試験中止の主な理由は、死亡（168例、36.3%）であった。死亡以外の理由で試験を中止した被験者2例は、試験中止後に死亡が報告された。死亡した170例中1例は投与中に死亡し、残りの169例は追跡期間中に死亡が報告された。

データベースロック日の時点で、biomarker-defined population（98例）の87例（88.8%）が治験薬の投与を中止していた。治験薬の投与を中止した理由は、PD（62例、63.3%）、有害事象（17例、17.3%）、同意撤回（5例、5.1%）、その他（3例、3.1%）であった。また、biomarker-defined population（98例）の60例（61.2%）が試験を中止した。試験を中止した理由は、死亡（32例、32.7%）、その他（19例、19.4%）、同意撤回（6例、6.1%）、追跡不能（3例、3.1%）であった（PR-30-5020-C試験　治験総括報告書　Table 14.1.26）。

治験薬の投与を受けた463例を安全性解析対象集団とした。ITT populationは、461例で構成された（ベースライン時に測定可能病変がなかった2例は解析から除外した）。事前に規定した解析対象集団に加え、事後解析のためにbiomarker-defined populationを統計解析計画書補遺に定義した。Biomarker-defined populationには、ITT populationのうち、3ライン以上の前治療があり、PARP阻害剤の前治療歴がなく、腫瘍*BRCA*（t*BRCA*）変異陽性（プラチナ製剤感受性の有無は問わない）又はHRD陽性でかつプラチナ製剤感受性の計98例が含まれた。

治験実施計画書で規定される主要な解析対象集団を表2.7.6.11-1に示した。

表2.7.6.11-1　主要な有効性解析の解析対象集団

Population	Characteristics of Population	Number of Patients in Population
Prespecified Patient Population		
Primary analysis population	Patients in ITT population who received 3 or 4 prior LOT, had HRDpos tumors, had platinum-sensitive disease, and were PARPi-naïve	47
Key secondary analysis population #1	Patients in ITT population who received 3 or 4 prior LOT, had platinum-sensitive disease, and were PARPi-naïve	87
Key secondary analysis population #2	Patients in ITT population who received 3 or 4 prior LOT, had platinum-sensitive or platinum-resistant disease, and were PARPi-naïve	193
Key secondary analysis population #3	All treated patients in ITT population	461
Post Hoc Patient Population		
Biomarker-defined population	Patients who received ≥3 prior LOT, had either *BRCA*mut (regardless of platinum sensitivity) or HRDpos platinum-sensitive tumors, and were PARPi-naïve	98

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

Abbreviations: *BRCA*mut= breast cancer gene mutation positive; HRD=homologous recombination deficiency; HRDpos=Myriad myChoice® HRD positive; ITT=intent-to-treat; LOT=line(s) of therapy; PARPi=poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor.

2.7.6.11.2.2 被験者背景

安全性解析対象集団では、年齢の中央値は65歳（範囲：29～91歳）であり、75歳以上の被験者は13.4%であった。多くの被験者が白人（85.1%）であった。登録時のECOG performance statusは0（57.7%）又は1（42.3%）であった（PR-30-5020-C試験　治験総括報告書　Table 16）。

Biomarker-defined populationでは、年齢の中央値は63歳（範囲：39～91歳）であり、75歳以上の被験者は10.2%であった。多くの被験者が白人（81.6%）であった。登録時のECOG

performance status は 0（59.2%）又は 1（40.8%）であった（PR-30-5020-C 試験　治験総括報告書　Table 16）。

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

Biomarker-defined population では、多くの被験者で原発巣が卵巣（90.8%）であった。初回診断から治験薬投与開始までの期間の中央値は約 4.9 年であった（PR-30-5020-C 試験　総括報告書　Table 14.1.28）。解析対象集団の定義に基づき、全ての被験者の腫瘍は HRD 陽性であった。*BRCA* 変異陽性の腫瘍は 63 例（64.3%）で検出された。そのうち g*BRCA* 変異陽性は 36 例（36.7%）、s*BRCA* 変異陽性は 27 例（27.6%）であった。*BRCA* 変異陽性ではないが HRD 陽性である腫瘍は 35 例（35.7%）で検出された（PR-30-5020-C 試験　治験総括報告書　Table 17）。

安全性解析対象集団では 458 例が 3 ライン以上の前治療を受けており、そのうち 188 例（40.6%）は 3 ライン、144 例（31.1%）は 4 ライン、126 例（27.2%）は 5 ライン以上の前治療歴があった。受けた前治療の中央値は 4 ライン（範囲：2～16 ライン）であった。

直近の化学療法から治験薬投与開始までの期間の中央値は 2.0 ヵ月であり、2 ライン以下の被験者では 5.1 ヵ月、3 又は 4 ラインの被験者では 2.2 ヵ月、5 ライン以上の被験者では 1.5 ヵ月であった。

全ての被験者が 1 ライン以上のプラチナ製剤を含む化学療法を受けており、多く（80%超）の被験者は 2 又は 3 ラインのプラチナ製剤を含む化学療法を受けていた。全被験者のうち、前治療の一部としてタキサン系抗がん剤を投与された被験者は 99.6%、ドキソルビシン塩酸塩リポソーム製剤を投与された被験者は 70.2%、ベバシズマブを投与された被験者は 62.2%、ゲムシタビンを投与された被験者は 58.5%であった。

Biomarker-defined population では、全 98 例が 3 ライン以上の前治療を受けており、そのうち 49 例（50.0%）は 3 ライン、30 例（30.6%）は 4 ライン、19 例（19.4%）は 5 ライン以上の前治療歴があった。前治療の中央値は 3.5 ライン（範囲：3～9 ライン）であった。

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

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

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

プラチナ製剤感受性の疾患を有した被験者は、5 ライン以上の前治療を受けた被験者では 14.3%であり、3 又は 4 ラインの前治療を受けた被験者（29.5%）よりも少なかった。一方で、プラチナ製剤不応性の疾患を有した被験者は、5 ライン以上の前治療を受けた被験者では 46.0%であり、3 又は 4 ラインの前治療を受けた被験者（31.0%）よりも多かった。プラチナ製剤感受性、抵抗性及び不応性の被験者の割合は、HRD 陽性の腫瘍を有する被験者の集団（それぞれ 14.0%、14.3%及び 15.3%）及び *BRCA* 変異陽性の腫瘍を有する被験者の集団（それぞれ 5.8%、6.0%及び 4.8%）では同程度であった。HRD 陰性及び *BRCA* 野生型の被験者では、プラチナ製剤感受性の被験者の割合（それぞれ 9.5%及び 15.6%）と比較して、プラチナ製剤抵抗性（それぞれ 13.6%及び 23.3%）、プラチナ製剤不応性（それぞれ 16.8%及び 25.5%）の被験者の割合が多かった。

ITT population の 461 例中、プラチナ製剤を含む最終の前治療が、直近のレジメンであった被験者は 120 例、最後から 2 番目のレジメンであった被験者は 172 例、最後から 2 番目より前のレジメンであった被験者は 169 例であった。

Biomarker-defined population では、被験者は、HRD 陽性かつプラチナ製剤感受性の腫瘍又はプラチナ製剤感受性の有無にかかわらず *BRCA* 変異陽性の腫瘍を有した。*BRCA* 変異陽性の 63 例中 18 例はプラチナ製剤感受性、21 例はプラチナ製剤抵抗性、16 例はプラチナ製剤不応性、8 例はプラチナ製剤感受性が不明であった。Biomarker-defined population98 例中、プラチナ製剤を含む最終の前治療が直近のレジメンであった被験者は 33 例、最後から 2 番目のレジメンであった被験者は 40 例、最後から 2 番目より前のレジメンであった被験者は 25 例であった（PR-30-5020-C 試験　治験総括報告書　Table 20 及び Table 14.1.36）。

2.7.6.11.2.3 有効性の評価

（1）主要評価項目：ORR

ITT population における全奏効率を表 2.7.6.11-2 に示した。

本試験は主要評価項目を満たした。すなわち、primary analysis population である HRD 陽性で 3 又は 4 ラインの前治療歴があり、プラチナ製剤感受性の被験者（PARP 阻害剤の治療歴のある患者は除く）47 例において、RECIST（第 1.1 版）により定義される ORR は 27.7%（95% CI：[0.156, 0.426]）であった。p 値は 0.0005 であった（ORR が 10%以下という帰無仮説に対する検定の片側 p 値）。

主要評価項目における解析対象集団で統計学的に有意な結果が得られたため、key secondary analysis population について、階層的に解析を実施した。その結果、key secondary analysis population #1 である 3～4 ラインの前治療歴があり、プラチナ製剤感受性の疾患で、PARP 阻害剤の治療歴がない集団（87 例）の ORR は 16.1%（95% CI：[0.091, 0.255]）であった（p=0.0500）。この key secondary analysis population #1 で統計学的有意差（p<0.025）が認められなかったため、key secondary analysis population #2 及び key secondary analysis population #3 の ORR は探索的な解析となった。

Key secondary analysis population #2（3 又は 4 ラインの前治療歴があり、プラチナ製剤感受性又は抵抗性の疾患で、PARP 阻害剤の前治療歴がない集団）の ORR は、11.4%（95% CI：

[0.073、0.167]）であった。また、key secondary analysis population #3（ベースライン時に測定可能病変を有する全ての被験者の集団）の ORR は、8.5%（95% CI : [0.061, 0.114]）であった。

Primary analysis population 及び全ての key secondary analysis population に対して、response-evaluable population（RE population、1 つ以上の評価可能なベースライン後の腫瘍画像を有する全ての ITT 被験者）の解析は、ITT population の結果を裏付けるものであった（PR-30-5020-C 試験　総括報告書　Table 14.2.1.2）。

Biomarker-defined population の ORR は、25.5%（95% CI : [0.172, 0.353]）であった。

表 2.7.6.11-2　全奏効率（ITT population）

	N	Parameter	Responders n (%)	95% CI	Statistical Significance Based on 1-sided p-value (alpha 0.025)
Prespecified Patient Population					
Primary Analysis Population					
Patients who received 3 or 4 prior LOT, had HRDpos tumors, had platinum-sensitive disease, and were PARPi-naïve	47	CR	0		
		PR	13 (27.7)		
		SD	19 (40.4)		
		PD	10 (21.3)		
		NE	5 (10.6)		
		ORR	13 (27.66)	0.156, 0.426	0.0005
Key Secondary Analysis Populations					
Patients who received 3 or 4 prior LOT, had platinum-sensitive disease, and were PARPi-naïve	87	CR	1 (1.1)		
		PR	13 (14.9)		
		SD	41 (47.1)		
		PD	21 (24.1)		
		NE	11 (12.6)		
		ORR	14 (16.09)	0.091, 0.255	Not statistically significant
Patients who received 3 or 4 prior LOT, had platinum-sensitive or platinum-resistant disease, and were PARPi-naïve	193	CR	1 (0.5)		
		PR	21 (10.9)		
		SD	78 (40.4)		
		PD	57 (29.5)		
		NE	36 (18.7)		
		ORR	22 (11.40)	0.073, 0.167	Not statistically significant
All treated patients	461	CR	2 (0.4)		
		PR	37 (8.0)		
		SD	187 (40.6)		
		PD	151 (32.8)		
		NE	84 (18.2)		
		ORR	39 (8.46)	0.061, 0.114	Not statistically significant
Post Hoc Patient Population					
Biomarker-defined Population					
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	98	CR	0		
		PR	25 (25.5)		
		SD	38 (38.8)		
		PD	22 (22.4)		
		NE	13 (13.3)		
		ORR	25 (25.5%)	0.172, 0.353	

出典：PR-30-5020-C 試験　総括報告書　Table 14.2.1.1 及び Table 14.2.17.

Abbreviations: *BRCA*mut=breast cancer gene mutation positive; CI=confidence interval; CR=complete response; HRD=homologous recombination deficiency; HRDpos=Myriad myChoice® HRD positive; ITT=intent-to-treat; LOT=line(s) of therapy; NE=not evaluable; ORR=objective response rate; PARPi=poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor; PD=disease progression; PR=partial response; RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD=stable disease.

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

（2）副次評価項目：DOR

ITT population における奏効期間を表 2.7.6.11-3 に示した。

Primary analysis population、key secondary analysis population #1 及び key secondary analysis population #2 では、DOR の中央値は 9.2 ヵ月であった。Key secondary analysis population #3 では、DOR の中央値は 9.4 ヵ月であった。生存分布関数（SDF）は集団間で同様であった。Primary analysis population 及び key secondary analysis population の 6 ヵ月の SDF の範囲は 0.76～0.79 であり、12 ヵ月の SDF の範囲は 0.36～0.44 であった。

Biomarker-defined population の DOR の中央値は、8.3 ヵ月（95% CI：[6.6, NE]）であった。

表 2.7.6.11-3　奏効期間（ITT population）

		Median DOR (months)	SDF (95% CI)	
	N	Median (95% CI)	6-month	12-month
Prespecified Patient Population				
Primary Analysis Population				
Patients who received 3 or 4 prior LOT, HRDpos, had platinum-sensitive disease, and were PARPi-naïve	13	9.2 (5.9, NE)	0.77 (0.44, 0.92)	0.36 (0.12, 0.61)
Key Secondary Analysis Populations				
Patients who received 3 or 4 prior LOT, had platinum-sensitive disease, and were PARPi-naïve	14	9.2 (5.9, NE)	0.79 (0.47, 0.93)	0.41 (0.16, 0.65)
Patients who received 3 or 4 prior LOT, had platinum-sensitive or platinum-resistant disease, and were PARPi-naïve	22	9.2 (6.3, NE)	0.76 (0.52, 0.89)	0.38 (0.16, 0.59)
All treated patients	39	9.4 (6.6, 18.3)	0.77 (0.59, 0.88)	0.44 (0.27, 0.61)
Post Hoc Patient Population				
Biomarker-defined Population				
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	25	8.3 (6.6, NE)	0.76 (0.54, 0.88)	0.39 (0.20, 0.59)

出典：PR-30-5020-C 試験　治験総括報告書　Table 26、Table 27 及び Table 29.

Abbreviations: *BRCA*mut=breast cancer gene mutation positive; CI=confidence interval; CR=complete response; DOR=duration of response; HRDpos=Myriad myChoice® HRD positive; ITT=intent-to-treat; LOT=line(s) of therapy; NE=not estimable; PARPi=poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor; PR=partial response; RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SDF=survival distribution function.

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

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

（3）副次評価項目：DCR

Primary analysis population の DCR は 68.1%（95% CI：[0.529, 0.809]）であった。

Biomarker-defined population の DCR は 64.3%（95% CI：[0.540, 0.737]）であった。

（4）副次評価項目：PFS

Primary analysis population の PFS の中央値は 5.5 ヵ月（95% CI：[3.5, 8.2]）であった。

Biomarker-defined population の PFS の中央値は、5.5 ヵ月（95% CI：[3.7, 7.4]）であった。

（5）副次評価項目：TFST

Primary analysis population の TFST（治験薬投与開始から最初の後治療の開始又は死亡までの期間）の中央値は 8.6 ヵ月であった。

Biomarker-defined population の TFST は、収集していない。

（6）副次評価項目：OS

Primary analysis population の OS の中央値は未達（95% CI：[18.5、NE]）であった。

Biomarker-defined population の OS の中央値は 23.3 ヵ月（95% CI：[17.2, 28.0]）であった。

2.7.6.11.2.4 安全性の評価

（1）曝露

安全性の結果は本剤を 1 回以上投与された安全性解析対象集団 463 例を対象に検討し、安全性プロファイルを網羅的に評価するために biomarker-defined population 98 例についても検討した。

治験薬の初回投与から最終投与までの曝露期間の中央値は 2.5 ヵ月（範囲：0.03～31.57 ヵ月）、試験期間の中央値は 7.4 ヵ月（範囲：0.2～32.5 ヵ月）であった。1 サイクル投与された被験者は 19.9%、2 サイクル投与された被験者は 26.3%、3 サイクル投与された被験者は 8.0%、4 サイクル投与された被験者は 15.8%であり、5 サイクル以上投与された被験者は約 30%であった。用量強度の中央値は 234 mg/day（範囲：66.7～1328.6 mg/day）、相対用量強度の中央値は 78.0%（範囲：22.2%～442.9%）であった。

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

Biomarker-defined population では、治験薬の初回投与から最終投与までの曝露期間の中央値は 3.8 ヵ月（範囲：0.13～30.42 ヵ月）、試験期間の中央値は 10.2 ヵ月（範囲：0.5～31.3 ヵ月）であった。1 サイクル投与された被験者は 12.2%、2 サイクル投与された被験者は 19.4%、3 サイクル投与された被験者は 8.2%、4 サイクル投与された被験者は 10.2%であり、5 サイクル以上投与された被験者は約 50%であった。用量強度の中央値は 231 mg/day（範囲：91.6～400.0 mg/day）、相対用量強度の中央値は 76.9%（範囲：30.5%～133.3%）であった。

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

（2）TEAE

TEAE の概要を表 2.7.6.11-4 に示した。

TEAE 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 TEAE は安全性解析対象集団で 95.7%、biomarker-defined population で 98.0%に認められた。

TEAE 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 2.7.6.11-4　TEAE の概要
（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 試験　治験総括報告書　Table 33.

