

審議結果報告書

平成 30 年 6 月 1 日

医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] リムパーザ錠100mg、同錠150mg
[一 般 名] オラパリブ
[申 請 者 名] アストラゼネカ株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 30 年 3 月 6 日

[審 議 結 果]

平成 30 年 5 月 23 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 10 年とされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

平成 30 年 5 月 11 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] リムパーザ錠 100 mg、同錠 150 mg
[一 般 名] オラパリブ
[申 請 者] アストラゼネカ株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 30 年 3 月 6 日
[剤 形 ・ 含 量] 1 錠中にオラパリブ 100 mg 又は 150 mg を含有する錠剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品
[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（29 薬）第 405 号、平成 29 年 9 月 29 日付け薬生薬
審発 0929 第 1 号）
[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のがん化学療法歴のある **BRCA** 遺伝子変異陽性かつ **HER2** 陰性の手術不能又は再発乳癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、骨髄抑制について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法

がん化学療法歴のある **BRCA** 遺伝子変異陽性かつ **HER2** 陰性の手術不能又は再発乳癌

（下線部追加）

[用法及び用量]

通常、成人にはオラパリブとして 300 mg を 1 日 2 回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

（変更なし）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 30 年 4 月 6 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

〔販 売 名〕	リムパーザ錠 100 mg、同錠 150 mg
〔一 般 名〕	オラパリブ
〔申 請 者〕	アストラゼネカ株式会社
〔申請年月日〕	平成 30 年 3 月 6 日
〔剤形・含量〕	1 錠中にオラパリブ 100 mg 又は 150 mg を含有する錠剤
〔申請時の効能・効果〕	白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法 <u>BRCA 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発乳癌</u>
	(下線部追加)
〔申請時の用法・用量〕	通常、成人にはオラパリブとして 300 mg を 1 日 2 回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
	(変更なし)

〔目 次〕

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	2
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	3
7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	4
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	19
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	19

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

PARP は DNA 修復に関与する酵素であり、DNA の SSB 部位に結合し、PAR 鎖を形成することにより、DNA 修復関連因子の集積を促進し、SSB 修復に寄与する (Biochem J 1999; 342: 249-68 等)。PARP の機能が阻害されると、DNA の SSB 修復が阻害されることにより、DSB が生じる (Cancer Res 2012; 72: 5588-99、Sci Transl Med 2016; 8: 362ps17 等)。生じた DSB は、BRCA 遺伝子産物 (BRCA1 及び BRCA2) 等の HRR 関連因子による HRR を介して修復される (Oncogene 2006; 25: 5864-74)。

本薬は、英国 KuDOS Pharmaceuticals 社により創製された、PARP に対する阻害作用を有する低分子化合物であり、PARP の DNA からの解離を阻害し、PAR 鎖の形成を阻害することにより、DSB を生じさせる。HRR 関連因子の一つである BRCA 遺伝子の変異等により、HRR を介した DNA 修復機構が破綻している腫瘍では DSB が修復されず (Cell 2002; 108: 171-82)、DNA 損傷が蓄積し、細胞死が誘導されること (Sci Transl Med 2016; 8: 362ps17) で腫瘍の増殖が抑制され则认为られている。

1.2 開発の経緯等

乳癌に対する本薬の臨床開発として、申請者により、生殖細胞系列の BRCA 遺伝子変異 (病的変異又は病的変異疑い) 陽性かつ HER2 陰性であり、化学療法歴を有する手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (OlympiAD 試験) が 2014 年 3 月から実施された。

米国では、OlympiAD 試験を主要な試験成績として、2017 年 8 月に本薬の BRCA 遺伝子変異陽性の乳癌に関する承認申請が行われ、2018 年 1 月に「Lynparza is indicated in patients with deleterious or suspected deleterious germline BRCA-mutated, HER2-negative metastatic breast cancer, who have been treated with chemotherapy in the neoadjuvant, adjuvant, or metastatic setting. Patients with hormone receptor (HR)-positive breast cancer should have been treated with a prior endocrine therapy or be considered inappropriate for endocrine therapy. Select patients for therapy based on an FDA-approved companion diagnostic for Lynparza.」を効能・効果として承認された。

なお、2018 年 2 月時点において、本薬は、BRCA 遺伝子変異陽性の乳癌に関する効能・効果にて、米国のみで承認されている。

本邦においては、申請者により、OlympiAD 試験への患者の組入れが 2014 年 4 月から開始された。

今般、OlympiAD 試験を主要な試験成績として、乳癌に係る効能・効果を追加する本薬の一変申請が行われた。

なお、本薬は「BRCA 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発乳癌」を予定される効能・効果として、2017 年 9 月に希少疾病用医薬品に指定されている (指定番号: (29 薬) 第 405 号)。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

6.1.1 分析法

OlympiAD 試験における生殖細胞系列の *BRCA* 遺伝子 (病的変異又は病的変異疑い) の検査法として、各医療機関による検査方法、Myriad Genetic Laboratories 社による「Myriad Integrated BRACAnalysis」及び「Myriad BRACAnalysis CDx」、並びに BGI Clinical Laboratory による *BRCA* 遺伝子変異検査が用いられた。なお、Myriad Genetic Laboratories 社の「BRACAnalysis 診断システム¹⁾」が、本薬の適応判定の補助を使用目的とする体外診断用医薬品等として、平成 30 年 3 月 29 日に製造販売承認されている。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 PPK 解析

OlympiAD 試験で得られた本薬の PK データ (36 例、174 測定時点) に基づき、非線形混合効果モデルを用いて PPK 解析が実施された (使用ソフトウェア: NONMEM Version 7.3.0)。なお、本薬の PK は、0 次及び 1 次吸収過程並びに 1 次消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。

本薬の初回承認時に提出された PPK 解析において、本薬の *K_a* に対する有意な共変量として錠剤の含量が選択されたこと (「平成 29 年 11 月 13 日付け審査報告書 リムパーザ錠 100 mg、同錠 150 mg」参照) から、本解析では、*K_a* に錠剤の含量の影響を組み込んだモデルが構築された。当該モデルを用いて、本薬の①CL/F 及び②V2/F に対する共変量として、それぞれ①年齢、CrCL、体重、HR (陽性又は陰性)、NCI-ODWG 基準による肝機能障害、体表面積により標準化された CrCL、化学療法の治療ライン数、化学療法の前治療歴、白金系抗悪性腫瘍剤の前治療歴及び人種、並びに②年齢、アルブミン、体重、HR (陽性又は陰性)、化学療法の前治療歴、化学療法の治療ライン数、白金系抗悪性腫瘍剤の前治療歴及び人種が検討された。その結果、CL/F 及び V2/F に対する有意な共変量は選択されなかった。

6.2.2 本薬の曝露量と有効性及び安全性との関連

OlympiAD 試験から得られたデータに基づき、本薬の曝露量²⁾ と有効性及び安全性との関連が検討された。

¹⁾ 生殖細胞系列の *BRCA* 遺伝子変異の有無を確認し、変異が認められた場合にはデータベースに登録された情報を基に 5 つのバリエーション分類カテゴリー (①「病的変異」、②「病的変異疑い」、③「VUS」、④「遺伝子多型の可能性」又は⑤「遺伝子多型」) のいずれかに分類され、①又は②に該当する遺伝子変異を有している患者を *BRCA* 遺伝子変異陽性と判定する。

²⁾ PPK 解析 (6.2.1 参照) により推定された。

6.2.2.1 曝露量と有効性との関連

本薬の曝露量（イベント発生時点までの平均 AUC³⁾）の三分位点で本薬群を 3 群に分割し、Kaplan-Meier 法を用いて、各曝露量群の PFS 及び OS が推定された。その結果、イベント発生時点までの平均 AUC と PFS 及び OS との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.2.2 曝露量と安全性との関連