Abbreviations: *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(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.

10%以上の被験者に認められた TEAE を表 2.7.6.11-5 に示した。

主な TEAE 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）では、20%以上の被験者に認められた TEAE 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。血液学的事象（貧血、血小板減少症及び好中球減少症）を除いて、これらの事象のほとんどは Grade 1 又は 2 であった。

Biomarker-defined population（98 例）では、20%以上の被験者に認められた TEAE 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 2.7.6.11-5　主な TEAE（10%以上）
（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)
好中球数減少 Neutrophil count decreased	41 (8.9)	11 (11.2)
不安 Anxiety	36 (7.8)	10 (10.2)
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)
小腸閉塞 Small intestinal obstruction	36 (7.8)	10 (10.2)

出典：PR-30-5020-C 試験　治験総括報告書　Table 35.

Abbreviations: *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(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.

（3）Grade 3 以上の TEAE

安全性解析対象集団では 338 例（73.0%）、biomarker-defined population では 73 例（74.5%）に Grade 3 以上の TEAE が認められた。

安全性解析対象集団（463 例）の 10%以上の被験者で認められた TEAE は、貧血（122 例、26.3%）及び血小板減少症（95 例、20.5%）であった。その他の主な Grade 3 以上の TEAE は、悪心（45 例、9.7%）、血小板数減少（42 例、9.1%）、好中球減少症（38 例、8.2%）、嘔吐（37 例、8.0%）、小腸閉塞（30 例、6.5%）、腹痛及び疲労（各 29 例、6.3%）、高血圧及び好中球数減少（各 23 例、5.0%）であった。Biomarker-defined population（98 例）の 10%以上の被験者で報告された TEAE 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（PR-30-5020-C 試験　治験総括報告書　Table 36）。

(4) 治験薬との因果関係が否定できない TEAE

治験薬との因果関係が否定できない TEAE 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れた因果関係が否定できない TEAE 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 TEAE 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（PR-30-5020-C 試験　治験総括報告書　Table 37）。

治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の TEAE 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認められた因果関係が否定できない Grade 3 以上の TEAE 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%）、好中球減少症（38 例、8.2%）、好中球数減少（22 例、4.8%）、疲労（21 例、4.5%）及び悪心（20 例、4.3%）であった。Biomarker-defined population で認められた因果関係が否定できない Grade 3 以上の TEAE 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 試験　治験総括報告書　Table 38）。

(5) 死亡

全体で 170 例（36.7%）が死亡した。そのうち 1 例は、初回投与後 32 日目に急性呼吸不全の TEAE を発現し、試験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。残りの 169 例（36.5%）は追跡調査期間に死亡した。追跡期間中に死亡した 8 例は TEAE、133 例は PD による死亡であり、28 例は不明であった。試験期間中の死亡の一覧を 2.7.6 補遺 2 に記載した。

(6) 重篤な有害事象

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%以上に認められた重篤な TEAE 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%以上に認められた重篤な TEAE は、小腸閉塞（10 例、10.2%）、血小板減少症（8 例、8.2%）、

貧血、悪心、好中球減少症及び嘔吐（各 5 例、5.1%）であった（PR-30-5020-C 試験　治験総括報告書　Table 56）。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE 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 TEAE 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 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.6）。Biomarker-defined population の 1%以上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 TEAE 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 試験　治験総括報告書 Table 14.3.1.36）。重篤な TEAE の発現頻度は、年齢、原発巣、直近のプラチナ製剤感受性及び PARP 阻害剤の前治療歴による部分集団を通じて同様の結果であった。重篤な有害事象の一覧を 2.7.6 補遺 2 に記載した。

(7) 中断、減量又は投与中止に至った TEAE

投与中断に至った TEAE 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。いずれかの解析対象集団で 10%以上に認められた投与中断に至った TEAE は、血小板減少症〔それぞれ 109 例(23.5%)及び 29 例(29.6%)〕、血小板数減少〔それぞれ 59 例（12.7%）及び 12 例（12.2%）〕、貧血〔それぞれ 57 例（12.3%）及び 13 例（13.3%）〕、悪心〔それぞれ 46 例（9.9%）及び 10 例（10.2%）〕及び嘔吐〔それぞれ 41 例（8.9%）及び 10 例（10.2%）〕であった（PR-30-5020-C 試験　治験総括報告書 Table 57）。

減量に至った TEAE 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。いずれかの解析対象集団で 5%以上に認められた減量に至った主な TEAE は、血小板減少症〔それぞれ 65 例（14.0%）及び 18 例（18.4%）〕、貧血〔それぞれ 60 例（13.0%）及び 20 例（20.4%）〕、血小板数減少〔それぞれ 36 例（7.8%）及び 6 例（6.1%）〕、疲労〔それぞれ 22 例（4.8%）及び 7 例（7.1%）〕、好中球減少症〔それぞれ 16 例（3.5%）及び 5 例（5.1%）〕、及び好中球数減少〔それぞれ 13 例（2.8%）及び 5 例（5.1%）〕であった（PR-30-5020-C 試験　治験総括報告書　Table 58）。

治験薬の投与中断又は減量に至った TEAE の発現頻度は、年齢、原発巣、直近のプラチナ製剤感受性及び PARP 阻害剤の前治療歴による部分集団を通じて同様の結果であった。

治験薬の投与中止に至った TEAE 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及び biomarker-defined population の被験者で認められた治験薬の投与中止に至った TEAE は、嘔吐〔それぞれ 18 例（3.9%）及び 3 例（3.1%）〕、血小板減少症〔それぞれ 16 例（3.5%）及び 4 例（4.1%）〕、悪心〔それぞれ 14 例（3.0%）及び 2 例（2.0%）〕、小腸閉塞〔それぞれ 12 例（2.6%）及び 6 例（6.1%）〕、及び貧血〔それぞれ 7 例（1.5%）及び 1 例（1.0%）〕であった（PR-30-5020-C 試験　治験総括報告書　Table 59）。

（8）AESI

AESIとして、MDS/AML、MDS/AML以外の二次癌、肺臓炎、胚・胎児毒性がある。それに加えて、骨髄抑制関連事象（血小板減少症、貧血、白血球減少症、好中球減少症、汎血球減少症）及び高血圧について検討した。これらの事象は、本剤及びPARP阻害剤の既知の安全性プロファイルに基づき選定した。

MDS及びAML

MDS又は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。本症例の因果関係評価は、以前の化学療法剤への著しい曝露により交絡を受けており、この前治療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。

MDS/AML以外の二次癌

MedDRA標準検索式（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〔再発性乳癌（1例）、卵巣癌の乳房転移（1例）及び乳癌（1例）〕。精査の結果、3例中2例（再発性乳癌及び卵巣癌の乳房転移）は新たな二次癌ではないと判定された。

肺臓炎

肺臓炎を発現した被験者はいなかった。

胚・胎児毒性

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。

骨髄抑制関連事象（血小板減少症、貧血、白血球減少症、好中球減少症、汎血球減少症）

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、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。骨髄抑制関連事象の要約を表2.7.6.11-6に示した。骨髄抑制関連事象により治験薬の投与中止に至ったものはまれであった。

表 2.7.6.11-6　骨髄抑制関連事象の要約（安全性解析対象集団）

MedDRA Preferred Term	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 (%)
血小板減少症 Thrombocytopenia	239 (51.6)	131 (28.3)	40 (8.6)	157 (33.9)	100 (21.6)	19 (4.1)	12 (2.6)
貧血 Anaemia	234 (50.5)	126 (27.2)	16 (3.5)	60 (13.0)	61 (13.2)	8 (1.7)	6 (1.3)
白血球減少症 Leukopenia	135 (29.2)	84 (18.1)	17 (3.7)	33 (7.1)	31 (6.7)	4 (0.9)	3 (0.6)
好中球減少症 Neutropenia	93 (20.1)	60 (13.0)	13 (2.8)	27 (5.8)	28 (6.0)	4 (0.9)	3 (0.6)
汎血球減少症 Pancytopenia	6 (1.3)	4 (0.9)	2 (0.4)	1 (0.2)	0	2 (0.4)	2 (0.4)

出典：PR-30-5020-C 試験　治験総括報告書　Table 40.

Abbreviations: SAE=serious adverse event; TEAE=treatment-emergent adverse event.

高血圧

高血圧関連事象として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。24 例（5.2%）は Grade 3 以上の高血圧関連事象を発現した（23 例が高血圧、1 例が血圧上昇）。8 例（1.7%）の高血圧関連事象が重篤な副作用として報告された。

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。7 例（7.1%）は 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副作用として報告された。

血圧のベースラインからの最大上昇を検討したところ、有意なパターンはみられなかった。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。しかしながら、2 例ではベースラインからの大きな変化がみられた〔収縮期血圧及び拡張期血圧の変化量の平均値〔標準偏差（StD）〕はそれぞれ 15.5 （7.8） mmHg 及び 67.5 （10.6） mmHg〕。

（9）臨床検査値

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 AESI として評価した。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。

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。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、アルカリホスファターゼ（ALP）が基準値範囲内又は ULN の 1.5 倍以下）に該当する検査値異常も認められなかった。

（10）バイタルサイン

本剤の既知の安全性プロファイルとして高血圧が知られており、血圧に関しては有害事象として評価した。

脈拍の平均値は、経時的かつ相対的に安定していた。治験薬投与中の脈拍のベースラインからの最大変化の平均値は 21.1 拍/分であった。治療評価終了時のベースラインからの変化の平均値は 10.3 拍/分であった。

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。

（11）心電図

本試験の PK 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 12 例が 3 又は 4 ラインの前治療歴があり、残りの 2 例は 5 ライン以上の前治療歴があった。年齢の平均値は 64.7 歳であった。

ベースラインの QTcF の平均値は 425.9 ms（範囲：392.0～469.7 ms）であった。最大増加の平均値は 15.9 ms であった。治療終了時点で、QTcF のベースラインからの変化の平均値は -0.2 ms であった。14 例と少数例での検討ではあるが、5 例で本剤投与後の QTcF 最大値が 450 ms 超、1 例でベースラインからの変化量が 30 ms 超であった。本剤投与後の QTcF が 480 ms 若しくは 500 ms を超えた被験者又はベースラインからの変化量が 60 ms を超えた被験者はいなかった。

被験者全体では、ベースラインの QTcF の平均値は 418.1 ms（範囲：284.0～511.9 ms）であった。最大増加の平均値は 17.7 ms 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 1.5 ms であった。

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

2.7.6.11.3 結論

本試験の有効性の結果により、期待される本剤治療の臨床的ベネフィットの大きさは、臨床的及び分子バイオマーカーにより定義される被験者集団において、本剤で過去に示された臨床的ベネフィットに連続するものとして予測可能であることが示唆された。臨床的及び分子バイオマーカーに基づいた過去の臨床的ベネフィットに連続及び一致して、biomarker-defined population、すなわち HRD 陽性かつプラチナ感受性腫瘍を有する被験者、又はプラチナ製剤感受性の有無にかかわらず *BRCA* 変異陽性腫瘍を有する被験者において、最も高い奏効率がみられた。3 ライン以上の前治療がある biomarker-defined population では、ORR は 25.5%、DOR の中央値は 8.3 ヵ月であり、プラチナ製剤感受性の有無を問わない *BRCA* 変異陽性腫瘍（ORR：28.6%、DOR の中央値：9.2 ヵ月）及びプラチナ製剤感受性で HRD 陽性 *BRCA* 変異陰性腫瘍（ORR：20.0%、DOR の中央値：6.6 ヵ月）を有する被験者を含む、前治療歴の多い被験者において既承認の化学療法で予想される ORR と比べて高く、臨床的に意義のあるものであった。

本試験で認められた安全性プロファイルは、前治療歴の多い被験者集団においても、これまでに報告された本剤の安全性プロファイルと一致していた。主な TEAE（20%以上）は、悪心（67.4%）、疲労（51.2%）、貧血（49.5%）、嘔吐（44.3%）、便秘及び血小板減少症（各 34.3%）、食欲減退（26.3%）、血小板数減少（21.8%）、不眠症（21.2%）、及び腹痛（21.0%）であった。血液毒性は、適切な用量調整により効果的に管理可能であり、また有害事象プロファイルは進行卵巣癌患者において通常管理されている事象と同様であった。

2.7.6.12 国内第 2 相試験（Niraparib-2002 試験）

：添付資料番号 5.3.5 進行又は再発卵巣癌 5.3.5.2-2（評価）

治験の標題

3 又は 4 ラインの前治療歴を有する進行・再発性の高悪性度漿液性上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の日本人患者を対象として niraparib の有効性及び安全性を評価する、第 2 相、多施設共同、非盲検、単群試験

治験実施医療機関

17 施設（日本）

試験期間

2018 年 12 月 26 日～2019 年 7 月 1 日（データカットオフ日）

試験の種類

第 2 相

2.7.6.12.1 試験方法

2.7.6.12.1.1 試験の目的

［主目的］

HRD 陽性で 3 又は 4 ラインの化学療法歴があり、直近に受けたプラチナ製剤を含む化学療法でプラチナ製剤感受性を示した進行・再発性の高悪性度漿液性上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の日本人患者におけるニラパリブトシル酸塩水和物（MK-4827。以下、本剤）の有効性を評価する。

［副目的］

HRD 陽性で 3 又は 4 ラインの化学療法歴があり、直近に受けたプラチナ製剤を含む化学療法でプラチナ製剤感受性を示した進行・再発性の高悪性度漿液性上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の日本人患者における本剤の安全性を評価する。

［その他の目的］

HRD 陽性で 3 又は 4 ラインの化学療法歴があり、直近に受けたプラチナ製剤を含む化学療法でプラチナ製剤感受性を示した進行・再発性の高悪性度漿液性上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の日本人患者における本剤の薬物動態を評価する。

2.7.6.12.1.2 試験デザイン

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

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

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

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

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

被験者は、サイクル1の期間中に週1回、その後のサイクルでは4週間（±3日）に1回来院することとした。固形がんの治療効果判定基準（RECIST）第1.1版による腫瘍評価は、腹部／骨盤及び臨床的に必要な部位のコンピュータ断層撮影（CT）又は磁気共鳴画像法（MRI）を用いて、サイクル1の1日目から6ヵ月間（すなわちサイクル6まで）は8週間（±7日）に1回、その後は12週間に1回、進行を認めるまで継続することとした。将来的に結果の再確認ができるように撮影画像のコピーを収集した。腫瘍評価は治験薬の投与中断のいかんにかかわらず、評価スケジュールに従って実施することとした。

有害事象は、同意取得時から治験薬最終投与30日又は次の抗腫瘍療法の開始のいずれか早い時点まで収集することとした。各患者に発現したすべての有害事象及び重篤な有害事象については、治験薬との因果関係の有無にかかわらず、有害事象又は重篤な有害事象が回復して臨床検査値異常がベースライン値又は基準値に戻るまで、観察された変化が十分に説明されるまで、患者が追跡不能となるまで、若しくは患者が死亡するまで、モニタリングを行った。本治験で特に注目すべき有害事象（AESI）は、骨髄異形成症候群（MDS）、急性骨髄性白血病（AML）、二次癌（MDS/AML以外の新たな原発性悪性腫瘍）、肺臓炎及び胚・胎児毒性である。AESIの情報を入手した治験担当医師は、直ちに治験依頼者に報告しなければならない。

本剤の血漿中濃度を測定するための血液検体を、サイクル1の1日目の治験薬投与前及び投与2時間後、サイクル2の1日目の治験薬投与前及び投与2時間後、並びにサイクル4の1日目の治験薬投与前に採取した。

2.7.6.12.1.3 対象及び組入れ基準

[選択基準]

(1) 同意取得時に20歳以上の日本人女性患者

(2) 将来の治療に不利益を被ることなく、いつでも同意を撤回できることを理解したうえで、治験に関連した手順（標準的な医療行為は除く）を実施する前に、自由意思で書面による同意を示すことができる患者

(3) 腫瘍HRD検査の実施に同意しかつ治験依頼者が選定した測定機関で実施した腫瘍HRD検査で陽性を示す患者（*BRCA*遺伝子病的変異又は病的変異の疑いあり、あるいはゲノ

ム不安定性が陽性と定義）

注 1：HRD 検査結果は本試験への登録前に受領しなければならない。同意取得後でかつ患者が他の選択除外基準に合致すると考えられる場合、HRD 検査用の腫瘍検体はスクリーニング期間前に（投与開始日の 40 日前から）提出してもよい。

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

(4) 高悪性度（Grade 2 又は 3）の漿液性上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌と組織学的に診断され、化学療法治療歴があり、再発病変を有する患者で、直近のプラチナ製剤を含む治療で最終日から少なくとも 6 ヵ月間 PD がみられなかった患者

(5) 3 又は 4 ラインの化学療法歴がある患者。治験薬投与開始 4 週間前までに最後の抗悪性腫瘍薬物療法を終了していなければならない。

(6) RECIST（第 1.1 版）に基づく測定可能病変を 1 つ以上有する患者

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

(8) 適切な臓器機能が保たれており、臨床検査値が以下の基準に合致する患者：

a. 好中球絶対数：1,500/μL 以上
b. 血小板数：150,000/μL 以上
c. ヘモグロビン値：10 g/dL 以上
d. 血清クレアチニン値が基準値上限（ULN）の 1.5 倍以下、又は Cockcroft-Gault 推算式によるクレアチニンクリアランス値が 50 mL/分以上
e. 総ビリルビン値が ULN の 1.5 倍以下、又は直接ビリルビン値が ULN 以下
f. AST 及び ALT：ULN の 2.5 倍以下、肝転移を有する場合は ULN の 5 倍以下

(9) 原発又は再発腫瘍のホルマリン固定パラフィン包埋組織標本がある、あるいは試験開始前に腫瘍新鮮材料による生検実施が可能な患者

(10) 治験薬の経口投与が可能な患者

(11) 妊娠可能な場合、治験薬投与開始前 7 日以内の血清妊娠反応（β-hCG）が陰性の患者

(12) 以下の条件を満たす女性

a. スクリーニング開始前に 1 年以上の閉経状態にある。又は、
b. 避妊手術を受けている。又は、
c. 妊娠可能な女性は、同意取得時から治験薬最終投与 180 日後まで一つの非常に効果的な避妊法と一つの有効なバリア法による避妊法を同時に 2 つ講じることに同意する。又は、
d. ライフスタイルに合致する（通常の生活習慣で性交渉をしない）場合は、性交渉を完全に避けることに同意する〔周期的な禁欲法（例：カレンダー法、排卵法、基礎体温法、排卵後を考慮した避妊法等）、コンドームのみ、抜去法、殺精子剤のみの方法及び授乳性無月経を利用する方法は避妊の方法として適切ではない。女性と男性のコンドームは同時に使用しない。〕

[除外基準]

(1) 治験薬投与開始前 1 週間以内に、骨髄の 20%を超える範囲に緩和的放射線療法を受けた患者

(2) 直近の化学療法中に 4 週間を超えて持続する Grade 3 以上の血液毒性が認められた患者
(3) 直近の化学療法中に 4 週間を超えて持続する Grade 3 以上の疲労（fatigue）が認められた患者
(4) 治験薬投与開始前 1 年以内に、原発又は再発病変に対する治療の目的で、骨盤放射線療法を受けた患者
(5) 症候性でコントロール不良の脳転移又は軟膜髄膜転移を有する患者。コントロール良好と判断されるためには、登録の 1 ヵ月以上前に中枢神経病変に対し放射線治療や外科治療が実施されていなければならない。中枢神経病変に関連した新規又は進行性の臨床徴候がなく、ステロイドは登録の 4 週間以上前から一定の用法・用量で投与されているか、全く投与されていない状態であること。ベースライン時に脳転移がないことを確定する画像診断は要しない。脊髄圧迫病変を有する患者は、当該病変に対する確実な治療を受けかつ 28 日間にわたり臨床的な安定を示唆する根拠がある場合に、登録可能とする。
(6) .治験薬又はその関連化合物の成分に対して過敏症である患者
(7) 過去に PARP 阻害剤の投与を受けた患者
(8) 初回投与前 28 日以内又は治験薬の半減期の 5 倍のいずれか長い方の期間に、他の何らかの治験薬の投与を受けた患者
(9) 初回投与前 3 週間以内に大手術（治験医師の判断による）を施行した患者。患者は大手術のあらゆる影響から回復していなければならない。
(10) 登録前 24 ヵ月以内に、卵巣癌以外の浸潤性悪性腫瘍の診断、検出又は治療を受けた患者（確実に治療された皮膚の基底細胞癌又は扁平上皮癌を除く）。ただし、MDS 又は AML の既往歴若しくは現病歴がある場合は、罹患時期に関わらず除外とする。
(11) コントロール不良の重篤な疾患、非悪性全身性疾患、又はコントロール不良の活動性感染症により、医学的リスクが高いと考えられる患者。例として以下が含まれるが、これらに限定されない：コントロール不良の心室性不整脈、最近（初回投与前 90 日以内）発現した心筋梗塞、コントロール不良の大発作てんかん性疾患、不安定脊髄圧迫病変、上大静脈症候群、腸閉塞又は他の重篤な胃腸疾患、同意書への署名の妨げとなる何らかの精神障害。
(12) 治験薬投与開始前 4 週間以内に輸血（血小板又は赤血球）を受けた患者
(13) 治験薬投与開始前 4 週間以内に生ウイルス及び細菌ワクチンの投与を受けた患者
(14) 治験結果に影響を及ぼす、若しくは全治験期間にわたる患者の治験参加の妨げとなる、又は患者の治験参加が最善の利益とはならない、何らかの疾患、治療又は臨床検査値異常〔活動性又はコントロール不良の骨髄抑制（貧血、白血球減少、好中球減少又は血小板減少）等〕を有する患者
(15) 同意取得時に何らかの不法な薬物の常用者（娯楽目的での使用を含む）である、又は最近（過去 1 年以内に）薬物若しくはアルコール乱用の既往がある患者
(16) 妊娠中若しくは授乳中の女性、又は予定される治験期間内に妊娠を予定している女性。ただし、授乳中の女性が授乳を中止した場合は、登録可能とする。
(17) 免疫抑制状態にある患者（脾臓摘出を受けた患者は許容される）
(18) ヒト免疫不全ウイルス（HIV）陽性が既知の患者

（19）B 型肝炎ウイルス表面抗原（HBsAg）陽性、又は活動性の C 型肝炎ウイルス（HCV）の感染が既知若しくは疑われる患者

注：B 型肝炎コア抗体（HBcAb）又は B 型肝炎表面抗体（HBsAb）を有する患者は登録可能であるが、B 型肝炎ウイルス（HBV）は検出限界未満でなければならない。C 型肝炎ウイルス抗体（HCVAb）陽性の患者は HCV が検出限界未満でなければならない。

2.7.6.12.1.4 被験者数

計画被験者数：16 例

登録被験者数：20 例

2.7.6.12.1.5 投与方法、投与量及び投与期間

本剤 300 mg を 1 サイクル 28 日として 1 日目から 1 日 1 回連日経口投与し、PD、忍容不能な毒性、同意の撤回、その他治験実施計画書に規定する投与中止理由に該当するまで投与を継続する。

2.7.6.12.1.6 評価項目及びその評価基準

主要評価項目

・全奏効率（ORR）

副次評価項目

・奏効期間（DOR）
・疾患制御率（DCR）
・安全性
  - 治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）が認められた被験者の例数及び割合
  - Grade 3 以上の TEAE が認められた被験者の例数及び割合
  - 重篤な TEAE が認められた被験者の例数及び割合
  - TEAE により治験薬の投与中止に至った被験者の例数及び割合
  - TEAE により治験薬の投与中断に至った被験者の例数及び割合
  - TEAE により治験薬の減量に至った被験者の例数及び割合
・無増悪生存期間（PFS）
・全生存期間（OS）

2.7.6.12.1.7 統計手法

［有効性］

主要評価項目

Full analysis set（FAS）を対象として、ORR とその両側 90%CI を算出した。両側 90%CI は、二項分布に基づく正確な方法により算出した。

副次評価項目

FAS を対象として、DCR とその両側 95%CI を算出した。両側 95%CI は、二項分布に基づく正確な方法により算出した。

FAS を対象として、PFS 及び OS について Kaplan-Meier 法を適用して、四分位点及び特定の時点での割合とその両側 95%CI を算出し、Kaplan-Meier プロットを作成した。また、FAS のうち奏効した被験者を対象として、DOR について同様の解析を行った。

［安全性］

安全性解析対象集団を対象として、以下の解析を行った。

TEAE とは、治験薬投与開始後に発現した有害事象とする。TEAE は、MedDRA 第 21.0 版を用いて読み替え、基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）を用いて要約表を作成した：TEAE、治験薬との因果関係ありと判断された TEAE、Grade 3 以上の TEAE、治験薬との因果関係ありと判断された Grade 3 以上の TEAE、重篤な TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE、治験薬の投与中断に至った TEAE、治験薬の減量に至った TEAE。

臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び ECOG performance status について、NCI CTCAE の重症度のベースラインとベースライン後の最悪値のシフトテーブルを作成した。また、計量値について各評価時点の観測値、ベースラインからの変化量について、要約統計量を算出した。また、観測値の個別推移図を作成した。

なお、毒性の発現頻度をより明らかにし、本剤の 1 日 1 回投与の安全性プロファイルを更に確立するため、追加の安全性解析を実施できるものとした。

［薬物動態］

薬物動態の解析は、pharmacokinetics analysis set（PK analysis set）を用いて実施した。

本試験で収集される本剤の薬物濃度データを用いて母集団薬物動態解析を実施した。母集団薬物動態解析には、本試験以外の本剤の臨床試験で収集されるデータも追加で含めることがある。母集団薬物動態解析のための解析計画は個別に定義し、これらの解析結果も別々に報告した。

2.7.6.12.2 試験成績

2.7.6.12.2.1 患者の内訳

本試験は、国内 17 施設で計 20 例が登録された。データカットオフ時点（2019 年 7 月 1 日）で、治験治療を中止した被験者は 4 例であった。全 20 例を full analysis set（FAS）及び安全性解析対象集団に含めた（Niraparib-2002 試験　総括報告書　Table 10.a）。

2.7.6.12.2.2 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性

年齢の中央値は、62.0 歳（範囲：47～85 歳）で、卵巣癌が主に 50 歳以上の女性で報告されていることと一致していた。体重の平均値は、53.70 kg であった。

ECOG performance status は、75.0%が 0、25.0%が 1 であった。安全性解析対象集団の 12 例（60.0%）が 3 ライン、8 例（40.0%）が 4 ラインの化学療法を受けていた。最後の化学療法から本剤の初回投与までの期間の中央値は、2.1 ヵ月であった。

最後から2番目のプラチナレジメンから進行までの期間は、6～12ヵ月が12例（60.0%）、12ヵ月超が8例（40.0%）であった。最後のプラチナレジメンの間にCRが9例（45.0%）、PRが8例（40.0%）に認められた。登録された被験者の原発巣は、卵巣が13例（65.0%）、腹膜が5例（25.0%）及び卵管が2例（10.0%）であった（Niraparib-2002試験　総括報告書 Table 11.b）。

2.7.6.12.2.3 有効性の評価

（1）主要評価項目：ORR

データカットオフ時点で、治験責任医師判定に基づく確定されたORRは35.0%（90% CI: [17.731, 55.803]）であった（Niraparib-2002試験　総括報告書　Table 11.g）。FASの全例がベースライン後の腫瘍評価を受け、CRが1例、PRが6例、SDが11例、PDが2例であった（Niraparib-2002試験　総括報告書　Table 11.h）。

（2）副次評価項目：DOR

データカットオフ時点で、FASのうち奏効が確定CR又は確定PRであった7例全例が最終の腫瘍評価時点までにPDが認められず、DORは中央値に未達であった（Niraparib-2002試験　総括報告書　Table 11.i）。

（3）副次評価項目：DCR

DCRは90.0%（95% CI: [68.302, 98.765]）であった（Niraparib-2002試験　総括報告書　Table 11.j）。

（4）副次評価項目：PFS

PFS中央値は4.3ヵ月（95% CI: [NE, NE]）であり、20例中3例（15.0%）にPFSイベントであるPDが認められた（Niraparib-2002試験　総括報告書　Table 11.k）。

（5）副次評価項目：OS

データカットオフ時点で、死亡は認められず、全例が最終生存確認日に打切りとなった（Niraparib-2002試験　総括報告書　Table 11.l）。

（6）副次評価項目：TFST

TFSTの中央値は、未達であった（Niraparib-2002試験　総括報告書　Table 11.m及びFigure 15.2.3.2.2）。

2.7.6.12.2.4 安全性の評価

（1）曝露

データカットオフ時点（2019年7月1日）で、安全性解析対象集団の過半数（65.0%）がサイクル5以上の投与を開始していた（サイクル5：12例、サイクル6：1例）。治療サイクルの平均値〔標準偏差（StD）〕は、4.4サイクル（1.27サイクル）であった。また、試験期間及び曝露期間の平均値（StD）は、それぞれ118.4日（19.82日）及び109.0日（32.85日）

であった。用量強度及び相対用量強度の平均値（StD）は、それぞれ 220.14 mg/day（62.445 mg/day）及び 73.38%（20.815%）であった（Niraparib-2002 試験　総括報告書　Table 11.d）。

初回用量レベルは、登録された被験者全例が本剤 300 mg の投与を受けた。サイクル 2 の開始時点で、19 例中 11 例（57.9%）が本剤 300 mg、8 例（42.1%）が本剤 200 mg の投与を受けていた。サイクル 4 の開始時点で、15 例が治験薬の投与を受けており、3 例（20.0%）が本剤 300 mg、10 例（66.7%）が本剤 200 mg、2 例（13.3%）が本剤 100 mg の投与を受けていた。サイクル 5 開始時点で、13 例が治験薬の投与を受けており、2 例（15.4%）が本剤 300 mg、7 例（53.8%）が本剤 200 mg、4 例（30.8%）が本剤 100 mg の投与を受けていた。サイクル 6 では、1 例のみが本剤 100 mg の投与を受けていた（Niraparib-2002 試験　総括報告書　Table 11.e 及び Figure 11.a）。

（2）TEAE

安全性解析対象集団における有害事象の概要を表 2.7.6.12-1 に示した。

データカットオフ時点で、TEAE 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 TEAE は、それぞれ 11 例及び 4 例で計 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 TEAE は、それぞれ 14 例、15 例及び 1 例に認められた。重篤な TEAE 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 2.7.6.12-1　TEAE の概要（安全性解析対象集団）

	Niraparib 300 mg N=20	
	Events	Subjects n (%)
Treatment-Emergent AEs	204	20(100.0)
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)
Related	4	4(20.0)
Leading to Study Drug Discontinuation	1	1(5.0)
Deaths	0	0(0.0)

TEAE: treatment-emergent adverse event.
出典：Niraparib-2002 試験　総括報告書　Table 12.b.