本薬の曝露量と安全性との関連について、以下の検討が行われた。なお、本薬の初回承認時に提出された曝露量と安全性との関連（「平成 29 年 11 月 13 日付け審査報告書 リムパーザ錠 100 mg、同錠 150 mg」参照）を考慮し、貧血、疲労及びヘモグロビン値が検討対象とされた。

- 本薬の曝露量（イベント発生日の①C_{max}、②最低血漿中濃度及び③AUC（1 日あたりの平均値）、並びに④イベント発生時点までの平均 AUC³⁾）と貧血、疲労及びヘモグロビン値との関連について検討された。その結果、上記④の増加に伴い、ヘモグロビン値が減少することが示唆された。一方で、上記①～④と貧血及び疲労との間、並びに上記①～③とヘモグロビン値との間に明確な関連は認められなかった。
- 本薬の曝露量（定常状態における AUC）とヘモグロビン値との関連について、間接反応モデルを用いて PK/PD 解析が実施された。その結果、定常状態における AUC の増加に伴い、ヘモグロビン値が低下することが示唆された。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本薬の臨床薬理に関する申請者の説明は受入れ可能と判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 1 に示す国際共同第Ⅲ相試験 1 試験が提出された。また、参考資料として、国内第Ⅰ相試験 1 試験、国際共同第Ⅲ相試験 1 試験、海外第Ⅰ相試験 9 試験及び海外第Ⅱ相試験 3 試験の計 14 試験が提出された。なお、国内第Ⅰ相試験（D081BC00001 試験）、国際共同第Ⅲ相試験（SOLO2 試験）、海外第Ⅰ相試験（D0810C00024 試験、D0810C00002 試験、D081CC00001 試験、D0816C00004 試験、D0816C00005 試験、D0816C00006 試験、D0816C00007 試験、D0816C00008 試験）及び海外第Ⅱ相試験（D0810C00008 試験、D0810C00020 試験、D0810C00042 試験）の成績については、本薬の初回承認申請時に提出され、評価済みであることから、記載は省略する（「平成 29 年 11 月 13 日付け審査報告書 リムパーザ錠 100 mg、同錠 150 mg」参照）。

³⁾ 本薬の投与開始からイベント発生時点までの血漿中濃度の平均値に基づき算出された。

表 1 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	OlympiAD	III	生殖細胞系列の <i>BRCA</i> 遺伝子変異（病的変異又は病的変異疑い）陽性かつ <i>HER2</i> 陰性であり、化学療法歴を有する手術不能又は再発乳癌患者	302 ①205 ② 97	① 本薬 300 mg を BID で経口投与 ② 化学療法群：以下のいずれかの化学療法を投与 ・ カペシタビン*1 ・ ビノレルビン*2 ・ エリブリン*3	有効性 安全性 PK
参考	海外	D081BC00002	I	進行固形癌患者	36 ①20 ②16	① 本薬 300 mg を単回又は BID で経口投与 ② 本薬 100 mg を単回又は BID で経口投与、若しくは PTX*4 との併用で本薬 100 mg を BID で経口投与	PK

*1：3 週間を 1 サイクルとして、1 回 1,250 mg/m² を BID で 14 日間経口投与、*2：3 週間を 1 サイクルとして、第 1 及び 8 日目に 30 mg/m²（日本人患者では 25 mg/m²）を静脈内投与、*3：3 週間を 1 サイクルとして、第 1 及び 8 日目に 1.4 mg/m² を静脈内投与、*4：4 週間を 1 サイクルとして、第 1、8 及び 15 日目に 80 mg/m² を静脈内投与

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国際共同試験

7.1.1.1 国際共同Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1：OlympiAD 試験＜2014 年 3 月～2016 年 12 月＞）

生殖細胞系列の *BRCA* 遺伝子変異（病的変異又は病的変異疑い）陽性⁴⁾ かつ *HER2* 陰性⁵⁾ であり、化学療法歴を有する⁶⁾ 手術不能又は再発乳癌患者（目標症例数：310 例）を対象に、本薬と治験担当医師により選択された化学療法の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、本邦を含む 19 の国又は地域、125 施設で実施された。

用法・用量は、本薬群では本薬 300 mg を BID で経口投与、化学療法群では 3 週間を 1 サイクルとして、①カペシタビン 1,250 mg/m² を BID で 14 日間経口投与、②ビノレルビン 30 mg/m²（日本人患者では 25 mg/m²）を第 1 及び 8 日目に静脈内投与、又は③エリブリン 1.4 mg/m² を第 1 及び 8 日目に静脈内投与のいずれかを、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録され無作為化された 302 例（本薬群 205 例、化学療法群 97 例）全例が FAS とされ、有効性の解析対象とされた。また、治験薬が投与されなかった 6 例を除く 296 例（本薬群 205 例、化学療法群 91 例）が安全性の解析対象集団とされた。

本試験の主要評価項目は、RECIST ver1.1 に基づく BICR 判定による PFS とされ、化学療法群に対する本薬群の PFS の優越性を検証することを目的として 230 件のイベントが観察された時点で解析されることがとされた。また、PFS の主要解析において統計学的に有意な結果が得られた場合には、副次評価項目

⁴⁾ 生殖細胞系列の *BRCA* 遺伝子変異の有無を確認し、変異が認められた場合にはデータベースに登録された情報を基に 5 つのバリエーション分類カテゴリー（①「病的変異」、②「病的変異疑い」、③「VUS」、④「遺伝子多型の可能性」又は⑤「遺伝子多型」）のいずれかに分類され、①又は②に該当する遺伝子変異を有している（陽性）患者が組入れ可能とされた。

⁵⁾ 各施設ごとに実施されている検査法により判定された。

⁶⁾ 手術の補助療法、又は進行乳癌に対して、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤（適応とならない患者を除く）及びタキサン系抗悪性腫瘍剤が投与された後に疾患進行又は再発が認められた患者が組入れ可能とされた。

とされた PFS⁷⁾、OS の順に階層的に解析を実施することが計画された。なお、PFS2 及び OS については、有効性の評価を目的とした 1 回の中間解析が計画され、中間解析は PFS の主要解析時点、最終解析は約 60% の患者が死亡した時点で実施することとされた。

さらに、本薬の有効性をより早期に確認することを目的として約 118 件の PFS のイベントが観察された時点で PFS の中間解析を 1 回実施することとされた（治験実施計画書改訂第 1 版（2016 年 12 月 9 日付け））。しかしながら、PFS の中間解析結果に基づき本試験が有効性中止となった場合に、化学療法群に組み入れられた患者に本薬が投与されることにより、PFS2 及び OS の化学療法群と本薬群との比較の検出力が低下することを懸念し、PFS の中間解析を実施しないこととされた（治験実施計画書改訂第 2 版（2017 年 1 月 10 日付け））。なお、PFS2 及び OS に関する中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整には O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いることとされた。

2016 年 12 月 9 日をデータカットオフ日として、BICR 判定による PFS の主要解析が行われ、主要解析の結果及び Kaplan-Meier 曲線はそれぞれ表 2 及び図 1 のとおりであり、化学療法群に対する本薬群の優越性が示された。

表 2 PFS の主要解析結果（BICR 判定、FAS、2016 年 12 月 9 日データカットオフ）

	本薬群	化学療法群
例数	205	97
イベント数 (%)	163 (79.5)	71 (73.2)
中央値 [95%CI] (カ月)	7.03 [5.68, 8.31]	4.17 [2.79, 4.27]
ハザード比 [95%CI] ^{*1}	0.58 [0.43, 0.80]	
p 値 (片側) ^{*2}	0.0005	