安全性解析対象集団で認められた TEAE を表 2.7.6.12-2 に示した。

30%以上に認められた主な TEAE 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%）であった。

30%以上に認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、貧血（70.0%）、悪心（60.0%）、血小板数減少（55.0%）嘔吐及び好中球数減少（各 30.0%）であった（Niraparib-2002 試験　総括報告書　Table 15.3.1.2.4）。

表 2.7.6.12-2　TEAE（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	
貧血 Anaemia	14(70.0)
心臓障害 Cardiac disorders	
動悸 Palpitations	4(20.0)
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	
頭位性回転性めまい Vertigo positional	1(5.0)
眼障害 Eye disorders	
アレルギー性結膜炎 Conjunctivitis allergic	1(5.0)
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	
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)
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	
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	
鼻咽頭炎 Nasopharyngitis	3(15.0)
副鼻腔炎 Sinusitis	1(5.0)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	1(5.0)

表 2.7.6.12-2　TEAE（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	
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	
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	
関節痛 Arthralgia	1(5.0)
筋肉痛 Myalgia	1(5.0)
神経系障害 Nervous system disorders	
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	
不眠症 Insomnia	1(5.0)
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	
蛋白尿 Proteinuria	1(5.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
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)
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	
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	
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 12.c.

TEAE: treatment-emergent adverse event.

（3）Grade 3 以上の TEAE

Grade 3 以上の TEAE 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 TEAE 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 12.d）。

本剤との因果関係が否定できない Grade 3 以上の TEAE 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 TEAE 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）。

（4）死亡

データカットオフ時点（2019 年 7 月 1 日）で、死亡は認められなかった。

（5）重篤な TEAE

重篤な TEAE 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（Niraparib-2002 試験　総括報告書　Table 15.3.1.1 及び Table 15.3.1.2.13）。重篤な TEAE の詳細は、2.7.6 補遺 1 に記載した。

（6）中断、減量又は投与中止に至った TEAE

投与中断に至った TEAE は、20 例中 15 例（75.0%）に認められた。15%以上の被験者に認められた投与中断に至った TEAE は、貧血（50.0%）、血小板数減少（45.0%）及び好中球数減少（20.0%）であった（Niraparib-2002 試験　総括報告書　Table 12.f）。

減量に至った TEAE は、20 例中 14 例（70.0%）に認められた。15%以上の被験者に認められた減量に至った TEAE は、貧血（45.0%）、血小板数減少（40.0%）及び好中球数減少（15.0%）であった（Niraparib-2002 試験　総括報告書　Table 12.e）。

投与中止に至った TEAE は、20 例中 1 例（5.0%）に 3 件（好中球数減少、血小板数減少、白血球数減少）が認められた（Niraparib-2002 試験　総括報告書　Table 15.3.1.2.11）。

（7）AESI

データカットオフ時点で、AESI は認められなかった。

（8）臨床検査及びバイタルサイン

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）、白血球減少（Grade 0 から Grade 3：1 例、Grade 0 から Grade 4：1 例）、好中球数減少（Grade 0 から Grade 3：1 例、Grade 0 から Grade 4：3 例）、リンパ球減少（Grade 0 から Grade 3：1 例）、血小板数減少（Grade 0 から Grade 3：3 例、Grade 0 から Grade 4：3 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）。

2.7.6.12.3 結論

本試験の主要評価項目である治験責任医師判定に基づく確定されたORRは、35.0%（90% CI: [17.731, 55.803]）であり、相当する対象患者集団であるQUADRA試験における主要評価項目対象集団のORR（27.7%）と同程度であった。ORRの90% CIの下限値は、事前に設定した閾値（5%）より高かった。

安全性解析対象集団の全例にTEAEが認められ、全例で本剤との因果関係が否定できないTEAEが認められた。30%以上に認められたTEAEは、貧血（70.0%）、悪心（60.0%）、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%）であった。減量、投与中断及び投与中止に至ったTEAEは、それぞれ15例、14例及び1例に認められた。QUADRA試験の安全性解析対象集団と比べて、本剤の減量及び投与中断に至ったTEAEの発現頻度は比較的高かったが、本剤の投与中止に至ったTEAEの発現頻度は低かった。

本試験の結果、本剤が日本人患者においても有効であり、その有効性の程度は海外試験で相当する対象集団で示されたものと同程度であることが示された。また、本試験における本剤の安全性プロファイルは許容できるものであり、本剤の既知の安全性プロファイル及び日本人以外の患者における本剤の安全性データと一致していた。本試験で、新たな安全性シグナルは認められなかった。

2.7.6.13 海外第 3 相試験（PR-30-5017-C 試験）

：添付資料番号 5.3.5 卵巣癌維持療法 5.3.5.1-2（評価）

治験の標題

A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study of Niraparib Maintenance Treatment in Patients with Advanced Ovarian Cancer Following Response on Front-Line Platinum-Based Chemotherapy

実施医療機関

220 施設（北米、欧州）

試験期間

2016 年 8 月～2019 年 5 月 17 日（データカットオフ日）

試験の種類

第 3 相試験

2.7.6.13.1 試験方法

2.7.6.13.1.1 試験の目的

［主目的］

プラチナ製剤を含む一次治療が奏効したステージ III 又は IV の卵巣癌患者（卵管癌及び腹膜癌を含む）を対象に、ニラパリブトシル酸塩水和物（MK-4827。以下、本剤）の維持療法としての有効性を無増悪生存期間（PFS）によりプラセボと比較評価する。

［副目的］

・以下の評価項目を含む臨床的ベネフィットを評価する。
  - 全生存期間（OS）：ランダム化割付日から死亡（死因は問わない）までの期間と定義する
  - Time to first subsequent therapy（TFST）：ランダム化割付日から最初の次治療開始まで又は死亡（死因は問わない）までの期間と定義する
  - Progression-free survival 2（PFS2）：ランダム化割付日から、治験薬投与終了後の次治療で進行又は死亡（死因は問わない）が確認されるまでのいずれか早い時点までの期間と定義する
  - 患者報告アウトカム（PRO）
  - 腫瘍抗原-125（CA-125）の増悪までの期間
  - 治験薬投与後の次治療の結果
・本剤のプラセボに対する安全性及び忍容性を評価する。

［探索的目的］

・以下の評価項目を含む臨床的ベネフィットを評価する。
  - 薬物動態（PK）

- 卵巣癌患者におけるポリ（アデノシン二リン酸[ADP]-リボース）ポリメラーゼ（PARP）阻害に対する感受性及び忍容性のバイオマーカーを評価する
- 相同組換え修復欠損（HRD）ステータス及び一次治療としてプラチナ製剤が奏効した卵巣癌患者におけるプラチナ製剤感受性との関連を検討する

2.7.6.13.1.2 試験デザイン

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

適格と考えられる全ての被験者について、スクリーニング時に HRD 検査用の腫瘍サンプルを中央検査機関に送付した。検体は登録前に必要であり、スクリーニングや登録を促進するために、治験実施計画書で規定されるスクリーニング期間よりも前に送付できることとした。HRD ステータスはランダム化前に得られていることとした。以前に g*BRCA* 変異又は s*BRCA* 変異が特定されている被験者は、HRD 陽性としてランダム化されたが、並行して確認のための HRD 検査を実施した。バイアスを最小限にするため、被験者、治験責任医師及び実施医療機関の治験スタッフは、HRD ステータス及び治療割付けについて盲検化された。

治験実施計画書初版では本剤 300 mg（固定開始用量）を、1 サイクル 28 日として 1 日目から 1 日 1 回二重盲検的に連日投与したが、PR-30-5011-C（NOVA）試験の毒性に関する新たな解析に基づき、調整された開始用量に関する記載が治験実施計画書改訂第 2 版（20[redacted] 年 11 月 16 日作成）に組み込まれた。治験実施計画書改訂第 2 版では、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 以上であった場合は 300 mg を開始用量として投与し、ベースラインの体重が 77 kg 未満又はベースラインの血小板数が 150,000/μL 未満の場合は 200 mg を開始用量として投与した（個別化開始用量）。

治療の副作用による投与中断（28 日以内）又は減量は許容した。開始用量が 3 カプセル（300 mg）の被験者は、段階的な減量〔2 カプセル（200 mg）1 日 1 回、次に 1 カプセル（100 mg）1 日 1 回への減量〕は許容した。開始用量が 2 カプセル（200 mg）の被験者は、1 カプセル（100 mg）1 日 1 回への減量を許容した。どちらの開始用量においても 100 mg 以上の減量は、医学専門家と協議の上判断された。有効性及び安全性の評価のタイミングは、投与中断又は減量により変更しないこととした。

被験者は、サイクル 1 を除き 28 日間±3 日に 1 回来院することとした。HRD 検査のために、腫瘍組織検体を採取した。疾患の進行（PD）により試験治療を中止した被験者は、血液検体の採取を必須とし、探索的バイオマーカーの評価のために任意で腫瘍組織検体を採取することとした。全ての被験者は、PFS2、OS、次治療に伴う奏効及び忍容性を引き続き調査することとした。

固形がんの治療効果判定基準（RECIST）第 1.1 版を用いた腫瘍評価のために、コンピュータ断層撮影（CT）又は磁気共鳴画像法（MRI）評価を、スクリーニング時及びサイクル 1 の 1 日目から 12 週（±7 日）ごとに盲検下独立中央判定（BICR）による PD が認められるまで

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

PRO は、サイクル 1 の 1 日目から 56 週までは 8 週間（±7 日）ごと、その後は 12 週間（±7 日）ごとに収集した。追跡期間中は、次治療の状況に関係なく 4、8、12 及び 24 週目（各時点で±1 週間）に評価を実施した。

安全性は、有害事象のモニタリング、身体所見、臨床検査値、バイタルサイン及び併用薬に基づき評価した。独立したレビュー及び安全性データの評価を体系的に実施し、本試験に参加している被験者のベネフィット及び安全性を確保するため、独立データモニタリング委員会（IDMC）を設置した。同意書に署名した日から治験薬の最終投与後 30 日まで、被験者が別の臨床試験を開始するまで、又は新規の化学療法レジメンを開始するまで、各被験者の全ての有害事象を収集した。試験終了後、本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象、又は因果関係を問わない特に注目すべき有害事象（AESI）が認められた場合は、治験責任医師は、重篤な有害事象（SAE）/AESI を把握後 24 時間以内に治験依頼者に報告することとした。本試験で AESI は骨髄異形成症候群（MDS）、急性骨髄性白血病（AML）、MDS/AML 以外の二次癌、肺臓炎及び胚・胎児毒性であった。

全ての有害事象は、因果関係にかかわらず回復するまで、全ての臨床検査値異常がベースライン値又は基準値に戻るまで、若しくは観察された変化が十分に説明できるまで、追跡不能となるまで、又は死亡するまで観察した。

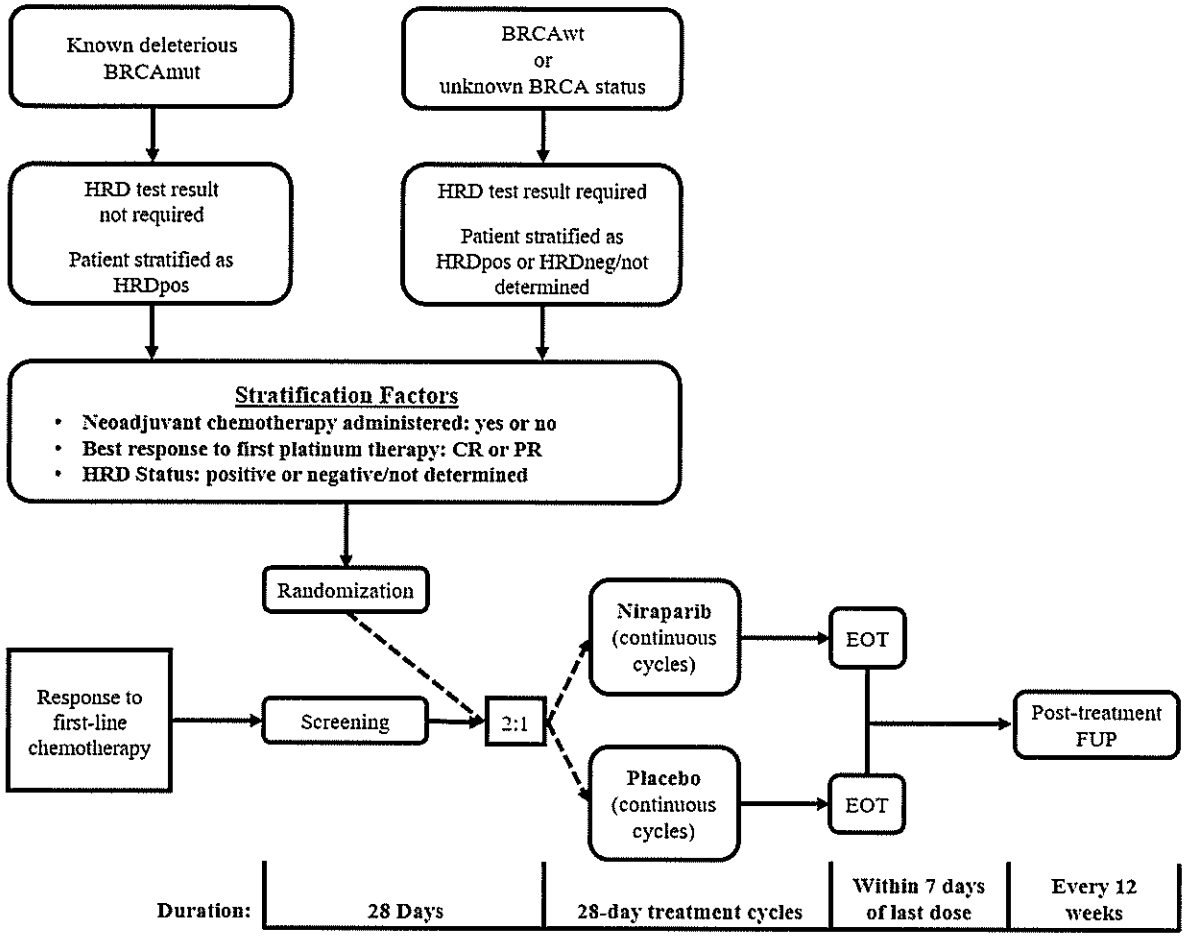


図 2.7.6.13-1　PR-30-5017-C（PRIMA）試験の概要

Abbreviations: BRCA=breast cancer susceptibility gene; CR=complete response; EOT=end of treatment; FUP=follow-up; HRD= homologous recombination deficiency; HRDneg=homologous recombination deficiency test negative (HR-proficient tumor tumors); HRDpos=homologous recombination deficiency test positive (HR-deficient tumors); PR=partial response.
Note 1: Per Protocol Amendment 2, the starting dose of study treatment was based upon the subject's baseline body weight or baseline platelet count. Subjects with a baseline body weight ≥77 kg and baseline platelet count ≥150,000/μL were to receive 300 mg; subjects with a baseline body weight <77 kg or baseline platelet count <150,000/μL were to receive 200 mg.
Note 2: Treatment was continuous (in 28-day cycles) until subject discontinued. Post-treatment follow-up was continuous (every 12 weeks) until subject discontinued study.

2.7.6.13.1.3 対象及び組入れ基準

［選択基準］

（1）18 歳以上の女性患者であり、文書による同意が得られた患者

（2）組織学的及び病期基準

a. 組織学的に高悪性度の漿液性若しくは類内膜性が優位を占める卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌であり、国際産科婦人科連合（FIGO）の進行期分類ステージ III 又は IV と診断された患者

注：NACT を受けた患者は、治療後のステージが未分類であっても本治験に組入れ可能とする。

（3）手術基準

a. 手術不可能なステージ III 又は IV と診断された患者

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

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

(5) プラチナ製剤を含む化学療法の最終サイクルの初日から本試験へのランダム化まで12週間以内の患者

(6) 中央判定によるHRD検査の実施に同意した患者
a. 本治験のランダム化前にHRD検査の結果が得られている患者。本試験登録前にg*BRCA*1変異、g*BRCA*2変異、又はg*BRCA*1/2変異が医療機関判定で確認されていた患者。ただし、これら全ての患者は確定のためのHRD検査を実施すること。
b. 他の選択基準に合致している患者で、HRD検査が未実施の患者は、スクリーニング実施前にHRD検査のための腫瘍組織片を提供可能とする。腫瘍標本が不十分等の理由で検査結果が“不明”となった場合は再検査を必要としない。
c. Myriad Geneticsを含む市販のHRD検査結果を有する患者も治験の参加を認める。ただし、中央検査機関に腫瘍サンプルの提出を必要とする。ランダム化及び層別化には中央判定の結果を必須とする。

(7) 妊娠可能な女性は、治験薬投与開始前7日以内の血清又は尿妊娠反応が陰性の患者

(8) 閉経後、1年を超えて無月経（閉経状態にある）又は避妊手術を受けている女性。妊娠可能な女性は同意取得から治験薬最終投与180日後まで適切な避妊を行うか又は治験実施中の性交渉を完全に避けることに同意する患者

(9) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance statusが0又は1の患者

(10) 適切な臓器機能が保たれており、臨床検査値が以下の基準に合致する患者：
a. 好中球絶対数：1,500/μL以上
b. 血小板数：100,000/μL以上
c. ヘモグロビン：10 g/dL以上
d. 血清クレアチニン値：基準値上限（ULN）の1.5倍以下、又はCockcroft-Gault推算式によるクレアチニンクリアランスが60 mL/min以上
e. 総ビリルビン：ULNの1.5倍以下
f. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）：ULNの2.5倍以下、肝転移を有する場合はULNの5倍以下
注：スクリーニング用の血液検体を採取する2週間以内に、輸血又は刺激因子投与を受けることなく全血球数検査を実施していること。

(11) 治験実施中及び治験薬最終投与4、8、12及び24週間後にPROを実施することに同意した患者

（12）治験薬投与開始前に原発巣のホルマリン固定、パラフィン包埋サンプルが入手可能又は生検の実施に同意した患者
（13）薬剤の経口投与が可能な患者

[除外基準]
（1）粘液性又は明細胞型の上皮性卵巣癌、癌肉腫、未分化卵巣癌の患者
（2）ステージ III の患者で、PDS 後、腫瘍細胞が完全に切除された患者（目に見える残存病変がない者）
（3）2 回を超える debulking surgery を受けた患者
（4）妊娠中若しくは授乳中の女性患者、又は治験期間内及び治験薬の最終投与 180 日後までに妊娠を予定している女性患者
（5）本剤若しくは本剤の成分に対して過敏症である患者
（6）本剤の治験又は他の治験に参加中の患者
（7）前治療として PARP 阻害剤の投与を受けた患者
（8）維持療法としてベバシズマブの投与を受けた患者。プラチナ製剤を含む一次療法においてベバシズマブを投与されたが、有害事象又はその他の理由により維持療法としてベバシズマブの投与を続けられなかった患者で、同意取得時にベバシズマブの最終投与後 28 日以上経過した患者は除外されない。
（9）本剤の初回投与前 4 週間以内又は半減期の 5 倍（いずれか長い方）以内に他の治験薬の投与を受けた患者
（10）以前の化学療法による Grade 3 以上の貧血、好中球減少症又は血小板減少症が 4 週間を超えて持続した患者
（11）MDS 又は AML の既往若しくは合併症がある患者
（12）試験開始前 3 週間以内に大手術を施行した患者、又は大手術のあらゆる影響から回復していない患者
（13）本治験の登録前 4 週間以内に腹水ドレナージを行った患者
（14）治験薬の投与開始前 1 週間以内に、骨髄の 20%を超える範囲に緩和的放射線療法を受けた患者
（15）治験結果に影響を及ぼす、若しくは全治験期間にわたる患者の治験参加の妨げとなる、又は何らかの疾患、治療法又は臨床検査値異常を有する患者
a. 治験薬の初回投与前 2 週間以内に輸血（血小板又は赤血球）を受けた患者
b. 治験薬の初回投与前 2 週間以内にコロニー刺激因子（顆粒球コロニー刺激因子、顆粒球単球コロニー刺激因子又は遺伝子組換えエリスロポエチン）の投与を受けた患者
（16）治験実施中、又は治験薬の最終投与後 90 日以内に献血を予定している患者
（17）本治験の登録前 5 年以内に浸潤癌の診断を受けた患者
注：根治的治療が行われた子宮頸癌 in situ、尿路癌 in situ、非黒色腫皮膚癌又は乳管癌 in situ は除外されない。
（18）無治療若しくはコントロール不良の脳転移又は軟膜髄膜転移を有する患者

注：ベースライン時に脳転移がないことを確定する画像診断は要しない。脊髄圧迫病変を有する患者は、当該病変に対する確実な治療を受け、かつ28日間にわたり臨床的な安定を示唆する根拠がある場合に、登録可能とする。

(19) コントロール不良の重篤な疾患、非悪性全身性疾患、又はコントロール不良の活動性感染症により、医学的リスクが高いと考えられる患者。例としては以下が含まれるが、これらに限定されない：コントロール不良の心室性不整脈、最近（初回投与前90日以内）発現した心筋梗塞、コントロール不良の大発作てんかん性疾患、不安定脊髄圧迫病変、上大静脈症候群、同意書への署名の妨げとなる何らかの精神障害

(20) 免疫抑制状態にある患者（脾臓摘出を受けた患者は許容される）

(21) 活動性肝疾患（B型肝炎又はC型肝炎）の既往がある患者

(22) スクリーニング時のQT延長が480 msecを超える患者

注：被験者のQTc間隔が長く、延長が治験責任医師の評価でペースメーカーによるものであるとみなされた場合（患者にその他の心臓異常がない場合）、医学専門家との協議を経て当該患者を適格とする場合がある。

2.7.6.13.1.4 被験者数

計画被験者数：620例（HRDpos population：310例を含む）

登録被験者数：733例（HRDpos population：373例を含む）

2.7.6.13.1.5 投与方法、投与量及び投与期間

治験実施計画書改訂第1版までは、以下のとおり本剤及びプラセボを投与した。

Niraparib

28日間を1サイクルとして、本剤300 mg（3×100 mgカプセル）（固定開始用量）を1日1回経口投与する。

プラセボ

28日間を1サイクルとして、本剤と外観が合致するカプセル3個を1日1回経口投与する。

治験実施計画書改訂第2版以降は、表2.7.6.13-1のとおり本剤及びプラセボを投与した。

Niraparib

個別化開始用量として被験者のベースラインの体重及び／又は血小板数に応じた用量を設定し、28日間を1サイクルとして1日1回経口投与する。

プラセボ

28日間を1サイクルとして、被験者のベースラインの体重及び／又は血小板数に応じた本剤と外観が合致するカプセル2個又は3個を1日1回経口投与する。

表2.7.6.13-1　推奨される開始用量

Baseline Criteria	Starting Dose
≥77 kg and ≥150,000/μL	300 mg (3×100 mg capsules) or placebo (3 capsules) daily
<77 kg or <150,000/μL	200 mg (2×100 mg capsules) or placebo (2 capsules) daily

医師の判断により、忍容不能な毒性が確認されたときに投与中断又は減量を可能とした。一度減量した被験者への再増量は医学専門家との協議が必要となる。被験者への投与は、以下のいずれかの基準に該当するまで継続した。

・忍容不能な有害事象
  - 米国国立がん研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）第 4.03 版に基づき、Grade 3 又は 4 の治験薬に関連する有害事象が、28 日以内に Grade 1 まで回復しない場合
  - 医師判断による投与中断後 28 日以内の被験者で、まだ最大許容量の減量が行われていない場合は、減量が認められる。最低用量から投与を再開した後、Grade 3 又は 4 の有害事象が認められた場合は、継続不可とする。
・血小板減少症では、血小板数が投与中断後 28 日以内に 100,000/μL 以上に回復しない場合
・RECIST 第 1.1 版に基づいて判断する PD
・医師若しくは依頼者又は両方が、本剤の投与は被験者へのリスクであると判断した場合
・医師若しくは依頼者又は両方が、治験実施計画書の重大な不遵守と判断した場合
・被験者の妊娠
・追跡不能
・死亡

2.7.6.13.1.6 評価項目及び評価基準

［評価項目］

主要評価項目

・RECIST 第 1.1 版に基づく BICR による PFS

副次評価項目

・TFST
・PFS2
・PRO〔Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian Symptom Index（FOSI）、European Quality of Life Scale, 5-Dimensions（EQ-5D-5L）、European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30（EORTC-QLQ-C30）、EORTC-QLQ ovarian module（EORTC-QLQ-OV28）〕
・安全性及び忍容性
・CA-125 の経時的変化
・治験薬投与後の次治療の結果
・OS

探索的評価項目

・本剤及び主要代謝物の population PK 及び estimate PK パラメータ
・PARP 阻害剤感受性バイオマーカー（DNA 修復など）
・HRD ステータス及びプラチナ製剤感受性

2.7.6.13.1.7 統計手法

［有効性］

有効性及びPROに関するデータは、intent-to-treat（ITT）population（ランダム化された全ての被験者）で要約し、解析した。

Time-to-event型の有効性の主要評価項目と副次評価項目については、層別割付因子を層とした層別ログランク検定を用いて比較した。

PFS解析は、試験全体の第一種の過誤確率を片側有意水準0.025に制御するために、次のような階層的な検定手順を計画した。主要評価項目のPFSは、HRDpos populationにおいて、統計学的に有意差が認められるかどうかを評価し、統計学的に有意な結果が得られた場合、ITT populationを評価した。PFS解析は、層別ログランク検定（両側p値<0.05）を用いて実施した。層別Cox比例ハザードモデルを用いて、ハザード比（HR）及び95%信頼区間（CI）を算出し、Kaplan-Meierプロットを作成した。

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

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

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

［安全性］

安全性の結果は、治験薬を1回以上投与された安全性解析対象集団を対象に要約した。有害事象は、医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）（第20.0版）を用いてコーディングし、発現例数及び発現頻度を器官別大分類（SOC）、基本語（PT）、NCI CTCAE第4.03版の重症度及び因果関係別に要約した。また、以下についてSOC及びPT別のTEAEの要約表を作成した：全ての治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）、治験薬との因果関係が否定できないTEAE、Grade 3以上のTEAE、治験薬との因果関係が否定できないGrade 3以上のTEAE、重篤なTEAE、治験薬との因果関係が否定できない重篤なTEAE、治験薬の投与中断、減量又は投与中止に至ったTEAE。なお、治験責任医師による治験薬と有害事象の因果関係は、related、possibly related、unlikely related、unrelatedの4段階で行い、このうちrelated、possibly relatedに分類された有害事象を治験薬と因果関係が否定できないとした。さらに、開始用量（固定開始用量又は個別化開始用量）に基づきTEAEのサブグループ解析を実施した。MDS/AML以外の二次癌、肺臓炎、MDS/AML、胚・胎児毒性を含む特に注目すべき有害事象（AESI）は、以下についてSOC及びPT別のTEAEの要約表を作成した：治験薬投与後に発現した全てのAESI、Grade 3以上のAESI、重篤な有害事象と報告されたAESI、治験薬の投与中断、減量又は投与中止に至ったAESI、試験中止に至ったGrade 3以上のAESI。

臨床検査値は最悪の CTCAE グレード別に要約した。Hy's Law 該当例である可能性があるものの一覧を作成した。バイタルサインの各パラメータのベースラインからの変化量については要約統計量を求めた。

2.7.6.13.2 試験成績

2.7.6.13.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.13-2 に示した。

2019 年 5 月 17 日のデータカットオフ時点で、計 733 例がランダム化された。安全性解析対象集団には、治験薬が投与されなかった 5 例を除く 728 例が組み入れられた。ランダム化された 733 例のうち、373 例が HRD 陽性腫瘍を有していた。このうち、*BRCA* 変異陽性腫瘍が 223 例（30.4%）、*BRCA* 野生型腫瘍が 150 例（20.5%）で検出された。

データカットオフ時点で、本剤投与群にランダム化された 307 例（63.4%）、プラセボ投与群にランダム化された 175 例（71.7%）に投与中止が認められた。投与中止の主な理由は、PD であり、本剤投与群で 45.0%、プラセボ投与群で 66.4%であった。また、全体で 145 例（19.9%）が試験を中止した〔本剤投与群 90 例（18.6%）、プラセボ投与群 55 例（22.5%）〕。試験中止の主な理由は、死亡〔本剤投与群 48 例（9.9%）、プラセボ投与群 30 例（12.3%）〕であった。両群ともに、投与期間中の死亡は認められなかった。

表 2.7.6.13-2　被験者の内訳

Parameter	Niraparib	Placebo	Overall
Number of Patients			
Screened	--	--	989
Randomized	487	246	733
Randomized but not treated	3	2	5
Intention-to-treat (ITT) population	487	246	733
Safety (SAF) population	484 (100.0)	244 (100.0)	728 (100.0)
Per-protocol (PP) population	480 (99.2)	241 (98.8)	721 (99.0)
Treatment Ongoing at Time of Data Cut-off	177 (36.6)	69 (28.3)	246 (33.8)
Discontinuations from Treatment	307 (63.4)	175 (71.7)	482 (66.2)
Adverse event	58 (12.0)	5 (2.0)	63 (8.7)
Disease progression	218 (45.0)	162 (66.4)	380 (52.2)
Risk to patient as judged by investigator and/or sponsor	0	0	0
Severe non-compliance to protocol as judged by investigator and/or sponsor	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Patient becomes pregnant	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0
Death	0	0	0
Platelet count not reverted within 28 days of dose interruption	0	0	0
Patient withdrew consent	12 (2.5)	1 (0.4)	13 (1.8)
Other	18 (3.7)	7 (2.9)	25 (3.4)
Discontinuations from Study	90 (18.6)	55 (22.5)	145 (19.9)
Withdrawal of consent	36 (7.4)	18 (7.4)	54 (7.4)
Lost to follow-up	1 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.3)
Death	48 (9.9)	30 (12.3)	78 (10.7)
Sponsor decision to terminate study	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Other	4 (0.8)	6 (2.5)	10 (1.4)

表 2.7.6.13-2　被験者の内訳（続き）

Parameter	Niraparib	Placebo	Overall
Number of Deaths	48 (9.9)	31 (12.7)	79 (10.9)
On treatment	0	0	0
During follow-up	48 (9.9)	31 (12.7)[a]	79 (10.9)[a]

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

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

2.7.6.13.2.2 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性

人口統計学的特性及びベースライン特性は、本剤投与群及びプラセボ投与群で十分に均衡がとれていた。年齢の中央値は 62 歳（範囲：32～88 歳）であり、75 歳以上の被験者は本剤投与群で 11.1%、プラセボ投与群で 8.9%であった。多くの被験者（85%以上）が白人で、ベースライン時の ECOG performance status は本剤投与群 69.2%、プラセボ投与群 70.7%が 0、本剤投与群 30.8%、プラセボ投与群 29.3%が 1 であった。HRD 陽性腫瘍を有する被験者においても、同様のベースライン特性が認められた（PR-30-5017-C 試験　総括報告書　Table 18）。

ITT population では、主な原発巣は卵巣（本剤投与群 79.7%、プラセボ投与群 81.7%）であった。初回診断から治験薬投与開始までの期間の中央値は、両投与群で 7.7 ヵ月であり、両投与群の全例が、診断時点で FIGO の進行期分類でステージ III 又は IV であった（PR-30-5017-C 試験　総括報告書　Table 19）。

733 例のうち、HRD 陽性が 373 例（50.9%）、HRD 陰性又は HRD 不明が 360 例（49.1%）であった。HRDpos population のうち、223 例（30.4%）が *BRCA* 変異陽性腫瘍、150 例（20.5%）が *BRCA* 野生型腫瘍であった（PR-30-5017-C 試験　総括報告書　Table 20）。

全ての被験者が 1 ラインのプラチナ製剤を含む化学療法を受けており、大半の被験者が一次治療としてプラチナ製剤を含む化学療法を 6 サイクル以上受けていた。ITT population のうち、前治療の一部としてタキサン系抗がん剤の投与を受けた被験者は 97.3%、カルボプラチンを投与された被験者は 96.0%、シスプラチンを投与された被験者は 7.6%であった（PR-30-5017-C 試験　総括報告書　Table 14.1.12A 及び Table 14.1.18A）。

489 例（66.7%）が NACT を受け、224 例（30.6%）は一次治療の効果が PR であった（PR-30-5017-C 試験　総括報告書　Table 14.1.9）。一次治療としてプラチナ製剤を含む化学療法の終了時から本試験のランダム化割付までの期間の中央値は、本剤投与群で 8 週間、プラセボ投与群で 8.1 週間であった（PR-30-5017-C 試験　総括報告書　Table 21）。HRDpos population 及び ITT population の両投与群において、固定開始用量と個別化開始用量を受けた被験者間で前治療に関する明確な差異は認められなかった。

既往歴及び骨髄抑制関連事象の病歴は、HRDpos population 及び ITT population の本剤投与群及びプラセボ投与群で概ね均衡がとれていた。ITT population の主な既往疾患は、胃腸障害、神経系障害及び血管障害で、両投与群で 50%を超える被験者に認められ、HRDpos population においても同様であった（PR-30-5017-C 試験　総括報告書　Table 22）。HRDpos population 及び ITT population の両投与群の 87%を超える被験者に骨髄抑制関連事象の病歴があり、44%を超える被験者に血小板減少症が認められた（PR-30-5017-C 試験　総括報告書　Table 23）。

2.7.6.13.2.3 有効性の評価

（1）主要評価項目

主要評価項目である PFS は、RECIST 第 1.1 版に基づき BICR により評価した。

① PFS

本試験は主要評価項目を満たした。

HRDpos population 及び ITT population において、本剤投与群の PFS はプラセボ投与群と比べて有意に延長した。PFS の結果を表 2.7.6.13-3 に示す。

HRDpos population における PFS の中央値（BICR 評価）は、本剤投与群で 21.9 ヵ月、プラセボ投与群で 10.4 ヵ月であった（HR=0.43、p<0.0001）。本剤投与群のランダム化後 18 ヵ月時点の無増悪生存率は 59%と推定された。HRDpos population の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.13-2 に示す。

ITT population における PFS の中央値（BICR 評価）は、本剤投与群で 13.8 ヵ月、プラセボ投与群で 8.2 ヵ月であった（HR=0.62、p<0.0001）。ITT population の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.13-3 に示す。

表 2.7.6.13-3　PFS（BICR 評価）（HRDpos Population 及び ITT Population）

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

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

Abbreviations: BICR=blinded independent central review; CI=confidence interval; CR=complete response; HRDneg=homologous recombination deficiency test negative; HRDnd=homologous recombination deficiency test status not determined; HRDpos=homologous recombination deficiency test positive; ITT=Intention-to-Treat; NE=not estimated; PFS=progression-free survival; PR=partial response.