*1：手術不能又は再発乳癌に対する化学療法歴（あり、なし）、HR（陽性、陰性）を層別因子とした層別 log-rank 検定の検定統計量に基づき算出、*2：手術不能又は再発乳癌に対する化学療法歴（あり、なし）、HR（陽性、陰性）を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準（片側）0.025

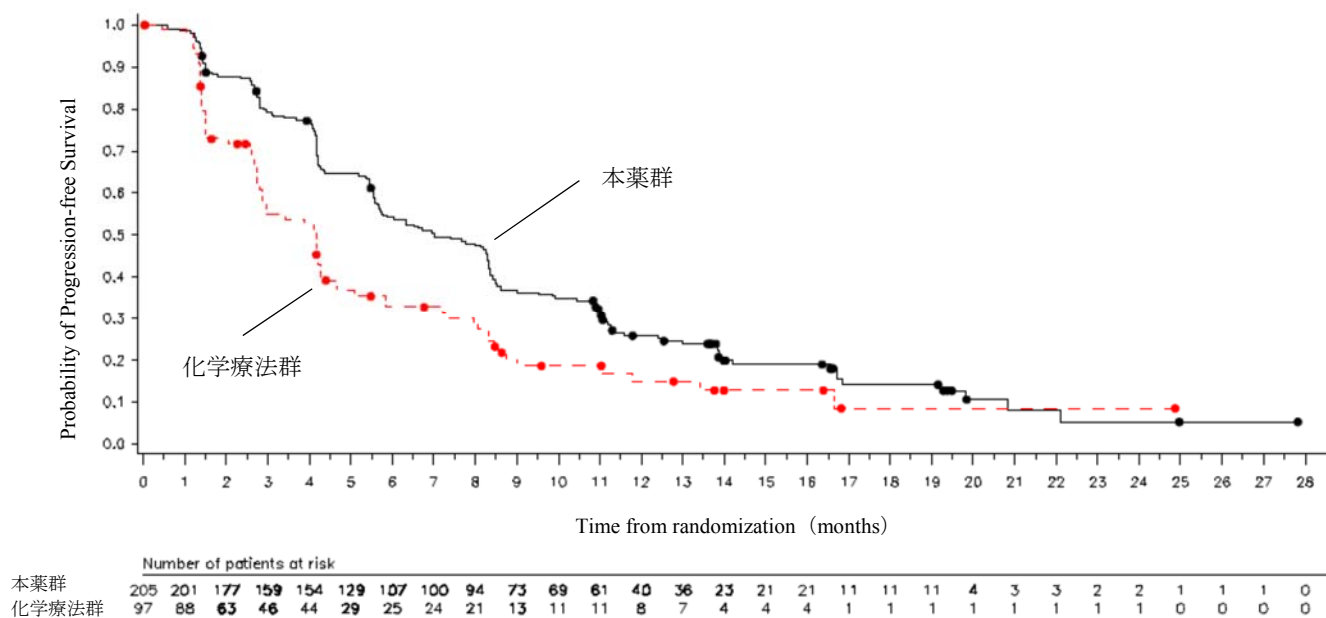


図1 PFSの主要解析時のKaplan-Meier曲線（BICR判定、FAS、2016年12月9日データカットオフ）

⁷⁾ 無作為化から二次進行（2回目の疾患進行）又は死亡までの期間。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、本薬群 4/205 例（2.0%）、化学療法群 2/91 例（2.2%）に認められた。疾患進行による死亡例（本薬群 3 例、化学療法群 2 例）を除く患者の死因は、本薬群で敗血症 1 例であり、治験薬との因果関係が否定された。

7.2 参考資料

7.2.1 臨床薬理試験

進行固形癌患者を対象とした以下の臨床薬理試験 1 試験が提出された。治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 1 例に認められ、死因は疾患進行であり、治験薬との因果関係は否定された。

7.2.1.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.2.3 : D081BC00002 試験＜2015 年 6 月～2017 年 4 月＞）

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な臨床試験は、生殖細胞系列の *BRCA* 遺伝子変異（病的変異又は病的変異疑い）陽性かつ *HER2* 陰性であり、化学療法歴を有する手術不能又は再発乳癌患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験（OlympiAD 試験）であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。なお、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号）、「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」について」（平成 24 年 9 月 5 日付け事務連絡）等に基づき、OlympiAD 試験における全体集団と日本人集団との間での一貫性の観点から検討した。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、生殖細胞系列の *BRCA* 遺伝子変異（病的変異又は病的変異疑い）陽性かつ *HER2* 陰性であり、化学療法歴を有する手術不能又は再発乳癌患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対照群の設定について

申請者は、OlympiAD 試験の対照群の設定理由について、以下のように説明している。

OlympiAD 試験の計画時点における NCCN ガイドライン（v.1.2013）等において、OlympiAD 試験の対象とされた乳癌患者に対しては、カペシタビン、ビンOREルビン及びエリブリンによる治療が選択肢とされていたことを考慮し、当該試験の対照群では、治験担当医師がカペシタビン、ビンOREルビン及びエリブリンのいずれかを選択する設定とした。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、OlympiAD 試験における主要評価項目として BICR 判定による PFS を設定したことの適切性について、以下のように説明している。

手術不能又は再発乳癌患者において、PFS を延長することは腫瘍増悪までの期間を延長させることにより、疾患進行に伴う臨床症状の悪化を遅らせることが期待でき、臨床的意義があると考えられることから、当該試験の主要評価項目として PFS を設定したことは適切であったと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

手術不能又は再発乳癌患者に対する治療は延命を期待して施行されるものであることから、OlympiAD 試験での有効性評価にあたっては、OS を主要評価項目とすることが適切であったと考える。しかしながら、手術不能又は再発乳癌患者において、PFS が延長することには効果の大きさ等によっては一定の臨床的意義があると考え、主要評価項目とされた PFS の結果に加えて OS の結果も含めて、OlympiAD 試験における本薬の有効性評価を総合的に行う必要があると判断した。

7.R.2.3 有効性の評価結果について

OlympiAD 試験において主要評価項目とされた BICR 判定による PFS について、化学療法群に対する本薬群の優越性が示された (7.1.1.1 参照)。なお、化学療法群で選択された各薬剤 (カペシタビン、エリブリン又はビノレルビン) に対する本薬の PFS のハザード比 [95%CI] はそれぞれ 0.62 [0.40, 0.97]、0.48 [0.29, 0.81] 及び 0.49 [0.23, 1.04] であり、対照群で選択された薬剤間で本薬の有効性評価に及ぼす影響は認められなかった。

また、副次評価項目とされた PFS2 及び OS について、中間解析における化学療法群に対する本薬群のハザード比 [95%CI] はそれぞれ 0.57 [0.40, 0.83] (層別 log-rank 検定、p 値 (片側) = 0.0017、有意水準 (片側) 0.004) 及び 0.90 [0.63, 1.29] (層別 log-rank 検定、p 値 (片側) = 0.2833、有意水準 (片側) 0.009) であり、PFS2 については統計学的な有意差が認められた一方、OS については事前に規定された有意水準を下回らなかった。

20 年 月 日をデータカットオフ日として OS の最終解析が実施され、OS の解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 3 及び図 2 のとおりであった。

表 3 OS の最終解析結果 (FAS、20 年 月 日データカットオフ)

	本薬群	化学療法群
例数	205	97
イベント数 (%)	130 (63.4)	62 (63.9)
中央値 [95%CI] (カ月)	19.3 [17.2, 21.6]	17.1 [13.9, 21.9]
ハザード比 [95%CI] *1	0.90 [0.66, 1.23]	
p 値 (片側) *2	0.2566	