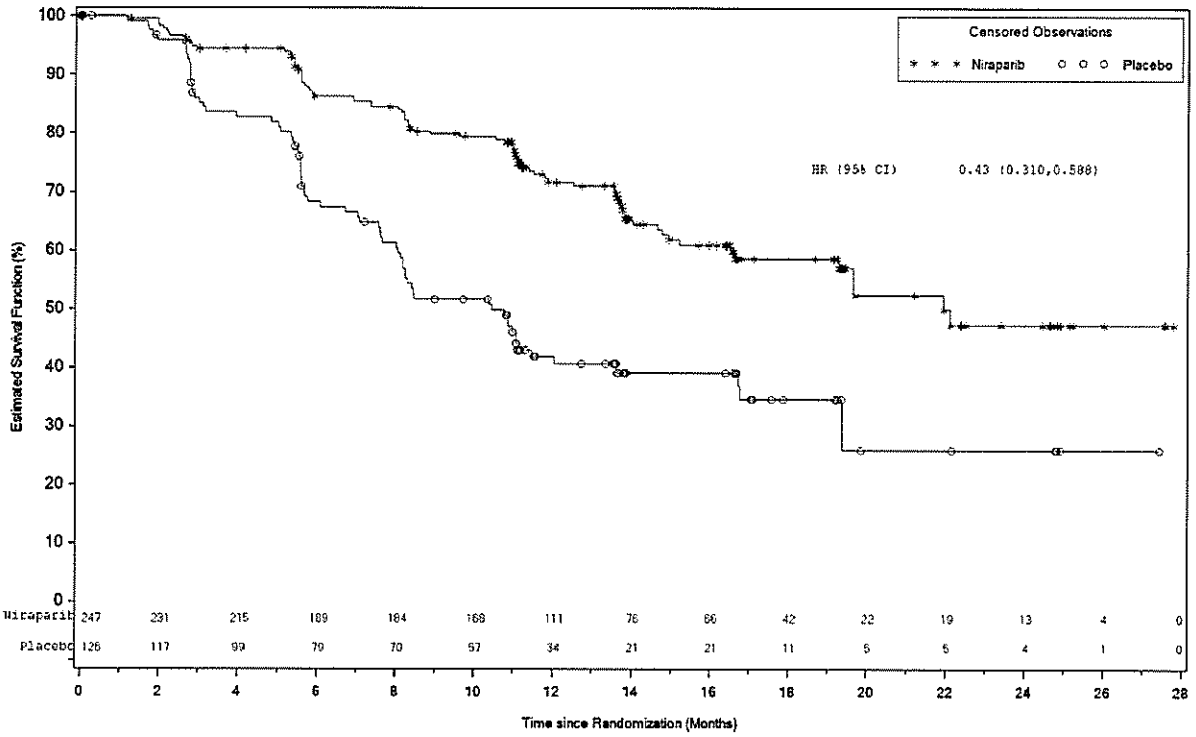
a. Progression-free survival is defined as the time in months from the date of randomization to progression or death.

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

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

d. Based on stratified log-rank test using randomization stratification factors: Administration of neoadjuvant chemotherapy (yes/no), best response to platinum therapy (CR or PR), HRD status (HRDpos or HRDneg/HRDnd) for overall population.

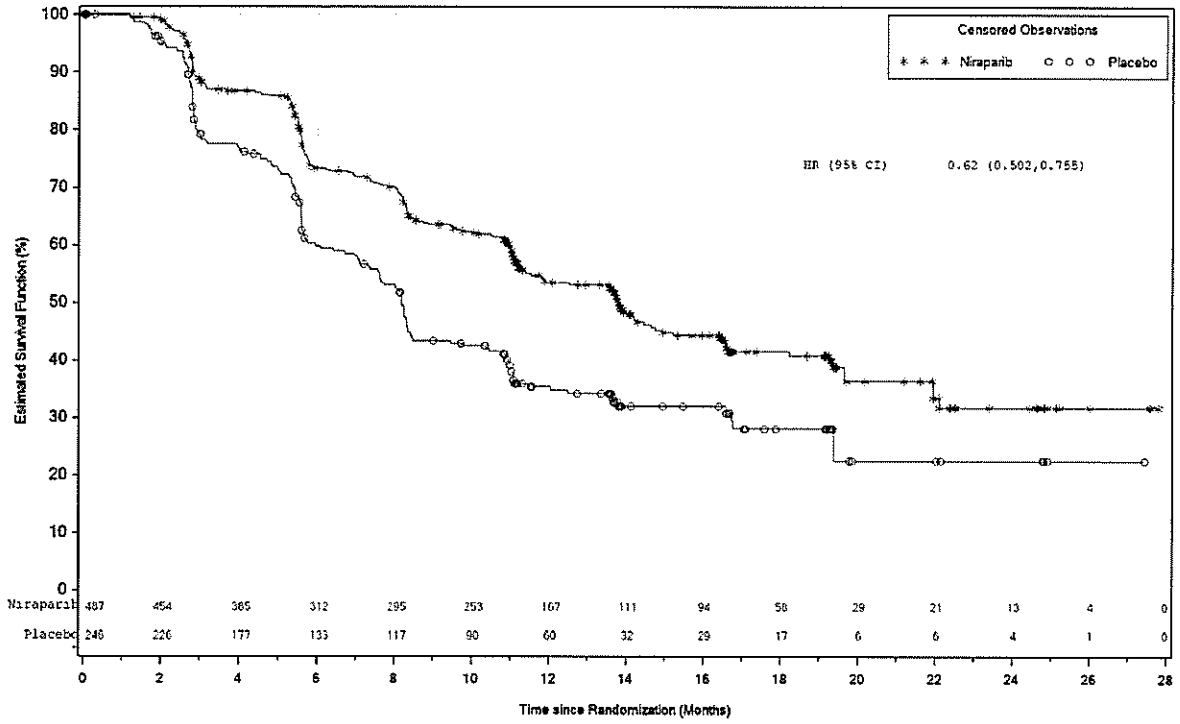
e. Based on stratified Cox proportional hazards model using randomization stratification factors.



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

Abbreviations: BICR=blinded independent central review; CI=confidence interval; HR=hazard ratio; HRDpos=homologous recombination deficiency test positive; PFS=progression-free survival.

図 2.7.6.13-2　PFS（BICR 評価）の Kaplan-Meier 曲線（HRDpos Population）



出典：PR-30-5017-C 試験　総括報告書　Figure 14.2.1.2
Abbreviations: BICR=blinded independent central review; CI=confidence interval; HR=hazard ratio; ITT=Intention-to-Treat; PFS=progression-free survival.

図 2.7.6.13-3　PFS（BICR 評価）の Kaplan-Meier 曲線（ITT Population）

治験責任医師判定による PFS の感度分析は、BICR による PFS の主要解析結果と同様であった（表 2.7.6.13-4）。

表 2.7.6.13-4　PFS（治験責任医師判定）（HRDpos Population 及び ITT Population）

	Niraparib Median PFS (Months) (95% CI)	Placebo Median PFS (Months) (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p-value
HRDpos	21.9 (16.5, NE)	11.2 (8.4, 13.1)	0.46 (0.34, 0.63)	<0.0001
Overall	13.8 (11.3, 14.2)	8.2 (7.6, 9.8)	0.63 (0.51, 0.76)	<0.0001

出典：PR-30-5017-C 試験　総括報告書　Table 14.2.1.3
Abbreviations:CI=confidence interval; HRDpos=homologous recombination deficiency test positive; ITT=Intention-to-Treat; PFS=progression-free survival

（2）副次評価項目

① OS（重要な副次評価項目）

2019 年 5 月 17 日のデータカットオフに基づいた PFS の主要解析時点で、OS は immature であった。中間解析では、HRDpos population 及び ITT population の HR は、それぞれ 0.61 (95% CI: [0.265, 1.388]及び 0.70（95% CI: [0.442, 1.106]）であった。HRDneg population の HR は、0.51（95% CI [0.271, 0.973]）であった（PR-30-5017-C 試験　総括報告書　Table 27）。

② TFST

HRDpos population 及び ITT population の HR は、それぞれ 0.46（95% CI: [0.330, 0.640]、p<0.0001）及び 0.65（95% CI: [0.521, 0.802]、p<0.0001）であった（PR-30-5017-C 試験　総括報告書　Table 29）。

③ PFS2

2019 年 5 月 17 日のデータカットオフ時点で、本剤投与群の 81.1%、プラセボ投与群の 78.5%が打ち切られた。イベント数は 20%と暫定的な結果であり、PFS2 の結果は予備的なデータであることを考慮すべきである。HRDpos population 及び ITT population の HR は、それぞれ 0.84（95% CI: [0.485, 1.453]、p=0.5311）及び 0.81（95% CI: [0.577, 1.139]、p=0.2242）であった（PR-30-5017-C 試験　総括報告書　Table 28）。

④ PRO

PRO は、妥当性が確認されたアンケートを用いて評価した。コンプライアンス（回答率）は高く、両群間で同程度であった。

FOSI、EQ-5D-5L、EORTC-QLQ-C30 並びに EORTC-QLQ-OV28 を用いたベースラインの症状及び QOL スコアは、EORTC-QLQ-C30 の消化器症状を除きベースライン時及び試験期間を通して HRDpos population 及び ITT population の両投与群において類似していた。
EORTC-QLQ-C30 の質問票から得られた消化器症状評価において、HRDpos population の本剤投与群で便秘、悪心及び嘔吐、プラセボ投与群で下痢、ITT population の本剤投与群で便秘、悪心、嘔吐、食欲不振及び呼吸困難、プラセボ投与群で下痢の各消化器症状スコアのベースラインからの悪化が認められた。

⑤ CA-125

CA-125 は PFS 評価の一部であり、CA-125 上昇までの時間の評価のみでは臨床的解釈が制限されるため、CA-125 上昇のみでは評価しないこととした。

（3）探索的評価項目

ITT population では原発巣が原発性腹膜癌のサブグループを除き、全てのサブグループにおける PFS の HR の点推定値は 1.0 を下回った（PR-30-5017-C 試験　総括報告書　Figure 16）。HRDpos population のサブグループ解析の結果は、ITT population と類似していた（PR-30-5017-C 試験　総括報告書　Figure 14.2.1.9）。

ITT population では、全てのサブグループにおける OS の HR の点推定値は 1.0 を下回った（PR-30-5017-C 試験　総括報告書　Figure 17）。HRDpos population における OS のサブグループ解析の結果は、ITT population の結果と一貫していた（PR-30-5017-C 試験　総括報告書　Figure 14.2.2.2）。

HRD 陽性／*BRCA* 変異陽性腫瘍を有するサブグループの PFS の中央値は、本剤投与群で 22.1 ヵ月、プラセボ投与群で 10.9 ヵ月であった（HR=0.40、95% CI: [0.265, 0.618]、p<0.0001）。HRD 陽性／*BRCA* 野生型腫瘍を有するサブグループの PFS の中央値は、本剤投与群で 19.6 ヵ月、プラセボ投与群で 8.2 ヵ月であり（HR=0.50、95% CI: [0.305, 0.831]、p=0.0064）、HRD

陽性／*BRCA* 変異陽性腫瘍を有するサブグループと同程度であった。HRD 陰性腫瘍を有するサブグループの PFS の中央値は、本剤投与群で 8.1 ヵ月、プラセボ投与群で 5.4 ヵ月であり（HR=0.68、95% CI: [0.492, 0.944]、p=0.0203）、本剤投与群の PFS ベネフィットは明らかであった（表 2.7.6.13-5、PR-30-5017-C 試験　総括報告書　Table 31）。

表 2.7.6.13-5　サブグループにおける PFS（BICR 評価）

	Hazard Ratio (95% CI)	p-value
HRDpos	0.43 (0.310, 0.588)	<0.0001
HRDpos/*BRCA*mut	0.40 (0.265, 0.618)	<0.0001
HRDpos/*BRCA*wt	0.50 (0.305, 0.831)	0.0064
HRDneg	0.68 (0.492, 0.944)	0.0203

出典：PR-30-5017-C 試験　総括報告書　Tables 14.2.1.9j、Table 14.2.1.9m 及び Figure 14.2.1.9
Abbreviations: BICR=blinded independent central review; *BRCA*=breast cancer (gene); *BRCA*mut=mutation in the *BRCA* gene; *BRCA*wt=wild type *BRCA* gene; CI=confidence interval; HRDpos=homologous recombination deficiency test positive, HRDneg= homologous recombination deficiency test negative; PFS= progression-free survival

2.7.6.13.2.4 安全性の評価

（1）曝露

本試験に登録した 733 例のうち、1 回以上の治験薬投与を受けた 728 例（本剤投与群 484 例、プラセボ投与群 244 例）を安全性解析対象集団とした。

データカットオフ日（2019 年 5 月 17 日）時点で、曝露期間の中央値は、本剤投与群で 11.1 ヵ月（範囲：0～29 ヵ月）、プラセボ投与群で 8.3 ヵ月（範囲：0～28 ヵ月）であり、試験期間の中央値は、本剤投与群で 14.8 ヵ月（範囲：0～31 ヵ月）、プラセボ投与群で 14.7 ヵ月（範囲：1～29 ヵ月）であった。投与サイクルの中央値は、本剤投与群で 12.5 サイクル、プラセボ投与群で 9 サイクルであった。用量強度の中央値は本剤投与群及びプラセボ投与群でそれぞれ 181.3 mg/day（範囲：31～350 mg/day）及び 290.6 mg/day（範囲：58～327 mg/day）であり、相対用量強度の中央値はそれぞれ 62.6%（範囲：16%～175%）及び 98.9%（範囲：19%～144%）であった。

治験薬の投与を中断した被験者は、本剤投与群の 79.5%、プラセボ投与群の 23.8%であり、減量した被験者は、本剤投与群の 74.8%、プラセボ投与群の 12.3%であった（PR-30-5017-C 試験　総括報告書　Table 32）。

（2）TEAE

安全性解析対象集団における TEAE の概要を表 2.7.6.13-6 に示す。

PRIMA 試験で得られた安全性データは、概ね本剤の既知の安全性プロファイルと一致していた。データカットオフ日（2019 年 5 月 17 日）時点で、TEAE は両群の大半の被験者に認められ、その内訳は本剤投与群で 478 例（98.8%）、プラセボ投与群で 224 例（91.8%）であった。Grade 3 以上の TEAE は、本剤投与群（70.5%）でプラセボ投与群（18.9%）と比べて、高頻度に認められた。