*1：手術不能又は再発乳癌に対する化学療法歴 (あり、なし)、HR (陽性、陰性) を層別因子とした層別 log-rank 検定の検定統計量に基づき算出、*2：転移性乳癌に対する化学療法 (あり、なし)、HR (陽性、陰性) を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準 (片側) 0.0225

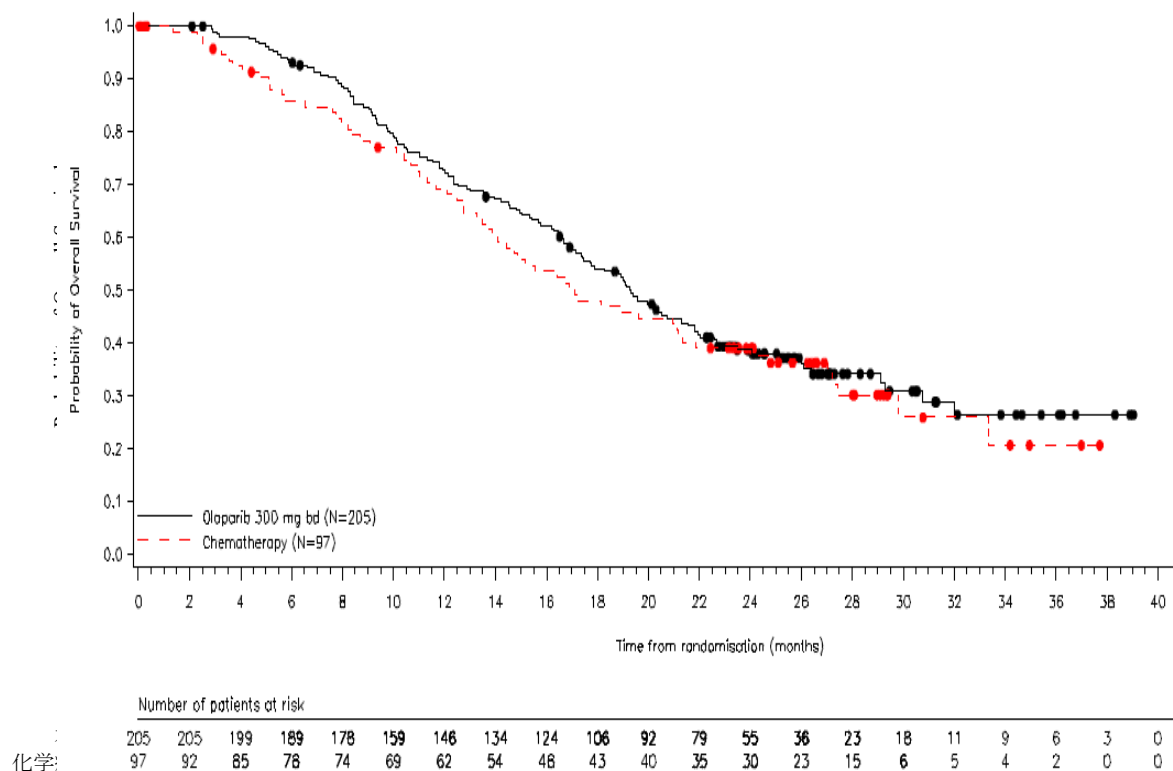


図2 OSの最終解析時のKaplan-Meier曲線（FAS、2016年12月9日データカットオフ）

また、OlympiAD 試験の日本人集団における BICR 判定による PFS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 4 及び図 3 のとおりであった。

表 4 日本人集団における PFS の主要解析結果（BICR 判定、FAS、2016 年 12 月 9 日データカットオフ）

	本薬群	化学療法群
例数	15	9
イベント数 (%)	11 (73.3)	7 (77.8)
中央値 (カ月)	5.68	4.27
ハザード比 [95%CI] *	0.45 [0.15, 1.32]	

*：層別調整していない log-rank 検定統計量に基づき算出

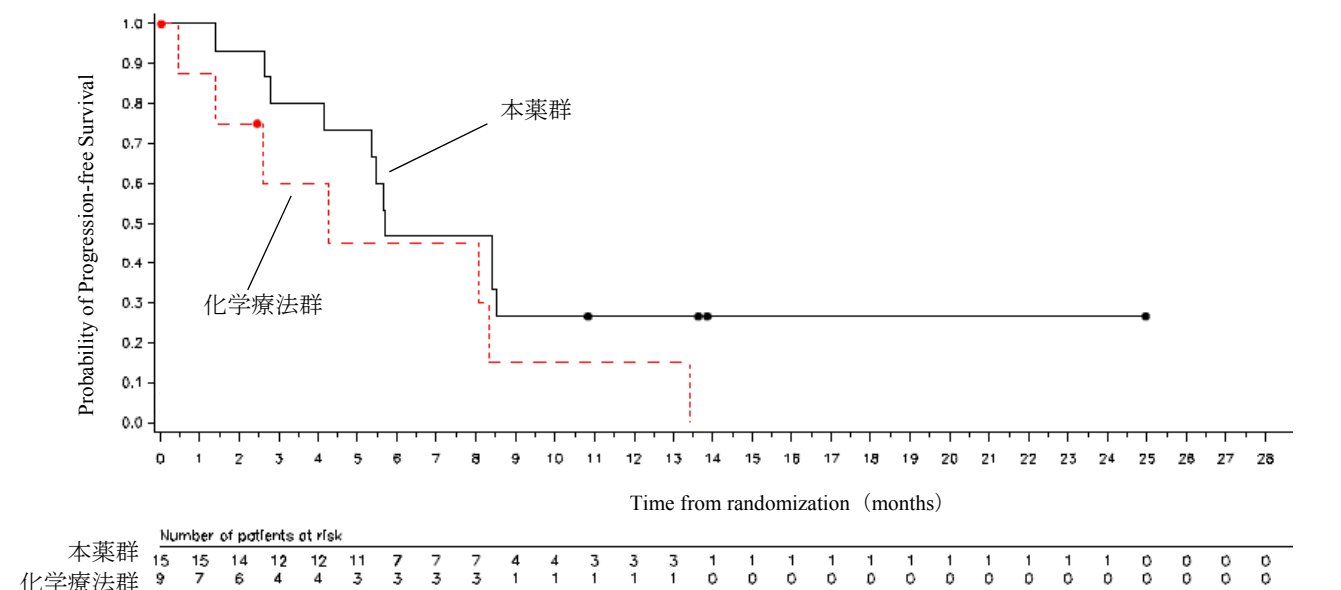


図3 日本人患者における PFS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線 (BICR 判定、FAS、2016 年 12 月 9 日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の理由等から、生殖細胞系列の *BRCA* 遺伝子変異（病的変異又は病的変異疑い）陽性かつ *HER2* 陰性であり、化学療法歴を有する手術不能又は再発乳癌患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

- OlympiAD 試験における主要評価項目とされた BICR 判定による PFS について、化学療法群に対する本薬群の優越性が示され、かつ得られた PFS の延長効果の大きさは臨床的に意義があるものであったこと。
- OlympiAD 試験の OS の結果について、化学療法群と比較して本薬群で短縮される傾向は認められなかったこと。
- 上記の日本人集団の PFS の解析結果について、全体集団と同様の結果が得られたこと。

7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、生殖細胞系列の *BRCA* 遺伝子変異（病的変異又は病的変異疑い）陽性かつ *HER2* 陰性であり、化学療法歴を有する手術不能又は再発乳癌患者に対して本薬投与時に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時に注意が必要と判断された事象（骨髄抑制、ILD 及び二次性悪性腫瘍）（「平成 29 年 11 月 13 日付け審査報告書 リムパーザ錠 100 mg、同錠 150 mg」参照）であり、本薬の使用にあたってはこれらの有害事象の発現に注意する必要があると考える。

また、機構は、本薬の使用にあたっては上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、生殖細胞系列の *BRCA* 遺伝子変異（病的変異又は病的変異疑い）陽性かつ *HER2* 陰性であり、化学療法歴を有する手術不能又は再発乳癌患者においても本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、OlympiAD 試験において認められた本薬の安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて以下のとおり説明している。

OlympiAD 試験における、安全性の概要は表 5 のとおりであった。

表 5 安全性の概要 (OlympiAD 試験)		
	例数 (%)	
	本薬群 205 例	化学療法群 91 例
全有害事象	199 (97.1)	88 (96.7)
Grade 3 以上の有害事象	75 (36.6)	46 (50.5)
死亡に至った有害事象	1 (0.5)	1 (1.1)
重篤な有害事象	32 (15.6)	16 (17.6)
投与中止に至った有害事象	10 (4.9)	7 (7.7)
休薬に至った有害事象	72 (35.1)	25 (27.5)
減量に至った有害事象	52 (25.4)	28 (30.8)

OlympiAD 試験において、化学療法群と比較して本薬群で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、悪心（本薬群 119 例 (58.0%)、化学療法群 32 例 (35.2%)、以下、同順）、貧血（81 例 (39.5%)、23 例 (25.3%)）、嘔吐（61 例 (29.8%)、14 例 (15.4%)）、疲労（59 例 (28.8%)、21 例 (23.1%)）及び咳嗽（35 例 (17.1%)、6 例 (6.6%)）であった。化学療法群と比較して本薬群で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、貧血（32 例 (15.6%)、4 例 (4.4%)）であった。化学療法群と比較して本薬群で発現率が 5%以上高かった休薬に至った有害事象は、貧血（30 例 (14.6%)、2 例 (2.2%)）であった。化学療法群と比較して本薬群で発現率が 5%以上高かった減量に至った有害事象は、貧血（28 例 (13.7%)、1 例 (1.1%)）であった。化学療法群と比較して本薬群で発現率が 5%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

また、申請者は、乳癌と既承認の効能・効果（卵巣癌）との間での本薬の安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

OlympiAD 試験の本薬群において認められた有害事象について、白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (SOLO2 試験) の本薬群における発現状況と比較した結果は、表 6 のとおりであった。

表 6 乳癌患者及び卵巣癌患者の安全性の概要		
	例数 (%)	
	乳癌 205 例	卵巣癌 195 例
全有害事象	199 (97.1)	192 (98.5)
Grade 3 以上の有害事象	75 (36.6)	72 (36.9)
死亡に至った有害事象	1 (0.5)	
重篤な有害事象	32 (15.6)	35 (17.9)
投与中止に至った有害事象	10 (4.9)	21 (10.8)
休薬に至った有害事象	72 (35.1)	88 (45.1)
減量に至った有害事象	52 (25.4)	49 (25.1)

卵巣癌患者と比較して乳癌患者で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、白血球数減少（乳癌 33 例 (16.1%)、卵巣癌：11 例 (5.6%)）であった。卵巣癌患者と比較して乳癌患者で発現率が 5%

以上高かった Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

申請者は、卵巣癌患者と比較して乳癌患者で白血球数減少の発現率が高かった理由について、以下のよう説明している。

有害事象として報告されたか否かにかかわらず OlympiAD 試験及び SOLO2 試験における白血球数の臨床検査値の推移を検討した結果、全 Grade の白血球数減少は、OlympiAD 試験及び SOLO2 試験でそれぞれ 70.6%及び 68.7%の患者に認められた。以上から、卵巣癌患者と乳癌患者の間で白血球数減少の発現リスクに明確な差異はなく、治験担当医師が白血球数減少を有害事象として報告したか否かが当該事象の発現率に差異が生じた理由と考える。

さらに、申請者は、本薬の安全性の国内外差について、OlympiAD 試験の本薬群の成績を基に、以下のよう説明している。

OlympiAD 試験の本薬群における、日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は表 7 のとおりであった。

	表 7 安全性の概要 (OlympiAD 試験)	
	例数 (%)	
	日本人患者 15 例	外国人患者 190 例
全有害事象	15 (100)	184 (96.8)
Grade 3 以上の有害事象	8 (53.3)	67 (35.3)
死亡に至った有害事象	0	1 (0.5)
重篤な有害事象	3 (20.0)	29 (15.3)
投与中止に至った有害事象	0	10 (5.3)
休薬に至った有害事象	6 (40.0)	66 (34.7)
減量に至った有害事象	4 (26.7)	48 (25.3)

OlympiAD 試験の本薬群において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、悪心（日本人患者：11 例（73.3%）、外国人患者：108 例（56.8%）、以下、同順）、下痢（7 例（46.7%）、35 例（18.4%））、食欲減退（6 例（40.0%）、27 例（14.2%））、倦怠感（6 例（40.0%）、1 例（0.5%））、頭痛（5 例（33.3%）、36 例（18.9%））、白血球数減少（5 例（33.3%）、28 例（14.7%））、鼻咽頭炎（5 例（33.3%）、10 例（5.3%））、発熱（4 例（26.7%）、25 例（13.2%））、好中球数減少（4 例（26.7%）、19 例（10.0%））、味覚異常（4 例（26.7%）、15 例（7.9%））、口内炎（4 例（26.7%）、11 例（5.8%））、AST 増加（3 例（20.0%）、16 例（8.4%））、脱毛症（2 例（13.3%）、4 例（2.1%））及び腹部不快感（2 例（13.3%）、1 例（0.5%））であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少（2 例（13.3%）、8 例（4.2%））、大腸菌性菌血症（1 例（6.7%）、0 例）、腎盂腎炎（1 例（6.7%）、0 例）、水腎症（1 例（6.7%）、0 例）及び大動脈瘤（1 例（6.7%）、0 例）であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象は、腎盂腎炎（1 例（6.7%）、0 例）、関節痛（1 例（6.7%）、0 例）及び大動脈瘤（1 例（6.7%）、0 例）であった。外国人患者と比較して、日本人患者で発現率が 5%以上高かった休薬に至った有害事象は、貧血（3 例（20.0%）、27 例（14.2%））、白血球数減少（2 例（13.3%）、6 例（3.2%））、好中球数減少（2 例（13.3%）、5 例（2.6%））、悪心（1 例（6.7%）、3 例（1.6%））、口内炎（1 例（6.7%）、0 例）、関節痛（1 例（6.7%）、0 例）及び大動脈瘤（1 例（6.7%）、0 例）であ

った。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が5%以上高かった減量に至った有害事象は、貧血（3例（20.0%）、25例（13.2%））及び好中球数減少（2例（13.3%）、2例（1.1%））であった。外国人患者と比較して、日本人患者で発現率が5%以上高かった死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

OlympiAD 試験において、化学療法群と比較して本薬群で発現率が高かった有害事象が認められたものの、いずれも本薬の既知の有害事象であった。また、卵巣癌患者と比較して乳癌患者で発現率が高い有害事象は白血球数減少のみであり、Grade 3 以上の有害事象の発現率に明らかな差異はないことを考慮すると、乳癌患者に対して本薬を投与する際に、新たに注意すべき安全性上の問題はなく、乳癌患者においても本薬は忍容可能と判断した。なお、卵巣癌患者と比較して乳癌患者で白血球数減少の発現率が高かったことに関する上記の申請者の説明について、SOLO2 試験及び OlympiAD 試験では血液検査の間隔に差異があること⁸⁾等を考慮すると推測の域に留まり、本薬投与による白血球数減少のリスクについて引き続き情報収集する必要があると判断した。

また、日本人の乳癌患者に対する本薬の投与経験は限られているものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象の大部分は Grade 2 以下であり、日本人患者において特に注意を要する有害事象は認められないと判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は「BRCA 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発乳癌」と設定されていた。また、本薬に係る効能・効果に関連する使用上の注意の項については、以下の旨が設定されていた。