プラセボ投与群において認められた高頻度の TEAE は、前治療による負荷及び原疾患の卵巣癌による影響を示唆している。安全性解析対象集団における Grade 3 以上の TEAE（本剤投与群 70.5%、プラセボ投与群 18.9%、以降同順）、重篤な有害事象（32.2%、13.1%）、投与

中断に至った TEAE（79.5%、18.0%）、減量に至った TEAE（70.9%、8.2%）及び投与中止に至った TEAE（12.0%、2.5%）の発現頻度は、本剤投与群でプラセボ投与群と比べて高かった。TEAE による死亡は、本剤投与群（2 例、0.4%）、プラセボ投与群（1 例、0.4%）に認められた。投与期間中に本剤との因果関係が否定できない死亡は認められなかった。

表 2.7.6.13-6　TEAE の概要（安全性解析対象集団）

Characteristic	Niraparib (N=484) n (%)	Placebo (N=244) n (%)
Total number of TEAEs	9047	2460
Any TEAE	478 (98.8)	224 (91.8)
Any related TEAE	466 (96.3)	168 (68.9)
Any TEAE with CTCAE Toxicity Grade ≥3	341 (70.5)	46 (18.9)
Any treatment-related TEAE with CTCAE Toxicity Grade ≥3	316 (65.3)	16 (6.6)
Any serious TEAE	156 (32.2)	32 (13.1)
Any treatment-related serious TEAE	118 (24.4)	6 (2.5)
Any TEAE leading to study drug interruption	385 (79.5)	44 (18.0)
Any TEAE leading to study drug dose reduction	343 (70.9)	20 (8.2)
Any TEAE leading to study drug withdrawal	58 (12.0)	6 (2.5)
Any TEAE leading to death	2 (0.4)	1 (0.4)
Any pregnancy	0	0

出典：PR-30-5017-C 試験　総括報告書　Table 14.3.1.1A

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

いずれかの投与群で 10%以上に認められた TEAE を表 2.7.6.13-7 に示す。

主な TEAE 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。

本剤投与群で 25%以上の被験者に認められた TEAE は、貧血（307 例、63.4%）、悪心（278 例、57.4%）、血小板減少症（222 例、45.9%）、便秘（189 例、39.0%）、疲労（168 例、34.7%）、血小板数減少（133 例、27.5%）、好中球減少症（128 例、26.4%）及び頭痛（126 例、26.0%）であった。プラセボ投与群で 20%以上の被験者に認められた TEAE は、腹痛（75 例、30.7%）、疲労（72 例、29.5%）及び悪心（67 例、27.5%）であった。

表 2.7.6.13-7　主な TEAE（いずれかの投与群で 10%以上）（安全性解析対象集団）

MedDRA Preferred Term	Niraparib (N=484) n (%)	Placebo (N=244) n (%)
Any TEAE	478 (98.8)	224 (91.8)
貧血 Anaemia	307 (63.4)	43 (17.6)
悪心 Nausea	278 (57.4)	67 (27.5)
血小板減少症 Thrombocytopenia	222 (45.9)	9 (3.7)
便秘 Constipation	189 (39.0)	46 (18.9)
疲労 Fatigue	168 (34.7)	72 (29.5)
血小板数減少 Platelet count decreased	133 (27.5)	3 (1.2)
好中球減少症 Neutropenia	128 (26.4)	16 (6.6)
頭痛 Headache	126 (26.0)	36 (14.8)

表 2.7.6.13-7　主な TEAE（いずれかの投与群で 10%以上）（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA Preferred Term	Niraparib (N=484) n (%)	Placebo (N=244) n (%)
不眠症 Insomnia	119 (24.6)	35 (14.3)
嘔吐 Vomiting	108 (22.3)	29 (11.9)
腹痛 Abdominal pain	106 (21.9)	75 (30.7)
食欲減退 Decreased appetite	92 (19.0)	20 (8.2)
下痢 Diarrhoea	91 (18.8)	55 (22.5)
呼吸困難 Dyspnoea	88 (18.2)	30 (12.3)
関節痛 Arthralgia	85 (17.6)	47 (19.3)
好中球数減少 Neutrophil count decreased	82 (16.9)	5 (2.0)
高血圧 Hypertension	82 (16.9)	17 (7.0)
無力症 Asthenia	78 (16.1)	31 (12.7)
咳嗽 Cough	74 (15.3)	35 (14.3)
白血球数減少 White blood cell count decreased	74 (15.3)	8 (3.3)
浮動性めまい Dizziness	71 (14.7)	26 (10.7)
背部痛 Back pain	64 (13.2)	24 (9.8)
白血球減少症 Leukopenia	57 (11.8)	13 (5.3)
血中クレアチニン増加 Blood creatinine increased	55 (11.4)	10 (4.1)
ほてり Hot flush	54 (11.2)	20 (8.2)
ウイルス性上気道感染 Viral upper respiratory tract infection	49 (10.1)	25 (10.2)
腹部膨満 Abdominal distension	32 (6.6)	30 (12.3)

出典: PR-30-5017-C 試験　総括報告書　Table 14.3.1.2A
Abbreviations: MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE=treatment-emergent adverse events

(3) Grade 3 以上の TEAE

本剤投与群で高頻度に認められた Grade 3 以上の TEAE は、骨髄抑制に由来するものであり、貧血（31.0%）、血小板減少症（28.7%）、血小板数減少（13.0%）、好中球減少症（12.8%）及び好中球数減少（7.6%）であった。本剤投与群で認められたその他の Grade 3 以上の TEAE は、高血圧（6.0%）であった。プラセボ投与群では、上述した Grade 3 以上の TEAE の発現頻度はいずれも 2%以下であった。Grade 5 の TEAE は 3 例に認められ、本剤投与群における腸管穿孔及び胸水（各 1 例）、プラセボ投与群におけるヒドロモルフォンの企図的過量投与（1 例）であった（PR-30-5017-C 試験　総括報告書　Table 35）。

(4) 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

治験薬との因果関係が否定できない TEAE 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。いずれかの投与群で 25%以上に認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、貧血（本剤投与群 60.5%、プラセボ投与群 12.7%、以下同順）、悪心（50.6%、20.1%）、血小板減少症（45.2%、3.3%）、疲労（29.8%、23.0%）、血小板数減少（26.9%、1.2%）、好中球減少症（26.0%、5.7%）及び便秘（25.8%、5.7%）であった（PR-30-5017-C 試験　総括報告書　Table 36）。

治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の TEAE は、本剤投与群で 316 例(65.3%)、プラセボ投与群で 16 例（6.6%）に認められた。本剤投与群で認められた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、貧血（30.2%）及び血小板減少症（28.7%）

であった。プラセボ投与群における Grade 3 以上の因果関係が否定できない TEAE の発現頻度は低かった（16 例、6.6%）（PR-30-5017-C 試験　総括報告書　Table 37）。

（5）死亡

計 79 例〔本剤投与群 48 例（9.9%）、プラセボ投与群 31 例（12.7%）〕が追跡期間中に死亡した。追跡期間中に死亡した本剤投与群 2 例（0.4%）及びプラセボ投与群 1 例（0.4%）は TEAE によるものであった。なお、投与期間中の死亡は認められなかった。

（6）重篤な有害事象

重篤な有害事象は、本剤投与群 156 例（32.3%）、プラセボ投与群 32 例（13.1%）に認められた。主な重篤な有害事象は、本剤投与群で血小板減少症（12.2%）、貧血（5.6%）、血小板数減少（4.1%）、小腸閉塞（2.9%）及び過量投与（1.7%）、プラセボ投与群で小腸閉塞（2.0%）及び過量投与（1.2%）であり、血小板減少症、貧血及び血小板数減少は認められなかった（PR-30-5017-C 試験　総括報告書　Table 14.3.1.5A）。重篤な有害事象の一覧を 2.7.6 補遺 2 に記載した。

（7）中断、減量又は投与中止に至った TEAE

投与中断に至った TEAE 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。いずれかの投与群で 5%以上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（本剤投与群 37.2%、プラセボ投与群 0%、以降同順）、貧血（31.2%、0.8%）、血小板数減少（22.5%、0%）、好中球減少症（11.4%、0.8%）及び好中球数減少症（7.4%、0%）であった（PR-30-5017-C 試験　総括報告書　Table 50）。

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。いずれかの投与群で 5%以上に認められた減量に至った有害事象は、血小板減少症（30.8%、0%）、貧血（27.1%、0.8%）、血小板数減少（18.6%、0%）、好中球減少症（8.1%、1.2%）及び好中球数減少（5.0%、0%）であった（PR-30-5017-C 試験　総括報告書　Table 51）。

投与中断又は減量においては、治験実施計画書改訂第 2 版に追記された個別化開始用量別に規定された中断又は減量の基準に従い、適切に実施された（表 2.7.6.13-8）。個別化開始用量にて投与開始された被験者においては、投与中断又は減量の割合が減少した。

表 2.7.6.13-8　固定開始用量及び個別化開始用量ごとの投与中断又は減量に至った TEAE（いずれかの投与群で 5%以上）（安全性解析対象集団）

MedDRA Preferred Term	Fixed		Individualized	
	Niraparib (N=315) n (%)	Placebo (N=158) n (%)	Niraparib (N=169) n (%)	Placebo (N=86) n (%)
Any TEAE Resulting in Study Drug Dose Interruption	***264 (83.8)***	***30 (19.0)***	***121 (71.6)***	***14 (16.3)***
血小板減少症 Thrombocytopenia	140 (44.4)	0	40 (23.7)	0
貧血 Anaemia	114 (36.2)	2 (1.3)	37 (21.9)	0
血小板数減少 Platelet count decreased	80 (25.4)	0	29 (17.2)	0
好中球減少症 Neutropenia	38 (12.1)	2 (1.3)	17 (10.1)	0
好中球数減少 Neutrophil count decreased	29 (9.2)	0	7 (4.1)	0
嘔吐 Vomiting	17 (5.4)	2 (1.3)	4 (2.4)	2 (2.3)
Any TEAE Resulting in Study Drug Dose Reduction	***239 (75.9)***	***15 (9.5)***	***104 (61.5)***	***5 (5.8)***
血小板減少症 Thrombocytopenia	120 (38.1)	0	29 (17.2)	0
貧血 Anaemia	98 (31.1)	2 (1.3)	33 (19.5)	0
血小板数減少 Platelet count decreased	67 (21.3)	0	23 (13.6)	0
好中球減少症 Neutropenia	26 (8.3)	3 (1.9)	13 (7.7)	0
好中球数減少 Neutrophil count decreased	19 (6.0)	0	5 (3.0)	0

出典：PR-30-5017-C 試験　総括報告書 Table 14.3.1.12B 及び Table 14.3.1.13B

Abbreviations: MedDRA= Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE=treatment-emergent adverse events

治験薬の投与中止に至った TEAE 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%以上に認められた治験薬の投与中止に至った TEAE は、本剤投与群のみに認められ、血小板減少症（3.7%）、貧血（1.9%）、悪心及び好中球減少症（各 1.2%）であり。プラセボ投与群では 1%以上に認められた事象はなかった（PR-30-5017-C 試験　総括報告書　Table 53）。

（8）AESI

AESI は、MDS/AML、MDS/AML 以外の二次癌、肺臓炎、胚・胎児毒性とした。これらの AESI は、本剤の作用機序又は他の PARP 阻害剤において既知の安全性プロファイルに基づいて選択された。有害事象プロファイルは、概ね NOVA 試験で認められた安全性プロファイルと類似していた。

AESI の発現頻度は、本剤投与群（10 例、2.1%）とプラセボ投与群（4 例、1.6%）で同程度であった。本剤投与群の 1 例において、投与開始から 9 ヵ月後に、PD、腸穿孔及び敗血症の発現に伴って MDS が報告された。骨髄抑制関連事象の発現頻度は、固定開始用量と比べて個別化開始用量で減少した（貧血：70.8%、49.7%、血小板減少症：52.4%、33.7%）。PRIMA 試験における MDS 及び急性骨髄性白血病（AML）の発現頻度（本剤投与群 0.2%、プラセボ投与群 0%）は、これまでの PARP 阻害剤を使用した試験で報告されていたものよりも低かった。

MDS/AML 以外の二次癌は、7 例に認められ、その内訳は本剤投与群の 4 例（0.8%）、プラセボ投与群の 3 例（1.2%）であった。7 例中 4 例は HRD 陽性、1 例は HRD 陰性、2 例は HRD 不明であった。また、7 例中 4 例は *BRCA* 野生型腫瘍、3 例が *BRCA* 変異陽性腫瘍であった。計 7 例で骨髄抑制の既往があり、うち 2 例は NACT を受けていた。これらの事象は、治験責任医師によりいずれも治験薬との因果関係が否定された。

肺臓炎は、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。これらの事象は、いずれも Grade 1 又は 2 であったが、治験依頼者により重篤であると判断された。

胚・胎児毒性は、プラセボ投与群の HRD 陽性腫瘍を有する 1 例で、乳癌診断時に Grade 3 の乳腺炎が認められたが、胚・胎児毒性に関連する事象とみなされなかった。

(9) 臨床的に注目すべき有害事象

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、汎血球減少症及び血栓塞栓症を含めた。MedDRA（20.0 版）の MedDRA 標準検索式（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、造血障害による血球減少症」及び高位グループ語（HLGT）「塞栓症及び血栓症」を用いて全ての骨髄抑制関連事象を検索した。骨髄抑制関連事象の要約を表 2.7.6.13-9 に示した。

表 2.7.6.13-9　骨髄抑制関連事象の要約（安全性解析対象集団）

AESI Category Treatment Arm	Overall n (%)	Grade 3 or 4 n (%)	SAE n (%)	Dose Interruption n (%)	Dose Reduction n (%)	Discontinuation n (%)
Thrombocytopenia Event						
Niraparib (N=484)	321 (66.3)	188 (38.8)	79 (16.3)	269 (55.6)	229 (47.3)	21 (4.3)
Placebo (N=244)	12 (4.9)	1 (0.4)	0	0	0	0
Anemia Event						
Niraparib (N=484)	311 (64.3)	150 (31.0)	27 (5.6)	152 (31.4)	131 (27.1)	9 (1.9)
Placebo (N=244)	43 (17.6)	4 (1.6)	0	2 (0.8)	2 (0.8)	0
Leukopenia Event						
Niraparib (N=484)	241 (49.8)	105 (21.7)	11 (2.3)	97 (20.0)	68 (14.0)	10 (2.1)
Placebo (N=244)	32 (13.1)	4 (1.6)	0	2 (0.8)	3 (1.2)	0
Neutropenia Event						
Niraparib (N=484)	205 (42.4)	100 (20.7)	11 (2.3)	93 (19.2)	65 (13.4)	9 (1.9)
Placebo (N=244)	19 (7.8)	3 (1.2)	0	2 (0.8)	3 (1.2)	0
Pancytopenia Event[a]						
Niraparib (N=484)	2 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
Placebo (N=244)	0	0	0	0	0	0
Thromboembolic Event						
Niraparib (N=484)	3 (0.6)	3 (0.6)	1 (0.2)	0	0	0
Placebo (N=244)	1 (0.4)	0	0	0	0	0

出典：PR-30-5017-C 試験　総括報告書　Table 39

Abbreviations: AESI=adverse event of special interest; MDS=myelodysplastic syndrome; SAE=serious adverse event; TEAE=treatment-emergent adverse events

a. Reported pancytopenia events included 1 TEAE report of MDS.