- HER2 陽性の患者における有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の術前・術後療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 術前・術後療法又は転移乳癌に対する治療として化学療法を施行後の患者を対象とすること。
- BRCA 遺伝子変異を有することが確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された検査方法を用いて測定すること。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、効能・効果に関連する使用上の注意の項で以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「がん化学療法歴のある BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌」と設定することが適切であると判断した。

- 本薬の手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある患者を対象とすること。
- 承認された体外診断薬等を用いた検査により、生殖細胞系列の BRCA 遺伝子変異（病的変異又は病的変異疑い）を有することが確認された患者に投与すること。

⁸⁾ OlympiAD 試験では第 1、8、15、22 日目及び 22 日目以降は Q3W、SOLO2 試験では第 1、8、15、22、29 日目及び 29 日目以降は 72 週目まで 4 週間間隔、72 週目以降は 12 週間間隔で血液検査が実施された。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について

国内外の診療ガイドラインにおける、手術不能又は再発乳癌に対する本薬の記載内容については以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (v.4.2017) :
BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌に対する治療選択肢の一つとして推奨される。
- 米国 NCI-PDQ (2017 年 10 月 13 日版) :
OlympiAD 試験の結果、化学療法群と比較して本薬群で PFS の有意な延長が認められた。
- 国内診療ガイドライン (2015 年版) :
BRCA 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発乳癌患者 (54 例) を対象とした第 I / II 相試験の結果、本薬投与による奏効率は 41%であった。また、トリプルネガティブ乳癌⁹⁾ (26 例) を対象とした第 II 相試験において本薬投与による奏効例は認められなかった。

機構は、手術不能又は再発乳癌における本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

OlympiAD 試験の結果、生殖細胞系列の BRCA 遺伝子変異 (病的変異又は病的変異疑い) 陽性かつ HER2 陰性であり、化学療法歴 (アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及びタキサン系抗悪性腫瘍剤) を有する手術不能又は再発乳癌患者に対して本薬の臨床的有用性が示されたことから、本薬は OlympiAD 試験の対象患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

以上より、添付文書の臨床成績の項に OlympiAD 試験の対象患者に関する詳細な情報 (アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及びタキサン系抗悪性腫瘍剤の治療歴を有する患者であったこと等) を記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「BRCA 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発乳癌」と設定した。

- HER2 陽性の患者における有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の術前・術後療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 術前・術後療法又は転移乳癌に対する治療として化学療法を施行後の患者を対象とすること。「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、OlympiAD 試験の対象患者は、化学療法歴のある患者であることから、本薬の投与対象ががん化学療法歴のある患者である旨に関しては少なくとも効能・効果において明確にする必要があると判断した。

また、本邦において乳癌に係る適応でこれまでに承認された抗悪性腫瘍剤の効能・効果では投与対象が「HER2 陰性」である場合であっても「HER2 陰性」は明記されていなかった。しかしながら、OlympiAD 試験の対象患者は HER2 陰性の患者であり、また、国内外の診療ガイドラインでは、乳癌の治療体系が、

⁹⁾ HR 陰性かつ HER2 陰性の乳癌。

HER2 が陽性か陰性かによって明確に区別され、HER2 の発現状況別の治療体系が医療現場において広く受け入れられていること等を考慮すると、本薬の投与対象が HER2 陰性の患者であることについても本薬の効能・効果において明確にすることがより適切であると判断した。

以上より、本薬の効能・効果を「がん化学療法歴のある BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌」と設定し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において下記の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

- 本薬の手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある患者を対象とすること。

なお、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行う必要がある旨については、特記して注意喚起すべき内容はないことから、設定する必要ないと判断した。

7.R.4.2 生殖細胞系列の BRCA 遺伝子変異（病的変異又は病的変異疑い）検査について

申請者は、本薬の適応患者の選択するために行う生殖細胞系列の BRCA 遺伝子変異（病的変異又は病的変異疑い）検査について、以下のように説明している。

OlympiAD 試験では、生殖細胞系列の BRCA 遺伝子変異の有無を確認し、変異が認められた場合にはデータベースに登録された情報を基に 5 つのバリエント分類カテゴリー（①「病的変異」、②「病的変異疑い」、③「VUS」、④「遺伝子多型の可能性」又は⑤「遺伝子多型」）のいずれかに分類され、①又は②に該当する遺伝子変異を有している（陽性）患者が組入れ可能とされた（7.1.1.1 参照）。当該データベース（本薬のコンパニオン診断薬等として用いる予定である「BRACAnalysis 診断システム」（6.1.1 参照）でも同様）では、最新の科学的知見が利用可能となるよう、文献検索によりバリエントの臨床的意義に関する科学的知見が逐次収集され、新たに認められたバリエントの分類及び既知のバリエントの再分類によって継続的に変更が行われるため、BRCA 遺伝子変異（病的変異又は病的変異疑い）陽性の定義が OlympiAD 試験の実施時の定義から変更される可能性がある。ただし、当該変更は、遺伝子の構造・機能の解析を含め十分な文献の収集等を行った上で、Myriad 社で定められた手順に従って行われること等を考慮すると、「BRACAnalysis 診断システム」のデータベースの変更が本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響はないと考えることから、「BRACAnalysis 診断システム」をコンパニオン診断薬等として用いて生殖細胞系列の BRCA 遺伝子変異（病的変異又は病的変異疑い）の判定を行うことが適切であると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において下記の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

- 承認された体外診断薬等を用いた検査により、生殖細胞系列の BRCA 遺伝子変異（病的変異又は病的変異疑い）を有することが確認された患者に投与すること。

なお、生殖細胞系列の BRCA 遺伝子変異（病的変異又は病的変異疑い）陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌に対する本薬の臨床的有用性を担保するにあたって「BRACAnalysis 診断システム」のデ

データベースの変更内容は重要な情報であることから、当該変更内容等については製造販売後においても定期的に機構が確認することとなっている（「平成 30 年 2 月 8 日付け審査報告書 BRACAnalysis 診断システム」参照）。

7.R.5 用法・用量について

本申請において設定されていた用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項は既承認の内容と同一であった。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項について、本申請において変更する必要はないと判断した。

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、生殖細胞系列のBRCA遺伝子変異（病的変異又は病的変異疑い）陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌に対する本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

本薬の PK 及び PPK 解析の結果等（「平成 29 年 11 月 13 日付け審査報告書 リムパーザ錠 100 mg、同錠 150 mg」）を基に、OlympiAD 試験における本薬の用法・用量を、本薬 300 mg を BID で経口投与と設定した。その結果、生殖細胞系列の BRCA 遺伝子変異（病的変異又は病的変異疑い）陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬単独投与の臨床的有用性が認められたことから、OlympiAD 試験における設定に基づき、本薬の申請用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項における注意喚起を設定した。

また、現時点において、本薬を他の抗悪性腫瘍剤と併用した際の臨床的有用性を示した臨床試験成績は得られておらず、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は推奨できないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された生殖細胞系列の BRCA 遺伝子変異（病的変異又は病的変異疑い）陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした全例調査方式の製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の安全性検討事項については、OlympiAD 試験における有害事象の発現状況等を考慮し、既承認の効能・効果（卵巣癌）の製造販売後調査における安全性検討事項と同一の事象である骨髄抑制、ILD、二次性悪性腫瘍、胚・胎児毒性及び腎機能障害患者への投与を設定した。

調査予定症例数については、OlympiAD 試験における、本調査の安全性検討事項として設定する事象の発現状況等を考慮し、300 例と設定した。

観察期間については、OlympiAD 試験において、本調査の安全性検討事項として設定する事象の大部分が本薬投与開始後 1 年以内に初回発現が認められていることから、本薬投与開始後 1 年間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人の生殖細胞系列の *BRCA* 遺伝子変異（病的変異又は病的変異疑い）陽性かつ *HER2* 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に本薬を投与した際の安全性情報は限られていることから、製造販売後調査を実施し、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。ただし、本薬の安全性プロファイルについて、白血球数減少の発現状況を除き、生殖細胞系列の *BRCA* 遺伝子変異（病的変異又は病的変異疑い）陽性かつ *HER2* 陰性の手術不能又は再発乳癌と既承認の効能・効果との間に明確な差異が認められなかったこと（7.R.3.1 参照）等を考慮すると、本調査を全例調査方式の製造販売後調査とする必要性は低いと判断した。

本調査の安全性検討事項については、OlympiAD 試験の本薬群において白血球数減少及び貧血の発現率が高く、加えて既承認の効能・効果と比較して乳癌患者で白血球数減少の発現率が高かったこと（7.R.3.1 参照）を考慮し、骨髄抑制を設定することが適切であると判断した。

調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の発現状況を考慮した上で再検討する必要があると判断した。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.3.1 国際共同第Ⅲ相試験（OlympiAD 試験）

有害事象は、本薬群で 199/205 例（97.1%）、化学療法群で 88/91 例（96.7%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬群で 177/205 例（86.3%）、化学療法群で 74/91 例（81.3%）に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は表 8 のとおりであった。

表 8 いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver19.1)	例数 (%)			
	本薬群 205 例		化学療法群 91 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	199 (97.1)	75 (36.6)	88 (96.7)	46 (50.5)
胃腸障害				
悪心	119 (58.0)	0	32 (35.2)	1 (1.1)
嘔吐	61 (29.8)	0	14 (15.4)	1 (1.1)
下痢	42 (20.5)	1 (0.5)	20 (22.0)	0
血液及びリンパ系障害				
貧血	81 (39.5)	32 (15.6)	23 (25.3)	4 (4.4)
好中球減少症	37 (18.0)	11 (5.4)	28 (30.8)	12 (13.2)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	59 (28.8)	6 (2.9)	21 (23.1)	1 (1.1)
神経系障害				
頭痛	41 (20.0)	2 (1.0)	14 (15.4)	2 (2.2)
臨床検査				
白血球数減少	33 (16.1)	7 (3.4)	19 (20.9)	9 (9.9)
皮膚及び皮下組織障害				
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.5)	0	19 (20.9)	2 (2.2)

重篤な有害事象は、本薬群で 32/205 例（15.6%）、化学療法群で 16/91 例（17.6%）に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で貧血 5 例（2.4%）、呼吸困難及び発熱各 3 例（1.5%）、好中球数減少及び血小板数減少各 2 例（1.0%）、化学療法群で貧血及び発熱性好中球減少症

各 2 例（2.2%）であった。このうち、本薬群の貧血 5 例、好中球数減少及び血小板数減少各 1 例、化学療法群の貧血及び発熱性好中球減少症各 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 10/205 例（4.9%）、化学療法群で 7/91 例（7.7%）に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で貧血 4 例（2.0%）、血小板数減少 2 例（1.0%）、化学療法群で貧血 2 例（2.2%）であった。このうち、本薬群の貧血 4 例、血小板数減少 1 例、化学療法群の貧血 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.2 海外第 I 相試験（D081BC00002 試験）

7.3.2.1 コホート 1

7.3.2.1.1 PK 検討期

有害事象は 11/20 例（55.0%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 9/20 例（45.0%）に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は、悪心 4 例（20.0%）、白血球減少症、貧血及び血小板減少症各 3 例（15.0%）、嘔吐 2 例（10.0%）であった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.2.1.2 継続投与期

有害事象は 18/19 例（94.7%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 17/19 例（89.5%）に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、白血球減少症及び好中球減少症各 8 例（42.1%）、貧血 7 例（36.8%）、疲労 5 例（26.3%）、悪心及び ALT 増加各 4 例（21.1%）であった。

重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 1/19 例（5.3%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は貧血 1 例（5.3%）であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.2.2 コホート 2

7.3.2.2.1 PK 検討期

有害事象は、本薬単独投与時で 8/16 例（50.0%）、PTX との併用投与時で 16/16 例（100%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬単独投与時で 2/16 例（12.5%）、PTX との併用投与時で 15/16 例（93.8%）に認められた。各投与時で発現率が 20%以上の有害事象は、PTX との併用投与時で好中球減少症 14 例（87.5%）、白血球減少症 12 例（75.0%）、脱毛症 9 例（56.3%）、疲労 8 例（50.0%）、貧血 6 例（37.5%）、悪心 5 例（31.3%）、筋肉痛 4 例（25.0%）であった。

重篤な有害事象は、PTX との併用投与時で 4/16 例（25.0%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、PTX との併用投与時で好中球減少症 3 例（18.8%）、肝損傷 1 例（6.3%）であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬単独投与時で 1/16 例（6.3%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬単独投与時で ALT 増加及び AST 増加各 1 例（6.3%）であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.2.2.2 継続投与期

有害事象は、本薬単独投与時で 2/2 例（100%）、PTX との併用投与時で 15/15 例（100%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬単独投与時で 1/2 例（50.0%）、PTX との併用投与時で 14/15 例（93.3%）に認められた。各投与時で 3 例以上に認められた有害事象は、PTX との併用投与時で白血球減少症 15 例（100%）、好中球減少症 14 例（93.3%）、神経毒性 8 例（53.3%）、貧血 7 例（46.7%）、上気道感染、筋肉痛及び ALT 増加各 5 例（33.3%）、嘔吐及び AST 増加各 4 例（26.7%）、口腔内潰瘍形成及び関節痛各 3 例（20.0%）であった。

重篤な有害事象は、PTX との併用投与時で 1/15 例（6.7%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、PTX との併用投与時で好中球減少症 1 例（6.7%）であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目のがん化学療法歴のある *BRCA* 遺伝子変異陽性かつ *HER2* 陰性の手術不能又は再発乳癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、がん化学療法歴のある *BRCA* 遺伝子変異陽性かつ *HER2* 陰性の手術不能又は再発乳癌に対する治療選択肢の一つとして臨床的意義があると考ええる。また、機構は、効能・効果等についてはさらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告（2）

平成 30 年 5 月 11 日

申請品目

[販 売 名] リムパーザ錠 100 mg、同錠 150 mg
[一 般 名] オラパリブ
[申 請 者] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 3 月 6 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、審査報告（1）の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、生殖細胞系列の *BRCA* 遺伝子変異（病的変異又は病的変異疑い）陽性かつ *HER2* 陰性であり、化学療法歴を有する手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（OlympiAD 試験）において、主要評価項目とされた RECIST ver1.1 に基づく BICR 判定による PFS について、医師が選択した化学療法群に対する本薬群の優越性が示されたことから、当該患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告（1）の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、生殖細胞系列の *BRCA* 遺伝子変異（病的変異又は病的変異疑い）陽性かつ *HER2* 陰性であり、化学療法歴を有する手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬投与時に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果の承認時に本薬投与に伴う特徴的な有害事象と判断した事象（骨髄抑制、ILD 及び二次性悪性腫瘍）であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に特に注意する必要があると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、生殖細胞系列の *BRCA* 遺伝子変異（病的変異又は病的変異疑い）陽性かつ *HER2* 陰性であり、化学療法歴を有する手術不能又は再発乳癌患者においても本薬は忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、効能・効果に関連する使用上の注意の項で以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「がん化学療法歴のある *BRCA* 遺伝子変異陽性かつ *HER2* 陰性の手術不能又は再発乳癌」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 本薬の手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある患者を対象とすること。
- 承認された体外診断薬等を用いた検査により、生殖細胞系列の *BRCA* 遺伝子変異（病的変異又は病的変異疑い）を有することが確認された患者に投与すること。