高血圧

高血圧の発現頻度は、本剤投与群で 87 例（18.0%）、プラセボ投与群で 17 例（7.0%）であった。本剤投与群の 30 例、プラセボ投与群の 3 例で Grade 3 又は 4 の高血圧を発現したが、いずれも本剤の投与中止には至らなかった。本剤投与群の 8 例（1.7%）が投与を中断し、4 例（0.8%）が減量した。

（10）臨床検査値

本剤及びPARP阻害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AESIとして評価した。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。

生化学的パラメータについても、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。

本剤投与群1例に、Hy's Lawの基準に該当する検査値異常が認められた。本症例は肝転移を有しており、それが交絡因子の可能性として考えられた。

（11）バイタルサイン

本剤投与群の脈拍の平均値はプラセボ投与群と比べて、ベースラインから増加した。治験薬投与中の脈拍のベースラインからの最大変化の平均値は、本剤投与群で22.4拍/分、プラセボ投与群で14.0拍/分であり、治療評価終了時のベースラインからの変化の平均値は、それぞれ7.4拍/分及び1.8拍/分であった（PR-30-5017-C試験　総括報告書　Figure 26）。

体重減少が本剤投与群でプラセボ投与群に比べて多くみられた。ベースラインからの最大変化の平均値は、本剤投与群で-2.79 kg、プラセボ投与群で-2.14 kgであり、治療評価終了時のベースラインからの変化の平均値は、それぞれ0.19 kg及び3.77 kgであった（PR-30-5017-C試験　総括報告書　Figure 27）。

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。

（12）心電図

ベースラインの心電図において特記すべき所見は認められなった。

2.7.6.13.3 結論

PRIMA試験は、新規に診断された卵巣癌患者のうち、プラチナ製剤を含む一次治療で奏効（CR又はPR）が得られた被験者集団において、*BRCA*変異の状態にかかわらず、PARP阻害剤のベネフィットを初めて明らかにした試験である。

HRDpos population及びITT populationにおいて、プラセボ投与群と比べて、本剤投与群で有効性の主要評価項目であるPFSの延長が達成された。OS、TFST及びPFS2はいずれもimmatureであったものの、OSについては負の影響は認められず、TFST及びPFS2は、本剤の臨床的ベネフィットを支持し、次治療に影響を及ぼさないことが示された。PRO解析では、本剤投与群とプラセボ投与群の健康関連生活の質（QOL）スコアに差は認められなかった。また、HRD陽性／*BRCA*変異陽性、HRD陽性／*BRCA*野生型及びHRD陰性の腫瘍を有する被験者を含む複数のサブグループ解析において、持続的かつ臨床的に有意義なベネフィットが認められた。したがって、*BRCA*変異にかかわらず、プラチナ製剤を含む化学療法に奏効後の一次治療の卵巣癌患者全てにおいて、本剤の有効性を支持する結果であった。

本剤の有害事象プロファイルは、忍容可能でかつこれまでの臨床試験における本剤の既知の有害事象プロファイルと同様であり、骨髄抑制をきたす抗腫瘍療法を受ける患者に対する治療に精通している医師において、これら有害事象は十分に管理可能であった。

本試験における被験者集団は疾患進行及び再発の高リスク集団であり、進行期分類ステージIV、NACT施行症例、PDS後の残存病変あり、一次治療後の達成がPRといった、早期再発の予後不良因子を多くが有していた。

本剤は1日1回経口投与によって幅広い患者層に対し、プラチナ製剤を含む化学療法の効果を延長し、PFS中央値の改善並びに再発と死亡のリスクの有意な低減をもたらした。これにより疾患の再発を遅らせ、また蓄積毒性を伴うプラチナ製剤を含む化学療法又は他の化学療法を追加実施する必要性を遅らせることが可能となる。

以上より、本試験の結果は、プラチナ製剤を含む一次治療奏効後の進行性卵巣癌患者に対し、良好なベネフィットリスクプロファイルを支持するものと考える。

補遺 1. 死亡の詳細

本申請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

海外試験では、PR-30-5011-C（NOVA）試験でのみ、本剤と因果関係ありと判断された死亡が報告された。

国内試験では、Niraparib-2001 試験及び Niraparib-2002 試験で、本剤との因果関係がありと判断された重篤な有害事象が報告された。なお、国内試験では、試験期間中の死亡は認められなかった。

なお、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。

PR-30-5011-C（NOVA）試験

PR-30-5011-C 試験における本剤と因果関係が否定できないと判断された死亡の詳細を以下に示した。

症例番号	[redacted]-[redacted]	人種	不明
年齢／性別	6[redacted] 歳／女性	試験治療	Niraparib 300 mg
重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／重症度／転帰	血小板減少症／Grade 4／回復 骨髄異形成症候群／Grade 4／未回復		
病歴	ラクトース不耐性、便秘、不眠症、うつ病、粘膜の炎症、味覚異常、流涙増加、悪心、頭痛、瘢痕ヘルニア、耳鳴		
併用薬			
経過・処置	20[redacted] 年 6 月 1 日：本剤 300 mg を投与開始した（C1D1）。 *同年 6 月 24 日：Grade 4 の血小板減少症のため、本剤の投与を中断した。 *同年 6 月 24 日及び 29 日：出血性異常（点状出血及び歯肉出血）のため、輸血を受けた。 *同年 7 月 9 日：本剤を 200 mg に減量して投与再開した。 *同年 8 月 10 日：Grade 3 の好中球減少症のため、本剤の投与を中断した。 *同年 8 月 13 日：本剤を 100 mg に減量して投与再開した。 *翌年 4 月 7 日：Grade 4 の骨髄異形成症候群（IPSS-R スコア不明）と診断され、本剤の投与を中断した。 *翌年 5 月 2 日：骨髄形成症候群により、本剤の投与を中止した。 *翌々年 3 月 27 日：重篤な有害事象として急性骨髄性白血病（AML）と診断され、イダルビシン及び aracytine の投与を受けた。 *翌々年 4 月 3 日：AML に関連した敗血症性ショックにより、死亡した。		
治験責任医師及び治験依頼者の見解	治験責任医師は、当該死亡は本剤及び AML との因果関係ありと評価した。 治験依頼者は、本剤投与後に当該事象が認められていることから、本剤と当該事象との関連性は否定できないものの、原疾患及び合併症などの影響も考えられると評価した。		

Niraparib-2001 試験

Niraparib-2001 試験において、本剤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の詳細を以下に示した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

症例番号	[redacted]	人種	日本人
年齢／性別	5[redacted] 歳／女性	試験治療	Niraparib 300 mg
重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／重症度／転帰	血小板減少症／Grade 4／軽快		
病歴	（既往歴） ヘリコバクター検査陽性、慢性胃炎 （合併症） 貧血、好中球減少症、関節周囲炎、色素沈着障害、血小板減少症、不眠症、白血球減少症		
併用薬	ブロチゾラム、アスコルビン酸・パントテン酸カルシウム、ドンペリドン、ロキソプロフェンナトリウム、メトクロプラミド、オランザピン、トラネキサム酸		
経過・処置	20[redacted] 年 1 月 30 日：本剤 300 mg を投与開始した（C1D1）。 *同年 2 月 13 日：来院時の検査で血小板数が 18,000 x 10^6/L であったため、本剤の投与を中断した。 *同年 2 月 15 日：血小板数が 5,000 x 10^6/L であったため、血小板輸血を受けた。 *同年 2 月 24 日：血小板数減少が回復したため、退院した。 *同年 3 月 11 日：投与再開基準を満たしたため、本剤 200 mg で投与を再開した。 *同年 3 月 27 日：規定来院（C3D1）時の検査で、血小板数が 15,000 x 10^6/L であったため、本剤の投与を中断した。 *同年 4 月 1 日：血小板数が 5,000 x 10^6/L であったため、血小板輸血 10 単位を受けた。 *同年 4 月 3 日：骨髄穿刺及び骨髄生検を実施し、HLA 検査陽性と診断された。 *同年 4 月 9 日：血小板数の増加により、退院した。 *同年 4 月 16 日：G バンド解析の結果は 46XX であり、治験責任医師は急性骨髄性白血病（AML）の可能性は除外したが、今後骨髄異形成症候群（MDS）に進行する可能性があると判断した。 *同年 4 月 23 日：投与再開基準と満たした：血小板 102,000 x 10^6/L、好中球 1,730 x 10^6/L、ヘモグロビン 9.3 g/dL *同年 4 月 24 日：本剤 100 mg で投与を再開した。		
治験責任医師及び治験依頼者の見解	治験責任医師は、本剤投与後に血小板減少症が認められていることから、本剤と当該事象との因果関係は否定できないと評価した。 治験依頼者は、本剤と当該事象との因果関係ありと評価した。		

Niraparib-2002 試験

Niraparib-2002 試験において、本剤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の詳細を以下に示した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

症例番号	[redacted]	人種	日本人
年齢／性別	6[redacted] 歳／女性	試験治療	Niraparib 300 mg
重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／重症度／転帰	血小板数減少／Grade 4／回復		
病歴	（合併症） 卵巣癌、四肢痛、悪心、嘔吐、便秘、食欲減退		
併用薬	酸化マグネシウム、トラマドール塩酸塩、ファモチジン、セレコキシブ、メトクロプラミド、オランザピン		
経過・処置	20[redacted] 年 1 月 31 日：本剤 300 mg を投与開始した（C1D1）。 *同年 2 月 14 日：血小板数が 42,000 x 10^6/L であったため、本剤の投与を中断した。 *同年 2 月 21 日：血小板数が 10,000 x 10^6/L であったため、血小板輸血 10 単位を施行した。血小板輸血後、血小板数が 59,000 x 10^6/L であることを確認し、当該被験者は帰宅した。 *同年 2 月 28 日：血小板数が 347,000 x 10^6/L であることを確認し、当該事象は回復したと判断した。好中球数が中断基準に該当していたため、本剤の投与は再開せず経過観察とした。 *同年 3 月 14 日：好中球数が投与再開基準まで回復せず、本剤の投与中断から 28 日以内に本剤の投与を再開できなかったため、治験実施計画書の規定に従い治験中止と判断した。		
治験責任医師及び治験依頼者の見解	治験責任医師は、本剤と血小板数減少との因果関係ありと評価した。 治験依頼者は、本剤投与後に当該事象が認められていることから、本剤と当該事象との関連性は否定できないと判断した。		

症例番号	[redacted]	人種	日本人
年齢／性別	6[redacted] 歳／女性	試験治療	Niraparib 300 mg
重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／重症度／転帰	血小板数減少／Grade 4／回復		
病歴	（既往歴） リンパ節切除、大網切除、子宮卵管卵巣摘除、子宮摘出、腹腔ドレナージ （合併症） 高血圧、浮腫、低アルブミン血症、蛋白尿、悪心、腹膜の悪性新生物、貧血、腹水、腹部膨満		
併用薬	アジルサルタン，ニフェジピン，柴苓湯，メトクロプラミド，ファモチジン，アンブロキソール塩酸塩		

*新薬承認情報提供時に置き換え

経過・処置	20[redacted] 年 2 月 8 日：本剤 300 mg を投与開始した（C1D1）。腹部膨満は変化なく、それに伴い嘔気を認めた。 *同年 2 月 15 日：腹部膨満感は持続し、腹水穿刺施行のため入院した。漿液性腹水 4,000 mL を排液した。本剤 300 mg 投与は継続可能と判断された。 *同年 2 月 16 日：腹水穿刺後も著変なく、腹部膨満感が軽減したため退院した。 *同年 2 月 22 日：診察時に被験者本人より、2 月 20 日頃より腹部膨満感が増悪してきたと報告があった。腹水貯留を認めるも、前回穿刺時ほどの貯留ではないと診断した。血小板数は、378,000 x 10^6/L と減少傾向であったが、投与基準を満たしており、本剤 300 mg 投与は継続可能と判断した。 *同年 2 月 25 日：腹水濾過濃縮再静注法施行のため入院した。腹水穿刺を施行し、淡黄色腹水 3,880 mL を排液し、腹水濃縮還元液 900 mL を静注した。 *同年 3 月 1 日：腹水貯留の傾向が認められ、被験者本人から腹水穿刺施行の希望があったため、入院期間の延長となった。血液学的検査にて、血小板数が 22,000 x 10^6/L（Grade 4）であったため、治験実施計画書の規定に従い、本剤を休薬した。血小板減少に対して、血小板輸血 10 単位を施行した。 *同年 3 月 2 日：血小板数は 74,000 x 10^6/L（Grade 2）に回復したが、治験実施計画書の規定に従い、本薬の休薬を継続した。 *同年 3 月 4 日：被験者本人の希望により腹水穿刺を施行した。漿液性から淡々血性腹水 3,000 mL を排液し、腹水濃縮還元液 800 mL を静注した。 *同年 3 月 8 日：腹水貯留の傾向は認められるが、腹部膨満感は軽度で症状は安定していた。血小板数が 11,000 x 10^6/L（Grade 4）であったため、再度血小板輸血 10 単位を施行した。本剤の休薬は継続中。 *同年 3 月 9 日：血小板数は 60,000 x 10^6/L（Grade 2）に回復。 *同年 3 月 11 日：血小板数は 104,000 x 10^6/L（Grade 1）に回復。MSD 及び AML の可能性の有無について血液内科を受診し、「元来より血球は全て正常、今回の骨髄抑制のため輸血等実施したが、血球の目視上異形成や芽球の指摘はなく、造血は回復傾向。MDS 等積極的に疑わせる所見はなく、通常の骨髄抑制としての対応で可能」と診断された。 *同年 3 月 15 日：血小板数は 282,000 x 10^6/L とベースライン以上にまで回復したため、当該事象は回復と判断した。 *同年 3 月 16 日：退院。
治験責任医師及び治験依頼者の見解	治験責任医師は、本剤と血小板数減少との因果関係ありと評価した。 治験依頼者は、本剤投与後に当該事象が認められていることから、本剤と当該事象との関連性は否定できないと判断した。

症例番号	[redacted]	人種	日本人
年齢／性別	6[redacted] 歳／女性	試験治療	Niraparib 300 mg
重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／重症度／転帰	貧血／Grade 3／回復		
病歴	（合併症） 高血圧、卵巣癌		
併用薬	ニフェジピン, メトクロプラミド		
経過・処置	20[redacted] 年 2 月 22 日：本剤 300 mg を投与開始した（C1D1）。 *同年 4 月 22 日：ヘモグロビンが 8.8 g/dL まで低下したため、フェジン投与にて経過観察。 *同年 5 月 6 日：ヘモグロビン 6.5 g/dL となり、本剤を休薬した。 *同年 5 月 13 日：ヘモグロビン 5.0 g/dL となり、入院となった。 *同年 5 月 14 日：照射赤血球液-LR 4 単位投与した。 *同年 5 月 15 日：照射赤血球液-LR 4 単位投与した。輸血に伴う合併症は認められず。 *同年 5 月 16 日：ヘモグロビ 11.0 g/dL まで上昇し、退院した。 *同年 6 月 3 日：ヘモグロビン低下は認められず、本薬を投与再開した。		
治験責任医師及び治験依頼者の見解	治験責任医師は、本剤投与後に認められ、他に原因となる事象も認められていないことから、本剤と貧血との因果関係ありと評価した。 治験依頼者は、本剤投与後に当該事象が認められていることから、本剤と当該事象との関連性は否定できないと判断した。		

*新薬承認情報提供時に置き換え

症例番号	[redacted]	人種	日本人
年齢／性別	6[redacted] 歳／女性	試験治療	Niraparib 300 mg
重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／重症度／転帰	貧血／Grade 3／回復		
病歴	（合併症） 不眠症、悪心、腹膜の悪性新生物		
併用薬	メトクロプラミド, ジアゼパム		
経過・処置	20[redacted] 年 2 月 12 日：本剤 300 mg を投与開始した（C1D1）。 *同年 5 月 7 日：ヘモグロビンが 7.0 g/dL まで低下したため、本剤を休薬し、フマル酸第一鉄の投与を開始した。 *同年 5 月 14 日：ヘモグロビン 5.9 g/dL であったため、照射赤血球液-LR 2 単位投与した。 *同年 5 月 15 日：照射赤血球液-LR 2 単位投与した。輸血に伴う合併症は認められず。 *同年 5 月 21 日：ヘモグロビン 8.1 g/dL であったため、入院となった。 *同年 5 月 22 日：照射赤血球液-LR 2 単位投与した。 *同年 5 月 23 日：照射赤血球液-LR 2 単位投与した。ヘモグロビンは 9.0 g/dL であり、退院した。 *同年 5 月 28 日：ヘモグロビン 11.5 g/dL に改善し、貧血症状改善と判断した。本剤 200 mg に減量し投与再開した。		
治験責任医師及び治験依頼者の見解	治験責任医師は、本剤投与後に認められ、他に原因となる事象も認められていないことから、本剤と貧血との因果関係ありと評価した。 治験依頼者は、本剤投与後に当該事象が認められていることから、本剤と当該事象との関連性は否定できないと判断した。		

*新薬承認情報提供時に置き換え