専門協議において、専門委員からは、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 手術可能な乳癌患者に対して手術の前後に実施される薬物療法は、手術の補助として行われる治療法ではなく、乳癌の根治を目指すために必須な治療として行われるものであり、「手術の補助療法」といった表現の使用について検討すべきである。

機構の考察した内容は、以下のとおりである。

乳癌に係る既承認の効能・効果に関連する使用上の注意の項では従来から「手術の補助療法」といった表現を使用しており、「手術の補助療法」といった表現をした場合でも本薬の適正使用において特段の問題はないと考える。一方で、上記の専門委員の意見に加えて、現在の本邦の国内診療ガイドラインでも「補助」という表現が使用されていないことを考慮すると、下記のような表現で注意喚起することがより適切であると判断した。

- 本薬の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。

以上より、機構は、効能・効果のがん化学療法歴のある *BRCA* 遺伝子変異陽性かつ *HER2* 陰性の手術不能又は再発乳癌」と設定した上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項を以下のように変更するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 本薬の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある患者を対象とすること。
- 承認された体外診断薬等を用いた検査により、生殖細胞系列の *BRCA* 遺伝子変異（病的変異又は病的変異疑い）を有することが確認された患者に投与すること。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する使用上の注意の項で以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を申請どおり「通常、成人にはオラパリブとして 300 mg を 1 日 2 回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することが適切であると判断した。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- 100 mg 錠と 150 mg 錠の生物学的同等性は示されていないため、300 mg を投与する際には 100 mg 錠を使用しないこと。
- 副作用発現時の用量調節基準。
- 腎機能障害のある患者では、本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。
- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された生殖細胞系列の *BRCA* 遺伝子変異（病的変異又は病的変異疑い）陽性かつ *HER2* 陰性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした全例調査方式の、調査予定症例数 300 例、観察期間 1 年間の製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告(1)の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、全例調査方式の製造販売後調査として実施する必要はないものの、安全性検討事項として骨髄抑制を設定した製造販売後調査を実施する必要があると判断した。

また、調査予定症例数及び観察期間については、OlympiAD 試験における骨髄抑制の発現状況を考慮した上で再検討する必要があると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の検討を踏まえ、本調査の実施計画を再検討するよう指示し、申請者は以下のように回答した。

- 安全性検討事項については、骨髄抑制を設定する。
- 調査予定症例数については、OlympiAD 試験における骨髄抑制の発現状況を考慮し、再検討した結果、90 例と設定する。
- 観察期間については、OlympiAD 試験における骨髄抑制の発現状況を考慮し、再検討した結果、1 年と設定する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表 9 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 10 及び 11 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 9 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
- 骨髄抑制 - ILD	- 二次性悪性腫瘍 - 胚・胎児毒性 - 腎機能障害患者への投与	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

今般の一変申請において変更なし

表 10 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
- 市販直後調査（白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法） - 市販直後調査（がん化学療法歴のある <u>BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌</u>） - 白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌患者を対象とした使用成績調査（全例調査） <u>がん化学療法歴のある BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした使用成績調査</u> - BRCA 遺伝子変異陽性の白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌患者を対象とした製造販売後臨床試験（SOLO2 試験の継続試験） - BRCA 遺伝子変異陽性の白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌患者を対象とした製造販売後臨床試験（拡大治験*の継続試験） - 生殖細胞系列の <u>BRCA 遺伝子変異（病的変異又は病的変異疑い）陽性かつ HER2 陰性であり、がん化学療法歴のある手術不能又は再発乳癌患者を対象とした製造販売後臨床試験（OlympiAD 試験の継続試験）</u>	該当なし	- 市販直後調査による情報提供（白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌） - 市販直後調査による情報提供（がん化学療法歴のある <u>BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌</u>）

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動、*：SOLO2 試験を主たる治験とする人道的見地から実施される治験

表 11 製造販売後調査計画の骨子（案）

目 的	製造販売後の使用実態下における本薬投与時の骨髄抑制の発現状況等を検討すること
調査方法	中央登録方式
対象患者	がん化学療法歴のある <u>BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌</u>
観察期間	1 年間
調査予定症例数	90 例
主な調査項目	安全性検討事項：骨髄抑制 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、ECOG performance status、原疾患に対する前治療歴、既往歴、合併症等）、本薬の投与状況、併用療法等

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから、再審査期間は 10 年と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]（下線部追加）

白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法

がん化学療法歴のある BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌

[用法・用量]（変更なし）

通常、成人にはオラパリブとして 300 mg を 1 日 2 回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告]（変更なし）

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

[禁忌]（変更なし）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する使用上の注意] (下線部追加)

1. 白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法の場合
 - (1) 再発時の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法で奏効が維持されている患者を対象とすること。
 - (2) 臨床試験に組み入れられた患者における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法終了後から再発までの期間 (PFI) 等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
2. がん化学療法歴のある BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌の場合
 - (1) 本剤の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。
 - (2) 本剤の投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある患者を対象とすること。
 - (3) 承認された体外診断薬等を用いた検査により、生殖細胞系列の BRCA 遺伝子変異 (病的変異又は病的変異疑い) を有することが確認された患者に投与すること。

[用法・用量に関連する使用上の注意] (変更なし)

1. 100 mg 錠と 150 mg 錠の生物学的同等性は示されていないため、300 mg を投与する際には 100 mg 錠を使用しないこと。
2. 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、休薬・減量すること。

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度 ^{注)}	処置	再開時の投与量
貧血	ヘモグロビン値が Grade 3 又は 4 の場合	ヘモグロビン値 $\geq$ 9 g/dl に回復するまで最大 4 週間休薬する。	減量せずに投与する。
好中球減少	Grade 3 又は 4 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。	
血小板減少	Grade 3 又は 4 の場合	Grade 1 以下に回復するまで最大 4 週間休薬する。	
上記以外の副作用	Grade 3 又は 4 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。	

注) Grade は NCI-CTCAE ver4.0 に準じる。

3. 腎機能障害のある患者では、本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。
4. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BID	bis in die	1 日 2 回
BICR	blinded independent central review	盲検下の独立中央評価
BRCA 遺伝子	breast cancer susceptibility gene	乳癌感受性遺伝子
CI	confidence interval	信頼区間
CrCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DSB	double strand break	二本鎖切断
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
HER2	human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮増殖因子受容体 2 型
HR	hormone receptor	ホルモン受容体（エストロゲン受容体又はプロゲステロン受容体）
HRR	homologous recombination repair	相同組換え修復
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
ITT	Intent-to-treat	
Ka	absorption rate constant	吸収速度定数
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer	
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	
NCI-ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group	
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query	
OlympiAD 試験		D0819C00003 試験
OS	overall survival	全生存期間
PAR	poly (ADP-ribose)	ポリ (ADP-リボース)
PARP	poly (ADP-ribose) polymerase	ポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼ
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PK/PD	pharmacokinetic/pharmacodynamic	薬物動態/薬力学
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	preferred term	基本語
PTX		パクリタキセル
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間間隔

RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定
SOLO2 試験		D0816C00002 試験
SSB	single strand break	一本鎖切断
S-1		テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤
VUS	variant of uncertain significance	臨床的意義不明のバリエーション
V2/F	apparent volume of distribution of the central compartment	見かけの中央コンパートメント分布容積
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
エリブリン		エリブリンメシル酸塩
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		科学的根拠に基づく乳癌治療ガイドライン 2015 年版（日本乳癌学会編）
ビノレルビン		ビノレルビン酒石酸塩
本薬		オラパリブ